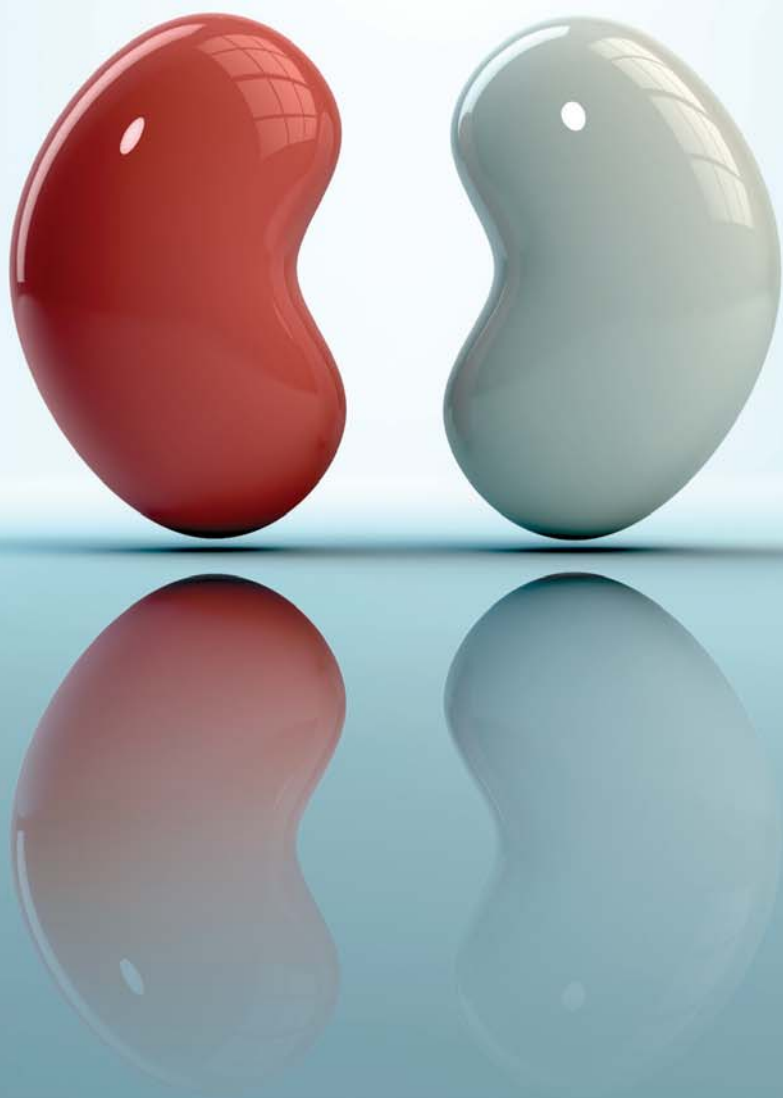




BOLEZNI LEDVIC

Jelka Lindič • Damjan Kovač • Radoslav Kveder • Marko Malovrh • Jernej Pajek • Andreja Aleš Rigler • Andrej Škoberne

TRETJA IZDAJA



BOLEZNI LEDVIC

tretja izdaja

Uredniki: Jelka Lindič
Damjan Kovač
Radoslav Kveder
Marko Malovrh
Jernej Pajek
Andreja Aleš Rigler
Andrej Škoberne

Recenzenta: Andrej Bren
Radovan Hojs

Izdajatelj: Slovensko zdravniško društvo - Slovensko nefrološko društvo in
Univerzitetni klinični center Ljubljana - Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika

Oblikovanje in priprava za tisk: Starling d.o.o., Vrhnika

Slika na naslovnici: Klemen Lazarevič

Patohistološke slike: Dušan Ferluga
Tomaž Rott
Alenka Vizjak
Andrej Cör

Tisk: Tiskarna B&M Povše d.o.o., Ljubljana

Ljubljana, 2014

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

616.61(075.8)

BOLEZNI ledvic / [uredniki] Jelka Lindič ... [et al.] ; [patohistološke slike Dušan Ferluga, Tomaž Rott, Alenka Vizjak]. - 3. izd. - Ljubljana : Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo : Univerzitetni klinični center, Klinični oddelek za nefrologijo, 2014

ISBN 978-961-281-320-8 (Slovensko nefrološko društvo)

1. Lindič, Jelka

COBISS.SI-ID 77338881



PREDGOVOR

Z velikim zadovoljstvom vam predstavljamo novo tretjo dopolnjeno izdajo knjige Bolezni ledvic. Zelo pozitiven odziv bralcev knjige Bolezni ledvic, ki je postopoma nastajala in se dopolnjevala vse od leta 2001, nas je navedel, da smo se odločili knjigo še nadgraditi.

V zadnjih letih je na prav vseh področjih medicine prišlo do številnih novih spoznanj. Potrudili smo se in k sodelovanju pritegnili veliko izkušenih nefrologov in nadarjenih zdravnikov, ki se pretežno ukvarja-jo z ledvičnimi boleznimi, kot tudi strokovnjakov drugih strok, ki so pomembno povezane z nefrologijo.

Nastala je precej obsežnejša knjiga, ki pa smo jo bralcu želeli narediti čim bolj razgibano in prijazno tako po obliki kot po jeziku. Je tudi sodobna, vključuje zadnja spoznanja o patogenezi večine ledvičnih bolezni, pomembne podatke o njihovi epidemiologiji, diagnostične postopke, ki so naravnani tako možnostim v ambulantah kot v bolnišnicah in vključuje najsodobnejša priporočila za zdravljenje ledvičnih bolezni.

Knjiga je uporabna tako za zdravnike na primarnem nivoju, specializante interne medicine in nefrologije, pa tudi za mnoge specialiste internističnih strok. V roke jo bodo lahko vzeli tudi radovednejši študentje, ki bi radi poglobili svoje znanje s tega področja.

Knjige v takšnem obsegu ne bi bilo, če se avtorji, ki smo jih povabili k pisanju, ne bi odzvali z nesebično podporo širjenju in poglobljanju znanja iz nefrologije v slovenskem prostoru. Na tem mestu se vsem avtorjem za njihov velik prispevek iskreno zahvaljujemo.

Uredniki



SEZNAM AVTORJEV

Andreja Aleš Rigler, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Nuša Avguštin, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Doc. dr. Miha Arnol, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Mag. Miha Benedik, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Mag. Pavel Berden, dr. med.

Klinični inštitut za radiologijo
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Mag. Špela Borštnar, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Asist. mag. Jana Brguljan Hitij, dr. med.

Klinični oddelek za hipertenzijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Bolnišnica dr. Petra Držaja
Vodnikova 62, SI-1000 Ljubljana

Prof. dr. Jadranka Buturović Ponikvar, dr. med.

višja svetnica
Klinični oddelek za nefrologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Mag. Primož Dolenc, dr. med.

Klinični oddelek za hipertenzijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Bolnišnica dr. Petra Držaja,
Vodnikova 62, SI-1000 Ljubljana

Akademik prof. dr. Dušan Ferluga, dr. med.

Inštitut za patologijo
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
Korytkova 4, SI-1000 Ljubljana

Dr. Jure Fettich, dr. med.

Klinika za nuklearno medicino
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Doc. dr. Jakob Gubenšek, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Prim. Andrej Guček, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Prof. dr. Mojca Matičič, dr. med.

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1000 Ljubljana

Mag. Matjaž Hafner, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva 2, SI-1000 Ljubljana

Prof. prim. dr. Andrej Kmetec, dr. med.

Klinični oddelek za urologijo
Kirurška klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Doc. dr. Bojan Knap, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Doc. dr. Tomaž Kocjan, dr. med.

Klinični oddelek za endokrinologijo in bolezni presnove
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Prof. dr. Damjan Kovač, dr. med., svetnik

Klinični oddelek za nefrologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Asist. dr. Janko Kovač, dr. med.[†]

Klinični oddelek za nefrologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Prof. dr. Radoslav Kveder, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Doc. dr. Jelka Lindič, dr. med., svetnica

Klinični oddelek za nefrologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Boštjan Leskover, dr. med.

Interni oddelek
Oddelek za dializo
Splošna bolnišnica Trbovlje
Rudarska cesta 9, SI-1420 Trbovlje

Asist. dr. Miha Lučovnik, dr. med.

Klinični oddelek za perinatologijo
Ginekološka klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Šlajmerjeva ulica 4, SI-1000 Ljubljana

Prof. prim. dr. Marko Malovrh, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Doc. dr. Andreja Marn Pernat, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Doc. dr. Alenka Mavri, dr. med.

Klinični oddelek za žilne bolezni
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Asist. dr. Gregor Mlinšek, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Prof. dr. Živa Novak Antolič, upokojena

Klinični oddelek za perinatologijo
Ginekološka klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Šlajmerjeva ulica 3, SI-1000 Ljubljana

Doc. dr. Jernej Pajek, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Prof. dr. Borut Peterlin, dr. med., svetnik

Inštitut za medicinsko genetiko
Ginekološka klinika
Šlajmerjeva 3, SI-1000 Ljubljana

Prof. dr. Rafael Ponikvar, dr. med., višji svetnik

Klinični oddelek za nefrologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Mag. Vladimir Premru, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Mag. Gorazd Rudolf, dr. med.

Inštitut za medicinsko genetiko
Ginekološka klinika
Šlajmerjeva 3, SI-1000 Ljubljana

Andrej Škoberne, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Dr. Breda Škrbinc, dr. med.

Sektor internistične onkologije
Onkološki inštitut Ljubljana
Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana

Asist. dr. Gregor Tratar, dr. med.

Klinični oddelek za žilne bolezni
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Prof. dr. Bojan Tršinar, dr. med.

Klinični oddelek za urologijo
Kirurška klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Znanst. svet. dr. Alenka Vizjak, univ. dipl. biol.

Inštitut za patologijo
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
Korytkova 4, SI-1000 Ljubljana

Željka Večerič Haler, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Asist. prim. Bojan Vujkovač, dr. med.

Center za dializo
Interni oddelek
Splošna bolnišnica Slovenj Gradec
Gospodsvetska 1, SI-2380 Slovenj Gradec

Prof. dr. Samo Zver, dr. med.

Klinični oddelek za hematologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

RECENZENTA**Prof. prim. dr. Andrej Bren, dr. med., višji svetnik**

Klinični oddelek za nefrologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Prof. dr. Radovan Hojs, dr. med., višji svetnik

Klinični oddelek za nefrologijo
Univerzitetni klinični center Maribor
Ljubljanska ulica 5, SI-2000 Maribor



KAZALO

Pristop k bolniku z ledvično boleznijo

Pristop k bolniku z ledvično boleznijo – <i>Radoslav Kveder</i>	21

Preiskavne metode v nefrologiji

Ocena ledvičnega delovanja – <i>Jelka Lindič</i>	31
Preiskave seča – <i>Jelka Lindič, Andrej Škoberne</i>	43
Ultrazvočna in doplerska preiskava ledvic – <i>Jadranka Buturovič Ponikvar</i>	65
Radiološke preiskave v nefrologiji – <i>Pavel Berden</i>	75
Nuklearnomedicinske preiskave v nefrologiji – <i>Jure Fettich</i>	81
Ledvična biopsija – <i>Marko Malovrh</i>	89
Patološka analiza ledvične biopsije in klinično uporabne informacije – <i>Dušan Ferluga</i>	95
Imunoserološke preiskave v nefrologiji – <i>Alenka Vizjak</i>	111
Genetska diagnostika ledvičnih bolezni – <i>Borut Peterlin, Gorazd Rudolf</i>	119

Voda, elektroliti in acidobazno ravnovesje

Motnje v presnovi vode in natrija – <i>Damjan Kovač</i>	129
Motnje v presnovi kalija – <i>Janko Kovač</i>	141
Motnje v presnovi kalcija, fosfata in magnezija – <i>Gregor Mlinšek, Jernej Pajek</i>	151
Presnovna acidoza – <i>Špela Borštnar, Jelka Lindič</i>	171
Presnovna alkalozna – <i>Gregor Mlinšek</i>	181
Edemi in klinična uporaba diuretikov – <i>Jernej Pajek</i>	189

Glomerulne in sistemske bolezni

Prepoznavanje in zdravljenje najpomembnejših glomerulnih bolezni – <i>Radoslav Kveder</i>	201
S protitelesi proti glomerulni bazalni membrani povzročena bolezen – <i>Miha Arnol</i>	249
Sistemski vaskulitis in ledvice – <i>Andreja Aleš Rigler</i>	253
Krioglobulinemija – <i>Jernej Pajek</i>	261
Trombotična trombocitopenična purpura in hemolitično-uremični sindrom – <i>Andreja Marn Pernat</i>	267
Diseminirani plazmocitom, primarna amiloidoza in redkejša bolezni odlaganja – <i>Samo Zver</i>	275
Sladkorna bolezen in ledvice – <i>Jelka Lindič</i>	285

Arterijska hipertenzija in žilne bolezni

Metode merjenja krvnega tlaka – <i>Primož Dolenc</i>	297
Primarna arterijska hipertenzija – <i>Jana Brguljan Hitij</i>	305
Endokrini vzroki arterijske hipertenzije – <i>Tomaž Kocjan</i>	315
Renovaskularna arterijska hipertenzija in ishemična bolezen ledvic – <i>Damjan Kovač</i>	323
Trombembolična in ateroembolična ledvična bolezen – <i>Andreja Aleš Rigler</i>	333
Hipertenzijska bolezen ledvic – <i>Jernej Pajek</i>	315

Cistične in hereditarne bolezni

Cistične bolezni ledvic – <i>Andreja Marn Pernat</i>	355
Alportov sindrom in bolezen tanke glomerulne bazalne membrane – <i>Željka Večerić Haler</i>	363
Fabryjeva bolezen – <i>Bojan Vujkovic</i>	371

Okužbe in intersticijske ledvične bolezni

Bakterijske okužbe sečil – <i>Jelka Lindič</i>	377
Spolno prenosljive okužbe sečil – <i>Mojca Matičič</i>	389
Akutni intersticijski nefritis – <i>Miha Arnol</i>	401
Kronične tubulointersticijske bolezni ledvic – <i>Miha Arnol</i>	409
Vezikoureterni refluks in refluksna bolezen ledvic – <i>Bojan Tršinar</i>	417
Ledvični kamni in nefrokalcinoza – <i>Andrej Škoberne</i>	427
Pomen in obravnava bolnikov z obstrukcijo sečil – <i>Andrej Kmetec</i>	439

Tumorji

Tumorji sečil – <i>Breda Škrbinc</i>	451

Geriatrična nefrologija

Starostnik z ledvično boleznijo – <i>Nuša Avguštin, Jelka Lindič</i>	463

Akutna ledvična okvara

Akutna okvara ledvic – <i>Rafael Ponikvar</i>	483
Kontrastna okvara ledvic – <i>Miha Arnol</i>	503
Rabdomioliza in akutna mioglobinurična ledvična okvara – <i>Vladimir Premru</i>	511
Hepatorenalne motnje/hepatorenalni sindrom – <i>Matjaž Hafner</i>	519
Medsebojni vplivi bolezni ledvic in srčno-žilnega sistema – <i>Jernej Pajek</i>	527
Nujna stanja v nefrologiji – <i>Vladimir Premru</i>	541

Kronična ledvična bolezen

Vodenje bolnika s kronično ledvično boleznijo – <i>Marko Malovrh</i>	559
Sodobne smernice neimunološkega zdravljenja nediabetične kronične ledvične bolezni – <i>Radoslav Kveder</i>	569
Anemija pri kronični ledvični bolezni – <i>Jakob Gubenšek</i>	595
Kostna bolezen pri kronični ledvični bolezni – <i>Miha Benedik</i>	603
Odmerjanje zdravil pri ledvični bolezni – <i>Miha Benedik</i>	619
Posebnosti antikoagulacijskega zdravljenja pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo – <i>Gregor Tratar, Alenka Mavri</i>	629
Operacije in kronična ledvična bolezen – <i>Boštjan Leskovar</i>	637
Telesna vadba in ledvična bolezen – <i>Bojan Knap</i>	653
Prehrana pri kronični ledvični bolezni – <i>Bojan Knap</i>	659
Nosečnost in kronična ledvična bolezen – <i>Miha Lučovnik, Živa Novak Antolič</i>	671

Nadomestna zdravljenja in afereza

Nadomestno zdravljenje s hemodializo – <i>Jadranka Buturovič Ponikvar</i>	683
Žilni pristop za hemodializo – <i>Marko Malovrh</i>	695
Nadomestno zdravljenje s peritonealno dializo – <i>Andrej Guček, Jelka Lindič, Jernej Pajek</i>	709
Presaditev ledvice – <i>Damjan Kovač</i>	727
Terapevtska afereza – <i>Rafael Ponikvar</i>	745



SEZNAM KRATIC

AAI	indeks roka/roka (iz angl.: arm/arm index)
ACE	angiotenzinska konvertaza
ACTH	adrenokortikotropni hormon
ADAMTS 13	metaloproteaza ADAMTS 13 (iz angl.: a disintegrin and metalloprotease trombospondin)
ADH	antidiuretični hormon
ADMA	asimetrični dimetilarginin
ADPBL	avtosomna dominantna policistična bolezen ledvic
Ag	antigen
AGE	končni produkti pospešene glikacije (iz angl.: advanced glycosylation end-products)
AI	akceleracijski indeks
AIN	akutni intersticijski nefritis
ALO	akutna ledvična okvara
AMR	antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev
ANA	protijedrna protitelesa (iz angl.: antinuclear antibodies)
ANCA	antinevtrofilna citoplazemska protitelesa (iz angl.: anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies)
ANP	atrijski natriuretični peptid
ANS	akutni nefritični sindrom
APA	adenom, ki tvori aldosteron (iz angl.: aldosterone producing adenoma)
APD	avtomatizirana peritonealna dializa
APH50	alternativna pot hemolitične aktivnosti komplementa
AQP	akvaporin
ARB	antagonist angiotenzinskih receptorjev (iz angl.: angiotensin receptor antagonist)
ARDS	sindrom akutnega respiratornega distresa
ARPBL	avtosomno recesivna policistična bolezen ledvic
ARR	razmerje aldosteron/renin (iz angl.: aldosterone-to-renin ratio)
AST	antistreptolizinski titer
AT	akceleracijski čas (iz angl.: acceleration time)
AT1	angiotenzin 1
ATG	antitimocitni globulin
ATN	akutna tubulna nekroza
AV	arterio-venska
BVAS	Birminghamski ocenjevalnik aktivnosti vaskulitisa (iz angl.: Birmingham vasculitis activity score)
CAPD	kontinuirana ambulantna peritonealna dializa
CCPD	kontinuirana peritonealna dializa s ciklerjem
CD	celična površinska molekula (iz angl.: cluster of designation)
CEA	karcinoembrionalni antigen (iz angl.: carcinoembryonic antigen)
CG	Cockcroft-Gault

CH50	klasična pot hemolitične aktivnosti komplementa
CHr	koncentracija hemoglobina v eritrocitih
CMV	citomegalovirus
COX	ciklooksigenaza (iz angl.: cyclooxygenase)
CRP	C-reaktivni protein
CRRT	kontinuirano nadomestno zdravljenje ledvične odpovedi (iz angl: continuous renal replacement therapy)
CT	računalniška tomografija (iz angl.: computer tomography)
CTA	računalniška tomografska angiografija
CVP	centralni venski tlak (iz angl.: central venous pressure)
CVVH	kontinuirana veno-venska hemofiltracija
CVVHD	kontinuirana veno-venska hemodializa
CVVHDF	kontinuirana veno-venska hemodiafiltracija
DAHS	difuzni alveolarni hemoragični sindrom
DIPD	dnevna intermitentna peritonealna dializa
DNK	deoksiribonukleinska kislina
DOQI	iniciativa za zagotavljanje kvalitetnega izhoda bolezni (Disease Outcomes Quality Initiative)
DSA	digitalna subtrakcijska angiografija
EAV	efektivni arterijski volumen
EBV	virus Epstein-Barr
ECT	zunajcelična tekočina
EDTA	etilen-diamin-tetra-očetna kislina
EKG	elektrokardiogram
ELISA	encimskoimunski test (iz angl.: enzyme-linked immunosorbent assay)
EM	elektronsko mikroskopsko
ENA	protitelesa proti topnim jedrnim antigenom (iz angl.: extractable nuclear antigens)
ERCP	endoskopska retrogradna holangiopankreatikografija
ERPF	efektivni pretok plazme (iz angl.: effective renal plasma flow)
ESA	snov, ki spodbuja eritropoezo (iz angl: erythropoiesis – stimulating agent)
ESBL	beta-laktamaze razširjenega spectra (iz angl.: extended spectrum beta-lactamase)
ET	Eurotransplant
FE	frakcijska ekskrecija
FMD	fibromuskularna displazija
GBM	glomerulna bazalna membrana
GF	glomerulna filtracija
GN	glomerulonefritis
GRA	z glukokortikoidi ozdravljiv aldosteronizem (iz angl.: glucocorticoid-remediable aldosteronism)
HBV	virus hepatitisa B
HCV	virus hepatitisa C
HD	hemodializa
HDL	lipoprotein velike gostote (iz angl.: high density lipoprotein)
HELLP sindrom	sindrom s hemolizo, zvišanimi jetrnimi encimi in trombocitopenijo (iz angl.: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets)
HIV	virus pridobljene imunske pomanjkljivosti (iz angl.: human immunodeficiency virus)

HLA	humani levkocitni antigen
HLV	hipertrofija levega ventrikla
HPLC	kromatografija (iz angl.: high-performance liquid chromatography)
HRS	hepatorenalni sindrom
HSV	herpes simpleks virus
HU	zelo nujno (iz angl.: high urgency)
HUS	hemolitično uremični sindrom
ICT	znotrajcelična tekočina
IF	imunofluorescenca
Ig	imunoglobulin
IGF	inzulinu podoben rastni faktor (iz angl.: insulin-like growth factor)
IHA	idiopatski hiperaldosteronizem
iPTH	intaktni paratiroidni hormon
IS	imunoserologija
K/DOQI	mednarodna strokovna iniciativa za kvalitetno obravnavo ledvične bolezni (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)
KEL	koncentrirani eritrociti z odstranjenimi levkociti
Kf	ultrafiltracijski koeficient
KLB	kronična ledvična bolezen
KOL	končna odpoved ledvic
KS	kontrastno sredstvo
LDL	lipoprotein majhne gostote (iz angl.: low density lipoprotein)
MDRD	kratica raziskave Modification of Diet in Renal Disease
MELD	lestvica za oceno jetrne odpovedi (iz angl.: Model for End Stage Liver Disease)
MEN	multipla endokrina neoplazija
MIBG	meta-jodobenzilguanidin
MN	membranska nefropatija
MP	membranoproliferacijski
MPO	mieloperoksidaza
MRA	magnetnoresonančna angiografija
MRSA	na meticilin rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSE	na meticilin rezistenten <i>Staphylococcus epidermidis</i>
mTOR	beljakovina, ki je tarča rapamicina pri sesalcih (iz angl.: mammalian target of rapamycin)
NAG	N-acetil-beta-D-glukozaminidaza
NESP	novi eritropoezo stimulirajoči protein (iz angl.: novel erythropoiesis stimulating protein)
NIPD	nočna intermitentna peritonealna dializa
NMH	nizkomolekularni heparin
NMKT	neinvazivno merjenje krvnega tlaka
NO	dušikov oksid
NOS	sintaza dušikovega oksida
NS	nefrotski sindrom
NSF	nefrogena sistemska fibroza
oGF	ocenjena glomerulna filtracija
PA	primarni aldosteronizem

PAH	paraaminohipurna kislina
PBL	policistična bolezen ledvic
PD	peritonealna dializa
PET	peritonealni ekvilibracijski test
PET	pozitronska emisijska tomografija
PI	pulzatilni indeks
PIGN	poinfekcijski glomerulonephritis
POCT	testiranje ob postelji bolnika (iz angl.: point-of-care testing)
PR3	proteinaza 3
PRA	plazemska reninska aktivnost
PRCA	čista aplazija rdečih krvnih celic (iz angl.: pure red cell aplasia)
PTČ	parcialni tromboplastinski čas
PTFE	politetrafluoroetilen
PTH	paratiroidni hormon
PTLD	potransplantacijska limfoproliferativna bolezen
PTRA	perkutana transluminalna renalna angioplastika
RA	revmatoidni artritis
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteronski sistem
RBP	vezavna beljakovina za retinol (iz angl.: retinol binding protein)
RI	rezistenčni indeks
RIA	radioimunska metoda (iz angl.: radioimmunoassay)
RPGN	hitro napredujoči glomerulonefritis (iz angl.: rapidly progressive glomerulonephritis)
RTG	rentgenogram
RVH	renovaskularna hipertenzija
SBP	spontani bakterijski peritonitis
SIADH	sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona
SLE	sistemski lupus eritematozus
SLEDD	počasna nizko učinkovita vsakodnevna dializa (iz angl.: slow low-efficiency daily dialysis)
SM	svetlobno mikroskopsko
SŽB	srčno-žilne bolezni
TGF	transformirajoči rastni dejavnik (iz angl.: transforming growth factor)
TIBC	celokupna vezalna kapaciteta za železo (iz angl.: total iron binding capacity)
TIPS	transjugularni intrahepatični portosistemski stent (iz angl.: transjugular intrahepatic portosystemic stent)
TSAT	zasičenje transferina
TTKG	transtubulni gradient za kalij
TTP	trombotična trombocitopenična purpura
TUR	transuretralna resekcija
UZ	ultrazvok
VDI	indeks okvare zaradi vaskulitisa (iz angl.: vasculitis damage index)
VEGF	žilni endotelni rastni faktor (iz angl.: vascular endothelial growth factor)
VLDL	lipoprotein zelo nizke gostote (iz angl.: very low density lipoprotein)
VRE	na vankomicin odporen enterokok



PRISTOP K BOLNIKU Z LEDVIČNO BOLEZNIJO



PRISTOP K BOLNIKU Z LEDVIČNO BOLEZNIJO

Radoslav Kveder

Kateri glomerulonefritis se najpogosteje skriva v ozadju sekundarne maligne arterijske hipertenzije?

Pri katerih bolnikih se pojavlja sprememba nohtov, imenovana »pol in pol noht«?

Pri katerih bolezenskih stanjih je otekanje lahko povezano z zmanjšanjem telesne teže?

Kaj je najpogostejši vzrok za pogosto prekinjanje uriniranja ali nehoteno uhajanje seča po kapljicah po dokončani mikciji?

Ledvične bolezni se podobno kot bolezni drugih organov lahko kažejo na različne načine. Kronična ledvična bolezen v začetnem obdobju poteka povsem brez simptomov in kliničnih znakov, ki bi usmerjale k ledvični bolezni. Zdravnik ugotovi laboratorijske nenormalnosti, sumljive za ledvično bolezen, pri obravnavi drugih težav, kot so npr. nepojasnjeno vročinsko stanje, nepojasnjena utrujenost, glavobol, novonastala arterijska hipertenzija itd. Naključno odkrite nenormalnosti v seču pri sistematskih pregledih, pri obveznem pregledu pred pridobitvijo vozniškega izpita ali pri pregledih pred zaposlitvijo (npr. mikroskopska hematurija s proteinurijo ali brez nje, izolirana proteinurija, levkociturija, povečana koncentracija serumskega kreatinina ali pa izmerjen zvečan krvni tlak) so lahko edini kazalniki parenhimske ledvične bolezni. Pri različnih sistemskih boleznih so ledvice zelo pogosto bolezensko prizadete, vendar v zgodnjem obdobju ne najdemo značilnih simptomov ali znakov ledvične bolezni. Za pravočasno diagnozo je pomembno, da na to pomislimo že ob minimalnih laboratorijskih kazalnikih ledvične bolezni. Najmanj težav imamo, kadar bolnik navaja simptome, ki nas usmerjajo k ledvični bolezni, npr. spremenjen videz ali penjenje seča, spremembe v izločeni količini seča (oligurija/anurija, poliurija) ali spremembe toka seča (tanjši curek seča, ki prekinja), še posebno če gre za kombinacijo znakov in simptomov. Pekoča bolečina pri uriniranju (dizurija)

ter neprestano siljenje k uriniranju in ob tem odvajanje majhnih količin seča (polakisurija) so na primer značilni za okužbo sečnega mehurja.

Ker se nekatere pomembne ledvične bolezni dedujejo (avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic, Alportov sindrom, Fabryjeva bolezen itd.), je vedno potrebna tudi skrbna družinska anamneza.

Ledvične bolezni se lahko predstavijo kot nujna stanja, npr. kot ogrožujoče elektrolitne ali acidobazne motnje, maligna arterijska hipertenzija, akutna oligurija ali anurija itd. Vsa navedena stanja so podrobneje predstavljena v naslednjih poglavjih.

NAJPOGOSTEJŠI SIMPTOMI IN ZNAKI LEDVIČNIH BOLEZNI

Bolečina

Bolečina ni zelo značilen simptom, saj le redko spremlja ledvično bolezen. Prava ledvična kolika je najpogosteje povezana z napadi ledvičnih kamnov. Ta bolečina je praviloma zelo huda, celo neznosna, količna in je lokalizirana v ledvenem predelu. Značilno je, da se stopnjuje in popušča v intervalih. Smer širjenja bolečine nam kaže smer premikanja ledvičnega kamna. Podrobneje je ta bolečina predstavljena v poglavju o ledvičnih kamnih. V diferencialni diagnozi ledvene bolečine z makroskopsko hematurijo je treba poleg kamnov ali raka ledvic pomisliti tudi na

morebitno krvavitev, še posebno če bolniki prejemajo antikoagulacijska zdravila. Na možnost papilarne nekroze je treba pomisliti pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali pri tistih, ki prekomerno jemljejo analgetike (kombinirane analgetike ali nesteroidne antirevmatike). Ledvena bolečina lahko spremlja akutni pielonefritis (takrat sta prisotni tudi mrzlica in povišana telesna temperatura), redkeje tudi akutni glomerulonefritis, redkeje pa je posledica akutnega infarkta ledvice pri popolni ali delni zamašitvi ledvične arterije. Vedno moramo izključiti tudi neledvične (skeletalno-mišične) razloge za ledveno bolečino.

Bolečina ni zelo značilen simptom ledvičnih bolezni. Ledvična kolika je najpogostejše povezana z napadi ledvičnih kamnov. V diferencialni diagnozi ledvene bolečine z makroskopsko hematurijo pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali znano analgetično nefropatijo je na prvem mestu možnost papilarne nekroze.

Simptomi pri napredovali kronični ledvični bolezni

Ti simptomi so precej neznačilni in se pogosto prekrivajo s simptomi bolezenske prizadetosti drugih organov. Izguba apetita, slabost, občutek kovinskega okusa, kolcanje ali bruhanje so pogostejši pri boleznih prebavil, vendar so to tudi značilni simptomi uremičnega sindroma. Povečana utrudljivost, hitrejša zasoplost, sprva pri večjih, pozneje pa že pri manjših telesnih obremenitvah, so lahko odraz bolezenske prizadetosti srca ali nastanka renalne anemije. Otekanje se kot odraz kronične ledvične bolezni običajno pojavi šele v povsem končni fazi ledvične bolezni. Otekanje se v poteku kronične ledvične bolezni pojavi prej, če je povezano z osnovno ledvično boleznijo (npr. pri nefrotskem sindromu), lahko pa se pojavi kot simptom kongestivnega srčnega popuščanja, ki velikokrat spremlja kronično ledvično bolezen. Za napredovalo kronično ledvično bolezen je značilen tudi pojav krčev in nastanek sindroma nemirnih nog. Razmeroma redko se že pred končno ledvično odpovedjo pojavi neprijeten srbež kože.

Tudi kostne bolečine zaradi sekundarnega hiperparatiroidizma so zaradi sodobnih principov zdravljenja kronične ledvične bolezni dandanes precej redke. Pojav prsne bolečine, ki je vezana na globoko dihanje, kašljanje in požiranje, je pri bolniku z napredovalo kronično ledvično boleznijo sumljiv za pojav uremičnega perikarditisa.

Simptomi kronične ledvične bolezni so precej neznačilni in se pogosto prekrivajo s simptomi bolezenske prizadetosti drugih organov.

Simptomi in znaki, povezani z motnjami v izločanju seča

Spremenjeno izločanje seča se lahko kaže z:

- zmanjšanjem ali povečanjem količine izločenega seča,
- motnjami pri uriniranju,
- s spremembo frekvence izločanja seča ali
- z inkontinenco.

Zmanjšano izločanje seča je značilno za akutno ledvično okvaro in se kaže kot:

- oligurija (tj. izločanje manj kot 400 ml/dan) ali
- anurija (tj. manj kot 100 ml/dan).

V anamnezi pozorno iščemo vzroke za nastanek hipovolemije, ki jo povzroči dolgotrajnejše bruhanje, hujša driska, čezmerno znojenje, in znake za okužbo – predvsem smo pozorni na pojav mrzlice in večdnevne povišane telesne temperature (septično stanje, bakterijske okužbe parenhima pljuč, ledvic, žolčnika in žolčnih vodov itd.). Zmanjšano prekrvitev ledvic lahko povzročijo tudi akutni pankreatitis, akutni srčni infarkt ali hudo srčno popuščanje, zato moramo biti v anamnezi pozorni tudi na ta stanja. Podrobneje so vzroki predstavljeni v poglavju o akutni okvari ledvic. Oligurija je tudi pomemben simptom akutnega in hitronapredujočega glomerulonefritisa. Poleg zmanjšane izločanja seča smo pri teh bolnikih pozorni na videz seča, ki je zaradi pridružene makroskopske hematurije temnejši, pojav oteklina in novonastalo povečanje krvnega tlaka. Zaradi pogoste povezanosti teh dveh sindromov s predhodno okužbo se je treba v anamnezi potruditi in to povezanost potrditi ali izključiti. Oligurija s temnejšim, rdečkasto do rjavkasto obarvanim sečem je lahko

povezana z netravmatsko rabdomiolizo. Da pomislimo na to možnost, je treba dobro poznati najpogostejše okoliščine, ki lahko privedejo do tega stanja. Pogostejše se pojavlja pri kroničnih alkoholikih, ki v hudi opitosti obležijo doma na tleh in jih odkrijejo po več kot 24 urah. Prav tako so z nastankom rabdomiolize lahko povezane daljše imobilizacije iz različnih vzrokov. Do pomembne rabdomiolize lahko pride tudi pri epileptičnem statusu, pretirani telesni obremenitvi (npr. pri tekačih maratona), pri dolgotrajnejši hudi mrzlici pri septičnih stanjih (kot posledica čezmernega mišičnega dela in tudi toksičnega vpliva nekaterih bakterij in virusov), pri zlorabi drog (kokaina, heroína, amfetaminov), pri nekaterih zastrupitvah (s CO, s toluenom), med uporabo nekaterih zdravil, npr. statinov (še posebno v kombinaciji s fibrati), antihistaminikov, tricikličnih antidepressivov in podobno, pri presnovnih motnjah (hipokaliemiji, hipofosfatemiji, hipo- in hipertiroidizmu itd.) ter pri nekaterih sistemskih avtoimunskih boleznih (polimiozitisu ali dermatomiozitisu).

Oligurija ali celo anurija se lahko pojavi tudi med uporabo nekaterih zdravil. Zelo pogosto se s takšno motnjo srečamo pri jemanju nesteroidnih antirevmatikov pri hipovolemičnih bolnikih, še posebno pri starostnikih ali bolnikih s sladkorno boleznijo in tistih s hipoperfuzijo ledvic zaradi srčnega popuščanja, sepse itd. Do oligurije ali anurije lahko pride pri bolnikih z generalizirano aterosklerozo, ki je prizadela tudi ledvične arterije. Če so zožitve arterij pomembne in obojestranske, lahko že en odmerek zaviralca angiotenzinske konvertaze ali antagonista receptorjev angiotenzina II privede do pomembnega zmanjšanja diureze in celo do anurije (podobno se zgodi pri bolniku z enostransko, hemodinamsko pomembno zožitvijo arterije za solitarno ledvico).

Poliurija pomeni izločanje seča, ki presega 3,0 litre dnevno. Tega stanja ne smemo zamenjati s povečano frekvenco mikcij. Poliurijo pogosto spremlja tudi povečana žeja (polidipsija). Pojav poliurije s polidipsijo ni značilen samo za pojav sladkorne bolezni ali njeno iztirjenje, pač pa se pojavlja tudi pri hiperkalcemiji, pri primarnem hiperparatiroidizmu ali pri kostnih zasevkih ra-

zličnih rakov, diabetesu insipidusu (centralnem ali nefrogenem) in primarni (psihogeni) polidipsiji. Poliurija se pojavi tudi po sprostitvi zapore odtoka seča (npr. vstavev urinskega katetra pri moškem s hiperplazijo prostate). Poliurija po sprostitvi zapore je večinoma ustrezen odgovor ledvic za odstranitev odvečne, retinirane vode iz telesa. V bolnišnicah je pojav poliurije lahko posledica prevelikega vnosa topljencev s parenteralno prehrano. Pri ločevanju zgoraj navedenih vzrokov poliurije je v anamnezi pomembno natančno opredeliti začetek poliurije. Pri centralnem diabetesu insipidusu je začetek poliurije večinoma nenaden, medtem ko je pri nefrogenem diabetesu insipidusu in psihogeni polidipsiji začetek bolj prikrit in postopen. Pri bolniku z motnjo v odtoku seča se pred pojavom poliurije običajno pojavi nokturija. V pomoč pri ločevanju med posameznimi vzroki poliurije nam je tudi poznavanje okoliščin pred njenim nastankom. Centralni diabetes insipidus je sicer najpogostejše idiopatski, lahko pa se pojavi po poškodbi glave, nedavni operaciji na možganih, po možganski kapi itd., lahko se pojavlja tudi familiarno. Družinska obremenjenost je lahko prisotna tudi pri nefrogenem diabetesu insipidusu. Na psihogeno polidipsijo pomislimo pri osebah z izraženo psihiatrično boleznijo. Redkeje se ta motnja pojavi zaradi bolezenskega procesa v hipotalamusu, npr. pri sarkoidozi osrednjega živčevja.

Zapora odtoka seča je prav tako pomembna nenormalnost sečil. Zapora lahko prizadene spodnja ali zgornja sečila in je posledica intrinzičnih ali ekstrinzičnih razlogov. Pri enostranski zapori zgornjih sečnih poti ne opazimo motnje v odvajanju seča, razen če gre za solitarno ledvico. Pri enostranski zapori, npr. zaradi sečnega kamna, je vodilni simptom ledvična kolika. Pri delni zapori se lahko pojavi celo poliurija. Izmenjevanje oligurije s poliurijo je zelo sumljivo za obstruktivno motnjo v sečilih. Pomisliti moramo na intraluminalno zaporo, pa tudi na zunajledvične vzroke, npr. na novotvorbo v retroperitoneju (retroperitonealna fibroza, limfomi). Obojestranski sečni kamni lahko povzročijo popolno anurijo. Pogostejša in zato klinično pomembnejša je zapora zaradi nenormalnosti v

spodnjih sečilih. Hiperplazija prostate pri starejših moških je najpogostejša nenormalnost. Pred nastankom popolne zapore odtoka seča bolniki različno dolgo opazajo, da je curek seča med mikcijo tanjši in šibkejši, se prekinja, sečni mehur pa se med mikcijo ne izprazni v celoti, zato morajo mikcije večkrat ponavljati. Včasih bolniki začutijo nenaden močan pritisk na mokrenje, praznjenje sečnega mehurja pa je ob tem oteženo. Pri postopnem naraščanju zapore in nezadostnem praznjenju sečnega mehurja postanejo bolniki tudi inkontinentni. Nehoteno odtekanje seča pri polnem, raztegnjenem sečnem mehurju imenujemo tudi paradokсна ishiurija ali prelivna inkontinenca (angl.: overflow). Podobno stanje se lahko pojavi tudi pri nezadostnih kontrakcijah detruzorja sečnega mehurja, pogostejše pri bolnikih s sladkorno boleznijo kot posledica avtonomne nevropatije, pri nekaterih nevroloških boleznih, ki prizadenejo hrbtenjačo (npr. pomanjkanje vitamina B12, alkoholna nevropatija itd.), redkeje zaradi vpliva nekaterih zdravil (npr. antihipertenzivov pri bolniku s hiperplazijo prostate). Lahko pa je tudi zgolj posledica staranja. Pri mladih in ženskah se redko srečamo s to nenormalnostjo.

S staranjem se pojavlja pogostejše izločanje seča tudi ponoči (več kot 2-krat na noč), kar imenujemo nokturija ali nikturija. Lahko jo spremlja tudi poliurija. Nokturija je lahko eden od prvih znakov kronične ledvične bolezni in je posledica zmanjšane koncentracijske sposobnosti ledvic. Prava poliurija se pri tem le redko pojavi.

Nočna enureza ali nočno mokrenje je motnja, ki jo srečamo predvsem pri otrocih. Osemdeset odstotkov otrok s to motnjo ima t.i. primarno nočno enurezo (nikoli niso dosegli nočne suhosti). Lahko je posledica zapoznelega dozorevanja, genetskih nepravilnosti, razvojnih funkcionalnih nepravilnosti sečnega mehurja, nočne poliurije itd, pri drugih pa lahko najdemo sekundarne razloge, kjer ne smemo pozabiti na sladkorno bolezen ali hipertiroidizem, enkomprezo, okužbe sečil, motnje spanja ali psihološke motnje. Predvsem pri otrocih se lahko srečamo še z drugimi nenormalnostmi pri mokrenju, kot sta povečana (8-krat ali pogostejše) ali zmanjšana

(3-krat ali redkeje) dnevna frekvenca mikcij, inkontinenca, nokturija, mokrenje z napenjanjem trebušnih mišic ob začetku mokrenja (Valsalvin maneuver; angl. »straining«), omahljivim, oteženim začetkom mokrenja (angl. »hesitancy«), pogostim nenadnim pritiskom na mokrenje (angl. »urgency«), šibkim tokom seča ali pogostim prekinjanjem uriniranja ali nehotnim uhajanjem seča po kapljicah po dokončani mikciji (angl. »dribbling«). Opisane težave pogosto spremljajo tudi druga bolezenska stanja, predvsem okužbe sečil, vezikoureteralni refluks in zaprtje. Pri ženskah je razmeroma pogosta stresna inkontinenca.

Izmenjevanje oligurije s poliurijo je sumljivo za obstruktivno motnjo v sečilih. Poliurija se lahko pojavi pri delni zapori odtoka seča. Pred nastankom poliurije nekateri bolniki z motnjo v odtoku seča opazijo pojav nokturije.

Otekanje

Različne ledvične bolezni so povezane z nastajanjem oteklín. Največkrat gre za simetrične, neboleče otekline. Pri bolniku z oteklínami zaradi ledvičnih bolezni je nefrotski sindrom verjetno najznačilnejši in najbolj poznan vzrok oteklín. Pri bolnikih z nefrotskim sindromom je anamneza o spremljajočih simptomih največkrat negativna. Še najznačilnejši spremljajoč simptom je povečano penjenje seča, ki pa ga bolniki spontano le redko navajajo. Pomembno je tudi vedeti, da bolniki s to nenormalnostjo pogosto na začetku prej opazijo jutranje otekanje okoli oči in obraza kot pa otekline spodnjih udov. Te se pojavljajo čez dan in se sprva prek noči zmanjšujejo, pozneje tega bolniki ne opazijo več. Zelo pomembna podatka, ki ju moramo pridobiti pri bolnikih s sumom na nefrotski sindrom, sta tudi sprememba v izločanju količine seča in sprememba telesne teže. Bolniki z nefrotskim sindromom za razliko od bolnikov s srčnim popuščanjem ali dekompenzirano jetrno cirozo le redko opazijo zmanjšanje količine izločenega seča. Oligurija je značilna za otekline, povezane z akutnim nefritičnim sindromom (pojavi se kot eden od vodilnih bolezenskih simptomov, sku-

paj z jutranjo otečenostjo obraza, otekline na spodnjih udih se pojavijo v nekaj naslednjih dneh), ali s hitro napredujočim glomerulonefritisom (tu je nastanek oligurije postopnejši, prav tako tudi nastanek oteklina, ki nikoli niso zelo vpadljive). Telesna teža se pri bolnikih z oteklina, ki so posledica nefrotskega sindroma, povečuje, in to ob normalnem ali celo zmanjšanem apetitu ter nespremenjeni količini vnešene hrane. Telesna teža lahko narašča več tednov, včasih pa bolniki v enem tednu pridobijo tudi do 10 kg. Bolniki, ki od začetka bolezenskih simptomov do prvega pregleda pri zdravniku pridobijo tudi več kot 20 kg, niso prav redki. Pri njih lahko s kliničnim pregledom potrdimo značilne znake za anasarko. Dobro je vedeti, da lahko otekanje pri bolniku z nefrotskim sindromom poteka tudi brez sprememb telesne teže oziroma se ta lahko celo zmanjša. Kadar se pred oteklina pojavijo splošnejši simptomi, kot so vse bolj izrazita splošna utrujenost, slabo počutje, izguba apetita, včasih tudi nepojasnjena vročina, je treba pomisliti tudi na možnost amiloidoze. Pri starejših bolnikih, pri katerih so se pojavili prej opisani splošni simptomi, ki se jim morda pridružijo še kožni izpuščaj, artralgije, lahko tudi oteženo dihanje s hemoptizami ali brez njih ter otekanje, ki pa ni tako izrazito kot pri nefrotskem sindromu, moramo pomisliti na možnost sistemskega vaskulitisa.

Pri bolnikih z generaliziranimi oteklina, ki so morda posledica ledvične bolezni, na začetku bolezenskega procesa otekline niso stalno prisotne. Če smo pri jemanju anamneze natančni, lahko izvemo, da bolniki pred pojavom generaliziranih oteklina opažajo samo posredne znake čezmernega nabiranja vode v telesu. Značilen simptom je občutek nabreklih rok ali nog, ki se običajno pojavlja čez dan in ponoči izven. Bolniki opazijo, da jim postanejo prstani pretesni, ali pa povedo, da si s težavo obujejo čevlje. Nekateri čutijo povečano napetost celega telesa, drugi to čutijo kot stiskanje, ki je najizrazitejše v prsnem košu.

Pomembna je tudi anamneza o zdravlilih. Pri bolniku, ki se zdravi zaradi povečanega krvnega tlaka, se otekline nog in gležnjev, ki se včasih

razširijo na goleni, pojavijo po predpisu blokatorjev kalcijevih kanalčkov iz dihidropiridinske skupine (npr. amlodipina, nifedipina, redkeje drugih), precej redkeje pri blokatorjih kalcijevih kanalčkov iz nedihidropiridinske skupine. Oteklina zjutraj ni, pojavijo se čez dan, še posebno poleti, in so največje običajno zvečer pred spanjem. Po ukinitvi ali zamenjavi zdravila otekline izginejo. Takšne otekline poznamo pod imenom vazodilatatorne otekline. Otekline te vrste so se v preteklosti še pogostejše pojavljale pri uporabi nekaterih neposrednih vazodilatatorjev (npr. pri hidralazinu, minoksidilu), ki pa jih danes le še izjemoma uporabljamo. Pomembna skupina zdravil, ki jo povezujemo z nastankom oteklina, so tudi nesteroidni antirevmatiki. Otekline se zaradi s temi zdravili povzročenega zmanjšanja glomerulne filtracije pojavijo predvsem pri bolnikih s prikritim srčnim popuščanjem, sicer kompenzirano jetrno cirozo ali pri drugih hipovolemičnih stanjih. Pomembno skupino predstavljajo tudi bolniki s kronično ledvično boleznijo. Podobno se lahko pri bolnikih s prikritim ali začetnim srčnim popuščanjem pojavijo otekline pri uporabi novejših antidiabetičnih zdravil iz skupine tiazolidindionov.

Pojav simetričnih, nebolečih oteklina spodnjih okončin ter povečanje telesne teže brez očitnega zmanjšanja dnevnega izločanja seča je sumljiv za nefrotski sindrom. Otekanje z oligurijo je značilnost akutnega nefritičnega sindroma ali hitronapredujočega glomerulonefritisa.

Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija je pogost spremljevalec kronične ledvične bolezni. Kar 80–100 % bolnikov z napredovalo kronično ledvično boleznijo ima povečan krvni tlak. Povečan krvni tlak je tudi eden od značilnih kliničnih znakov pri bolnikih z akutnim nefritičnim sindromom, s sindromom hitro napredujočega glomerulonefritisa ter kroničnim glomerulonefritisom. Povečanje krvnega tlaka je lahko prvi znak neprepoznane ledvične bolezni ali nas opozori na napredovanje že znane kronične ledvične bolezni. Pojav ar-

terijske hipertenzije pri bolnikih, mlajših od 20 let, starejših od 50 let, ter z zdravili težko obvladljiva arterijska hipertenzija sta lahko znak renovaskularne bolezni. Parenhimska ledvična bolezen, predvsem nekateri glomerulonefritisi (v prvi vrsti nefropatija IgA in tudi membranska nefropatija) in renovaskularna hipertenzija so lahko vzrok sekundarne maligne arterijske hipertenzije.

Povečanje krvnega tlaka je lahko prvi znak neprepoznane ledvične bolezni ali nas opozori na napredovanje že znane kronične ledvične bolezni.

Kožne spremembe

Kožne spremembe so pogost spremljevalec ledvičnih bolezni. Rumenkasta obarvanost kože ob normalno obarvanih beločnicah in normalno obarvanih ali bledejših očesnih veznicah je precej značilen znak pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo. Pri bolnikih z bolj napredovalo kronično ledvično boleznijo je bledica kože in vidnih sluznic posledica nastanka ledvične slabokrvnosti. Temneje pigmentirana koža, ki ima včasih rjavkast ali celo rjavosivkast ten, je značilna za bolnike, ki čezmerno uživajo kombinirane analgetike, ki povzročajo kronični intersticijski nefritis. Kožne spremembe so pogoste pri bolnikih s sistemskimi boleznimi in ledvično prizadetostjo. Tipljive papule, ki se kažejo kot purpura, so značilne za bolnike s sistemskim vaskulitisom. Livedo retikularis ali modri nožni palec nas lahko opozorita na možnost ateroembolične ledvične bolezni, še posebno pri bolnikih po kontrastnih radioloških preiskavah žilja. Livedo retikularis je lahko povezan tudi s primarnim ali sekundarnim antifosfolipidnim sindromom (sistemski lupus eritematozus), nodoznim poliarteritisom ali krioglobulinemijo.

Pri pregledu kože smo pozorni na opraskanine, ki so posledica uremičnega pruritusa. Koža je pogosto suha in se lušči (kseroza kože). Pri bolj napredovalih spremembah pri dolgotrajni kronični ledvični bolezni se lahko pojavijo spre-

membe, podobne kožni ihtiozi. Najizrazitejše so na ekstenzornih straneh udov. S suhostjo kože povezujejo tudi folikularno hiperkeratozo, planarno hiperkeratozo in onihodistrofijo. Keratotične papule in nodularni prurigo sta pri stalnem pruritusu poleg kseroze najznačilnejši kožni spremembi. Keratotične papule velikosti od nekaj milimetrov do več kot 10 mm so običajno rjavkasto obarvane, se luščijo, lahko so pokrite s krastami ali pa so na njih vidne sveže spraskanine. Najpogostejše jih opazimo na ekstenzornih straneh udov, lahko tudi drugje po telesu. Nikoli jih ne najdemo na dlaneh ali podplatih. Pri bolnikih, ki se že dalj časa zdravijo s hemodializo, so na dlaneh in podplatih pogosto vidne hiperpigmentirane kožne lise.

Najbolj dramatične spremembe kože nastanejo zaradi kalcificirajoče arteriolopatije (kalcifiksijske), ki se kažejo kot konfluirajoče kožne razjede, pogosto prekrte z esharjem, najpogostejše na distalnih delih spodnjih udov (proksimalna oblika te bolezni je redkejša, pogostejše pa se pojavlja pri debelih bolnikih s sladkorno boleznijo) (slika 1). Bolezen se sprva pojavi kot zelo boleča, lividna papula, velika od nekaj milimetrov do več kot 1 cm, ki se že v nekaj dneh spremeni v razjedo. Razjeda se hitro povečuje, še posebno kadar se več sosednjih sprememb zlije. Nekroza kože lahko včasih zajame večji del kože distalnih delov spodnjega uda.

Pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo se lahko pojavijo tudi značilne spremembe na nohtih. Normalen videz nohta z lunulo in rožnatim preostalim delom se lahko spremeni v tako imenovani »pol in pol noht«, kjer je proksimalni del nohta barve mlečnega stekla, distalni del pa rožnat, rdeč ali celo rjavkast. Takšne nohte pogostejše vidimo predvsem pri bolnikih, ki se zdravijo s kronično hemodializo.

Spremenjen videz nohtov vidimo pri bolnikih z nefrotskim sindromom, kjer se namesto normalnega videza na nohtih pojavijo prečne bele proge (levkonihija ali levkonihija striata - Muehrckove proge, Muehrckovi nohti), ki se lahko pojavijo tudi pri drugih hipoalbuminičnih stanjih. Nekateri jih pripisujejo podnohtnemu edemu.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, bomo predvsem na zgornjih udih pogosto opazili brazgotine po operacijah arterio-venskih (AV) fistul. Delujočo AV fistulo prepoznamo kot izstopajočo podkožno žilno strukturo, ki na otip brni. Včasih so posamezni deli AV fistule anevrizmatsko razširjeni. Fistulna vena je lahko tudi v celoti razširjena – flebektatična. Nad fistulo so opazne številne drobne kožne brazgotine, ki so

posledica punkcije AV fistule pred vsakim hemodializnim postopkom. Pri avskultaciji slišimo nad delujočo AV fistulo močan šum, ki ga lahko sledimo do ramena in se pogosto prenaša celo v prsni koš. Tak šum moramo ločiti od organskega srčnega šuma. Drugi, manj pogosti znaki ledvičnih bolezni bodo prikazani v drugih poglavjih.

PRIPOROČENA LITERATURA

Davison AM, Grūnfeld JP, Fitzpatrick M. History and clinical examination of the patient with renal disease. In: Davison AM, Cameron JC, Grūnfeld JP et al, eds. *Oxford textbook of clinical nephrology*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005. p. 3–21.

Saxena R, Toto RD. Approach to the patient with kidney disease. In: Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's The Kidney*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 705–23.

Floege J, Feehally J. Introduction to glomerular disease: clinical presentations. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. 4th ed. St Louis: Saunders Elsevier; 2010. p. 193–207.



PREISKAVNE METODE V NEFROLOGIJI



OCENA LEDVIČNEGA DELOVANJA

Jelka Lindič

Zakaj je pomembno oceniti glomerulno filtracijo?

Kakšne so lastnosti idealne snovi za merjenje glomerulne filtracije?

Kaj vse vpliva na serumsko koncentracijo kreatinina?

Zakaj serumska koncentracija kreatinina ne odraža hitrosti glomerulne filtracije?

Kakšna je razlika pri oceni glomerulne filtracije med enačbama MDRD in CKD-EPI?

Kaj je cistatin C, kdaj se uporablja?

Kdaj uporabljamo za oceno glomerulne filtracije očistek kreatinina?

Kdaj in zakaj računamo anionsko vrzel seča?

Ali lahko dokažemo okvaro proksimalnih tubulov zaradi zdravljenja z aminoglikozidi in kako?

Ledvice opravljajo endokrino, presnovno in izločevalno nalogo, kamor spadajo zagotavljanje ustreznega vodnega, elektrolitnega in acidobaznega ravnovesja v telesu. Voda in v vodi topni presnovki se iz telesa izločajo v glomerulih s pomočjo glomerulne filtracije, redki pomembni presnovki se izločajo tudi s sekrecijo v tubulih. Nasprotno pa so ravno tubuli tisti, ki v procesih reabsorpcije in sekrecije uravnavajo sestavo telesnih tekočin. V enem dnevu tako nastane od 180 do 200 litrov ultrafiltrata, ki se v procesih reabsorpcije in sekrecije v tubulih izloči kot 600–2500 ml seča različne sestave. Zaradi različne vloge glomerulov in tubulov pri nastanku seča uporabljamo pri kliničnem delu za oceno glomerulne in tubulne funkcije ledvic različne preiskave.

V ledvicah se uravnava ravnovesje vode, elektrolitov in kislin; izločajo se hormoni, ki uravnavajo krvni tlak, presnovo kosti in nastajanje eritrocitov.

nja. Z njeno enkratno ali večkratno določitvijo ugotovimo stopnjo ledvične okvare, jo opredelimo kot akutno ali kronično in zaznamo hitrost napredovanja ledvične bolezni. Ocena GF je nepogrešljiva pri odmerjanju zdravil, ki se izločajo skozi ledvice ali pa so nefrotoksična, saj je treba njihove odmerke zmanjšati. Na osnovi velikosti GF ocenimo tudi srčno-žilno tveganje, saj je pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo, ki imajo GF pod 60 ml/min, tveganje za zaplete zaradi srčno-žilnih bolezni in s tem povezano umrljivostjo bistveno večje kot pri tistih z večjo GF, zato je v tem primeru izjemno pomembna pravočasna preventiva bolezni srca in ožilja.

Celokupno glomerulno filtracijo sestavljajo glomerulne filtracije vseh posamičnih nefronov. Če je hitrost GF zmanjšana v vseh nefronih hkrati, se to zgodi zaradi zmanjšanja krvnega pretoka skozi ledvice pri zmanjšanju učinkovite cirkulirajoče prostornine, npr. pri srčnem popuščanju, cirozi jeter, krvavitvi ali hipovolemiji ob bruhanju ali driski. Drugi možen vzrok za to je motnja v odtoku seča zaradi bilateralne obstrukcije toka seča, npr. pri hiperplaziji prostate. Pri intrinzični ledvični bolezni je vzrok zmanjšanja GF propadanje nefronov. Pri okvari posameznih nefronov se sprva povečata glomerulna filtracija in tubulna resorpcija v preostalih zdravih nefronih, zato celokupno zmanjšanje GF ni proporcionalno izgubi ledvičnega tkiva in je GF kljub ledvični

OCENA DELOVANJA GLOMERULOV

Pomen določanja velikosti glomerulne filtracije

Velikost glomerulne filtracije (GF) je najširše sprejeta metoda ocenjevanja ledvičnega delova-

okvari lahko sprva še normalna. Z nadaljnjim propadanjem nefronov se zmanjša tudi GF. Ker imajo ledvice veliko funkcijsko rezervo, se klinični znaki in simptomi uremije pojavijo šele pri zmanjšanju GF na od 5 do 10 ml/min. Zaradi praviloma tiho potekajoče ledvične okvare so preiskave za oceno ledvičnega delovanja in analiza seča zelo pomembne za pravočasno odkritje bolezni in njenih zapletov ter za ustrezno zdravljenje. Zmanjšanje GF namreč vpliva na izločanje dušikovih spojin, natrija, vode, kalija in fosfatov. Moteno je tudi izločanje kislin, uravnavanje krvnega tlaka, nastajanje eritropoetina, aktivacija vitamina D v ledvicah, glukoneogeneza in razgradnja peptidnih hormonov, npr. insulina.

Z meritvijo ali oceno GF zaznamo stopnjo ledvične okvare, odkrijemo akutno in kronično ledvično bolezen, nadziramo njen potek, ocenimo tveganje za srčno-žilne bolezni in pravilno odmerjamo zdravila, ki se izločajo prek ledvic.

Fiziološke spremembe GF

Normalna velikost GF je pri odraslih okoli 125 ml/min. Na GF vplivajo različni fiziološki dejavniki, ki jih moramo poznati, da bi lahko pri posamezniku pravilno vrednotili velikost GF:

- starost: po 40. letu starosti GF običajno upada za 0,75 do 1,0 ml/min na leto. Pri zdravih starostnikih, ki nimajo arterijske hipertenzije ali srčno-žilnih bolezni, je GF praviloma ohranjena, vendar je takih starostnikov malo;
- spol: pri moških je GF za 8% večja kot pri ženskah enake starosti;
- nosečnost: v prvem trimesečju se GF zaradi povečanega pretoka plazme poveča za do 50 % in se po porodu spet normalizira;
- prehrana: vegetarijanci imajo manjšo GF, tisti, ki pojedjo veliko beljakovin, pa večjo GF. Krvni pretok se v ledvicah po beljakovinskem obroku poveča verjetno zaradi povečanega izločanja glukagona, ki spodbudi nastajanje vazodilatatornih prostagladinov v ledvicah, kar poveča pretok in s tem GF. Verjetno se spremeni tudi glomerulno-tubulna povratna zanka;

- dnevna variabilnost: zaradi cirkadiane variabilnosti pretoka krvi v ledvicah se GF v času dneva spreminja in je popoldne večja za 10 %.

Ker na glomerulno filtracijo vplivajo številni fiziološki dejavniki, je pomembno, da meritev glomerulne filtracije vedno opravljamo v podobnih pogojih.

Očistek snovi za merjenje hitrosti glomerulne filtracije

Pri zdravem človeku se v 20 minutah z GF prečisti en volumen plazme, v treh urah pa celotna količina zunajcelične tekočine. Določena snov se tako iz plazme z GF odstrani šele po večkratnem prehodu plazme skozi ledvice. Če bi hoteli izvedeti, kakšen je očistek snovi Y, t.j. kolikšen volumen plazme se v določenem času z GF te snovi Y popolnoma očisti, bi morali najprej zadostiti trem pogojem. Prvi pogoj je, da je nastajanje snovi Y v telesu in njeno izločanje z GF konstantno in v stalnem ravnovesju. Drugi pogoj je, da se snov Y izloča samo s filtracijo v glomerulih, se ne resorbira ali secernira v tubulih. Tretji pogoj je, da se snov Y v telesu nikjer ne razgrajuje. V primeru znane koncentracije snovi Y v seču, zbranim v 24. urah, znane hitrosti izločanja te snovi (v ml/min) in znane koncentracije te snovi v plazmi bi lahko izračunali tisti volumen plazme, ki se v 24. urah očisti te snovi s pomočjo GF, kar je enako velikosti glomerulne filtracije.

Ker sta v ravnovesju hitrost nastajanja in izločanja snovi Y konstantna, lahko zelo enostavno izračunamo, kakšen je volumen plazme, ki se v določenem času očisti snovi Y:

$$V \text{ plazme v času (ml/min)} = \frac{\text{konc. Y v seču} \times V \text{ seča v min}}{\text{konc. Y v plazmi}}$$

koncentracija Y v plazmi x volumen plazme v času = koncentracija Y v seču x volumen seča v času

Volumen (V) plazme v času (ml/min), ki se očisti snovi Y, imenujemo očistek snovi Y. Poglejmo na primeru: koncentracija Y v seču je = 1000

mmol/l, volumen seča 1600 ml v 24. urah (ali 1440 minutah) – iz teh podatkov izračunamo hitrost izločanja Y v seču: $1600 \text{ ml} / 1440 \text{ min} = 1,1 \text{ ml/min}$; znana je koncentracija Y v plazmi 80 mmol/l:

$$V_{\text{plazme}} (\text{ml/min}) = \frac{1000 \text{ mmol/l} \times 1,1 \text{ ml/min}}{80 \text{ mmol/l}} = 137 \text{ ml/min} = \text{očistek snovi Y}$$

V praksi se je idealni snovi najbolj približalo določanje očistka s pomočjo nuklearnomedicinske radioizotopske preiskave z inulinom, ki se ga daje parenteralno. To je drag, tehnično zahteven postopek in za vsakdanjo rabo ni primeren, zato se večinoma uporablja samo za študijske namene. V primeru potrebe po zelo natančni oceni hitrosti glomerulne filtracije uporabljamo druge nuklearnomedicinske preiskave (npr. $^{51}\text{Cr-ED-TA}$), ki so opisane drugje v knjigi.

Snovi, ki jih uporabljamo za oceno GF pri vsakdanjem delu, večinoma za ta namen niso idealne. Njihove slabosti so, da njihovo nastajanje v telesu ni nujno konstantno, v telesu se bolj ali manj razgrajujejo, vnašamo jih s hrano, predvsem pa se v ledvicah ne izločajo samo z glomerulno filtracijo, kar pomembno vpliva na očistek.

Očistek snovi, ki se izloča z glomerulno filtracijo in sekrecijo, preceni glomerulno filtracijo. Če se snov filtrira in resorbira, pa njen očistek podceni glomerulno filtracijo.

V praksi za oceno GF najpogosteje uporabljamo enačbe na osnovi serumske koncentracije kreatinina. Določitev serumske koncentracije kreatinina je namreč široko dostopna, izpeljane enačbe pa vedno natančnejše. V preteklosti je bila pri odraslih bolnikih najbolj uporabljana Cockcroft-Gaultova enačba, ki sta jo v zadnjih letih nadomestili enačbi študije »Modification of Diet in Renal Disease« (MDRD) in »Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration« (CKD-EPI). Tudi na izsledek enačb, ki so zagotovo primernejše za oceno GF od same koncentracije kreatinina, vpliva vse, kar vpliva na nastajanje, presnovo ali izločanje kreatinina, zato v določenih primerih še vedno uporabljamo očistek krea-

tinina (tabela 1). V zadnjem času se uveljavlja tudi določitev cistatina C v krvi in na osnovi tega izpeljane enačbe. V posebnih primerih, ko moramo zelo natančno izmeriti hitrost GF, opravimo radioizotopsko preiskavo.

Tabela 1. Priporočljive preiskave in metode za oceno glomerulne filtracije.

serumska koncentracija kreatinina in enačba MDRD ali CKD-EPI
- ugotovitev akutne ledvične okvare
- ugotovitev in spremljanje kronične ledvične bolezni
- tveganje za srčno-žilne zaplete in smrt
- prilagoditev odmerka zdravil
- spremljanje nefrotoksičnosti zdravil
- tveganje za akutno ledvično okvaro zaradi nefrotoksičnih zdravil ali kontrastnih preiskav
- napotitev k nefrologu
Cockcroft Gaultova enačba
- prilagoditev odmerkov zdravil
izmerjeni očistek kreatinina
- nosečnost
- debelost ali podhranjenost
- bolezni skeletnih mišic
- paraplegija ali tetraplegija
- vegetarijanska dieta
- pred kemoterapijo
- odločitev o konstrukciji žilnega pristopa za hemodializo
- odločitev o začetku dializnega zdravljenja (v kombinaciji z očiščeno sečnino)
- odločitev o uvrstitvi na čakalni seznam za presaditev ledvice
radioizotopska ocena hitrosti GF
- živi darovalec ledvice

Serumska koncentracija kreatinina

Kreatinin nastaja iz kreatina in fosfokreatina kot končni presnovek pri razgradnji mišic. Njegovo nastajanje je sorazmerno mišični masi in relativno konstantno, kar se odraža tudi s stabilno serumsko koncentracijo kreatinina. Kljub stabilnemu nastajanju v mišicah na serumsko koncentracijo kreatinina vpliva več dejavnikov, ki so

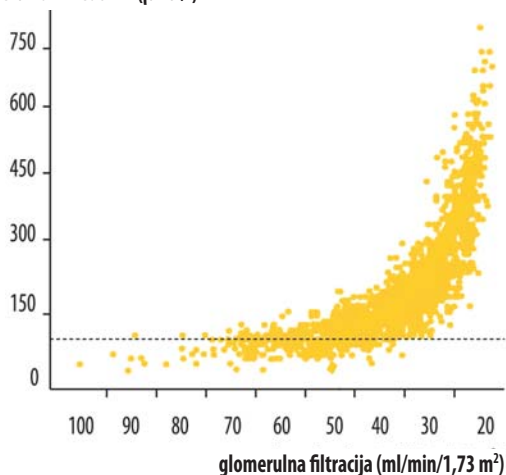
našteti v tabeli 2. Pomemben zunanji vir kreatinina je mesna prehrana (meso), ki predstavlja do 1,6 % vsega nastalega kreatinina in lahko za nekaj ur celo za 20 $\mu\text{mol/l}$ poveča serumsko koncentracijo kreatinina.

Tabela 2. Dejavniki, ki vplivajo na spremembo serumske koncentracije kreatinina (s-kreatinin) in oceno hitrosti GF.

stanje	s-kreatinin	komentar
ženske	↓	manjša mišična masa
večja starost	↓	manjša mišična masa
obrok kuhanega mesa	↑	prehodna porast tvorbe kreatinina
visokoproteinska dieta	↑	povečana tvorba kreatinina
brezmesna dieta	↓	manjša tvorba kreatinina
hud telesni napor	↑	povečana mišična tvorba kreatinina
podhranjenost	↓	manjša mišična masa
amputacija	↓	manjša mišična masa
živčno-mišična bolezni	↓	manjša mišična masa
jetrna bolezen	↓	manjša tvorba kreatinina
trimetoprim, cimetidin	↑	manjša sekrecija kreatinina v tubulih
antibiotiki	↑	povečana zunajledvična razgradnja kreatinina

Kreatinin ni vezan na plazemske beljakovine, filtrira se v glomerulih in pri zdravih ledvicah ne secernira v tubulih. Sekrecija v tubulih se povečuje pri zmanjševanju GF in se lahko poveča na 15 % do celo na več kot 50 %. Hkrati se z zmanjševanjem GF povečuje tudi sekrecija kreatinina v črevesju, zato je serumsko koncentracija kreatinina kljub zmanjšanju GF še dolgo v normalnem območju. Ko se serumsko koncentracija kreatinina zveča, pa se že manjši upad GF odrazi kot velik porast serumske koncentracije kreatinina (slika 1).

serumski kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)



Slika 1. Razmerje med serumsko koncentracijo kreatinina in glomerulno filtracijo (GF), izmerjeno z radioizotopsko metodo. Serumsko koncentracija kreatinina je kljub že močno zmanjšani GF še dolgo v normalnem območju ali le malo zvečana.

Na sekrecijo kreatinina vplivajo nekatera zdravila, še posebno če je izhodiščna GF že zmanjšana. Med klinično pomembnimi sta predvsem trimetoprim (pri nas na voljo kot trimetoprim-sulfametoksazol) in cimetidin, ki kompetitivno inhibirata sekrecijo kreatinina v tubulih, zato se v času zdravljenja serumsko koncentracija kreatinina lahko zveča, ne da bi se spremenila GF (tabela 2). Učinek je izrazitejši pri bolnikih, ki imajo že v osnovi zmanjšano GF, in po ukinitvi teh zdravil izzveni.

Normalna serumsko koncentracija kreatinina ne pomeni, da je GF zagotovo normalna. To je še posebno pomembno upoštevati pri suhih in jetrnih bolnikih. Pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo na hipoproteinski dieti je serumsko koncentracija kreatinina lahko stabilna kljub zmanjševanju hitrosti GF. Ob jemanju trimetoprim-sulfametoksazola se zveča serumsko koncentracija kreatinina, ne da bi se spremenila GF.

Standardizacija meritve kreatinina. Pri vrednotenju serumske koncentracije kreatinina je zelo pomembno, s kakšno metodo laboratoriji

določajo kreatinin, saj zaradi primerljivosti rezultatov variabilnost pri določanju serumske koncentracije kreatinina med laboratoriji ne sme biti večja kot $\pm 15\%$. V preteklosti se je večinoma uporabljala klasična Jaffejeva reakcija, kjer vplivajo na rezultat številne prisotne snovi (npr. albumin, glukoza, bilirubin, cefalosporini), a se je z raznimi modifikacijami metode njena specifičnost povečala. Kot referenčna (definitivna) metoda določanja serumskega kreatinina je bila v svetu sprejeta izotopska dilucijska masna spektrometrija (IDMS). Za boljšo primerljivost med laboratoriji so zato v letu 2004 pripravili mednarodni standard za kreatinin – SRM 967, ki omogoča sledljivost do tega standarda in ga upošteva večina izdelovalcev laboratorijske opreme. Samo na osnovi sledljivosti do standarda je namreč mogoče »zaupati« vrednostim serumske koncentracije kreatinina nekega laboratorija. Kot izbirno delovno metodo so laboratorijem svetovali encimsko reakcijo, ki je specifična, a dražja, tako da se večinoma še vedno uporablja modificirana Jaffejeva reakcija, ki pa je v primeru sledljivosti do standarda ustrezna. Takšen dogovor je bil sprejet tudi v Sloveniji in se postopoma v praksi uveljavlja od leta 2009. To je še posebno pomembno, ker je kreatinin osnova za izpeljavo enačb, s katerimi ocenjujemo velikost GF. Zaradi uvedbe standarda so se posledično spremenile referenčne vrednosti, zato so rezultati meritev serumske koncentracije kreatinina od uvedbe standarda za od 10 do 20 % nižje kot prej, ko standarda ni bilo. Referenčne vrednosti podaja vsak laboratorij posebej in so odvisne od uporabljenih metode in standardizacije.

Koncentracija serumskega kreatinina je odvisna od spola, starosti, mišične mase, telesne aktivnosti in prehrane. Sočasno z variabilnostjo določitev v laboratorijih lahko za 20 % odstopa od realnih vrednosti.

Cockcroft-Gaultova enačba

Cockcroft-Gaultova (CG) enačba je nastala na osnovi raziskave iz leta 1973 pri 249 moških, ki so imeli izmerjeni očistek kreatinina med 30 do 130 ml/min. Z njo ocenimo očistek kreatinina,

ne pa velikosti GF. Pri računanju upoštevamo starost, spol, telesno težo in serumsko koncentracijo kreatinina (s-kreatinin). Za ženske, ki jih niso vključili v študijo, so uvedli korekcijski faktor, ki predvideva, da je zaradi manjše telesne mase nastajanje kreatinina v telesu za 15 % manjše kot pri moških.

$$O_{\text{kreat.}} = \frac{(140 - \text{starost}) \times \text{teža}}{0,814 \times \text{S-kreatinin}} \quad (\times 0,85 \text{ za ženske})$$

Enote: $O_{\text{kreat.}}$ – ml/min, starost – leta, teža – kg, S-kreatinin – $\mu\text{mol/l}$

Rezultat je treba še preračunati na 1,73 m² telesne površine (TP):

$$TP = \text{teža}^{0,425} \times \text{višina}^{0,725} \times 0,007184 / 1,73 \text{ m}^2$$

Enote: površina – m², teža – kg, višina – cm

Enačba sistematsko precenjuje GF, še dodatno pa preceni GF pri vegetarijancih, debelih in edematoznih bolnikih ter pri ljudeh, ki uživajo malo beljakovin; GF podceni pri mladih ljudeh in pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo. Zaradi preračunavanja na standardno telesno površino je tako izračunan očistek kreatinina pri ljudeh z veliko ali majhno telesno površino napačen.

V preteklosti so bila s pomočjo CG enačbe pripravljena vsa priporočila o prilagoditvi odmerkov zdravil pri bolnikih z zmanjšanim očistkom kreatinina. V zadnjih letih to enačbo v praksi vedno bolj nadomeščajo enačba študije MDRD in CKD-EPI.

Enačba MDRD

Enačba je nastala leta 1999 s pomočjo raziskave, opravljene pri 1070 bolnikih s kronično ledvično boleznijo, od katerih so radioizotopsko spremljali glomerulno filtracijo pri 528 bolnikih, od katerih so le redki imeli hitrost GF večjo od 60 ml/min/1,73 m². Serumsko koncentracijo kreatinina so določali s pomočjo encimske reakcije ali modificirane Jaffejeve kinetične reakcije. Sprva je bila ocena GF (oGF) zasnovana na šestih spremenljivkah (MDRDv6), a se je pozneje izkazalo, da je z izotopsko oceno GF primerljiv izračun s štirimi spremenljivkami (originalna enačba MDRDv4, v nadaljevanju originalna

enačba MDRD): spolom, starostjo, raso in serumsko koncentracijo kreatinina (s-kreatinin).

$\text{oGF MDRD} = (186) \times [\text{S-kreatinin} \div 88,4]^{-1,154} \times [\text{starost}]^{-0,203} \times 0,742$ za žensko, $\times 1,210$ za temnopolte

Enote: oGF – ml/min/1,73 m², S-kreatinin – μmol/l, starost – leta

Rezultat je brez dodatnega preračunavanja že podan na 1,73 m² telesne površine in ga laboratorij poda avtomatsko s serumsko koncentracijo kreatinina. Če je oGF v območju nad 60 ml/min/1,73 m², laboratorij poda rezultat kot > 60 ml/min/1,73 m², saj vrednosti nad tem območjem niso zanesljive; če so vrednosti oGF < 60 ml/min/1,73 m² 60 ml/min/1,73 m² pa laboratorij poda natančno številko.

Ker se za določanje kreatinina v laboratorijih zdaj uporabljajo metode, sledljive do IDMS, se za oGF uporablja revidirana enačba MDRD s faktorjem 175 namesto 186. oGF se izračuna:

$\text{oGF (ml/min/1,73 m}^2) = (175) \times [\text{S-kreatinin} \div 88,4]^{-1,154} \times [\text{starost (leta)}]^{-0,203} \times 0,742$ za žensko $\times 1,210$ za temnopolte

V tem primeru so izsledki oGF zanesljivejši tudi v območju od 60 do 90 ml/min/1,73 m² in jih laboratorij poda s številko, nad to vrednostjo pa kot >90 ml/min/1,73 m², kar štejemo za normalno.

Enačba MDRD je natančnejša od enačbe CG, a tako kot enačba CG ni ustrezna za oceno GF pri ljudeh z velikimi variabilnostmi pri nastajanju kreatinina, kot so bolniki po amputacijah, kahektični bolniki, bolniki z boleznimi skeletnih mišic, jetrni bolniki, izrazito mišičasti ljudje, vegetarijanci in ljudje, ki pojejo veliko mesa ali beljakovinskih nadomestkov. Do sedaj enačba MDRD še ni bila dovolj preizkušena pri nosečnicah, ljudeh, starejših od 70 let, in otrocih. Če se hitrost GF hitro spreminja (npr. pri akutni ledvični odpovedi), potem enačba MDRD preceni pravo GF in obratno. Pri otrocih se ni izkazala kot ustrezna, zato pri njih priporočajo oceno GF s pomočjo Schwartzove ali Counahan-Barettove enačbe.

Čeprav z enačbo MDRD uspešno odkrivamo zmanjšanje GF, pa njena ocena kljub modifikacijam pri določenih skupinah ljudi še vedno ni dovolj dobra za oGF v območju nad 60 ml/min/1,73 m². Z njo namreč podcenimo hitrost GF pri ženskah, mladih in zdravih ljudeh, pa tudi pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Rešitev so našli v novi enačbi, ki so jo imenovali enačba CKD-EPI.

Če uporablja laboratorij za določitev serumske koncentracije kreatinina metodo, ki je sledljiva do referenčne metode (standarda) za določanje kreatinina, se izračunana vrednost oGF MDRD lahko izrazi s številom do vrednosti 90 ml/min/1,73 m², sicer pa samo do 60 ml/min/1,73 m².

Enačba CKD-EPI

Enačba CKD-EPI (»Chronic kidney disease epidemiology collaboration«) je nastala leta 2009 in temelji na enakih spremenljivkah kot enačba MDRD, a je kompleksnejša. V raziskavo so bili vključeni bolniki s kronično ledvično boleznijo, bolniki s sladkorno boleznijo, bolniki po presaditvi ledvice in zdravi ljudje, kar je izboljšalo natančnost ocene hitrosti GF pri teh populacijah ljudi.

Pri določitvi oGF CKD-EPI so vrednosti oGF pod 60 ml/min/1,73 m² enako natančne kot pri oGF MDRD, nad tem območjem pa je oGF CKD-EPI natančnejša. Z uporabo enačbe CKD-EPI se v primerjavi z enačbo MDRD zato za 10 % zmanjša odstotek ljudi z oGF < 60 ml/min/1,73 m², še posebno pri mlajših od 60 let, in jih ima tako kar 35 % manj zmanjšano oGF < 60 ml/min/1,73 m². V zadnjem času se zato za oGF namesto enačbe MDRD priporoča uporaba enačbe CKD-EPI.

Pri zdravih ljudeh, bolnikih s sladkorno boleznijo in tistih po presaditvi ledvice je izračunana oGF z enačbo CKD-EPI natančnejša od oGF, izračunane po enačbi MDRD.

Izmerjeni očistek kreatinina

V času stabilne ledvične bolezni lahko uporabimo za oceno GF izmerjeni očistek kreatinina ($O_{\text{kreatinina}}$). Pogoj za meritev je ravnovesno stanje, se pravi konstantna GF in konstantno izločanje kreatinina v seču. Ker v primeru akutne ledvične okvare tem merilom ni zadoščeno, saj se GF (in izločanje kreatinina s sečem) zmanjšuje ali v fazi izboljševanja povečuje, očistka kreatinina pri takih bolnikih nikoli ne merimo.

Pri izvedbi preiskave upoštevamo, da vse, kar vpliva na kreatinin, vpliva tudi na očistek kreatinina, zato preiskovancem svetujemo, da dva dni pred tem in na dan preiskave nimajo večje fizične aktivnosti in ne uživajo mesa. Za uspešnost metode je ključnega pomena pravilen način zbiranja seča. Preiskovanec začne zbiranje zjutraj, ko vstane, in urinira v straniščno školjko. Uro si zapíše, nato pa seč zbira v temu namenjeni temni laboratorijski posodi do drugega dne do zapisane ure, ko zadnjič urinira v posodo. Kri za določitev serumske koncentracije kreatinina vedno odvzamemo na dan preiskave, ko prinese posodo s sečem v laboratorij. Količino seča je treba natančno izmeriti. Očistek v laboratoriju izračunajo iz serumske koncentracije kreatinina (S-kreatinin) in analize zbranega 24-urnega seča po enačbi:

$$O_{\text{kreat.}} = \frac{\text{kreatinin v 24-urnem seču} \times V \text{ seča}}{S\text{-kreatinin} \times 1440}$$

Enote: $O_{\text{kreatinina}}$ – ml/min, kreatinin v 24-urnem seču – $\mu\text{mol/l}$, količina seča (V) – ml, S-kreatinin – $\mu\text{mol/l}$, 1440 – čas v minutah

Izračunani očistek zaradi primerljivosti preračunamo na $1,73 \text{ m}^2$ telesne površine:

$$\text{površina} = \text{teža}^{0,54} \times \text{višina}^{0,40} \times 0,02.$$

Enote: površina – m^2 , teža – kg, višina – cm

Normalne vrednosti so pri moških $120 \pm 25 \text{ ml/min/ } 1,73 \text{ m}^2$, pri ženskah $95 \pm 20 \text{ ml/min/ } 1,73 \text{ m}^2$.

Pri vrednotenju rezultata nam pomaga količina s sečem izločenega kreatinina na kilogram telesne teže. V stabilnem stanju je izločanje kreatinina s sečem konstantno: pri moških 20–25 mg/kg te-

lesne teže dnevno, pri ženskah 15–20 mg/kg telesne teže dnevno. Pričakovano izločanje kreatinina v 24-urnem seču lahko tudi izračunamo s pomočjo Cockcroft-Gaultove enačbe:

$$\text{pričakovano izločanje kreatinina} = \frac{(140 - \text{starost}) \times \text{teža}}{5000}$$

Enote: izločanje kreatinina – g/dan, starost – leta, teža – kg

Če bolnik ne zbere 24-urnega seča (na to sklepamo, če izločanje kreatinina v seču ni v pričakovanem območju) ali če se ledvična funkcija in s tem hitrost GF in izločanja kreatinina v seču spreminjajo (v času preiskave nastajanje in izločanje kreatinina nista v ravnovesju), je izračun nerealen in ga ne upoštevamo. Izločanje kreatinina v seču je manjše tudi pri suhih ali kahektičnih bolnikih, ki imajo zmanjšano mišično maso. V takem primeru za natančnejšo oceno določimo serumsko koncentracijo cistatina C ali izberemo nuklearnomedicinske preiskave.

Pri bolnikih z zmanjšano hitrostjo GF je osnovna slabost izmerjenega očistka kreatinina, da lahko preceni GF kar za $10 \text{ ml/min/ } 1,73 \text{ m}^2$, vzrok pa je povečano izločanje kreatinina v tubulih in črevesju pri zmanjševanju hitrosti GF. Na izsledke poleg tega vplivajo vsi fiziološki dejavniki in tisti, ki so povezani z nastajanjem ali izločanjem kreatinina. Če se zavedamo vseh naštetih omejitev, je izmerjeni očistek kreatinina še vedno dobra metoda za oceno hitrosti GF, še posebno pri bolnikih z blago zmanjšano GF pred morebitnim diferentnim zdravljenjem, kot je na primer kemoterapija, saj so ocene hitrosti GF s pomočjo enačb v takšnem primeru manj zanesljive.

Očistek kreatinina lahko pravilno vrednotimo samo takrat, ko sta nastajanje in izločanje kreatinina v ravnovesju, zato ga nikoli ne merimo pri bolniku z akutno ledvično okvaro.

Cistatin C

Cistatin C je beljakovina iz skupine cisteinskih proteaznih inhibitorjev. Nastaja v vseh jedrnih

celicah s konstanto hitrostjo in ima majhno molekularsko maso. Nahaja se v glavnem v zunajceličnih tekočinah: krvi, likvorju in semenski tekočini. V glomerulih se filtrira, v tubulih se ne secernira, ampak se v proksimalnih tubulih popolnoma resorbira in razgradi, tako da ne prehaja več v krvni obtok in je zato primeren endogeni marker za oceno GF. Za razliko od serumske koncentracije kreatinina na cistatin C ne vpliva starost, spol, mišična masa ali prehrana. Serumska koncentracija cistatina C je v odsotnosti ledvične bolezni zvečana pri bolnikih z jetrno boleznijo, boleznimi ščitnice in pri zdravljenju z glukokortikoidi.

Serumska koncentracija cistatina C je boljši kazalnik začetnega zmanjšanja GF kot serumska koncentracija kreatinina in podobno dobra kot ocena GF s pomočjo enačb MDRD in CKD-EPI. Natančnejša je za oceno hitrosti GF pri starostnikih. Podobno velja za enačbe, izpeljane iz koncentracije cistatina C. Zaradi cene se za uporabo odločamo praviloma pri bolnikih, kjer z drugimi preiskavami ne moremo dobro oceniti hitrosti GF.

Cistatin C je dober kazalnik začetnega zmanjšanja hitrosti GF, še posebno če nastane nenadno.

Klinični pomen ocene glomerulne filtracije pri ledvični bolezni

Kronična ledvična bolezen. Zgodnje odkrivanje kronične ledvične bolezni je pomembno, ker lahko pravočasno upočasnim napredovanje in zaplete zaradi ledvične bolezni, predvsem pa lahko preprečimo prezgodnje srčno-žilne bolezni, ki so najpogostejši vzrok smrti ledvičnih bolnikov. Bolniki s kronično ledvično boleznijo imajo namreč od 10–20-krat večje tveganje za srčno-žilno smrt kot bolniki brez kronične ledvične bolezni. Tveganje, da umrejo zaradi srčno-žilnega dogodka, je kar 20-krat večje od tveganja za nastanek končne ledvične odpovedi. Skupine ljudi s povečanim tveganjem za kronično ledvično bolezen in s tem povezano ogroženostjo zaradi srčno-žilnih bolezni so prikazane v tabeli 3.

Tabela 3. Dejavniki tveganja za nastanek kronične ledvične bolezni.

dejavniki tveganja za nastanek kronične ledvične bolezni
- sladkorna bolezen
- arterijska hipertenzija
- aterosklerotična srčno-žilna bolezen (ishemična bolezen srca, periferna arterijska okluzivna bolezen in cerebrovaskularna bolezen)
- sečni kamni
- hiperplazija prostate
- sistemska bolezen (SLE, sistemski vaskulitis, plazmocitom, revmatoidni artritis ipd.)
- starost > 50 let
- znana kronična ledvična bolezen pri sorodniku prvega in drugega kolena ne glede na vzrok
- debelost (ITM > 30 kg/m ²), kajenje, slabši socialno-ekonomski status

Med presejalne preiskave za odkrivanje kronične ledvične bolezni, ki jih pri ogroženih skupinah ljudi opravimo 1-krat letno, spadata pregled seča in določitev serumske koncentracije kreatinina, ki pa seveda ni zadosten za oceno velikosti GF. Zato je tudi v Sloveniji dogovorjeno, da vsi laboratoriji s podatkom o serumski koncentraciji kreatinina vedno podajo tudi podatek o oGF MDRD ali oGF CKD-EPI. V državah, kjer so to že izvedli, se je izboljšala prepoznava bolnikov s kronično ledvično boleznijo in njihova nadaljnja obravnava, predvsem pa tudi prepoznava s tem povezanega tveganja za srčno-žilne zaplete. Kronično ledvično bolezen namreč večinoma povzročijo bolezni sodobnega sveta: arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen in srčno-žilne bolezni, le redko pa glomerulonefritis, sistemske bolezni ali drugi vzroki. Podrobnosti o kronični ledvični bolezni so opisane v drugem poglavju.

Bolniki s kronično ledvično boleznijo imajo do 20-krat večje tveganje za srčno-žilne dogodke kot ljudje brez kronične ledvične bolezni. Večina starejših bolnikov s kronično ledvično boleznijo umre še pred nastopom končne ledvične odpovedi, zato je pri njih ključno zmanjšati tveganje za srčno-žilne bolezni in zaplete.

Akutna ledvična bolezen. Kadar se ledvično delovanje nenadno poslabša, je ocena hitrosti GF z enačbo MDRD ali CKD-EPI nujna za zgodnje odkritje akutne ledvične bolezni, saj je serumska koncentracija kreatinina lahko še normalna. S ponovljenim določanjem oGF MDRD ali CKD-EPI hitro ugotovimo, ali se velikost GF spreminja. Pri tem so ugotovili, da je zmanjšanje oGF MDRD/CKD-EPI povezano z večjim realnim zmanjšanjem GF, kot ga zaznamo z izračunom, povečanje oGF MDRD/CKD-EPI pa z večjim porastom GF, kot ga zaznamo z izračunom. Ko se hitrost GF znova stabilizira, je oGF z enačbo MDRD ali CKD-EPI spet zanesljivejša.

Izračunana oGF se pri akutni ledvični bolezni zmanjša prej, kot se poveča serumska koncentracija kreatinina.

DELOVANJE TUBULOV

Ledvični tubuli imajo pomembno vlogo pri uravnavanju homeostaze vode, elektrolitov in acidobaznega stanja. V tubulih se iz ultrafiltrata resorbirajo elektroliti, glukoza, ioni kalcija, magnezija, fosfatov in aminokisline, secernirajo pa se vodikovi ioni. V primeru motenega tubulnega delovanja nastanejo specifične motnje, ki so odvisne od mesta, vrste in obsega tubulne poškodbe (tabela 4).

Tabela 4. Najpogostejše motnje tubulnega delovanja.

del tubula	funkcija	bolezen
proksimalni del	transport Na^+ , K^+ , Cl^- in HCO_3^- transport glukoze transport aminokislin transport ionov fosfata transport Ca^{2+} transport sečnine	hipofosfatemični rahitis ledvična glikozurija aminoacidurija proksimalna ledvična tubulna acidoza
ascendentni del Henleyjeve zanke	transport Na^+ , K^+ , Cl^- transport Ca^{2+} transport Mg^{2+}	Bartterjev sindrom
distalni tubul	sekrecija H^+ transport Na^+ , K^+	distalna ledvična tubulna acidoza Gittelmanov sindrom
zbiralce	transport Na^+ , K^+ , Cl^- in HCO_3^- transport vode	pseudohipoadosteronizem Liddlov sindrom nefrogeni diabetes insipidus

S preiskavami lahko ovrednotimo delovanje:

- proksimalnih tubulov: transport ionov natrija, kalija, klorida, bikarbonata, fosfatov, kalcija, glukoze in aminokislin, in
- distalnih tubulov: izločanje kislin in koncentracija seča.

Za izhodišče določimo serumske koncentracije ionov natrija, kalija, klorida in fosfatov, pH in koncentracijo ionov bikarbonata v arterijski krvi. V seču izmerimo pH in osmolalnost (glej poglavje Preiskave seča), izločanje ionov natrija, kalija, klorida, kalcija in glukoze. Na osnovi izsledkov lahko opredelimo motnjo v izločanju ionov natrija, kalija in bikarbonata ter ocenimo zmoglost izločanja kislin in koncentriranja seča.

Ocena izločanja kislin

Izločanje kislin s sečem (acidifikacija seča) ugotavljamo pri bolnikih s presnovno acidozo in s tem opredelimo njen vzrok. Sprva iz serumskih (S) koncentracij v mmol/l izračunamo anionsko vrzel seruma:

$$\text{anionska vrzel} = [\text{S-Na}^+] - ([\text{S-Cl}^-] + [\text{S-HCO}_3^-])$$

Normalna vrednost je od 10 do 12 mmol/l. Če je povečana, so v serumu prisotne organske kisline, kot so laktat, acetoacetat ali presnovki toksičnih alkoholov. Če je normalna in je v serumu povečana koncentracija kloridnih ionov (hiperkloremična presnovna acidoza), je možna izguba

ionov bikarbonata zaradi driske ali zaradi motnega izločanja vodikovih ionov v distalnem tubulu. Bolezensko motnjo razkrije anionska vrzel seča, s katero ocenimo izločanje amonijevih ionov (NH_4^+):

$$\text{anionska vrzel seča} = [\text{U-Na}^+] + [\text{U-K}^+] - [\text{U-Cl}^-]$$

Pri presnovni acidozi se v ledvicah poveča tvorba amoniaka, ki se izloča s sečem, zato je anionska vrzel seča negativna, kar potrjuje ustrezno ledvično izločanje amonijevih ionov in kaže na izgubo bikarbonatnih ionov v prebavilih. Če je anionska vrzel pozitivna, je zaradi ledvične tubulne acidoze izločanje kislin v ledvicah moteno.

Brez določitve koncentracije kloridnih ionov v serumu in seču ni mogoče izračunati anionske vrzeli seruma in seča ter opredeliti presnovne acidoze.

pH seča

Določamo ga s testnim lističem (glej poglavje Preiskave seča). Pri običajni mešani prehrani in pri presnovni acidozi je seč običajno kisel, če pa je alkalen, je prisotna tubulna motnja v izločanju vodikovih ionov (distalna ledvična tubulna acidoza). Alkalen seč je značilen tudi za vegetarijance in za okužbo z bakterijami, ki imajo ureazo.

Izločanje fosfatnih ionov

Transport fosfatnih ionov poteka v proksimalnem tubulu. Tubulna reabsorpcija fosfatnih ionov je odvisna od serumske koncentracije fosfatnih ionov in glomerulne filtracije. Pri zmanjšani serumski koncentraciji fosfatnih ionov (hipofosfatemija) lahko s pomočjo koncentracije kreatinina v seču (U-kreatinin) ocenimo izločanje fosfatnih ionov s sečem (U-P), tako da izračunamo frakcijsko izločanje fosfatnih ionov (FEP):

$$\text{FEP} = \frac{\text{U-P} \times \text{S-kreatinin}}{\text{U-kreatinin} \times \text{S-P}} \times 100$$

Če je vrednost FEP pod 5 %, je ohranjanje fosfatnih ionov v ledvicah normalno, ob vrednostih nad 5 % pa se fosfatni ioni izgubljajo s sečem. Vzrok je najpogosteje primarni ali sekundarni hipoparatiroidizem.

Tubulna encimurija in proteinurija

N-acetil-beta-D-glukozaminidaza (NAG).

Pri zdravem človeku se s sečem izločajo zelo majhne količine tubulnih encimov. Pri poškodbi tubulov se njihova količina v seču poveča. Večina določamo NAG, hidrolitičen encim v lizosomih, ki ima največjo aktivnost v proksimalnih tubulih. Molekulska teža NAG je od 130.000 do 140.000 daltonov, se ne filtrira v glomerulih in je tubulnega izvora. Povečana količina NAG v seču je nespecifičen znak tubulne okvare, ki jo povzročijo nefrotoksična zdravila, kot so npr. aminoglikozidi (količina NAG se zveča še pred zmanjšanjem GF), težke kovine, organska topila in aspirin. Vrednosti se zvečajo tudi pri zavrtni presajene ledvice, kontrastni okvari ledvic, akutnem pielonefritisu, akutnem tubulointersticijskem nefritisu, po zunajtelesnem drobljenju ledvičnih kamnov in operacijah ledvic. Pri glomerulnih boleznih z veliko proteinurijo se izločanje NAG še dodatno poveča zaradi resorpcijske okvare tubulov ob veliki proteinuriji.

Beljakovine z majhno molekulsko težo. Pri zdravem človeku se beljakovine z majhno molekulsko težo filtrirajo v glomerulih in resorbirajo v proksimalnih tubulih, tako da so v seču prisotne le v majhni koncentraciji. Njihova količina v seču se poveča pri resorpcijski okvari proksimalnih tubulov. Določamo lahko beta-2-mikroglobulin z molekulsko težo 11.800 daltonov (lahka veriga histokompatibilnih antigenov razreda I), ki v kislem seču hitro propade, in alfa-1-mikroglobulin z molekulsko težo 33.000 daltonov (glikoprotein, ki se sintetizira v jetrih), ki je bolj stabilen.

Povečano izločanje encima NAG in tubulnih beljakovin je značilno za tubulno okvaro zaradi različnih vzrokov. Tubulno proteinurijo povzroči tudi večja glomerulna proteinurija.

Motnje v presnovi vode, ionov natrija in kalija so opisane v drugih poglavjih.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Consensus Panel. UK consensus conference in early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 Suppl 9: ix 4–5.
- Floege J, Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive clinical nephrology*. 4th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2010.
- Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C-based formulas for prediction of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2010; 114: c 118–26.
- Hojs R, Gorenjak M, Krsnik M et al. Presejalne metode za kronično ledvično bolezen: ocena glomerulne filtracije. *ISIS* 2009; 18: 44–6.
- KDIGO 2012. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3 Suppl 1.
- Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clinical Chemistry* 2007; 53: 766–72.
- Levey AS, Stevens LA, Hostetter T. Automatic reporting of estimated glomerular filtration rate – just what the doctor ordered. *Clinical Chemistry* 2006; 52: 2188–93.
- Lindič J, Gorenjak M, Hojs R et al. Presejalne metode za kronično ledvično bolezen: ocena proteinurije in albuminurije. *ISIS* 2009; 18: 42–6.
- Rennke HG, Denker BM. *Renal pathophysiology. The essentials*. 2nd ed. Philadelphia: Lipincott Williams Wilkins, 2007.
- Rosner MH, Kline Bolton W. Renal function testing. *Core Curriculum in Nephrology*. *Am J Kid Dis* 2006; 47: 174–83.
- Škoberne A, Lindič J. Ocenjevanje ledvičnega delovanja. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D et al, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera Picta, 2011: 1011–16.
- Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2305–13.
- Stevens PE, Farmer CK, Hallan SI. The primary care physician: nephrology interface for the identification and treatment of chronic kidney disease. *J Nephrol* 2010; 23: 23–32.
- The Australasian Creatinine Consensus Working Group. Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: a position statement. *MJA* 2005; 183: 138–41.
- The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Chronic kidney disease*. London: Royal College of Physicians; 2008.



PREISKAVE SEČA

Jelka Lindič, Andrej Škoberne

Kakšen je pravilen odvzem seča za preiskavo?
 Kakšen je ustrezen postopek shranjevanja seča do laboratorijske analize?
 Katere lastnosti seča lahko izmerimo s testnim lističem?
 Kakšen je običajen pH seča pri zdravem človeku?
 Kdaj nastane glikozurija?
 Zakaj se seč peni?
 Kako ovrednotimo proteinurijo?
 Kako vemo, ali proteinurijo povzroča glomerulna ali tubulna bolezen?
 Kako pripravimo seč za analizo sedimenta seča?
 Kaj ocenjujemo pri preiskavi sedimenta seča?
 Kako ločimo glomerulni vzrok eritrociturije od neglomerulnega?
 Kateri cilindri so značilni za glomerulno bolezen?
 Kakšen pomen imajo kristali v sedimentu seča?
 Kakšen je sediment seča pri akutnem nefritičnem sindromu in pri nefrotskem sindromu?

Z določitvijo glomerulne filtracije (GF) ocenimo stopnjo ledvične okvare, na osnovi najdb v seču pa sklepamo, kaj je ledvično okvaro povzročilo. Zato so preiskave seča skupaj z natančno anamnezo, fizikalnim pregledom in oceno ledvičnega delovanja ključnega pomena za postavitve diagnoze ledvične bolezni. Za preiskave seča se odločamo v naslednjih primerih:

- pri simptomatskem bolniku želimo potrditi bolezen sečil;
- pri skupinah z dejavniki tveganja za nastanek kronične ledvične bolezni je preiskava seča skupaj z določitvijo velikosti GF presejalna preiskava za ugotovitev začetne ledvične okvare. Predvsem je pomembna prisotnost proteinurije, ki je tako zgodnji znak ledvične bolezni kot negativni napovedni dejavnik poteka kronične ledvične bolezni, v seču pa jo pogosto zaznamo še pred zmanjšanjem GF. Ugotovitev proteinurije napoveduje tudi bistveno večje tveganje za prisotnost srčno-žilne bolezni, njene zaplete in posledično povečano smrtnost;
- pri bolnikih z že znano ledvično boleznijo s preiskavami seča spremljamo potek bolezni in ocenimo uspešnost zdravljenja;

- kot del rednih preiskav pri sistematskih pregledih otrok in odraslih.

Za uspešno analizo so ključnega pomena ustrezen čas in način odvzema seča, pravilen prenos v laboratorij, priprava seča za analizo in izkušnost preiskovalca.

Preiskava seča je ključna pri opredelitvi vrste ledvične bolezni. Z njo odkrijemo, spremljamo in ocenjujemo uspešnost zdravljenja ledvične bolezni.

Prvi zapisi o pomenu opazovanja seča segajo v 5. stoletje pred našim štetjem, ko je Hipokrat ugotovil, da je količina izločenega seča sorazmerna količini popite tekočine, in menil, da je analiza seča pomembna pri prepoznavi bolezni. Prvoten koncept preiskave seča se pravzaprav ni veliko spremenil, poenostavili pa so se testi, ki so postali enostavni za izvedbo, zanesljivi in dobro ponovljivi. Pri sumu na ledvično bolezen je pomemben tako pozitiven kot negativen izvid posamezne preiskave seča, saj oboje olajša postavitve pravilne diagnoze in odločitev o nadaljnjih ukrepih.

Normalen izvid seča brez podatka o glomerulni filtraciji ne izključi ledvične bolezni in obratno – normalna glomerulna filtracija brez izvida seča ne izključi ledvične bolezni.

PRAVILEN ODVZEM SEČA, SHRANJEVANJE IN PRENOS V LABORATORIJ

Na sestavine seča vplivajo številni dejavniki, kot so izločanje seča, prehrana, stradanje, napor, počitek, čas zadrževanja seča v sečnem mehurju, okužba in ejakulacija semena pri moških, zato je treba odvzem seča čim bolj poenotiti oz. standardizirati. Pri načrtovanem odvzemu seča preiskovanca vedno opozorimo, da dva dni pred tem ni fizično aktiven (hoja v hrib, tek, tenis ipd.) in da ne uživa nobenega mesa, saj se pri obojem poveča količina kreatinina v krvi in posledično izločanje kreatinina v seču. Moške opozorimo, da so 1 dan pred preiskavo spolno vzdržni, da ne nastane lažna proteinurija. Pri ženskah preiskav seča v času menstruacije ne opravljamo zaradi kontaminacije seča s krvjo.

Ob prisotnosti akutne simptomatike za diagnozo običajno zadošča že analiza enega vzorca seča. Če iščemo kronično ledvično bolezen, je treba bolezensko najdbo potrditi v vsaj dveh vzorcih seča od treh preiskovanih. V primeru eritrociturije jo vedno do konca opredelimo, saj je lahko v primeru maligne bolezni intermitentna in ne stalno prisotna.

Čas odvzema seča

Vzorci seča ločimo glede na čas odvzema na prvi jutranji seč, drugi jutranji seč in naključni vzorec seča.

Prvi jutranji seč. En dan pred odvzemom seča bolnik pred spanjem izprazni sečni mehur. Zjutraj, ko vstane, odda vzorec seča in to je prvi jutranji seč. Ker je takšen seč v sečnem mehurju vsaj 8 ur, je res bolj koncentriran in kisel, vendar podcení proteinurijo, tudi drugi elementi niso tako obstojni. Z jutranjim vzorcem seča lahko orientacijsko ocenimo koncentracijsko sposobnost ledvic, če preiskovanec 12 ur pred tem ne pije tekočine.

Drugi jutranji seč. Ta vzorec je najprimernejši za večino rutinskih analiz seča s testnim lističem in predstavlja izbirni vzorec seča za oceno celic in cilindrov v sedimentu seča ter kvantitativno določitev proteinurije. Bolnika poučimo, da večer pred preiskavo od 22. ure naprej popije največ 200 ml tekočine. Zjutraj, ko vstane, odvaja seč v straniščno školjko. Drugi jutranji vzorec seča odda od 2 do 4 ure po prvem jutranjem seču in v tem času ne leži več, ampak sedi ali hodi, spi pa največ 200 ml vode. Če spi več, je seč preveč razredčen in neprimeren za analizo.

Naključni vzorec seča. Večkrat pregledujemo naključni vzorec seča, ki ga bolnik odda čez dan brez predhodne priprave. Vzorec zato zaradi različne količine popite tekočine in telesnega napa ne odraža pravega stanja. V primeru suma na ledvično bolezen je zato preiskave treba ponoviti v vzorcu drugega jutranjega seča.

24-urni seč. Kadar želimo natančno oceniti proteinurijo, ki je odvisna od cirkadianega ritma izločanja beljakovin, telesnega napora, prehrane in hidracije, je potrebna določitev proteinurije v zbranem 24-urnem seču. Pri zbiranju je treba biti natančen, kar mora biti bolniku popolnoma jasno in v praksi izvedljivo, sicer so pri vrednotenju izsledkov možne precejšnje napake. Postopek zbiranja seča je enak kot za očistek kreatinina. Bolnik zjutraj vstane in urinira v straniščno školjko, uro si zapiše. Nato ves seč zbira v laboratorijsko posodo (in ne v prazno steklenico »Fruca« ali podobno) do drugega dne, ko zadnjič urinira v posodo ob enakem času, kot si ga je zapisal predhodni dan. Zbrani seč lahko hrani v hladnem prostoru (ne hladilniku) do 2 dni.

Način odvzema seča

Oseba, ki ji nameravamo napraviti preiskave seča, mora biti o preiskavi dobro poučena. Vedeti mora, kaj je namen preiskave in kako pravilno oddati seč. O tem jo poučimo ustno, dobiti mora tudi pisna navodila. Najpogostejša napaka pri analizi seča je namreč prav nepravilen odvzem seča, še posebno pri ženskah in starostnikih. Na to smo pozorni pri najdbi ploščatih epitelnih celic v sedimentu seča, ki izvirajo iz nožnice, vulve ali distalnega dela sečnice, in pri prisotnosti obilne količine sluzi in glic v sedimentu seča.

Tabela 1. Navodila za odvzem srednjega curka seča za moške in ženske.

moški
- umijte si roke z milom in vodo in jih posušite - posodici za vzorec seča odstranite pokrovček in jo odložite na priročno mesto - odstranite kožico z glavice spolnega uda - z vlažno gazico z enim gibom očistite glavico spolnega uda od zgoraj navzdol, postopek napravite trikrat (najprej po levi strani, nato desni in nato po sredini); - s suho gazico z enim gibom od zgoraj navzdol osušite glavico spolnega uda - v eno roko vzemite posodico in začnite mikcijo v straniščno školjko - po nekaj sekundah mikcije v posodico zajemite od 20 do 30 ml seča, pri tem mikcije ne prekinite, in nadaljujte mikcijo v straniščno školjko - posodico odložite na za to pripravljeni prostor in dobro zaprite pokrovček - umijte si roke z milom in vodo ter jih posušite
ženske
- umijte si roke z milom in vodo in jih osušite - posodici za vzorec seča odstranite pokrovček in jo odložite na priročno mesto - udobno se namestite na straniščno školjko - z eno roko razširite velike sramne ustnice - z drugo roko z vlažno gazico z enim gibom od spredaj nazaj očistite spolovilo, postopek napravite trikrat (najprej očistite levo stran, nato desno stran in nato sredino) - s suho gazico z enim gibom od spredaj nazaj osušite spolovilo - v eno roko vzemite posodico, z drugo pa držite narazen sramne ustnice - začnite mikcijo v straniščno školjko - po nekaj sekundah mikcije v posodico zajemite od 20 do 30 ml seča, pri tem mikcije ne prekinite, in nadaljujte mikcijo v straniščno školjko - posodico odložite na za to pripravljeni prostor in dobro zaprite pokrovček - umijte si roke z milom in vodo in jih osušite

Srednji curek seča. Pri sumu na ledvično bolezen ali bolezen sečnega mehurja je diagnostičen srednji curek seča. S prvim curkom namreč najprej speremo sečnico in iz distalnega dela sečnice odstranimo levkocite in bakterije.

Postopek odvzema seča je enak ne glede na to, ali je načrtovana analiza seča ali urinokultura. Odvzem srednjega curka seča preiskovanec opravi po pravilnem čiščenju spolovila z vlažnimi zloženci in brez uporabe razkužil (tabela 1). Zelo pomembno je, da oseba po začetku mikcije ne prekinja curka in med mikcijo v posodico zajame srednji curek seča. Včasih je pri odvzemu seča potrebna pomoč medicinskega osebja (npr. pri starostnikih, težje pokretnih osebah).

Le redkokdaj je treba seč odvzeti z enkratno kateterizacijo, s katero lahko povzročimo iatrogeno eritrociturijo. Če je le mogoče, se invazivnim postopkom za odvzem seča izognemo.

Pred odvzemom seča poleg ustnih in pisnih navodil preiskovancu pripravimo vse pripomočke za pravilen odvzem seča (slika 1). Za analizo seča mora biti posodica za odvzem seča kemično čista, za odvzem urinokulture pa sterilna. Posodica naj ima premer vsaj 5 cm, prostornino od 50 do 100 ml in ustrezen pokrovček. Ko preiskovanec postopek opravi, dobro zaprto posodico od zunaj očistimo in nanjo nalepimo nalepko z ustreznimi podatki za identifikacijo preiskovanca, oznako vzorca z datumom in časom odvzema, metodo odvzema ali zbiranja ter identifikacijo pošiljatelja.



Slika 1. Pripomočki za pravilen odvzem seča.

Prvi curek seča. Prvi curek seča načrtno preiskujemo pri sumu na vnetje sečnice, analizo vedno primerjamo s srednjim curkom seča.

Trije curki seča. Tri curke seča (prvega, srednjega in tretjega po masaži prostate) preiskujemo pri moških s sumom na kronični prostatitis.

Hranjenje in prenos vzorca seča v laboratorij

Prenos vzorca v laboratorij mora biti opravljen čim prej v zaprti ohlajeni prenosni torbi. Analiza sedimenta seča mora biti opravljena v dveh urah od odvzema, analiza s testnimi lističi pa v 4 urah. Pri nepravilnem shranjevanju vzorca seča postane zaradi pomnoževanja bakterij pH seč alkalen, zato celice in cilindri v seču hitro razpadejo. Če prenos ali analiza nista mogoča takoj, je treba vzorec hraniti v hladilniku s temperaturo 4° C, vendar mora biti tudi v tem primeru analiza seča opravljena najpozneje v 8 urah. Pri shranjevanju v hladilniku se pojavi precipitacija kristalov fosfatov in sečne kisline, kar oteži nadaljnjo mikroskopsko analizo. V tem primeru moramo analizirati nov vzorec seča, ki je hranjen na sobni temperaturi.

Vzorec seča za mikrobiološko analizo mora biti hranjen v hladilniku. Za analizo je uporaben do 24 ur po odvzemu. Če je odvzem seča za mikrobiološko analizo opravljen v času, ko prenos v laboratorij ni mogoč, je mogoče vzorec shraniti v zbiralniku z borno kislino ali z drugimi stabilizatorji, ki za 2 dni pri sobni temperaturi stabilizirajo število bakterij in levkocitov v seču, kar pa ne velja za okužbo s *Pseudomonas spp.* Takšen postopek v praksi redko uporabljamo.

Analiza seča

Z analizo fizikalnih in kemičnih lastnosti seča ter z mikroskopskim pregledom sedimenta seča lahko ugotovimo bolezensko stanje, ki ga s preiskavami krvi ne moremo (tabela 2).

V laboratoriju se seč obdela v večinoma že avtomatiziranih postopkih razdeljevanja in centrifugiranja in analizira z ustreznimi standardiziranimi postopki. Osnovno laboratorijsko testiranje lahko izvede tudi za to poučena medicinska sestra ali zdravnik ob preiskovancu. Prednost, ki jo s tem pridobi, je kratek čas do rezultata in učinkovitejša oskrba bolnika. Pri tem morajo biti rezultati enako kakovostni, zanesljivi in pravilni kot tisti, dobljeni s klasičnimi metodami, ki jih izvaja šolano osebje v kliničnem laboratoriju. Področje testiranja ob bolniku tudi pri nas ureja Pravilnik o laboratorijski dejavnosti in medna-

rodni standardi (ISO 15189 za medicinsko osebje in ISO 22870 za POCT (angl.: point-of-care testing), ki ga morajo izvajalci testa upoštevati, saj so strokovna priporočila o izvajanju POCT v svetu in pri nas izdelana s ciljem vzpostavitve sistema kakovosti in odgovornosti za pravilnost rezultata.

Tabela 2. Fizikalne in kemične značilnosti seča ter strukture, ki jih ocenjujemo z mikroskopsko analizo seča.

fizikalne značilnosti - količina
- barva - prosojnost - vonj - penjenje - relativna gostota
kemične značilnosti (testni listič)
- pH - beljakovine - nitriti - levkocitna esteraza - hemoglobin/eritrociti - glukoza - ketoni - bilirubin - urobilinogen
mikroskopska analiza
- cilindri - eritrociti - levkociti - epitelne celice - bakterije - drugi mikroorganizmi - kristali

Zalo pogost vzrok za bolezenske najdbe v seču je nepravilen odvzem seča.

Če vzorec seča ni pravilno odvzet ali shranjen, so izsledki analize neustrezni. Na to smo pozorni pri alkalnem seču in seču z majhno relativno gostoto, ker v takem seču celice in cilindri hitro razpadejo.

FIZIKALNA ANALIZA SEČA

Pri fizikalni analizi seča ocenimo količino seča, barvo, bistrost, vonj, penjenje in relativno gostoto.

Barva seča

Odvisna je od količine pigmentov. Urokrom je rumen pigment, ki je prisoten v seču v velikih količinah. V manjših koncentracijah seč vsebuje rdeči pigment uroeritrin in oranžno-rdeči pigment urobilin. Barva seča je obratno sorazmerna količini izločenega seča: bolj koncentriran seč je temnejše barve kot razredčeni seč. Normalno barvo seča običajno opisujemo kot rumeno ali slamnato rumeno. Nenormalno obarvanost seča pogosto povzročijo zdravila (tabela 3) ali hrana: rdeča pesa (rdeč seč), sena in rabarbara (rumen, rjav ali rdeč seč) in karoteni (rjav seč).

Tabela 3. Najpogostejša zdravila, ki povzročijo značilno obarvanost seča.

barva seča	zdravilo
oranžna do rdeča	rifampicin
rdeča	fenitoin
rjava	nitrofurantoin klorokin
zelena	triamteren
modra	metilensko modrilo
potemni na zraku	metronidazol metildopa imipenem-cislatin

Koncentriran seč je običajno temno rumene ali oranžno-rdeče barve. Podobno barvo ima seč, ki vsebuje bilirubin ali njegov oksidativni presnovek urobilinogen.

Rjav seč je lahko posledica prisotnosti bilirubina; pojavi se pri zlatenici. Barvo bolniki pogosto opišejo kot barvo piva. Na zraku se bilirubin pretvori v biliverdin, ki seč obarva zeleno.

Seč je rdeče barve, ko so v njem eritrociti, hemoglobin ali mioglobin. Bister rdeč seč je značilen za prisotnost hemoglobina zaradi znotrajžilne hemolize ali lize eritrocitov v seču. V motnem rdečem seču so po navadi eritrociti. Glede na njihovo količino je seč različnih odtenkov: roza, živo rdeč ali rjavo-rdeč. Če se hemoglobin v seču pretvori v methemoglobin, postane barva rdeče-rjava do črna. Seč barve opranega mesa je posledica vsebnosti mioglobina zaradi rabdomiolize.

Pri prisotnosti porfirinov se sprva svetla barva seča po določenem času spremeni v rdeče-rjavo ali rdeče-vijoličasto barvo, ki je podobna barvi portskega vina. Na podoben način se po mikciji spremeni barva seča, ki vsebuje melanin ali homogentizično kislino – po določenem času postane rjava ali črna.

Modro ali zeleno obarvan seč je največkrat posledica vsebnosti barvil, zdravil in drugih zaužitih snovi s hrano ali tekočino. Vzrok je lahko tudi nastanek indikanov pri okužbi sečil s *Pseudomonas spp.*, ki v alkalnem pH območju seč obarvajo modro.

Rdečkasta barva usedline nastane, če precipitirajo kristali sečne kisline – opisujejo jih kot videz zdrobljene rdeče opeke; pogosto se to zgodi, ko seč dlje časa stoji. Belkaste barve je usedlina pri precipitaciji kristalov fosfatov.

Bistrost seča

Med mikcijo je seč običajno bister. Po določenem času po odvzemu postane alkalen seč moten zaradi precipitacije kristalov fosfatov, kisel seč pa postane moten zaradi precipitacije uratov.

Motnost povzroči tudi razraščanje bakterij zaradi neustrezno shranjenega vzorca seča. Če je seč belkast in gost že takoj ob odvzemu, je to znamenje piurije.

Vonj seča

Praviloma ga redko ocenjujemo. Če seč dlje časa stoji na sobni temperaturi, nastaja amoniak zaradi bakterijske pretvorbe iz sečnine, zato ima seč značilen vonj »po urin«. Takšen seč zaradi napačnega shranjevanja ni uporaben za nadaljnje preiskave. Če ima svež seč vonj po amoniaku, ima bolnik zelo verjetno bakterijsko okužbo sečil. Značilen sladkoben vonj ima seč pri bolniku z neurejeno sladkorno boleznijo.

Penjenje seča

Normalen seč se zelo malo peni, pena je bela in hitro izgine. Če vsebuje seč veliko beljakovin, nastane med mikcijo ali pri stresanju vzorca seča veliko bele pene – učinek je podoben stapanju jajčnega beljaka. V prisotnosti bilirubina se pena obarva značilno rumeno.

Relativna gostota seča

Za preiskovanje relativne gostote seča uporabimo jutranji vzorec seča pri preiskovancu, ki vsaj 12 ur ni pil tekočine. Izrazimo jo kot gostoto oziroma količino topljencev v določeni volumski enoti, pri čemer je gostota vode 1.000.

$$\text{relativna gostota} = \frac{\text{gostota seča}}{\text{gostota vode}}$$

Čim gostejši je seč, tem večja je relativna gostota seča. Razredčeni seč vsebuje manj delcev, koncentrirani pa več v volumski enoti, pri čemer je pomembna tudi molekulska masa delcev. Relativna gostota seča se fiziološko spreminja od 1.003 do 1.030. Primarni ultrafiltrat v glomerulu ima relativno gostoto 1.010, ki je enaka relativni gostoti plazme brez beljakovin. V hiperosmolarni ledvični sredici je relativna gostota seča 1.040. Relativna gostota jutranjega seča 1.020 ali več pomeni, da je koncentracijska sposobnost ledvic ohranjena. Pri izostenuriji z relativno gostoto 1.010 bolniki ne morejo koncentrirati seča in imajo nikturijo; izvid je značilen za kronično ledvično bolezen. Pri majhni relativni gostoti pomislimo še na diabetes insipidus, insuficienco nadledvičnih žlez in zdravljenje z diuretiki. Pri prisotnosti snovi v seču, ki zelo povečajo relativno gostoto seča (to so glukoza, kontrastna sredstva, manitol, beljakovine), je le-ta kljub manjši koncentracijski sposobnosti ledvic lahko celo več kot 1.040, če jo merimo z refraktometrom. Ker urinski testni listič meri samo ionizirane snovi v seču, je kljub prisotnosti glukoze ali rentgenskega kontrastnega sredstva izmerjena relativna gostota seča v tem primeru manjša, kot bi pričakovali pri meritvi z refraktometrom.

Moten rdeč seč je znak eritrociturije, bister rdeč seč pa hemoglobinurije ali prisotnosti barvil v prehrani (rdeča pesa!). Izrazito penjenje seča je značilno za bolezensko proteinurijo.

KEMIČNA ANALIZA SEČA

V seču s testnim lističem najprej določimo pH, morebitno prisotnost glukoze, ketonov, hemoglobina, bilirubina, urobilinogena, nitritov, kvali-

tativno prisotnost eritrocitov in levkocitov, nato pa semikvalitativno ovrednotimo prisotnost beljakovin. Barvne reakcije posameznih meritev ocenimo po navodilih proizvajalca v svetovanem času in barvo na lističu primerjamo z barvami proizvajalčeve skale (slika 2). Laboratoriji večinoma uporabljajo avtomatizirane in semiavtomatizirane naprave, testni lističi pa so enaki kot pri »ročnem« merjenju.



Slika 2. Kemična analiza seča s testnim lističem. Z enim testnim lističem za analizo seča lahko običajno določimo 10 različnih značilnosti seča.

Koncentracija vodikovih ionov v seču (pH)

Pri zdravih ljudeh, ki jedo mešano prehrano, je seč večinoma kisel s pH od 5,0 do 6,0, pri vegetarijancih je lahko bolj alkalen. Fiziološko se pH lahko spreminja od 4,5 do 8,0, ker je odvisen je od sistemskega acidobaznega stanja. Če so v seču prisotne bakterije z ureazo, ki razgrajujejo sečnino v amoniak, postane seč alkalen. Zelo alkalen pH je običajno posledica nepravilno shranjenega vzorca seča, ki zato ni primeren za analizo. Če ima seč še majhno relativno gostoto, celice in cilindri razpadejo, zato si izsledki preiskav s testnim lističem in mikroskopski pregled sedimenta seča nasprotujejo. V primeru nasprotujočih si rezultatov med najdbami s testnim lističem s tistimi pri pregledu sedimenta seča so rezultati merjenja s testnim lističem verodostojnejši.

Kisel pH seča je značilen za velik vnos beljakovin, uživanje vitamina C in soka brusnic, putiko in za hipovolemične bolnike. pH seča lahko pomaga ločiti prerenalno akutno ledvično okvaro, pri kateri je pH nizek, od akutne tubulne nekro-

ze, pri kateri je pH višji. Najpogosteje kislost seča ocenjujemo pri bolnikih s presnovno acidozo: pH je zaradi povečanega izločanja kislin pod 5,5. Večje vrednosti pH v tem primeru nakazujejo možnost, da ima bolnik eno od oblik ledvične tubulne acidoze. Paradokсна acidurija s pH pod 7,0 nastane pri bolnikih s presnovno alkalozo s hudim pomanjkanjem kalija in klora.

Alkalen pH je značilen za vegetarijance, bolnike s presnovno alkalozo, hudim bruhanjem, hiperventilacijo, bolnike z ledvično distalno tubulno acidozo tipa 1 in okužbo z bakterijami, ki imajo ureazo. Seč je alkalen pri zdravljenju s sodo bikarbono, acetazolamidom in natrijevim ali kalijevim citratom, ker se v telesu citrat metabolizira v bikarbonat.

Pri bolniku z okužbo sečil je alkalen seč značilen za okužbo z bakterijami, ki imajo ureazo in pretvarjajo sečnino v amoniak. V alkalnem seču nastajajo okužbeni struvitni sečni kamni.

Glukoza

Testni lističi so specifični za glukozo, vendar je občutljivost manjša pri prisotnosti askorbinske kisline ali ketokislin v seču. Pri zdravem človeku v seču ni glukoze.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo se glukosa v seču pojavi zaradi preseženega tubulnega maksimuma za glukozo, ko je serumska koncentracija glukoze večja od 10 mmol/l. Prisotna je lahko tudi pri bolnikih s Cushingovim sindromom. Ledvična glikozurija je posledica motene resorpcije glukoze v proksimalnih tubulih. Motnja je redka, značilna je za bolnike s Fanconijevim sindromom, pri katerem je zaradi motnje v delovanju proksimalnih tubulov značilno povečano izločanje glukoze, ionov fosfatov, bikarbonata in aminokislin s sečem. Spremlja jo hiperkloremična presnovna acidoza. Motnja je pri otrocih običajno prirojena, pri odraslih pa pridobljena: najpogosteje jo povzroči disproteinemija, pri kateri ugotovimo nesorazmerno veliko proteinurijo v primerjavi z albuminurijo (multipli mielom,

amiloidoza, bolezen lahkkih verig). Redko so vzrok Fanconijevega sindroma težke kovine (svinec, kadmij) in zdravila (citostatiki, aminoglikozidi). Pri nosečnicah je glikozurija posledica zmanjšane tubulne sposobnosti za resorbcijo glukoze in izzveni po porodu.

Ketoni

Z različnimi testnimi lističi dokazujemo diacetno kislino ali aceton, ne pa beta-hidroksibutirata. Pri zdravem človeku, ki ne strada, ketonov v seču ne najdemo. Njihova prisotnost v seču je značilna za ketoacidozo, pomanjkanje ogljikovih hidratov zaradi stradanja ali hudega telesnega napora. Lažno pozitivna reakcija se lahko pojavi pri bolnikih, ki jemljejo levodopo, ali v vzorcih z veliko relativno gostoto in majhnim pH, lažno negativna pa je pri odloženi analizi seča, ker aceton hitro izhlapi.

Bilirubin in urobilinogen

Količina bilirubina je pri zdravem človeku v seču zanemarljivo majhna. Povečano izločanje bilirubina v seču je zgodnji znak biliarne obstrukcije ali hemolitične anemije. Najenostavnejši klinični test za dokazovanje je stresanje vzorca seča: ker bilirubin spremeni površinsko napetost seča, nastane po stresanju vzorca rumena pena, čeprav bolnik nima proteinurije. Bilirubin se na svetlobi hitro pretvori v biliverdin, ki je zelene barve; v tem primeru je reakcija na bilirubin lažno negativna. Zaradi dobre diagnostike jetrnih bolezni z določitvijo aminotransferaz v krvi preiskava izgublja na pomenu.

V črevesju bakterije pretvarjajo bilirubin v urobilinogen, ki se v majhnih količinah izloča s sečem. Določanje urobilinogena v seču ima diagnostičen pomen v dveh primerih: pri intestinalni obstrukciji in pri zdravljenju s širokospektralnimi antibiotiki. Količina urobilinogena v seču se poveča, če ima bolnik intestinalno obstrukcijo, ker se ga v črevesju resorbira več kot običajno, pri bolnikih, ki prejemajo širokospektralne antibiotike, pa urobilinogena v seču ne najdemo, ker se spremeni normalna bakterijska flora in urobilinogen ne more nastajati.

Povečana količina urobilinogena v seču je lahko znak intestinalne obstrukcije.

Eritrociti

Reakcija temelji na peroksidazni aktivnosti eritrocitov, vendar katalizirata reakcijo tudi hemoglobin in mioglobin. Reakcija je zato pozitivna (1 ali več) pri prisotnosti eritrocitov, hemoglobina ali mioglobina. Pri pozitivni peroksidazni reakciji testnega lističa moramo zato vedno opraviti mikroskopski pregled seča. Če so v sedimentu eritrociti, jih z ustrežno mikroskopsko analizo opredelimo kot glomerulno ali neglomerulno eritrociturijo (glej podpoglavje o mikroskopski preiskavi seča).

Če v sedimentu seča ni eritrocitov, je najpogostejši razlog za pozitivno reakcijo hemoliza eritrocitov zaradi nepravilno zbranega, shranjenega ali transportiranega seča ali seča z majhno relativno gostoto, v katerem eritrociti popokajo. Reakcija je pozitivna pri hujši znotrajžilni hemolizi, ko se filtrira več nevezanega hemoglobina, kot se ga v proksimalnih tubulih resorbira, vendar je takšnih bolnikov v praksi malo. Mioglobin ugotovimo v seču pri masivni tkivni rabdomiolizi. S pomočjo obarvanosti centrifugirane plazme ločimo hemoglobinurijo od rabdomiolize. Za hemoglobinurijo je značilna rožnata obarvanost plazme zaradi znotrajžilne hemolize, pri rabdomiolizi pa je barva plazme običajno normalna. Hemoglobinurijo in mioglobinurijo klinično ločimo že na osnovi bolnikove anamneze.

Pri majhni relativni gostoti seča običajno pozitivna peroksidazna reakcija (1 ali več) pomeni prisotnost patološke eritrociturije, čeprav pri mikroskopskem pregledu sedimenta seča eritrocitov ne vidimo, ker razpadejo zaradi hemolize.

Levkociti

Reakcija testnega lističa temelji na dokazovanju encima esteraze granulocitov. Test je lažno pozitiven pri kontaminaciji z izločki iz nožnice, lažno negativen pa pri glikozuriji ali veliki proteinuriji (ker se poveča relativna gostota seča, se levkoci-

ti skrčijo in ne izločajo levkocitne esteraze), pri prisotnosti imipenema, meropenema in klavulanske kisline. Barvno reakcijo na levkocitno esterazo spremeni tudi prisotnost nitrofurantoina. Pri pozitivnem testu (1 ali več) lahko pričakujemo v vidnem polju pri pregledu sedimenta pri 400-kratni povečavi povečano število levkocitov, kar pa ni nujno v razmerju s spremembo barve testnega lističa. Če je v seču z majhno relativno gostoto pozitivna esterazna reakcija, je levkociturija potrjena, čeprav jih zaradi razpada v hipotoničnem seču v sedimentu seča ne vidimo. Pomen levkociturije je opisan v podpoglavju o mikroskopski preiskavi seča.

Nitriti

Pri zdravem človeku jih v seču ni. Pojavijo se, ko bakterije pretvorijo nitrate (iz hrane) v nitrite. Če je test pozitiven, sklepamo na prisotnost bakterij in morebitno okužbo sečil; rezultat je pozitiven tudi v primeru, ko seč predolgo čaka na analizo pri sobni temperaturi in se zato v njem razmnožijo bakterije. Test ni zanesljiv, kadar je v seču premalo bakterij ali če je seč odvzet prej kot 4 ure po zadnji mikciji, ker je čas za nastanek nitritov prekratek. Negativen je, kadar v hrani ni dovolj nitrata, in pri okužbi z bakterijami, ki slabo ali pa sploh ne reducirajo nitrata v nitrite (*Pseudomonas spp.*, koagulaza negativni stafilokoki, fekalni streptokoki).

Pri majhni relativni gostoti seča pomeni pozitiven esterazni test (1 ali več) v seču levkociturijo in je bolj diagnostičen za iskanje levkociturije od sedimenta seča. Negativni nitritni test ne izključi okužbe sečil.

Proteinurija

Pri zdravih ljudeh glomerulna bazalna membrana ne prepušča snovi z večjo molekulsko maso, prepušča pa manjše beljakovine, ki se po filtraciji resorbirajo v proksimalnih tubulnih celicah in presnovijo. V normalnem seču so zato prisotne le majhne količine beljakovin, od katerih se jih 60 % filtrira v glomerulu (40 % albumini, 15 % imunoglobulini, 5 % druge beljakovine plazme), 40 % pa se jih secernira v tubulih – med temi prev-

laduje Tamm-Horsfallov glikoprotein, ki je osnova vseh cilindrov. V določenih fizioloških stanjih, kot je telesni napor ali zvišana telesna temperatura, se izločanje beljakovin prehodno poveča.

Če v seču najdemo več kot 150 mg beljakovin na dan, govorimo o bolezenski proteinuriji. Bolezenska proteinurija je zgodnja manifestacija ledvične bolezni in se pojavi že v času, ko je delovanje ledvic še normalno. Hkrati je pomemben prognostičen dejavnik za oceno napredovanja kronične ledvične bolezni – večja proteinurija napoveduje hitrejše slabšanje ledvičnega delovanja. Proteinurija je tudi znak sistemske okvare žilnega endotela in s tem večjega tveganja za srčno-žilno obolevnost in smrtnost, kar pomeni, da je določanje proteinurije zelo pomembno tudi za oceno »kroničnega srčno-žilnega tveganja«.

Klinični znak proteinurije je nastanek bele pene pri uriniranju ali stresanju vzorca seča. Najprej jo semikvantitativno določimo v naključnem vzorcu seča na dva načina: z običajnim urinskim testnim lističem in s precipitacijsko metodo. Nato jo kvantitativno ovrednotimo v drugem jutranjem vzorcu seča z določitvijo razmerja med beljakovinami in kreatininom. Za natančnejšo oceno določimo proteinurijo še v zbranem 24-urnem seču.

Testni listič. Za dokaz bolezenske proteinurije kot presejalno preiskavo uporabimo testni listič, s katerim določamo tudi druge kemične lastnosti seča. Reagent na lističu je občutljiv za prisotnost albuminov, manj pa za druge beljakovine, ki se lahko izločajo z glomerulno filtracijo zaradi večje koncentracije v krvi, zaradi okvare glomerulne bazalne membrane ali pri poškodbi tubulov. Poimenovanje proteinurija zato ni povsem ustrezno, bolje je govoriti o albuminuriji. Testni listič praviloma zaznava albuminurijo velikosti od 300 do 500 mg/l (0,3 g/l do 0,5 g/l), ne zazna pa manjše, a že bolezenske albuminurije oziroma po starem izrazoslovju »mikroalbuminurije« (ta izraz se ne uporablja več). Barvno reakcijo reagenta na lističu ocenimo semikvalitativno s pomočjo barvne skale ali pa to naredi analizator. Orientacijske vrednosti albuminurije v gramih na liter (in ne na dan!) pri določitvi s testnim lističem prikazuje tabela 4. Ocena je orien-

tacijska in groba, saj je rezultat lahko lažno pozitiven pri koncentriranem seču, ki vsebuje več albuminov, in obratno – lažno negativen pri razredčenem seču. Lažno pozitiven rezultat je možen tudi pri prisotnosti rentgenskih kontrastnih sredstev in alkalnem pH seča.

Tabela 4. Semikvalitativna ocena albuminurije s testnim lističem za analizo kemičnih lastnosti seča. Na ta način podana proteinurija oziroma albuminurija je zaradi koncentriranosti ali razredčenja vzorca seča nezanesljiva.

izsledok	ocenjena proteinurija
0	0 g/l
1	0,3 g/l
2	1,0 g/l
3	3,0 g/l
4	> 3,0 g/l

Precipitacijska metoda. Orientacijsko presejalno oceno proteinurije vedno opravimo na dva načina: s testnim lističem in s precipitacijsko metodo, kot je test s sulfosalicilno ali triklorocetno kislino, saj tako zaznamo tudi prisotnost drugih »nealbuminskih« beljakovin. Test je pozitiven pri vrednosti 1 ali več. Odsotnost albuminurije pri poskusu s testnim lističem in pozitivna reakcija s sulfosalicilno ali drugo ekvivalentno metodo je značilna za prisotnost lahkih verig in imunoglobulinov v seču (prelivna proteinurija, glej spodaj Stalna proteinurija).

Razmerje med beljakovinami in kreatininom v seču. Če s testiranjem s testnim lističem in precipitacijsko metodo ugotovimo albuminurijo ali proteinurijo 1 ali več, jo je treba natančneje kvantitativno (količinsko) ovrednotiti. V ta namen naročimo določitev beljakovin v drugem jutranjem vzorcu seča (U-beljakovine) skupaj z določitvijo kreatinina (U-kreatinin). Rezultat laboratorij poda kot razmerje med U-beljakovina in U-kreatininom v g/mol. S podajanjem razmerja na kreatinin izločimo dejavnik razredčitve ali koncentriranosti seča in s tem zmanjšamo možnost podcenjenosti ali precenjenosti proteinurije. Normalna vrednost količnika U-beljakovine/U-kreatinin je do 20 g/mol. Če so U-beljakovine/U-kreatinin 100 g/mol, je proteinurija okoli 1 g na dan.

Ker je povprečno dnevno izločanje kreatinina približno 1000 mg/dan pri 1,73 m² telesne površine (ali 8,8 mmol/dan/1,73 m²), lahko na osnovi teh predpostavk iz meritev drugega jutranjega seča ocenimo dnevno izločanje beljakovin (oDP) po enačbi:

$$\text{oDP} = \frac{\text{U-beljakovine v vzorcu seča} \times 8,8}{\text{U-kreatinin v vzorcu seča}}$$

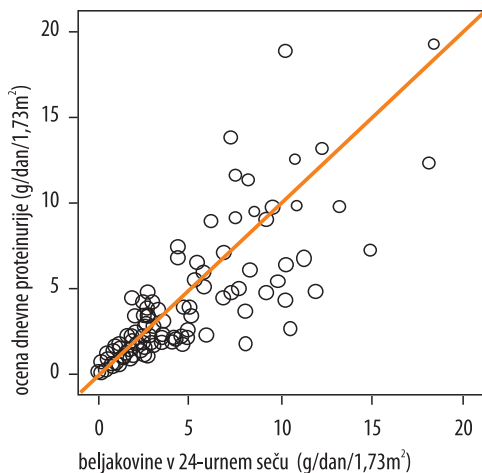
Enote: beljakovine v vzorcu seča – g/l, kreatinin v vzorcu seča – mmol/l, 8,8 mmol/dan, dnevna proteinurija – g/dan/1,73 m²

Najprimernejša je analiza drugega jutranjega vzorca seča, saj je v prvem vzorcu proteinurija podcenjena. Vsekakor pa so med sabo primerljivi samo vzorci, odvzeti ob podobnih urah, ob podobni prehrani in podobni telesni aktivnosti. Zaradi cirkadianega izločanja beljakovin in relativno konstantnega izločanja kreatinina s sečem namreč lahko čas odvzema seča bistveno spremeni rezultat.

Izmerjena dnevna proteinurija. Po potrditvi proteinurije moramo zaradi cirkadianega izločanja beljakovin v seču natančneje ovrednotiti izločanje beljakovin v zbranem 24-urnem seču. Pri kliničnem delu je to še vedno nepogrešljiv standard. Pri tem bolnika natančno poučimo o pravilnem zbiranju seča. Kadar je proteinurija večja od 1,5 do 2 g na dan, je ocena količine beljakovin iz drugega jutranjega vzorca seča še posebej nezanesljiva in nikakor ne more nadomestiti določitve proteinurije iz 24-urnega zbranega seča (slika 3).

Kadar s testnim lističem ugotovimo albuminurijo ali proteinurijo 1 ali več, jo kvantitativno ovrednotimo z razmerjem med beljakovinami in kreatininom v drugem jutranjem vzorcu seča. Če je vrednost količnika U-beljakovine/U-kreatinin nad 20 g/mol, je prisotna proteinurija, ki jo lahko še natančneje ovrednotimo v zbranem 24-urnem seču.

Vse, kar vpliva na serumsko koncentracijo kreatinina, vpliva tudi na razmerje U-beljakovine/U-kreatinin v seču. Zato moramo pogoje odvzema seča standardizirati.



Slika 3. Razmerje med proteinurijo, določeno v vzorcu seča, in 24-urno proteinurijo v zbranem seču.

Glede na pojavnost je proteinurija lahko prehodna ali stalna.

Prehodna proteinurija. Nastane zaradi začasne spremembe v glomerulnem pretoku, zaradi česar se poveča izločanje beljakovin. Pojavi se po telesnem naporu, pri zvečani telesni temperaturi, hipovolemiji, emocionalnem stresu in srčnem popuščanju. Stanje je benigno in izzveni samo od sebe.

Povečanje proteinurije v pokončnem položaju imenujemo *ortostatska proteinurija* in jo uvrščamo med prehodne proteinurije. Običajno ne presega 1 g na dan in je značilna za adolescente. Ponedelki oziroma v pokončnem položaju telesa je izločanje beljakovin s sečem povečano, ponoči v ležečem položaju pa normalno. Je nenevarna motnja, ki pri večini bolnikov sčasoma izgine. Povzročijo jo lahko blage spremembe glomerulov in/ali čezmerni hemodinamski odziv na pokončni položaj zaradi povečanja izločanja angiotenzina II in noradrenalina. Še pogostejši vzrok v otroštvu je mehanični pritisk aorte in zgornje mezenterične arterije na ledvične vene. Ortostatsko proteinurijo dokažemo z razliko v izločanju beljakovin (U-beljakovine/U-kreatinin) med prvim in drugim jutranjim vzorcem seča.

Stalna proteinurija. Glede na količino izločenih beljakovin v seču jo ovrednotimo kot:

- blago (od 150 mg do 1 g beljakovin v 24-urnem seču),
- zmerno (od 1 do 3 g beljakovin v 24-urnem seču) in
- nefrotsko, če je v 24-urnem seču več kot 3 g beljakovin ali 3,5 g/dan/1,73 m² površine.

Z dodatnimi preiskavami lahko ovrednotimo vrsto proteinurije kot prelivno, glomerulno ali tubulno.

Vrsta proteinurije

Ko najdemo proteinurijo, lahko s preiskavami ugotovimo, ali je proteinurija posledica glomerulne ali tubulne bolezni, ali pa je morda prelivna.

Prelivna proteinurija. Nastane zaradi povečane nastajanja nekaterih beljakovin v telesu, kot so mioglobin, beta-2-mikroglobulin, predvsem pa monoklonski imunoglobulini in lahke verige kapa ali lambda. Na prelivno proteinurijo opozori neskladje pri določitvi proteinurije s testnim lističem, kjer je ugotovljena majhna proteinurija, in precipitacijsko metodo, kjer je proteinurija nesorazmerno večja, saj testni listič praviloma zazna le albuminurijo, ne pa drugih beljakovin. Za diagnostiko in spremljanje zdravljenja plazmocitoma merimo koncentracijo monoklonskih Ig v serumu in seču. Zaradi boljše senzitivnosti namesto elektroforeze in imunofiksacije beljakovin v seču za detekcijo lahkih verig določamo lahke verige kapa in lambda v serumu. Diagnostično je razmerje lahkih verig kapa/lambda. Na količnik vpliva hitrost glomerulne filtracije – z zmanjšanjem glomerulne filtracije se poveča tudi količnik.

Glomerulna proteinurija. Za glomerulno proteinurijo je značilna čezmerna prepustnost glomerulov za albumine, ki so manjše molekule in so znak začetne glomerulne okvare. Ko okvara glomerulne bazalne membrane napreduje, se v seču pojavijo tudi imunoglobulini, ki imajo večjo molekulsko maso od albuminov. Albuminurijo in IgG izražamo v razmerju do kreatinina v seču kot U-albumin/U-kreatinin in U-IgG/U-kreatinin. Na osnovi tega opredelimo selektiv-

nost proteinurije, ki jo na grobo določimo z razmerjem med izločanjem IgG in albuminov v seču. Čim večja je okvara glomerulne bazalne membrane, tem manjša je selektivnost. Pri nefrotskem sindromu lahko selektivnost natančneje določimo z razmerjem med očistkom IgG in albuminov v serumu (S) in seču (U):

$$\text{selektivni indeks} = \frac{\text{U-IgG} \times \text{S-albumin}}{\text{S-IgG} \times \text{U-albumin}}$$

Če je indeks manj kot 10 %, je proteinurija visoko selektivna, pri vrednostih nad 20 % pa neselektivna. Pri večji selektivnosti je verjeten vzrok nefrotskega sindroma bolezni z minimalnimi spremembami glomerulov. Večja selektivnost praviloma napoveduje dober odziv na zdravljenje z glukokortikoidi.

Tubulna proteinurija. Pri tubulni proteinuriji je zaradi tubulointersticijske okvare v seču povečano izločanje alfa-1-mikroglobulina, beta-2-mikroglobulina ali na retinol vezane beljakovine (angl.: retinol binding protein - RBP). Zaradi dobre obstojnosti v seču največkrat določamo alfa-1-mikroglobulin. Še pred tem se običajno zaradi okvare tubulov poveča izločanje encima N-acetil-beta-aminoglukozidaze (NAG) iz proksimalnega tubula. Običajno tubulna proteinurija ne presega od 1 do 2 g na dan, pridružena pa ji je tudi blaga albuminurija zaradi motene resorpcije filtriranih albuminov v okvarjenih proksimalnih tubulih. Tubulna proteinurija se zaradi resorpcijske okvare tubulov pojavi tudi pri veliki glomerulni proteinuriji, kjer sočasno najdemo tudi povečano izločanje albuminov kot IgG.

Pri sočasno ugotovljeni glikozuriji in proteinuriji pri odraslih pomislimo na pridobljen Fanconijev sindrom, ki nastane zaradi ledvične prizadetosti pri plazmocitomu, amiloidozi ali boleznih odlaganja lahkih in/ali težkih verig. Bolezenska proteinurija je najpomembnejši znak ledvične bolezni in napoveduje njen progresivni potek.

Albuminurija

Izraz »mikroalbuminurija« je začel uporabljati Mogensen leta 1985 pri bolnikih s sladkorno boleznijo s povečanim izločanjem albuminov s sečem ob še normalni proteinuriji. Takrat so prvič ugotovili, da je to pri bolnikih s sladkorno boleznijo znak začetne progresivne ledvične okvare, pozneje pa so podobno potrdili tudi pri bolnikih s povečanim krvnim tlakom in srčno-žilnimi boleznimi.

Tudi današnja definicija albuminurije je enaka – povečano izločanje albumina ob še normalni proteinuriji. Izraz »mikroalbuminurija« izhaja iz stare prakse testiranja seča z običajnimi testnimi lističi za analizo seča s spodnjo mejo zaznavnosti za albuminurijo 300 mg/l (ali semikvantitativno 1). Vrednosti nad to mejo so imenovali »makroalbuminurija«. Manjše vrednosti albuminurije so dokazovali s posebnimi senzitivnejšimi lističi in jo imenovali »mikroalbuminurija«. Poimenovanje povzroča veliko težav, saj se »mikroalbuminurija« večkrat napačno interpretira kot prisotnost majhnih albuminov v seču in podobno, zato se je izraz opustil in se danes raje govori o bolezenski albuminuriji oz. albuminuriji.

Za testiranje se odločamo takrat, ko albuminurije ali proteinurije z običajnim testnim lističem za analizo seča ne zaznamo. Standardna presejalna preiskava je določitev razmerja med albumini in kreatininom (U-albumin/U-kreatinin) v drugem jutranjem vzorcu seča, vrednost nad 3 g/mol pa je bolezenska.

Pri odvzemu seča za določitev bolezenske albuminurije moramo zagotoviti ustrezne že navedene standardne pogoje za odvzem, shranjevanje in prenos seča.

Preiskave ne opravljamo, ko ima bolnik zvišano telesno temperaturo, okužbo, srčno popuščanje ali izrazito neurejen krvni tlak. Sočasno z določitvijo albuminurije moramo izključiti okužbo sečil in morebitno porenalno eritrociturijo, zato jo vedno dopolnimo s preiskavo seča s testnim lističem za analizo seča. Ker je določitev albuminurije vezana na določitev kreatinina v seču, upoštevamo tudi vse dejavnike, ki vplivajo na koncentracijo kreatinina v krvi, že opisane v tem besedilu.

Praviloma naj bi zaradi velike variabilnosti izločanja albuminov diagnozo bolezenske albuminurije potrdili šele, ko je test pozitiven v dveh od treh vzorcev seča, odvzetih v času od 1 tedna do 3 mesecev. Če pri bolniku prvič ugotovimo bolezensko albuminurijo, je priporočljivo, da ponovimo preiskavo v standardiziranih pogojih, ko ni dejavnikov, ki bi prehodno povečali izločanje albuminov ali vplivali na kreatinin.

Bolezenska albuminurija >3 g/mol napoveduje povečano tveganje za napredovanje diabetične ledvične bolezni, pa tudi pomembno povečano tveganje za srčno-žilne zaplete in smrt, ki linearно narašča s povečevanjem albuminurije in je s preходом v proteinurijo še večje. Po izsledkih študije »HOPE« je že pri ugotovitvi vrednosti U-albumin/U-kreatinin v seču 0,5 g/mol prisotno povečano tveganje za srčno-žilne zaplete.

Velikost albuminurije je odvisna od metode, s katero je bila določena. Uporabljajo se imunonefeliometrija, imunoturbidimetrična metoda in RIA. V preteklosti je veljalo, da se vsa količina albuminov, ki se ne resorbira v tubulih, izloči v seču v obliki intaktnega albumina. Danes se ve, da se albumini izločajo kot mešanica intaktnega (imunoreaktivnega), imunonereaktivnega albumina in peptidov, nastalih iz albuminov. Imunološke metode zaznavajo samo imunoreaktivni albumin. Metoda HPLC zazna oba, tako imunoreaktivnega kot imunonereaktivnega. V primerjavi s HPLC konvencionalne metode podcenijo albuminurijo, še posebno v spodnjem območju zaznavanja. Za zdaj posebnih smernic o vrednotenju izsledkov albuminurije z metodo HPLC še ni, možno pa je, da nam bo v veliko pomoč pri zgodnejšem odkrivanju diabetične ledvične bolezni.

Za iskanje bolezenske albuminurije se odločamo, če albuminurija z običajnim testnim lističem za analizo seča ni zaznavna. Diagnostična je določitev razmerja U-albumin/U-kreatinin v drugem vzorcu jutranjega seča. Vse, kar vpliva na serumsko koncentracijo kreatinina, vpliva tudi na razmerje U-albumin/kreatinin v seču (npr. mišična masa). Bolezenska albuminurija napoveduje povečano

tveganje za nastanek diabetične ledvične bolezni in srčno-žilnih bolezni ter s tem povezanih zapletov.

MIKROSKOPSKA PREISKAVA SEČA

Preiskava seča ni popolna brez preiskave sedimenta seča. Postopek priprave vzorca in same preiskave mora biti standardiziran in vedno enak, da se zagotovi največja kakovost obdelave. Za preiskavo sprva 10 minut centrifugiramo 10 ml seča pri pospešku 400 g. Po odstranitvi 9,5 ml supernatanta nežno resuspendiramo sediment, standardizirano količino sedimenta s pipeto kamemo na objektno stekelce in previdno s strani pokrijemo s krovnim stekelcem znanih dimenzij. V preteklosti so za mikroskopiranje uporabljali svetlobni mikroskop, kjer je treba za boljše razpoznavo celic in cilindrov uporabiti barvne tehnike. Novejša priporočila so si edina, da so strukture dosti bolj vidne s fazno-kontrastnim mikroskopom, zato predhodno barvanje ni potrebno. Priporočajo tudi uporabo polarizirajoče svetlobe, ki omogoča boljše identifikacijo lipidov in kristalov.

Najdbe v sedimentu vedno primerjamo z izsledki testnega lističa (pH, relativna gostota, eritrociti, levkociti, esterazni test, nitritni test), ker se zaradi kemičnih lastnosti seča lahko razlikujejo.

Relativna gostota seča pomembno vpliva na eritrocite in levkocite: če je velika, so eritrociti in levkociti manjši kot običajno, če je manjša od 1.010, pa eritrociti in levkociti nabreknejo in hitro propadejo. V tem primeru je na testnem lističu reakcija na hemoglobin ali esterazni test pozitivna, v sedimentu pa eritrocitov ali levkocitov ni.

Pri visokem pH seča levkociti hitreje degenerirajo, cilindri propadejo, pojavi se precipitacija fosfatov. Vse to moti ali onemogoči analizo sedimenta seča.

Analiza sedimenta seča ni enostavna in zahteva veliko znanja in prakse, saj so celice in druge strukture v seču pogosto deformirane zaradi napačnega odvzema in shranjevanja, različnih kemičnih in fizikalnih lastnosti seča ali degradacije celic zaradi priprave seča. Vseh struktur v sedimentu ne moremo vedno prepoznati, a nikoli ne ugibamo, kaj vidimo, temveč opišemo samo tiste elemente, ki jih zanesljivo prepoznamo.

Pri mikroskopiranju uporabimo 100-kratno povečavo, da ocenimo prisotnost cilindrov in drugih elementov. Nato s pomočjo 400-kratne povečave opredelimo vrsto celic in druge najdbe ter jih preštejemo. Normalne vrednosti števila levkocitov in eritrocitov so v različnih laboratorijih različne. Izražamo jih na vidno polje 400-kratne povečave, še bolje pa kot število/ml seča. Vrednosti, navedene v tabeli 6, so rezultat dela prof.

Tabela 6. Referenčne vrednosti za najdbe v sedimentu seča (referenca so podatki Kliničnega in raziskovalnega urinskega laboratorija Ospedale Maggiore Policlinico v Milanu, Italija).

najdba na vidno polje (v.p.)	povečava	normalno	blago	zmerno	hudo	zelo hudo
			(+)	(++)	(+++)	(++++)
cilinder	100x	< 1 hialini in hialino granularni	1 na 8-10 v.p.	1 na 4-7 v.p.	1 na 2-3 v.p.	≥ 1 na 1 v.p.
eritrocit levkocit	400x	≤ 1 na v.p.	>1-10 na v.p.	11-30	31-50	>50
ledvična tubulna celica uroepitelna celica	400x	nič	1 na 8-10 v.p.	1 na 4-7 v.p.	1 na 2-3 v.p.	≥1 na 1 v.p.
kristali ploščate epitelne celice bakterije glive	400x	nič	+	++	+++	++++

Fogazzija in dr. Garigalija iz Kliničnega in raziskovalnega laboratorija Ospedale Maggiore Policlinico iz Milana v Italiji, in so sočasno ena od redkih objavljenih kvantifikacij elementov, vidnih v seču.

Vsak laboratorij mora na osnovi lastnih rezultatov preiskav sedimenta seča pri zdravih preiskovancih oceniti, kakšno je normalno število različnih delcev in celic v sedimentu. Referenčne vrednosti so zato lahko od laboratorija do laboratorija različne.

Eritrociturija

O eritrocituriji (ali hematuriji) govorimo, če najdemo več kot 1 eritrocit v vidnem polju sedimenta seča pri 400-kratni povečavi. Eritrociti so lahko spremenjene oblike zaradi sestave seča. V koncentriranem seču so videti skrčeni ali izluženi, v hipotoničnem seču nabreknejo in postanejo večji. Najlažje jih morfološko opredelimo s fazno-kontrastnim mikroskopom (slika 4).

Glede na obliko jih delimo na izomorfne, ki so podobni tistim v krvi in so znak »urološke« bolezni, in dismorfne, ki imajo značilno nenormalno obliko in so značilni za glomerulne bolezni. Vzrok za to še ni poznan. O glomerulni eritrocituriji govorimo, če najdemo vsaj 40 % ali več dismorfnih eritrocitov ali vsaj 5 % ali več akantocitov, ki so značilno deformirani, z mehurčastimi izrastki v obliki ušes Mikimiške in različne velikosti (slika 5B). Prepoznava je težavna pri obilni eritrocituriji, ker se celice med seboj prekrivajo. Odsotnost dismorfizma sicer ne izključuje glomerulne eritrociturije, vendar je pri izolirani neglomerulni eritrocituriji verjetnost »urološke« eritrociturije večja. Na glomerulni vzrok eritrociturije vedno pomislimo ob sočasni najdbi eritrocitnih cilindrov.

V seču lahko najdemo tudi druge oblike eritrocitov, ki so odraz bolnikove hematološke bolezni, npr. srpaste eritrocite, poikilocite in dakriocite.

Če je v sedimentu seča 5 % ali več akantocitov ali 40 % ali več dismorfnih eritrocitov, je eritrociturija glomerulna. Odsotnost dismorfizma eritrocitov ne izključuje glomerulnega vzroka eritrociturije.

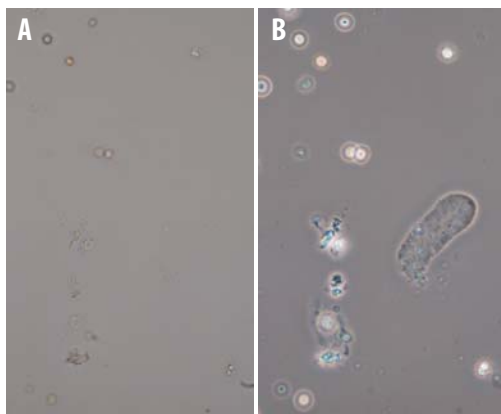
Levkociturija

To je bolezenska najdba z več kot 1 levkocitom v vidnem polju sedimenta seča pri 400-kratni povečavi. Večinoma levkociturijo povzročijo nevtrofilci (slika 6). Levkociturija je najpogostejše posledica okužbe sečil, takrat najdemo celo levkocite v gručah in bakterije. Pri okužbi zgornjih sečil so v sedimentu seča lahko prisotni levkocitni cilindri.

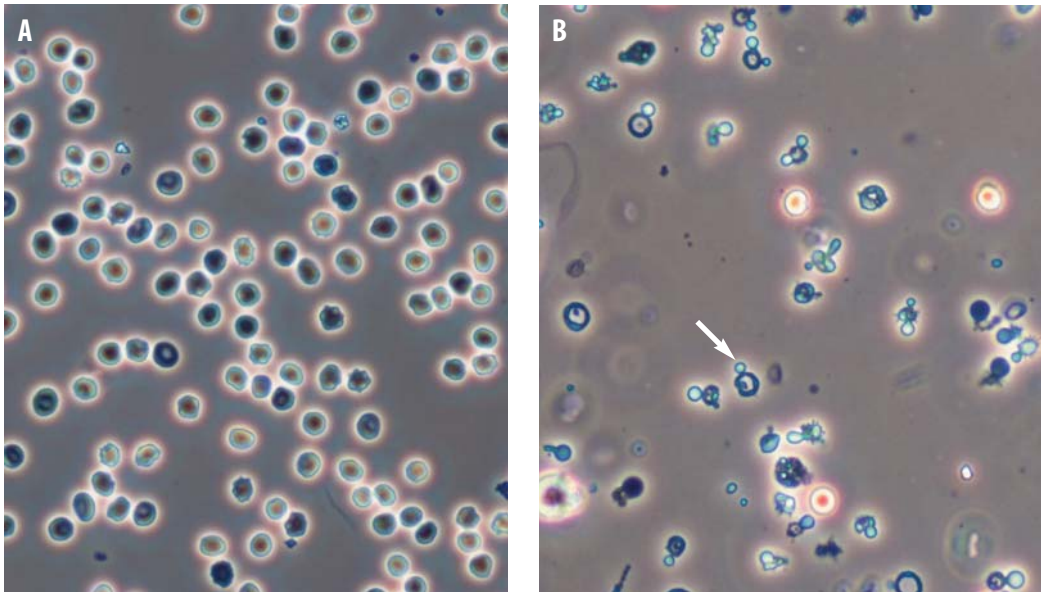
Levkociturija ni vedno odraz okužbe, ampak je lahko povezana z imunološkim vnetjem in zato prisotna tudi pri glomerulonefritisih, akutnih in kroničnih tubulointersticijskih nefritisih, policiistični bolezni ledvic in uroloških boleznih, na primer sečnih kamnih. Levkociturija je prisotna tudi pri tuberkulozi sečil.

Če je pri ženski poleg levkocitov v sedimentu seča veliko ploščatih epitelnih celic ali sluzi, je zelo verjetna kontaminacija z izločki iz nožnice, zato je treba pregled seča ponoviti.

Limfociti so v seču prisotni pri akutni zavrtnitvi presajene ledvice, drugače pa so redki.



Slika 4. Strukture v sedimentu seča so pri pregledu s svetlobnim mikroskopom slabše vidne (A), s pomočjo fazno-kontrastnega mikroskopa pa je njihova struktura jasno opazna (B).



Slika 5. Eritrociturija je neglomerulna (A) ali glomerulna (B). Za neglomerulno eritrociturijo so značilni izomorfni eritrociti, za glomerulno pa disomorfnimi eritrociti in akantociti (puščica).

Eozinofilurija je bila sprva ovrednotena kot diagnostična pri alergičnem tubulointersticijskem nefritisu. Sčasoma so ugotovili, da so eozinofili v seču prisotni tudi pri hitro napredujočem glomerulonefritisu, holesterolnih embolizmih, vaskulitisu IgA in drugih boleznih, zato nekateri avtorji njihov pomen pri diagnostiki alergičnega intersticijskega nefritisa zanikajo. Za dokaz eozinofilcev in njihovih značilnih granul v citoplazmi je sediment treba obarvati z barvilom, npr. po May-Gruenwald-Giemsi.

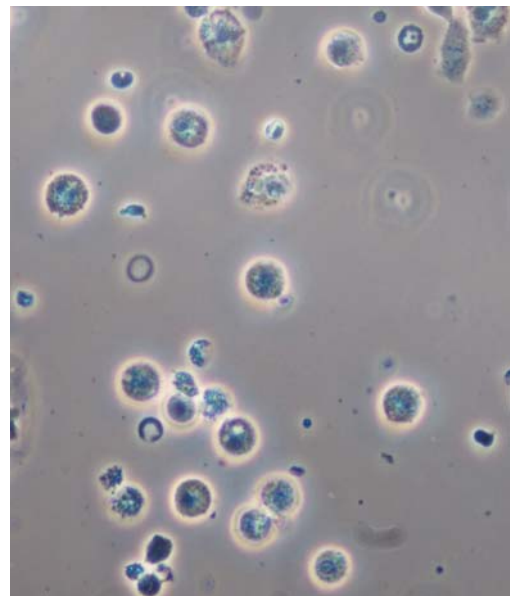
Epitelne celice

Ledvične tubulne epitelne celice. Najpogostejše so v seču prisotne pri akutni tubulni nekrozi, pa tudi pri akutnem intersticijskem nefritisu, pri proliferativnih glomerulonefritidih in akutni celični zavrtni reakciji presajene ledvice (slika 7).

Uroepitelne celice. Imenujemo jih tudi celice prehodnega uroepitelija in jih najpogostejše najdemo pri akutnem cistitisu, urolitiazii, pri vstavljenih stentih, urinskih katetrih, hidronefrozi in pri karcinomu sečnega mehurja.

Ploščate epitelne celice. Te celice izvirajo iz zunanega predela sečnice in nožnice in se stalno

luščijo v seč, zato jih pri ženskah v manjšem številu pogosto vidimo v seču. Če jih je veliko, je to praviloma povezano z vaginitisom ali kontaminacijo seča zaradi nepravilnega odvzema.



Slika 6. Številni levkociti v sedimentu seča s segmentiranim jedrom.



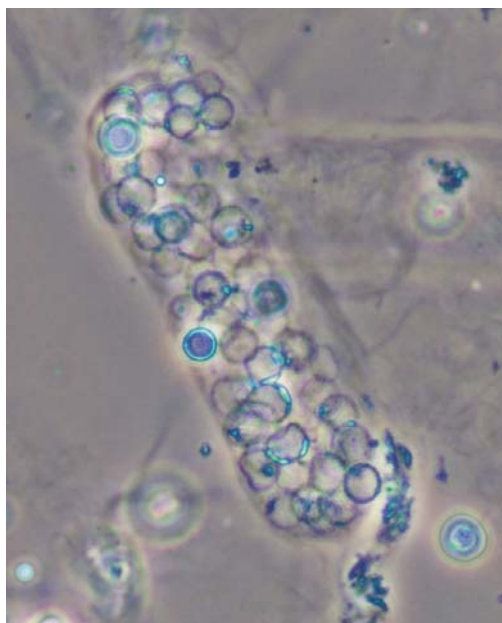
Slika 7. Ledvična tubulna epitelna celica.



Slika 8. Hialini cilinder.

Cilindri

Cilindri nastanejo v ledvicah v distalnem tubulu ali zbiralcu. Osnovna sestavina cilindra je Tamm-Horsfallov glikoprotein, ki ga izločajo uroepitelne celice v debelem delu Henleyjeve zanke. Fibrile agregirajo v svetlini tubula in tvorijo hia-



Slika 9. Eritrocitni cilinder.

lini cilinder (slika 8). Nanje se lahko v svetlini tubulov ujamejo različne celice, delci razpadlih celic, maščobe in beljakovine, katerih poreklo je v ledvicah. Glede na elemente, ki jih cilindri vsebujejo, lahko sklepamo na vzrok nastanka in jih različno poimenujemo.

Eritrocitni cilindri. Ti so diagnostični za glomerulno bolezen, opisani pa so bili tudi pri akutnem tubulointersticijskem nefritisu po zdravljenju (slika 9).

Levkocitni cilindri. Nastanejo lahko pri akutnem pielonefritisu, tubulointersticijskih boleznih ali glomerulonefritisu (slika 10).

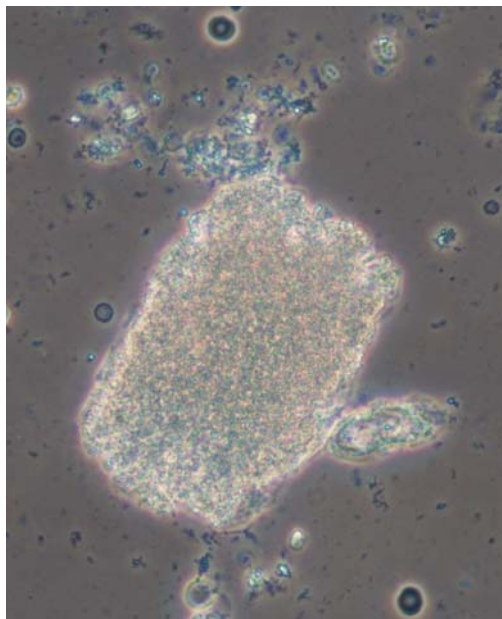
Epitelni cilindri. Značilni so za bolnike z akutno tubulno nekrozo in vsebujejo ledvične tubulne celice (slika 11). Opisali so jih tudi pri glomerulonefritisih.

Granulirani cilindri. To so cilindri z delci propadajočih celic in beljakovin in so znak številnih glomerulnih in tubulnih bolezni (slika 12). Če se cilinder obarva, npr. zaradi prisotnega bilirubina, ga imenujemo pigmentni cilinder.

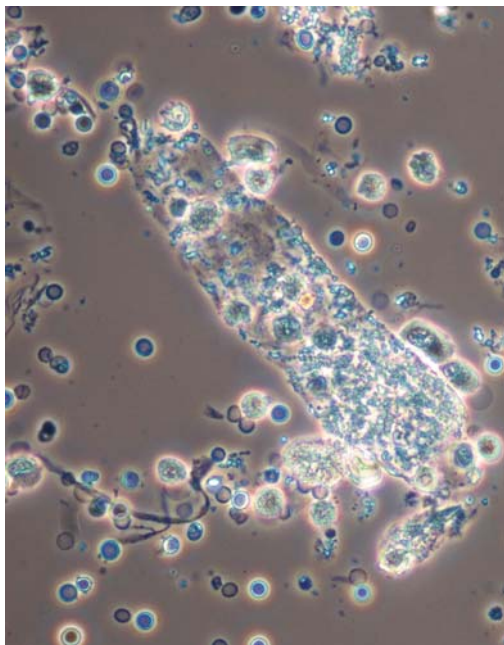
Voščeni cilindri. Večinoma nastanejo pri kroničnih, lahko tudi pri hitro napredujočih ledvi-



Slika 10. *Levkocitni cilinder.*



Slika 12. *Granulirani cilinder.*



Slika 11. *Epitelno-granulirani cilinder.*



Slika 13. *Voščeni cilinder.*

čnih boleznih (slika 13); njihova struktura še ni dobro raziskana, so večji, na robovih popokani in dajejo videz voska, od tod tudi njihovo ime.

Maščobni cilindri. Značilni so za bolnike z nefrotskim sindromom ali proteinurijo (slika 14).



Slika 14. Maščobni cilindri.

Mešani cilindri. Clindri so dostikrat mešani – hialino-granularni, granularno-epitelni, eritrocitni vošчени in podobno, odražajo različno bolezensko dogajanje v ledvicah.

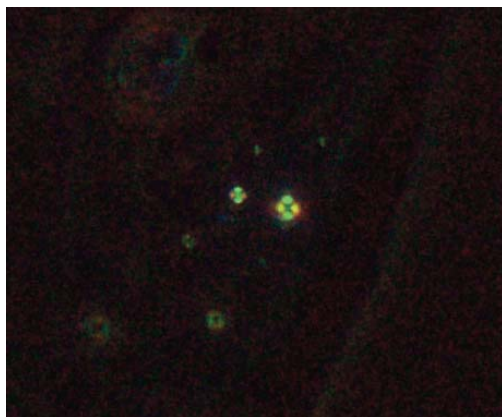
Bakterijski cilindri. Opisani so le redkokdaj; bakterije v takem primeru vedno izvirajo iz ledvičnega parenhima.

V seču najdemo več vrst cilindrov, ki so različne strukture in imajo različen diagnostičen pomen. Za glomerulonefritis je značilen eritrocitni cilindri.

Lipidi

Pri bolnikih z nefrotskim sindromom lahko najdemo v sedimentu seča proste maščobne kapljice, maščobne skupke ali z maščobo napolnjene odluščene tubulne epitelne celice in holesterolne kristale (slika 15).

Ovalna maščobna telesa so makrofagi ali ledvične tubulne celice, napolnjene z maščobnimi kapljicami. Lipidurija je lahko prisotna tudi pri nenefrotski proteinuriji pri policistični bolezni



Slika 15. Maščobne kapljice se prikažejo v polarizacijski svetlobi s sliko malteškega križa.

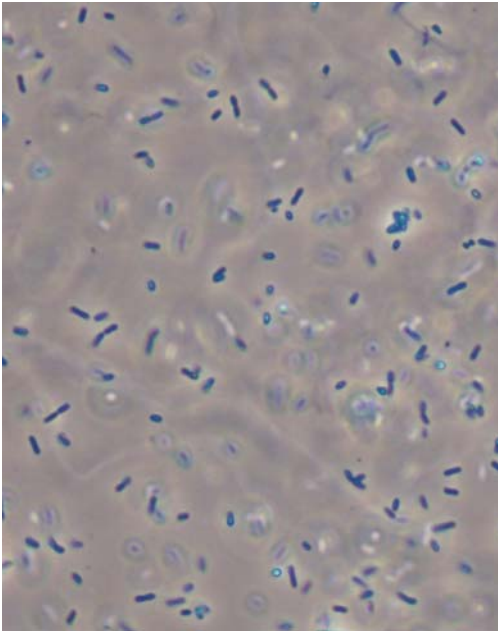
ledvic. Za potrditev najdbe je potreben pregled s polarizacijsko svetlobo z značilno najdbo malteškega križa (slika 15). Lipidurija je lahko odraz presnovne bolezni, kot je na primer Fabryjeva bolezen, kjer pa je zaradi protruzij citoplazme malteški križ deformirane oblike.

Mikroorganizmi

V sedimentu seča zlahka prepoznamo paličaste ali okrogle bakterije, ki se pojavljajo samostojno, v parih, verižicah ali skupkih in se premikajo (slika 16). Ker odvzem seča ni sterilen, se po odvzemu seča še naprej razmnožujejo, še posebno če je vzorec nepravilno hranjen. Bakteriurija v svežem vzorcu seča govori za okužbo, še posebno če je sočasno prisotna levkociturija. Ne smemo pozabiti, da sta bakteriurija in levkociturija lahko odraz kontaminacije, še posebno pri ženskah in starostnikih obeh spolov. Bakterije identificiramo z urinokulturo, antibiotično občutljivost povzročitelja pa z antibiogramom.

Kandidurija je večinoma znak kontaminacije; pogosta je pri ženskah z glivičnim vnetjem nožnice in osebah z glikozurijo. Druge glive v seču redko najdemo. Za glivično okužbo so dovznejši bolniki s sladkorno boleznijo, strukturnimi nepravilnostmi v sečilih in vstavljenimi katetri.

Trichomonas vaginalis v seču prepoznamo zaradi okrogle oblike, bičkov in značilnega iregularnega premikanja. Večinoma je najdba povezana s kontaminacijo zaradi vaginitisa in uretritisa.



Slika 16. Paličaste bakterije v sedimentu seča.

Kristali

Vzrok za kristalurijo je običajno hipersaturacija seča po določeni hrani, premajhen vnos tekočine, sprememba pH ali neustrezno shranjevanje seča za analizo. Nastanek kristalov je odvisen od pH seča, na osnovi katerega sklepamo na vrsto oborjenih kristalov. V kislem seču nastajajo kristali sečne kisline, kalcijev oksalat in amorfní urati. Redkeje najdemo holesterolne kristale in pri bolnikih z boleznimi jeter kristale leucina in tirozina. Še redkejši so kristali hipurične kisline. V alkalnem seču nastajajo kristali tripel-fosfata, kalcijevega karbonata ali fosfata, amonijevega biurata in amorfnih fosfatov.

Pri zdravih ljudeh kristalurija večinoma nima diagnostičnega pomena, razen ob najdbi kristalov tripelfosfata, ki nastajajo pri okužbah sečil, kristalov kalcijevega oksalata pri zastrupitvi z etilenglikolom in cistinskih kristalov pri cistinuriji. Pri bolniku z znano nefrolitiazio lahko kristali pomagajo opredeliti vrsto sečnih kamnov, nimajo pa pomena, če sečnih kamnov preiskovanec nima. Redko nastane zaradi obarjanja kristalov v tubulih akutna ledvična okvara – znana je na pri-

mer uratna nefropatija, ki jo povzroči sindrom tumorske lize pri kemoterapiji.

Na nastanek kristalov zaradi zdravil pomislimo vedno, ko so kristali neobičajnega videza. Opisali so že kristale pri jemanju aciklovirja, indinavirja, sulfadiazina, vitamina C, amoksicilina, ciprofloksacina in drugih zdravil. Vzrok nastanka takih kristalov je običajno čezmerno odmerjanje zdravila, dehidracija bolnika ali neugodna sprememba pH seča.

Pri bolnikih z že morfološko dokazanimi sečnimi kamni so nam kristali v pomoč pri dokazovanju vrste kamnov in predpisovanju ustrezne diete.

Sluz

Sluz ali mukus je normalna najdba v sedimentu seča tako pri ženskah kot pri moških in nima diagnostične vrednosti. V seču z majhno relativno gostoto ga običajno ne najdemo, več ga je v seču z večjo relativno gostoto. Zaradi fibrilarne strukture ga lahko zamenjamo s hialinimi cilindri. V sluz se pogosto nalepijo celice, kar moti njihovo kvantitativno oceno.

Kontaminanti in artefakti

Najpogostejše je seč kontaminiran zaradi menstruacije ali nepravilnega odvzema. V seču moških in žensk lahko najdemo spermatozoje, ki so lahko podobni akantocitom. Med pogostimi artefakti in kontaminanti so zračni mehurčki, delci stekla, nitke tkanin, pelodi in delci krem ali pudrov (talk). Pri fekalnih fistulah se v seču lahko pojavijo fekalni delci in črevesne celice.

Klinični sindromi in značilni izvidi sedimenta seča

Značilni klinični sindromi, pri katerih pričakujemo specifične najdbe v sedimentu seča, so: nefritični sindrom, nefrotski sindrom in minimalne spremembe seča. Najpogostejše povezave med najdbami v sedimentu seča in bolezenskimi stanji prikazuje tabela 7.

Nefritični sindrom. Pri nefritičnem sindromu najdemo proteinurijo, glomerulno eritrociturijo (dismorfne eritrocite in akantocite), levkocituri-

Tabela 7. Značilne najdbe v sedimentu seča in njihovi najpogostejši vzroki.

nadba	najpogostejši vzroki
eritrociturija	primarni glomerulonefritisi, tumorji, kamni, ciste, tromboza ledvičnih žil, hemoragična diateza
eritrocitni cilinder	primarni glomerulonefritisi, sekundarni glomerulonefritisi (sistemske bolezni)
levkociturija	pielonefritis, intersticijski nefritis, okužba spodnjih sečil
levkocitni cilinder	akutni pielonefritis, kronični pielonefritis
bakterijski cilinder	akutni pielonefritis, kronični pielonefritis
hialini cilinder	akutne in kronične ledvične bolezni, srčno popuščanje
granilirani cilinder	akutne in kronične ledvične bolezni
voščeni cilinder	napredovala kronična ledvična bolezen
maščobne kapljice in cilindri	kronične ledvične bolezni z nefrotskim sindromom
ploščate epitelne celice	kontaminacija iz spolovil
tubulne epitelne celice	tubulointersticijske bolezni, proliferativni glomerulonefritisi
trihomonas	okužba s trihomonomasom
cistinski kristali	cistinurija

jo, ledvične tubulne celice, eritrocitne cilindre in epitelne cilindre. Čim hujše je glomerulno vnetje, tem bolj proliferativen je sediment. Če je zdravljenje učinkovito, spremembe v seču regridirajo.

Nefritične spremembe seča najdemo pri primarnih glomerulonefritisih (glomerulonefritis IgA, poinfekcijski glomerulonefritis, membranoproliferacijski glomerulonefritis) in sekundarnih glomerulonefritisih (lupusni glomerulonefritis, sistemski ANCA vaskulitis, s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani povzročeni glomerulonefritis, krioglobulinemični vaskulitis).

Nefrotski sindrom. Za nefrotski sindrom so značilni nefrotska proteinurija, lipidurija, maščobni cilindri, ledvične tubulne celice, maščobna ovalna telesca, proste maščobne kapljice in občasno tudi holesterolni kristali. Praviloma so vzrok nefrotskega sindroma bolezni, ki ne povzročajo pomembnega vnetnega dogajanja v glomerulih, zato ni pomembne eritrociturije ali levkociturije. Najpogostejše bolezni, ki se tako kažejo, so glomerulonefritis z minimalnimi spremembami, primarna fokalna segmentna glomeruloskleroza, membranski glomerulonefritis, diabetična nefropatija, amiloidoza in bolezni odlaganja. Blago eritrociturijo lahko ugotovimo

pri primarni fokalni segmentni glomerulosklerozi in membranskem glomerulonefritisu, redkeje pri diabetični nefropatiji, ne pa pri glomerulonefritisu z minimalnimi spremembami. Levkociturije praviloma ne najdemo.

Nefritično-nefrotski sindrom. Pri vseh proliferativnih glomerulonefritisih lahko najdemo značilnosti nefritičnega in nefrotskega sindroma z urinskimi najdbami, ki so značilne za obe klinični prezentaciji bolezni.

Minimalne spremembe seča. Pojavljajo se pri 1–2 % ljudi kot izolirana eritrociturija ali eritrociturija s proteinurijo. Eritrociturijo sprva morfološko opredelimo in preiščemo 3 vzorce seča; če v dveh od treh vzorcev potrdimo dismorfno eritrociturijo ali akantociturijo, je dokazana glomerulna eritrociturija. Najpogostejši vzroki za minimalne spremembe seča so: glomerulonefritis IgA, bolezen tanke glomerulne bazalne membrane, Alportov sindrom, membranski glomerulonefritis in druge že omenjene glomerulopatije. Pravo diagnozo lahko postavimo samo s pomočjo ledvične biopsije. Zelo pomembno je vedeti, da je tudi pri uroloških eritrociturijah, ki jih povzročajo rakave bolezni, lahko prisotna blaga proteinurija, zato je potrebna tudi tovrstna diagnostika.

Zagotavljanje kakovosti

Najdbe v seču niso pomembne samo za odkrivanje ledvičnih bolezni, ampak so tudi pri bolnikih z že ugotovljenimi ledvičnimi obolenji zelo diagnostične. Spremembe, ki jih opazimo pri spremljanju bolezni, lahko napovedujejo ponovitve (relaps) ali pomembno poslabšanje ledvične bolezni, kar omogoča hitro diagnostiko in pravočasno imunološko zdravljenje.

Znano je, da je analiza seča najuspešnejša v rokah nefrologa, saj ima ustrezne klinične in laboratorijske podatke. Žal ali na srečo se avtomatizirane metode »odčitavanja« sedimenta seča še vedno niso izkazale niti približno tako uspešne kot pregled sedimenta seča »z izkušenim očesom«, pa čeprav motiviranega zdravnika nenefrološke stroke.

Za zagotavljanje kakovosti pregleda seča so potrebni redni notranji in zunanji postopki preverjanja kakovosti opravljenih preiskav. Vsi postopki priprave in analize vzorca seča morajo biti pisno dokumentirani, ponovljivi in v skladu z veljavnimi smernicami ne glede na to, kdo jih izvaja. Omogočena mora biti možnost posveta z izkušenimi izvajalci preiskave in redno obdobjno preverjanje znanja in postopkov s pomočjo zunanje kontrole kakovosti s podelitvijo ustreznega certifikata.

Z ustrezno interpretacijo izvidov seča ob poznavanju kliničnih, laboratorijskih in patohistoloških podatkov pravočasno prepoznamo ledvično bolezen, ocenjujemo uspešnost zdravljenja, ugotovimo ponovitev bolezni ali poslabšanje.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Aspevall O, Hallander H, Gant C, Kouri T. European guidelines for urinalysis: a collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in collaboration with ESCMID. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 173–8.
- ECLM-European Urinalysis Group. European urinalysis guidelines. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: 1–96.
- Floege J, Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive clinical nephrology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010.
- Fogazzi GB, Grignani S. Urine microscopic analysis – an art abandoned by nephrologists? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2485–7.
- Fogazzi GB, Passerini P, Ponticelli C, Ritz E. *The urinary sediment. An integrated view*. London: Chapman & Hall Medical, 1994.
- Fogazzi GB, Ponticelli C, Ritz E. *The urinary sediment. An integrated view*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2006.
- Fogazzi GB, Verdesca S, Garigali G. Urinalysis: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 1052–67.
- Fogazzi GB. Bedside urinary microscopy. CME Slides Forum. XLII ERA-EDTA Congress, June 4–7, 2005, Istanbul.
- Fogazzi GB. *The urinary sediment. An integrated view*. 3rd ed. Milano: Elsevier Masson, 2009.
- Mundt LA, Shanahan K. *Graffs textbook of urinalysis and body fluids*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins and Wolters Kluwer, 2011.
- Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician* 2005; 71: 1153–62.
- Skitek M, ed. Dodana vrednost in spreminjajoča se vloga laboratorijske medicine. Simpozij Izzivi laboratorijske medicine z mednarodno udeležbo. Zbornik predavanj. Ljubljana: Klinični center – Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo, 2007.
- Skitek M, Trampuš Bakija A. Priporočeni postopek za odvzem, zbiranje, hranjenje, stabiliziranje in transport urina. Ljubljana: Slovensko združenje za klinično kemijo, 2001.
- Tsai JJ, Yeun JY, Kumar VA et al. Comparison and interpretation of urinalysis performed by a nephrologist versus a hospital-based clinical laboratory. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 820–9.



ULTRAZVOČNA IN DOPLERSKA PREISKAVA LEDVIC

Jadranka Buturović Ponikvar

Kaj ocenjujemo s standardno ultrazvočno preiskavo ledvic?

Katere informacije doplerska preiskava doda standardnemu ultrazvočnemu pregledu ledvic?

Kateri je najpogostejše uporabljan doplerski indeks?

Katera vrednost rezistenčnega indeksa govori za hujšo okvaro mikrocirkulacije pri kroničnih parenhimskih boleznih?

Ali lahko z doplersko preiskavo ledvičnih ven izključimo trombozo ledvičnih ven nativnih ledvic?

Kakšni so glavni principi doplerske diagnostike stenoze ledvičnih arterij?

Kako ultrazvočno in doplersko ocenjujemo morebitno primernost ledvice za angioplastiko?

Pri katerih bolnikih iščemo stenozo ledvičnih arterij?

Ultrazvočna preiskava (ultrazvok) sečil je danes tako pri odraslih kot pri otrocih temeljna slikovna preiskava sečil. Razlogi za to so dostopnost, neinvazivnost, neškodljivost, veliko število informacij, možnost izvedbe ob postelji bolnika, možnost poljubnega ponavljanja preiskav in spremljanja patoloških stanj ter izvedba ultrazvočno vodenih posegov. Velik napredek v ultrazvočni diagnostiki je bil pojav barvne doplerske preiskave ob koncu osemdesetih let prejšnjega stoletja, ki je poleg morfologije ledvic omogočil tudi vpogled v stanje prekrvljenosti ledvic v realnem času. Za ultrazvočno ali doplersko preiskavo sečil praktično ni kontraindikacij, kar je še posebno pomembno pri nosečnicah ali pri ledvični odpovedi. Glavna pomanjkljivost ultrazvočnih ali doplerskih preiskav pa je precejšnja odvisnost od izkušenj izvajalca.

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana opravljamo ultrazvočne preiskave ledvic in ultrazvočno vodene ledvične biopsije od leta 1986. Leta 1990 smo uvedli doplerske preiskave ledvic, ledvičnih arterij in žilnih pristopov za hemodializo. Ambulanta za ultrazvočne in doplerske preiskave ledvic in žilnih pristopov za dializo deluje vsak dan, vsak dan pa lahko opravljamo tudi ledvične biopsije. Pri bolnikih s presajeno ledvico oprav-

ljamo doplerske preiskave tudi v intenzivni enoti.

V naslednjih poglavjih bomo na kratko opredelili vlogo dvodimenzionalne ultrazvočne preiskave ledvic ter natančneje opredelili današnjo uporabo doplerske preiskave ledvic in ledvičnih arterij.

ULTRAZVOČNA PREISKAVA SEČIL

Za ultrazvočno preiskavo ledvic in mehurja ni potrebna posebna priprava. Pregled začnemo leže na hrbtu, nadaljujemo leže na desnem in levem boku, neredko pa tudi leže na trebuhu. Pri ocenjevanju ledvične mobilnosti pregled izvajamo sede in stoje.

S standardnim ultrazvočnim pregledom ledvic ocenjujemo:

- prisotnost in položaj ledvic;
- ledvične konture;
- velikost ledvic;
- kakovost in debelino ledvičnega parenhima ter
- prisotnost ali odsotnost dilatacije votlega sistema, ledvičnih kamnov, cist ali solidnih formacij.

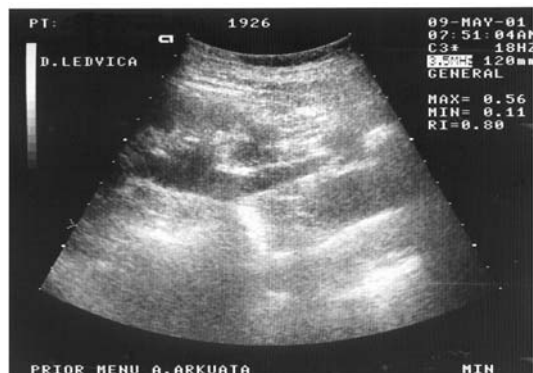
Ultrazvočna preiskava ledvic je temeljna presejalna preiskava za ledvične tumorje (tabela 1, slike 1 do 6), ultrazvočna preiskava pa je uvodna slikovna preiskava za oceno sečnega mehurja, od opredelitve zastanka seča po mikciji do odkri-



Slika 1. Normalna ledvica.



Slika 2. Kronično spremenjena ledvica zaradi napredovale ledvične bolezni.



Slika 3. Hidronefroza (dilatacija pielona in sečevoda).



Slika 4. Ciste v ledvici (zgodnja faza avtosomno dominantne policistične bolezni ledvic).



Slika 5. Kamen v ledvici.



Slika 6. Ledvični tumor.

vanja in opredelitve mase v mehurju; opravimo jo vedno v sklopu preiskave sečil. Za pregled mora biti mehur poln. Z ultrazvočno preiskavo težko natančneje ocenjujemo bolezni, ki prizadenejo votli sistem, zato za oceno votlega sistema uporabljamo intravensko in CT urografijo ali retrogradno pielografijo.

Tabela 1. Normalne dimenzije ledvic pri ultrazvočni preiskavi.

meritev	desna ledvica	leva ledvica
vzdolžni premer		
moški	11,3 ± 0,8 cm	11,5 ± 0,9 cm
ženske	10,8 ± 0,8 cm	10,9 ± 1,0 cm
volumen ledvic		
moški	147 ± 38 ml	157 ± 37 ml
ženske	118 ± 27 ml	125 ± 26 ml
debelina parenhima (pri obeh ledvicah)		
moški	14,8 ± 1,7 mm (razpon: 11-18 mm)	
ženske	13,6 ± 1,0 mm (razpon: 11-16 mm)	

Z ultrazvokom ledvic opredelimo položaj, velikost in konture ledvic, debelino in kakovost parenhima ter morebitno prisotnost dilatacije votlega sistema, kamnov, cist ali solidnih formacij.

DOPLERSKA PREISKAVA LEDVIC

Doplerska preiskava ledvic doda osnovnim informacijam o morfologiji ledvic, ki jih dobimo z dvodimenzionalno ultrazvočno preiskavo, informacije o prekrvljenosti ledvice, ohranjenosti arterijskega in venskega krvnega toka ter periferne uporaba arterijskemu toku krvi.

Uporabljamo več vrst doplerskih preiskav. Barvna doplerska preiskava prikaže gibajoče se strukture (običajno krvni tok v žili) na poljubno velikem delu sive slike. Podatke o hitrosti toka krvi spremeni v barvno skalo. Barva, njen ton in intenzivnost nam pokažejo smer in hitrost toka krvi. S preiskavo lahko hitro ocenimo prekrvitev organov ali solidnih oz. tekočinskih formacij, ocenimo lahko prisotnost izpadov v prekrvitvi. Za natančnejšo oceno prekrvitve uporabljamo

posebno, t.i. angio (»power«) doplersko preiskavo, ki pokaže tok krvi tudi v majhnih žilah z zelo majhno hitrostjo, ne opredeli pa smeri toka krvi. Primerna je za natančnejšo oceno globalne prekrvitve in opredelitev manjših izpadov prekrvitve.

S pulzno doplersko preiskavo merimo hitrost toka krvi v določeni globini v majhnem področju tkiva. Običajno izvajamo meritve v okviru doplerskega pregleda z dvojnim prikazom (dupleks-dopler), ki nam omogoča sočasno kombinacijo pulznega dopplerja in žive ultrazvočne dvodimenzionalne slike. Mesto doplerske meritve vidimo na zaslonu in ga poljubno namestimo in prilagodimo. Tovrstni pregled omogoča natančno lokalizacijo in natančne meritve na področju izbranih žil v globini organov (jetra, ledvice).

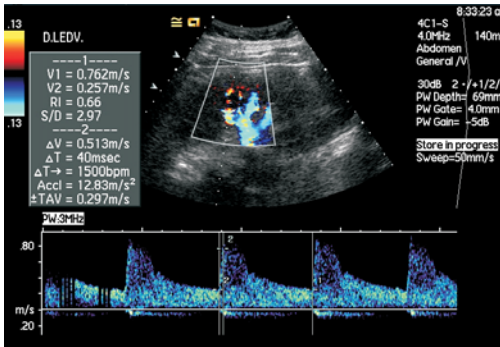
Preiskava z barvnim doplerjem ne nadomesti natančnih meritev doplerskega pregleda z dvojnim prikazom, je pa z njim komplementarna. Danes se najpogosteje uporablja kombinacija obeh doplerskih metod.

S standardno doplersko preiskavo ledvic opredeljujemo globalno prekrvitev ledvice in merimo periferni upor arterijskemu krvnemu toku.

REZISTENČNI INDEKS IN DRUGI DOPLERSKI INDEKSI

S pomočjo doplerske preiskave z dvojnim prikazom merimo hitrosti toka krvi na poljubno izbranem mestu (vzdolž glavnega debla ledvične arterije ali intrarenalnih arterij – segmentnih, interlobarnih, arkuatnih) in računamo različne doplerske indekse.

Normalen pulzni doplerski signal ledvičnih arterij je nizkorezistenčen. Začne se z zelo hitrim sistoličnim porastom in pogosto s poudarjenim zgodnjim sistoličnim vrhom, ki mu lahko sledi drugi sistolični vrh, potem pa se hitrost toka krvi zniža proti diastoli. Pri tem je skozi celo diastolo ohranjen pomemben pozitiven tok krvi (slika 7).

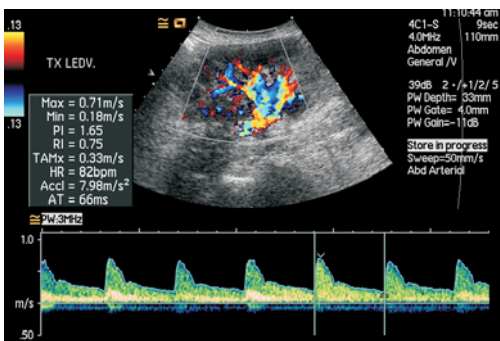


Slika 7. Normalni pulzni doplerski signal na nivoju segmentnih arterij.

Rezistenčni indeks (RI). Je najpogostejše uporabljan doplerski indeks. Izračunamo ga tako, da razliko med najvišjo sistolično in končno diastolično hitrostjo delimo z najvišjo sistolično hitrostjo. Z zmanjšanjem hitrosti toka krvi na koncu diastole se rezistenčni indeks poveša. Če toka krvi na koncu diastole ni, je RI 1,0. Večina meni, da je zgornja meja normalnega RI 0,70. Spodnja meja ni tako jasno opredeljena, pogosto se omenja vrednost 0,55–0,56 (slika 8).

Pri kroničnih parenhimskih boleznih pomeni rezistenčni indeks, višji od 0,80, hujšo okvaro mikrocirkulacije.

Pulzatilni indeks (PI). Izračunamo ga tako, da razliko med najvišjo sistolično hitrostjo in končno diastolično hitrostjo delimo s povprečno



Slika 8. Doplerski indeksi, ki jih ob optimalnem pulznem doplersonem signalu aparat lahko avtomatično izmeri. Accel – akcelerijski indeks).

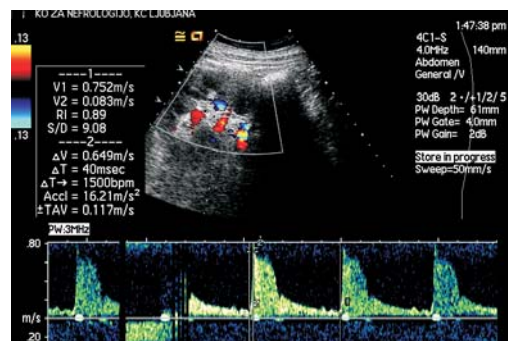
hitrostjo enega srčnega ciklusa. Normalne vrednosti so od 0,7 do 1,4 (slika 8). Pri doplerski preiskavi ledvic ga redko uporabljamo.

Akcelerijski čas (angl.: acceleration time – AT). Meri čas od začetka sistole do prvega preloma pulznega signala. V normalnih primerih (z ohranjenim zgodnjim sistoličnim vrhom) je to čas do najvišje sistolične hitrosti. Če je zgodnji sistolični vrh odsoten, potem je to čas od začetka sistole do prvega preloma pulznega signala, ki se pojavi prej kot najvišja sistolična hitrost. Podaljšan akcelerijski čas (> 70 ms) nakazuje na stenozo proksimalno od mesta meritve (slika 8).

Akcelerijski indeks (AI). Meri nagib začetnega hitrega porasta sistolične hitrosti (v/t). Zmanjšan akcelerijski indeks (< 3,0 m/s²) nakazuje na stenozo proksimalno od mesta meritve (slika 8).

RI je odvisen od starosti. Pri otrocih, vsaj v prvih 4 letih življenja, je RI lahko višji kot 0,70. Višji je lahko tudi pri starejših, bodisi zaradi zmanjšanja sistemske arterijske raztegljivosti (angl.: compliance) in/ali arterioskleroze ledvične mikrocirkulacije, kar je pričakovano in se upošteva kot normalna najdba.

Pri akutni odpovedi ledvic je RI lahko zvečan zaradi vazokonstrikcije, nekroze, edema ali infiltracije parenhima. Posledično je zmanjšan (ali popolnoma odsoten) tok krvi v diastoli (slika 9); lahko pa je lahko tudi normalen. RI je treba vedno interpretirati z dvodimenzionalnim prikazom ledvičnega parenhima. Spremljajoča kro-



Slika 9. Povišan rezistenčni indeks, nizke hitrosti toka krvi na koncu diastole.

nična ledvična bolezen lahko povzroči zvečanje RI, zato ga ne moremo zanesljivo pripisati akutnemu poslabšanju. Priporočamo, da se pri meritvah RI vedno merita tudi akceleraijski čas in indeks, da bi se izključila hujša proksimalna stenoza, ki lahko vpliva na vrednost RI.

Rezistenčni indeks kot kazalnik okvare ledvične mikrocirkulacije pri kroničnih parenhimskih boleznih ledvic

Pri kroničnih parenhimskih boleznih ledvic so v več prospektivnih kliničnih raziskavah pokazali, da je RI dober kazalnik hujše okvare ledvične mikrocirkulacije, če je večji od 0,80. Zvečan RI je napovednik slabega odgovora na terapevtske ukrepe. Pokazali so tudi, da RI dobro korelira s stopnjo histološko dokazane ledvične arterioskleroze. Nekateri avtorji kritizirajo uporabo RI kot indeksa okvare ledvične mikrocirkulacije z upravičenimi argumenti, da na vrednost RI ne vpliva samo periferna ledvična rezistenca, ampak tudi proksimalna raztegljivost sistemskih arterij. Kljub temu je lahko RI, ki ga interpretiramo v kontekstu dvodimenzionalnega prikaza ledvičnega parenhima ter z natančno analizo diastoličnega krvnega toka, dragocena informacija, ki nam pomaga pri predvidevanju hitrega napredovanja kronične ledvične bolezni in oceni hujše ireverzibilne okvare. V pomoč je pri odločanju o nadaljnjih diagnostičnih in terapevtskih ukrepih.

DOPLER IN TROMBOZA LEDVIČNE VENE

Pri trombozi ledvične vene s popolno zaporo svetline postane upor arterijskemu toku krvi tolikšen, da v diastoli kri zapušča ledvico, kar zaznamo z obratom arterijskega toka krvi v diastoli; tipično za vensko trombozo. Ob tem je odsoten venski doplerski signal. Če gre za popolno trombozo segmentne vene, je omenjeni znak prisoten na segmentu ledvice. Sprememba toka krvi v diastoli pri trombozi ledvične vene lastnih ledvic se lahko ne pojavi iz dveh razlogov: zaradi delne tromboze z ohranjenim tokom krvi ob trombusu in zaradi relativno hitrega razvoja venskih kolateral skozi ledvično kapsulo, skozi katere je zagotovljen odtok krvi iz ledvice. Zato z doplersko preiskavo ne moremo zanesljivo izključiti venske tromboze. Če je klinični sum izrazit in di-

agnoza pomembna zaradi zdravljenja bolnika, je treba narediti venografijo.

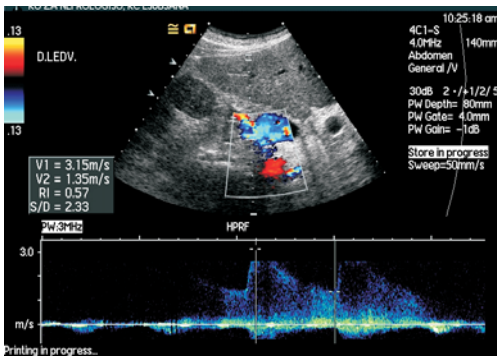
Z doplersko preiskavo zaradi parcialnih tromboz in razvoja kapsulnih kolateral ne moremo zanesljivo izključiti tromboze nativnih ledvičnih ven.

ULTRAZVOK/DOPLER PRI STENOZI LEDVIČNIH ARTERIJ

Pomen ultrazvoka in doplerja pri opredeljevanju stenoze ledvičnih arterij postaja v zadnjih letih vse kompleksnejši. Preiskava omogoča:

- diagnozo stenoze (presejalna preiskava);
- oceno stopnje in hemodinamske pomembnosti stenoze (stenotični jet in vpliv na intrarenalno hemodinamiko: akceleraijski čas, akceleraijski indeks, rezistenčni indeks);
- sledenje stenoze (diagnosticirane in po angioplastiki);
- opredelitev primernosti angioplastike (ocena parenhimske mase ledvic in okvare ledvične mikrocirkulacije) ter
- oceno uspeha angioplastike.

Nekateri avtorji menijo, da angiografija ni več zlati standard za diagnozo stenoze ledvičnih arterij, temveč je to UZ doplerska preiskava, ki ima pred angiografijo poleg znanih prednosti (neškodljivost, ponovljivost) še dodatne prednosti: oceni vpliv stenoze na intrarenalno hemodinamiko, sočasno oceni okvaro na nivoju mikrocirkulacije, parenhimsko maso ledvic in predvideva uspeh angioplastike. Z doplersko preiskavo je možno enostavno spremljati pojav morebitnih restenoz znotrajžilnih opornic. Zaradi velikega odmerka sevanja pri CT angiografiji ter toksičnosti gadolinija pri magnetnoresonančni angiografiji postaja doplerski pregled ledvičnih arterij optimalen diagnostični test s prednostmi pred angiografijo. Če preiskavo izvaja izkušen preiskovalec, so rezultati tako zanesljivi, da angiografijo uporabimo samo ob interventnem posegu na ledvični arteriji. V zadnjih letih na doplersko preiskavo neredko pošiljajo bolnike, ki imajo z drugimi slikovnimi preiskavami (CTA, MRA ali DSA) že ugotovljeno stenozo ledvičnih

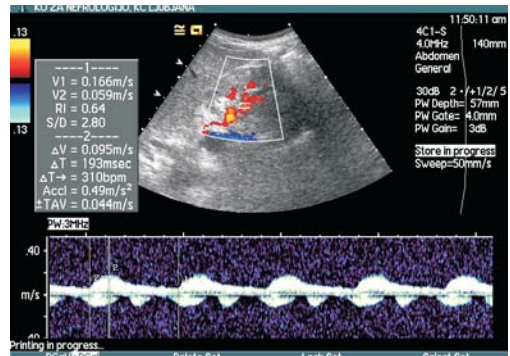


Slika 10. Stenotični »jet« na izstopišču desne ledvične arterije iz aorte.

arterij, da bi doplersko ocenili pomembnost stenoze in smiselnost angioplastike.

Diagnoza stenoze. Doplerska preiskava ledvičnih arterij je v rokah izkušenega izvajalca nepogrešljivo orodje za diagnozo in sledenje stenoze ledvičnih arterij. Glavna pomanjkljivost, kot pri vseh pri ultrazvočnih preiskavah, je odvisnost od izkušenj izvajalca.

Poznamo dva načina za doplersko diagnozo stenoze ledvičnih arterij, bodisi na lastni ali presajeni ledvici. Prvi način je ekstrarenalni doplerski pregled, ki zajema doplersko preiskavo glavnega debla ledvične arterije od izstopišča iz aorte do ledvičnega hilusa, z meritvami najvišje sistolične hitrosti v kratkih presledkih (vsakih nekaj milimetrov). Maksimalne sistolične hitrosti v poteku glavnega debla ledvične arterije so običajno manj kot 1 m/s. Na mestu stenoze opazimo najvišjo sistolično hitrost več kot 2 m/s. To je tako imenovani stenotični »jet« (kar ustreza več kot 50% zožitvi lumna) (slika 10). Prednosti tega pristopa so velika zanesljivost v diagnostiki stenoze, možnost ocene stopnje



Slika 11. »Parvus-tardus« na nivoju segmentnih arterij (podaljšan akcelerijski čas in znižan akcelerijski indeks).

stenoze z možnostjo diagnoze relativnih, hemodinamsko nepomembnih stenoz ter ocena mesta stenoze. Glavna pomanjkljivost je velika odvisnost od izkušenj izvajalca.

Drugi način je intrarenalni doplerski pregled, pri katerem preučujemo obliko doplerskega signala na nivoju intrarenalnega žilja (običajno segmentnih, redkeje interlobarnih ali arkuatnih arterij) ter na podlagi tega sklepamo na prisotnost stenoze proksimalno. Tako lahko zaznamo le stenoze, ki vplivajo na intrarenalno hemodinamiko. V tipičnih primerih se pomembna proksimalna stenoza na ledvični arteriji distalno pokaže kot oblika doplerskega signala »parvus-tardus« z zmanjšano najvišjo sistolično hitrostjo, izgubo zgodnjega sistoličnega vrha in zakasnitvijo sistoličnega vrha (akcelerijski čas več kot 70 ms, akcelerijski indeks manj kot 3,0 m/s²) ter s posledičnim znižanim rezistenčnim indeksom (slika 11). Oblika »parvus-tardus« se lahko včasih izzove ali utrdi z uporabo kaptopri-la. Omenjena oblika doplerske diagnoze stenoze ledvičnih arterij ni tako odvisna od izkušenj iz-

Tabela 2. Doplerska opredelitev stopnje stenoze ledvičnih arterij.

stenoza	stenotično (ekstrarenalno)	poststenotično (ekstrarenalno)	intrarenalno
50-70%	akceleracija: »jet« > 2 m/s	turbulenca	normalno
>70% (<95%)	akceleracija: »jet« > 2 m/s	turbulenca	tardus-parvus
>95%	ni signala	počasen tok (»segmental like«)	tardus-parvus
100%	ni signala	ni signala	ni signala*

* pri popolni zaponi ledvične arterije je prekrvitev parenhima lahko še vedno ohranjena iz kapsulnih kolateral

vajalca, je mnogo enostavnejša za izvedbo kot doplerski pregled glavnega debla ledvične arterije, je pa diagnostična samo pri stenozah visoke stopnje ($> 70\%$) in ne omogoča opredelitve mesta stenoze vzdolž debla ledvične arterije.

Po sodobnih priporočilih za doplersko diagnozo stenoze ledvičnih arterij uporabljamo kombinacijo ekstrarenalnega in intrarenalnega doplerja. Če ekstrarenalni dopler ni tehnično uspešen, lahko z intrarenalnim doplerjem relativno enostavno dokažemo ali izključimo hude ($> 70\%$) stenoze, kar ima lahko v klinični praksi velik pomen (tabela 2).

Stenoza ledvičnih arterij diagnostično opredeljujemo predvsem pri bolnikih, pri katerih bomo terapevtsko ukrepali, če dokažemo stenozo. Na KO za nefrologijo želimo, da se napotniki za doplersko preiskavo ledvičnih arterij priloži protokol (priloga 1), na osnovi katerega nefrolog, ki preiskavo izvaja, oceni, kakšna je verjetnost, da je stenoza prisotna, in bo smiselna oz. indicirana angioplastika. Na podlagi tega oceni nujnost pregleda in določi datum preiskave.

Doplersko diagnozo stenoze ledvičnih arterij opravimo na dva načina: z direktnim pregledom glavnega debla (ekstrarenalni pristop) in indirektno, z analizo doplerskega signala običajno segmentnih arterij (intrarenalni pristop).

ULTRAZVOK/DOPLER LEDVIC IN ANGIOPLASTIKA LEDVIČNIH ARTERIJ

Rezultati angioplastike aterosklerotične stenoze ledvičnih arterij so tako pri zdravljenju arterijske hipertenzije kot pri ohranitvi oz. izboljšanju ledvičnega delovanja razočarali. To se je zgodilo kljub velikemu tehničnemu napredku perkutanih angioplastik, uvedbi žilnih opornic ter pripomočkov, ki ščitijo pred distalno embolijo (angl.: distal embolic protection device). Razlog je verjetno v tem, da je ishemična bolezen ledvic pri aterosklerotični stenozni mnogo kompleksnejša kot stenoza sama in jo pogosto spremlja huda okvara ledvične mikrocirkulacije. Pred kratkim je bila zaključena velika angleška randomizirana

raziskava ASTRAL, v katerih so bolnike, pri katerih se zdravniki niso mogli odločiti za angioplastiko ali proti njej, randomizirali in jih zdravili konservativno ali z angioplastiko. Prednosti zdravljenja z angioplastiko jim ni uspelo dokazati, poseg pa je bil povezan s pomembnim tveganjem za zaplete. Novembra 2013 so v NEJM objavili rezultate druge, do sedaj največje randomizirane študije CORAL (The cardiovascular outcomes in renal atherosclerotic lesions), v kateri so pri 947 bolnikih z aterosklerotično stenozo ledvičnih arterij in arterijsko hipertenzijo ali kronično ledvično boleznijo primerjali optimalno konservativno zdravljenje in angioplastiko z optimalnim konservativnim zdravljenjem brez angioplastike. Prednosti angioplastike pred optimalnim konservativnim zdravljenjem jim ni uspelo dokazati.

Ultrazvočni in doplerski pregled ledvic imata pomembno vlogo pri izbiri bolnikov, ki jim bo angioplastika koristila. Preiskavi omogočata oceno parenhimske mase ledvic (če ni zadostne parenhimske mase, angioplastika ni smiselna), stopnje okvare mikrocirkulacije (z meritvijo rezistenčnega indeksa in analizo diastoličnega toka krvi intrarenalno) in vpliva stenoze na intrarenalno hemodinamiko (podaljšan akceleraacijski čas in zmanjšan akceleraacijski indeks kažeta vpliv proksimalne stenoze na tok krvi v intrarenalnih arterijah).

Kot oceno parenhimske mase ledvic se v večini študij uporablja vzdolžni premer ledvice (meja primernosti za angioplastiko je od 8 do 9 cm). To je zelo nenatančna mera, posebno če ni standardizirana na telesno maso. Natančnejše je meriti volumen ledvice ali volumen ledvičnega parenhima (izmerimo volumen ledvice in volumen centralne cone – pielovaskularna area, ki ga odštejemo od volumna ledvice).

Interpretacija ohranjene parenhimske mase je dodatno zapletena pri diabetični nefropatiji, pri kateri je parenhim običajno videti boljše (večja ledvica, debelejši parenhim) kot bi pričakovali pri stopnji kronične ireverzibilne okvare. Zato trenutno ni možno podati meritev, ki bi veljale za vsakogar, ampak je treba parenhimsko maso

analizirati individualno. Informacije, ki jih pri ultrazvočnem pregledu iščemo, so:

- vzdolžni premer ledvice,
- debelina parenhima,
- enakomernost debeline parenhima in
- ehogenost parenhima.

Za klinično uporabo je koristna naslednja razdelitev parenhima:

- normalen parenhim,
- začetno kronično spremenjen parenhim,
- napredovalo kronično spremenjen parenhim,
- sfrknjena ledvica.

Glede na parenhimsko maso sta angioplastika ali drugo diferentno zdravljenje smiselna samo v prvih dveh primerih. Poleg ohranjene parenhimske mase je za uspeh angioplastike potrebna relativno »zdrava« ledvična mikrocirkulacija, kar ocenjujemo z rezistenčnim indeksom, še natančneje pa z analizo intrarenalnega toka krvi v diastoli. Rezistenčni indeks, višji od 0,80, napoveduje slab odgovor na angioplastiko.

Doplerska preiskava je izjemno pomembna zaradi ocene indiciranosti angioplastike ter ocene kratkoročne in dolgoročne uspešnosti angioplastike. Odločitev o angioplastiki ledvičnih arterij pri posameznem bolniku je predvsem klinična, kompleksna in individualna. Ultrazvočni in doplerski pregled ledvic in ledvičnih arterij poda pomembne informacije pri oceni, ali je ledvica primerna za angioplastiko ter ali lahko pričakujemo izboljšanje/ohranitev ledvične funkcije. Če je ledvica močno kronično spremenjena in/ali če je prisotna huda okvara mikrocirkulacije, se za angioplastiko (pa tudi diagnostiko stenoze ledvične arterije) običajno ne odločimo. Tudi če je ledvica primerna za angioplastiko, še ni nujno, da se odločimo za angioplastiko. Na odločitev vplivajo klinični in drugi dejavniki: klinični problem bolnika, pričakovana življenjska doba, stanje druge ledvice, komorbidnosti, pričakovani zapleti posega. V primerih, ko smo glede angioplastike v dvomih, čeprav je ledvica zanjo primerna, nam doplerski pregled ponuja izjemno možnost sledenja stenoze in njene stabilnosti ob optimalni konservativni terapiji.

Stenozo ledvičnih arterij iščemo pri bolnikih, ki bodo kandidati za angioplastiko, če dokažemo stenozo.

Z ultrazvočno in doplersko preiskavo ocenimo primernost ledvice za angioplastiko:

- parenhimsko maso ledvice,
- okvaro na nivoju ledvične mikrocirkulacije,
- vpliva stenoze na intrarenalno hemodinamiko.

Ultrazvočna preiskava ledvic je najpogostejše uporabljana slikovna preiskava, ki jo danes pogosto dopolnjuje tudi doplerska preiskava. Meritev rezistenčnega indeksa (običajno na nivoju segmentnih arterij) postaja del rutinskega ultrazvočnega pregleda. Zvišanje rezistenčnega indeksa (meja je 0,80) se uporablja v klinični praksi kot ocena okvare na nivoju ledvične mikrocirkulacije pri kroničnih parenhimskih ledvičnih boleznih. Ker se rezistenčni indeks zveča tudi zaradi zmanjšanja raztegljivosti proksimalnih arterij, je to treba upoštevati pri interpretaciji zvečanega rezistenčnega indeksa.

Stenozo ledvičnih arterij iščemo pri bolnikih, pri katerih menimo, da bodo v primeru dokazane stenoze kandidati za angioplastiko. Zato je pred napotitvijo na doplersko preiskavo ledvičnih arterij treba opraviti ultrazvočno preiskavo ledvic z natančnimi meritvami vzdolžnega premera in debeline parenhima ter meritev rezistenčnega indeksa.

Ultrazvočna preiskava ledvic (ocena parenhimske mase ledvic) in meritev rezistenčnega indeksa (ocena okvare na nivoju mikrocirkulacije) imata pomembno vlogo pri presoji indikacije za angioplastiko, zato svetujemo, da sta obvezno narejeni pred angioplastiko, ne glede na to, kako je bila stenoza ledvičnih arterij diagnosticirana. Prav tako svetujemo, da se po angioplastiki ledvičnih arterij opravi doplerska ocena uspešnosti posega.

Priloga 1.

UNIVERZITETNI KLINIČNI CENTER LJUBLJANA
 KLINIČNI ODDELEK ZA NEFROLOGIJO, INTERNA KLINIKA
 ODDELEK ZA ULTRAZVOK
 Zaloška 7, 1525 Ljubljana
 Telefon: 01 522 3248; 01 522 8122; Fax: 01 522 2900

PRILOGA K NAPOTNICI ZA DOPPLERSKO PREISKAVO LEDVIČNIH ARTERIJ LASTNIH LEDVIC

Datum: _____

Ime in priimek bolnika: _____ Roj. _____ TT: _____

1) Indikacija za doplersko preiskavo ledvičnih arterij:

a) napiši: _____

 b) sledenje že diagnosticirane stenoze da ne

 c) ocena uspešnosti angioplastike oz. sledenje po angioplastiki da ne

 2) Ali je bolnik že imel preiskavo ledvičnih arterij (Doppler, MRA, CTA, DSA, scinti): da ne

3) Če je imel, na kratko navedi relevanten rezultat: _____

4) Serumski kreatinin (lečeči zdravnik naj izbere vrednost kreatinina, ki je po njegovem mnenju reprezentativna za bolnikovo bazalno ledvično funkcijo): _____

 5) Arterijska hipertenzija: urejena težko vodljiva nevodljiva

 6) Ali bolnik ima sladkorno bolezen: da ne

 7) Ali je kadilec (nekdanji ali sedanjí): da ne

 8) Šum v trebuhu desno levo ni šuma

 9) UZ ledvic (obvezno): Vzdolžni premer ledvice (mm): Debelina parenhima (mm):
desno _____ levo _____ desno _____ levo _____

 10) Rezišenčni indeks: desno _____ levo _____

 11) Če stenozo dokažemo, ali boste pri bolniku delali angioplastiko? da ne

12) Če bi delali angioplastiko, kaj bi z njo želeli doseči (obkroži)?

a) ohranitev ali izboljšanje ledvične funkcije

b) izboljšanje vodenja hipertenzije

c) drugo _____

 13) Če doplerske preiskave ne bo možno opraviti oz. bo neuspešna, ali boste bolnika poslali na drugo slikovno preiskavo ledvičnih arterij:
da ne

Prosim, da se v primeru nejasnosti posvetujete z nefrologom, ki bo opravil doplersko preiskavo ledvičnih arterij.

Pripombe: _____

Zdravnik: _____

Telefon: _____

PRIPOROČENA LITERATURA

Buturović-Ponikvar J, Malovrh M, Guček A, eds. Ultrazvok in Doppler v nefrologiji, dializi in transplantaciji. Ljubljana: Nefrološka klinika, Klinični center Ljubljana; 1996. p. 1–168.

Cochlin DL, Dubbins PA, Goldberg BB, Alexander AA, eds. Urogenital ultrasound. A text atlas. Basic (clinically orientated) principles of Doppler. J. B. Kent (UK): Lipincott Company; 1994. p. 1–14.

Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. For the CORAL investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 13–22.

Hofer M. Basic physical and technical principles. In: Hofer M, ed. Teaching manual of color Duplex sonography. 2nd ed. Dusseldorf: George Thieme Verlag; 2004. p. 7–16.

Hollenbeck M, Antoch G. Nephrology and urology. In: Hofer M, ed. Teaching manual of color Duplex sonography. 2nd ed. Dusseldorf: George Thieme Verlag; 2004. p. 47–61.

Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzhum A, Stoess B, Gebel MJ, Galanski M, Koch KM, Haller H. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 410–17.

Radermacher J, Ellis J, Haller J. Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 699–703.

Tublin ME, Bude RO, Platt JF. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *Am J Roentgenol* 2003; 180: 885–92.



RADIOLOŠKE PREISKAVE V NEFROLOGIJI

Pavel Berden

Kaj je CTA, MRA, DSA?

Kakšna je diagnostična vrednost CTA, MRA, DSA pri zožitvi ledvične arterije?

Pri katerih bolnikih s sumom na renovaskularno hipertenzijo je primerna posamezna metoda?

Kakšne so nevarnosti pri uporabi jodnih in paramagnetnih kontrastnih sredstev?

V nefrologiji uporabljamo različne radiološke slikovne metode – rentgenske slikovne tehnike (pregledna slika, intravenska urografija, retrogradna ureteropielografija ipd.), ultrazvok, računalniško tomografijo, magnetno resonanco, katetersko angiografijo. Izbor je odvisen od patologije, ki jo želimo prikazati, primernosti metode za posameznega bolnika in dostopnosti preiskave. V prispevku se omejujemo na slikovne tehnike pri renovaskularni bolezni ledvic.

Ateroskleroza je povzročitelj zožitve ledvične arterije pri okrog 90 % bolnikov, starejših od 40 let, zožitev ledvične arterije pa lahko vodi v arterijsko hipertenzijo in/ali kronično ledvično bolezen. Ateroskleroza ledvičnih arterij odseva prizadetost arterij drugod po telesu in je napovednik pogostejših srčno-žilnih zapletov.

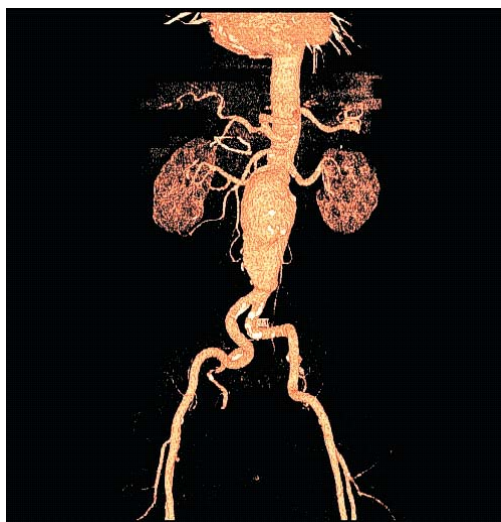
Aterosklerotične spremembe na ledvičnih arterijah dobro prikažemo z večrezinsko računalniško tomografsko angiografijo (angl.: multislice computed tomographic angiography – CTA), magnetnoresonančno angiografijo s kontrastnim sredstvom (angl.: contrast enhanced magnetic resonance angiography – MRA) in katetersko digitalno subtrakcijsko angiografijo (DSA).

VEČREZINSKA CT ANGIOGRAFIJA

Aorto in izstopišča njenih večjih vej je bilo mogoče prikazati že s spiralnim enorezinskim CT v osemdesetih letih prejšnjega stoletja, prikaz manjših arterij pa je omogočila izdelava večrezinskega CT. Bistvo večrezinskega CT predstavljajo vzporedni detektorji, ki ob enkratni izpostavljenosti sevanju beležijo podatke na vseh detektorjih (4 vrste vzporednih detektorjev, 8, 16,

64 ...). Preiskava je s tem bistveno hitrejša in jo lahko opravimo v zadržanem dihu, kar je pogoj za dober prikaz struktur, ki se gibljejo z dihanjem. S pomočjo zmogljivih računalnikov, ki obdelajo podatke, dobimo slike z dobro ločljivostjo (< 1 mm) v poljubni ravnini. Algoritem obdelave prilagodimo pričakovanim bolezenskim spremembam.

CTA arterij opravimo z jodnim kontrastnim sredstvom (KS). Z avtomatsko brizgo vbrizgamo v komolčno veno 60–100 ml KS (300 mg joda/ml, pretok 3–5 ml/s). KS zazna avtomatski sledilnik (angl.: bolus-tracker), ki ga postavimo na referenčni sliki na monitorju nad abdominalno aorto (za prikaz ledvičnih in medeničnih ar-



Slika 1. CT angiografija abdominalne aorte in medeničnih arterij. Vidni sta ledvični arteriji, anevrizma abdominalne aorte in kalcinirani plaki na medeničnih arterijah.

terij), nato se samodejno začne zajemanje podatkov. Preiskava traja 15–30 sekund, nato je pri vseh bolnikih potrebna obdelava podatkov na delovni postaji. Za izdelavo primernih slik porabimo 30–60 minut. Preiskava se lahko opravi ambulantno (slika 1).

Večrezinska CT angiografija prikaže ožilje, ki ga obarvamo z jednim kontrastnim sredstvom. Bolnik je izpostavljen ionizirajočemu sevanju, preiskava je hitra in se lahko opravi ambulantno.

MAGNETNORESONANČNA ANGIOGRAFIJA (MRA)

Ožilje lahko prikažemo z različnimi tehnikami MR. Velike žile (aorta) so dobro vidne že na običajnih SE-slikah (angl.: spin-echo) brez KS, kjer je premikajoča kri v žilah brez signala (črna). Tehnika TOF (angl.: time-of-flight) temelji na razliki magnetizacije med gibajočimi in stoječimi strukturami in spada med tehnike dotoka. S to tehniko lahko brez KS prikažemo ožilje tudi tridimenzionalno, vendar je počasna in uporabna le za manjša področja, ki se med slikanjem ne premikajo (npr. glava). Faznokontrastna (PC) MRA se prav tako uporablja v oblikah 2-D in 3-D. Ta tehnika temelji na spremembi v prostorski orientaciji ali fazi gibajočih jeder. Fazni zamik je neposredno proporcionalen s hitrostjo toka in ga lahko prikažemo kot angiografsko sliko, še pomembneje pa je, da lahko z njo merimo pretok v žili. Zanesljiv prikaz perifernih arterij pa je omogočila šele MRA z uporabo kontrastnega sredstva, ki ga vbrizgamo v periferno veno. MRA s paramagnetnim KS temelji na skrajšanju relaksacijskega časa T1 krvi po injiciranju kontrasta in s tem povečanju signala.

V periferno (kubitalno) veno injiciramo 10–20 ml paramagnetnega KS (gadolinij) s pretokom 2,5 ml/s. Kontrast izperemo z 20–40 ml 0,9 % NaCl. Izjemno pomembna je pravilna določitev časa, ko se kontrast nahaja v arterijah, ki jih želimo prikazati. To dosežemo enako kot pri CTA s pomočjo avtomatskega sledilnika KS (angl.: bolus-tracker), ki ga postavimo na referenčni sliki na monitorju nad abdominalno aorto, nato se sa-



Slika 2. Magnetnoresonančna angiografija aorte in medeničnih arterij. Vidna je zmerna zožitev v začetnem delu leve ledvične arterije. Medenične arterije so gladko prehodne. Ni videti plakov, ki bi ožili svetlino žile.

modejno začne zajemanje podatkov (slika 2 in slika 3).

Volumen slikanja, debelino rezine in gostoto matriksa prilagodimo slikanemu področju. Večina MR-tomografov omogoča 3D-zajem podatkov enega področja v dvajsetih sekundah, najzmogljivejši že v manj kot petih sekundah. Uporabljajo se površinske tuljave, ki izboljšajo signal.



Slika 3. Magnetnoresonančna angiografija presajene ledvice. Medenične arterije so gladko prehodne, vidna je izrazita zožitev v začetnem delu arterije presajene ledvice.

Magnetnoresonančna angiografija se opravi z gadolinijevim kontrastnim sredstvom. Bolnik ni izpostavljen ionizirajočemu sevanju, preiskava je hitra in se lahko opravi ambulantno. Kontraindicirana je pri močno oslavljenem delovanju ledvic in feromagnetnih tujkih v bolnikovem telesu.

DIGITALNA SUBTRAKCIJSKA ANGIOGRAFIJA

DSA je invazivna rentgenska preiskava krvnega žilja, kjer v žilo uvedemo kateter. Za prikaz ledvičnih in medeničnih arterij je potrebna punkcija arterije. Običajno pristopno mesto za prikaz arterij je skupna stegenska arterija. Kadar tega pristopa zaradi različnih razlogov ne moremo uporabiti, pristopimo aksilarno ali redkeje brahialno ali radialno. Poseg se izvaja v lokalni anesteziji. Za prikaz krvnih žil na rentgenogramu uporabimo jedno KS. Pri DSA računalnik odšteje (subtrahira) sliko brez kontrasta (tako imenovano masko) od slike s kontrastom, kar omogoča prikaz žil brez prekrivanja z okolnimi strukturami (slika 4).

Količina kontrastnega sredstva, ki se uporablja pri preiskavi, je odvisna od slikanega področja. Za prikaz abdominalne aorte in njenih vej (aortografija) potrebujemo 40 ml jodnega KS s pre-



Slika 4. Digitalna subtraksijska angiografija aorte v višini ledvičnih arterij. Na obeh glavnih ledvičnih arterijah so številne segmentne zožitve – značilna slika fibromuskularne displazije.

tokom 15–20 ml/s, za selektivno ledvično arteriografijo, kjer vstavimo kateter v samo ledvično arterijo, pa 15 ml KS s pretokom 4 ml/s (medenica, spodnja okončina). Kateterska angiografija zahteva hospitalizacijo bolnika.

Digitalna subtraksijska angiografija prikaže ožilje, ki ga obarvamo z jednim kontrastnim sredstvom. Bolnik in oseba, ki poseg izvaja, sta izpostavljena ionizirajočemu sevanju. Preiskava je hitra, invazivna, potrebna je kratkotrajna hospitalizacija bolnika.

CT in CTA pri nefroloških bolnikih je uporabna metoda pri različnih patoloških stanjih. Njena prednost je zanesljiv prikaz nefrolitijaze in nefrokalcinoze, pararenalnega abscesa in odkrivanje majhnih ledvičnih tumorjev. Dobro prikažemo zožitev glavne ledvične arterije, polarne arterije, ki jih z UZ lahko spregledamo, so jasno vidne. Preiskava je hitra in neinvazivna, ima veliko prostorsko ločljivost in omogoča 3D-rekonstrukcije.

Pomanjkljivost preiskave predstavlja sevanje in uporaba jodnega KS. Izrazite kalcinacije aorte in ledvičnih arterij otežujejo oceno pomembnosti zožitev.

Metoda je odlična za prikaz medeničnih arterij pred presaditvijo ledvic, saj se medenične arterije dobro prikažejo skupaj s kalcinacijami. Na osnovi CTA lahko kirurgu priporočimo najprimernejše arterije za našitje arterije presajene ledvice.

MR dobro prikaže majhne ledvične tumorje, ciste in cistične spremembe ter edem kot zaplet po presaditvi ledvice. MRA z novjšimi tomografi je odlična metoda za prikaz ledvičnih in medeničnih arterij ter arterij pri presajeni ledvici. Prednost MR je njena neinvazivnost, saj za prikaz ožilja ni potrebno jedno KS in ni ionizirajočega sevanja. Manj nefrotoksično KS in manjša potrebna količina le-tega je dolgo veljala za ugodnost predvsem pri bolnikih s prizadeto ledvično funkcijo. Vendar pa se je v zadnjih letih pokazalo, da obstaja povezava med gadolinijevimi kontrastnimi sredstvi in nefrogeno sistemsko fibrozo (NSF). To je fibroza kože in vezivnega tkiva po vsem telesu, kar sčasoma lahko privede

do smrti bolnika. Večje tveganje za ta zaplet predstavlja uporaba kelatov z linearno strukturo, kot so gadodiamid, gadoversetamid in gadopentetat, ker so v primerjavi s kelati s ciklično strukturo (gadoterat, gadoteridol, gadobutrol) manj stabilni. Pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo pod $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ je treba oceniti koristi in stranske učinke MR-preiskave z gadolinijem. V zadnjem času smernice odsvetujejo, da se bi se pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo pod $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ uporabljalo gadodiamid, gadoversetamid in gadopentetat. Indikacija mora biti skrbno premišljena. Preventivni ukrepi pri uporabi gadolinija niso znani, in samo pri hemodializnem bolniku svetujejo takoj po morebitni preiskavi hemodializo, s katero se odstrani gadolinijski kontrast.

CTA in MRA omogočata tridimenzionalno rekonstrukcijo in prikaz žile v prečnem preseku, ki ga ne poznamo pri angiografiji. MRA ne motijo kalcinacije v ožilju, kar je glede na CTA prednost in slabost hkrati. Prednost, ker z lahkoto ocenimo prehodnost močno kalciniranih žil, kjer ima CTA težave; slabost pa v predelih, kjer so kalcinirani plaki pomembni za zdravljenje – aorta in medenične arterije pred presaditvijo ledvic. Srčni spodbujevalnik ali metalni tujki v telesu bolnika so kontraindikacija za MRA, pri CTA pa ne predstavljajo ovire.

DSA odlično prikaže prekrvljenost tumorjev in žilne malformacije. Ima veliko ločljivost in omogoča najboljši prikaz drobnih žil. Slabost predstavlja uporaba jodnega kontrasta, punkcija arterije in s tem povezana potreba po hospitalizaciji bolnika. DSA je še vedno najnatančnejša metoda za oceno zožitve ledvične arterije. Podatki za CTA in MRA v literaturi so različni in se z razvojem opreme izboljšujejo. Leta 2004 je bila v eni od objavljenih primerjalnih raziskav občutljivost CTA 64 %, značilnost pa 92 %, za MRA pa 62 % in 84 %. Leta 2006 je bila pri ostialni zožitvi ledvične arterije, večji od 70 %, objavljena občutljivost MRA 97,6 %, značilnost pa 100 %.

Alergične reakcije lahko nastopijo pri vseh tehnikah, kjer vbrizgamo kontrastno sredstvo. Poročajo se različni simptomi od koprivnice, znojenja, težkega dihanja, nenadnega padca krvnega

tlaka in okvar srca. Lokalni zaplet pri CTA in MRA je ekstravazat KS. Pri CTA je bistveno nevarnejši, saj lahko zaradi večje količine KS ob aplikaciji na neustreznem mestu (hrbtišče roke) privede do nekroze tkiva.

Pri DSA je najpogostejši zaplet hematoma na vbodnem mestu. Vzroki so lahko v neupoštevanju navodil o mirovanju pacienta od 6 do 12 ur, v nezadostni ali nepravilno izvršeni kompresiji vbodnega mesta, v večji nagnjenosti h krvavitvam ali neurejenem velikem krvnem tlaku. Običajno ne zahteva zdravljenja, razen če je velik ali pa se nahaja na neugodnem mestu, kjer lahko povzroči druge okvare, npr. nevrolške (pazduha).

IZBIRA USTREZNE METODE

Preiskavno metodo izberemo glede na bolnika in patološki proces. Pri UZ in doplersko jasni zožitvi ledvične arterije ni potrebna dodatna neinvazivna potrditev. V kolikor je klinično smiselna razrešitev zožitve (prizadeta funkcija ledvice, slabo vodljiva hipertenzija), se odločimo za invazivno diagnostiko (DSA), ki se nadaljuje v terapevtski poseg – balonsko razširitev zožitve in vstavev stenta (ostialne lezije).

Kadar ledvična arterija UZ ni dobro vidna, se odločimo za MRA ali CTA. MRA izberemo pri mlajših bolnikih (ni sevanja), pri bolnikih po presaditvi ledvice, kadar pričakujemo izrazito kalcinirane arterije (dolgoletni sladkorni bolniki, stari bolniki) in pri bolnikih z malo ali zmerno prizadeto ledvično funkcijo (ne pri očitku kreatinina, manjšem kot 30 ml/min).

Za CTA se odločimo pri prizadetih bolnikih, ki težje sodelujejo (hitrost preiskave), pri stentih v pregledovanih arterijah (prehodnost stenta je s CTA lažje oceniti) in kadar je MRA kontraindicirana (srčni vzpodbujevalnik). Za prikaz medeničnih arterij pred presaditvijo ledvice izberemo CTA zaradi dobrega prikaza kalcinacij.

CTA in MRA sta glede na DSA statični metodi, saj ne dosežeta časovne ločljivosti DSA in ne dajeta podatkov o pretoku. DSA je še vedno tehnika z najvišjo ločljivostjo in nepogrešljiva pri vodenju znotrajžilnih posegov in prikazu zožitev na segmentnih ledvičnih arterijah.

PRIPOROČENA LITERATURA

Bernstein EJ, Schmidt-Lauber C, Kay J. Nephrogenic systemic fibrosis: a systemic fibrosing disease resulting from gadolinium exposure. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012; 26: 489–503.

Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, Kjellin I, Kirk GA. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *AJR* 2007; 188: 586–92.

Chonchol M, Linas S. Diagnosis and management of ischemic nephropathy. *Clin Am J Soc Nephrol* 2006; 1: 172–81.

Cianci R, Coen G, Manfredini P et al. Diagnosis and outcome of renal function in patients with renal artery stenosis: which role have color Doppler sonography and magnetic resonance angiography? *Minerva Cardioangiol* 2006; 54: 139–44.

Crownover BK, Bepko JL. Appropriate and safe use of diagnostic imaging. *Am Fam Physician* 2013; 87: 494–501.

Eklof H, Ahlstrom H, Bostrom A, Bergqvist D, Andren B, Karacagil S, Nyman R. Renal artery stenosis evaluated with 3D-Gd-magnetic resonance angiography using transstenotic pressure gradient as the standard of reference. A multireader study. *Acta Radiol* 2005; 46: 802–9.

Glockner JF, Vrtiska TJ. Renal MR and CT angiography: current concepts. *Abdom Imaging* 2007; 32: 407–20.

Kemerink GJ, De Haan MW, Vasbinder GB et al. The effect of equipment set up on patient radiation dose in conventional and CT angiography of the renal arteries. *Br J Radiol* 2003; 76: 625–30.

Leiner T, Schoenberg SO. Current status of renal artery magnetic resonance imaging: theoretical and practical considerations and the potential role of blood-pool contrast agents. *Eur Radiol* 2007; 17 Suppl 2: B13–7.

Paven G, Waugh R, Nicholson J, Gillin A, Hennessy A. Screening tests for renal artery stenosis: a case-series from an Australian tertiary referral centre. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11: 68–72.



NUKLEARNOMEDICINSKE PREISKAVE V NEFROLOGIJI

Jure Fettich

Ali z nuklearnomedicinskimi preiskavami ugotovljamo funkcijo ali morfologijo ledvic?
S katero nuklearnomedicinsko preiskavo zelo natančno določamo glomerulno filtracijo?
Kateri je najpomembnejši kvantitativni (numerični) rezultat radioizotopske renografije?
Katera je najpogostejša in najpomembnejša indikacija za radioizotopsko renografijo?
Ali mora biti bolnik za radioizotopsko renografijo tešč ali dobro hidriran?
Ali je rezultat scintigrafije z ^{99m}Tc -DMSA morfološka slika ledvic ali prikaz funkcionalnega parenhima ledvic?

Z nuklearnomedicinskimi preiskavami v nefrologiji ugotovljamo globalno in separatno funkcijo ledvic in opredeljujemo drenažo seča iz votlega sistema ledvic v mehur. Uporabljamo radiofarmake, ki se specifično kopičijo v ledvičnem parenhimu in skozi tubule izločajo v votli sistem ledvic. Radiofarmaki so molekule, sestavljene iz dveh delov:

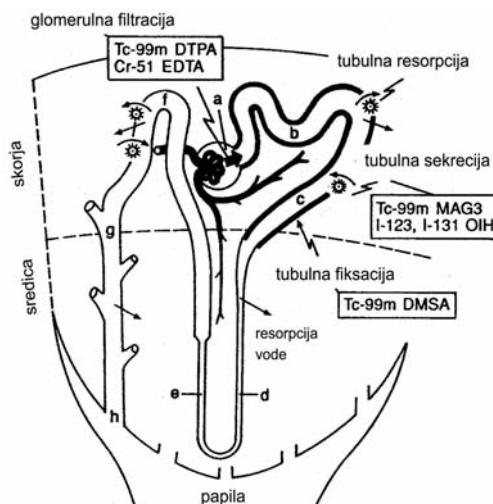
- neradioaktivni del molekul opredeljuje obnašanje molekule v ledvičnem parenhimu (npr. filtracija skozi glomerule),
- radioaktivni del pa oddaja žarke gama (elektromagnetno valovanje), ki jih zaznamo z ustreznimi detektorji in na ta način lahko spremljamo, kaj se z molekuljo radiofarmaka v organizmu dogaja.

Za nuklearnomedicinske preiskave ledvic uporabljamo več vrst radiofarmakov (slika 1).

Prva skupina so radiofarmaki, ki se izločajo iz telesa izključno z glomerulno filtracijo: ^{99m}Tc -DTPA (angl.: diethylenetriaminepentaacetic acid) in ^{51}Cr -EDTA (angl.: ethylenediaminetetraacetic acid).

Druga skupina so radiofarmaki, ki se nabirajo v celicah proksimalnih tubulov ledvic in izločajo v tubule ter naprej v votli sistem ledvic: ^{99m}Tc -MAG3 (angl.: mercaptoacetyl triglycine) in ^{123}I -hipurat.

Tretja skupina so radiofarmaki, ki se nabirajo v proksimalnih tubulih ledvic in v celicah ostanejo: ^{99m}Tc -DMSA (angl.: dimercaptosuccinic acid).



Slika 1. Radiofarmaki, ki jih uporabljamo za preiskovanje posameznih segmentov ledvične funkcije: glomerulne filtracije, sekrecije v proksimalnih tubulih in nabiranja v funkcionalnem parenhimu ledvic (tubulna fiksacija).

Metode za preiskave sečil razdelimo v takšne, ki prikažejo morfologijo sečil, in takšne, s katerimi ugotavljamo delovanje sečil. Anatomijo ledvic, sečevodov in mehurja najbolje prikažemo z ultrazvokom, intravensko urografijo in z računalniško tomografijo ali magnetnoresonančnim slikanjem, delovanje pa z nuklearnomedicinskimi preiskavami. Najprimernejšo preiskavo oziroma kombinacijo preiskav izbiramo glede na to, katero informacijo potrebujemo. Prednost nu-

klearnomedicinskih preiskav v primerjavi z rentgenskimi je do 10-krat manjša obremenitev preiskovancev z ionizirajočim sevanjem.

Z nuklearnomedicinskimi preiskavami ugotavljamo glomerulno filtracijo (očistek ^{51}Cr -EDTA ali ^{131}I -hipurata), prekrvljenost ledvic, relativno funkcijo posamezne ledvice oziroma dela ledvice, motnje pri izplavljanju in odtekanju seča iz votlega sistema v sečni v mehur, količino rezidualnega seča v mehurju (radioizotopska renografija), prisotnost vezikoureteralnega refluksa (mikcijska cistografija) in prikažemo ledvični parenhim (scintigrafija ledvic z $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA).

MERJENJE GLOMERULNE FILTRACIJE IN EFEKTIVNEGA PRETOKA PLAZME V LEDVICAH

Delovanje ledvic ugotavljamo z določanjem hitrosti glomerulne filtracije (GF). Glomerulni filtrat je tisti del plazme, ki se filtrira pri prehodu skozi glomerule, kar pri zdravem odraslem človeku predstavlja 20–30 % efektivnega pretoka plazme skozi ledvični parenhim.

Klasični metodi določanja GF in efektivnega pretoka plazme skozi ledvični parenhim, izračunavanje očistka inulina oziroma paraaminohipurne kisline (PAH) s konstantno infuzijo, se zaradi svoje zahtevnosti klinično le redko uporabljata. GF najpogosteje določamo z merjenjem očistka endogenega kreatinina. Kreatinin se delno izloča tudi s tubulno sekrecijo, zato zlasti pri večjih koncentracijah v plazmi nekoliko preceni GF. Kreatininski očistek zadošča za vsakodnevno klinično delo pri bolnikih, kjer ni potrebna velika natančnost in ki imajo konstantno endogeno proizvodnjo kreatinina. Pogoj je, da natančno zberejo celoten 24- ali 48-urni seč.

Natančne meritve GF in efektivnega pretoka plazme skozi ledvični parenhim so mogoče z meritvijo očistka radiofarmakov iz plazme z odvzemom več vzorcev plazme v eni (efektivni pretok plazme skozi ledvični parenhim) ali štirih (GF) urah. Za določanje GF uporabljamo radiofarmak, ki se izloča izključno z glomerulno filtracijo (^{51}Cr EDTA, ^{125}I -jotalmat, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA), za določanje efektivnega pretoka

plazme skozi ledvični parenhim pa z ^{125}I , ^{131}I ali ^{123}I označeni hipurat, ki se aktivno izloča skozi tubule (84 %) in filtrira v glomerulih (16 %).

Po intravenski aplikaciji radiofarmaka odvzamemo več krvnih vzorcev in z meritvijo radioaktivnosti vzorca v času določimo krivuljo hitrosti izločanja radiofarmaka. Naklon krivulje je odvisen od očistka radiofarmaka, npr. če uporabljamo ^{51}Cr -EDTA, na ta način izračunamo hitrost GF.

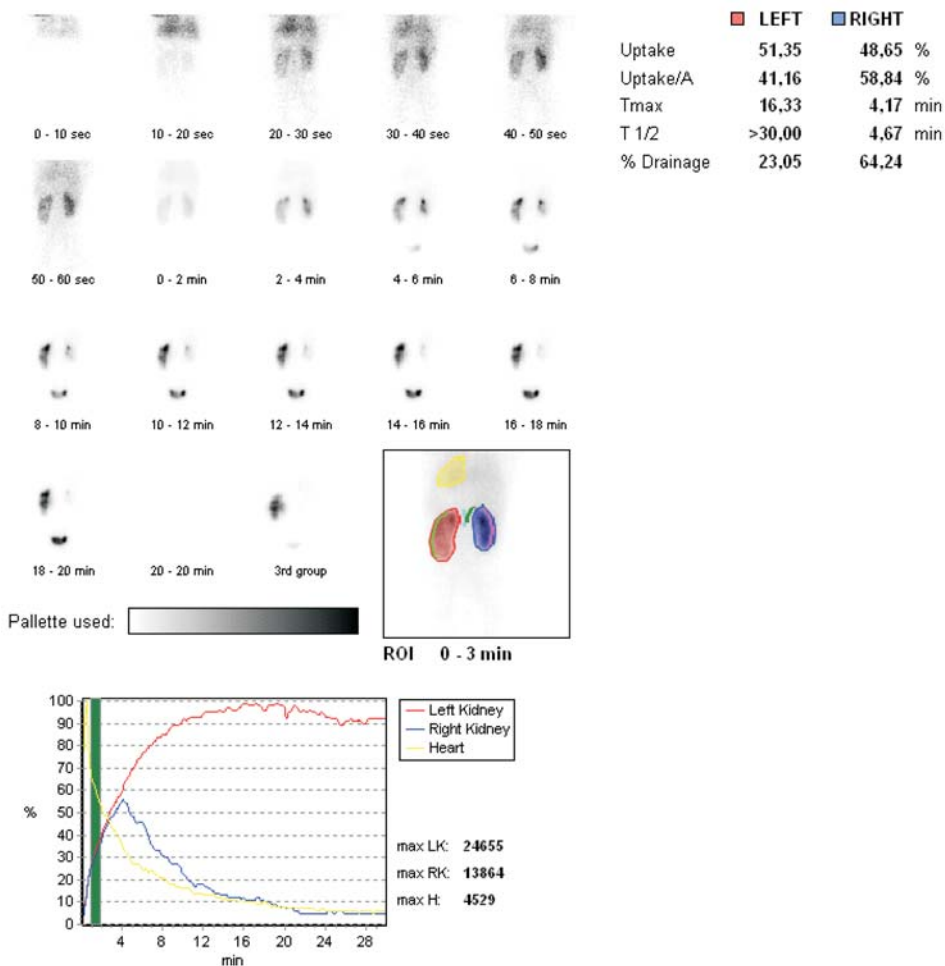
Radiofarmaki za določanje GF in efektivnega pretoka plazme skozi ledvični parenhim so označeni z različnimi radioizotopi, zato je mogoče z nuklearnomedicinskimi metodami obe meritvi izvajati sočasno in izračunati frakcijo filtracije (FF), ki je določena kot razmerje med GF in efektivnim pretokom plazme skozi ledvični parenhim in je normalno med 0,20 in 0,30.

Indikacije za določanje očistka ^{51}Cr -EDTA, ki ga pri nas uporabljamo za meritve GF, so enake kot indikacije za določanje kreatininskega očistka. Uporablja se predvsem pri tistih preiskovancih, kjer so rezultati kreatininskega očistka nezanesljivi, npr. pri otrocih zaradi anabolnega presnovnega stanja, pri starejših bolnikih in bolnikih z razširjenim malignomom zaradi katabolnega stanja ter pri bolnikih, pri katerih moramo ledvično delovanje zelo natančno opredeliti. To so predvsem bolniki z mejno zmanjšanim kreatininskim očistkom, pri katerih je treba ugotoviti, ali že imajo zmanjšano GF in ledvično bolezen. Ker je preiskava enostavna in zlahka ponovljiva, se določanje GF in efektivnega pretoka plazme skozi ledvični parenhim pogosto uporablja za spremljanje bolnikov, ki so zdravljeni z nefrotoksičnimi zdravili (npr. z nefrotoksičnimi citostatiki).

Določitev očistka ^{51}Cr -EDTA je natančna, neinvazivna in dobro ponovljiva metoda za izračun hitrosti glomerulne filtracije.

FUNKCIJSKE PREISKAVE SEČIL (RADIOIZOTOPSKA RENOGRAFIJA)

Za preiskavo uporabljamo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, ki se filtrira v glomerulih, ali pa $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3, ki se izlo-



Okrajšave: ROI – področje, ki nas zanima (angl.: region of interest), LK – leva ledvica, RK – desna ledvica, H – srce. Razlaga izvida: simetrična funkcija ledvic, normalna drenaža iz desne ledvice in obstrukcija votlega sistema leve ledvice.

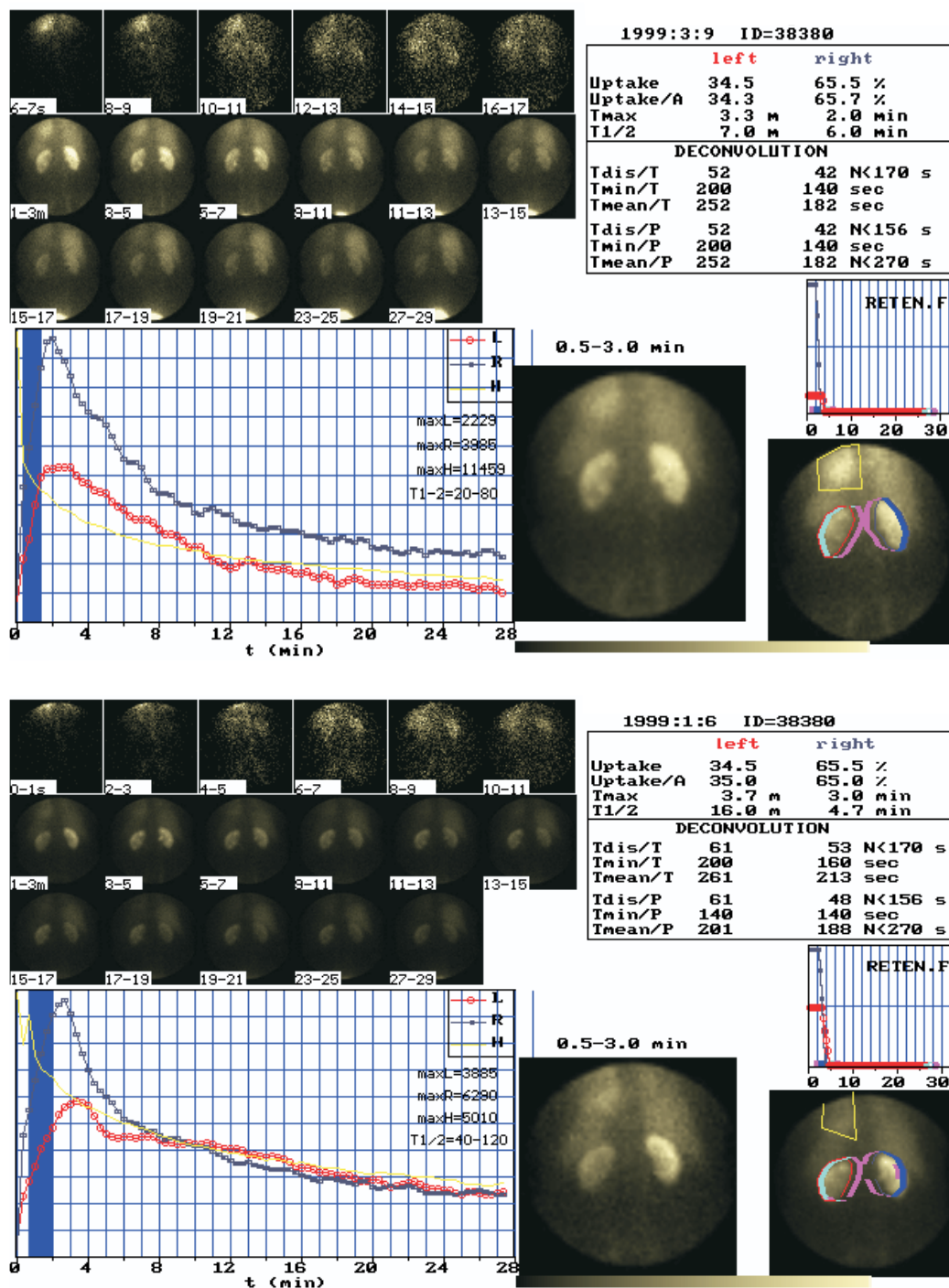
Slika 2. Radioizotopska renografija z ^{99m}Tc -MAG3. Sekvenčne slike prekravitve ledvic (0–60 sekund), slika ledvičnega parenhima (0–2 minuti), serija slik spontanega praznenja votlega sistema (2–14 minut), serija slik praznenja votlega sistema po furosemidu 20 mg i.v. (14–20 minut), slika po mikciji (angl.: third group), renografski krivulji (rdeča in modra) – krivulji spremembe radioaktivnosti leve (rdeča) in desne (modra) ledvice v času in izračun relativne funkcije posamezne ledvice (ROI 0–3 in izračun v % = kopičenje: levo 51 %, desno 49 %).

ča v tubulih. Ker je tubulna sekrecija približno petkrat večja od glomerulne filtracije, je tudi kakovost preiskav z MAG3 bistveno boljša kot z DTPA. ^{125}I -hipurata nimamo stalno na razpolago.

Z radioizotopsko renografijo ocenjujemo prekrvljenost obeh ledvic, velikost in položaj ledvic, delovanje posamezne ledvice, nabiranje in prehajanje radioindikatorja skozi parenhim ledvic,

izplavljanje radioaktivnega seča iz votlega sistema ledvic v mehur, spontano oziroma po spodbujanju z diuretikom (slika 2). Lahko izračunamo tudi volumen rezidualnega seča. Za kakovostno preiskavo je potrebno, da je bolnik dobro hidriran.

Pri obravnavi renovaskularne hipertenzije uporabljamo kombinacijo renografije v bazalnih pogojih in po aplikaciji zaviralca ACE (običajno



V bazalnih pogojih (zgoraj): oslABLJENA funkcija leve ledvice zaradi njene manjše velikosti (34,5%), normalen transport skozi parenhim leve ledvice (normalna rdeča renografska krivulja).

Po kaptoprilu (spodaj): nespremenjena relativna funkcija (34,5 %), podaljšan transport radioindikatorja skozi parenhim leve ledvice (patološka rdeča krivulja).

Slika 3. Izvid renografije z ^{99m}Tc -MAG3 pri zožitvi leve ledvične arterije.

kaptopril 25 mg per os). Zaradi aktivacije reninskega mehanizma (vazokonstrikcija eferentne arteriole in s tem ohranjena glomerulna filtracija) je renografija v bazalnih pogojih običajno normalna, relativna funkcija je primerna velikosti prizadete ledvice, transport radioindikatorja skozi ledvični parenhim je normalen, izplavljanje iz votlega sistema ledvic v mehur pa je nemoteno. Z zaviralcem ACE prekinemo vazokonstriktorni učinek angiotenzina II na eferentno arteriolo, posledica tega pa je zmanjšanje glomerulne filtracije ledvice z zoženo ledvično arterijo, če je zožitev funkcionalno pomembna. Pri renografiji z radiofarmakom, ki se izloča z aktivnim transportom skozi celice proksimalnih tubulov (npr. ^{99m}Tc -MAG3), se zato podaljša transport radiofarmaka skozi ledvični parenhim, relativna funkcija prizadete ledvice pa se razen v zelo hudih primerih ne spremeni pomembno (slika 3).

Opomba: če uporabljamo radiofarmak, ki se izloča izključno z glomerulno filtracijo (^{99m}Tc -DTPA), pride zaradi zmanjšanja glomerulne filtracije v prizadeti ledvici predvsem do zmanjšanja relativne funkcije te ledvice.

Indikacije za radioizotopsko renografijo so:

- ugotavljanje relativnega funkcijskega deleža posamezne ledvice. Radioizotopska renografija je edina neinvazivna metoda za ugotavljanje relativnega funkcijskega deleža posamezne ledvice in je enako natančna kot meritve z intraureteralnimi katetri;
- dokazovanje obstrukcije votlega sistema ledvic in razlikovanje med obstrukcijo in zastojem v razširjenem votlem sistemu (diuretična renografija). Pri bolniku s sumom na obstrukcijo v sečilih lahko z ultrazvokom ali intravensko urografijo ugotovimo razširjen votli sistem ali hidronefrozo, pogosto tudi vzrok hidronefroze, npr. ledvične kamne ali zožitev pieloureternega spoja. Pri večini bolnikov pa niti z eno niti z drugo preiskavo ne moremo ločiti med pasivnim zastajanjem seča v razširjenem votlem sistemu ali obstrukcijo. Pri bolnikih z zadovoljivo GF prizadete ledvice je renografija z dodatkom diuretika natančnejša za dokazovanje zapore votlega sistema kot intravenska urografija (pri pasivnem zastajanju seča se po aplika-

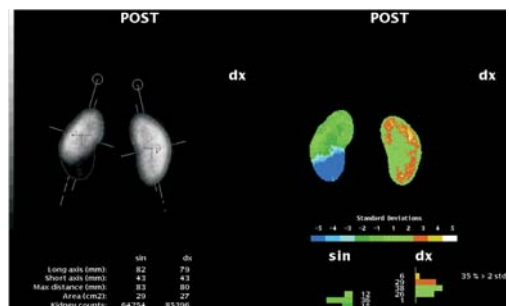
ciji diuretika poveča praznjenje votlega sistema) in primerljiva z invazivnim Whitakerjevim testom. Pri zelo zmanjšani GF je Whitakerjev test zanesljivejši;

- dokazovanje renovaskularne arterijske hipertenzije (renografija z zaviralci ACE in brez njih);
- opredeljevanje zapletov pri presajenih ledvicah (npr. urinom – ekstrasvazacija seča zunaj votlega sistema);
- ugotavljanje vzrokov akutne in kronične ledvične bolezni;
- ugotavljanje stanja sečil pri abdominalni poškodbi, predvsem prizadetosti delovanja posamezne ledvice, dokazovanje zapore votlega sistema s krvnim strdkom in ekstrasvazacije seča;
- spremljanje ledvičnega delovanja po posegih na sečilih (operativnih, po drobljenju sečnih kamnov, endoskopskih).

Radioizotopska renografija je enostavna, natančna in neinvazivna metoda za izračunavanje relativne (separate) funkcije ledvic. Najpomembnejša indikacija za radioizotopsko renografijo je razlikovanje med obstrukcijo in zastojem v razširjenem votlem sistemu (z uporabo diuretika).

SCINTIGRAFIJA LEDVIC Z ^{99m}Tc -DMSA

DMSA se nabira v celicah ledvičnih tubulov, zato s to preiskavo prikažemo funkcionalen ledvični parenhim (slika 4). Za dokazovanje okvar



Slika 4. Prikaz funkcionalnega ledvičnega parenhima s scintigrafijo z ^{99m}Tc DMSA. Razlaga izvida: spodnji pol leve ledvice je nefunkcionalen.

ledvičnega parenhima je scintigrafija z ^{99m}Tc -DMSA natančnejša kot renografija, ultrazvok ledvic ali intravenska urografija.

Indikacije za preiskave so:

- izračunavanje relativnega funkcijskega deleža posamezne ledvice,
- dokazovanje brazgotin po zdravljenem pielonefritisu ali infarktu ledvice,
- dokazovanje delujočega parenhima ledvic pri ledvičnih malformacijah (npr. psevdotumorji) in ektopijah ali pri urografsko »nedelujoči« ledvici.

Scintigrafija ledvičnega parenhima z ^{99m}Tc -DMSA je pomembna preiskava za dokazovanje delujočega parenhima ledvic pri ledvičnih malformacijah in ektopijah ali pri urografsko »nedelujoči« ledvici.

RADIOIZOTOPSKA MIKIJSKA CISTOGRAFIJA

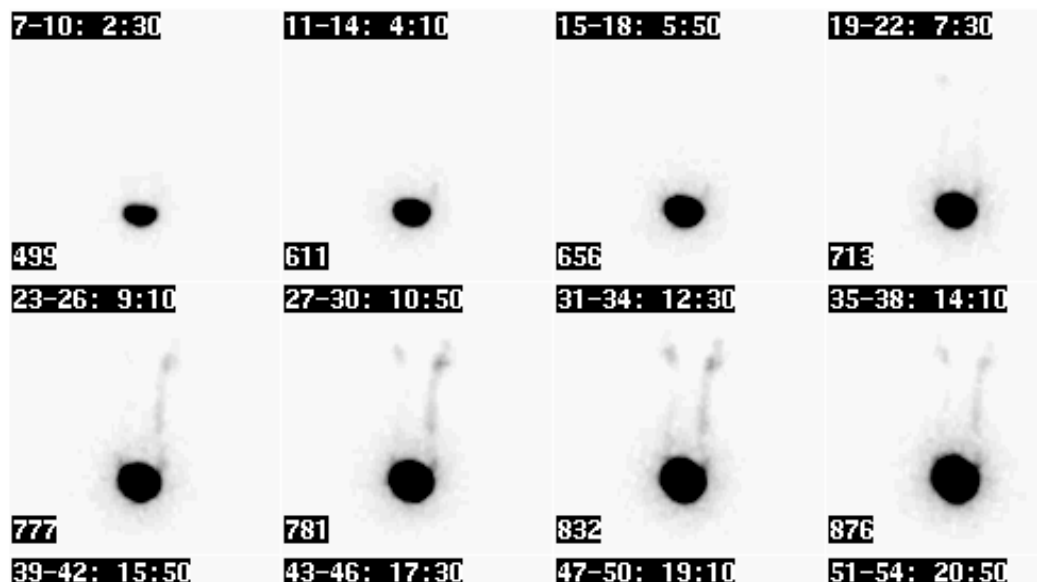
Preiskavo lahko izvedemo na dva načina. Radioindikator (^{99m}Tc -pertehnetat) vbrizgamo v se-

čni mehur po katetru ali počakamo, da se radioindikator po končani renografiji nabere v mehurju. V tem primeru kateterizacija mehurja ni potrebna. Bolnika lahko neprekinjeno slikamo od vbrizga radioindikatorja v mehur do končne mikcije (slika 5), zato je preiskava občutljivejša za odkrivanje vezikoureternega refluksa kot kontrastna rentgenska cistouretrografija, obsevanje gonad pa je pri tej preiskavi več kot stokrat manjše kot pri kontrastni cistografiji. Preiskava ne prikaže morfologije vezikoureteralnega spoja, zato je pred operativnim zdravljenjem običajno potrebna kontrastna preiskava ali cistoskopija.

Indikacije za preiskavo so:

- odkrivanje vezikoureteralnega refluksa,
- spremljanje vezikoureteralnega refluksa po operaciji ali med antibiotično terapijo.

Za nuklearnomedicinske preiskave sečil je značilno, da so zelo občutljive in komplementarne morfološkim preiskavam. Rezultati preiskav so po navadi kvantitativni (relativna funkcija ledvic, glomerulna filtracija) in dobro ponovljivi, zato so te preiskave ustrezne ne le za diagnostiko, temveč tudi za spremljanje znanih ledvičnih bolezni.



Slika 5. Radioizotopska cistografija. Razlaga izvida: zatekanje radioaktivnega seča iz mehurja nazaj v votla sistema obeh ledvic.

PRIPOROČENA LITERATURA

Fettich J, Colarinha P, Fischer S, et al. Guidelines for direct radionuclide cystography in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: BP 39–44.

Gordon I, Colarinha P, Fettich J, et al. Guidelines for standard and diuretic renography in children. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: BP21–30.

Piepsz A, Biggi A, Sixt R, et al. Symposium on radionuclides in paediatric nephro-urology. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 11–22 .

Taylor A, Nally JV. Clinical applications of renal scintigraphy. *AJR* 1995; 164: 31–41.



LEDVIČNA BIOPSIJA

Marko Malovrh

Katere so indikacije za ledvično biopsijo?

Kateri so pogoji, ki morajo biti izpolnjeni za izvedbo ledvične biopsije?

Kdaj se za ledvično biopsijo ne odločimo?

Kakšna je tehnika ledvične biopsije?

Kakšni so možni zapleti ledvične biopsije?

Perkutana ledvična biopsija je postala nepogrešljiva metoda za ugotavljanje histološke diagnoze, uvajanje ustreznega zdravljenja ter določevanje razširjenosti sprememb in prognoze posameznih ledvičnih bolezni. Že leta 1923 je Gwyn opisal primer glomerulonefritisa, diagnosticiranega na osnovi tkiva, dobljenega z ledvično biopsijo med abdominalno operacijo. Leta 1934 je Ball prvič izvedel perkutano aspiracijsko biopsijo. Širša uporabnost ledvične biopsije se je začela po letu 1954, ko je Kark natančno opisal tehniko perkutane ledvične biopsije pri na trebuhu ležečem bolniku.

Pomemben problem ledvične biopsije je lokalizacija ledvice. V zadnjih 50 letih so se uporabljale različne metode: intravenska pielografija, radioizotopske metode in fluoroskopske metode. V zadnjem obdobju je najbolj uporabljena metoda ultrazvok, ki jo nekateri uporabljajo zgolj za lokalizacijo ledvice, od leta 1980 pa je večinoma hkrati tudi kot pomoč pri vodenju biopsije – ultrazvočno vodena biopsija. Leta 1984 je Saitoh prvič poročal o tehniki ultrazvočno vodene biopsije z uporabo igel tru-cut pri 148 bolnikih z 96% uspešnostjo. To tehniko je izpopolnil Birnholz s sodelavci, ko je uporabil posebne biopsijske pištole.

Prvo ledvično biopsijo v Sloveniji je izvedel Raišp leta 1965, ki je uporabil aspiracijsko tehniko, za lokalizacijo ledvice pa nativno sliko trebuha. Avtomatski sistem z iglami tru-cut pod nadzorom ultrazvoka pa smo začeli uporabljati leta 1986.

INDIKACIJE ZA LEDVIČNO BIOPSIJO

Indikacije za ledvično biopsijo se v različnih nefroloških institucijah nekoliko razlikujejo. Trije osnovni vzroki so: nejasna etiologija ledvične bolezni, ocena prognoze ledvične bolezni ter pomoč pri izbiri in spremljanju učinka zdravljenja. Glavne indikacije so:

- nefrotski sindrom,
- akutni nefritični sindrom,
- kronični nefritični sindrom,
- hitro napredujoči glomerulonefritis,
- sum na sistemsko bolezen,
- nepojasnjena akutna ledvična odpoved (ob tem ultrazvočno normalni ledvici ali nejasna diagnoza, kot je npr. sum na akutni intersticijski nefritis po zdravlilih),

izolirana glomerulna eritrociturija, a šele potem, ko bolnika že nekaj časa spremljamo in se po več letih pojavijo klinično-laboratorijski znaki napredovanja bolezni (pojav ali povečanje proteinurije, povečanje krvnega tlaka ali slabšanje ledvičnega delovanja).

Pred odločitvijo za ledvično biopsijo je vedno treba oceniti, kaj bomo z njo pridobili, sočasno pa moramo upoštevati vse možne zaplete. Za ledvično biopsijo se ne smemo odločiti, kadar je tveganje za bolnika večje, kot bi bile koristi.

LEDVIČNA BIOPSIJA JE INVAZIVEN POSTOPEK, ODLOČITEV ZANJO MORA BITI STROKOVNO UTEMELJENA.

KONTRAINDIKACIJE ZA LEDVIČNO BIOPSIJO

Večina kontraindikacij za perkutano ledvično biopsijo je relativnih:

- majhne ledvice, ki kažejo na kronične ireverzibilne spremembe,
- številne ciste na obeh ledvicah ali ledvični tumor,
- neorigirana hemoragična diateza,
- huda arterijska hipertenzija, ki je ne moremo v zadostni meri urediti z zdravlili,
- hidronefroza,
- solitarna ledvica,
- aktivna infekcija ledvic,
- vaskulitis velikih in srednjih žil s številnimi intrarenalnimi anevrizmami,
- nesodelujoč bolnik.

Z ureditvijo večine teh stanj je izvedba ledvične biopsije možna.

PRIPRAVA NA LEDVIČNO BIOPSIJO

Pred ledvično biopsijo so potrebni anamneza, telesni pregled in določeni laboratorijski testi. Opravljen mora biti ultrazvočni pregled ledvic z oceno velikosti ledvic in oceno morfološkega videza ledvic. Izključiti moramo vse morebitne

spremembe, ki so kontraindikacija za ledvično biopsijo, ter globino ledvice in pogoje za tehnično izvedbo biopsije. Krvni tlak mora biti normalen, ne višji od 140/90 mmHg. Vsi bolniki morajo biti seznanjeni s potekom biopsije in morajo podpisati pisno soglasje. Pri bolj zaskrbljenih bolnikih je priporočljiva blaga sedacija. Pred vsakim posegom s preiskavami krvi ocenimo motnje v strjevanju krvi. Priporočene vrednosti laboratorijskih izvidov so:

- koncentracija hemoglobina nad 100 g/l,
- normalno število trombocitov,
- normalen protrombinski čas,
- normalen parcialni tromboplastinski čas,
- normalen zapiralni čas pri bolnikih s serumsko koncentracijo kreatinina nad 200 μ mol/l.

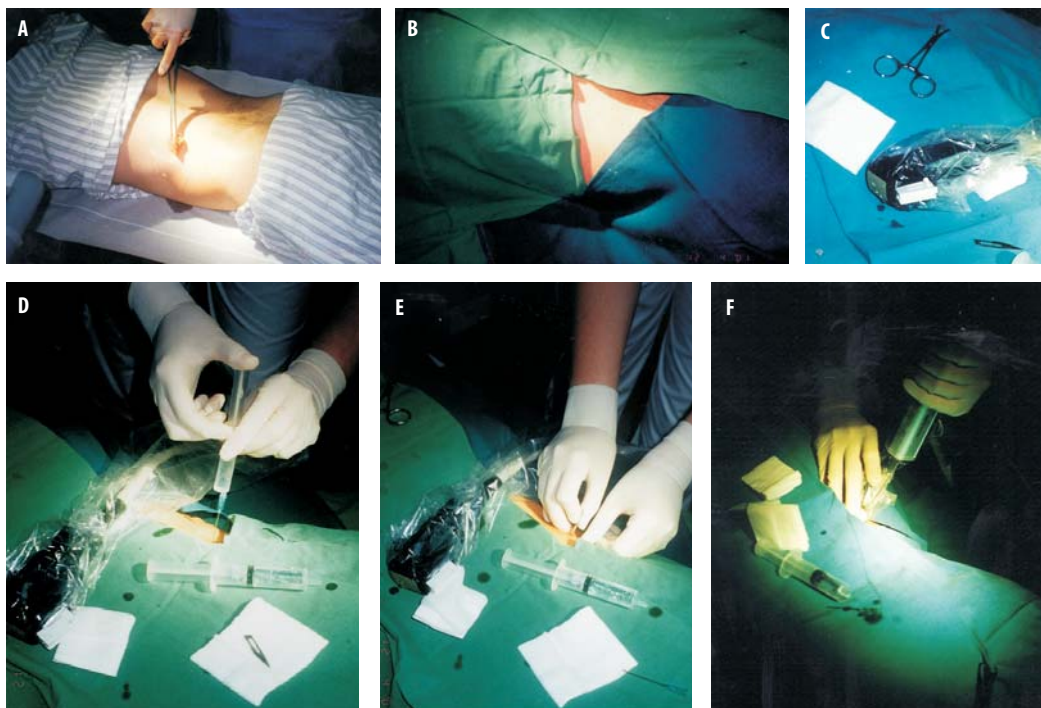
Za izvedbo potrebujemo posebno opremo: ultrazvočni aparat z ultrazvočno sondo in programom za biopsijo, avtomatsko pištolo za uporabo igel tru-cut, igle tru-cut, lokalni anestetik (2% lidokain 5–10 ml), skalpel, sterilni gel, sterilno plastično vrečko, konveksno steklo in fiziološko raztopino (20 ml) (slika 1).



Slika 1. Avtomatska pištola in igla tru-cut.



Slika 2. Položaj bolnika na trebuhu.



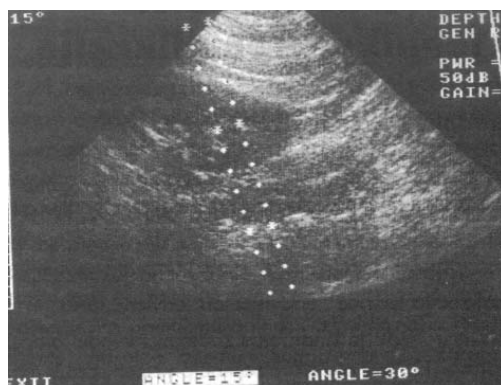
Slika 3. Stopnje priprave bolnika za ledvično biopsijo. A – čiščenje kože ledvenega predela, B – zaščita biopsijskega polja s kompresami, C – priprava UZ sonde z nastavkom za biopsijsko iglo, D – lokalna anestezija kože, podkožja in mišice z lidokainom, E – incizija kože s skalpelom, F – postavitve biopsijske pištole.

TEHNIKA IZVEDBE LEDVIČNE BIOPSIJE

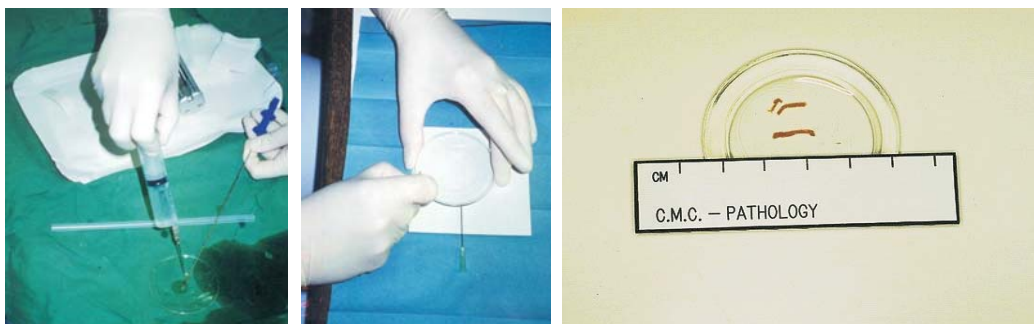
Bolnik vedno leži na trebuhu (slika 2), včasih, posebno pri debelejših, pa moramo podložiti valjasto blazino, da izravnamo hrbet in ledvico potisnemo bolj proti površini. Poseg izvajamo v sterilnih pogojih.

Perkutano ledvično biopsijo izvajamo v lokalni anesteziji. Kožo in podkožje ter predel do ledvice anesteziramo s ksilokainom. S skalpelom napravimo približno 2–3 mm velik kožni rez. Pod kontrolo ultrazvoka vodimo iglo povsem do površine spodnjega pola leve ledvice. Nato sprožimo avtomatsko pištolo (slika 3). Z ultrazvočno sondo določimo vzdolžno os ledvice in spodnji pol ledvice (slika 4). Običajno zadostujeta dva stebrička ledvičnega tkiva (slika 5). Ustreznost vzorcev ocenjujejo tehniki iz Inštituta za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani ali izvajalec s pregledom v disekcijskem mikroskopu (slika 6). Potrebna velikost vzorca

se pri različnih boleznih razlikuje. Za razlikovanje fokalnega od difuznega proliferativnega lupusnega nefritisa na primer potrebujemo več kot 100 glomerulov, kar pa je pri običajni biopsiji težko izvedljivo. Po drugi strani pa za oceno bolezni pri nefrotskem sindromu zadostuje že



Slika 4. Z UZ sondo določimo spodnji pol ledvice pri vzdolžnem položaju.



Slika 5. Priprava stebričkov ledvičnega tkiva.

en sam glomerul z minimalnimi spremembami ali fokalno glomerulosklerozo. Za oceno običajnih histomorfoloških sprememb moramo opraviti svetlobnomikroskopsko, imunofluorescenčno in elektronskomikroskopsko preiskavo biopsijskega vzorca.



Slika 6. Disekcijski mikroskop.

Opazovanje po ledvični biopsiji

Bolnik mora ležati na hrbtu 3 ure, pod punkcijskim mestom ima peščeno vrečko. Po posegu 24 ur ne sme vstati s postelje. Ves čas moramo nadzorovati vitalne znake in opravljati makroskopski in mikroskopski pregled seča. Krvni tlak ne sme presegati 140/90 mmHg, da zmanjšamo verjetnost krvavitve. Po 24 urah opravimo kontrolni ultrazvok punktirane ledvice za oceno morebitnega hematoma ali arterio-venske fistule po biopsiji. Bolnik mora doma počivati še vsaj dva do tri tedne.

ZAPLETI PO BIOPSII

Krvavitev je najpogostejši zaplet in se lahko pojavi na tri načine:

- krvavitev v votli sistem, ki se kaže z mikro- ali makrohematurijo in celo ureteralno obstrukcijo,
- krvavitev pod ledvično kapsulo, ki povzroča bolečine,
- krvavitev ob ledvici; nastane hematoma, in če je ta večji, tudi pomembno zmanjšanje koncentracije hemoglobina v krvi.

Večino krvavitev razpoznamo v 12–24 urah po biopsiji. Možnost nastanka krvavitve je manjša, če so vsi testi hemostaze pred posegom normalni. Dodatna dejavnika, ki lahko povzročita ali pospešita krvavitev, sta povečan krvni tlak in zmanjšano ledvično delovanje. Krvavitev po biopsiji se pojavlja pri več kot 10 % bolnikov s krvnim tlakom, večjim od 160/100 mmHg. Najmanj krvavitev je bilo v skupini bolnikov s krvnim tlakom pod 120/80 mmHg. Prehodna

mikroskopska hematurija je precej pogosta in se pojavlja pri 60–80 % bolnikov. Prehodna makroskopska hematurija je prisotna pri 3–10 %. Krvavitev s hipotenzijo je redkejša in je opisana pri 1–2 % bolnikov. Kirurški poseg za korekcijo krvavitve je potreben pri 0,1–0,4 %, nefrektomija pa pri 0,06 % bolnikov.

Najpogostejši zaplet ledvične biopsije je krvavitev, ki je redko hemodinamsko pomembna in se običajno kaže kot mikrohematurija ali makrohematurija.

Drugi najpogostejši zaplet je bolečina. Lahko traja tudi več kot 12 ur in je opisana pri 4 % bolnikov. Lahko je posledica ureteralne obstrukcije zaradi krvnega strdka ob makrohematuriji ali raztezanja ledvične kapsule zaradi subkapsularnega hematoma.

Arterio-venska fistula nastane pri 4–8 % bolnikov zaradi okvare stene arterije in blizu ležeče

vene. Klinično so pogosto neme in izginejo spontano v enem ali dveh letih. Diagnozo postavimo z barvno UZdoplersko preiskavo.

Okužba mehkih tkiv ob ledvici se pojavi pri 0,2 % bolnikov, najpogosteje pri bolnikih z aktivno okužbo ledvic. Redko so istočasno z ledvico lahko nabodeni tudi jetra ali pankreas ali vranica.

Za uspešno in varno ledvično biopsijo je potrebna zelo skrbna priprava bolnika pred biopsijo in tudi spremljanje bolnika po njej. Vedno morajo biti izpolnjeni vsi navedeni pogoji za biopsijo. V nasprotnem primeru ledvične biopsije ne smemo izvesti.

Ledvična biopsija je temeljna diagnostična metoda v nefrologiji. Sedaj uporabljena ultrazvočno vodena metoda z avtomatsko pištolo in iglami tru-cut je varna in uspešna celo pri bolnikih z velikim tveganjem ob dobri predhodni pripravi.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Birnholtz JC, Kasinath BS, Corwin HL. An improved technique for ultrasound-guided percutaneous renal biopsy. *Kidney Int* 1985; 27: 80–2.
- Hergesell, O, Felten, H, Andrassy, K, et al. Safety of ultrasound-guided percutaneous renal biopsy-retrospective analysis of 1090 consecutive cases. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 975–80.
- Kark RM, Muehrcke RC. Biopsy of the kidney in the prone position. *Lancet* 1954; 1: 1047–79.
- Korbet, SM. Percutaneous renal biopsy. *Semin Nephrol* 2002; 22: 254–67.
- Malovrh M, Drinovec J, Čižman B et al. Renal biopsy by ultrasonic guidance. *Period Biol* 1988; 90: 84–85.
- Malovrh M. Ledvična biopsija. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D et al, eds. *Interna medicina*. 4. izd. Ljubljana: Littera picta, 2011. p. 1027–8.
- Mendelssohn, DC, Cole, EH. Outcomes of percutaneous kidney biopsy, including those of solitary native kidneys. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 580–5.
- Nass K, O'Neil WC. Bedside renal biopsy: Ultrasound guidance by nephrologist. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 955–8.
- Otto R, Deyhle P. Guided puncture under real-time sonographic control. *Radiology* 1980; 134: 784–5.
- Saitoh M. Selective renal biopsy under ultrasonic real-time guidance. *Urol Radiol* 1984; 6: 30–7.
- Whittier WL, Korbet SM. Renal biopsy: update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 661–5.



PATOLOŠKA ANALIZA LEDVIČNE BIOPSIJE IN KLINIČNO UPORABNE INFORMACIJE

Dušan Ferluga

Od kdaj je perkutana igelna biopsija postala v svetu sestavni del klinične diagnostične obravnave bolnikov z boleznijo lastne in presajene ledvice?

Koliko perkutanih igelnih biopsij ledvice naredimo na leto v Sloveniji in v kateri ustanovi poteka njihova diagnostična obravnava?

Kakšen je pomen perkutane igelne biopsije ledvice v klinični diagnostični praksi?

Kakšen je pomen perkutane igelne biopsije ledvice v medicinski znanosti?

Kakšen je tkivni vzorec, pridobljen z igelno biopsijo ledvice, in katere tri osnovne zvrsti histopatoloških preiskav je treba na njem opraviti v diagnostični obravnavi?

Kako fiksiramo in tehnično obdelamo večji del biopsijskega vzorca, namenjenega za konvencionalne svetlobnomikroskopske preiskave, in kako ocenjujemo histomorfološke spremembe v ledvici?

Kako velik je del biopsijskega vzorca za elektronskomikroskopske preiskave, kako ga fiksiramo in kakšen je pomen elektronskomikroskopskih preiskav v biopsijski diagnostiki?

Kako tehnično obdelamo del biopsijskega vzorca za imunofluorescenčne mikroskopske preiskave in kakšen je njihov pomen v biopsijski diagnostiki?

V kakšnem času je mogoče v nujnih primerih iz biopsije ledvice postaviti preliminarno diagnozo in koliko časa v povprečju preteče do končne diagnoze in mnenja?

Kaj pomeni stopenjska diagnostika (algoritem) pri analizi biopsije ledvic?

Kakšen je pomen kliničnopatološkega sodelovanja pri diagnostični obravnavi biopsije ledvice?

Kako je videti diagnostični algoritem ob ugotovitvi histomorfološkega vzorca vnetne reakcije v obliki polmesečastega GN?

Kaj naj vključuje končna biopsijska diagnoza z mnenjem pri bolniku z glomerulonefritisom?

Perkutana igelna biopsija ledvice je danes ključni sestavni del klinične diagnostične obravnave mnogih ledvičnih bolnikov. V naglo naraščajoči biopsijski dejavnosti oddelkov in inštitutov za patologijo v svetu in pri nas imajo biopsije ledvic posebno mesto. Usmerjene so pretežno v diagnostiko neneoplastičnih »internističnih«
bolezni. Izstopajo glede zahtevnosti tehnične obdelave tkivnih vzorcev. Za dobro interpretacijo rezultatov preiskav so poleg splošnega znanja nujna tudi specifična usmerjena znanja patologije, izkušnje z diagnostiko (najmanj 100 ledvičnih biopsij na leto) in tesno sodelovanje patologa in nefrologa.

ZGODOVINSKO OZADJE

V predbiopsijskem obdobju je bilo znanje o patologiji ledvičnih bolezni zelo skromno. Temeljilo je na tradicionalnih svetlobnomikroskopskih pregledih tkivnih vzorcev ledvic umrlih obdunaranih bolnikov. Pri tem se ni bilo mogoče izogniti številnim pomanjkljivostim. Posmrtno avtolitične spremembe in pomanjkljiva tehnologija so onemogočali vpogled v strukturne podrobnosti občutljivih ledvičnih struktur. Posebno velja poudariti, da je znanje v patologiji ledvic izhajalo iz avtopsijskih preiskav bolnikov, ki so večinoma umirali v napredovali, končni fazi

bolezni. Danes vemo, da z napredovanjem ledvične bolezni proces sklerozacije vse bolj prekriva prvotno patohistološko sliko in je končna, brazgotinsko sfrknjena ledvica lahko rezultat etiopatogenetsko različnih bolezenskih dogajanj. Tako imenovane odprte kirurške biopsije ledvice so sicer izvajali že v prvi polovici dvajsetega stoletja, vendar so bile praviloma usmerjene v diagnostiko »kirurških« bolezni, kot so tumorji in ciste.

Leta 1951 sta Iversen in Brun v mestni bolnišnici v Kopenhagenu s punkcijsko iglo za jetrne biopsije opravila prve slepe perkutane igelne biopsije ledvice. Najbrž tedaj nista vedela, da sta s tem dejanjem oznanila rojstvo moderne nefropatologije. Krvavi poseg, ki so ga nekateri zaradi globoke lege organa v notranjosti telesa v bližini velikih žil primerjali s harpuniranjem, je le postopoma pridobil širše zaupanje strokovnjakov in se vse bolj vključeval v vsakdanjo klinično diagnostično prakso. Že dobrih deset let pozneje so bile biopsije ledvice vključene med diagnostične metode Univerzitetne nefrološke klinike v Ljubljani, njihova obdelava in analiza pa sta postali sestavni del biopsijske dejavnosti Inštituta za patologijo v Ljubljani, kjer je bilo od leta 1966 vsestransko tehnično obdelanih in analiziranih več kot 10.000 ledvičnih biopsij. K napredku v tehnologiji izvajanja biopsij je doprineslo izpopolnjevanje igel in uvedba punkcijske pištole. Ultrazvočno vodenje perkutane igelne biopsije ledvic je v zadnjih letih uspešno nadomestilo prvotno označevanje najustrežnejšega mesta za punkcijo s pomočjo intravenske pielografije. V približno istem času je napredek temeljnih znanosti in biotehnologije v patologiji omogočil uvajanje novih preiskovalnih metod. Med izboljšavami na področju tradicionalne svetlobne mikroskopije je vpeljana kot najpomembnejša v nefropatologiji nova metoda impregnacije glomerulne bazalne membrane s srebrom po Jonesu. Moderne metode imunofluorescenčne mikroskopije in elektronske mikroskopije pa so prav v nefropatologiji mnogo bolj kot v drugih vejah patologije pomembne ne le v raziskovanju, ampak so postale standardni, nepogrešljivi del diagnostične obdelave vsake biopsije native ledvice.

Perkutana igelna biopsija je bila prvič uvedena v klinično diagnostiko pred nekaj več kot 50 leti, v Sloveniji s približno 15-letnim zamikom. V Sloveniji na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani opravimo vsako leto analizo okrog 350 biopsij ledvice, od tega 10–15 % biopsij otrok in 35–40 % biopsij presajene ledvice vključno s preimplantacijskimi biopsijami dajalčeve ledvice. Doslej smo analizirali nekaj več kot 10.000 biopsij ledvice. Število biopsij ledvice na milijon prebivalcev letno je v Sloveniji v povprečju manjše kot v ZDA in zahodni Evropi ter večje kot v vzhodnoevropskih državah.

POMEN IGELNE BIOPSIJE LEDVICE IN NJENA UPORABNOST V KLINIČNI PRAKSI

V zadnjih petdesetih letih je zahvaljujoč igelni biopsiji ledvice prišlo do skokovitega napredka znanja, odkritja številnih dotlej neznanih ledvičnih bolezni, razumevanja vzrokov nastanka in razvoja mnogih bolezni. Tako je npr. nekdanja Brightova bolezen danes postala pestra skupina glomerulonefritisov (GN) z različno etiopatogenezo in prognozo. Šele uvedba igelne biopsije ledvice je omogočila vpogled v histopatologijo različnih faz v razvoju ledvičnih bolezni, tudi najzgodnejših. Nekoč vsaj navidez vsevedna, vendar statična patologija, povezana z umrlimi bolniki, se je s svojo še vedno iz leta v leto naraščajočo biopsijsko dejavnostjo vedno bolj približevala živemu bolniku in postala dinamična. V postopku sodobne klinične diagnostične obdelave ledvičnega bolnika ima biopsija ledvice vlogo najnatančnejše in najzanesljivejše metode. Še več, ponovne biopsije nudijo možnost spremljanja dinamike histopatoloških sprememb v poteku bolezni in odzivnosti na zdravljenje.

Razmerje med tveganjem za neljube zaplete krvavega posega v integriteto bolnika s perkutano igelno biopsijo ledvice in koristmi tako pridobljenih informacij, pomembnih za odločanje o zdravljenju in usodi bolnika, se je posebno v zad-

njem času močno prevesilo v prid zadnjim. S tehničnim napredkom v izvajanju biopsije je postala pogostost pomembnih zapletov tega diagnostičnega posega skoraj zanemarljivo majhna. Indikacije za biopsijo ledvice so se razširile in kontraindikacije omilile. Še vedno sta sicer glavna indikacija proteinurija več kot 1,0 g na dan, ki nas opozori na glomerulno ledvično bolezen, ali polno izražen nefrotski sindrom. Med okoli 10.000 biopsijami ledvic, obdelanimi in analiziranimi na Inštitutu za patologijo od leta 1966 do danes, so pomembno zastopane tudi biopsije, opravljene pri bolnikih s sistemskimi boleznimi, akutno ledvično odpovedjo in presajeno ledvico.

Še precej časa po uvedbi perkutane igelne biopsije ledvice v klinično prakso so skeptiki ugovarjali izvajanju tega krvavega posega na bolnikih, saj so menili, da še tako natančna diagnoza ledvične bolezni, kot nam jo nudi kompleksna analiza biopsijskega vzorca, ni pomembna, ker ni na voljo za specifične bolezni učinkovitih načinov zdravljenja. Temu je bilo mogoče oporekati že z repliko, da je bilo takšno gledanje značilno za srednji vek, saj le natančna opredelitev prave narave, vzrokov in mehanizmov nastanka bolezni omogoča iskanje in odkrivanje novih, učinkovitih načinov zdravljenja. Razen tega so danes že za marsikatero ledvično bolezen na voljo specifični načini zdravljenja, ki so učinkoviti predvsem, če so bili uvedeni v zgodnji fazi razvoja bolezni, ko še ni nepovratne okvare ledvičnih struktur.

Bolezni ledvic se klinično predstavljajo na nekaj različnih načinov. Klinični znaki in laboratorijsko ugotovljive spremembe tvorijo značilne povezave – klinične sindrome, kot so akutni in kronični nefritični sindrom, nefrotski sindrom, hitro napredujoči glomerulonefritis, akutna ledvična odpoved, kronična ledvična bolezen in minimalne spremembe seča. Za vsakim je v ozadju vrsta različnih bolezni ledvic. Številne kliničnopatološke raziskave so pokazale, ne le da je določen klinični sindrom lahko povzročen s celo vrsto etiološko oz. patogenetsko različnih bolezni, ampak da se lahko ena sama ledvična bolezen klinično izraža na različne načine in ce-

lo z različnimi histopatološkimi vzorci tkivnih sprememb. Le-te so seveda odvisne tudi od razvojnega stadija bolezni, saj se v njenem poteku histopatološka slika značilno spreminja. Upoštevajoč histopatološko dinamiko faz razvoja in številne druge značilnosti, ostaja perkutana igelna biopsija ledvic najzanesljivejša metoda za opredelitev narave in napredovanja pri številnih boleznih ledvic.

Retrospektivne in zlasti prospektivne raziskave so pokazale razhajanje med klinično in zanesljivejšo biopsijsko diagnozo v 25–63 % primerov, razhajanje glede prognostične ocene v 32–57 % in pomemben vpliv biopsijske analize na spremembo načina zdravljenja pri 19–34 % obravnavanih bolnikov.

Navedeni argumenti potrjujejo pomembnost in klinično uporabnost biopsije ledvic, vendar le, če so izpolnjeni strogi pogoji glede visoke kakovosti njene izvedbe, kompleksne tehnične obdelave, ažurnega, sistematičnega natančnega ocenjevanja histopatoloških sprememb in interpretacije rezultatov, ki zahtevajo v to področje patologije usmerjene vrhunске strokovnjake z večletnimi delovnimi izkušnjami v kliničnopatološkem timu.

Perkutana igelna biopsija ledvice je najzanesljivejša in najnatančnejša diagnostična metoda, vendar ta diagnostični poseg zaradi neugodne lege organa ni enostaven. Pregled biopsijskega vzorca je kompleksen in tehnično zahteven, analizo histopatoloških sprememb pa lahko uspešno opravlja le izkušen, v nefropatologijo usmerjen patolog s svojim timom v vrhunsko opremljeni ustanovi in v tesnem sodelovanju s kliničnimi zdravniki in drugimi strokovnjaki. Izjemno pomemben je prispevek biopsije ledvic pri razvoju medicinske znanosti, saj je prav biopsija ledvice omogočila spoznanje histopatologije v različnih fazah bolezni (ne le v terminalni fazi, kar je bila pomanjkljivost avtopsiskih raziskav) in pomagala razjasniti pravo naravo mnogih bolezni ledvic.

TEHNIČNA OBDELAVA BIOPSIJSKEGA VZORCA LEDVICE IN OCENJEVANJE HISTOPATOLOŠKIH SPREMEMB

Z enim ali dvema, izjemno tudi več vbodi s punkcijsko pištolo pridobljen biopsijski vzorec živega ledvičnega tkiva, ki ga je izrezala punkcijska igla, je stebriček oz. pogosto več stebričkov, premera okrog 1 mm in skupne dolžine 15–25 mm. Občutljiv tkivni vzorec ledvice je treba takoj po odvzemu s pomočjo optične lupe ali disekcijskega mikroskopa razdeliti na tri dele, namenjene obveznim trem različnim in dopolnjujočim se tehnikam obdelave. V vsakem naj bi bila vedno zastopana ledvična skorja z ustreznim številom ledvičnih telesc.

Priprava tkivnih rezin

Največji del tkivnega vzorca, stebriček oz. stebrički, skupne dolžine 10–15 mm, namenjen tradicionalnim svetlobnomikroskopskim preiskavam, fiksiramo v 10% nevtralnem pufranem formalinu. Po postopku dehidracije v naraščajočih koncentracijah alkoholov prepojimo tkivni vzorec s parafinom v termostatu, segretim na 60°C, in nato oblikujemo parafinske bloke. Tkivni vzorec, vklopljen v parafinskem bloku, je mogoče rezati z mikrotomom. Spreten izkušen tehnik praviloma naredi 50–100 polserijskih rezin debeline 3–4 mikrometre in jih razporedi po desetih ali več objektnih stekelcih. Po odstranitvi parafina tkivne rezine barvamo po različnih bolj ali manj zapletenih metodah barvanja, od katerih ima vsaka svojo namembnost. Osnovni vpogled v strukturne spremembe in celično sestavo dobimo pri pregledu tkivnih rezin, obarvanih s hematoksilinom modro in eozinom rdeče. V tkivnih rezinah, obarvanih s trikromnimi metodami, je mogoče jasneje opredeliti vezivne sestavine, zunajcelične depozite in fibrinski eksudat. Metoda PAS (angl.: periodic acid – Schiff) in metode srebritev po Jonesu omogočajo natančno opredelitev sprememb bazalnih membran, zunajceličnega matriksa in depozitov. Metoda van Gieson-Weigert za prikaz čvrstega kolagenskega veziva in elastike nudi dober vpogled v patologijo žil. Poleg sedmih standardnih metod barvanja so za svetlob-

nomikroskopsko oceno bolezenskih sprememb v biopsijskem vzorcu ledvice po potrebi na voljo še dodatne specialne metode barvanja, različne histokemične in imunohistokemične reakcije, pregled v polarizacijskem in fluorescenčnem mikroskopu.

Izdelava histoloških preparatov je sicer dokaj zapleten in dolgotrajen postopek. Z vključitvijo sodobnih tehničnih pripomočkov, npr. avtomatov za določene faze postopka prek noči, ga je uspelo pospešiti. Tako je danes mogoče v urgentnih primerih preliminarno biopsijsko diagnozo postaviti že naslednji dan po opravljeni biopsiji. Na tak pospešen način poteka na našem inštitutu preliminarna diagnostika pri več kot polovici vseh ledvičnih biopsij, kar kliničnemu zdravniku omogoča hitre ukrepe glede zdravljenja.

Reprezentančnost vzorca

Opredelitev, kdaj je sorazmerno majhen ledvični igelni vzorec reprezentančen, je relativna. Pri žaričnih spremembah na glomerulih je treba pregledati bistveno več glomerulov v različnih plasteh skorje kakor pri difuznih in enakomernih. Tako se pri idiopatskem nefrotskem sindromu s fokalno glomerulosklerozo bolezensko dogajanje začne z delno prizadetostjo maloštevilnih glomerulov v notranjem delu skorje, ki je včasih biopsija sploh ne zajame, in potem seveda ni reprezentančna. Običajno za zadostnega šteje tkivni stebriček z ledvično skorjo in vsaj 10 ledvičnimi telesci, čeprav nekateri menijo, da je 7 ledvičnih telesc tudi še sprejemljiv minimum. Seveda pa je mogoče diagnozo polno razvitega membranskega GN postaviti že s pregledom enega samega glomerula.

Svetlobnomikroskopska histomorfološka analiza

Histomorfološka analiza mora potekati sistematično po sestavinah nefrona kot morfološke in funkcijske enote ledvic. Najprej ocenimo prizadetost ledvičnih telesc: glomerulnih kapilar z endotelom, bazalno membrano in povezujočimi mezangijskimi celicami, vloženimi v mezangijskem matriksu. Posebej ocenimo zunajkapilarno Bowmanovo kapsulo z visceralnim epitelom

(podociti), ki prekriva kapilarne zanke, in parietalnim listom; med obema pa je kapsulni prostor. Fokalno prizadetost ledvičnih telesc označujejo lezije manjšine telesc, difuzno pa prizadetost več kot 50 % telesc. Ledvična telesa so lahko prizadeta le v enem svojem delu – segmentno, lahko pa je prizadetost globalna. Glede na to fokalni GN označuje prizadetost manj kot 50 % ledvičnih telesc, vnetne spremembe pa običajno zajamejo le segmente glomerulov. Pri difuznem GN vnetne spremembe zajamejo vsa ali vsaj večino, več kot 50 % ledvičnih telesc, prizadetost pa je običajno globalna.

Po zgledu enega od pionirjev na področju sodobne nefropatologije, I.C. Piranija, se je pri ocenjevanju uveljavilo ne le načelo sistematičnosti glede ocene prizadetosti vsakega posameznega strukturnega elementa nefrona, ampak tudi glede opredelitve vrste (kvalitete) histopatoloških sprememb in glede njihove razsežnosti oz. intenzivnosti (kvantitete). Tako v oceni navedemo število ledvičnih telesc z nekrozo ali glomerulosklerozo glede na skupno število v biopsijskem vzorcu zajetih telesc in to izrazimo v odstotku. Sicer pa oceno intenzivnosti oz. razsežnosti neke bolezenske spremembe še pogosteje izrazimo semikvantitativno na lestvici od 0 do 4+ (nič, neznatno, zmerno, srednje, precej).

Čprav je nefron morfološka in funkcijska celota in bolezenske spremembe pogosto niso omejene izključno le na en njegov sestavni del, je navadno iz analize histopatoloških sprememb v igelnem biopsijskem vzorcu mogoče ugotoviti, kje je sedež bolezenskega dogajanja oziroma ali gre primarno za glomerulno, tubulno, intersticijsko ali žilno bolezen ledvic. Včasih pri hudi prizadetosti ledvic ali napredovalem stadiju bolezni tega ni mogoče opredeliti ali pa so lahko vsi deli nefrona sočasno okvarjeni po istem patogenetskem mehanizmu, kot se lahko zgodi pri bolnikih s sistemskim lupusom eritematozusom.

Elektronmikroskopska preiskava

Pomembna dopolnjujoča tehnika k svetlobnomikroskopski analizi je elektronska mikroskopija. Prav v nefropatologiji se je precej bolj kot v drugih vejah patologije uveljavila ne le v raziskovanju, ampak tudi v rutinski biopsijski di-

agnostiki. Z elektronskim mikroskopom analiziramo tkivne in celične spremembe na bistveno večjih povečavah in na bistveno tanjših rezinah ob bistveno večji ločljivosti, pregledamo pa lahko le majhna, ciljana področja. Ker so artefakti mnogo opaznejši, je treba 2–3 približno 1 mm³ velike, pazljivo odrezane dele biopsijskih stebričkov z obvezno zajeto skorjo in glomeruli posebno skrbno fiksirati (OsO₄ neposredno ali naknadno po predhodni fiksaciji v glutaraldehydu, paraformaldehidu ali celo formalinu), obdelati v alkoholih, prepojiti in vklopiti v bloke umetnih smol, običajno Epona. Izurjeni tehnik z diamantnim nožem v ultramikrotomu najprej nareže serijo približno 1 mikrometer debelih tkivnih rezin, jih pritrdi na objektna stekelca in obarva, v našem laboratoriju rutinsko z modrim barvilom azur II. Analiza takšnih t.i. poltankih rezin v svetlobnem mikroskopu je zaradi enakomernih zelo tankih preparatov in boljše ločljivosti po eni strani koristno redno dopolnilo tradicionalnim svetlobnomikroskopskim preiskavam, po drugi strani pa je namenjena določitvi, katera četrtna 1 mm³ velikega tkivnega vzorca bo ciljano izbrana za elektronmikroskopsko analizo. Iz izbrane obrezane četrtnine eponskega bloka tehnik nareže v ultramikrotomu večje število 400 Å debelih ultratankih rezin, jih položi na posebne mrežice, tkivne vzorce kontrastno obarva z uranilovim acetatom in svinčevim citratom in s tem pripravi za analizo v elektronskem mikroskopu. Popolno analizo v transmissijskem mikroskopu opravimo pri več kot 50 % igelnih ledvičnih biopsij kot nujno potrebno dopolnilo nezadostno natančnim rezultatom svetlobnih in imunofluorescenčnih mikroskopskih preiskav, npr. glede natančne opredelitve lokalizacije, količine in strukture imunskih in neimunskih zunajceličnih depozitov ter drugih zunajceličnih in subtilnih celičnih sprememb. Pri sumu na določene ledvične bolezni pa je elektronska mikroskopija odločilna diagnostična metoda. Zato je treba biti pri razdelitvi prvotnega biopsijskega stebrička na tri dele v takšnih primerih posebno pozoren, da bodo sicer izjemno drobni tkivni vzorci za elektronskomikroskopske preiskave reprezentančni in da bodo v njih zajeti diagnostični ključni glomeruli.

Takšne ledvične bolezni so npr. idiopatski nefrotski sindrom z minimalnimi spremembami (z difuznim izginotjem nožic podocitov), sindrom benigne hematurije s tanko glomerulno bazalno membrano, hereditarni nefritis v sklopu Alportovega sindroma, fibrilarni GN, imunotaktoidna glomerulopatija in nekatere druge.

Imunofluorescenčna mikroskopska preiskava

Imunofluorescenčna mikroskopska analiza je obvezna dopolnilna preiskava pri biopsiji ledvice, zlasti pomembna pri kliničnem sumu, da ima bolnik neko obliko GN, ki je pretežno imunsko povzročena bolezen. Za imunofluorescenčne preiskave tehnik neposredno po biopsijskem posegu od osnovnega biopsijskega stebrička ali stebričkov pazljivo odreže 2–3 krajše stebričke dolžine okrog 2 mm, v katerih mora biti zajeta ledvična skorja z glomeruli. Teh vzorcev ne fiksiramo, ampak jih naglo globoko zamrznemo in v kriostatu narežemo na 4–6 mikrometrov debele histološke rezine, na katerih nato izvedemo vrsto imunohistoloških reakcij s specifičnimi protitelesi, ki so neposredno ali posredno označena s fluorescenčnim barvilom. Imunofluorescenčne, imunocitološke in imunoserološke analize nudijo dragocene podatke za opredelitev vzroka in zlasti nastanka (patogeneze) ledvične bolezni. Za vrsto ledvičnih bolezni lahko jasno opredelimo vzorec histomorfoloških sprememb, npr. tip GN, vendar brez dodatnih imunopatoloških preiskav ni mogoče določiti etiopatogeneze in ni mogoče dokončno povedati, za katero specifično ledvično bolezen gre. Tako brez teh dodatnih preiskav ni mogoče postaviti zanesljive diagnoze GN IgA, s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani povzročene GN, raznih bolezni odlaganja amiloidogenih in neamiloidogenih paraproteinov ter novo odkritih bolezni, kot so fibronektinska in kolagenofibrotična glomerulopatija.

Z igelno biopsijo ledvice pridobljen približno 1 mm debel in 15–25 mm dolg biopsijski stebriček (oz. več stebričkov) ledvične skorje in po možnosti dela sredice je treba pod disekcijskim mikroskopom razdeliti tako, da njegov

večji del fiksiramo v nevtralnem pufranem formalinu, po tehnični obdelavi pa številne parafinske 3–4 µm debele histopatološke rezine obarvamo po standardnih različnih metodah, po potrebi pa uporabimo tudi imunohistološke reakcije. Konvencionalne svetlobnomikroskopske preiskave so osnovne. Najprej poskušamo opredeliti, kateri del nefrona je primarno mesto in sedež bolezenskega dogajanja, npr. ledvično telesce pri GN. Nato kvantitativno ali semikvantitativno ocenimo histomorfološke spremembe in vzorec vnetne reakcije v vsakem delu nefrona posebej. Imunofluorescenčne mikroskopske preiskave na nefiksiranem, zamrznjenem delu biopsijskega vzorca so obvezno dopolnilo pri analizi biopsije ledvice, saj omogočajo opredelitev narave (patogeneze) predvsem imunsko povzročenih bolezni, tako npr. diagnozo GN IgA in drugih GN ter bolezni odlaganja amiloidogenih in neamiloidogenih paraproteinov. Elektronskomikroskopska preiskava poteka na poltankih in ultratankih rezinah po predhodni postfiksaciji v osmijevem tetroksidu in vklopitvi majhnega dela biopsijskega vzorca v umetne smole. Vse bolj prevladuje mnenje, da naj postanejo tudi elektronskomikroskopske preiskave nujen reden sestavni del diagnostične preiskave, da ne bi spregledali diagnoze pri boleznih, ki jih je mogoče natančno opredeliti le s temi preiskavami (npr. Alportov sindrom, bolezen tanke bazalne membrane, fibrilarni GN, Fabryjeva bolezen).

PERKUTANA IGLNA BIOPSIJA LEDVICE IN ZAPOREDJE DIAGNOSTIČNIH POSTOPKOV (ALGORITMI)

Klinične preiskave skupaj z anamnestičnimi podatki opredelijo, ali je prizadetost ledvic del sistemske bolezni, kot so npr. avtoimunske sistemske bolezni, ali pa je ledvična bolezen samostojna. Ta je lahko sekundarna, posledica neke druge predhodne bolezni, kot je streptokokna angina, ali primarna. Klinična simptomatika ledvičnih bolezni je največkrat nespecifična, izražena v obliki kliničnih sindromov, ki jih lahko sproži cela vrsta zelo različnih bolezni ledvic. Neredko pa se celo neka povsem jasno opredeljena vrsta GN

pri različnih bolnikih ali v različnih fazah razvoja izraža klinično povsem različno.

GN IgA lahko poteka klinično povsem asimptomatsko in je ledvična bolezen ugotovljena slučajno s pregledom seča pri sistematskem pregledu. Benigen klinični potek te bolezni lahko sicer označujejo rekurentne makrohaturije, po navadi ob respiratornih okužbah, pri redkih bolnikih pa nastane hitro napredujoči glomerulonefritis z razvojem ledvične odpovedi. Še redkeje se GN IgA klinično izrazi s prevladujočo hudo proteinurijo in nefrotskim sindromom. Jasna opredelitev narave bolezni, ki vključuje postavitev diagnoze GN IgA ter opredelitev vrste in stopnje prizadetosti ledvic, sta mogoči le z biopsijo ledvice, ki poleg histomorfoloških preiskav vključuje tudi obvezno imunofluorescenčno analizo.

Po drugi strani v značilnih primerih na osnovi znanih kliničnolaboratorijskih kriterijev že postavijo diagnozo sistemskega lupusa eritematozusa brez krvavega biopsijskega posega. Pogosta ledvična prizadetost pri teh bolnikih se lahko različno klinično izraža, od asimptomatskih sprememb seča do polno razvitega nefritičnega sindroma, pogosto s sliko nefrotskega sindroma, ima pa lahko tudi hitro napredujoči progresivni potek. Ledvična biopsija sicer potrdi diagnozo lupusnega GN, vendar to navadno ni osnovni namen biopsijske analize. Bistveno pomembnejše je za izbor zdravljenja in prognozo bolezni biopsijsko opredeliti vrsto lupusnega GN, oceniti stopnjo okvare vseh sestavin nefrona, opredeliti stopnjo aktivnosti vnetja in razsežnost ireverzibilnih sprememb.

Že predhodno opisana sistematična, semikvantitativna in kvantitativna svetlobnomikroskopska analiza biopsijskega vzorca navadno omogoči prvo opredelitev, ali gre za glomerulno, tubulno, intersticijsko ali žilno bolezen ledvic in ali je bolezen vnetne ali nevnetne narave. Ugotovimo histomorfološki vzorec tkivne okvare ali obliko vnetja, npr. histomorfološki tip proliferacijskega GN, ki pa še ne opredeljuje prave narave bolezni, ne opredeljuje njene etiopatogeneze. Tako so v ozadju določenega histomorfološkega tipa GN lahko etiopatogenetsko povsem različne bolezni.

Histomorfološko nekrotizirajoči polmesečasti GN je najhujša, pogosto usodna oblika ledvične prizadetosti, če kaže tovrstno okvaro več kot polovica ledvičnih teles. Njegova etiopatogeneza je zelo pestra. Tak neugoden potek ima lahko katerakoli oblika imunske kompleksnega GN, samostojnega ali v okviru neke sistemske avtoimunske bolezni. Največkrat je to imunske borni GN, povezan s pojavom antinevrotrofilnih citoplazemskih protiteles (ANCA) v serumu, samostojni ali pa v okviru enega od sistemskih vaskulitizov. GN, povezan s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani (anti-GBM) v serumu, je praviloma difuzni nekrotizirajoči polmesečasti, lahko samostojni ali pa v sklopu bolezni zaradi anti-GBM s sočasno pljučno in ledvično prizadetostjo. Nasprotno se jasno opredeljena ledvična bolezen, npr. GN IgA, lahko histomorfološko izraža z zelo različnimi vzorci vnetne reakcije, kot so fokalni ali difuzni mezanjioproliferacijski GN, mezangiokapilarni proliferacijski GN, zunajkapilarni polmesečasti GN ali sklerozirajoči GN, lahko je histomorfološka slika celo povsem normalna, v izjemnih primerih lahko izstopa glomerulna endokapilarna proliferacija ali prevladuje tubulointersticijska prizadetost.

Zaporedje postopkov v diferencialnodiagnostični kliničnopatološki razpravi ob bolniku z biopsijo ledvic (algoritem) se razlikuje glede na to, kaj izberemo za izhodišče. Lahko je to klinični sindrom, opredeljen z zbirom kliničnih simptomov in laboratorijskih ugotovitev, npr. nefrotski sindrom kot znak samostojne ledvične bolezni ali ledvične okvare v sklopu neke sistemske bolezni. Nefrotski sindrom je ena od temeljnih indikacij za biopsijo ledvice. S tradicionalnimi svetlobnomikroskopskimi preiskavami biopsijskega vzorca sprva opredelimo vrsto histomorfoloških sprememb glomerulov, tip GN oz. njihove nevnetne okvare. Včasih so te spremembe dovolj značilne, da lahko postavimo diagnozo ledvične bolezni, ki je sprožila nastanek nefrotskega sindroma. Membranski GN ima v polno razvitem II. stadiju v srebrenih histoloških rezinah povsem značilno histomorfološko sliko z diagnostičnimi difuznimi argirofilnimi radiarnimi izrastki na zunanji strani glomerulne

bazalne membrane. V povezavi s kliničnimi ugotovitvami je treba samo dodatno opredeliti, ali gre za najpogostejši primarni (idiopatski) membranski GN, GN v sklopu neke sistemske bolezni, npr. sistemskega lupusa eritematozusa, ali pa sekundarni GN, povezan z jemanjem zdravil (npr. preparatov zlata), kronično infekcijo (npr. virusom hepatitisa B) ali malignim tumorjem. Seveda je lahko postavitev diagnoze membranskega GN veliko bolj zapletena, če gre za svetlobnomikroskopsko nevidne ali manj značilne spremembe I, III. ali IV. stadija, ki jih je možno jasno opredeliti le s pomočjo dodatnih imunofluorescenčnih oz. elektronskomikroskopskih preiskav. Še bolj je zapleteno, če svetlobnomikroskopska analiza biopsijskega vzorca pri bolniku z nefrotskim sindromom pokaže glomerulne proliferacijske spremembe. Najprej je treba ugotoviti, ali gre sploh za pravi proliferacijski GN in kakšen je njegov vzorec proliferacije, ki opredeljuje tip GN. Šele v naslednji fazi biopsijskega diagnostičnega postopka nam lahko dodatne preiskave, zlasti imunofluorescenčne, omogočijo natančno patogenetsko ali celo etiološko opredelitev narave bolezni, ki je lahko omejena na ledvico ali pa je del sistemske bolezni, kar so navadno že pred tem ugotovile klinične preiskave. Vsekakor mora biti končna diagnoza rezultat kompleksne diagnostične obravnave, ki združi na eni strani rezultate vseh treh metodološko komplementarnih tehnik vrednotenja histopatoloških sprememb v biopsijskem vzorcu ledvice in jih poveže z rezultati kliničnih preiskav. Tesno vsakodnevno interdisciplinarno sodelovanje in vzajemni pretok informacij med nefrologom in patologom zagotavljata vrhunsko kakovost in polni izkoristek rezultatov obdelave biopsije ledvic.

Najpogostejša indikacija za biopsijo ledvice je klinični sum, da gre za glomerulno ledvično bolezen. Tudi nevnetne glomerulne bolezni so pomembni vzroki za klinične sindrome bolezni ledvic. Tako je familiarno ali nefamiliarno nenormalna tanka in očitno krhka glomerulna bazalna membrana, kar dokazemo le s kvantitativno elektronskomikroskopsko analizo, lahko eden od vzrokov benigne asimptomatske hematurije. Med pomembnimi vzroki za nefrotski sindrom

sta nevnetni bolezni diabetična glomeruloskleroza in amiloidoza ledvic. Najpomembnejše pa so vnetne, največkrat imunske povzročene glomerulne bolezni – GN, ki spadajo med najbolj skrbno z vsemi sodobnimi metodami raziskane bolezni človeka.

Med svetlobnomikroskopsko ugotovljive glomerulne spremembe, ki opredelijo histomorfološki vzorec vnetne reakcije v glomerulu in s tem tip GN, spadajo: nekroza, tromboza, fibrinska eksudacija, vnetna celična eksudacija (vse navedene spremembe so znak aktivnega floridnega vnetja), proliferacija, nazobčanost in podvojevanje glomerulne bazalne membrane, skleroza in glomerulnokapsulne sinehije (obe zadnji spremembi sta znamenje kronične ireverzibilne okvare).

Vse navedene spremembe so lahko fokalne in segmentne pri fokalnem GN ter difuzne in globalne pri difuznem GN. Navzočnost pomembno izražene proliferacije oziroma njena odsotnost je osnovno merilo, na podlagi katerega histomorfološko razdelimo GN na dve osnovni skupini, proliferacijsko in neproliferacijsko.

Med osnovne tipe samostojnega neproliferacijskega GN spadajo:

- idiopatski nefrotski sindrom z minimalnimi spremembami (bolezen podocitov),
- idiopatski nefrotski sindrom s fokalno glomerulosklerozo (kronična, pogosto napredujoča bolezen podocitov) in
- imunskokompleksni membranski GN, edini med temi patogenetsko jasno opredeljiv.

Histomorfološka razvrstitev v skupini proliferacijskega GN temelji na značilnem vzorcu glomerulne proliferacijske reakcije:

- endokapilarni proliferacijski GN označuje zapora kapilarnih svetlin povečanih hipercelularnih glomerulov s pomnoženimi mezangijskimi, endotelnimi celicami in levkociti;
- mezangijski proliferacijski GN označuje pomnožitev mezangija v razširjenih mezangijskih področjih glomerula med kapilarami,
- mezangiokapilarni proliferacijski (membranoproliferacijski) GN pa poleg proliferacije označuje tudi vrivanje mezangija v stene glomerulnih kapilar s posledično značilnim podvojevanjem glomerulne bazalne membrane.

Navedeni so trije značilni histomorfološki proliferacijski vzorci glomerulne vnetne reakcije, ki jih sicer svetlobnomikroskopsko ocenimo kot tri različne tipe proliferacijskega GN. Danes je jasno, da pri tem ne gre za tri različne bolezenske enote, ampak za tri vzorce vnetne reakcije z različno prognozo. Skupno jim je, da so to z redkimi izjemami oblike vnetne reakcije na lokacijsko in po sestavi različne glomerulne imunske depozite v sklopu vrste različnih imunsko kompleksnih samostojnih ledvičnih ali pa sistemskih bolezni. Množice različnih eksogenih antigenov ali avtoantigenov v odloženih imunskih kompleksih pri vrsti različnih bolezni v praktični diagnostiki ni mogoče opredeljevati. Z imunofluorescenčno in elektronsko mikroskopijo pa ocenjujemo za različne bolezni značilne sestavine glomerulnih imunskih depozitov, njihovo ultrastrukturo, značilno obliko in lokalizacijo. Endokapilarni proliferacijski vzorec glomerulne vnetne reakcije je osnovna značilnost akutnega poinfekcijskega GN. Mezangijski proliferacijski tip GN, tako fokalni kot iregularni difuzni, je morfološka značilnost najpogostejše glomerulne bolezni človeka, GN IgA. Mezangiokapilarni proliferacijski (membranoproliferacijski) GN I je lahko samostojna ledvična bolezen, ki nastane kot posledica kronične okužbe z virusom hepatitisa B ali malignega tumorja. Navedene tipe proliferacijskega GN lahko najdemo tudi pri ra-

zličnih sistemskih boleznih, tako npr. vse tri pri bolnikih s sistemskim lupusom eritematozusom.

Nerealno je pričakovati, da bi lahko predstavili vse diagnostične algoritme, ki jih pri obravnavi ledvične biopsije sprožijo ugotovitve vrste različnih histomorfoloških vzorcev okvare in vnetnega odziva v tem organu. Zaporedje diagnostičnih postopkov in integracija njihovih rezultatov v končno diagnozo je prikazana na primeru zunajkapilarnega polmesečastega proliferacijskega GN (slika 1). Danes vemo, da je to najhujša oblika GN, ki je ob več kot 50% prizadetosti ledvičnih telescev pri večini bolnikov povezana s hitro napredujočim razvojem do končne ledvične odpovedi. Razvoj kapsulnih polmesecev, ki so zaradi pritiska na glomerulne kapilare ter onemogočanja pretoka krvi in filtracije prognostično skrajno neugodni, je posledica nekroze glomerulnih kapilar, v bistvu pa predstavlja neugoden zaplet pri vrsti etiopatogenetsko različnih samostojnih GN in GN v sklopu sistemskih bolezni (slika 1). Predstavljeni algoritem na sliki 1 nas vodi, da v diagnostičnem postopku pridemo do zanesljive integralne diagnoze bolezni, ki odloča o izboru najustreznejše oblike zdravljenja in prognozi.

Z biopsijami pri človeku in zlasti na eksperimentalnih modelih je bilo dokazano, da polmesečasti GN ni posebna bolezen, ampak neugodna posledica hudih nekrotizirajočih destrukci-

Slika 1. Algoritem pristopa k nekrotizirajočemu polmesečastemu glomerulonefritisu z glomerulno proliferacijo.

SM	različni vzorci glomerulne proliferacije ↓ difuzna ali fokalna, mezangiokapilarna, endokapilarna, mezangijska		
IF	granularni imunski depoziti (= odlaganje imunskih kompleksov)		
EM	distribucijski vzorci elektronsko gostih glomerulnih (in zunajglomerulnih) depozitov		
IS	negativna ↓	ANA, ENA, anti-DNK ↓	
KL	sindromi glomerulnih bolezni ↓	sistemska prizadetost ↓	sistemska prizadetost (sindromi glomerulnih bolezni) ↓
DG	MP GN, GN IgA akutni poinfekcijski GN	vaskulitis IgA	lupusni GN

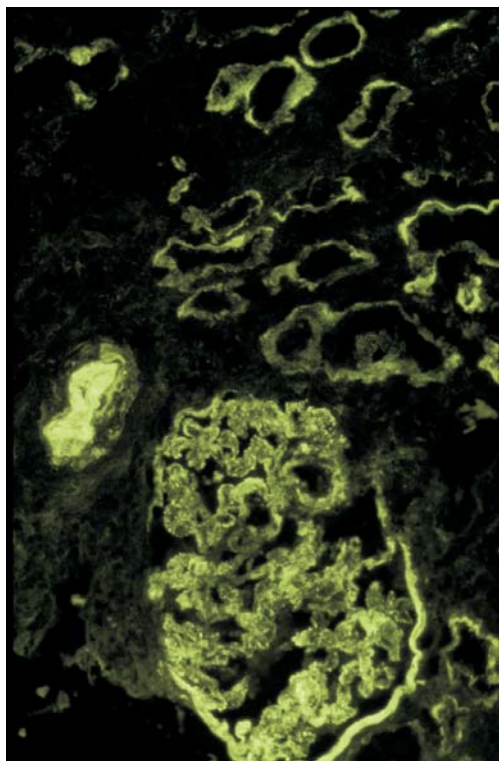
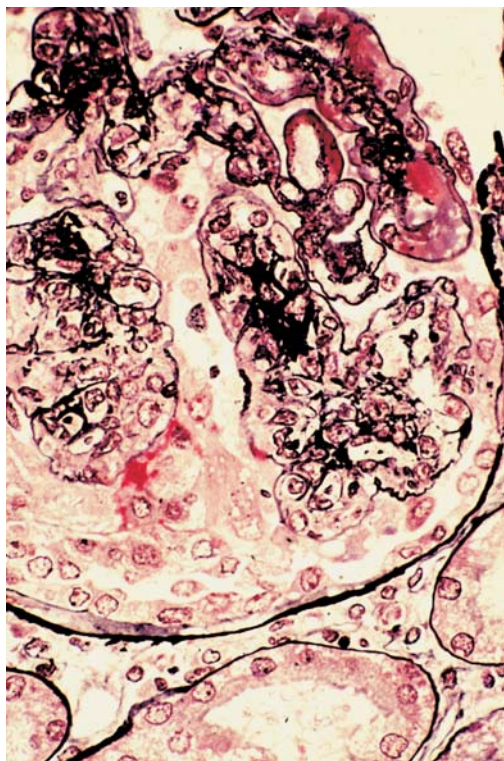
Okrajšave: SM – svetlobna mikroskopija, IF – imunofluorescenca, EM – elektronska mikroskopija, IS – imunoserologija, KL – klinično, DG – diagnoza, ANA – protijedrna protitelesa, ENA – protitelesa proti topnim jedrim antigenom, DNK – deoksiribonukleinska kislina, GN – glomerulonefritis, MP – membranoproliferacijski.

jskih sprememb glomerulnih kapilarnih zank, ki nastanejo zaradi različnih vzrokov in različnih patogenetskih mehanizmov. Skupna jim je nekroza kapilarnih zank z eksudacijo fibrina, vnetnic, vnetnih mediatorjev in rastnih faktorjev v kapsulni prostor ledvičnih teles, kar sproži proliferacijo kapsulnega epitela, stisnjenje in posledični kolaps še dela ohranjenega glomerula in zgodnjo glomerulosklerozo z izpadom delovanja pripadajočega nefrona kot celote.

Svetlobnomikroskopska analiza v prvi fazi diagnostične obravnave ugotovi odstotek ledvičnih teles z nekrozo oz. polmeseči, velikost polmesecev in njihovo starost. Prognostično je pomembno, ali gre za difuzni ($> 50\%$) ali le za fokalni ($< 50\%$) nekrotizirajoči polmesečasti GN, ali gre za lezije iste ali različne starosti in ali so lezije aktivne, sveže ali kronične, ireverzibilne, sklerozne. Že tradicionalna svetlobnomikroskopska analiza omogoča nadaljnje pomembno

razlikovanje, ali gre za pristno (»čisto«) obliko nekrotizirajočega polmesečastega GN ali pa sta nekroza s posledičnimi kapsulnimi polmeseči v povezavi s sočasno glomerulno proliferacijsko vnetno reakcijo.

Zlasti komplementarne imunofluorescenčne, pa tudi elektronskomikroskopske preiskave v naslednji fazi diagnostične obravnave bistveno prispevajo k razjasnitvi prave narave bolezni in dodatni etiopatogenetski opredelitvi diagnoze. Imunofluorescenčna ugotovitev zrnčastih imunskih depozitov potrdi imunsko kompleksno naravo pri približno tretjini vseh polmesečastih GN – praviloma pri tistih, ki kažejo sočasno glomerulno proliferacijo. Značilna sestava depozitov, njihova oblika in lokalizacija v glomerulih in histomorfološki vzorec glomerulne proliferacije omogočajo še natančnejšo opredelitev, za katerega od imunsko kompleksnih proliferacijskih GN gre (slika 2 in slika 3). V



Slika 2. Hud proliferacijski nekrotizirajoči polmesečasti lupusni glomerulonefritis (levo) z zelo obilnimi zrnčastimi imunskimi depoziti v glomerulih in zunaj njih (desno).



Slika 3. Elektronskomikroskopsko vidimo, da so obilni gosti depoziti pri lupusnem glomerulonefritisu v glomerulni kapilarni zanki z obeh strani in znotraj glomerulne bazalne membrane.

novejšem času je izločena kot posebna skupina C3 glomerulopatija, saj v glomerulnih ni odlaganja imunskih kompleksov, ampak v depozitih dokažemo le komponento komplementa C3. V to skupino spadata bolezen gostih intramembranskih depozitov in glomerulonefritis C3, ki ju označujejo prirojene ali pridobljene motnje alternativne poti aktivacije komplementa.

Končna diagnoza samostojne ledvične bolezni ali določene sistemske bolezni se oblikuje v zadnji fazi diagnostičnega postopka, ko izsledke

celovite biopsijske analize povežemo s pomembnimi kliničnolaboratorijskimi ugotovitvami. Tako smo med 6.668 analiziranimi biopsijami ledvic iz obdobja od leta 1966 do leta 2000 ugotovili nekrotizirajoči polmesečasti GN pri 285 vzorcih (4,2 %). Med slednjimi je bilo 98 (34,4 %) imunsko kompleksnih GN. Podrobnejša raziskava je pokazala sledečo pogostost polmesečastega GN med najobičajnejšimi oblikami proliferacijskega GN:

- akutni poinfekcijski 4,4 %,
- GN IgA 1,1 %,
- mezangiokapilarni (membranoproliferacijski) tipa I, III 8,1 %,
- lupusni 14,6 % (slika 2).

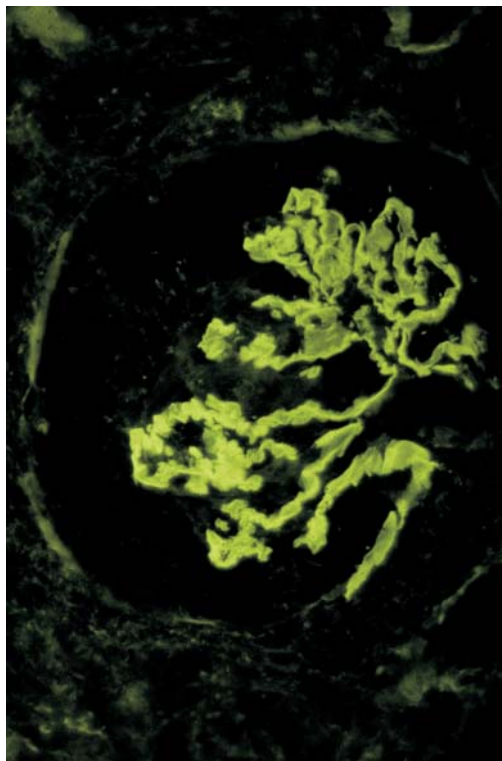
Elektronska mikroskopija je zlasti pomembna pri odkrivanju posebnih oblik imunskompleksnega GN z značilno ultrastrukture imunskih depozitov, kot so fibrilarni GN, imunotaktoidna glomerulopatija in krioglobulinemični GN.

Med pristnimi (»čistimi«) nekrotizirajočimi polmesečastimi GN pokažejo imunofluorescenčne preiskave dve podskupini (slika 4). V prvi so primeri z značilnimi linearnimi imunskimi depoziti vzdolž glomerulne bazalne membrane. Pozitivne imunoserološke preiskave pri teh bol-

Slika 4. Algoritem pristopa k nekrotizirajočemu polmesečastemu glomerulonefritisu brez glomerulne proliferacije.

SM	pristni (»čisti«)		
IF	↓ difuzni linearni imunski depoziti	↓ fokalni imunsko borni	
EM	destrukcija GBM		
IS	anti-GBM	ANCA ↓ PR3 ↓ MPO	
KL	pulmo-renalni sindrom hitro napredujoči GN	sistemski vaskulitisi sindromi glomerulnih bolezni	
DG	↓ bolezen zaradi protiteles anti-GBM	↓ granulomatoza s poliangiitisom	↓ mikroskopski poliangiitis eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom
		mikroskopski poliangiitis omejen na ledvice	

Okrajšave: anti-GBM - protitelesa proti glomerulni bazalni membrani, ANCA - antinevtrofilna citoplazemska protitelesa, PR3 - proteinaza 3, MPO - mieloperoksidaza, GN - glomerulonefritis.



Slika 5. Glomerulonefritis zaradi protiteles anti-GBM: povsem difuzni, zelo destruktivski polmesečasti glomerulonefritis s polmeseci iste starosti (levo) z linearno pozitivno imunofluorescenco (IgG) vzdolž glomerulne bazalne membrane (desno).

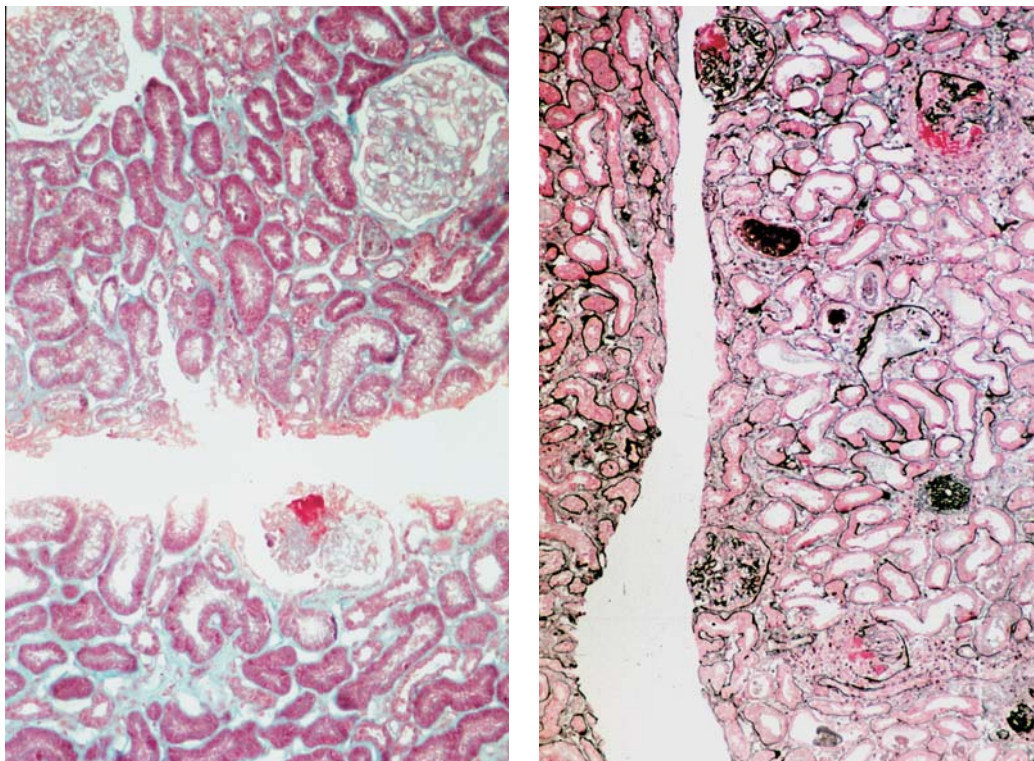
nikih potrdijo, da je osnovni mehanizem bolezni povezan z avtoprotitelesi anti-GBM (slika 5).

V naši biopsijski kazuistiki 285 ledvičnih biopsij z nekrotizirajočim polmesečastim GN jih je bilo 40 (14,0 %) povezanih s protitelesi anti-GBM. Klinične preiskave so pokazale, da je bila pri 42 % bolezni omejena na ledvico, pri 58 % pa je bila prizadetost ledvic v sklopu bolezni, povzročene s protitelesi anti-GBM in s tem povezanega pulmorenalnega sindroma (po starem poimenovanju Goodpasturejev sindrom). Pri 85 % bolnikov s protitelesi anti-GBM je bil prisoten difuzni nekrotizirajoči polmesečasti GN s pogosto usodno prizadetostjo ledvic kljub zdravljenju.

V pretežni večini biopsijskih primerov s pristnim (»čistim«) nekrotizirajočim polmesečastim GN kažejo imunofluorescenčne preiskave le pičlo, neznačilno pozitivno ugotovitev ali pa so ne-

gativne. Tak nekrotizirajoči polmesečasti GN opredelimo kot imunsko borni. Za razliko od GN zaradi anti-GBM je imunsko borni nekrotizirajoči polmesečasti GN največkrat fokalni ali difuzni, iregularni, s sočasno prisotnostjo nekroz, svežih celičnih polmesecov in kroničnih skleroznih sprememb ledvičnih teles, kar govori za značilen kronični potek bolezni v zagonih (slika 6 in slika 7).

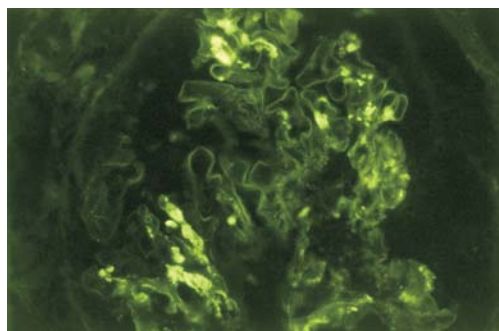
Med 285 ledvičnimi biopsijami z nekrotizirajočim polmesečastim GN je bilo 147 (51,6 %) imunsko bornih GN. Pri pretežni večini testiranih bolnikov so bila v serumu dokazana ANCA, ki imajo ne le pomembno diagnostično in prognostično vlogo, ampak so, kot vse kaže, tudi neposredno povezana z nastankom in razvojem bolezni. Klinične preiskave in imunoserološko testiranje so med 113 našimi ANCA pozitivnimi bolniki pri 45 (39,8 %) pokazale granulomatozo



Slika 6. Fokalni (levo) in difuzni (desno) neenakomerni nekrotizirajoči polmesečasti sklerozirajoči ANCA-pozitivni glomerulonefritis.

s poliangiitisom (po starem poimenovanju Wegenerjeva granulomatoza) s prevladovanjem PR3-C-ANCA, pri 42 (37,2 %) mikroskopski poliangiitis s prevladovanjem MPO-P-ANCA, pri 25 (22,1 %) z mikroskopskim poliangiitisom omejenim na ledvico (po starem poimenovanju imunsko borni nekrotizirajoči polmesečasti GN) prav tako s prevladovanjem MPO-P-ANCA v serumu, le pri enem je šlo za eozinofilno granulomatozo s poliangiitisom (po starem poimenovanju Churg-Straussin sindrom).

Analiza biopsije ledvice poteka po podobnih načelih stopenjske diagnostike, kakršni so se uveljavili v klinični medicini. Prva smernica je ugotovljeni določeni klinični sindrom, npr. nefrotski sindrom. Analiza svetlobnomikroskopskih sprememb v ledvici z ugotovitvijo, kateri del nefrona je prvenstveno prizadet, in za kakšno vrsto histomorfoloških sprememb gre, je



Slika 7. Imunsko borni izvid imunofluorescenčne preiskave pri ANCA-pozitivnem glomerulonefritisu.

osnova za poznejšo nadgradnjo z rezultati drugih preiskav praviloma trotirnega diagnostičnega postopka. Pri bolniku s klinično izraženim nefrotskim sindromom z ledvično biopsijo najprej opredelimo, ali gre za vnetno (GN) ali nevnetno glomerulno bolezen. Če gre

za GN, opredelimo še vzorec vnetne reakcije in s tem določimo histomorfološki tip GN. Z imunofluorescenčnimi mikroskopskimi preiskavami nato opredelimo patogenetski mehanizem, ki je najpogostejše imunsko kompleksni, označen z zrnčastimi depoziti imunskih reaktantov. Z dodatnimi elektronskimi mikroskopskimi preiskavami potrdimo histomorfološki tip GN, ugotovimo natančno distribucijo in morebitno strukturiranost glomerulnih depozitov, pravo naravo GN (končno diagnozo) pa predvsem opredelimo z imunofluorescenčno mikroskopsko analizo sestave imunskih depozitov. Tako so prvenstveno mezangijski imunski depoziti s prevladovanjem IgA značilni za nefropatijo IgA, ki jo po opravljenih kliničnopatoloških korelacijah lahko označimo kot samostojni GN IgA, GN v sklopu vaskulitisa IgA (po starem poimenovanju anafilaktoidna purpura Henoch-Schönlein) ali cirotično (hepatično) glomerulopatijo. Podobno velja za stopenjsko diagnostiko pri svetlobnomikroskopski ugotovitvi vnetne reakcije na nekrotične spremembe glomerulnih kapilar v obliki zunajkapilarnega polmesečastega GN, ki je podrobno razčlenjena in tudi slikovno predstavljena.

DIAGNOZA IN DRUGI KLINIČNO POMEBNI KAZALNIKI V BIOPSIJSKEM POROČILU

Zanesljiva in natančna diagnoza je ključni del vsakega poročila o rezultatih preiskav, opravljenih na tkivnem vzorcu biopsije ledvic. Ponovno se zdi nujno poudariti, da diagnoza nikakor ne temelji le na oceni histomorfološkega vzorca tkivne okvare in reakcije, ampak v interdisciplinarnem postopku biopsijske obravnave celovito vključi vse pomembne histopatološke, laboratorijske in klinične ugotovitve. Te dodatno opredelijo ne le razsežnost in intenzivnost sprememb, ampak tudi pravo naravo bolezni, njene vzroke in patogenezo. Poleg diagnoze mora poročilo o rezultatih biopsijske analize vključevati tudi dodatne klinično pomembne kazalnike (podatke in izračune), ki lahko vplivajo na izbiro najustrežnejšega načina zdravljenja, opredelitev progno-

ze ter vrednotenje naravnega poteka bolezni in učinka zdravljenja v ponovnih biopsijah. To najboljše ponazorimo s primerom kakovostnega poročila o rezultatih celovite obdelave biopsije ledvic pri bolniku s sistemskim lupusom eritematozusom.

V zadnjih desetletjih so pod okriljem Svetovne zdravstvene organizacije (angl.: World Health Organization, okrajšano WHO) potekala usklajevanja glede klasifikacije lupusnega GN. Klasifikacija WHO iz leta 1982 v 6 razredov in v podrazrede se je uveljavila ne le v raziskovalnih projektih, ampak tudi v klinični diagnostični praksi. Zadnja usklajevanja mednarodne skupine ekspertov nefropatologov in klinikov nefrologov so potekala pod okriljem International Society of Nephrology (ISN) in Renal Pathology Society (RPS). ISN/RPS klasifikacija lupusnega nefritisa, objavljena leta 2004, s 6 osnovnimi razredi ter 3 podrazredi v razredu III fokalnega lupusnega nefritisa in 6 podrazredi v razredu IV difuznega lupusnega nefritisa, je danes v svetu splošno sprejeta. Njena klinična uporabnost je dokazana v številnih kliničnopatoloških raziskavah, čeprav je očitno, da sama ne posreduje dovolj podatkov za vse pomembne klinične odločitve glede zdravljenja, saj temelji izključno na oceni glomerulnih vnetnih sprememb, sproženih z odlaganjem imunskih kompleksov, ne upošteva pa ocene tubulo-intersticijskih in zunajglomerulnih žilnih sprememb, kakor tudi ne upošteva drugih patogenetskih mehanizmov tkivne okvare pri sistemskem lupusu eritematozusu.

Dolgoletne lastne strokovne izkušnje in rezultati raziskav so nas prepričali, da naj biopsijsko poročilo obvezno vsebuje še druge pomembne podatke. Še vedno prevladuje mnenje, da so množica avtoproteles in pestri depoziti imunskih kompleksov osnovni vzrok za nastanek tkivne okvare in vnetne reakcije. Imunofluorescenčni ugotovek o pestri sestavi, intenzivnosti ter razporeditvi imunskih depozitov v glomerulih in drugih delih nefrona potrjujejo diagnozo sistemskega lupusa eritematozus in navajajo na mehanizem nastanka tkivnih sprememb. Elektronskomikroskopska razvrstitev v 6 razredov glede na distribucijski vzorec glomerulnih de-

pozitiv je smotrna, ker velja mezangijsko-transmembranski vzorec za diagnostično značilnega, predvsem pa, ker so obilni subendotelni depoziti povezani z aktivnim vnetjem ali pa ga napovedujejo, izginotje teh depozitov v ponovni biopsiji pa je pomembno merilo uspešnosti zdravljenja.

V našem biopsijskem poročilu navajamo redno tudi histomorfološki tip (vzorec) GN, ker s tem vsaj delno odpravimo pomanjkljivosti klasifikacije ISN/RPS, ki ne izdvaja za sistemski lupus eritematosus najznačilnejšega tipa – mešanega membranskega in proliferacijskega GN. Obenem pa ta način razvrstitve opozori na histomorfološke spremembe, ki niso imunsko kompleksne narave, ampak nastanejo po drugih mehanizmi (povezava z antifosfolipidnimi protitelesi in ANCA v serumu).

Naše izkušnje govorijo o pomembnosti izračuna indeksa aktivnosti (0–24) in indeksa kroničnosti (0–12) po nekoliko prirejenem načinu, kot so ga v začetku osemdesetih let predlagali raziskovalci z Nacionalnega inštituta za zdravje v Bethesda, ZDA. Vrednost indeksa aktivnosti je med najkakovostnejšimi kazalniki za odločitve o intenzivnosti in trajanju ali prekinitvi imunosupresijskega zdravljenja. Vrednost indeksa kroničnosti pa dobro odseva obseg ireverzibilnih kroničnih skleroznih oz. fibroznih histomorfoloških sprememb.

Vsi doslej obravnavani kazalniki, vključno s klasifikacijo lupusnega GN, temeljijo izključno ali vsaj v največji meri na oceni glomerulne histopatologije. Zaradi prepričljivih dokazov, da je slabšanje ledvičnega delovanja predvsem odraz

obsega tubulointersticijske okvare, so v našem biopsijskem poročilu posebno izpostavljeni podatki o tubulointersticijskih imunskih depozitih, intenzivnosti in aktivnosti vnetnega celičnega intersticijskega infiltrata in razsežnosti intersticijske fibroze (v %).

Še vedno ni izdelane splošno sprejete klasifikacije zunajglomerulnih žilnih sprememb v ledvici pri sistemskem lupusu eritematosusu, kljub raziskavam, ki potrjujejo, da je pomembna žilna prizadetost prognostično neugoden kazalnik. V našem poročilu zato redno navedemo prisotnost in obseg zunajglomerulnih žilnih imunskih depozitov, sovpadajoče hialinizirajoče lupusne mikroangiopatije, vaskulitisa ali žilne skleroze, čeprav je ta pogosto povezana z arterijsko hipertenzijo. Zaradi možne povezave z antifosfolipidnimi protitelesi posebno izpostavimo žilne spremembe v smislu trombotične mikroangiopatije.

Za izbiro najustreznejše oblike zdravljenja, oceno učinkov zdravljenja in opredelitev prognoze GN so poleg dokončne diagnoze pomembni še dodatni z analizo biopsije ledvice pridobljeni podatki:

- integralna končna diagnoza z opredelitvijo histomorfološkega tipa GN in njegove etiopatogeneze kot klinično samostojne ledvične ali sistemske bolezni,
- opredelitev intenzivnosti in razsežnosti bolezenskih sprememb v glomerulih in drugih delih nefrona, ocena aktivnosti vnetnih sprememb in razsežnosti kroničnih ireverzibilnih sprememb.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Colvin RB. Introduction to renal pathology. In: Colvin RB. Diagnostic pathology: kidney diseases. 1st ed. Altona, Manitoba, Canada: Amirsys Inc, 2011. p. 1–23.
- Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG. Primer on the pathologic diagnosis of renal disease. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, eds. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2007. p. 97–123.
- Pirani CL. Evaluation of kidney biopsy specimens. In: Tisher CC, Brenner BM, eds. *Renal pathology with clinical and functional correlations*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1994. p. 85–115.
- Pirani CL. Renal biopsy: an historical perspective. In: Silva FG, D'Agati VD, Nadasdy T, eds. *Renal biopsy interpretation*. New York: Churchill Livingstone, 1996. p. 1–19.
- Toto RD. Renal biopsy: The nephrologist's viewpoint. In: Zhou XJ, Laszik Z, Nadasdy YT, D'Agati VD, Silva FG, eds. *Silva's diagnostic renal pathology*. Cambridge: Cambridge University Press, 2009. p. 47–54.

Zhou XJ, Laszik Z, Silva FG. Algorithmic approach to the interpretation of renal biopsy. In: Zhou XJ, Laszik Z, Nadasdy YT, D'Agati VD, Silva FG, eds. *Silva's diagnostic renal pathology*. Cambridge: Cambridge University Press, 2009. p. 55-78.



IMUNOSEROLOŠKE PREISKAVE V NEFROLOGIJI

Alenka Vizjak

Katera avtoprotitelesa so vpletena v nastanek glomerulnih bolezni, bodisi omejenih na ledvice ali pa sistemskih?

Kakšen je pomen protiteles proti glomerulni bazalni membrani (anti-GBM) in kako jih določamo?

Kakšen je pomen antinevtrofilnih citoplazemskih protiteles (ANCA) in kako jih določamo?

Katera protitelesa so značilna za avtoimunske sistemske bolezni veziva?

Kakšen je pomen protiteles proti receptorju za fosfolipazo A2 (anti-PLA2R) in kako jih določamo?

Kako razdelimo krioglobuline in kakšna je njihova povezanost z nastankom glomerulnih bolezni?

Kakšen je pomen komplementa pri glomerulnih boleznih in pomembnejši testi, s katerimi določamo komplement?

Imunoserološki testi, ki jih navadno opravimo pred biopsijo ledvic, ne omogočajo dokončne diagnoze, so pa pomemben del postopka v korelaciji klinične slike s histomorfološkimi in imunohistološkimi biopsijskimi ugotovitvami na poti k dokončni diagnozi bolezni ter so pomembni za prognozo in izbor najustrežnejšega zdravljenja bolezni. Med imunoserološke teste v prvi vrsti spadajo številna avtoprotitelesa, ki so diagnostično pomembna in vzročno povezana z nastankom avtoimunskih bolezni, bodisi omejenih na ledvice ali pa avtoimunskih sistemskih bolezni s pogosto prizadetostjo ledvic. Določamo jih z različnimi tehnikami, kot so: indirektna imuno-fluorescenca, ELISA (angl.: enzyme-linked immuno-sorbent assay), radioimunska metoda, protitočna imunoelektroforeza in Western blot. Kot posebno pomembna za nastanek ledvične prizadetosti velja izpostaviti:

- protitelesa proti glomerulni bazalni membrani (anti-GBM),
- protitelesa proti receptorju za fosfolipazo A2 (anti-PLA2R),
- antinevtrofilna citoplazemska protitelesa (ANCA),

- organsko nespecifična protijederna in proticitoplazemska protitelesa, zlasti protitelesa proti dvovijačni DNA (anti-dsDNA) ter
- antifosfolipidna protitelesa.

Med imunoserološke teste spadajo tudi testi aktivacije komplementa in določanje komponent komplementa, določanje krioglobulinov in v novjšem času določanje citokinov.

PROTITELESA PROTI ANTIGENOM GLOMERULNE BAZALNE MEMBRANE

Protitelesa anti-GBM so patogenetsko pomembna in diagnostično značilna za bolezen, ki se kaže s prizadetostjo pljuč in običajno hitro napredujočim glomerulonefritisom. Redko je bolezen omejena na ledvico ali na pljuča. Patogenetsko pomembna protitelesa anti-GBM so usmerjena proti epitopu na nekolagenskem delu verige $\alpha 3$ kolagena IV. Poznano je, da je veriga $\alpha 3$ v protomeri $\alpha 3$ - $\alpha 4$ - $\alpha 5$ prisotna v bazalni membrani glomerulov in distalnih tubulov v ledvici, alveolni bazalni membrani v pljučih ter bazalnih membranah v očesni leči in kohleji. Pri bolnikih z boleznijo zaradi protiteles anti-GBM so lahko prisotna protitelesa tudi proti ostalim α -verigam.

V literaturi so opisani posamezni bolniki s protitelesi izključno proti $\alpha 1$ -verigi kolagena IV z blago obliko ledvične bolezni. Protitelesa anti-GBM so praviloma razreda IgG, le redko razreda IgA in IgM. Novejše študije so pokazale, da je avtoimunski odziv večinoma omejen na podrazred IgG1 in IgG4. Zanimiva je ugotovitev, da je bila samo rekurenca IgG1-protiteles povezana s klinično izraženo boleznijo, kar je najverjetneje odsev sposobnosti podrazreda IgG1, da aktivira komplement po klasični poti, medtem ko IgG4-protitelesa ne aktivirajo komplementa.

Protitelesa anti-GBM v serumu bolnika določamo z indirektno imunofluorescenco, specifična protitelesa anti-GBM za $\alpha 3$ -verigo kolagena IV pa tudi z ELISA, ki omogoča določitev relativnih kvantitativnih vrednosti. Občutljivost protiteles anti-GBM je blizu 100 % (97–98 %) pri bolnikih s prizadetostjo pljuč in ledvic in le okrog 40 % pri tistih z izključno prizadetostjo pljuč. Specifičnost protiteles anti-GBM je blizu 100 %, zato imajo zelo pomembno diagnostično vrednost. Poleg tega je test protiteles anti-GBM koristen pri spremljanju uspeha zdravljenja. Vrednosti protiteles v serumu namreč dobro korelirajo s kliničnim izboljšanjem. Njihov ključni patogenetski pomen dokazujejo tudi aktivni in pasivni živalski modeli bolezni.

V tkivu se protitelesa anti-GBM vežejo na bazalno membrano glomerulov in distalnih tubulov v ledvicah ter alveolov v pljučih z značilnim linearnim vzorcem v direktni imunofluorescenčni preiskavi. Za patogenezo bolezenskih sprememb je ključnega pomena, da vezana protitelesa aktivirajo komplement. Pri tem se sproščajo biološko aktivni peptidi, ki so pomembni mediatorji vnetja. Huda poškodba stene glomerulnih in alveolnih kapilar je povezana predvsem z delovanjem proteolitičnih encimov in reaktivnih kisikovih presnovkov, ki jih sproščajo nevtrofilni granulociti.

Protitelesa anti-GBM, zlasti tista usmerjena proti $\alpha 3$ -verigi kolagena IV, so patogenetsko pomembna. Njihova specifičnost je blizu 100 %, občutljivost pa pri bolnikih s prizadetostjo ledvic in pljuč blizu 100 %, pri bolnikih s pri-

zadetostjo izključno pljuč pa okrog 40 %. Protitelesa anti-GBM določamo z indirektno imunofluorescenco in ELISA.

PROTITELESA PROTI ANTIGENOM TUBULNE BAZALNE MEMBRANE

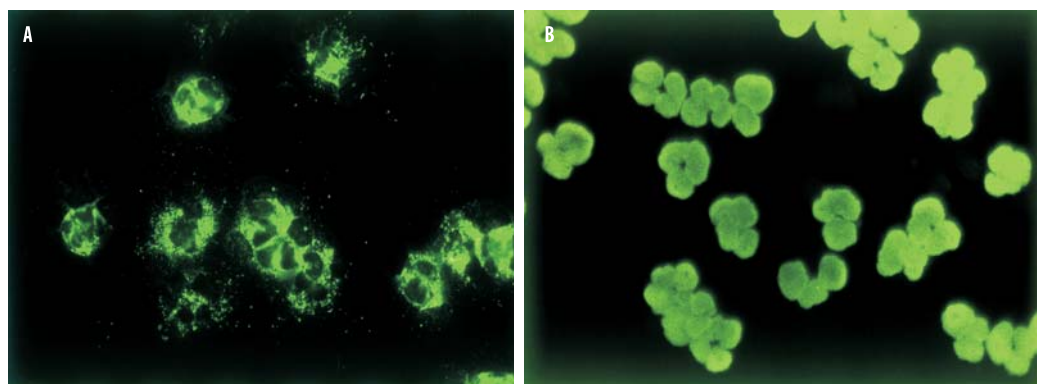
Imunsko povzročeni tubulointersticijski nefritisi so večinoma povezani s celično imunostjo ali odlaganjem imunskih kompleksov, le redko pa z avtoprotitelesi, usmerjenimi proti antigenom tubulne bazalne membrane (anti-TBM). Protitelesa anti-TBM opisujejo pri tubulointersticijskih nefritisih v povezavi z jemanjem nekaterih zdravil (penicilin, ampicilin, kloksacilin), redko pri imunsko kompleksnih glomerulonefritisih ter na presajenih ledvicah. Protitelesa anti-TBM so raznolika in usmerjena proti različnim nepoznanim lastnim antigenom tubulne bazalne membrane, lahko pa gre tudi za pritrjene zunanje antigene.

Vezana protitelesa IgG in komplement dokažemo kot linearne imunske depozite vzdolž tubulne bazalne membrane v ledvičnih biopsijskih vzorcih, v serumu pa jih ugotavljamo z indirektno imunofluorescenco in ELISA.

Protitelesa proti antigenom tubulne bazalne membrane redko ugotovimo pri tubulointersticijskih nefritisih. Njihova specifičnost ni poznana.

ANTINEVTROFILNA CITOPLAZEMSKA PROTITELESA

Med ANCA pozitivne avtoimunske sistemske vaskulitise malih žil štejemo granulomatozo s poliangiitisom (po starem poimenovanju Wegenerjevo granulomatozo), mikroskopski poliangiitis, ki je večinoma sistemski, lahko pa je omejen na ledvico, in eozinofilno granulomatozo s poliangiitisom (po starem Churg-Straussin sindrom). Poznano je, da so ANCA usmerjena proti različnim citoplazemskim antigenom, večino ma encimom nevtrofilnih granulocitov in mo-



Slika 1. ANCA – indirektna imunofluorescenca. A – citoplazemski vzorec (C-ANCA) s specifičnostjo za proteinazo 3 (PR-3), B – perinuklearni vzorec (P-ANCA) s specifičnostjo za mieloperoksidazo (MPO).

nocitov. Najpogostejša in diagnostično najpomembnejša tarčna antigena sta proteinaza 3 (PR3) in mieloperoksidaza (MPO). Oba encima sta prisotna v azurofilnih zrnih nevtrofilnih granulocitov in v lizosomih monocitov. Drugi poznani ANCA antigeni so katapsin G, elastaza, laktoferin, lizocim, alfa-enolaza, azurocidin, BPI (angl.: bactericidal permeability increasing protein), defenzin in lizosomski membranski protein 2. V naši študiji je bila prevalenca drugih specifičnih ANCA antigenov v 413 ANCA pozitivnih serumih bolnikov z ANCA vaskulitisi ($n = 204$) in drugimi boleznimi ($n = 209$) v razponu 1,4 % za lizocim do 13,8 % za BPI, večinoma pri bolnikih z drugimi boleznimi.

ANCA testiramo z indirektno imunofluorescenco in ELISA. Ta omogoča določitev njihove antigenske specifičnosti in kvantitativne vrednosti. Z indirektno imunofluorescenco ugotavljamo dva osnovna vzorca:

- citoplazemski (C-ANCA – protitelesa večinoma usmerjena proti PR3) in
- perinuklearni (P-ANCA – protitelesa večinoma usmerjena proti MPO) (slika 1).

Občutljivost in specifičnost ANCA testa za posamezne ANCA pozitivne vaskulitise je prikazana v tabeli 1.

Pri granulomatozi s poliangiitisom prevladuje PR3-ANCA, pri mikroskopskem poliangiitisu in eozinofilni granulomatozi s poliangiitisom pa MPO-ANCA. Njihova pogostost pri posameznih oblikah vaskulitisev se v različnih publikacijah znatno razlikuje, predvsem zaradi neenotnih diagnostičnih kriterijev, ki jih upoštevajo pri opredelitvi granulomatoze s poliangiitisom in mikroskopskega poliangiitisa. ANCA so pomemben diagnostičen test, poleg tega pa uporaben za spremljanje uspešnosti zdravljenja, saj vrednosti ANCA pri večini bolnikov korelirajo

Tabela 1. Občutljivost in specifičnost ANCA (indirektna imunofluorescenca in ELISA).

bolezen	občutljivost ANCA
omejena granulomatoza s poliangiitisom	50–66 %
razširjena granulomatoza s poliangiitisom	80–66 %
mikroskopski poliangiitis	82–95 %
eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom	60–70 %
kontrolna skupina	specifičnost ANCA
bolniki z različnimi boleznimi	76–91 %
zdravi ljudje	94–99 %

z uspešnostjo zdravljenja oziroma ponovitvijo bolezni.

Patogenetski mehanizem poškodbe tkiva, povzročene z ANCA, ni v celoti pojasnjen. Zdi se, da se dogajanje začne z okužbo in sproščanjem citokinov, predvsem TNF-alfa, ki povzročijo izražanje ANCA antigenov na površini nevtrofilnih granulocitov. Pri genetsko predisponiranih osebah, ki proizvajajo ANCA protitelesa, se ta vežejo na površinsko izražene ANCA antigene in posledica tega je aktivacija nevtrofilnih granulocitov. Aktivirani nevtrofilni granulociti se lepijo na žilno steno ter s sproščanjem hidrolitskih encimov in kisikovih presnovkov poškodujejo žilne endotelijske celice. Poškodovane in aktivirane endotelijske celice proizvajajo pro-vnetne citokine in kemokine, ki pritegnejo vnetne celice, kot so monociti in limfociti T. Te povzročijo dodatno poškodbo tkiva in nastanek vnetja v žilni steni oziroma glomerulu. Ugotovljeno je tudi, da se ANCA antigeni vežejo na električno negativno nabit endotelij žilja in posledična vezava ANCA dodatno prispeva k nastanku vnetja. Pri tem naj bi imela pomembno vlogo tudi aktivacija komplementa po alternativni poti. Antigensko specifične spominske T-celice tudi po uspešnem zdravljenju ostajajo v organizmu in omogočajo ponovne zagone bolezni.

ANCA so patogenetsko pomembna in diagnostično značilna za ANCA pozitivne sistemske vaskulitise malih žil, med katere štejemo granulomatozo s poliangiitisom, mikroskopski poliangiitis in eozinofilno granulomatozo s poliangiitisom. Usmerjena so proti različnim citoplazemskim antigenom nevtrofilnih granulocitov, od katerih sta diagnostično in patogenetsko najpomembnejša proteinaza 3 in mieloperoksidaza. Občutljivost ANCA je 50–95 % pri različnih oblikah ANCA pozitivnih vaskulitisov, njihova specifičnost pa 76–99 % (pri kontrolni skupini bolnikov z različnimi drugimi boleznimi oz. kontrolni skupini zdravih ljudi). ANCA določamo z indirektno imunofluorescenco in ELISA.

ORGANSKO NESPECIFIČNA
AVTOPROTITELESA PRI SISTEMSKIH
BOLEZNIH VEZIVA

Avtoprotitelesa, značilna za avtoimunske sistemske bolezni veziva, so usmerjena proti organsko nespecifičnim celičnim jedrnim in citoplazemskim antigenom, kot so nukleinske kisline, beljakovine, kompleksi nukleinskih kislin in beljakovin (ribonukleoproteini) ter sestavljeni lipidi. Določanje teh protiteles je pomembno za diagnozo sistemskih bolezni veziva, nekatera imajo tudi napovedno vrednost in nekatera jasno patogenetsko vlogo pri razvoju patoloških sprememb, značilnih za te bolezni. Določamo jih z indirektno imunofluorescenco, precipitacijskimi metodami v gelu, elektroforeznimi metodami, imunoencimskimi (ELISA) in radioimunskimi metodami (RIA). V tabeli 2 so prikazani pomembnejši antigeni, proti katerim so usmer-

Tabela 2. Prevalenca avtoprotiteles proti organsko nespecifičnim celičnim antigenom pri nekaterih avtoimunskih sistemskih boleznih veziva.

protitelo/ antigen	avtoimunske sistemske bolezni veziva			
	SLE (%)	MCTD (%)	SjS (%)	SS (%)
ANA	95–100	100	58–80	70–90
dsDNK	70–95	20–50	0–50	
histoni	30–80			
U1-RNP	30–50	100	7–23	
Sm	20–40	<5		
SS-A Ro	30–60		50–70	
SS-B-La	10–50		40–80	
Scl-70				20–50
Ku	2–19	2		2–12
kardiolipin	20–50			
LA	10–20			

Okrajšave: ANA – protijedrna protitelesa (angl.: anti-nuclear antibodies), RNP – ribonukleoprotein, SLE – sistemski lupus eritematozus, MCTD – mešana sistemska bolezen veziva, SjS – Sjögrenov sindrom, SS – sistemska skleroza, LA – lupusni antikoagulant, dsDNK – dvovijačna dezoksiribonukleinska kislina

jena protitelesa pri nekaterih sistemskih boleznih veziva s prizadetostjo ledvic.

Ledvice so zlasti pogosto prizadete pri sistemskem lupusu eritematozusu. Bolezenske spremembe pri tej bolezni nastanejo v prvi vrsti zaradi odlaganja imunskih kompleksov, v katerih so številni lastni antigeni, zlasti sestavine celičnega jedra in citoplazme. Zdi se, da so v patogenezi nastanka tkivnih sprememb najpomembnejši imunski kompleksi DNK in protiteles anti-DNK. Za nastanek poškodbe tkiva in vnetja je ključnega pomena aktivacija kompleksa.

Za avtoimunske sistemske bolezni veziva so značilna protitelesa, usmerjena proti različnim organsko nespecifičnim celičnim jedrom in citoplazemskim antigenom. Določanje teh protiteles ima diagnostični pomen, nekatera imajo tudi jasno patogenetsko vlogo. Njihova občutljivost pri različnih avtoimunskih boleznih veziva je različna, od manj kot 5 do 100 %. Določamo jih z indirektno imunofluorescenco, precipitacijskimi metodami v gelu, elektroforeznimi metodami, ELISA in radioimunskimi metodami.

PROTITELESA PROTI PODOCITOM PRI MEMBRANSKEM GLOMERULONEFRITISU

Doslej je bilo poznano, da je membranski glomerulonefritis pri okrog 80 % primarni oziroma idiopatski, pri preostalih 20 % pa je sekundarni in je povezan z okužbami, tumorji, zdravili ali v sklopu avtoimunskih sistemskih boleznih veziva, predvsem sistema lupusa eritematozusa. Novejše študije kažejo, da je primarni membranski glomerulonefritis pri človeku avtoimunska bolezen, prav tako kot Heymannov nefritis pri podganah, ki predstavlja eksperimentalni model membranskega glomerulonefritisa. Nastanek membranskega glomerulonefritisa pri človeku je povezan s protitelesi proti antigenom podocitov, med katerimi so najpomembnejša in najpogostejša protitelesa proti receptorju za fosfolipazo A2 (anti-PLA2R). Opisani so tudi posamezni primeri membranskega glomerulonefritisa s pro-

титеlesi proti nevtralni endopeptidazi, aldolaze reduktazi, superoksid dizmutazi in alfa-enolazi. Protitelesa proti omenjenim redkim antigenom podocitov so lahko prisotna tudi skupaj s protitelesi proti receptorju za fosfolipazo A2.

Protitelesa proti receptorju za fosfolipazo A2

Anti-PLA2R protitelesa, za katera so na voljo komercialni testi, ugotavljajo v različnih študijah pri 60–80 % bolnikov s primarnim membranskim glomerulonefritisom. Njihov patogenetski pomen je bil potrjen z dokazom antigena PLA2R v glomerulnih subepitelijskih imunskih depozitih v ledvičnih biopsijah bolnikov z membranskim glomerulonefritisom. Specifičnost protiteles anti-PLA2R je 100%, saj jih doslej niso ugotovili pri nobeni drugi obliki glomerulonefritisa, kot tudi ne pri zdravih osebah. Testiranje protiteles anti-PLA2R je pomembno ne le za opredelitev avtoimunske etiopatogeneze membranskega glomerulonefritisa, ampak tudi za spremljanje uspešnosti zdravljenja.

Treba je poudariti, da negativna protitelesa anti-PLA2R ne izključujejo avtoimunskega membranskega glomerulonefritisa. Možno je, da so protitelesa v celoti vezana v tkivu in jih zato ne dokažemo v serumu. Opisani so namreč primeri bolnikov, pri katerih so antigen PLA2R dokazali v glomerulnih imunskih depozitih v ledvični biopsiji, protitelesa anti-PLA2R v serumu pa so bila negativna. Možno je tudi, da so za nastanek primarnega membranskega glomerulonefritisa odgovorna avtoprotitelesa proti drugim antigenom podocitov, za katera zaenkrat ni na voljo komercialnih testov.

Protitelesa anti-PLA2R testiramo z indirektno imunofluorescenco na humanih embrionalnih ledvičnih celicah 293, predhodno transficiranih s komplementarno DNK, ki kodira sintezo beljakovine PLA2R. Semikvantitativno vrednost protiteles določimo s titriranjem. Nadalje pri pozitivnih serumih z ELISA določimo kvantitativne vrednosti protiteles anti-PLA2R. Občutljivost protiteles anti-PLA2R pri primarnem membranskem glomerulonefritisu je 60–80 %, njihova specifičnost pa 100 %.

Protitelesa anti-PLA2R so patogenetsko pomembna in diagnostično značilna za primarni oziroma avtoimunski membranski glomerulonefritis. Testiranje protiteles anti-PLA2R je pomembno tudi za spremljanje uspešnosti zdravljenja.

tipa II in III) v žilni steni različnih organov, med njimi pogosto v ledvici (predvsem v ledvičnih telescih), povzroča krioglobulinemični vaskulitis.

KRIOGLOBULINI

Krioglobulini so imunoglobulini, za katere je značilno, da se obarjajo pri nizkih temperaturah. Določamo jih z radialno imunodifuzijsko metodo po predhodnem obarjanju pri 4°C. Krioglobuline ločimo glede na njihovo naravo:

- tip I monoklonski krioglobulini z enim samim monoklonskim imunoglobulinom, običajno IgM. Pogosto so povezani z mielomom ali Waldenströmovo makroglobulinemijo;
- tip II mešani krioglobulini: monoklonski imunoglobulin, običajno IgM, z aktivnostjo revma faktorja, je usmerjen proti poliklonskemu imunoglobulinu, običajno IgG. Mešani krioglobulini tipa II so povezani z limfoplazmatskimi neoplazijami, avtoimunskimi sistemskimi boleznimi veziva, okužbami, npr. s hepatitisom C in B, ali pa so esencialni;
- tip III mešani krioglobulini: poliklonski imunoglobulini z aktivnostjo revma faktorja, usmerjeni proti poliklonskemu imunoglobulinu. Pogosto so povezani z avtoimunskimi sistemskimi boleznimi veziva, okužbami ali pa so esencialni.

Prizadetost ledvic je pri krioglobulinemiji tipa I redka in dokaj pogosta (do 30 %) pri mešani krioglobulinemiji tipa II in III. Pri krioglobulinemiji tipa II in III se imunski kompleksi krioglobulinov odlagajo v žilni steni različnih organov, aktivirajo komplement in povzročajo krioglobulinemični vaskulitis. Krioglobulini v majhnih vrednostih, ki jih pogosto ugotavljajo pri različnih oblikah glomerulonefritisa, nimajo diagnostičnega niti patogenetskega pomena.

Krioglobuline določamo z radialno imunodifuzijsko metodo po predhodnem obarjanju pri 4°C. Odlaganje krioglobulinov (predvsem

KOMPLEMENT

Komplement ima pomembno vlogo pri odstranjevanju s protitelesi prekritih celic in imunskih kompleksov. Po klasični poti ga aktivirajo imunski kompleksi, po alternativni pa agregirani imunoglobulini, zlasti IgA, endotoksini po Gramu negativnih bakterij in po novejših dognanjih tudi produkti poškodovane glomerulne bazalne membrane in tubulne epitelne celice. Tako po klasični kot tudi po alternativni poti nastane encim C3 konvertaza, ki cepi osrednjo komponento C3. Od tu dalje se verižna reakcija nadaljuje z aktiviranjem končnih komponent, kar privede do nastanka kompleksa C5b-9 s citolitskim delovanjem. Za nastanek vnetne reakcije v tkivu je poleg citolize pomembno tudi sproščanje biološko aktivnih peptidov, kot so C3a (anafilatoksin), C3b (opsonin), C5a (anafilatoksin in kemotaktičen dejavnik).

V serumu merimo aktivnost komplementa glede na zmožnost liziranja s protitelesi prekritih ovčjih eritrocitov. Tako CH50 določa celotno hemolitično aktivnost klasične poti, APH50 pa alternativne poti komplementa. Preiskava je primerna za odkrivanje prirojenih ali pridobljenih pomanjkljivosti komplementa. Hemolitična aktivnost komplementa je lahko zmanjšana zaradi povečane porabe pri imunsko kompleksnih, avtoimunskih in infekcijskih boleznih, hipokomplementnem urtikarijskem vaskulitisu, neoplazmah, travmi, opeklinah in jetrnih boleznih.

Poleg hemolitične aktivnosti določamo tudi kvantitativne vrednosti posameznih komponent komplementa in njihovih inhibitorjev in aktivirajočih faktorjev. Bolniki s poinfekcijskim glomerulonefritsom imajo praviloma hipokomplementemijo z zmanjšanimi vrednostmi C3, C5, C8 in CH50, ki pa se v 1–8 tednih povrnejo na normalne vrednosti. Trajna hipokomplementemija nakazuje možnost membranoproliferacij-

skega glomerulonefritisa, pri katerem pogosto ugotavljajo tudi pozitivni nefritični faktor. Hipokomplementemija je pogosta pri lupusnem nefritisu. Zmanjšane so vrednosti komponent klasične in alternativne poti aktivacije komplementa. Poleg tega je komplement v serumu lahko zmanjšan tudi zaradi povečanega izločanja beljakovin prek glomerulne bariere in katabolizma ob nefrotski proteinuriji. Pri tem so zmanjšane predvsem vrednosti C1q, C2, C8 in C9.

V serumu določamo tudi koncentracije litičnega kompleksa C5b-9, ki so povečane pri nekaterih oblikah glomerulonefritisa, zlasti pri membranoproliferacijskem glomerulonefritisu, nefropatiji IgA in sistemskih boleznih veziva, kot so sistemski lupus eritematozus, Sjögrenov sindrom, revmatoidni artritis in druge. Navzočnost kompleksa C5b-9 določamo tudi v seču, kar je klinično pomembno predvsem pri membranskem glomerulonefritisu.

Prirojene pomanjkljivosti komplementa so redke. Poznano je, da se ljudje s pomanjkljivo komponento C1 ali C4 nagibajo k imunsko kompleksnim boleznim, najverjetneje zaradi zmanjšane sposobnosti odstranjevanja krožečih imunskih kompleksov. Delno ali popolno pomanjkljivost C2 in C4 opažajo dokaj pogosto pri bolnikih s sistemskim lupusom eritematozusom. Opisane so družine z delno ali popolno pomanjkljivostjo vezišča za inhibicijski faktor H na C3b peptidu in družine z delno ali popolno odsotnostjo faktorja H in faktorja I. Pri obeh podedovanih motnjah komplementa so posledice povečana aktivnost konvertaze C3, aktivacija komplementa po alternativni poti, majhne vrednosti C3 v serumu in pogosto pojavljanje glomerulonefritisa, predvsem glomerulonefritisa C3 in bolezni z gostimi intramembranskimi depoziti.

Komplement ima pomembno vlogo pri patogenezi imunsko povzročenih bolezni, med katerimi so najpogostejši glomerulonefritisi. Določamo celotno hemolitično aktivnost klasične in alternativne poti komplementa, kvantitativne vrednosti posameznih komponent komplementa ter njihovih inhibitorjev in akti-

virajočih faktorjev. Ugotavljamo prirojene in pridobljene pomanjkljivosti komplementa.

PROTITELESA PROTI KOMPONENTAM KOMPLEMENTA

Nefritični faktor C3 in protitelesa proti faktorjema H in I

Nefritični faktor C3 je protitelo IgG proti encimu konvertazi C3 alternativne poti. V človekovem organizmu encim konvertaza C3bBb stalno spontano nastaja, vendar pa encim normalno zavirata faktorja H in I. Vezava nefritičnega faktorja stabilizira konvertazo C3bBb tako, da prepreči vezavo inhibicijskih faktorjev H in I ter naravno razgradnjo encima. Vezavo inhibicijskih faktorjev lahko preprečijo tudi specifična protitelesa, usmerjena proti faktorju H ali faktorju I. Posledica je stalna aktivacija komplementa po alternativni poti, kar se odraža z močno zmanjšano koncentracijo komplementa v serumu bolnika. Nefritični faktor C3 in protitelesa proti inhibicijskima faktorjema H in I so značilna za bolezni z gostimi intramembranskimi depoziti (membranoproliferacijski glomerulonefritis tipa II) in glomerulonefritis C3, manj pogosta so pri membranoproliferacijskem glomerulonefritisu zaradi imunskih kompleksov (tipa I in tipa III). Nefritični faktor določamo z različnimi imunskimi testi, ki pa niso standardizirani.

Protitelesa proti C1q

Protitelesa proti C1q (anti-C1q) so diagnostično značilna za hipokomplementni urtikarijski vaskulitis, dokažemo pa jih tudi pri tretjini ali celo polovici bolnikov s sistemskim lupusom eritematozusom, zlasti pri tistih z aktivno ledvično boleznijo, pri nekaterih oblikah glomerulonefritisa, zlasti membranoproliferacijskem glomerulonefritisu in zelo redko celo pri zdravih ljudeh. Mehanizem njihovega delovanja ni pojasnjen. Možno je, da imajo neposredno patogenetsko vlogo pri nastanku bolezni ali pa se pojavijo sekundarno, ko se zaradi dolgotrajne aktivacije klasične poti izpostavijo neoantigeni na kolagenu podobnem delu molekule C1q. Vezava protiteles

na proste molekule C1q bi lahko aktivirala komplement neposredno ali po poti nastanka imunskih kompleksov med kolagenu podobnimi neoepitopi in avtoprotitelesi. Poleg tega je možno, da se protitelesa anti-C1q vežejo na komponento C1q, pritrjeno na predhodno nastalih imunskih kompleksih. Na ta način jih povežejo v večje komplekse in onemogočijo njihovo normalno odstranjevanje s pomočjo komplementa ali celic monocitnega makrofagnega sistema.

Nefritični faktor C3 je protitelo proti encimu konvertazi C3 alternativne poti in povzroči stalno aktivacijo komplementa po alternativni poti. Značilen je predvsem za bolezen z gostimi intramembranskimi depoziti in glomerulonefritis C3.

Protitelesa proti komponenti C1q komplementa so značilna za hipokomplementni urtikarijski vaskulitis in sistemski lupus eritematosus z aktivno ledvično boleznijo. Mehanizem delovanja protiteles anti-C1q ni pojasnjen.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Bomback AS, Appel GB. Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. *Nature Reviews/Nephrology* 2012; 8: 634–42.
- Falk RJ, Jennette JC. Small-vessel vasculitis. *New Engl J Med* 1997; 337: 1512–23. Gunnarsson A, Hellmark T, Wieslander J. Molecular properties of the Goodpasture epitope. *J Biol Chem* 2000; 275: 30844–8.
- Hellmark T, Johansson C, Wieslander J. Characterization of anti-GBM antibodies involved in Goodpasture's syndrome. *Kidney Int* 1994; 46: 823–9.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11.
- Kotnik V, Kirschfink M. Kako spoznati motenje v delovanju komplementnega sistema. *Zdrav Vest* 1995; 64: 335–43.
- Kveder T, Božič B. Določanje najpomembnejših organsko nespecifičnih avtoprotiteles pri vnetnih revmatskih boleznih. V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Tretja izdaja. Littera Picta d.o.o., Ljubljana, 2005. p. 1323–7.
- Savage J, Gilis D, Benson E et al. International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 507–13.
- Serisier DJ, Wong RCW, Armstrong JG. Alveolar haemorrhage in anti-glomerular basement membrane disease without detectable antibodies by conventional assays. *Thorax* 2006; 61: 636–9.
- Trendelenburg M. Antibodies against C1q in patients with systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immun* 2005; 27: 276–85.
- Vizjak A, Nagode B, Rott T et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies - antigen specificity and associated diseases. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112: 665–70.
- West CD. Nephritic factors predispose to chronic glomerulonephritis. *Am J Kid Dis* 1994; 24: 956–63.
- Wisniewski JJ, Jones SM. IgG autoantibody to the collagen-like region of Cq in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, systemic lupus erythematosus, and other musculoskeletal or rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1992; 19: 884–8.
- Wisniewski JJ. Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 24–31.



GENETSKA DIAGNOSTIKA LEDVIČNIH BOLEZNI

Borut Peterlin, Gorazd Rudolf

Kako pogosto lahko pri ledvičnih boleznih pričakujemo genetsko etiologijo?
 Katere oblike genetske nagnjenosti pri ledvičnih boleznih poznamo?
 Kaj vpliva na analitično in klinično veljavnost DNK-testa?
 Zakaj je priporočljivo, da genetsko testiranje poteka le ob genetskem svetovanju?
 Kakšna je vloga genetske variabilnosti v genomu pri klinični obravnavi ledvičnih boleznih?
 Kdaj je smiselno pomisliti na genetsko obravnavo posameznika z boleznijo ledvic ali njegovih sorodnikov?
 Kdaj je smiselna preasimptomatska genetska diagnostika?
 Kakšna je vloga nefrologa pri zagotavljanju dostopa do genetske obravnave bolnikov in/ali družinskih članov z ledvičnimi boleznimi genetske etiologije?

Smisel diagnostičnega genetskega testiranja je, da zdravnik čim natančneje opredeli bolezen, kar mu pomaga pri oceni prognoze in izbiri ustreznih nadaljnjih medicinskih postopkov, kot so zdravljenje, rehabilitacija in preprečevanje bolezni. Običajno se nabor bolezni pomembno zoži po anamnezi in klinični preiskavi. V postopku diferencialne diagnostike si želimo, da bi imeli za določene bolezni čim občutljivejše in dovolj specifične diagnostične teste.

Ocenjujejo, da je pri okoli 10 % ledvičnih bolnikov za nastanek bolezni ključna genetska sprememba – mutacija. Zaradi hitrega napredka medicinske genetike predstavlja učinkovito izvajanje genetskih testov pomemben izziv za večino medicinskih strok. Kandidate za genetsko testiranje je treba prepoznati, v sodelovanju z medicinskimi genetiki pravilno speljati diagnostični postopek in razumeti pomen genetskega izvida. Namen prispevka je osvetliti pomen genetike v etiologiji in diagnostiki ledvičnih boleznih.

GENETSKA ETIOLOGIJA LEDVIČNIH BOLEZNI

Nepravilnosti v razvoju in delovanju ledvic so lahko posledica mutacij v genih in kromosomih ali pa so posledica kompleksne interakcije med

genetsko variabilnostjo posameznika in dejavniki okolja (tabela 1)

MONOGENSKA GENETSKA PREDISPOZICIJA

Za nefrologa so v vsakdanji klinični praksi najpomembnejše tiste genetske bolezni, ki so pogojene monogeno, kjer je za pojav bolezni dovolj sprememba v enem genu (npr. policistična bolezen ledvic, Alportov sindrom in hereditarni nefrotski sindromi). Te relativno redke hereditarne bolezni so običajno povezane z značilnimi simptomi in znaki in se lahko v družinah pojavljajo skladno z avtosomno dominantnim, avtosomno recesivnim ali na kromosom X vezanim dedovanjem. Večina teh bolezni se pojavlja v otroštvu, znaten delež pa se jih pokaže šele v odrasli dobi.

Značilnosti genetskega (DNK) testa pri monogeni genetski predispoziciji

Kot pri drugih laboratorijskih testih je tudi za vrednotenje genetskih testov pomembna analitična in klinična veljavnost testa. Mere za vrednotenje testa so občutljivost, specifičnost ter pozitivna in negativna napovedna vrednost.

Tabela 1. Izbrane ledvične bolezni z genetsko etiologijo in geni/lokusi.

genetske motnje rasti in strukture ledvic	
- dedne motnje razvoja ledvic in sečnih poti	NIPBL, MKKS, MKS1-3, PXMP3, WFS1
- avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic	PKD1, PKD2
- avtosomno recesivna policistična bolezen ledvic	PKHD1
- medularna cistična bolezen ledvic	1q21, UMOD
- družinska juvenilna nefronoftiza	NPHP1-4
- tuberozna skleroza	TSC1, TSC2
genetske motnje funkcije ledvic	
primarne glomerulne bolezni	
- dedni nefrotski sindromi	NPHS2, NPHN, NPHS3, SRN1
- Alportov sindrom	COL4A5, COL4A3, COL4A4
- sindrom noht – pogačica (»nail-patella«)	LMX1B
- familiarna nefropatija IgA	1q31, 1q23, 6q22
- benigna familiarna hematurija	COL4A4
- glomerulopatija s fibronektinskimi depoziti	FN1
- fokalna segmentna glomeruloskleroza	ACTN4, TRPC6
- familiarna mezangijska skleroza	WT1
ledvične tubulne bolezni	
- distalna renalna acidoza	SLC4A1
- primarna hipomagneziemija	PCLN1
- renalna tubulna acidoza z gluhostjo	ATP6B1
- renalna tubulna acidoza z osteopetrozo	CA2
- Dentova bolezen	CLCN5
- nefrogeni diabetes insipidus	AVPR2, AQP2
- Barterjev sindrom	SLC12A1, KCNJ1, CLCNKB
- poligenske (multifaktorske) in pridobljene bolezni povezane z boleznimi ledvic	SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G, MLR
- Fanconijev renotubularni sindrom	15q15
- Gitellmanov sindrom	SLC12A3
- familiarna idiopatska hiperkalciurija	4q33
dedne ledvične neoplazme	
Wilmsov tumor	WT1, BRCA2, 16q, 17q
renalni celični karcinom	TRC8, OGG1, HNF1A, HNF1B
hereditarni papilarni renalni celični karcinom	1q21, MET
von Hippel-Lindau sindrom	VHL, CCND1
poligenske (multifaktorske) in pridobljene bolezni ledvic	
esencialna arterijska hipertenzija	
diabetična nefropatija	
hipertenzivna nefroskleroza	
nefrolitiza	
nagnjenost k akutni ledvični odpovedi	
neoplazme ledvic	
primarne glomerulne bolezni	
imunsko pogojene ledvične bolezni	
- lupusni nefritis	
- nefropatija IgA	

Analitična občutljivost genetskega testa je verjetnost, da test zazna mutacijo, ki naj bi jo zaznal, analitična specifičnost pa je verjetnost, da test ne zazna mutacij, ki so odsotne. Klinična občutljivost je verjetnost pozitivnega rezultata ob prisotnosti bolezni, specifičnost pa verjetnost negativnega rezultata ob odsotnosti bolezni.

Analitična veljavnost DNK-testa je omejena z dejstvom, da lahko določen genetski test kljub korektni izvedbi glede na uporabljeno metodologijo in molekularno osnovo genetske spremembe zazna le delež vseh mutacij pri bolnikih. Prav tako lahko DNK-test odkrije genetske spremembe, za katere ne moremo zanesljivo oceniti, ali so normalne variante ali pa so resnično patološke. Pri klinični veljavnosti je treba upoštevati ustreznost klinične diagnoze, penetranco in ekspresivnost bolezni ter morebitno genetsko heterogenost bolezni.

Genetski test ima poleg karakteristik, ki jih ima vsak laboratorijski test, tudi pomembne posebnosti. V nasprotju z večino laboratorijskih preiskav je izvid genetskega testiranja dokončen; ugotovljena mutacija ostane v dednem zapisu vse življenje. Še več, ogroženi so lahko tudi sorodniki, genetska sprememba pa se lahko prenese tudi na potomce. V tem primeru se izvaja genetske teste na zdravih osebah, ki nimajo znakov bolezni, za katero se testirajo. Poseben pomen ima seveda tudi genetsko testiranje še nerojenega otroka.

V zadnjem obdobju so se lastnosti (predvsem občutljivost) genetskih testov pomembno izboljšale, predvsem na račun novih tehnologij DNK-testiranja, kot je sekvenciranje naslednje generacije (»next generation sequencing«), ki omogoča ciljano testiranje tudi več deset genov hkrati ali na primer testiranje celotnega eksona.

Morebitna mutacija ostane v dednem zapisu vse življenje, zaradi nje so lahko poleg bolnika ogroženi tudi sorodniki in potomci.

Avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic (ADPBL). To je ena izmed najpogostejših genetskih bolezni ledvic, zato smo želeli na primeru te bolezni praktično razložiti nekatere

zgoraj opisane karakteristike genetskega testiranja. Je najpogostejša oblika policističnih ledvic in se pojavlja s prevalenco 1/800. Deduje se avtosomno dominantno, kar pomeni za vsakega otroka bolne osebe 50% verjetnost podedovanja mutiranega gena, katerega penetranca je popolna. V približno 5 % je bolezen posledica mutacije na novo. Bolezen prizadene več organskih sistemov in se kaže z od starosti odvisnim pojavljanjem cist v ledvicah, jetrih, trebušni slinavki in vranici, s prizadetostjo kardiovaskularnega sistema (arterijska hipertenzija, prolaps mitralne zaklopke, intrakranialne anevrizme) in veziva (hernije, divertikli kolona). ADPBL je genetsko heterogena: mutacije v genu PKD1 (na kromosomu 16p13.3) so prisotne v 85 % primerov, v 15 % primerov pa mutacije v genu PKD2 (na kromosomu 4q21). Mutacije v genu PKD1 povzročajo težjo klinično sliko, so po navadi povezane z večjim številom cist in približno 20 let zgodnejšo ledvično odpovedjo (69 let oziroma 53 let).

Znotraj iste ali med različnimi družinami je prisotna opazna fenotipska variabilnost. ADPBL se šteje za bolezen odrasle dobe, redko se lahko pojavi že v otroški dobi, v približno 1 % pa že prenatalno in lahko s podobno klinično sliko kot avtosomno recesivna policistična bolezen ledvic (ARPBL) s približno 30% umrljivostjo v prvih mesecih življenja.

UZ predstavlja osnovno klinično metodo napovednega testiranja. Pri znanem tveganju so kriteriji za postavitve diagnoze v starosti od 15 do 39 let vsaj 3 unilateralne ali bilateralne ciste v ledvicah, v starosti od 40 do 59 let po dve cisti v vsaki ledvici, po 60. letu starosti pa 4 ali več cist v vsaki ledvici. Pri normalnem UZ izvidu v starosti 30 let je ocenjeno tveganje tako na primer manjše od 2 %.

Pri odraslih sorodnikih bolnega je smiselna kasadni pristop iskanja obolelih (najprej UZ-pregled ledvic, šele nato genetsko testiranje posameznikov v družini z velikim tveganjem za podedovano prisotnost mutacije v primeru nejasne diagnoze) zaradi pomembnosti dobrega nadzora krvnega tlaka in velike umrljivosti neprepoznane kronične ledvične bolezni.

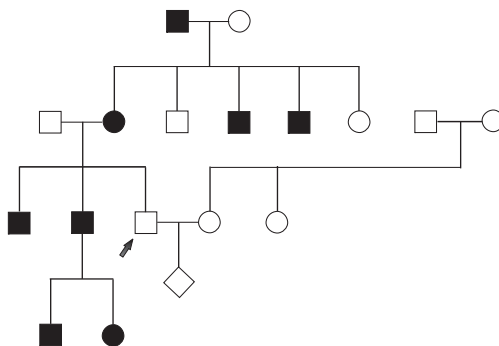
Genetska diagnostika genov PKD1 in PKD2, ki poteka s sekveniranjem obeh genov, zazna približno 70 % vseh znanih patogenih mutacij ter je najbolj občutljiva in specifična metoda pred-simptomatskega testiranja. Določitev mutacije v družini je smiselna v primeru, ko omogoča pred-simptomatsko testiranje pri družinskih članih z velikim tveganjem in odpira možnost predroj-stne diagnostike.

Primer: V ambulantno specialista nefrologa klinični genetik napoti 35 let starega moškega zaradi prisotnosti cistične bolezni ledvic v družini. Njegova partnerica je v 14. tednu prve nosečnosti; zaskrbljena sta zaradi tveganja prenosa bolezni na še nerojenega otroka. Moški pred tem ni imel težav, zato zaradi omenjene bolezni ni bil zaskrbljen in še ni opravil UZ pregledov ledvic. Gospo je h kliničnemu genetiku napotil ginekolog, saj mu je na prvem pregledu v nosečnosti povedala, da je v družini partnerja prisotna dedna oblika cistične bolezni ledvic. Klinični genetik je glede na zdravstveno dokumentacijo in družinsko drevo ocenil, da gre v družini za avtosomno dominantno policistično bolezen ledvic in da ima partner nosečnice 50 % verjetnost, da je od mame podedoval mutirani gen (slika 1).

Ker je morebitna predrojstna diagnostika smiselna le, če je propositus nosilec mutiranega gena, je diagnostiko naprej treba izpeljati pri njem. Če v družini že poznamo mutacijo, je metoda izbora DNK-test, ki je časovno izvedljiv v sedanji nosečnosti. V nasprotnem primeru je smiselno UZ ledvic propositusa, saj lahko nefrolog pri starosti 35 let in odsotnosti cist s precejšnjo verjetnost izključi ADPBL.

Ob sumu na prisotnost dedne bolezni ledvic v družini je torej članom smiselno pravočasno ponuditi možnost diagnostike – pri tem ne smemo biti osredotočeni le na enega družinskega člana, ampak moramo imeti pred očmi celotno družino, kjer je smiselna kaskadni pristop testiranja članov z velikim tveganjem. Potrebno je dobro sodelovanje med nefrologi in kliničnimi genetiki.

Podoben pristop kot pri ADPBL, seveda prilagojen načinu dedovanja, občutljivosti in specifičnosti posameznega genetskega testa in posamezni bolezni, velja tudi za genetsko obrav-



Slika 1. Rodovnik, ki prikazuje družino z avtosomno dominantno policistično boleznijo ledvic. Črni simboli predstavljajo družinske člane z boleznijo, s puščico je označen moški, ki je bil napoten na genetsko obravnavo (propositus). Legenda: prazen kvadrat – zdrav moški, črn kvadrat – moški z boleznijo, prazen krog – zdrava ženska, črn krog – ženska z boleznijo.

navo drugih monogenetskih bolezni, ki so našteje v tabeli 1.

Asimptomatske odrasle sorodnike bolnika preiskujemo v primeru, če imajo veliko tveganje za podedovano prisotnost mutacije; govorimo o kaskadnem pristopu genetskega testiranja.

Kromosomske mutacije in bolezni ledvic

Bolezni ledvic, povezane s kromosomskimi spremembami, se pojavljajo predvsem v sklopu razvojnih nepravilnosti ledvic. Najdemo jih v 35 % vseh kromosomskih nepravilnosti. Če naštejemo nekaj najbolj znanih – pojavljajo se lahko pri:

- Downovem sindromu (trisomija 21),
- Edwardsovim in Patau sindromu (trisomija 18 oziroma 13),
- pri Turnerjevem sindromu (monosomija kromosoma X),
- velokardiofacialnem sindromu (mikrodelecija 22q11).

Razvojne nepravilnosti sečnih poti in ledvic

Razvojne nepravilnosti sečnih poti in ledvic so pogoste in predstavljajo približno 15 % vseh prenatalno odkritih razvojnih nepravilnosti. V več

kot 70 % so povezane z drugimi razvojnimi nepravilnostmi. Najdemo jih pri 250 do 300 sindromih in v 35 % vseh kromosomskih nepravilnosti.

Opisane so številne družine, kjer se izolirane razvojne nepravilnosti sečnih poti in ledvic pojavljajo avtosomno dominantno:

- aplazija in displazija ledvic,
- vezikoureterni refluks,
- podvojitve in
- podkvasta ledvica.

Natančna družinska pojavnost teh stanj ni znana. Za večino velja, da je prisotna multifaktorska genetska predispozicija in da je tveganje za ponovitev večje od tistega v splošni populaciji.

Agenezija ledvic. Unilateralna in bilateralna agenezija ledvic se pojavlja približno pri 0,3/1000 novorojenčkov, pogostejša je pri moškem spolu (2,4:1). Po 14. tednu nosečnosti se bilateralna ageneza kaže s hudim oligohidramnijem in Potterjevo sekvenco (hipoplazija pljuč, mikrognatija, položajne nepravilnosti okončin, kontrakture), pogosto so pridružene še druge razvojne nepravilnosti. Tveganje za ponovitev pri sorojcih je ocenjeno na 3–8 %. Stanja, na katera je ob agenezi ledvic smiselno pomisliti, so asociacija VATER, asociacija MURCS, sindrom BOR in sindrom Fraser.

Multicistična displazija ledvic. Unilateralna multicistična displazija ledvic se pojavlja pri 1/3000 do 1/5000 rojstev, bilateralna je redkejša s pojavnostjo pri 1/10000 rojstev. Ledvice so velike z velikimi cistami po celotnem parenhimu. Pogosto so prisotne pridružene nepravilnosti drugih organskih sistemov (pri unilateralni v 26 %, pri bilateralni v 67 %). Pri bilateralni displaziji je indicirana kariotipizacija, saj so lahko prisotne različne kromosomske nepravilnosti. Empirično tveganje za sorojence je približno od 2 do 3 %, če je displazija prisotna tudi pri enem od staršev, pa od 15 do 20 %.

Policistične ledvice. Lahko jih ugotovijo že pred rojstvom z UZ – ledvice so velike in hiperehogene. Razvoj ledvic je na začetku pravilen, pozneje pa se razvijejo ciste, ki lahko vodijo v odpoved ledvic. Pri infantilni ali recesivni policistični bolezni ledvic (ARPBL) se ciste pojavljajo

v zbiralnih kanalčkih, po navadi so številne in majhne, pri ADPBL pa lahko na vseh področjih nefrona in zbiralnih kanalčkih in so po navadi manj številne in večje. ARPBL se običajno pokaže v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti z velikimi ledvicami in napredujočim oligohidramnijem, posameznih cist se UZ ne da razločiti. Prognoza je po navadi slaba, le pri majhnem deležu je fenotip blažji in je možno preživetje do zgodnje odrasle dobe.

Prenatalno lahko vidimo velike hiperehogene ledvice še pri sindromih Beckwith-Wiedemann, Bardet-Biedl, Meckel-Gruber, trisomiji 13 in Zellwegerjevem sindromu.

Multifaktorska genetska predispozicija

V nasprotju z relativno redkimi monogenetskimi boleznimi so najpogostejše ledvične bolezni pogojene z multifaktorsko genetsko predispozicijo. Na začetek in potek teh pogostih bolezni vplivajo tako genetski kot tudi dejavniki okolja. Kronična bolezen ledvic in končna ledvična odpoved sta na primer pogostejši v družinah s pozitivno družinsko anamnezo nastanka ledvične bolezni, in to ne glede na etiološke dejavnike, kot sta sladkorna bolezen in arterijska hipertenzija. V obsežni populacijski študiji Freedman s sodelavci poroča, da ima približno 20 % dializnih bolnikov sorodnika s končno ledvično odpovedjo v prvem ali drugem kolenu. Pri mlajših bolnikih je družinska anamneza pogostejše pozitivna kot pri starejših.

Na pomen genetskih dejavnikov v etiologiji pogostih ledvičnih bolezni kažejo tudi povezave med genetsko variabilnostjo v genomu (polimorfni genetski označevalci) in boleznimi. Čeprav ima vsak posamezen genetski označevalec majhen vpliv na bolezen, se pričakuje, da bo imela identifikacija in testiranje večjega števila genetskih označevalcev večjo napovedno vrednost v smislu diagnostike, ocenjevanja prognoze in individualiziranega zdravljenja. Trenutno testiranje polimorfni genetskih označevalcev ni klinično uporabno.

GENETSKA OBRAVNAVA

Genetska obravnava je smiselna pri tistih boleznih ledvic, pri katerih imajo genetski dejavniki ključno vlogo v etiologiji (genske mutacije, kromosomske mutacije in sindromi). Genetska obravnava zajema genetsko svetovanje in genetsko testiranje. Strokovno je priporočeno, da se ponudi genetski posvet pred vsakim genetskim testiranjem in po njem.

Sestavni del vsakega genetskega testa je podpisano informirano privoljenje preiskovanca, v katerem preiskovanec podpiše, da se strinja s testiranjem in da je seznanjen z njegovimi glavnimi značilnostmi.

Ob vsakem genetskem testiranju, tako pred njim kot po njem, je glede na izvid priporočljivo strokovno svetovanje.

Posebno mesto v genetskem testiranju ima pred-simptomatsko genetsko testiranje. V nasprotju z diagnostičnim genetskim testiranjem gre tu za genetsko testiranje pred pojavom znakov bolezni. Rečemo lahko, da je v sklopu genetskega testiranja to novejši koncept, ki zahteva kompleksno medicinsko obravnavo. Testira se namreč zdrave preiskovance, pozitiven rezultat pa lahko pomeni hude psihološke, socialne in etične obre-

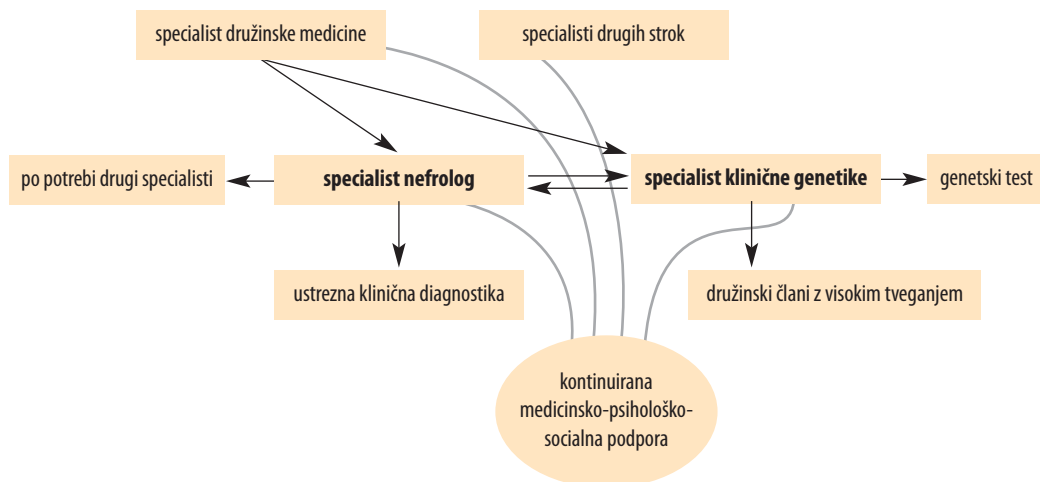
menitve posameznika. Ponudi se osebam, pri katerih je prisotna velika družinska obremenjenost za podedovanje bolezenskega gena. Testiranje se izvaja pri genetskih boleznih, ki se izrazijo v odrasli dobi, pri otrocih pa le v primeru, ko bi izvid genetskega testa lahko imel pomen za zdrave osebe še v otroški dobi.

Predsimptomatska diagnostika je smiselna, če izboljša možnosti sekundarnega preprečevanja (način življenja, medicinske intervencije) in/ali primarnega preprečevanja (predrojstna diagnostika) genetsko pogojene bolezni.

Genetske storitve so v Sloveniji organizirane na sekundarni zdravstveni ravni. Tako je potrebno, da zdravstveni delavci na primarni ravni prepoznajo potrebo po napotitvi na genetsko obravnavo in jo takim posameznikom oziroma njihovim družinam priporočijo.

Predlog za genetsko obravnavo in napotitev h genetiku je smiselna v primeru diagnostike ledvične bolezni pri bolniku, informiranja in diagnostike pri družinskih članih bolnika z ledvično boleznijo genetske etiologije in v primeru, ko bolnik ali družinski člani načrtujejo potomstvo.

Za genetsko testiranje se običajno odvzame vzorec periferne venske krvi, iz katerega se v laboratoriju izolira DNK. Čas do izsledka preiskave



Slika 2. Priporočena pot obravnave posameznikov in njihovih družin pri dednih boleznih ledvic.

je odvisen od uporabljene metodologije genetskega testiranja – po navadi traja od nekaj tednov pa do nekaj mesecev, posebno če je vzorec DNK treba poslati na analizo v tujino. Cene testiranja so običajno od nekaj sto do nekaj tisoč evrov.

Pred napotitvijo je smiselno, da zdravnik na primarnem ali sekundarnem nivoju ali nefrolog, ki obravnava osebo z morebitno ledvično boleznijo genetske etiologije, postavi zanesljivo klinično

diagnozo in osebi razloži osnovne značilnosti genetske obravnave (slika 2).

Vsak zdravnik, ki se pri svojem delu srečuje z bolniki ali družinami z ledvičnimi boleznimi, ima pomembno vlogo pri svetovanju genetskega testiranja. Za dostop do sodobnih genetskih storitev je ključno, da prepozna morebitno etiologijo ledvične bolezni in da osebi ali družinskim članom pravočasno omogoči genetsko obravnavo.

PRIPOROČENA LITERATURA

Bowden DW. Genetics of kidney disease. *Kidney Int* 2003; 83: S8–12.

Chatterjee R, Ramos E, Hoffman M, et al. Traditional and targeted exome sequencing reveals common, rare and novel functional deleterious variants in RET-signaling complex in a cohort of living US patients with urinary tract malformations. *Hum Genet* 2012; 131: 1725–38.

Ensenauer RE, Michels VV, Reinke SS. Genetic testing: practical, ethical, and counseling considerations. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 63–73.

Firth HV, Hurts JA. *Oxford desk reference clinical genetics*. Oxford: Oxford University Press, 2005.

George AL, Neilson EG. Genetics of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 Suppl 1: 160–9.

Grunfeld JP. Hereditary renal diseases. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 1997; 8: 227–34.

Otto EA, Ramaswami G, Janssen S, et al. Mutation analysis of 18 nephronophthisis associated ciliopathy disease genes using a DNA pooling and next generation sequencing strategy. *J Med Genet* 2011; 48: 105–16.

Peterlin B, Writzl K. *Humana genetika*. Ljubljana: Cankarjeva založba; 2003.

Qi XP, Du ZF, Ma JM, et al. Genetic diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease by targeted capture and next-generation sequencing. *Utility and limitations* *Gene* 2013; 516: 93–100.

Rudolf G, Peterlin B. Uporaba DNK genetskega testa v medicini. *Zdrav Vestnik* 2009; 78: 65–71.

Satko SG, Freedman BI, Moossavi S. Genetic factors in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2005; 94: S46–9.

Trent RJ, Yu B, Caramins M. Challenges for clinical genetic DNA testing. *Expert Rev Mol Diagn* 2004; 4: 201–8.



VODA, ELEKTROLITI IN ACIDOBAZNO RAVNOVESJE



MOTNJE V PRESNOVI VODE IN NATRIJA

Damjan Kovač

Kakšna je normalna osmolalnost plazme?

Naštejte neosmotske dražljaje za izločanje antidiuretičnega hormona (ADH)!

Koliko vode lahko izločijo ledvice v enem dnevu pri povsem zavrtem izločanju ADH?

Kateri mehanizmi vzdržujejo hiponatriemijo?

Kaj je lažna hiponatriemija?

Zakaj tiazidni diuretiki povzročajo hiponatriemijo, diuretiki Henleyjeve zanke pa ne?

Kaj je učinkovit cirkulirajoči volumen?

Kakšno osmolalnost seča pričakujemo pri hiponatriemiji, če je izločanje ADH ustrezno zavrto?

Kdaj je kljub hipovolemiji koncentracija Na^+ v seču $> 20 \text{ mmol/l}$?

Kako hitro povečujemo koncentracijo Na^+ pri akutni hiponatriemiji?

Kaj je centralna pontina mielinoliza?

Naštejte vzroke za nefrogeni diabetes insipidus!

Kako hitro zmanjšujemo koncentracijo Na^+ pri hipernatriemiji?

Ali znate izračunati primanjkljaj vode pri bolniku s hipernatriemijo?

S kakšno raztopino bi zdravili hipotenzivnega hipernatriemičnega bolnika?

Sestava telesnih tekočin

Voda predstavlja v povprečju 50 % telesne teže pri ženskah, 60 % pri moških in 70 % pri dojenčkih. Pri ljudeh z večjim deležem maščobnega tkiva je delež vode manjši. Telesna voda se nahaja v dveh razdelkih: v znotrajceličnem prostoru (intracelična tekočina – ICT) jo je 55–75 %, v zunajceličnem (ekstracelična tekočina – ECT) pa 25–45 %. Koncentracijo topljencev predstavlja osmolalnost, ki jo izražamo v mOsm/kg vode. Voda se razporedi po posameznih razdelkih tako, da se vzpostavi osmotsko ravnotežje. Učinkovito osmolalnost (toničnost) določajo ioni, ki ne prehajajo prosto preko celične membrane. Ion natrija (Na^+) s pridruženimi anioni, ki zagotavljajo elektro-nevtralnost (Cl^- , HCO_3^-), predstavlja 90 % osmotske aktivnosti ECT. Glavni kation v ICT je K^+ , anioni pa so estri organskih fosfatov. Število osmotsko aktivnih delcev v ICT je v večini celic konstantno, zato je koncentracija Na^+ v ECT glavni določevalec prostornine ICT, z

zmanjšanjem koncentracije Na^+ v ECT se voda premakne v celice in poveča prostornino ICT. Izjema so možganske celice, ki se lahko z izločanjem topljencev (npr. K^+ , Cl^- , organskih topljencev: inozitol, betain, glutamin) ubranijo pred prevelikim nabrekanjem zaradi vstopa vode v živčno celico. Ta mehanizem se aktivira pri kronični hiponatriemiji.

Bilanca vode

Najpomembnejša naloga mehanizmov, ki so udeleženi v presnovi vode, je vzdrževanje prostornine in toničnosti telesnih tekočin v ozkem fiziološkem območju. V ravnotežnem stanju je vnos vode in topljencev enak izgubam in se osmolalnost plazme vzdržuje med 275 in 290 mOsm/kg. Osmolalnost je pogosto izražena z znižanjem zmrzišča:

$$\text{osmolalnost (mOsm/kg H}_2\text{O)} = \frac{\text{znižanje zmrzišča (mK)}}{1,858}$$

Ustrezno toničnost plazme vzdržujeta dva mehanizma. Prvi je izločanje koncentriranega ali razredčenega seča zaradi učinkovanja antidiuretičnega hormona (ADH, vazopresin), drugi pa je pitje tekočine zaradi žeje.

Mehanizmi koncentriranja seča

Ledvice vzdržujejo toničnost plazme kljub nihanju vnosa topljencev in vode z izločanjem hipertoničnega ali hipotoničnega seča glede na plazmo. Glavno vlogo pri uravnavanju koncentriranosti seča ima ADH, ki se izloča iz hipofize zaradi osmotskih in neosmotskih dražljajev. Osmotski dražljaji delujejo na osmoreceptorje v hipotalamusu, ki regulira izločanje ADH. Osmoreceptorji se odzovejo že pri spremembi osmolalnosti plazme za 1 %. Sistem je tako učinkovit, da osmolalnost plazme kljub velikemu nihanju v vnosu vode in topljencev ne niha za več kot 1 do 2 %.

Neosmotski dražljaji so številni. Eden od njih je efektivni cirkulirajoči volumen (angl.: effective arterial volume – EAV), ki prek baroreceptorjev v karotidnem sinusu refleksno povzroči povečano izločanje ADH. Drugi neosmotski dražljaji so navedeni v tabeli 1. Neosmotski dražljaji so najpogostejši vzrok za nastanek hiponatriemije.

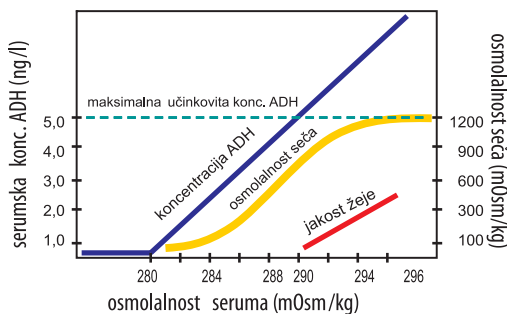
Tabela 1. Neosmotski dražljaji za izločanje ADH.

neosmotski dražljaji za izločanje ADH
- navzea
- pooperativna bolečina
- nosečnost
- zdravila: narkotiki, antipsihotiki, antidepresivi, klorpropamid, karbamazepin, klofibrat, vinkristin.

ADH učinkuje v ledvicah prek vazopresinskih 2 (V2) receptorjev, prek katerih aktivira vodne kanale – akvaporin 2 (AQP2). AQP2 se nahaja na apikalni membrani ledvičnih zbiralc. Brez ADH so ledvična zbiralca slabo prepustna za vodo, z ADH pa se njihova prepustnost močno poveča in voda zaradi osmotskega gradienta prosto prehaja iz tubulnega lumna v hipertonični intersticij.

Mehanizem žeje

Drugi pomemben mehanizem pri uravnavanju osmolalnosti plazme je žeja. Na nastanek žeje najbolj vpliva hipertoničnost plazme. Že zvečanje osmolalnosti plazme za 2–3 % povzroči močan občutek žeje. Osmotski prag za nastanek žeje je 290–295 mOsm/kg. Vnos in izločanje vode sta uravnotežena pri osmolalnosti 288 mOsm/kg, kar je na sredini med pragom za izločanje ADH in pragom za žejo (slika 1).



Slika 1. Uravnavanje osmolalnosti plazme z izločanjem ADH in žejo (povzeto po Narins RG, Krishna GC. Disorders of water balance. In: Stein JH, ed. Internal Medicine. Boston: Little Brown, 1987: 794).

Osmolalnost

Osmolalnost plazme določa skoraj izključno Na^+ s spremljajočimi anioni. Izračunamo jo s pomočjo enačbe iz serumskih (S) koncentracij: osmolalnost plazme = $2 \times \text{S-Na}^+ + (\text{S-sečnina} + \text{S-glukoza})$

Enote: mmol/l.

Osmolalnost seča (govorimo tudi o koncentriranosti seča) lahko niha med 60 in 1200 mOsm/kg. Količina seča, v kateri se izloči dnevna zaužita količina topljencev, ki znaša povprečno 600 do 800 mOsm, je odvisna od vnosa vode. Tako se 600 mOsm lahko izloči v 500 ml seča (kar je najmanjša obvezna dnevna količina seča), če je seč maksimalno koncentriran (1200 mOsm/kg), ali v 15 in več litrih seča, če je seč maksimalno razredčen. Na te mehanizme lahko vplivajo zdravila ali bolezni. Zmanjšanje koncentracijske sposobnosti ledvic zaradi kronične

ledvične bolezni z 1200 na 300 mOsm/kg na primer pomeni zvečanje obligatorne dnevne količine seča s 500 ml na 2000 ml na dan.

Pomembno je vedeti, da na količino seča vpliva tudi količina zaužitih topljencev. Pri bolnikih s centralnim ali nefrogenim diabetesom insipidusom, pri katerem ni ADH ali pa je ta neučinkovit, je maksimalna koncentriranost seča 60 mOsm/kg. V tem stanju mora znašati diureza 10 litrov, da se izloči zaužitih 600 mOsm topljencev. Z zmanjšanjem količine zaužitih topljencev na 300 mOsm zmanjšamo dnevno diurezo na 5 litrov. To je še posebno pomembno pri nefrogenem diabetesu insipidusu, pri katerem z dodajanjem dezmopresina nismo učinkoviti.

Bilanca natrija

Povprečna prehrana zahodnjaka vsebuje okoli 150 mmol Na^+ na dan. Za ničelno bilanco Na^+ mora biti izločanje Na^+ enako vnosu Na^+ , kar je ena ključnih nalog ledvic. Ledvice se prilagajajo različnemu vnosu Na^+ tako, da so sposobne pri majhnem vnosu Na^+ izločiti seč praktično brez Na^+ ali pa pri velikem vnosu Na^+ hitro izločiti veliko količino Na^+ . Osnovni dražljaj za izločanje Na^+ je EAV, ki je neposredno povezan s količino Na^+ v telesu, saj je Na^+ glavni kation ECT in zato določa prostornino ECT. Zvečanje EAV prek zvečanja angiotenzina II, aldosterona in atrijskega natriuretičnega peptida povzroči večje izločanje Na^+ ; obratno zmanjšanje EAV povzroči zadrževanje Na^+ . V ledvicah se dnevno filtrira okoli 27.000 mmol Na^+ , od tega se ga več kot 99 % reabsorbira in se ga s sečem izloči okoli 150 mmol. Okoli dve tretjini Na^+ se reabsorbira v proksimalnem zvitem tubulu, 25–30 % v ascendentnem delu Henleyjeve zanke prek kotransporterja $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$. Okoli 5 % se ga reabsorbira v distalnem zvitem tubulu prek kotransporterja Na^+-Cl^- , na katerega učinkujejo tiazidni diuretiki. Glavni določevalec izločanja Na^+ je tako tubulna reabsorpcija Na^+ in ne njegova filtracija v glomerulu.

Osmolalnost plazme se vzdržuje v ozkem območju med 275 in 290 mOsm/kg. Pri zdravem

človeku so mehanizmi regulacije tako natančni, da osmolalnost ne niha za več kot 1–2 %. Osnovna mehanizma, ki vzdržujeta osmolalnost v fiziološkem območju, sta ADH in žeja.

HIPONATRIEMIJA

Hiponatremija pomeni zmanjšanje serumske koncentracije Na^+ pod 135 mmol/l. Običajno jo spremlja hipoosmolalnost seruma in posledično povečanje ICT. Je najpogostejša elektrolitna motnja v klinični medicini. Zasledimo jo pri 15–22 % hospitaliziranih bolnikov.

Etiopatogeneza

Hiponatremija je v večini primerov posledica motnje v presnovi vode. Gre za nesposobnost ledvic, da bi izločile presežek zaužite vode; redkeje je posledica primarne izgube Na^+ .

Ledvice lahko fiziološko izločijo pri popolni zavori ADH, do katere pride pri osmolalnosti plazme pod 275 mOsm/kg, več kot 15 litrov razredčenega seča v 24 urah. Za nastanek hiponatremije je torej nujna motnja v mehanizmu izločanja vode. Dva glavna patofiziološka mehanizma, ki povzročita neustrezno izločanje proste vode, sta:

- zmanjšanje izločanja proste vode zaradi hipovolemije, ledvične insuficience, zavore resorpcije NaCl z diuretiki,
- povečana prepustnost zbiralc za vodo zaradi prisotnosti ADH, ki se izloča zaradi neosmotskih dražljajev. Izločanje ADH običajno preneha, ko se plazemska osmolalnost zmanjša pod 275 mOsm/kg, vendar pa se ADH lahko izloča tudi pri zmanjšani osmolalnosti, če so prisotni neosmotski dražljaji: zmanjšan EAV, navzea, pooperativna bolečina, insuficienca skorje nadledvične žleze, hipotiroza ali nekatere zdravila.

Zmanjšano izločanje proste vode se odraža v osmolalnosti seča, ki je za hiponatremijo neustrezno velika (> 100 mOsm/kg).

Pri opredeljevanju hiponatremije moramo najprej izključiti lažno hiponatremijo.

Pseudohiponatremija. To je posledica načina določanja koncentracije Na^+ . Pri fotometriji določamo koncentracija Na^+ v celotni plazmi in ne samo v njenem tekočem delu. Če se čvrsti del plazme zveča zaradi zvečanja koncentracije lipidov ali proteinov (hipertrigliceridemija ali paraproteinemija), je lahko meritev napačna.

Hiponatremija zaradi premika vode. Translokacijska hiponatremija je druga oblika lažne hiponatremije. Hiponatremija v tem primeru ni posledica spremembe v celotni količini telesne vode, ampak gre za premik vode iz znotrajceličnega v zunajcelični prostor. Takšen premik se pojavi zaradi prisotnosti topljencev v ECT, ki ne prehajajo prosto skozi celično membrano (npr. glukoza, manitol, glicin). Povečanje koncentracije glukoze za 3,5 mmol/l zmanjša koncentracijo Na^+ za 1 mmol/l. To obliko hiponatremije pogosto zasledimo pri transuretralni resekciji prostate, kjer za izpiranje med operacijo uporabljajo neelektrolitno raztopino z glicinom, ki lahko skozi odprte venske sinuse v veliki količini prehaja v krvni obtok.

Pri opredeljevanju hiponatremije si pomagamo s klinično oceno volumnskega stanja bolnika.

Hipovolemična hiponatremija

Gre za pomanjkanje Na^+ in vode v telesu, pri čemer primanjkljaj Na^+ presega primanjkljaj vode. Pojavi se pri bolnikih z izgubo vode in topljencev skozi prebavila ali ledvice, če bolniki pijejo hipotonično raztopino. Osnovni mehanizem hiponatremije je izločanje ADH zaradi hipovolemije (baroreceptorski refleks), ki zadržuje vodo kljub hipotoničnosti. Vzroki so naslednji.

Diuretiki. Skoraj izključno se pojavlja pri tiazidnih diuretikih. Razlika v hiponatremičnem učinku med tiazidnimi diuretiki in diuretiki zanke je posledica različnega mesta učinkovanja. Diuretiki zanke učinkujejo v debelem ascendentnem delu Henleyjeve zanke. Z njihovim učinkovanjem se zmanjša tudi hipertoničnost ledvične sredice, zato ADH, ki se izloča kot odgovor na hipovolemijo, ne privede do tako izrazite reabsorpcije vode. Tiazidni diuretiki učinkujejo na distalni tubul, ne zmanjšajo hi-

pertoničnosti sredice, zato lahko ADH polno učinkuje.

Izguba tekočine skozi gastrointestinalni trakt in v tretji prostor. Pri teh stanjih je odgovor ledvic na hipovolemijo zadrževanje Na^+ in Cl^- v telesu. Koncentracija Na^+ v seču je zato običajno < 10 mmol/l. Izguba v tretji prostor se pojavi pri pankreatitisu, peritonitisu, ileusu ali pri hudih opeklinah. Pri bruhanju, kjer nastane presnovna alkalozna, se s sečem pospešeno izloča HCO_3^- , zaradi elektronevtralnosti se z njim izloča tudi Na^+ . V tem primeru je kljub hipovolemiji koncentracija Na^+ v seču > 20 mmol/l.

Nefropatija z izgubljanjem soli. Pojavi se pri bolnikih z napredovalim ledvičnim odpovedovanjem (očistek kreatinina < 15 ml/min). Najpogostejše se pojavi pri medularni cistični bolezni, policistični bolezni ledvic, analgetični nefropatiji, kroničnem pielonefritisu in obstruktivni uropatiji. Pri proksimalni tubulni acidozi tipa 2, za katero je značilna izguba HCO_3^- s sečem, pride zaradi zagotavljanja elektronevtralnosti do izgube Na^+ s sečem.

Pomanjkanje mineralokortikoidov. Hiponatremija pri tem stanju je posledica hipovolemije in posledično baroreceptorskih refleksov za izločanje ADH. Pri tej obliki je koncentracija Na^+ v seču < 20 mmol/l.

Osmotska diureza. Pojavi se pri izločanju topljencev, kot so glukoza, sečnina ali manitol. Spremlja jo obligatorno izločanje Na^+ . Koncentracija Na^+ v seču je > 20 mmol/l.

Možgansko izgubljanje soli. Pojavi se pri nekaterih boleznih centralnega živčevja, najpogostejše pri subarahnoidni krvavitvi. Pri tej obliki hiponatremije so prisotne vse značilnosti sindroma neustreznega izločanja ADH, le da je bolnik hipovolemičen, kar spodbuja izločanje ADH, in je velika koncentracija Na^+ v seču posledica primarnega izgubljanja Na^+ in ne hipovolemije. Domnevajo, da se iz možganskih celic izloča atrijski natriuretični peptid, ki poveča izločanje Na^+ in vode skozi ledvice. Motnja je običajno prehodna in izzveni v treh do štirih tednih.

Hipervolemična hiponatriemija

Pri tej obliki hiponatriemije je količina Na^+ in vode v telesu povečana, vendar vode bolj kakor Na^+ .

Srčno popuščanje. Privede do zmanjšanja EAV in prek baroreceptorskega mehanizma povzroči izločanje ADH in zadrževanja vode v telesu. Enak mehanizem privede do aktivacije reninsko-angiotenzinskega mehanizma in izločanja noradrenalina, ki zmanjša glomerulno filtracijo. To upočasni tok tubulne tekočine in zveča proksimalno tubulno resorpcijo. Zvečana koncentracija angiotenzina II je tudi pomemben dražljaj za žejo. Cilj vseh teh mehanizmov je normalizacija perfuzijskega tlaka v ledvicah. Stopnja hiponatriemije korelira s stopnjo srčnega popuščanja in preživetjem bolnika.

Jetrna ciroza. Bolniki imajo zvečano prostornino zunajcelične tekočine in zaradi dilatacije splahnličnega žilja tudi zvečan volumen plazme. Zaradi številnih arterio-venskih fistul imajo zvečan minutni volumen srca. Vazodilatacija je posledica dušikovega oksida. Zmanjšanje EAV privede do zadrževanja vode v telesu po enakem mehanizmu kot pri srčnem popuščanju.

Nefrotski sindrom. Pri nekaterih bolnikih z nefrotskim sindromom so ugotovili presežek ADH, ki je vzrok za zadrževanje proste vode, kar je lahko mehanizem za nastanek hiponatriemije pri teh bolnikih.

Napredovala kronična ledvična bolezen. Frakcijsko izločanje Na^+ je pri tem stanju povečano. Pri glomerulni filtraciji npr. 5 ml/min se tvori dnevno le 7,2 litra filtrata, od tega le okoli 30 % ali 2,2 litra doseže distalni segment nefrona. Tudi z maksimalno zavoro ADH se lahko tako izloči največ 2,2 litra čiste vode. Če pije vode preseže ta prag, privede pozitivna bilanca vode do hiponatriemije.

Euvoemična hiponatriemija

Je najpogostejša oblika hiponatriemije pri hospitaliziranih bolnikih.

Pomanjkanje glukokortikoidov. Insuficienca nadledvične žleze povzroči moteno izločanje vode in posledično povečano izločanje ADH.

Pride tudi do direktnega učinka pomanjkanja glukokortikoidov na ledvično hemodinamiko in zmanjšanja toka seča v distalnem tubulu.

Hipotiroza. Hiponatriemija se po navadi pojavi pri hudi obliki hipotiroze. Povzroči zmanjšanje minutnega volumna srca, zato se zveča neosmotsko izločanje ADH in zmanjša glomerulna filtracija. Posledica je zmanjšano izločanje čiste vode.

Psihoza. Hiponatriemija je posledica zdravljenja s psihogenimi zdravili in tudi neposrednega učinka psihoze (povečan občutek žeje, motnja v osmoregulaciji, ki povzroči izločanje ADH pri nižji osmolalnosti, zvečan odgovor ledvičnih tubulov na ADH).

Pooperativna hiponatriemija po navadi nastane zaradi infuzije hipotoničnih raztopin po operaciji ali izotoničnih raztopin ob sočasnem učinkovanju ADH, ki se sprošča zaradi stresa in zdravil.

Zdravila. Zdravila povzročajo hiponatriemijo po različnih mehanizmih (tabela 2).

Sindrom neustreznega izločanja ADH (SIADH). Vzrok za ta sindrom je motnja v osmoregulaciji z ADH. Glede na stopnjo hipo-

Tabela 2. Nekatera zdravila, ki povzročajo hiponatriemijo in mehanizem delovanja.

analogi ADH
- dezmpresin - oksitocin
zdravila, ki zvečajo nastajanje ADH
- klorpropamid - klofibrat - karbamazepin - antipsihotiki/antidepresivi
zdravila, ki zvečujejo učinek ADH na ledvice
- ciklofosfamid - nesteroidni antirevmatiki - acetaminofen
neznan mehanizem delovanja
- haloperidol - flufenazin - amitriptilin

toničnosti plazme je ADH premalo zavrt, kar privede do koncentriranja seča. Čeprav je SIADH najpogostejša motnja, ki povzroča hiponatriemijo pri hospitaliziranih bolnikih, moramo vseeno izključiti druge razloge za hiponatriemijo. Do motenega izločanja ADH iz hipotalamusa najpogostejše privedejo nevropsihiatrične in pljučne bolezni, pooperativna bolečina, zdravila, možganska krvavitev, možganski tumorji, okužbe ali poškodbe. ADH se lahko tvori ektopično pri drobnoceličnem karcinomu pljuč, karcinomu dvanajstnika, trebušne slinavke, orofaringealnih tumorjih in nekaterih drugih tumorjih.

Hiponatriemija je običajno posledica presežka vode zaradi nesposobnosti ledvic, da bi izločile zaužito tekočino.

Za pravo hiponatriemijo je značilna hiposmolalnost plazme.

ADH se sprošča zaradi osmotskih in neosmotskih dejavnikov.

Klinična slika

Klinični znaki hiponatriemije nastanejo zaradi osmotskega premika vode v celice, kjer je osmolalnost višja kot v ECT. Najbolj so prizadeti možgani, ki se zaradi omejenosti prostora v lobanji ne morejo širiti. Na izrazitost znakov vpliva hitrost nastanka hiponatriemije. Če se hiponatriemija razvije hitro, bodo znaki izrazitejši. Če se hiponatriemija razvije počasi v nekaj dneh, nevroni preprečijo preveliko osmotsko nabrekanje z izločanjem znotrajceličnih elektrolitov in topljencev (K^+ , fosfokreatin, mioinozitol, aminokisline). Znaki hiponatriemije so glavobol, nauzea, dezorientacija, motorični nemir, pozneje tudi mišični krči in koma. Lahko pride tudi do zastoja dihanja zaradi herniacije možganskega debla. Spremljajoča stanja, ki lahko poslabšajo simptome hiponatriemije, so hipoksija, hiperkapnija, acidoza in hiperkalcemija. Za hiponatriemijo so še posebno občutljive ženske med menstruacijo, majhni otroci, starejše ženske, ki jemljejo tiazidne diuretike, in psihiatrični bolniki s polidipsijo.

Simptomi in znaki hiponatriemije so posledica nabrekanja možganskih celic zaradi premika vode v celice. Intenzivnost klinične slike je odvisna od hitrosti nastanka hiponatriemije: čim hitreje se razvije, tem hujša je klinična slika.

Diagnoza hiponatriemije

Hiponatriemijo moramo obravnavati kot odraz različnih motenj in ne kot bolezen.

Oceniti moramo stanje volemije in EAV. Vedno moramo določiti osmolalnost seruma, osmolalnost seča ter koncentracijo Na^+ in K^+ v seču. Če osmolalnost seruma ni znižana, moramo izključiti psevdohiponatriemijo. Ustrezen odgovor telesa na hipoosmolalnost je izločanje maksimalno razredčenega seča (osmolalnost < 100 mOsm/kg, in relativna gostota < 1.003). Če seč ni maksimalno razredčen, je izločanje proste vode moteno zaradi sproščanja ADH, ki je lahko ustrezno zaradi hemodinamskih dražljajev (hipovolemija) ali pa je neustrezno zaradi neosmotskih dražljajev. Ker je Na^+ glavni določevalec prostornine ECT, se pri hipovolemiji pri normalnem ledvičnem odgovoru zveča tubulna resorpcija Na^+ in zmanjša izločanje Na^+ s sečem na < 20 mmol/l. Če ugotovimo pri hipovolemičnem bolniku v seču > 20 mmol/l Na^+ , pomislimo na nefropatijo z izgubljanjem soli, jemanje diuretikov, hipoaldosteronizem ali bruhanje. Na izločanje Na^+ in K^+ s sečem vpliva tudi prisotnost anionov v seču. Pri bruhanju doseže ledvična zbiralca več HCO_3^- , kot se ga lahko reabsorbira, zato se zaradi elektronevtralnosti kljub hipovolemiji izloča več Na^+ in K^+ . V tem primeru je izločanje Cl^- s sečem majhno. Značilnosti SIADH prikazuje tabela 3.

Za resetirani osmostat je značilna stabilna hiponatriemija s koncentracijo Na^+ med 125 in 135 mmol/l. Diagnozo potrdimo z odgovorom na obremenitev z vodo (bolnik popije 10–15 ml vode/kg telesne teže). Zdrava oseba in bolnik z resetiranim osmostatom izloči 80 % vode v 4 urah, medtem ko je izločanje pri bolniku s SIADH moteno.

Tabela 3. Diagnostični kriteriji SIADH.

diagnostični kriteriji
- hiponatriemija, hipoosmolalnost
- euvolemija
- seč ni maksimalno razredčen (osmolalnost seča >100 mOsm/kg)
- Na ⁺ v seču običajno >40 mmol/l
- hipourikemija
- odsotnost popuščanja jeter, srca, nadledvične žleze in ščitnice

Ustrezen odgovor telesa na hipoosmolalnost je izločanje maksimalno razredčenega seča z osmolalnostjo < 100 mOsm/kg H₂O.

Pogost vzrok za veliko koncentracijo Na⁺ v seču (> 20 mmol/l) pri hipovolemičnem bolniku je jemanje diuretikov.

Zdravljenje

Hitrost in način ukrepanja sta odvisna od hitrosti nastanka hiponatriemije. Hiponatriemija je akutna, če se je razvila v manj kot 48 urah, in kronična, če se je razvila v več kot 48 urah. Da je hiponatriemija akutna, lahko trdimo le, če je bila izmerjena koncentracija Na⁺ pred ≤ 48 urami normalna. Če nismo prepričani, da je hiponatriemija akutna, ravnamo, kakor da je kronična. Razdelitev je pomembna predvsem zaradi hitrosti poprave hiponatriemije. Prehitra poprava kronične hiponatriemije lahko zaradi prehitrega skrčenja možganskih celic privede do osmotske demielinizacije, ki se pokaže po nekaj dneh z ohlapno paralizo, disartrijo in disfagijo.

Akutna hiponatriemija. Običajno jo spremljajo znaki hiponatriemije. Večinoma nastane pri bolnikih v bolnišnici. Poprava hiponatriemije mora biti hitra, saj grozi možganski edem. Koncentracijo Na⁺ popravljamo s hitrostjo 2 mmol/l/uro, dokler znaki ne izvenijo. Če ima bolnik hude znake, npr. krče ali je komatozen, mu lahko damo v bolusu 3 % raztopino NaCl v količini 2 ml/kg telesne teže. Če znaki ne izvenijo, lahko odmerek še 1–2-krat ponovimo.

Količino Na⁺, ki ga moramo infundirati, da bi povečali serumsko koncentracijo Na⁺ (S-Na⁺) za določeno vrednost, izračunamo s pomočjo enačbe:

$$\text{DTV} \times \text{TT v kg} \times (\text{želeni S-Na} - \text{trenutni S-Na})$$

Okrajšave:

DTV – delež telesne vode: ženske 0,5, moški 0,6, otroci 0,7,

S-Na⁺ – koncentracija Na⁺ v serumu

TT – telesna teža

Spremembo serumske koncentracije Na⁺ z infuzijo 1 litra raztopine, ki vsebuje Na⁺ in K⁺, izračunamo s pomočjo enačbe:

$$(\text{I-Na}^+ + \text{I-K}^+ \text{Jinf}) - \text{S-Na}^+$$

$$\text{DTV} + 1$$

Okrajšave:

DTV – delež telesne vode: ženske 0,5, moški 0,6, otroci 0,7,

I-Na⁺ – koncentracija Na⁺ v infuzijski raztopini,

I-K⁺ – koncentracija K⁺ v infuzijski raztopini,

S-Na⁺ – koncentracija Na⁺ v serumu

Dodatek diuretika zanke (npr. furosemid) pospeši izločanje proste vode in pospeši normalizacijo serumske koncentracije Na⁺.

Kronična hiponatriemija je lahko simptomatska (prisotni simptomi in znaki) ali asimptomatska, kar je odvisno od stopnje hiponatriemije.

Kronična simptomatska hiponatriemija. Pri simptomatski hiponatriemiji uporabimo za zdravljenje hipertonično raztopino NaCl (npr. 3 % raztopino NaCl). Hitrost začetne poprave znaša 1–2 mmol/l/uro. Ko znaki hiponatriemije izvenijo, hitrost popravljavanja hiponatriemije upočasnimo. V 24 urah serumske koncentracije Na⁺ ne smemo zvečati za več kot 12 mmol/l in v 48 urah ne za več kot 18 mmol/l. Če sočasno korigiramo hipokaliemijo, moramo upoštevati, da K⁺ prispeva k popravi hiponatriemije enako kot Na⁺. V tem primeru moramo količino Na⁺ v infuziji zmanjšati za toliko, kolikor dodamo K⁺. Količino Na⁺ v različnih raztopinah prikazuje tabela 4.

Kronična asimptomatska hiponatriemija. Pri tej obliki je omejitev tekočine prvi ukrep. Če ta ukrep ni dovolj učinkovit, poskušamo zvečati izločanje proste vode z vnosom topljencev (sol in proteini), ki zvečajo količino topljencev v seču. Posebno učinkovita je kombinacija furosemda (40 mg) z zvečanim vnosom soli (dodato 2–3 g NaCl/dan).

Pri hipovolemični hiponatriemiji so nevrološki simptomi redki, saj sočasna izguba Na⁺ in vode omejuje osmotski prehod vode v možganske celice. Hiponatriemijo popravljamo z infuzijo kristaloidnih raztopin, s čimer zvečamo znotrajžilno prostornino tekočine in zavremo nadaljnje neosmotsko izločanje ADH. Pri tem se hiponatriemija popravlja spontano.

Pri hipervolemični hiponatriemiji moramo biti pozorni na osnovno bolezen, ki je pripeljala do hipervolemije. Pomembna je omejitev Na⁺ in vode. Refraktorne bolnike zdravimo z zaviralci ACE in diuretikom. Bolniki ne smejo prejemati tiazidnih diuretikov, ker ti hiponatriemijo še poslabšujejo.

Pri resetiranem osmostatu poprava hiponatriemije ni potrebna. Z zvečanjem koncentracije Na⁺ nad bazalno vrednost se pospešeno izloča ADH in bolnik postane žejen, saj je premaknjen tudi prag za žejo. Zdravljenje naj bo usmerjeno v zdravljenje osnovne bolezni, ki privede do resetiranja osmostata.

Antagonisti vazopresinskih receptorjev. Za zdravljenje kronične hiponatriemije veliko obetajo antagonisti vazopresinskih receptorjev. Obstaja več vrst vazopresinskih receptorjev, vazopresin (ADH) prek receptorjev V1a in V1b povzroči vazokonstrikcijo, preko V2 pa antidiuretični učinek.

Zaenkrat sta klinično preizkušena konivaptan za intravensko zdravljenje in tolvaptan za peroralno zdravljenje. Konivaptana ne smemo uporabljati za zdravljenje hipovolemične hiponatriemije, ker deluje tudi na receptorje V1a in lahko še stopnjuje hipotenzijo. Ta zdravila povzročijo selektivno vodno diurezo brez vpliva na natriurezo. Zaenkrat antagonisti vazopresinskih receptorjev pri nas še niso registrirani. Zdravljenje

z intravenskim antagonistom vazopresinskih receptorjev lahko povzroči hitro povečanje serumske koncentracije natrija. Kljub uspešnemu zdravljenju hiponatriemije pri srčnem popuščanju se smrtnost teh bolnikov ni zmanjšala.

Tabela 4. Vsebnost Na⁺ v različnih infuzijskih raztopinah.

infuzijska raztopina	vsebnost Na ⁺ v 1 litru (mmol)
1M NaCl	1000
3 % NaCl	513
0,9 % NaCl	154
0,45 % NaCl	77
5 % glukoze	0

Hitrost in način zdravljenja hiponatriemije sta odvisna od hitrosti njenega nastanka. Meja med akutno in kronično hiponatriemijo je 48 ur. To je čas, v katerem možganske celice z avtoregulacijo zmanjšajo osmolalnost ICT in s tem preprečijo preveliko nabrekanje možganskih celic. Akutna hiponatriemija je urgentno stanje, saj lahko privede do herniacije možganov in smrti. Pri kronični hiponatriemiji brez simptomov in znakov večamo koncentracijo Na⁺ za največ 12 mmol/l/24 ur. Prehitra poprava kronične hiponatriemije lahko privede do nepovratne okvare možganov zaradi njihove izsušitve, tako imenovane centralne pontine mielinolize.

HIPERNATRIEMIJA

Hipernatriemija pomeni povečanje serumske koncentracije Na⁺ nad 145 mmol/l. Ker je Na⁺ glavni določevalec osmolalnosti zunajcelične tekočine, je pri hipernatriemiji osmolalnost ECT zvišana, kar zaradi premika vode iz celic v ECT privede do celične dehidracije.

Etiopatogeneza

Hipernatriemija po navadi nastane zaradi izgube vode (skozi kožo, prebavila ali ledvice) in sočasnega premajhnega nadomeščanja izgubljene vo-

Tabela 5. Vzroki za hipernatriemijo.

hipovolemična hipernatriemija	euvolemična hipernatriemija	hipervolemična hipernatriemija
neledvične izgube - gastrointestinalne izgube (driska, bruhanje, sukcija, fistule) - skozi kožo (opekline, močno znojenje) ledvične izgube - osmotska diureza (manitol, glukoza, sečnina) - diuretiki zanke	neledvične izgube - povečane insenzibilne izgube ledvične izgube - centralni diabetes insipidus - nefrogeni diabetes insipidus drugo - moten dostop do vode - hipodipsija - resetirani osmostat	- dajanje hipertonične raztopine Na^+ ali NaHCO_3 - komatozni bolniki, ki prejemajo hipertonično parenteralno prehrano - presežek glukokortikoidov

de. Redko nastane zaradi čezmernega iatrogenega vnosa Na^+ .

Hipernatriemija zviša osmolalnost plazme, kar povzroči žejo, zato se hipernatriemija pri ljudeh z ohranjenim mehanizmom za žejo ne pojavlja, če so pri zavesti in imajo dostop do vode. Tudi bolniki z diabetesom insipidusom, ki izločajo do 15 litrov razredčenega seča na dan in imajo ohranjen občutek žeje ter prost dostop do vode, ne razvijejo pomembne hipernatriemije. Neza-dosten vnos vode je tako glavni vzrok za hipernatriemijo; lahko je posledica centralnih vzrokov, pri katerih je moten občutek za žejo, ali pa bolnik ne more do vode (otroci, bolniki, ki ne vstajajo). Povečanje koncentracije Na^+ privede do šibkosti in zmedenosti, kar še dodatno zmanjša zadostno pitje tekočine.

Glede na količino vode in Na^+ v telesu razdelimo hipernatriemijo na euvolemično, hipovolemično in hipervolemično. Razdelitev je pomembna tudi za zdravljenje hipernatriemije.

Euvolemična hipernatriemija. Gre za izgubo čiste vode, količina Na^+ v telesu je normalna. V tem primeru predstavlja izguba vode iz ECT samo 1/3 in iz žilnega prostora samo 1/12 izgubljene vode, česar ne zaznamo pri kliničnem pregledu in je človek zato klinično euvolemičen.

Hipovolemična hipernatriemija. Pri tej obliki gre za izgubo hipotonične raztopine, s katero se izgublja pretežno voda, vendar tudi Na^+ .

Hipervolemična hipernatriemija. Primarno se poveča količina Na^+ v telesu, običajno iatrogeno. Vzroke za posamezne oblike hipernatriemije prikazuje tabela 5.

Vzroki za hipernatriemijo so številni. Diabetes insipidus je lahko centralni, pri katerem se ADH ne izloča v ustrezni količini, ali nefrogeni, pri katerem ledvični tubuli niso odzivni na ADH (tabela 6). Pri hipodipsiji gre za moten občutek žeje, ki je posledica difuznih nevroloških motenj, npr. pri cerebrovaskularni bolezni, demenci ali akutni somatski bolezni. Pri resetiranem

Tabela 6. Glavni vzroki za centralni in nefrogeni diabetes insipidus.

centralni diabetes insipidus
- operacije hipofize - poškodbe glave - neoplazme - žilne lezije - okužbe centralnega živčnega sistema - granulomatozne bolezni (sarkoidoza, histiocitoza) - autoimunske bolezni
nefrogeni diabetes insipidus
- zdravila (litij, demeklociklin, amfotericin B) - elektrolitne motnje (hiperkalcemija, hipokaliemija) - obstruktivna uropatija - kongenitalno

osmostatu gre za premik praga za žejo in izločanje ADH pri višji osmolalnosti. Ti bolniki normalno koncentrirajo in redčijo seč, vendar pri višji osmolalnosti telesnih tekočin. Čezmeren vnos Na^+ je redkejši vzrok za hipernatriemijo, običajno nastane iatrogeno zaradi infuzije hipertoničnih raztopin (npr. NaHCO_3). Redko je vzrok za hipernatriemijo premik vode v celice zaradi krčev, hudega napora ali rabdomiolize.

Hipernatriemija je običajno posledica nezadostnega vnosa vode. Lahko je posledica centralnih vzrokov, pri katerih je moten občutek za žejo, ali pa bolnik ne more do vode.

Klinična slika

Klinična slika hipernatriemije se kaže s prizadetostjo centralnega živčnega sistema, vendar se običajno izrazi šele pri serumski koncentraciji Na^+ , večji od 160 mmol/l. Z večanjem koncentracije Na^+ se zaradi hiperosmolalnosti seruma voda pomakne iz ICT v ECT. Premik vode povzroči celično dehidracijo in skrčenje možganskih celic. Znaki hipernatriemije so sprva zaspanost in krči, pri hudi hipernatriemiji (večji od 180 mmol/l) pa tudi koma in smrt. Klinična slika je odvisna od hitrosti nastanka in stopnje hipernatriemije. Možganske celice se na hiperosmolalnost prilagodijo s sintezo znotrajceličnih osmolov, s čimer se manj vode pomakne iz ICT, kot bi se je sicer. Sinteza organskih topljencev se začne v nekaj urah, vendar se povsem izrazi šele po 24–48 urah. Akutna hipernatriemija se zato kaže s hujšo klinično sliko, ker se možganske celice ne utegnejo prilagoditi na hiperosmolalnost.

Ustrezen odgovor ledvic na hipernatriemijo je koncentriranje seča, ki ima osmolalnost, večjo od 700 mOsm/kg. Pri euvolemičnem bolniku kaže osmolalnost seča, > 700 mOsm/kg, na hipodipsijo ali izgube skozi kožo ali z dihanjem, osmolalnost seča, < 700 mOsm/kg, pa na diabetes insipidus. Za razlikovanje med centralnim in nefrogenim diabetesom insipidusom lahko napravimo v bolnišnici test žejanja, ki pa je pri hudi poliuriji nevaren, ker lahko privede do

stopnjevanja hipernatriemije. Pri hipovolemičnem bolniku kaže koncentracija Na^+ v seču, < 20 mmol/l, na neledvične izgube vode in koncentracija Na^+ v seču, > 20 mmol/l, na ledvične izgube.

Zdravljenje

Pri zdravljenju hipernatriemije poskušamo odpraviti vzrok, ki je do hipernatriemije privedel, in nadomestimo primankljaj vode, s katerim postopno zmanjšujemo koncentracijo serumskega Na^+ proti normalni vrednosti.

Pri zdravljenju kronične hipernatriemije moramo upoštevati, da so možganske celice na hipernatriemijo prilagojene s povečanjem znotrajcelične osmolalnosti. Z zmanjšanjem koncentracije Na^+ v serumu voda prehaja v možganske celice in povzroča njihovo nabrekanje. Če se koncentracija Na^+ zmanjšuje prehitro, se možganske celice ne morejo dovolj hitro prilagoditi novemu stanju in lahko posledični možganski edem povzroči nepopravljive nevrološke poškodbe. Hitrost poprave kronične hipernatriemije zato ne sme presegati 12 mmol/l/24 ur. Med popravo hipernatriemije je treba na začetku nadzorovati koncentracijo Na^+ v serumu vsaj na 2 uri. Primanjkljaj proste vode izračunamo po enačbi:

$$\text{DTV} \times \text{TT} \times (1 - \text{želena S-Na}^+) / (\text{trenutna S-Na}^+)$$

Okrajšave:

DTV – delež telesne vode: ženske 0,5, moški 0,6, otroci 0,7

TT – telesna teža v kg

S- Na^+ – serumska koncentracija Na^+

Pri nadomeščanju vode upoštevamo bolnikov volumski status. Pri euvolemičnem in hemodinamsko neprizadetem bolniku nadomeščamo vodo v obliki 5 % glukoze. Vodo lahko nadomeščamo tudi po enteralni poti (bolnik pije ali mu jo dajemo po nazogastrični sondi).

Pri bolniku, ki je hipovolemičen in hemodinamsko nestabilen, moramo najprej zagotoviti ustrezno perfuzijo tkiv z nadomeščanjem 0,9 % NaCl, ki v primerjavi s 5 % raztopino glukoze v večjem odstotku ostane intravaskularno in je

za bolnika s hipernatriemijo še vedno hipotonična raztopina. Šele ko zapolnimo intravaskularni prostor in je krvni tlak normalen, lahko nadaljujemo z raztopino 5 % glukoze. 0,45 % raztopino NaCl uporabimo pri popravu hiponatriemije, če ima bolnik hiperglikemijo ali je cirkulatorno nestabilen z nevrološkimi znaki hipernatriemije in želimo hitreje zmanjšati koncentracijo Na^+ v serumu.

Pri hipervolemičnem bolniku moramo najprej odstraniti vzrok prevelikega vnosa Na^+ . Presežek vode in Na^+ izplavljamo z diuretikom Henlejeve zanke in sočasno infundiramo 5 % glukozo.

Pri izračunu primankljaja vode moramo upoštevati tudi sočasno izgubo vode (skozi ledvice, prebavila, kožo in pljuča).

Centralni diabetes insipidus zdravimo s sintetičnim analogom ADH (desmopresin) v obliki kapljic za nos, nosnega pršila ali tablet. Začetni odmerek v nos je 5 μg , ki ga povečujemo glede na učinek. Spremljamo nikturijo. Vzdrževalni dnevni odmerek je do 20 μg v enem ali dveh od-

merkih. Tablete se sorazmerno slabo resorbirajo, zato 0,1 mg tbl ustreza učinku 2,5 do 5 μg pršila ali kapljic za v nos.

Nefrogeni diabetes insipidus zdravimo z zmanjšanjem vnosa beljakovin in soli. Učinkoviti so lahko tiazidni diuretiki, ki zmanjšajo dilucijsko sposobnost ledvic, in nesteroidni antirevmatiki. Učinkovit je tudi desmopresin, če ga damo v nadfiziološkem odmerku. Amilorid je učinkovit pri zdravljenju nefrogenega diabetesa insipidusa, ki je posledica toksičnega učinka litija.

Poprava hipernatriemije ne sme presegati 12 mmol/l/24 ur. Prehitra poprava hipernatriemije lahko povzroči možganski edem, saj se možganske celice ne morejo dovolj hitro prilagoditi na zmanjšanje osmolalnosti ECT.

Pri hemodinamsko nestabilnem bolniku moramo najprej zagotoviti ustrezen krvni tlak in ustrezno perfuzijo tkiv. Takega bolnika kljub hipernatriemiji zdravimo z infuzijo 0,9% NaCl, ker v primerjavi s 5 % glukozo, ki v 60 % preide v ICT, vsa ostane v ECT.

PRIPOROČENA LITERATURA

Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1581–9.

Halperin ML, Kamel KS, Goldstein MB. Fluid, electrolyte, and acid base physiology. A problem-based approach. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010.

Kveder R. Motnje v presnovi vode in natrija. In: Kandus A, Buturović Ponikvar J, Bren AF, eds. *Nefrologija 2002*. Obravnava motenj elektrolitskega, vodnega in acidobaznega ravnotežja. Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center, 2002: 7–21.

Levine JS, Poduval R. Water homeostasis. In: Murray PT, Brady HR, Hall JB, eds. *Intensive care in nephrology*. 1st ed. London: Taylor and Francis, 2006: 339–62.

Dennen P, Linas S. Hyponatremia. In: Greenberg A, ed. *Primer on kidney disease*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009. p. 60–8.

Parikh C, Berl T. Disorders of water metabolism. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. p. 100–117.

Preston RA. Acid-base, fluids, and electrolytes made ridiculously simple. 2nd ed. Miami: MedMaster Inc, 2011.

Rose BD, Post TW. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.

Verbalis JG. Hyponatremia and hypo-osmolar disorders. In: Greenberg A, ed. *Primer on kidney disease*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009. p. 52–9.

Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2099–112.



MOTNJE V PRESNOVI KALIJA

Janko Kovač

Kako se pri ljudeh vzdržuje ravnovesje kalija, zakaj je pomembno in kaj nanj vpliva?

Kako pogoste so motnje v presnovi kalija?

Kaj je hiperkaliemija in zakaj nastane?

Kakšna je razlika med pravo in lažno hiperkaliemijo?

Kaj hiperkaliemija povzroča?

Kako obravnavamo bolnika s sumom na hiperkaliemijo in kako ukrepamo?

Kdaj bolnika z motnjo v presnovi kalija sprejmemo v bolnišnico?

V telesu odraslega, ki dnevno zaužije okrog 100 mmol kalija (K^+), je približno 3500 mmol K^+ . 98 % se ga nahaja znotraj celic, predvsem v skeletnih mišicah in jetrih, preostalih približno 70 mmol pa v zunajcelični tekočini. Ravnovesje K^+ vzdržujeta dva sistema. Prvi sistem uravnava njegovo izločanje skozi ledvice in črevo (deluje počasi, v nekaj urah), drugi uravnava njegovo prehajanje med zunajcelično in znotrajcelično tekočino (deluje hitro, v nekaj minutah).

Izločanje K^+ iz telesa poteka v večji meri skozi zdrave ledvice, 5–10 % pa skozi črevo. Normalno ledvično delovanje in nemoteni mehanizmi izločanja K^+ zagotavljajo veliko sposobnost povečanja ali zmanjšanja izločanja K^+ ob povečanju ali zmanjšanju vnosa.

Povečevanje izločanja K^+ skozi ledvice je lahko posledica zvišanja nivoja aldosterona ali pa večjega toka seča in povečane vsebnosti Na^+ v kortikalnih zbiralcih. Ob ledvičnem odpovedovanju se lahko izločanje K^+ v še delujočih nefronih postopno za nekajkrat poveča. Zato je pri normalni diurezi kljub ledvičnemu odpovedovanju serumska koncentracija K^+ lahko normalna, če ni drugih vzrokov za nastanek hiperkaliemije. Sočasno se za nekajkrat poveča tudi izločanje K^+ skozi črevo, vendar ta porast pri končni ledvični odpovedi ni zadosten za nadomestitev zmanjšane ledvičnega izločanja K^+ .

Vzdrževanje razlike v koncentraciji K^+ med znotrajcelično in zunajcelično tekočino je po-

membno za vzdrževanje normalne vzdražnosti celične membrane. Večje spremembe v plazemski koncentraciji K^+ zato ogrožajo bolnikovo življenje in spadajo med urgentna stanja.

Vzdrževanje velike koncentracije K^+ v znotrajcelični tekočini in majhne koncentracije K^+ v zunajcelični tekočini je v največji meri odvisno od pravilnega delovanja izmenjevalca $3Na^+ / 2K^+ - ATPaze$ v celični membrani. Premik K^+ v celice pospešijo inzulin in kateholamini, premik K^+ iz celic pa povzročijo presnovna acidoza (zaradi neorganskih kislin), hiperosmolalnost zunajcelične tekočine in blokada receptorjev beta.

Ravnovesje K^+ vzdržujeta dva sistema. Prvi sistem uravnava njegovo izločanje skozi ledvice in črevo, drugi uravnava njegovo prehajanje med zunajcelično in znotrajcelično tekočino.

Premik K^+ v celice pospešijo inzulin in kateholamini, premik K^+ iz celic pa povzročijo presnovna acidoza (zaradi neorganskih kislin), hiperosmolalnost in blokada receptorjev beta.

Pri zdravih ljudeh, ki ne jemljejo zdravil, sta hiperkaliemija in hipokaliemija redki. Ocenjujejo, da se pojavita pri manj kot 1 %. Mnogo pogostejši sta omenjeni stanji pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki se vpletajo v mehanizme

vzdrževanja normalnega ravnovesja K⁺. Hiperkalemijo lahko ugotovimo pri polovici bolnikov, zdravljenih s tiazidnimi diuretiki ali diuretiki zanke. Sodobne kombinacije zdravil za zdravljenje srčno-žilnih bolezni (zaviralci ACE, antagonisti angiotenzinskih receptorjev II, blokatorji receptorjev beta ter spironolakton) pa postajajo poleg nesteroidnih antirevmatikov vse pogostejši razlog za hiperkalemijo.

Sodobne kombinacije zdravil za zdravljenje srčno-žilnih bolezni postajajo vse pogostejši razlog za hiperkalemijo.

HIPERKALIEMIJA

Hiperkalemija je stanje povečane serumske koncentracije K⁺ (več kot 5,5 mmol/l).

Poleg prave hiperkalemije obstaja tudi lažna (pseudohiperkalemija). Vzrok za lažno hiperkalemijo je mehanska hemoliza krvnega vzorca

(nastane med jemanjem krvnega vzorca ali po njem, najpogosteje ob uporabi tankih igel ali ob hitri aspiraciji krvi). Redko lahko ugotovimo lažno hiperkalemijo tudi pri hudi levkocitozi ali trombocitozi.

Pravo hiperkalemijo povzroči masivno prehajanje K⁺ iz znotrajcelične v zunajcelično tekočino ali pa pozitivna bilanca K⁺. Ta je najpogosteje posledica zmanjšanega izločanja K⁺ skozi ledvice. Običajno je z nastankom hiperkalemije povezanih več sočasnih vzrokov. Tabela 1 prikazuje vzroke za nastanek hiperkalemije.

Hiperkalemija je stanje povečane serumske koncentracije K⁺ (več kot 5,5 mmol/l). Pravo hiperkalemijo povzroči masivno prehajanje K⁺ iz znotrajcelične v zunajcelično tekočino ali pa pozitivna bilanca K⁺

Najnevarnejše posledice hiperkalemije so motnje srčnega ritma.

Tabela 1. Vzroki nastanka hiperkalemije (z * so označena pogostejša stanja).

POVEČAN VNOS K⁺*
- kalijevi nadomestki* - dieta* - transfuzija eritrocitov - kalijev penicilin G
ZMANJŠANO LEDVIČNO IZLOČANJE ALI ODSTRANJEVANJE
- ledvična odpoved* - hipoaldosteronizem* - zdravila* (spironolakton, zaviralci konvertaze, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidni antirevmatiki, triamteren, amilorid, ciklosporin, takrolimus, trimetoprim, heparin, pentamidin) - neučinkovita hemodializa
PREMIK IZ ZNOTRAJCELIČNEGA V ZUNAJCELIČNI PROSTOR*
- hiperglikemija* (hiperosmolarnost zunajcelične tekočine) - presnovna acidoza (zaradi neorganskih kislin) - zdravila (blokatorji receptorjev beta in blokatorji receptorjev alfa, digoksin, suksinilholin) - stradanje - rabdomioliza - masivna hemoliza - ishemija okončin - sindrom hitre razgradnje tumorja - družinska periodična hiperkaliemična ohromelost - lažna hiperkalemija (pseudohiperkalemija)*

Vsako koncentracijo serumskega K^+ , večjo od 6,5 mmol/l, ali pojav tipičnih sprememb v EKG imenujemo ogrožajoča hiperkaliemija. Ogrožajoča hiperkaliemija lahko poteka povsem brez simptomov.

Klinična slika hiperkaliemije

Najnevarnejše posledice hiperkaliemije so motnje srčnega ritma. Na to opozarjajo spremembe v EKG: pojav koničastih valov T, zniževanje in izginjanje valov P, razširitev kompleksa QRS (slika 1) in pojav t.i. sinusnih valov (zlitje širokega QRS kompleksa z valom T). Vsako vrednost serumskega K^+ , večjo od 6,5 mmol/l, ali pojav tipičnih sprememb v EKG imenujemo *ogrožajoča hiperkaliemija*, ki predstavlja nujno stanje in zahteva takojšnje ukrepanje. Sicer lahko kardakoli nastopijo ogrožajoče motnje srčnega ritma, kot so prekatno migetanje ali zastoj.

Ogrožajoča hiperkaliemija lahko poteka povsem brez simptomov, lahko pa poleg sprememb v EKG nastopijo še nevrološki simptomi, kot so mišična oslabeledost in parestezije. Ohlapna ohromelost se najprej razvije na spodnjih udih in se zatem razširi še na trup in zgornje ude. Mišična oslabeledost se po navadi pojavi šele pri povečanju koncentracije K^+ nad 8 mmol/l.

Diagnoza hiperkaliemije

Vzrok za nastanek hiperkaliemije lahko ugotovimo že z anamnezo. V dodatno pomoč pri iskanju vzroka je tudi klinični pregled, pri katerem lahko ugotovimo dehidracijo oziroma hipovolemijo ali edeme. Nujna preiskava je EKG, ki nas opozori na grozeče motnje srčnega ritma.

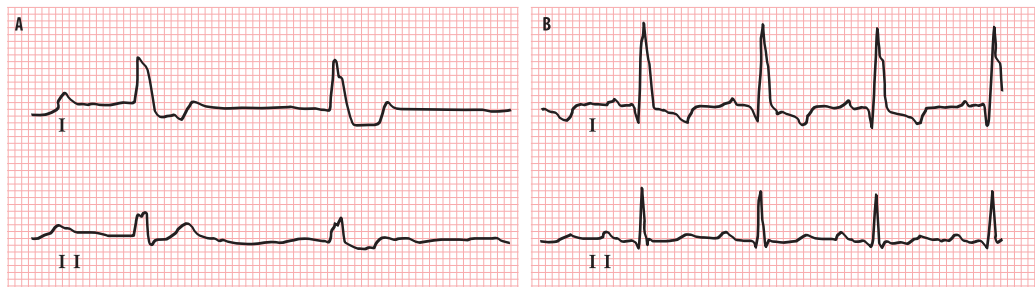
Izmed laboratorijskih preiskav je treba poleg določitve serumske ali plazemske koncentracije K^+ določiti vsaj še pH arterijske krvi in serumske koncentracije kreatinina, sečnine, glukoze, Na^+ , Ca^{2+} in bikarbonata. Transtubulni gradient kalija (TTKG) predstavlja semikvantitativen urinski indeks procesa izločanja K^+ v ledvicah in se ga izračuna kot razmerje med koncentracijo K^+ v seču na koncu kortikalnih zbiralcev, ki so sicer mesto izločanja kalija v seč, in koncentracijo K^+ v venski krvi. Določitev je smiselna le ob izpolnjevanju dveh pogojev, in sicer, da je osmolalnost seča višja od osmolalnosti seruma in da je z litrom seča izločeno vsaj 25 mmol Na^+ . TTKG izračunamo iz koncentracije K^+ in osmolalnosti v serumu (S) in seču (U):

$$TTKG = \frac{U\text{-kalij} / S\text{-kalij}}{U\text{-osmolalnost} / S\text{-osmolalnost}}$$

Pri zdravih ljudeh znaša TTKG od 8 do 9. Pri obremenitvi s K^+ znaša TTKG več kot 11. Vrednost pod 7 in še posebno pod 5 je pri hiperkaliemiji značilna za hipoaldosteronizem. Če gre za zmanjšanje efektivnega cirkulirajučega volumna (npr. pri srčnem popuščanju), pri čemer je izločanje aldosterona tipično pospešeno, znaša vrednost TTKG več kot 7.

Na lažno hiperkaliemijo lahko posumimo le, kadar anamnestično in s kliničnim pregledom ne najdemo stanja, sumljivih za nastanek prave hiperkaliemije, in v EKG ni zanj nobenih značilnih sprememb.

EKG nas opozori na grozeče motnje srčnega ritma.



Slika 1. EKG ob hiperkaliemiji (A) in po korekciji hiperkaliemije (B).

Zdravljenje hiperkaliemije

Blaga hiperkaliemija. Če je ugotovljena vrednost $K^+ < 6,5$ mmol/l in ob tem ni značilnih znakov v EKG, to ne predstavlja nujnega stanja. V teh primerih za zdravljenje večinoma zadošča prekinitev vzroka za nastanek hiperkaliemije ter preprečevanje ponovitve (npr. ukinitve zdravil, ki se vpletajo v vzdrževanje ravnovesja K^+).

Ogrožajoča hiperkaliemija. Zdravljenje ogrožujoče hiperkaliemije poteka v treh korakih, kar prikazuje tabela 2.

Prvi korak je preprečevanje učinka K^+ na srce z intravenskim dajanjem kalcijevih preparatov.

Drugi korak je spodbuda premika K^+ v znotraj-celični prostor, kar neposredno zmanjša plazemsko koncentracijo K^+ . To najučinkoviteje in najvarneje dosežemo z intravenskim dajanjem insulina v bolusnem odmerku.

Tabela 2. Trije koraki nujnega zdravljenja ogrožajoče hiperkaliemije.

1. korak: preprečevanje učinka K^+ na srce intravensko dajanje kalcija - kalcijev glukonat ali kalcijev klorid, najhitreje 2 mmol v minuti, dokler spremembe v EKG ne minejo - običajno zadošča 10–30 ml 10 % kalcijevega glukonata ali 2–6 mmol $CaCl_2$ - učinek je hiter, a traja le 30–60 minut
2. korak: premik K^+ v celice kratko delujoči inzulin - 8–10 enot i.v. (bolusni odmerek) - delovati začne v 10–20 minutah in traja 4–6 ur - zaplet je lahko hipoglikemija; če je serumska koncentracija glukoze < 14 mmol/l, je treba dodati i.v. še bolus 50 ml 50 % (40 %) glukoze, čemur naj sledi trajna infuzija 5 % glukoze 100 ml/h - hiperglikemičnemu bolniku damo le inzulin - pri neurgentnem zdravljenju lahko dajemo inzulin 2,5 mE/kg/min; 20 % raztopino glukoze s hitrostjo 5 mg/kg/min - glukoze brez insulina ne damo nikoli! beta agonisti - inhalacija 10–20 mg albuterola v 10 minutah - učinkovit odmerek je 2–8-krat večji od običajnega odmerka za inhalacijo ter 50–100-krat večji od običajnega odmerka v spreju - učinek se pojavi v 30 minutah in traja 2–4 ure - učinek je aditiven učinku insulina - stranski učinek je tahikardija - pri vsaj 20 % bolnikov ukrep ni učinkovit - pri nas zaradi nezanesljivosti terapije agonistov beta ne uporabljamo natrijev bikarbonat - indiciran le pri zelo hudi presnovni acidozi (serumska koncentracija $HCO_3^- < 10$ mmol/l) za njeno popravo
3. korak: odstranjevanje K^+ iz telesa hemodializa - je najhitrejši način odstranjevanja K^+ in terapija izbora pri ledvični odpovedi kationska izmenjevalna smola - polistiren sulfonat 1 g veže in vivo 0,6–0,7 mmol K^+ - oralno dajemo 20–40 g na 4–8 ur, v klizmi pa po poprejšnji čistilni klizmi 40–100 g - učinek se pokaže v 1–2 urah in traja 4–6 ur - sočasna uporaba odvajala prepreči morebitno zaprtje in pospeši prehod smole v debelo črevo, kjer se veže največ K^+ diuretiki zanke in tekočina - pospešena diureza (počasen, a učinkovit ukrep ob zadostno ohranjeni glomerulni filtraciji).

Tretji korak je odstranjevanje odvečnega K^+ iz telesa. Če se ta korak izpusti, se bo plazemska koncentracija K^+ po izžvenetju učinkov prvih dveh korakov ponovno povečala do ogrožajoče hiperkaliemije.

Nujnemu zdravljenju obvezno sledijo še dolgoročni ukrepi v smislu natančne opredelitve vzroka nastanka hiperkaliemije in drugih dejavnikov, ki k temu prispevajo, ter njihovo preprečevanje.

Ogrožajoča hiperkaliemija je opredeljena kot nujno stanje in je ob njeni ugotovitvi zmeraj potrebna hospitalizacija. Do poprave ogrožajoče hiperkaliemije je treba bolnika hospitalizirati in zdraviti v enoti, kjer je omogočen nepretrgan EKG nadzor in nepretrgan nadzor življenjskih funkcij.

Blaga hiperkaliemija pogosto spremlja nek drug zaplet pri kroničnem bolniku (npr. okužba pri bolniku s kroničnim srčnim ali ledvičnim popuščanjem), zato je pogosto to tisti dejavnik, ki opredeljuje potrebo po bolnišničnem zdravljenju.

Zdravljenje ogrožajoče hiperkaliemije poteka v treh korakih: prvi korak je preprečevanje učinka K^+ na srce, drugi korak je spodbuda premika K^+ v znotrajcelični prostor, tretji korak je odstranjevanje odvečnega K^+ iz telesa.

Do poprave ogrožajoče hiperkaliemije je potreben nepretrgan nadzor EKG in nepretrgan nadzor življenjskih funkcij.

HIPOKALIEMIJA

Hipokaliemija je vsako stanje zmanjšane koncentracije K^+ pod 3,8 mmol/l.

Pseudohipokaliemija je v nasprotju s psevdohiperkaliemijo zelo redko stanje. Je posledica presnovno aktivnih celic v vzorcu odvzete krvi, bolnik pa ima normalno koncentracijo K^+ v plazmi (npr. pri akutni levkemiji z zelo velikim številom levkocitov, če vzorec krvi dalj časa stoji na sobni temperaturi).

Vzroke hipokaliemije lahko delimo na neledvične in ledvične. Med neledvične spadajo pre-

majhen vnos K^+ v telo, izgube iz telesa in premik K^+ iz zunajcelične v znotrajcelično tekočino.

Vzrokov izgubljanja K^+ s sečem (ledvični vzroki) je več. Najpogostejše gre za posledice zdravljenja z diuretiki zanke in tiazidnimi diuretiki ali pa za hiperaldosteronizem (primarni ali sekundarni). Nenormalnosti delovanja ledvičnih tubulov so redkeje (npr. Bartterjev sindrom). Vzroke nastanka hipokaliemije prikazuje tabela 3.

Hipokaliemija je vsako stanje zmanjšane serumske koncentracije K^+ pod 3,8 mmol/l. Vzroke hipokaliemije lahko delimo na neledvične in ledvične.

Klinična slika hipokaliemije

Hipokaliemija povzroči motnje v delovanju srca, kar se najprej kaže s spremembami v EKG (nižanje spojnice ST in vala T, pojav vala U ter nastanek motenj ritma in prevajanja). Najnevarnejši zapleti hude hipokaliemije (koncentracija $K^+ < 3,0$ mmol/l) so prekatne motnje srčnega ritma. Te so pogostejše oziroma nevarnejše pri bolnem srcu ter še posebno ob jemanju preparatov digitalisa. Poleg motenj v delovanju srca so lahko prisotni še drugi simptomi in znaki, npr. oslabelost skeletnega mišičja do ohromelosti, kar lahko v skrajni obliki povzroči tudi zastoj dihanja. Zmanjšana krčljivost gladkega mišičja je lahko vzrok ileusa ali zastoja seča. Redko se pojavi rabdomioliza. Motena je lahko toleranca za glukozo. Pojavi se lahko motna koncentracijska sposobnost distalnega nefrona, zaradi česar se razvije blag nefrogeni diabetes insipidus.

Najnevarnejši zapleti hude hipokaliemije (koncentracija $K^+ < 3,0$ mmol/l) so prekatne motnje srčnega ritma. Hipokaliemija najbolj ogroža srčne bolnike, še posebno ob jemanju preparatov digitalisa.

Diagnoza hipokaliemije

Poleg EKG in določitve serumske ali plazemske koncentracije K^+ je treba opraviti še laboratorijske določitve pH arterijske krvi, serumske ali plazemske koncentracije kreatinina, sečnine, glu-

Tabela 3. Vzroki hipokaliemije (z * so označena pogostejša stanja).

neledvični vzroki
premajhen vnos s hrano ali s parenteralnim zdravljenjem bruhanje* driska* znojenje hemodializa in plazmafereza
hipokaliemija zaradi izgub K^+ s sečem
diuretiki druga zdravila (amfotericin B, penicilini, aminoglikozidi) osmotska diureza hipokaliemija z arterijsko hipertenzijo - primarni aldosteronizem - z glukokortikoidi ozdravljiva arterijska hipertenzija - maligna arterijska hipertenzija - renovaskularna arterijska hipertenzija - renin secernirajoči tumorji - primarna arterijska hipertenzija, zdravljena z diuretiki* - Liddleov sindrom - pomanjkanje 11 beta-hidroksisteroidne dehidrogenaze (prirojeno, pridobljeno: uživanje sladiča, nekaterih francoskih vin in žvečenje tobaka) - prirojena hiperplazija nadledvičnic hipokaliemija ob normalnem krvnem tlaku - distalna ledvična tubulna acidoza (tip I) - proksimalna ledvična tubulna acidoza (tip II) - Bartterjev sindrom - Gitelmanov sindrom - hipomagneziemija (cisplatin, etanol, diuretiki)
hipokaliemija zaradi premika K^+ v celice
zdravljenje z inzulinom zvišanje zunajceličnega pH beta-adrenergična aktivnost (zdravljenje s kateholamini, akutni stres, zdravljenje astme)* družinska periodična hipokaliemična ohromelost tirotoksična hipokaliemična ohromelost hipotermija hitra proliferacija celic (limfomi, zdravljenje megaloblastne anemije)

koze, Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} in bikarbonata ter osmolalnost seruma. Izmed laboratorijskih preiskav seča je treba določiti koncentracije K^+ , Na^+ ter Cl^- v seču in pH ter osmolalnost seča. Za nadaljnje zdravljenje je treba določiti vsaj še količino K^+ v enodnevnem seču. Ob sumu na rabdomiolizo je treba določiti koncentraciji mioglobina in kreatin kinaze v serumu ter pH seča.

V anamnezi poskusimo časovno opredeliti pojav in trajanje hipokaliemije, prisotnost značilnih simptomov, jemanje zdravil in dietne značilnosti, prisotnost povečanega krvnega tlaka ter mo-

rebitne bolezni prebavil ali ledvic. V družinski anamnezi je treba preveriti pojavljanje znanih spontanah hipokaliemij.

Arterijska hipertenzija. Ob arterijski hipertenziji je lahko hipokaliemija posledica čezmerne aktivnosti mineralokortikoidov, lahko pa gre za stranski učinek zdravljenja arterijske hipertenzije z diuretiki. Hipokaliemija pri bolniku z normalnim arterijskim tlakom je najverjetneje posledica izgubljanja kalija skozi prebavila, redkeje pa gre za primarno ledvično izgubljanje kalija.

Acidobazni status. Hipokaliemijo zaradi mnogih skupnih vzrokov najpogosteje spremlja presnovna alkalozna. Pri kombinaciji hipokaliemije in acidoze moramo pomisliti na ledvično tubulno acidozo, izključiti pa je treba seveda tudi diabetično ketoacidozo.

Testi za ločevanje med ledvičnimi in neledvičnimi vzroki za hipokaliemijo

Najenostavnejša je določitev koncentracije K^+ v enkratnem vzorcu seča. Ob vrednosti koncentracije K^+ v seču pod 20 mmol/l so verjetnejši neledvični vzroki hipokaliemije, ob vrednosti koncentracije K^+ v seču nad 40 mmol/l pa so verjetnejši ledvični vzroki hipokaliemije.

Natančnejša, prav tako enostavna, a zamudnejša je določitev izločanja kalija v 24-urnem seču. Če je ob hipokaliemiji s sečem dnevno izločeno vsaj 100 mmol Na^+ , je primeren odgovor ledvic izločanje K^+ , ki je manjše od 15 mmol na dan. Večje izgubljanje K^+ s sečem nakazuje neadekvaten odgovor ledvic na hipokaliemijo.

Transtubulni gradient kalija (TTKG) predstavlja semikvantitativen urinski indeks procesa izločanja K^+ v ledvicah in se ga izračuna kot razmerje med koncentracijo K^+ v seču na koncu kortikalnih zbiralc, ki so sicer mesto izločanja kalija v seč, in koncentracijo K^+ v venski krvi. Določitev je smiselna le ob izpolnjevanju dveh pogojev, in sicer:

- da je osmolalnost seča višja od osmolalnosti seruma in
- da je z litrom seča izločeno vsaj 25 mmol Na^+ .

Pri ledvičnem izgubljanju K^+ pričakujemo $TTKG > 10$, pri neledvičnem izgubljanju K^+ pa pričakujemo $TTKG < 2$. Izračunamo ga iz koncentracije K^+ in osmolalnosti seruma (S) in seča (U).

$$TTKG = \frac{U\text{-kalij} / S\text{-kalij}}{U\text{-osmolalnost} / S\text{-osmolalnost}}$$

Pri diferencialni diagnostiki vzrokov hipokaliemije je lahko v pomoč tudi koncentracija Cl^- v seču. Vrednost pod 25 mmol/l je značilna za hipovolemična stanja, vrednost nad 40 mmol/l pa za učinek diuretika. V nadaljnji diferencialni diagnostiki opravimo še neinvazivne in invazivne

teste za oceno osi renin-angiotenzin-aldosteron, slikovne metode za oceno ledvičnih arterij in toksikološki dokaz diuretikov v seču.

Hipokaliemija pri bolniku z normalnim arterijskim tlakom je najverjetneje posledica izgubljanja kalija skozi prebavila.

Hipokaliemijo najpogosteje spremlja presnovna alkalozna.

Ob hipokaliemiji je primeren odgovor ledvic izločanje, manjše od 15 mmol K^+ v 24 urah.

Zdravljenje hipokaliemije

Pri zdravljenju hipokaliemije moramo biti ves čas pozorni na odpravljanje vzrokov in preprečevanje ponovitve.

Hitro popravo hipokaliemije dosežemo z oralnim ali intravenskim dajanjem kalijevih soli. Kalijeve soli je varneje dajati oralno, saj lahko prehitre spremembe K^+ v plazmi povzročijo motnje srčnega ritma ali prevajanja. Potrebno količino dodanega K^+ za želeno popravo hipokaliemije je težko oceniti, saj stopnja hipokaliemije ne predstavlja količine manjkajočega K^+ v telesu. Groba ocena je, da zmanjšanje serumske koncentracije K^+ s 4 mmol/l na 3 mmol/l predstavlja zmanjšanje količine K^+ v telesu za 100–200 mmol, vsako nadaljnje zmanjšanje serumske koncentracije K^+ za 1 mmol/l pa predstavlja dodatno zmanjšanje količine K^+ v telesu za 200–400 mmol. Zato je varneje dajati K^+ v več manjših odmerkih in pogosteje nadzirati njegovo serumsko koncentracijo. Hipokaliemijo najučinkoviteje popravimo z dajanjem kalijevega klorida, ob sočasni presnovni acidozi je zdravilo izbora kalijev citrat, ob sočasni hipofosfatemiji pa kalijev fosfat.

Posamezni oralni odmerki naj ne bi presegali 40 mmol kalijevih soli, kar se lahko po potrebi na 4–6 ur ponovi.

Intravensko, brez neprekinjenega nadzora EKG ni varno dajati K^+ hitreje kot 10 mmol/h. Ob neprekinjenem nadzoru EKG K^+ običajno nadomeščamo s hitrostjo 10–30 mmol/h in le v nujnih stanjih (npr. ohromelost dihalnega mišičja in sočasna zastrupitev z digitalisom) lahko krajši

čas dajemo K^+ hitreje (največ 40–60 mmol/h), bolnika pa opazujemo v enoti intenzivne terapije.

Intravensko dajanje je vedno potrebno:

- pri hipokaliemiji s serumsko koncentracijo K^+ , manjšo od 3,0 mmol/l,
- pri simptomatski hipokaliemiji in
- pri bolnikih, ki K^+ ne morejo jemati oralno (npr. pri bruhanju ali karenci).

Serumsko koncentracijo K^+ je treba ob hitrem intravenskem dodajanju preverjati na 1–3 ure. Infuzijske raztopine s koncentracijo K^+ , večjo od 60 mmol/l, dajemo le v široke centralne vene, najvarneje v femoralno veno, v periferne vene pa dajemo le raztopine z dodatkom kalijevih soli s koncentracijo največ 30–40 mmol/l. KCl običajno dodajamo fiziološki raztopini, saj je poprava hipokaliemije z raztopinami glukoze zaradi posledičnega endogenega izločanja inzulina manj učinkovita.

Hipokaliemijo pogosto spremlja hipomagneziemija. Hipomagneziemija povzroča izgubljanje K^+ s sečem in skozi črevo, zato jo je nujno treba popraviti, sicer je lahko zdravljenje hipokaliemije neučinkovito.

Med zapleti zdravljenja hipokaliemije sta najpogostejša hiperkaliemija (čezmerna poprava hipokaliemije) in presnovna alkalozna (ob uporabi tablet kalijevega citrata; citrat se v jetrih hitro presnavlja v bikarbonat).

Kadar ugotovimo kronično stanje, povezano z izgubljanjem K^+ , bolniku svetujemo uživanje hranil, bogatih s K^+ (sadje, zelenjava itn.). Včasih je potrebno dolgoročno dodajanje kalijevih soli v obliki tablet, včasih pa svetujemo tudi jemanje spironolaktona.

Sprejem v bolnišnico je zmeraj potreben pri bolnikih, ki potrebujejo intravensko zdravljenje hipokaliemije. Prav tako je v bolnišnico smiselno sprejeti tiste bolnike z asimptomatsko hipokaliemijo, ki jih hipokaliemija močneje ogroža oziroma se zanje priporoča agresivnejše zdravljenje (npr. hipertonični, srčni bolniki oz. bolniki z velikim tveganjem za bolezni srca).

Pri zdravljenju hipokaliemije moramo biti ves čas pozorni na odpravljanje vzrokov in preprečevanje ponovitve.

Potrebno količino dodanega K^+ za zeleno popravo hipokaliemije je težko oceniti, saj stopnja hipokaliemije ne predstavlja količine manjkajočega K^+ v telesu.

Hipokaliemijo najučinkoviteje popravimo z dajanjem kalijevega klorida.

Intravensko ni varno dajati K^+ brez neprekinjenega EKG nadzora hitreje kot 10 mmol/h.

Intravensko dajanje K^+ je vedno potrebno pri hipokaliemiji s serumsko koncentracijo K^+ , manjšo od 3,0 mmol/l, pri simptomatski hipokaliemiji in pri bolnikih, ki K^+ ne morejo jemati oralno.

Infuzijske raztopine z veliko koncentracijo K^+ dajemo najvarneje v femoralno veno.

KCl običajno dodajamo fiziološki raztopini.

Hipokaliemijo pogosto spremlja hipomagneziemija.

Med zapleti zdravljenja hipokaliemije sta najpogostejša hiperkaliemija in presnovna alkalozna.

OPOZORILA

- Pri sumu na motnjo v presnovi K^+ zmeraj preverimo, ali so prisotni značilni vzroki, simptomi in znaki.
- Motnja v presnovi K^+ je lahko prisotna brez simptomov, bolnikovo življenje pa je vseeno ogroženo.
- Ukrepanje pri bolniku z motnjo v presnovi K^+ je odvisno od stopnje ogroženosti.
- Poleg poprave motnje v presnovi K^+ je treba zmeraj opredeliti in odstraniti vzroke za njen nastanek.
- Pri dializnem bolniku že anamnestični podatki in znaki hiperkaliemije (spremembe v EKG, mišična oslabelost) upravičijo intravensko terapijo s kalcijem.
- Hipokaliemijo pogosto spremlja hipomagneziemija.
- Pri zdravljenju vseh kroničnih bolnikov je potrebno natančno oceniti stopnjo napredova-

nja kroničnih bolezni ter kritično presoditi indikacije za vsa zdravila, saj sta nekritično predpisovanje in nenadzorovano jemanje zdravil

vse pogostejša vzroka ogrožajočih motenj presnove kalija.

PRIPOROČENA LITERATURA

Denker BM. Renal pathophysiology. The essentials. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007. p. 175–97.

Hellman RN. Disorders of potassium metabolism. In: Molitoris BA, ed. Critical care nephrology. London: Remedica, 2005: 91–104.

Kone CB. Hypokalemia. In: DuBose TD, Hamm LL, eds. Acid-base and electrolyte disorders: A companion to Brenner & Rector's The kidney. Philadelphia: Saunders, 2002. p. 381–93.

Kovač J, Kandus A. Motnje v presnovi kalija. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D et al, eds. Interna medicina. 4th ed. Ljubljana: Littera picta, 2011. p. 57–81.

Rennke HG, Denker BM. Disorders of potassium metabolism. In: Rennke HG, Denker BM, eds. Renal pathophysiology. The essentials. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. p. 175–97.

Topf JM, Asplin JR. Disorders of potassium homeostasis. In: Murray PT, Brady HR, Hall JB, eds. Intensive care in nephrology. London: Taylor and Francis, 2006. p. 363–82.

Weiner ID, Wingo CS. Hyperkalemia. In: DuBose TD, Hamm LL, eds. Acid-base and electrolyte disorders: A companion to Brenner & Rector's The kidney. Philadelphia: Saunders, 2002. p. 395–412.



MOTNJE V PRESNOVI KALCIJA, FOSFATA IN MAGNEZIJA

Gregor Mlinšek, Jernej Pajek

Kakšne so normalne vrednosti serumskega kalcija, fosfata in magnezija in pri katerih koncentracijah postanejo motnje klinično pomembne?

Kateri način določanja serumskega kalcija je najnatančnejši in zakaj?

Kateri simptomi in znaki so značilni za hipo-/hiperkalcemijo, hipo-/hiperfosfatemijo in hipo-/hipermagneziemijo?

Kaj so najpogostejši razlogi za nastanek navedenih elektrolitskih motenj?

Kakšen je nabor preiskav za opredelitev vzroka navedenih elektrolitskih motenj?

V katerih primerih motenega metabolizma kalcija, fosfata in magnezija potrebujejo bolniki takojšnje zdravljenje in hospitalizacijo?

Kakšni so osnovni principi njihovega zdravljenja?

Na kaj moramo biti pozorni pri aplikaciji intravenskih preparatov kalcija?

MOTNJE V METABOLIZMU KALCIJA

Večina kalcija v telesu je vezana v kosteh v obliki hidroksiapatita $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Preostali del, okoli en odstotek, je v znotraj- in zunajceličnem prostoru v obliki vezanega (neioniziranega) ali prostega (ioniziranega, iCa) kalcija. Kalcij ima pomembno vlogo pri krčenju mišic, celičnem signaliziranju in v procesu strjevanja krvi. Ionizirano serumsko koncentracijo kalcija natančno uravnavajo predvsem hormoni parathormon (PTH), kalcitriol (1,25-OHD₃) in kalcitonin, ki regulirajo absorpcijo kalcija iz črevesja, izločanje v seč in metabolizem kalcija v kosteh.

Normalna celokupna koncentracija kalcija v serumu je 2,1–2,6 mmol/l. Približno 40 % serumskega kalcija je vezanega na proteine (predvsem albumin, a tudi na globuline in paraproteine), 10–15 % pa na anione (hidrogenkarbonat, laktat, sulfat, fosfat, citrat). Preostali kalcij je fiziološko aktiven v obliki prostega ioniziranega kalcija (iCa), katerega normalna koncentracija je 1,12–1,23 mmol/l. Na koncentracijo ioniziranega kalcija vpliva tudi acidobazno stanje. Alkalozna povzroča hipokalcemijo, medtem ko acidoza hiperkalcemijo. Upad pH za 0,1 poveča ioniziran kalcij za 0,05 mmol/l.

Spremembe v koncentraciji proteinov oziroma albumina v plazmi istoznačno vplivajo na koncentracijo celokupnega kalcija, kar pa ne vpliva na koncentracijo ioniziranega kalcija. Za vsakih 5 g/l albumina pod (oz. nad) 40 g/l se koncentracija celokupnega kalcija zmanjša (oz. poveča) za 0,1 mmol/l. Ali prevedeno v formulo:

$$\text{korigirani Ca}^{2+} \text{ (mmol/l)} = \text{celokupni S-Ca}^{2+} \text{ (mmol/l)} + 0,02 \times [\text{normalen S-albumin (g/l)} - \text{bolnikov S-albumin (g/l)}]$$

Okrajšave: S- serumski.

Za normalno koncentracijo albumina vzamemo 40 g/l. Kljub uporabi formul za izračun korigirane vrednosti kalcija glede na koncentracijo albumina in pH je zaradi nezadostne zanesljivosti najbolje izmeriti še koncentracijo ioniziranega kalcija.

Kalcij se v serumu veže na albumin in druge beljakovine, na razne anione, poleg tega pa na njegovo koncentracijo vpliva tudi acidobazno stanje. Zaradi tega je koristna določitev ioniziranega kalcija.

HIPOKALCIEMIJA

Klinično pomembno hipokalcemijo predstavlja zmanjšanje iCa pod 1,12 mmol/l. Pogosta je pri bolnikih v intenzivnih enotah in je pri njih povezana s povečano smrtnostjo. Kadar je akutno nastala, je pogosto posledica hiperventilacije in posledične respiracijske alkalozе.

Kadar izmerimo znižano serumsko vrednost kalcija, zlasti če merimo celokupni serumski kalcij, je treba opredeliti, ali gre za pravo ali lažno hipokalcemijo. O pravi hipokalcemiji govorimo, ko v plazmi izmerimo zmanjšano koncentracijo ioniziranega kalcija, o lažni oziroma psevdohipokalcemiji pa, ko ob zmanjšanem celokupnem serumskem kalciju ionizirana koncentracija kalcija v plazmi v resnici ni zmanjšana. Psevdohipokalcemijo pogosto izmerimo pri kliničnih stanjih, kjer je prisotna hipoalbuminemija. V tem primeru je korigirana vrednost kalcija normalna. Redkejši razlog za psevdohipokalcemijo je napaka v laboratorijskem določanju kalcija, kadar serumski kalcij merimo nekaj ur po aplikaciji kontrastnega sredstva gadolinija, saj le-ta moti kolorimetrično določitev koncentracije kalcija. Učinek gadolinija hitro izzveni, saj se izloča s sečem.

Vzročni mehanizmi

Hipokalcemija nastopi, ko se kalcij zaradi slabe reabsorpcije v prebavilih, izgube v seču in nalažanja v kosteh iz plazme izgublja hitreje, kot v plazmo doteka. Za to je lahko odgovorna motena absorpcija iz prebavil, motena reabsorpcija v ledvicah ali motnja v izplavljanju iz kosti. Upoštevati je treba tudi odlaganje kalcija v tkivih oziroma nastanek kompleksov v plazmi. Vzroke hipokalcemije prikazuje tabela 1.

Glavni vzroki za hipokalcemijo so pomanjkanje vitamina D in njegovih učinkov, hipoparatiroidizem, odlaganje kalcija v tkivih in tvorba kompleksov v plazmi ter iatrogeni razlogi.

Zmanjšan vstop kalcija v kri. Prisoten je predvsem pri hipoparatiroidizmu ali pri pomanjkanju vitamina D (tabela 1). Pri hipoparatiroidizmu je povečano tudi ledvično izgubljanje kalcija. Po-

sledica stanj s hipoparatiroidizmom je hipokalcemija, ki je v povezavi s hiperfosfatemijo. Posledica stanj s pomanjkanjem vitamina D je hipokalcemija v povezavi s hipofosfatemijo.

Hipomagneziemija zmanjša občutljivost organov na PTH, če je hujša, pa zavira tudi izločanje PTH. To velja tudi za zelo povečano koncentracijo magnezija (nad 2,5 mmol/l).

Nefrotski sindrom je pogost vzrok zmanjšanja celokupnega kalcija (zaradi hipoalbuminemije), zmanjšanje iCa pa je možno zaradi izgube 25-OHD₃ v seču.

Hipokalcemija pri hudo bolnih bolnikih v intenzivnih enotah je pogosto prisotna pri septičnih bolnikih s po Gramu negativno sepsa ali pri hudih opeklinah. Vzroki so okvarjeno izločanje PTH, pomanjkljivo nastajanje 1,25-OHD₃ in odpornost organov na PTH. Če je hkrati prisotna še ledvična odpoved, je pogostost še večja (pomanjkanje 1,25-OHD₃ in zvečane vrednosti fosfata).

Izguba kalcija iz krvi. Nastane zaradi zunajžilnega odlaganja ali znotrajžilne vezave.

Zunajžilno odlaganje kalcija. Akutno povečanje koncentracije fosfata povzroči odlaganje kalcijevega fosfata v mehkih tkivih (npr. sindrom tumorske lize, rabdomioliza).

Sindrom lačnih kosti označuje hipokalcemijo, ki se razvije po odstranitvi obščitnic pri terciarnem ali primarnem hiperparatiroidizmu zaradi močne osteoplastične aktivnosti in pospešene mineralizacije osteoida. Razlog je v naglem in obsežnem zmanjšanju učinkov parathormona (PTH). Priдруžena je lahko hipomagneziemija in hipokalcemija, traja pa lahko več mesecev.

Odlaganje kalcija v kosteh je prisotno tudi pri osteoplastičnih metastazah.

Zvečanje serumske lipaze pri pankreatitisu prispeva k povečanju prostih maščobnih kislin, ki se vežejo s kalcijem in odlagajo v trebušni votlini ter retroperitonealno.

Znotrajžilna vezava kalcija. Povečanje pH ali vezava z anioni lahko akutno zmanjšajo koncentracijo iCa. Hiperventilacija povzroči zaradi respiracijske alkalozе povečano vezavo kalcija na beljakovine in zmanjšanje koncentracije iCa ob ne-

Tabela 1. Vzroki hipokalcemije.

pomanjkanje vitamina D ali njegovih učinkov
pomanjkanje holekalciferola (nehidroksilirana oblika vitamina D) - premajhen vnos s hrano - premajhna izpostavitve soncu - premajhna absorpcija (intestinalna malabsorpcija Ca^{2+}, po gastrektomiji) zmanjšan nastanek ali pomanjkanje kalcidiola (25-OHD₃) - jetrne bolezni (primarna biliarna ciroza) - nefrotski sindrom (zaradi izgube vezavnega proteina za 25-OHD₃ v seču) pomanjkanje kalcitriola (1,25-OHD₃) - kronična ledvična bolezen - od vitamina D odvisen rahitis tip 1 odpornost na kalcitriol - od vitamina D odvisen rahitis tip 2
hipoparatiroidizem
prirojeni hipoparatiroidizem - diGeorge sindrom družinska oblika z adrenalno insuficienco (poliglandularni avtoimuni sindrom) pridobljeni hipoparatiroidizem - neoplastična infiltracija - kirurška odstranitev obščitnic - radioterapija obščitnic - infiltracija obščitnic: amiloidoza, hemokromatoza, Wilsonova bolezen - granulomatozne bolezni - hipomagneziemija - presnovna alkaloz - perniciozna anemija - adrenalna insuficienca odpornost na PTH - psevdohipoparatiroidizem (Albrightova hereditarna osteodistrofija)
odlaganje v tkivih/tvorba kompleksov v plazmi
- infuzija citrata (tudi transfuzije) - laktat - EDTA - foskarnet - akutni pankreatitis (precipitacija kalcijevih soli) - hiperfosfatemija (sindrom tumorske lize, rabdomioliza, kronična ledvična bolezen) - sindrom lačnih kosti - osteoblastične metastaze (rak prostate, dojk, pankreasa) - hiperventilacija
iatrogeni vzroki, zdravila
- bisfosfonati, kalcimimetiki - fenitoin, fenobarbital - ketokonazol - hidroksiklorokvin - cisplatin, 5-fluorouracil, leukovorin, doksorubicin - cimetidin - pentamidin - asparaginaza - fluorid

spremenjenem celokupnem kalciju. Značilen primer vezave kalcija na anione je vezava na citrat, možna pa je tudi vezava na EDTA, foskarnet in laktat pri laktacidozi. Citrat v transfuzijah je za nastanek hipokalcemije pomemben pri masivnih transfuzijah ali pri motenem metabolizmu citrata (hipotermija, jetrna bolezen, ledvična odpoved).

Klinična slika

Klinična slika je odvisna od hitrosti nastanka in stopnje hipokalcemije.

Akutna hipokalcemija. Primarna posledica akutne hipokalcemije je povečana živčno-mišična vzdražljivost, ki se kaže s parestezijami okrog ust in na okončinah, tetanijo in konvulzijami. Tetanija najprej zajame zgornje in pozneje spodnje okončine ter lahko povzroči laringospazem in bronhospazem z dihalno stisko. Latentno tetanijo lahko razkrijemo s Trousseaujevim znakom (krč zapestja zaradi ishemije po napihu manšete na nadlahti za 3 minute nad arterijski tlak) in Chvostekovim znakom (krč obraznih mišic po udarjanju na facialni živec). Konvulzije se lahko pojavijo tudi brez predhodnih parestezij in lahko nastopijo tudi v obliki grand mal ali petit mal napadov. Druge posledice hipokalcemije so utrujenost in mišična oslabelost, ekstrapiramidne motnje gibanja, papiledem in optični nevritis. Možne so psihiatrične motnje, kot so zmedenost, izguba spomina, anksioznost, demenca, depresija in halucinacije oziroma psihoza. Akutna hipokalcemija lahko poslabša popuščanje srca. Možen je blok prevajanja, opisan je tudi srčni zastoj.

Kronična hipokalcemija. Povezana je lahko s katarakto, krhkimi nohti s prečnimi žlebiči, suho kožo, zmanjšanjem ali odsotnostjo aksilarne in pubične poraščenosti in zlasti kot posledica idio-patskega hipoparatiroidizma.

Preiskave

Pri ugotovljeni hipokalcemiji je treba poleg celokupnega in korigiranega določiti tudi ionizirani kalcij, fosfat, magnezij, kalij, natrij in dušične retente. Povečani aktivnost kreatin kinaze in koncentracija mioglobina lahko razkrijeta rhabdomyolizo. Oceniti je treba jetrno funkcijo, aktiv-

nost alkalne fosfataze, koncentracijo albumina in ob sumu na pankreatitis preveriti aktivnost pankreatičnih encimov. Pri sumu na hiperventilacijo je treba izvesti plinsko analizo arterijske krvi.

Koncentracijo intaktnega parathormona (iPTH) ter vitamina D naročamo za pojasnjevanje vzroka hipokalcemije, če ta ni jasen že ob sprejemu. Če smo za zdravljenje hipokalcemije uvedli pripravke vitamina D, je treba koncentracijo kalcija nadzorovati tudi po normalizaciji vrednosti, saj obstaja nevarnost razvoja hiperkalcemije.

V seču določimo koncentracijo in frakcijsko izločanje kalcija. Izločanje kalcija v seču je majhno v vseh primerih hipokalcemije, razen če pri hipoparatiroidizmu bolnik prejema kalcij in vitamin D. Frakcijsko izločanje kalcija v seču (FECA) izračunamo iz koncentracij kreatinina in Ca^{2+} v seču (U) in serumu (S):

$$\text{FECA} = (\text{U-Ca}^{2+} \times \text{S-kreatinin} / \text{S-Ca}^{2+} \times \text{U-kreatinin}) \times 100$$

Zvečano je pri hipoparatiroidizmu, pri poliurični fazi akutne ledvične odpovedi in pri napredovali kronični ledvični bolezni.

Spremembe EKG pri hipokalcemiji so bradikardija, podaljšan interval QTc in inverzija T-valov. EKG ni zelo občutljiv kazalnik hipokalcemije in je lahko pri pomembni hipokalcemiji normalen. EEG kaže nespecifične znake.

Bolnik s hipokalcemijo, ki povzroča motnje ritma, mora biti nadzorovan na monitorju za spremljanje srčne frekvence. Tveganje za pojav resnih simptomov naraste pri koncentraciji plazemskega iCa pod 0,75 mmol/l, zato je pri teh vrednostih iCa praviloma treba takoj začeti z nadomeščanjem. Simptomatski bolniki potrebujejo sprejem v bolnišnico in intravensko nadomeščanje kalcija.

Zdravljenje

Asimptomatska hipokalcemija. Asimptomatske bolnike z blago kronično hipokalcemijo zdravimo s peroralnim nadomeščanjem kalcija. Uporabljamo tablete kalcijevega karbonata (1 tbl po 1 g kalcijevega karbonata vsebuje 400 mg kalcija) in tablete kalcijevega glukonat-laktata sku-

paj s kalcijevim karbonatom. Peroralne pripravke kalcija je treba jemati na tešče oziroma na prazen želodec. Dnevno lahko predpišemo 2–4 g elementarnega kalcija. Kapsule kalcijevega karbonata uporabljamo le za zdravljenje hiperfosfatemije kot fosfatne vezalce, ki jih je treba jemati med samim obrokom, ne pa za zdravljenje hipokalcemije.

Preverimo tudi koncentracijo vitamina D in ga predpišemo, če je znižana. Vitamin D lahko predpišemo v obliki kapljic holkalciferola (odmerek, ki zadosti dnevnim potrebam po neaktivnem vitaminu D, je 400–800 I.E.). Če ima bolnik kronično ledvično bolezen, namesto holkalciferola uporabimo aktivno obliko vitamina D in hkrati zdravimo tudi hiperfosfatemijo (fosfatni vezalci, dieta, hemodializa). Aktivna oblika vitamina D je na voljo v obliki kapsul alfa-kalcidola, kalcitriola, za dializne bolnike je na voljo tudi parikalcitol. Začetni odmerek alfa-kalcidola je 0,5–1 mg na dan, začetni odmerek kalcitriola pa 0,25–0,5 mg a dan. Pri zdravljenju z oblikami vitamina D je treba nadzorovati serumski kalcij, ker obstaja nevarnost nastanka hiperkalcemije in s tem hiperkalcemije, zaradi česar se lahko razvije nefrokalcinoza, kar je sicer redkost.

Huda ali simptomatska hipokalcemija (priosotnost tetanije). Takšno motnjo, zlasti akutno nastalo, zdravimo z infuzijo kalcija. V primeru hipokalcemije kot posledice respiratorne alkaloze ob hiperventilaciji poskušamo doseči zadrževanje CO_2 z dihanjem v plastično vrečko. V blagih primerih lahko to zadošča za ureditev motnje.

Parenteralni pripravki kalcija so predstavljeni v tabeli 2. Začetni odmerek je 100–200 mg elementarnega kalcija (npr. 1–2 ampuli kalcijevega glukonata), ki ga dajemo v žilo počasi v 10–20 minutah. Počasno dajanje je pomembno, saj lahko hitreše injekcije kalcija povzročijo resne motnje ritma in celo srčni zastoj. Nadaljujemo z infuzijo 0,5–1,5 mg elementarnega kalcija/kg/h (npr. 5 ampul kalcijevega glukonata v 500 ml 5 % glukoze teče s hitrostjo 50–100 ml/h). Koncentracijo iCa moramo nadzorovati sprva na 2–4 ure, pozneje lahko redkeje.

Tabela 2. Parenteralni pripravki kalcija.

značilnost preparata	kalcijev glukonat	kalcijev klorid
običajno pakiranje	1 g v 10 ml	1 g v 10 ml
vsebnost Ca/ml	9 mg/ml	27,2 mg/ml
vsebnost Ca v 1 g pripravka	90 mg (2,25 mmol)	272 mg (6,8 mmol)

Kalcijev glukonat lahko dajemo prek perifernih ven, kalcijev klorid pa je za vene agresiven in zahteva pristop prek centralnih ven. V primeru ekstrapazacije oba pripravka povzročata nekrozo tkiva, kalcijev klorid hujšo.

Pri hiperfosfatemiji lahko dajanje kalcija privede do odlaganja kalcijevega fosfata v mehkih tkivih, zato pri hipokalcemiji in hiperfosfatemiji zdravimo s kalcijem le, če je bolnik simptomatski zaradi hipokalcemije, z dokončno korekcijo pa počakamo, da se vzpostavijo normalne vrednosti fosfata. V primerih simptomatske hipokalcemije, ki jih zapleta hiperfosfatemija, je lahko dobra rešitev uporaba hemodialize.

Pri zdravljenju hipokalcemije je pomembno preveriti koncentracijo magnezija in ga nadomeščati, če je znižana. Na voljo imamo magnezijev citrat za peroralno uporabo ali magnezijev sulfat za intravensko uporabo.

Zdravljenje hipokalcemije zaradi hipoparatiroidizma je težavno, saj se kalcemija močno poveča, s tem pa tudi nevarnost nastanka nefrokalcinoze in ledvične odpovedi. Serumsko koncentracijo kalcija lahko povečamo in izločanje v ledvice zmanjšamo tudi z uporabo tiazidnega diuretika, ki poveča resorpcijo kalcija v distalnem tubulu.

Zdravljenje hipokalcemije lahko sproži aritmije, še posebno pri digitaliziranih bolnikih. Drugi možni zapleti zdravljenja so še bradikardije, akutni pankreatitis, vazospazem. Pri začetnem intravenskem zdravljenju s kalcijem je treba kalcij v ampulah dajati zelo počasi (1 ampulo dajemo 10–20 minut i.v.). V infuzijah kalcija ne smemo kombinirati z raz-

topinami, ki vsebujejo fosfat ali bikarbonat. Pri infuziji citrata (transfuzije, citratna plazmafereza, citratna hemodializa), je glavna obramba pred hipokalcemijo normalna presnova citrata v jetrih. Presnovo citrata omogoči korekcija morebitne hipotermije in hipotenzije. Če je treba, lahko citrat učinkovito odstranimo s hemodializo.

HIPERKALCIEMIJA

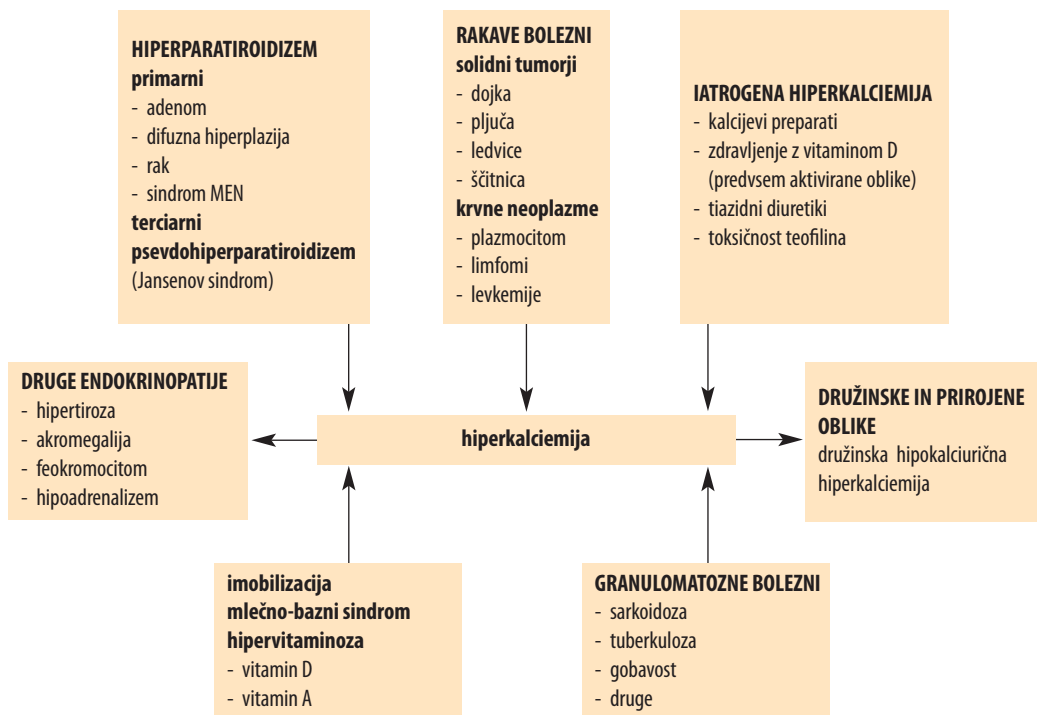
Povečana celokupna koncentracija kalcija je lahko posledica povečane koncentracije vezanega kalcija zaradi povečanih plazemskih beljakovin (lažna hiperkalcemija) ali povečanja ioniziranega kalcija (prava hiperkalcemija), lahko pa je tudi posledica hemokoncentracije. Pri kronični ledvični bolezni stopnje od 3 do 5 na albumin korigiran kalcij ne korelira vedno z ioniziranim kalcijem. Le povečanje ioniziranega kalcija (iCa) predstavlja klinično pomembno hiperkalcemijo. Delimo jo na:

- blago hiperkalcemijo (serumska koncentracija celokupnega kalcija 2,6–3 mmol/l),
- srednje hudo hiperkalcemijo (serumska koncentracija celokupnega kalcija 3–3,7 mmol/l) in
- hudo, življenje ogrožujočo hiperkalcemijo (serumska koncentracija celokupnega kalcija nad 3,7 mmol/l).

Vzročni mehanizmi

Hiperkalcemija je posledica povečane absorpcije kalcija v prebavilih, resorpcije kosti ali zmanjšane izločanja v ledvicah. Najpogostejši vzrok zanjo je primarni hiperparatiroidizem, ki skupaj z malignomi pojasni približno 90 % vzrokov za hiperkalcemijo. Med malignomi so najpogostejši razlog solidni tumorji, sledijo jim krvne neoplazme. Pogosta je tudi iatrogena hiperkalcemija, povzročena s pripravo kalcija in vitamina D. Glavne vzroke hiperkalcemije prikazuje slika 1.

Za mlečno-bazni sindrom je značilna triada: hiperkalcemija, presnovna alkaloz, ledvična insu-



Slika 1. Glavni vzroki hiperkalcemije.

ficienca in je posledica čezmernega vnosa kalcija in baz. Najdemo ga pri bolnikih z dispeptičnimi težavami, ki čezmerno uživajo antacide, ali pri bolnicah, ki se zaradi osteoporoze zdravijo s kalcijevim karbonatom. Če bolnik čezmerno uživa tudi mleko, bo imel hiperfosfatemijo, sicer imajo bolniki pogostejše hipofosfatemijo.

Malignomi povečujejo koncentracijo kalcija prek dveh osnovnih poti: osteolize kosti zaradi metastaz in izločanja dejavnikov, ki stimulirajo osteoklastično aktivnost. Med slednje spadajo parathormonu soroden peptid (PTH-rP), interleukini, prostaglandini in drugi. PTH-rP ima podobne učinke kot parathormon (PTH), glavni učinek pa je povečanje ledvične reabsorpcije kalcija. Nekateri tumorji hidroksilirajo vitamin 25-OHD₃ v kalcitriol.

Pri primarnem hiperparatiroidizmu ima bolnik hiperkalcemijo, hipofosfatemijo in zvečan PTH. Rak obščitnic je redek vzrok primarnega hiperparatiroidizma (v manj kot 1 %). Pri kronični ledvični bolezni je lahko prisoten sekundarni hiperparatiroidizem, ki je povezan s hipokalcemijo, v napredovalem stadiju (terciarni hiperparatiroidizem) pa s hiperkalcemijo. V primeru adinamične kostne bolezni je hiperkalcemija posledica zmanjšane privzema kalcija v kosteh zaradi manjšega kostnega obrata.

Pri granulomatozah, limfomih in akromegaliji je povečana endogena produkcija kalcitriola (1,25-OHD₃). Vzrok je v večji aktivnosti 1-alfa hidroksilaze.

Vzrok hiperkalcemije so v 90 % primarni hiperparatiroidizem in malignomi. Med solidnimi tumorji so najpogostejši vzroki karcinom dojke, pljuč, ledvic in ščitnice, med krvnimi neoplazmami pa diseminirani plazmocitom, limfomi in levkemije.

Klinična slika

Resnost klinične slike je odvisna od stopnje hiperkalcemije in hitrosti njenega nastanka, tako da ima lahko tudi huda hiperkalcemija malo kliničnih simptomov in obratno, blaga ima lahko več simptomov, če je nastala hitro.

Blaga hiperkalcemija. Simptomi so nespecifični: mišična šibkost, utrujenost, anoreksija, depresija, glavobol in izguba spomina. Gastrointestinalni simptomi in znaki so bolečina v trebuhu, zaprtje, slabost in bruhanje. Zaprtje je najpogostejša težava. Peptični ulkusi nastanejo verjetno zaradi povečanega izločanja gastrina. Lahko se razvije pankreatitis. Hiperkalcemija vpliva na ledvično delovanje. Zaradi motene reabsorpcije natrija in zmanjšane odzivnosti na antidiuretični hormon (AVP) se pojavita poliurija in hipovolemija. Zaradi hipovolemije in vazokonstrikcije aferentnih arteriol se pojavi reverzibilna ledvična insuficienca. Pri dolgotrajni hiperkalcemiji zaradi povečanega izločanja kalcija s sečem nastane nefrolitiazia z zapleti, lahko pa tudi tubulointersticijska prizadetost z medularnim in manj izrazitim kortikalnim odlaganjem kalcija (nefrokalcinoza), kar vodi v nepovratno slabšanje ledvičnega delovanja.

Huda hiperkalcemija. Pri hudi hiperkalcemiji se lahko pojavijo motnje zavesti, bolnik je zmeden, razvije se lahko psihoza, v najhujših primerih somnolenca, stupor in koma. Hiperkalcemija pogosto povzroči arterijsko hipertenzijo, predvsem zaradi vazokonstrikcije in ledvične insuficience. Dolgotrajna hiperkalcemija povzroča odlaganje kalcija v srčnih zaklopkah, miokardu in žilah.

Hiperkalcemija je pogosto asimptomatska. Kot mnemonično pomagalo pri pomnjenju simptomov in znakov hiperkalcemije lahko uporabimo: »stones« (ledvični simptomi), »bones« (skeletalni simptomi), »groans« (živčno-mišični simptomi), »moans« (prebavni simptomi).

Preiskave

Poleg določanja celokupnega kalcija je pri hiperkalcemiji treba določiti tudi koncentracijo ioniziranega kalcija, fosfata, dušičnih retentov in drugih elektrolitov ter narediti plinsko analizo krvi.

V okviru iskanja vzroka hiperkalcemije je treba določiti intaktni parathormon (iPTH). Primarni

hiperparatiroidizem potrdimo z zvečano koncentracijo iPTH ali koncentracijo iPTH, ki je »neustrezno normalna« glede na stopnjo hiperkalcemije. V seču iz enkratnega vzorca določimo razmerje med koncentracijo kalcija in kreatinina ali določimo količino kalcija v 24-urnem seču. Sledijo morfološke preiskave: UZ vratu in scintigrafija s tehnejem za lokalizacijo adenoma.

Če je ob hiperkalcemiji serumska koncentracija iPTH majhna ali na spodnji meji normalne in ni drugega jasnega vzroka, se je treba usmeriti v iskanje malignoma. Če proteinogram seruma pokaže monoklonski zobec, gre morda za plazmocitom, zato je treba določiti še monoklonske imunoglobuline v seču in serumu ter proste lahke verige v serumu. Na prisotnost plazmocitoma navaja tudi nizka anionska vrzel, saj je lahko monoklonski imunoglobulin (IgG) pozitivno nabit.

Za izključitev solidnih tumorjev je potrebna slikovna diagnostika in glede na izvide določitve tumorskih markerjev. Le v nekaterih laboratorijih je možno določiti z iPTH povezan protein (angl.: iPTH related protein - PTHrP), ki ima osteoklastično aktivnost. Pri sumu na feokromocitom določimo tudi kateholamine v seču.

Pri sumu na predoziranje s holkalciferolom določimo 25-OHD₃. Pri granulomatozah, limfomih in akromegaliji določimo kalcitriol (1,25-OHD₃). Ob sumu na sarkoidozo določimo tudi angiotenzinsko konvertazo (angl.: angiotensin converting enzyme - ACE). Če bolnik jemlje teofilin, določimo koncentracijo le-tega v serumu.

Izključiti je treba še tuberkulozo, Cushingov sindrom in multiplo endokrino neoplazijo.

V EKG najdemo skrajšan interval QT. Možna je bradikardija, opisane oblike so bile odzivne na atropin. Hiperkalcemija poveča toksičnost digitalisa.

Bolnike z blago hiperkalcemijo, katere vzrok je znan, lahko z ustreznimi navodili zdravimo doma, vendar je potrebno nadaljnje spremljanje koncentracije kalcija. Bolniki z bradikar-

dijo ali motnjami ritma potrebujejo spremljanje na monitorju v enoti intenzivne terapije. Simptomatske bolnike sprejmemo v bolnišnico, še posebno če etiologija hiperkalcemije ni znana.

Zdravljenje

Način zdravljenja je odvisen od klinične slike, ta pa od stopnje hiperkalcemije in hitrosti njene nastanka. Pri hudi in simptomatski hiperkalcemiji je nujna hitra ureditev, temu pa sledi zdravljenje osnovne bolezni, pri blagi hiperkalcemiji pa je potrebno le slednje. Ne glede na vzrok pa vedno takoj ukinemo pripravke kalcija in vitamina D.

Blaga hiperkalcemija. Večinoma je brez simptomov, zato se usmerimo na zdravljenje osnovne bolezni in hiperkalcemije ne zdravimo. Kadar je problem povečano izločanje kalcija s sečem, ki bolnika zaradi možne nefrolitiazije ali nefrokalcinoze ogroža, spodbujamo uživanje čim manj slane diete in dobro hidracijo. Izogibamo se predpisovanju tiazidnih diuretikov in indapamida, ki povečujeta reabsorpcijo kalcija v ledvičnih tubulih.

Zdravljenje srednje hude simptomatske hiperkalcemije. Potrebno je takojšnje ukrepanje. Takoj zdravimo vse simptomatske bolnike in tiste s koncentracijo korigiranega kalcija nad 3,5 mmol/l. Z zdravljenjem vplivamo na reabsorpcijo kalcija v ledvicah, mobilizacijo iz kosti in absorpcijo iz prebavil.

Ledvična reabsorpcija kalcija je večinoma povezana z reabsorpcijo natrija, zato uporabljamo ukrepe, ki zmanjšajo reabsorpcijo natrija in s tem kalcija. Infuzija fiziološke raztopine zmanjša reabsorpcijo kalcija v proksimalnem tubulu in popravi hipovolemijo, ki je pogosto posledica hiperkalcemije. Hitrost infuzije je po navadi 200–300 ml/h. Po normalizaciji zunajceličnega volumna tekočine dodamo diuretike zanke (npr. furosemid 20 mg i.v.) in skupaj z infuzijo 0,9 % NaCl forsiramo diurezo. S tem dodatno povečamo izločanje natrija in zmanjšamo reabsorpcijo kalcija v ledvičnih tubulih. Cilj je doseči diurezo 100–200 ml/h, vendar je treba bolnikov volum-

ski status in elektrolite nadzorovati, saj še posebno pri uporabi diuretika zanke v večjih odmerkih obstaja nevarnost prevelike diureze, ki lahko povzroči hipokaliemijo in hipovolemijo. Učinek hidracije in diuretične terapije se pokaže v 24 urah in traja relativno kratek čas (od 2 do 3 dni). Ukrep je uspešen, če ledvično delovanje ni preveč okrnjeno in bolnik nima srčnega popuščanja. V nasprotnem primeru moramo uporabiti hemodializo z majhno koncentracijo kalcija v dializni raztopini.

Za zaviranje sproščanja kalcija iz kosti uporabljamo bisfosfonate v primerih, ko je hiperkalcemija posledica neoplazme. Zolendronat je učinkovitejši kot pamidronat. Pri zmanjšani glomerulni filtraciji je njuna uporaba omejena. V skladu z navodili proizvajalca pamidronata ne smemo uporabljati pri ledvični okvari z očistkom kreatinina < 30 ml/min, razen če hiperkalcemija ogroža življenje in so koristi večje od tveganja. Enako velja za zolendronat (odmerek po 4 mg), kjer so bili bolniki s kreatininom, višjim od 400 mmol/l, izključeni iz študij. V literaturi navajajo, da so tudi pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo varno uporabili bisfosfonate za zdravljenje hiperkalcemije. Takšne so tudi na-

še izkušnje z uporabo pamidronata v prilagojenem odmerku. Pomembno je, da je bolnik pred aplikacijo bisfosfonata dobro hidriran in da infuzija zdravila teče počasi. Smiselno je tudi, da pred aplikacijo bisfosfonata najprej poskusimo odpraviti vzroke za akutno ledvično okvaro, če je ta prisotna, in da se izogibamo ponavljajočim se odmerkom zdravila. Od zapletov so pri pamidronatu opisali sicer redek stranski ledvični učinek kolapsno obliko fokalne segmentne glomeruloskleroze. Glavni stranski učinek navedenih zdravil pa je sicer povišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi ter lokalne reakcije. Navodila za zdravljenje s pamidronatom in zolendronatom so predstavljena v tabeli 3.

Pri hiperkalcemiji, povezani s povečano absorpcijo kalcija iz prebavil, svetujemo dieto z majhnimi količinami kalcija ter odsvetujemo uživanje dodatkov z vitaminom D. Odsvetujemo tudi izpostavljanje soncu, da zmanjšamo endogeno nastajanje vitamina D.

Uporaba kortikosteroidov je omejena na zdravljenje ektopične produkcije kalcitriola pri granulomatoznih boleznih in limfomih. Začetni dnevni odmerek je 32–40 mg metilprednizolona v tabletah vsaj 10 dni.

Tabela 3. Zdravljenje hiperkalcemije z bisfosfonati.

zdravilo	odmerek	učinek
pamidronat	infuzija v 500 ml 0,9 % NaCl ali 5 % glukoze, teče najmanj 2–4 ure (22 mg/h). 30 mg za $S-Ca^{2+} < 3$ mmol/l 60 mg za $S-Ca^{2+} 3-3,4$ mmol/l 90 mg za $S-Ca^{2+} > 3,4$ mmol/l huda okvara ledvic → zmanjšanje odmerka na 30 mg.	velikost učinka: 30 mg: ↓ $S-Ca^{2+}$ za 0,5 mmol/l 60 mg: ↓ $S-Ca^{2+}$ za 0,8 mmol/l 90 mg: ↓ $S-Ca^{2+}$ za 1 mmol/l nastop učinka: po 24–48 h trajanje učinka 10–30 dni
zoledronat	4 mg v 100 ml 0,9 % NaCl ali 5 % glukoze, ki teče 15 min i.v. očistek kreatinina (ml/min) → odmerek: > 60 → 4,0 mg 50–60 → 3,5 mg 40–49 → 3,3 mg 30–39 → 3,0 mg	velikost učinka: 88% normalizacija $S-Ca^{2+}$ v 7 dneh

Okrajšave: S-kalcij – serumska koncentracija kalcija

Hitro, v nekaj urah, deluje tudi kalcitonin, ker zavira osteoklaste in poveča ledvično izločanje kalcija. Na voljo je preparat za parenteralno uporabo. Začetni odmerek je 100 i.e. na 6–8 ur subkutano ali intramuskularno, ki ga je možno povečati do 400 i.e. na 6–8 ur. Žal je približno pri polovici bolnikov z malignomi neučinkovit, pri drugih se v 2–3 dneh pogosto razvije tahifilaksija. V nujnih primerih je možna intravenska uporaba, a največ 10 i.e./kg telesne teže v 500 ml fiziološke raztopine, ki teče vsaj 6 ur.

Osnovno zdravljenje primarnega hiperparatiroidizma je kirurško, do operacije pa lahko zdravimo s kalcimimetikom cinacalcetom, ki je agonist receptorja za kalcij na občutnicah in vodi do zmanjšanja izločanja parathormona iz občutnic ter zmanjšanja serumske koncentracije kalcija. Zdraviti začnemo s 30 mg cinacalceta dnevno, najvišji možni odmerek je 180 mg/dan.

Huda simptomatska hiperkalcemija. Če zdravljenje hude simptomatske hiperkalcemije (hiperkalcemični kriza) ne poteka ustrezno, je treba izvesti hemodializo. Taki bolniki imajo moteno zavest, grozi jim lahko srčni zastoj. Včasih že en hemodializni postopek omogoči nadaljnje obvladovanje hiperkalcemije zgolj z zdravlili. Hemodializo lahko uporabimo tudi pri bolnikih s srednje hudo simptomatsko hiperkalcemijo in napredovalo ledvično boleznijo ali pri srčnem popuščanju, kjer je uporaba parenteralnih infuzij tekočin kontraindicirana (hujše zastojno srčno popuščanje), uporaba diuretikov pa premalo učinkovita (ledvična okvara).

Resnost klinične slike pri hiperkalcemiji je odvisna od hitrosti njenega nastanka. Če nastaja počasi, so težave lahko blažje.

Prvi terapevtski ukrep pri hiperkalcemiji naj bo ukinitvev preparatov kalcija in vitamina D. Drugi ukrep naj bo infuzija 0,9% NaCl za vzpostavitev normalnega volumna zunajcelične tekočine, če ni kontraindicirana zaradi drugih vzrokov.

Uporaba bisfosfonatov pred odstranitvijo občutnic pri hiperparatiroidizmu vodi v hujšo pooperativno hipokalcemijo (sindrom lačnih kosti).

Mentalne spremembe lahko vztrajajo še 1–2 dni po ureditvi hiperkalcemije.

Bolniki s plazmocitomom, ki prejemajo talidomid, so pri hkratni uporabi zoledronata v veliki nevarnosti za razvoj akutne ledvične okvare.

MOTNJE V PRESNOVI FOSFATA

Ledvice so glavni regulator zunajceličnega fosfata. Vsak dan se v ledvicah izloči 5–20 % filtriranega fosfata. Večina se ga reabsorbira v proksimalnem tubulu. Pri vzdrževanju normalne serumske koncentracije fosfata je poleg ledvic udeleženo tudi tanko črevo (neto absorpcija fosfata) in prehodi fosfata med zunajcelično in znotrajcelično tekočino ter kostjo. Normalna serumska koncentracija fosfata je 0,8–1,4 mmol/l. Koncentracija se spreminja v cirkadianem ritmu, tako da je najnižja okoli 11. ure dopoldne. Velika večina telesnega fosfata se nahaja v kosteh v obliki hidroksiapatita in v celicah, kjer ima pomembno vlogo pri strukturi molekul (nukleinske kisline, fosfolipidi membran, adenozin trifosfat - ATP) in kot regulator encimskih reakcij. Vpliva tudi na afiniteto hemoglobina za kisik. V serumu kroži manj kot 1 % vsega fosfata, in sicer v obliki HPO_4^{2-} in H_2PO_4^- v razmerju 4:1 pri pH 7,4. Mlad odrasel človek na dan potrebuje 0,5 mmol/kg fosfata. V otroštvu so zaradi rasti potrebe večje. Mnogo fosfata se nahaja v mlečnih izdelkih, mesu, jajcih, žitaricah in v prehrabnih dodatkih. Obstaja več vrst transportnih proteinov, ki omogočajo aktiven ko-transport fosfata in natrija v celice. Nekateri od njih so le v prebavilih in ledvicah, nekateri pa v vseh celicah telesa. Poleg normalnega fiziološkega delovanja je eden od njih pomemben tudi v prvem koraku patološke kalcifikacije gladko-mišičnih celic. Izločanje fosfata v seč pospešuje predvsem PTH in fibroblastni rastni faktor 23 (FGF23, angl. fibroblast growth factor 23). FGF23 se izloča iz kosti. Poleg tega da pospešuje izločanje fosfata v ledvičnih tubulih, zavira sintezo vitamina D, kar vodi v negativno bilanco fosfata, kadar je tega preveč. Pomemben pri fosfatni homeostazi na osi kost – ledvice je tudi

protein klotho, ki je koaktivator receptorja FGF, ob tem ko se nanj veže FGF23, ugotavljajo pa tudi njegov direkten fosfaturični učinek. Okvara FGF23 in okvara Klotho vodi do hiperfosfatemije.

HIPOFOSFATEMIJA

O hipofosfatemiji govorimo, ko je koncentracija serumskega fosfata pod 0,8 mmol/l. Zmerne stopnje hipofosfatemije so pogoste in nimajo pomembnih posledic. Huda hipofosfatemija, ki lahko ogroža življenje, je redka. Ker se zelo majhen del fosfata nahaja zunaj celic, serumska koncentracija ni zanesljiv kazalnik celotne telesne vsebnosti fosfata. Pri negativni bilanci fosfata lahko ta prehaja iz celic v kri in tako vzdržuje normalno koncentracijo fosfata, medtem ko zmanjšanje celokupne telesne vsebnosti fosfata ostaja skrito. Pogosto se razkrije ob dodatnem premiku fosfata v celice. Izolirana hipofosfatemija v serumu brez znotrajceličnega pomanjkanja ni klinično pomembna in je po navadi prehodna. Huda klinična slika pri hipofosfatemiji je posledica znotrajceličnega pomanjkanja fosfata.

Vzročni mehanizmi

Vzroke hipofosfatemije lahko razdelimo v tri skupine: zmanjšana absorpcija iz prebavil, prehod v celice in povečane ledvične izgube. Najpomembnejše vzroke prikazuje tabela 4.

Čeprav poznamo veliko število različnih genetskih motenj, ki vodijo do hipofosfatemije, so te redke. Huda hipofosfatemija je vedno pridobljena. Podedovana hipofosfatemija se običajno pojavi v otroštvu in vodi v nastanek rahitisa ali osteomalacije. Lahko gre za izolirano hipofosfatemijo ali pa je le-ta pridružena drugim tubulnim okvaram, ki se lahko izrazijo kot Fanconijev sindrom.

Fanconijev sindrom s proksimalno renalno tubulno acidozo in hipofosfatemijo je posledica okvare reabsorpcije bikarbonata, fosfata, glukoze in aminokislin v proksimalnem tubulu. Lahko je prirojen (sindrom Lowe ali Dentova bolezen), lahko je pridružen presnovnim motnjam (cisti-noza, Wilsonova bolezen) ali pa je pridobljen, na

primer pri plazmocitomu ali zdravilih (tenofovir, inhibitorji karbonske anhidraze).

Posttransplantacijska hipofosfatemija je deloma posledica v začetnem obdobju še povečanih vrednosti parathormona in velike koncentracije FGF-23 zaradi kronične ledvične okvare lastnih ledvic.

Mezenhimalni tumorji (hemangiopericitomi, fibromi, angiosarkomi) izločajo dejavnike, ki pospešijo izgubo fosfata v seču, kar vodi v hipofosfatemijo.

Fosfat se v ledvicah reabsorbira v povezavi z natrijem, zato povečanje volumna zunajcelične tekočine in diuretična stanja, ki povečajo izločanje natrija, povečujejo tudi izgubljanje fosfata. Primera takih stanj sta glukozurija pri iztirjeni sladkorni bolezni in zdravljenje z natrijevim hidrogenkarbonatom.

Pri diabetični ketoacidozi imajo bolniki kljub pomanjkanju celokupnega telesnega fosfata običajno normalno ali povečano serumsko koncentracijo fosfata. Hipofosfatemija se razkrije po uvedbi zdravljenja z inzulinom in infuzijami ter korekciji acidoze.

Presnovna acidoza sicer povzroči mobilizacijo fosfata iz kosti, vendar obenem poveča tudi izločanje fosfata v ledvicah in s tem neto izgubo fosfata ter hipofosfatemijo.

Znotrajcelični premik fosfata je običajen, prehod in nenevaren proces, razen če je vsebnost telesnega fosfata zmanjšana. Najpomembnejši vzrok take hipofosfatemije je hranjenje po stradanju, ker stradanje zmanjša telesne zaloge fosfata, hranjenje pa z inzulinskimi učinki povzroči močan premik fosfata v celice in vključevanje v metabolizem ogljikovih hidratov. Podobno se dogaja pri bolnikih na karenci z infuzijami glukoze ali popolno parenteralno prehrano.

Akutna respiratorna alkalozia, ki je posledica intenzivne kratkotrajne hiperventilacije, je lahko vzrok za upad fosfata do 0,1 mmol/l. Pri tem gre verjetno za sekvestracijo fosfata v mišičnih celicah. Pri akutni presnovni alkalozii tega pojava ni. Za razliko od akutne hiperventilacije vodi kronična hiperventilacija do hiperfosfatemije.

Tabela 4. Vzroki hipofosfatemije.

pridobljene oblike
zmanjšana absorpcija fosfata v prebavilih
- pomanjkanje fosfata v prehrani (npr. anoreksija, kronični alkoholizem, stradanje) - pomanjkanje vitamina D - malabsorpcija, steatoreja (resekcija ali bolezen tankega črevesa) - fosfatni vezalci in antacidi z aluminijem ali magnezijem
povečana izguba fosfata v seču
- hiperparatiroidizem - pomanjkanje vitamina D - bolezen ledvičnih tubulov, na primer Fanconijev sindrom (primarni, sekundarni) - natriuretična stanja in diuretiki - poliurična faza akutne ledvične okvare - povečanje zunajceličnega volumna - alkoholizem (izguba sekundarno zaradi hipomagneziemije) - zgodnje obdobje po presaditvi ledvice - mezenhimalni tumorji - paraneoplastični sindromi (izločanje PTH-rP) - kortikosteroidi - dodatek bikarbonata ali prekursorjev - presnovna acidoza
premik v celice
- hranjenje po stradanju - infuzije glukoze, fruktoze, inzulina, kateholaminov (adrenalin, dobutamin) - kalcitonin - akutna respiracijska alkalozna zaradi hiperventilacije (sepsa, salicilati, hepatična koma, panični napad) - povečan celični metabolizem (androgeni, steroidi, maligni tumor, okrevanje po hipotermiji) - sindrom lačnih kosti (metastaze prostate, začetna terapija rahitisa ali osteomalcije, stanje po paratiroidektomiji)
drugi vzroki
- opekline - predoziranje acetaminofena - bisfosfonati
prirojene oblike
- avtosomno dominantni hipofosfatemični rahitis - na kromosom X vezan rahitis - Fanconijev sindrom in proksimalna renalna tubulna acidoza - od vitamina D odvisen rahitis tip 1 (okvara 1α-hidroksilaze) - od vitamina D odvisen rahitis tip 2 (periferna rezistenca na kalcitriol) - distalna renalna tubulna acidoza tip 1

Najpogostejši razlogi hipofosfatemije so zmanjšana absorpcija fosfata v prebavilih, povečana izguba fosfata v seču in premik v celice.

Klinična slika

Huda hipofosfatemija z znotrajceličnim pomanjkanjem fosfata postane klinično pomembna in simptomatska pri ravneh pod 0,3 mmol/l, 0,3–0,6 mmol/l pa je območje zmerne hipofosfatemije. Pomembna je tudi hitrost njenega nastanka.

Simptomi na področju živčevja so dokaj podobni hipokalcemiji: šibkost, tremor in parestezije. Huda hipofosfatemija povzroči delirij, krče, komo in smrt.

Prizadetost mišic se kaže kot šibkost, dihalna odpoved, kardiomiopatija in ileus. Možna je rabdomioliza. Pri septičnih bolnikih s pomanjkanjem fosfata so našli večjo incidenco aritmij. Redko sta posledici hude hipofosfatemije hemoliza in trombocitopenija.

Preiskave

Pri ugotovljeni hipofosfatemiji je treba določiti tudi koncentracijo kalcija, drugih elektrolitov in dušičnih retentov ter napraviti plinsko analizo arterijske krvi. Če želimo prepoznati bolnike z ledvičnim izgubljanjem fosfata, določimo fosfat v 24-urnem seču ali izračunamo frakcijsko reabsorpcijo fosfata. V nasprotju z znotrajceličnim premikom ali zmanjšano absorpcijo iz prebavil imajo bolniki z ledvičnim izgubljanjem več kot 3,3 mmol fosfata v 24-urnem seču in manj kot 95 % frakcijsko reabsorpcijo fosfata (FRPO₄). Izračunamo jo:

$$\text{FRPO}_4 = 100 \times [1 - (\text{S-kreatinin} \times \text{U-PO}_4 / \text{S-PO}_4 \times \text{U-kreatinin})]$$

Okrajšave: S – serum, U – urin, PO₄ – koncentracija fosfata.

Pri opredelitvi vzroka si pomagamo s pregledom možnih vzrokov, naštetih v tabeli 4. Upoštevamo tudi, da imajo bolniki s hudo levkocitozo lahko lažno hipofosfatemijo, če krvni vzorec koagulira. Podobno motnjo lahko najdemo tudi pri nekaterih laboratorijskih metodah določanja fosfata pri hkratni hiperbilirubinemiji ali paraproteinemiji (plazmocitom).

Simptomatske bolnike, ki potrebujejo intravensko nadomeščanje fosfata, sprejmemo v bolnišnico. Dokler imajo hudo hipofosfatemijo (<0,3 mmol/l), je zaradi možnih motenj dihanja potreben nadzor oksigenacije in pri intravenskem zdravljenju s fosfatom tudi monitorizacija srčnega ritma.

Zdravljenje

Nadomeščanje fosfata je potrebno pri bolnikih s hipofosfatemijo in hkratnim pomanjkanjem celokupnega fosfata. Sem ne spadajo bolniki z izoliranimi znotrajceličnimi premiki fosfata, kjer ni predhodnega pomanjkanja fosfata (npr. pri respiracijski alkalozii).

Zdravljenje blage hipofosfatemije (koncentracija fosfata 0,3–0,6 mmol/l). Peroralno nadomeščanje fosfata je primerno za bolnike brez akutnih simptomov. Priporočamo mleko, vendar 1 liter posnetega mleka vsebuje le cca. 1 g fosfata. Lahko predpišemo fosfatne praške v pripravku po 1 gram (kaliumdihidrogenfosfat 0,625 g in dinatriumhidrogenfosfat dihidrat 0,375 g). Običajno dajemo 1–9 gramov praškov na dan v 3–4 odmerkih, da bi se izognili driski. Potrebne so kontrole, sprva npr. na 1 teden, pozneje redkeje, in nadomeščanje vitamina D, če ga primanjkuje. Če gre pri bolniku z ledvičnim izgubljanjem fosfata tudi za nefrolitiazno ali nefrokalcinozo, se dodajanju fosfatnih soli izogibamo.

Pri bolnikih s presajeno ledvico lahko uporabljamo tudi dipiridamol, saj zmanjša ledvično izgubljanje fosfata. Druga možnost je uporaba cinakalceta, s katerim zmanjšamo izločanje parathormona in posledično izločanje fosfata v seču, vendar zdravilo za to indikacijo ni registrirano.

Zdravljenje hude simptomatske hipofosfatemije (koncentracija fosfata pod 0,3 mmol/l).

Simptomatskim bolnikom nadomeščamo fosfat parenteralno. Priporočen odmerek (izražen v masi fosforja) je 2,5–5 mg/kg/6h, kar ustreza 0,3–0,6 mmol/kg/dan, hitrost infuzije pa približno 7,5 mmol/uro. Tako lahko za bolnika, težekega 70 kg, dodamo 20 ml 1 M kalijevega fosfata v 500 ml 0,9 % NaCl i.v. na 6 do 12h (tabela 5). Intravensko dajanje fosfata je zaradi možnosti nastanka hipokalcemije in motenj srčnega ritma nevarno, zato pri takem zdravljenju nadzorujemo koncentracijo fosfata in kalcija na 3 ure.

Po začetnem zdravljenju je potreben nadaljnji nadzor in nadaljevanje nadomeščanja do normalizacije koncentracije fosfata. Če je možno, lahko nadomeščamo fosfat po izginotju simpto-

Tabela 5. Intravenski pripravki fosfata.

značilnost pripravka	1 M kalijev fosfat (magistralni pripravek)	1 M glukoza-1-fosfat (tovarniški pripravek)
molska vsebnost fosfata (masa fosforja*)	0,6 mmol/ml (18,6 mg fosforja/ml)	1 mmol/ml (31 mg fosforja/ml)
vsebnost Na ⁺	0	2 mmol/ml
vsebnost K ⁺	1 mmol/ml	0
vsebnost v 1 ampuli	20 ml ampula: - 20 mmol K ⁺ - 12 mmol fosfata (372 mg fosforja)	10 ml ampula: - 20 mmol Na ⁺ - 10 mmol fosfata (310 mg fosforja) - 1,8 g glukoze

Opomba: *1 mmol fosfata vsebuje 1 mmol fosforja; molska masa fosforja je 31

mov peroralno. Intravenske pripravke fosfata kaže tabela 5. Za redčenje jih dodajamo v raztopine NaCl ali glukoze po 500 ml.

Primer z akutnim zdravljenjem izzvane ali poslabšane hipofosfatemije je zdravljenje poslabšanja KOPB: uporabljamo beta agoniste, kortikosteroide, tudi diuretike. Nadzor fosfata je v takih stanjih priporočljiv zaradi vpliva hipofosfatemije na dihalno funkcijo.

Zdravljenje hipofosfatemije naj bo dosledno pri bolnikih s septičnim šokom. Rezultati študij kažejo na izboljšanje srčne funkcije, krvnega tlaka in pH, če normaliziramo fosfat.

Pri diabetični ketoacidozi rutinsko nadomeščanje fosfata ni koristno. Tuje smernice priporočajo dajanje fosfata takrat, ko gre za bolnika s srčno disfunkcijo, anemijo, depresijo dihanja ali s fosfatom pod 0,3 mmol/l. Dodajamo 20–30 mmol kalijevega fosfata na liter infuzijske tekočine.

Pri parenteralni prehrani skrbimo za to, da bolnik na 1000 kcal prejme 10–25 milimolov fosfata.

Pri rabdomiolizi, ki je posledica hipofosfatemije, je lahko zaradi naknadnega sproščanja fosfata iz celic prvotna motnja v koncentraciji fosfata prikrita.

Zapleti zdravljenja s fosfatom so hiperfosfatemija, hipokalcemija in hiperkaliemija zaradi vsebnosti kalija v i.v. pripravkih. Pri intraven-

skem nadomeščanju fosfata so možne nevarne motnje srčnega ritma.

Pri hemodializnem zdravljenju bolnika z dobro ledvično funkcijo (npr. zaradi zastrupitev) je možna huda hipofosfatemija.

Pri popolni parenteralni prehrani priporočajo 10–25 mmol kalijevega fosfata na vsakih 1000 kcal. Treba je nadzorovati koncentracijo fosfata in preprečevati hiperfosfatemijo.

HIPERFOSFATEMIJA

O hiperfosfatemiji govorimo, kadar je koncentracija serumskega fosfata nad 1,4 mmol/l.

Vzročni mehanizmi

Ledvično izločanje fosfata je učinkovito, dokler se glomerulna filtracija ne zmanjša pod 35 ml/min. Za tem začne serumska koncentracija fosfata naraščati kljub povečevanju koncentracije PTH in FGF23, ki pospešujeta izločanje fosfata v seču. Serumska koncentracija fosfata se poveča tudi pri akutni ledvični odpovedi. Razen pri ledvični okvari, ki je najpogostejši vzrok hiperfosfatemije, jo najdemo tudi pri velikih akutnih obremenitvah s fosfatom in pri specifični okvari ledvičnega izločanja fosfata (tabela 6). Hiperfosfatemijo pri rabdomiolizi spremljajo hipokalcemija, mioglobinurija in akutna ledvična odpoved. Za funkcionalni hipoparatiroidizem gre v primeru odpornosti perifernih organov na PTH, kar je posledica pomanjkanja magnezija.

Tabela 6. Vzroki hiperfosfatemije.

eksogeni vnos
- čezmeren oralni vnos fosfata (npr. z nekaterimi odvajali) - parenteralni fosfat - zastrupitev z vitaminom D - opekline z belim fosforjem (absorpcija prek kože in sluznic)
endogeno sproščanje iz celic
- sindrom tumorske lize (zlasti limfom in levkemije) - rabdomioliza - huda hemoliza - infarkt tkiva - hiperkatabolna stanja (huda okužba) - maligna hipertermija - nevroleptični maligni sindrom - vročinska kap - premik iz celic - kronična respiracijska alkaloz - laktatna acidoza
okvara izločanja v ledvicah
- ledvična bolezen - hipoparatiroidizem (pooperativni, po obsevanju) - funkcionalni hipoparatiroidizem hipomagneziemija - psevdohipoparatiroidizem (odpornost na delovanje PTH) - akromegalija - zdravljenje z ravnim hormonom - bisfosfonati - družinska tumorska kalcinoza (pomanjkanje funkcionalnega FGF23)

Najpogostejši razlogi hiperfosfatemije so okvara ledvičnega delovanja, endogeno sproščanje fosfata iz celic ali prevelik vnos od zunaj.

Klinična slika

Primarna posledica hiperfosfatemije je hipokalcemija s svojimi manifestacijami. Zvečan fosfat v serumu veže ioniziran kalcij. Ker se tovrstna vezava odvija tudi v tkivih, vodi huda hiperfosfatemija v metastatske kalcifikacije tkiv. Pri kalcifikaciji gre za obsežne kalcifikacije v arterijah kože in podkožja.

Preiskave

Pri hiperfosfatemiji moramo določiti koncentracijo kalcija in drugih elektrolitov, serumskega kreatinina z oceno glomerulne filtracije ter plinsko analizo arterijske krvi. Ob sumu na rabdo-

miolizo določimo še aktivnost CK in koncentracijo mioglobina, pri sindromu tumorske lize določimo koncentracijo urata. Pri določanju fosfata je možna lažna hiperfosfatemija, če je vzorec hemoliziran ali če gre za trombocitozo.

Zdravljenje

Akutna hiperfosfatemija. Pri bolniku z ohranjeno ledvično funkcijo je akutna hiperfosfatemija po navadi blaga in spontano preide. K ledvični korekciji prispeva spodbujanje diureze z infuzijami fiziološke raztopine in dodajanje diuretikov, če bolnik ni hipovolemičen. Pri takem zdravljenju moramo paziti, da ne poslabšamo hipokalcemije. Infuzija glukoze z inzulinom povzroči premik fosfata v celice, podobno kot pri zdravljenju hiperkaliemije.

Če je hiperfosfatemija združena z ledvično insuficienco ali simptomatsko hipokalcemijo, je pogosto najboljša rešitev hemodializa. V 4 urah ta

lahko odstrani približno 20–30 mmol fosfata (630–940 mg fosforja).

Pri sindromu tumorske lize je priporočen ukrep forsirana diureza. Uporaba infuzije natrijevega hidrogenkarbonata je problematična, saj alkalinizacija seča poveča topnost urata, zmanjša pa topnost fosfata in spodbuja odlaganje kalcija. Hkrati dvig pH seruma poslabša hipokalcemijo, ki je lahko prisotna pri tumorski lizi.

Zdravljenje kronične hiperfosfatemije. Pri konični hiperfosfatemiji je potrebna dieta z manjšim vnosom fosfata in jemanje vezalcev fosfata, sprva običajno kalcijevega karbonata. Če je hkrati prisotna hiperkalcemija, uporabljamo vezalce fosfatov brez kalcija (lantanov karbonat, sevelamer, redkeje aluminijeve fosfatne vezalce).

S hemodializo v 4 urah odstranimo približno 20–30 mmol fosfata.

Če ima bolnik s tumorsko lizo ali rabdomiolizo tudi hiperfosfatemijo, ne izvajamo alkalizacije seča.

Kronično hiperfosfatemijo preprečujemo z uživanjem živil, ki ne vsebujejo veliko fosfata, in s sočasno uporabo fosfatnih vezalcev.

MOTNJE V PRESNOVI MAGNEZIJA

Magnezij je drugi najpogostejši znotrajcelični kation. Le en odstotek se ga nahaja v zunajceličnem prostoru. Sodeluje pri večini presnovnih in mnogih drugih znotrajceličnih procesih. Normalna serumska koncentracija je 0,6–1,1 mmol/l. V plazmi je 60 % ioniziranega aktivnega magnezija, 30 % vezanega na proteine (predvsem albumin) in 10 % vezanega na druge anione v serumu. Bolniki s hypoalbuminemijo imajo zato lahko zmanjšan celokupni magnezij, vendar normalno koncentracijo ioniziranega magnezija. Homeostaza magnezija se vzdržuje pretežno tako, da je dnevna neto absorpcija v tankem črevesju izenačena z neto izločanjem skozi ledvice. Poleg tega so pomembni tudi premiki magnezija med zunajcelično in znotrajcelično tekočino mehkih tkiv ter kostjo. V ledvicah se 80 % magnezija filtrira in nato večji del reabsorbira, od tega 25 % v proksimalnem tubulu,

65 % v debelem ascendentnem delu Henleyjeve zanke (TAL) in 5 % v distalnem nefronu. Mote na reabsorpcija NaCl v TAL-segmentu pri atipičnem Bartterjevem sindromu ali okvara beljakovine *claudin* v predelu tesnih stikov med celicami vodi do hipermagneziurije. Visoka koncentracija serumskega Mg^{2+} in Ca^{2+} ter povečanje volumna ekstracelularne tekočine zmanjšuje reabsorpcijo magnezija. V stanju hipomagneziemije ledvice zelo zmanjšajo izločanje magnezija.

HIPOMAGNEZIEMIJA

Štiri glavne klinične okoliščine, kjer posumimo na hipomagneziemijo, so:

- kronična driska,
- hipokalcemija,
- na zdravljenje odporna hipokaliemija in
- prekatne motnje ritma.

Vzročni mehanizmi

Zaradi sposobnosti ledvic, da zelo učinkovito ohranjajo magnezij, se simptomatsko pomanjkanje magnezija pojavi šele po dolgotrajnem in hudem pomanjkanju v prehrani ($< 0,5$ mmol/dan). Kljub temu je hipomagneziemija pogosta, vendar redko odkrita motnja. Vzroke zanj prikazuje tabela 7.

Hipomagneziemija je povezana s hipokaliemijo, saj imata številne skupne vzroke nastanka, poleg tega pa hipomagneziemija poveča izgubo kalija v ledvicah. Povezana je tudi s hipokalcemijo, saj hipomagneziemija zavira izločanje PTH in povzroča odpornost nanj.

Hipermagneziurija, ki je posledica motene reabsorpcije magnezija v ledvicah zaradi okvare genov za protein TRPM6, claudin 16, CaR_G ali kotransportne beljakovine za Na^+ in Cl^- (NCCT) pri Gitelmanovem sindromu, vodi v hipomagneziemijo. Hipermagneziurija se lahko pojavi tudi pri Bartterjevem sindromu in pri okvari gena za kalijev kanal ROMK, vendar jo hipomagneziemija spremlja le redko.

Klinična slika

Določanje kliničnih učinkov hipomagneziemije je lahko težavno, saj imajo bolniki pogosto pridruženo hipokaliemijo in/ali hipokalcemijo.

Tabela 7. Vzroki hipomagnezije.

zunajledvični vzroki	
prebavni trakt	
- kronična driska, malabsorpcija	
- podhranjenost	
- kronični alkoholizem	
- vnetna črevesna bolezen, celiakija	
- resekcija tankega črevesa	
- gastrična sukcija ali bruhanje	
- odvajala	
- intestinalne in biliarne fistule	
- pankreatitis (kronični in akutni)	
- enteralna ali parenteralna prehrana	
koža	
- opekline (eksudativne izgube)	
- toksična epidermalna nekroliza	
kost	
- sindrom lačnih kosti	
ledvični vzroki	
vpliv zdravil	
- aminoglikozidi (zapoznel učinek)	
- amfotericin B	
- tiazidi in diuretiki zanke	
- kalcinevrinski inhibitorji	
- foskarnet	
- cisplatin	
- pentamidin	
povečan tok v ledvičnih tubulih	
- osmotska diureza (pri neurejeni sladkorni bolezni)	
- hiperaldosteronizem	
- hiperkalcemična stanja	
- forsirana diureza	
- hipertiroidizem	
- presnovna acidoza, diabetična ketoacidoza	
okvara reabsorpcije v ledvičnih tubulih	
- okrevanje po obstrukciji, akutni tubulni nekrozi in transplantaciji	
- Bartterjev in Gitelmanov sindrom	

Simptomatika nastopi, ko pade koncentracija serumskega magnezija pod 0,5 mmol/l.

Povečana živčno-mišična vzdražnost se kaže s tremorjem, tetanijo (karpopedalni spazem) in krči. Možne so depresija, zmedenost in halucinacije. Kljub normalni koncentraciji kalcija lahko najdemo Trousseaujev in Chvostekov znak. Pojavi se mišična šibkost in utrujenost. Možna sta

tudi vertikalni nistagmus in kortikalna slepota, ki je reverzibilna.

Hipomagnezija je povezana s preddvornimi in prekatnimi motnjami ritma. Najpomembnejše so prekatne aritmije, predvsem torsades de pointes, ki jih brez dajanja magnezija težko odpravimo. Hipomagnezija je povezana tudi s simptomatskim prolapsom mitralne zaklopke. Nadomeščanje magnezija lahko zmanjša pojavljanje simptomov prolapsa.

Hipomagnezija poveča toksičnost digitalisa, pri obeh stanjih gre za inhibicijo Na-K-ATPaze.

Preiskave

Hipomagnezijo nakazujejo vrednosti pod 0,6 mmol/l, vendar izmerjena koncentracija magnezija v serumu pogosto ne odraža zadovoljivo celokupne oziroma znotrajcelične vsebnosti magnezija, od katere predvsem so odvisne klinične posledice hipomagnezije. Pri hipomagneziji moramo določiti koncentracijo drugih elektrolitov, predvsem kalcija in kalija.

EKG-znaki hipomagnezije so: sploščeni ali inverzni T-valovi, U-valovi, podaljšana intervala PR in QT, podaljšan kompleks QRS, ST-depresija.

Če etiologija hipomagnezije ni jasna, si lahko pri razlikovanju med ledvičnim in črevesnim izgubljanjem pomagamo z določanjem magnezija v 24-urnem seču ali z določanjem frakcijskega izločanja magnezija. Če je v pogojih hipomagnezije vsebnost magnezija v 24-urnem seču nad 24 mg, gre za bolezensko povečano ledvično izgubljanje. Enako velja za frakcijsko izločanje magnezija nad 4 %.

Frakcijsko izločanje magnezija (FEMg) izračunamo iz koncentracij kreatinina in magnezija v urinu (U) in serumu (S):

$$\text{FEMg} = 100 \times \left(\frac{(\text{S-kreatinin} \times \text{U-Mg}^{2+})}{(0,7 \times \text{S-magnezij} \times \text{U-kreatinin})} \right)$$

Kadar iščemo vzroke hipokalcemije ali hipokaliemije lahko pri bolnikih s serumskimi vrednostmi magnezija na spodnji meji normalnih ali le z nekoliko zmanjšanimi serumskimi koncentracijami magnezija šele določanje FEMg oz.

24-urnega izločanja magnezija pokaže na znotrajcelično pomanjkanje magnezija. Ti bolniki (npr. pri kronični driski) imajo majhno izločanje magnezija (pod 24 mg v 24 h).

Bolniki z aritmijami morajo biti nadzorovani z monitorjem za spremljanje vitalnih funkcij. Simptomatske bolnike sprejememo v bolnišnico. Med zdravljenjem nadzorujemo koncentracijo magnezija na od 12 do 24 ur.

Zdravljenje

Blaga hipomagneziemija. Zdravimo jo z oralnim nadomeščanjem: na voljo so tablete po 1 g magnezijevega citrata, ki vsebujejo 150 mg magnezija. Za uspešno nadomeščanje zalog magnezija je običajno treba zaužiti 2–3 tablete na dan. Stranski učinek je lahko driska.

Simptomatska huda hipomagneziemija. O njej govorimo, če je koncentracija serumskega magnezija pod 0,5 mmol/l. Zdravimo jo z intravensko injekcijo magnezijevega sulfata: 1 g magnezijevega sulfata vsebuje 98 mg elementarnega magnezija ($1 \text{ mEq Mg} = 0,5 \text{ mmol Mg}^{2+} = 12,3 \text{ mg Mg}^{2+}$). Bolniku s hudo hipomagneziemijo s konvulzijami, tetanijo ali aritmijami infundiramo 1 g magnezijevega sulfata (8 mmolov Mg^{2+}) i.v. v 10–20% raztopini 5% glukoze ali fiziološke raztopine v 5–15 minutah, odvisno od resnosti stanja. V naslednjih 24 urah uredimo hipomagneziemijo s 6 g magnezijevega sulfata. Nadomeščanje magnezija s 4–6 g dnevno po prvem akutnem zdravljenju nadaljujemo še 3–4 dni, saj se zadrži le 50–70 % dnevnega intravenskega odmerka magnezija, preostalo pa se izgubi s sečem.

Ob sočasni hipokalcemiji in hipofosfatemiji je nujno poleg magnezija dajati tudi kalcij in fosfat.

Magnezij sam lahko poslabša hipofosfatemijo in sproži živčno-mišične simptome in/ali rabdomicolizo.

Hipomagneziemija je pogosto povezana s hipokaliemijo. Hipokaliemije ne moremo popraviti, dokler ne uredimo hipomagneziemije. Enako velja za hipokalcemijo.

Pri bolnikih s pomembno zmanjšano glomerulno filtracijo je treba zdravljenje z magnezijem skrbneje nadzorovati in zmanjšati odmerke za 50 %.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, zmanjšajo ledvično izločanje magnezija in so lahko koristni pri bolnikih s kroničnim ledvičnim izgubljanjem magnezija.

HIPERMAGNEZIEMIJA

Hipermagneziemija, zlasti simptomatska, je redka motnja. O njej govorimo, ko serumska koncentracija magnezija preseže 1,1 mmol/l. Pomembni učinki hipermagneziemije na srce so posledica blokade kalcijevih kanalov in kalijevih kanalov, pomembnih za repolarizacijo.

Vzročni mehanizmi

Ker lahko ledvice zelo povečajo izločanje magnezija, je glavni vzrok hipermagneziemije zmanjšanje glomerulne filtracije pod 30 ml/minuto, bodisi akutno ali kronično. Pri ledvični okvari najdemo hipermagneziemijo največkrat pri bolnikih, ki zaradi prebavnih težav jemljejo antacide ali odvajala, ki vsebujejo magnezij. Hipermagneziemijo zaradi čezmernega vnosa magnezija najdemo tudi pri nosečnicah in porodnicah, ki so zdravljene z intravenskim magnezijem zaradi eklampsije. Blaga hipermagneziemija se lahko pojavi tudi pri insuficienci nadledvičnic, akromegaliji in družinski hipokaliurični hiperkalcemiji.

Klinična slika

Klinični učinki hipermagneziemije se kažejo predvsem na živčevju in srčno-žilnem sistemu. Ker hipermagneziemija zavira sinaptični prenos, lahko povzroča tudi ileus in zastoj seča. Tabela 8 prikazuje simptome in znake pri različnih povečanih koncentracijah magnezija.

Preiskave

Poleg magnezija je treba določiti tudi koncentracije drugih ionov v krvi, predvsem kalija in kalcija ter fosfata.

EKG znaki so: podaljšan PR-interval, širši kompleks QRS in podaljšan QT-interval.

Tabela 8. Klinična slika hipermagneziemije.

serumska koncentracija magnezija 1,1–2,1 mmol/l
- asimptomatsko
serumska koncentracija magnezija 2,1–2,9 mmol/l
- zaspanost
- omotičnost
- navali rdečine
- slabost in bruhanje
- zmanjšani tetivni refleksi
serumska koncentracija magnezija 2,9–5 mmol/l
- somnolenca
- izguba tetivnih refleksov
- hipotenzija
- bradikardija
- EKG spremembe
serumska koncentracija magnezija > 5 mmol/l
- paraliza
- apneja
- koma
- popolni AV-blok
- srčni zastoj

Zdravljenje

Blaga hipermagneziemija. V primeru dobre ledvične funkcije ne zahteva drugega ukrepa kot prenehanje vnašanja magnezija. Ledvično izločanje magnezija lahko pospešimo s forsirano diurezo z infuzijami fiziološke raztopine in diuretiki zanke. Izločanje pospešijo tudi tiazidni diuretiki in manitol.

Huda hipermagneziemija. Motnjo s hudo klinično sliko zdravimo s parenteralnim kalcijem, ki preprečuje učinke magnezija: tipično zdravljenje je 100–200 mg elementarnega kalcija (1–2 ampuli kalcijevega glukonata) v 5–10 minutah i.v. Če je glomerulna filtracija zelo zmanjšana, moramo za odstranjevanje magnezija uporabiti hemodializo z nizko vsebnostjo magnezija v dializni raztopini.

Hipermagneziemijo lahko spremljata hipokalcemija in hiperkaliemija.

Bolnikom z močno zmanjšano glomerulno filtracijo ne predpisujemo magnezijevih antacidov.

PRIPOROČENA LITERATURA

Drueke TB, Lacour B. Disorders of calcium, phosphate, and magnesium metabolism. In: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive clinical nephrology. Mosby: Edinburgh; 2003. p. 123–40.

Kandus A, Buturović-Ponikvar J, Bren AF. Nefrologija 2002: Obravnava motenj elektrolitskega, vodnega in acidobaznega ravnotežja. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center Ljubljana; 2002.

Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review. Q J Med 2010; 103: 449–59.

Makras P, Papapoulos SE. Medical treatment of hypercalcaemia. Hormones 2009, 8: 83–95.

Pollak MR, Yu ASL. Disorders of calcium, magnesium and phosphate balance. In: Brenner BM, ed. The kidney 2008. Philadelphia: Saunders Elsevier; p. 588–612.

Topf JM, Worcester E. Disorders of calcium, phosphorus, and magnesium. In: Murray PT, Brady HR, Hall JB, eds. Intensive care in nephrology. London: Taylor&Francis; 2006. p. 383–411.



PRESNOVNA ACIDOZA

Špela Borštnar, Jelka Lindič

Kdaj govorimo o presnovni acidozi?

Kateri so vzroki zanjo?

Kaj je anionska vrzel in kako si lahko z njo pomagamo pri obravnavi bolnika s presnovno acidozo?

Kdaj zdravimo z nadomeščanjem z NaHCO_3 in ali je nadomeščanje vedno koristno?

Katere elektrolitske motnje so lahko prisotne ob presnovni acidozi in katere se lahko pojavijo ob zdravljenju presnovne acidoze?

Kdaj je potrebna urgentna hemodializa?

Acidobazno ravnovesje je v telesu natančno uravnano. Nadzor pH je za preživetje ključnega pomena. Če nastane v telesu zaradi povečane tvorbe, vnosa ali zaradi zmanjšane izločanja presežek kislin (presnovna acidoza), se vodikovi ioni H^+ hitro vežejo na beljakovine in spremenijo njihovo konformacijo, kar okvari delovanje encimov in celic. Zato je treba ione H^+ čim prej nevtralizirati in nato izločiti. Popravo motnje v telesu omogočajo trije sistemi:

- vezava na pufre (najpomembnejši pufer v zunajcelični tekočini je bikarbonatni pufer - HCO_3^- , deluje takoj),
- povečana ventilacija in s tem povečano izločanje CO_2 v pljučih (deluje v nekaj minutah do urah),
- izločanje vodikovih ionov (H^+) v ledvicah (v nekaj urah do dneh).

Normalne vrednosti v arterijski krvi so: pH $7,40 \pm 0,02$, koncentracija H^+ $40 \pm 2 \text{ nmol/l}$, koncentracija HCO_3^- $24 \pm 2 \text{ mmol/l}$ in pCO_2 $5,3 \pm 0,2 \text{ kPa}$.

Presnovna acidoza pomeni zmanjšanje vrednosti sistemskega pH zaradi zmanjšanja količine HCO_3^- v telesnih tekočinah. Povečana je koncentracija H^+ , kar imenujemo acidemija. Presnovna acidoza je najpogostejša motnja acidobaznega ravnotežja.

VZROKI

Presnovna acidoza nikoli ni primarna diagnoza, temveč odraža bolezen, ki jo lahko zdravimo s specifičnimi ukrepi. Najpogostejše nastane zaradi:

- čezmernega nastajanja kislin v presnovi (npr. laktatna acidoza in ketoacidoza),
- povečanega vnosa kislin (npr. zastrupitve z etilenglikolom, metanolom, salicilati, toluenom),
- izgube baze (npr. izguba skozi prebavila z drisko, zloraba odvajal, ileostome, ledvične izgube v tubulih – ledvična tubulna acidoza tipa 2),
- zmanjšane izločanje kislin iz telesa (npr. ledvično odpovedovanje, ledvična tubulna acidoza tipa 1 in 4).

Presnovna acidoza vztraja, dokler vztraja primarna motnja, ki jo povzroča.

O dilucijski acidozi govorimo, ko je zmanjšanje koncentracije HCO_3^- posledica povečanja prostornine zunajcelične tekočine, kar se lahko zgodi pri intravenoznem nadomeščanju velikih količin tekočine, ki ne vsebuje bikarbonatnih ali katerih drugih anionov. Zmanjšanje koncentracije HCO_3^- je zaradi delne poprave motnje s pomočjo pufrov manjše, kot bi pričakovali glede na stopnjo povečanja prostornine. Npr. v živalskem modelu je 28% povečanje prostornine zunajcelične tekočine zmanjšalo koncentracijo HCO_3^- za 10 %.

Presnovna acidoza je najpogostejše pridružena motnja pri iztirjeni sladkorni bolezni, ledvičnemu odpovedovanju ali driski.

ANAMNEZA IN KLINIČNA SLIKA

Pozorni moramo biti na anamnestične podatke, ki nas lahko usmerijo v postavitev pravilne diagnoze:

- driska: izguba HCO_3^- iz prebavil,
- anamneza sladkorne bolezni, alkoholizma ali daljšega stradanja: kopičenje ketokislin,
- poliurija, žeja, bolečine v epigastriju, bruhanje: diabetična ketoacidoza,
- nikturija, poliurija, srbenje kože, anoreksija: ledvična bolezen,
- zaužitje toksičnih snovi: salicilati, etilenglikol, metanol,
- motnje vida: zaužitje metanola,
- ledvični kamni: kronična driska ali ledvična tubulna acidoza,
- zvonjenje v ušesih (tinitus): zaužitje čezmernega odmerka salicilatov.

Simptomi in znaki niso specifični in so odvisni od hitrosti nastanka presnovne acidoze. Bolniki so pri počasnem nastanku lahko asimptomatski, pri hitrem nastanku pa bolj simptomatski. Zaradi stimulacije dihalnega centra se pojavi hiperventilacija, ki se subjektivno izrazi z dispnejo – izraženo je Kussmaulovo dihanje. Lahko se pojavijo glavobol, slabost, utrujenost, bruhanje, inapetenca. Lahko so prisotne tudi bolečine v trebuhu, še posebno pri ketoacidozi. Kostne bolečine so pri kronični acidozi običajno posledica večjega izplavljanja Ca^{2+} iz kosti. Zmedenost, stupor in koma so običajno posledica osnovne bolezni, ki je privedla do presnovne acidoze, lahko pa tudi posledica hude presnovne acidoze. Pri hujši presnovni acidozi s pH pod 7,20 je izražen negativni inotropni učinek na srčno mišico, zaradi sproščanja adrenalina pa tahikardija. Oboje zveča tveganje za nastanek ventrikularne fibrilacije. Acidoza povzroči konstrikcijo pljučnih arteriol (poveča se pljučna rezistenca) in dilatacijo perifernih arteriol. Nastane hipotenzija s kongestivnim srčnim popuščanjem ter pljučnim edemom, ki vodi bolnika v smrt.

PREISKAVE, DIAGNOSTIČNI POSTOPKI IN DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Pri obravnavi bolnika s presnovno acidozo sledimo devetim diagnostičnim postopkom:

- določimo pH v arterijski krvi,
- določimo koncentracijo HCO_3^- v arterijski krvi,
- ocenimo, ali je dihalni odgovor primeren,
- izračunamo anionsko vrzel v plazmi,
- izračunamo anionsko vrzel v seču,
- opredelimo razmerje med povečanjem anionske vrzeli in koncentracijo HCO_3^- ,
- izračunamo osmolalno vrzel,
- določimo serumsko koncentracijo K^+ ,
- določitev pH seča.

pH v arterijski krvi

Znižan pH potrjuje acidozo, zvišan pa alkalozo.

pH je ključen za opredelitev, ali je prisotna acidoza ali alkalozo.

HCO_3^- v arterijski krvi

Pri presnovni acidozi je zmanjšana koncentracija HCO_3^- v arterijski krvi. Zmanjšana koncentracija sama po sebi ni dovolj diagnostična za presnovno acidozo, ker je lahko posledica ledvične kompenzacije pri kronični respiratorni alkalozii, zato vedno določimo tudi arterijski pH.

Dihalni odgovor

Hiperventilacija se pri presnovni acidozi začne v prvi uri in je popolna v 12–24 urah. Zmanjšanje koncentracije HCO_3^- za 1,0 mmol/l se odraža z zmanjšanjem pCO_2 za 0,16 kPa. Če je pCO_2 bistveno večji od izračunane vrednosti, ima bolnik pridruženo dihalno stisko (respiracijsko acidozo); če je pCO_2 bistveno manjši od izračunane, ima lahko bolnik sepso, jetrno bolezen, hipoksemijo ali kakšen drugi vzrok za nastanek dihalne alkaloze.

Anionska vrzel

Za opredelitev mehanizma nastanka presnovne acidoze (ali je v telesu pribitek kisline ali pomanjkanje baze) izračunamo serumsko ali pla-

zemsko anionsko vrzel. Zaradi električne nevtralnosti je vsota kationov vedno enaka vsoti anionov. V zunajcelični tekočini je najpomembnejši kation Na^+ . Pri tem predpostavimo, da so drugi kationi v normalnih koncentracijah (na primer K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}), ki so bistveno manjše od serumske koncentracije Na^+ (S- Na^+), zato jih zanemarimo. Od anionov upoštevamo serumsko koncentracijo Cl^- (S- Cl^-) in HCO_3^- (S- HCO_3^-) (slika 1):

$$\text{anionska vrzel} = \text{S-}\text{Na}^+ - (\text{S-}\text{Cl}^- + \text{S-}\text{HCO}_3^-)$$

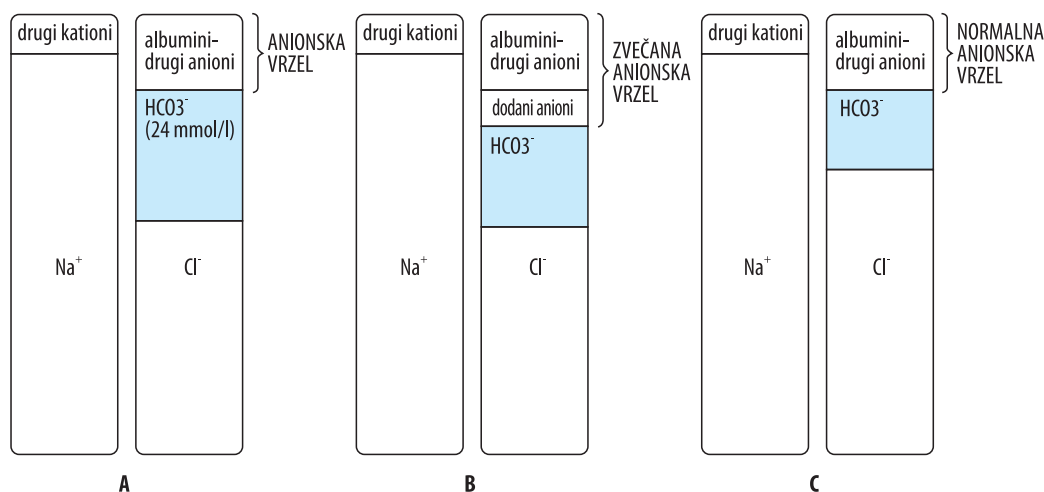
Enote: mmol/l.

Prava anionska vrzel v telesu zaradi električne nevtralnosti nikoli ne obstaja. Izračunana razlika pomeni tiste anione, ki jih rutinsko ne moremo izmeriti. Pri zdravem človeku k anionski vrzeli največ prispevajo albumini in fosfati. Če je njihova koncentracija zmanjšana (ciroza jeter, nefrotski sindrom), je zmanjšana tudi izhodiščna anionska vrzel: pri zmanjšanju serumske koncentracije albuminov za 10 g/l se zmanjša anionska vrzel za 4 mmol/l. Pri hipolabuminemiji in hipofosfatemiji bolnikovo pričakovano serumsko anionsko vrzel izračunamo iz enačbe:

$$\text{pričakovana anionska vrzel} = (0,2 \times \text{S-albumini}) + (1,5 \times \text{S-fosfat})$$

Enote: S-albumini v g/l, S-fosfat v mmol/l

Pričakovana normalna vrednost je 12 ± 2 mmol/l (pričakovane vrednosti so v različnih laboratorijih različne!). Glede na to, da anionsko vrzel določamo iz treh spremenljivk, je možnost za napako dosti večja kot pri določitvi koncentracije enega samega analita. Odstopanja zaradi laboratorijske napake so zato običajno ± 5 mmol/l ali skupno kar 10 mmol/l. Če je anionska vrzel večja od 30 mmol/l, to zanesljivo potrди prisotnost presnovne acidoze. Pri vrednosti 20–29 mmol/l kar ena tretjina bolnikov nima presnovne acidoze. Pomembno je vedeti, da je celo pri laktatni acidozi lahko anionska vrzel normalna. To se npr. zgodi, ko bolnik prejema infuzijo NaCl in se s Cl^- nadomesti kislini anion, kar povzroči hiperkloremično acidozo. Drugi vzrok je, da se pri celičnem transportu prenaša Cl^- v povezavi s laktatnim anionom. Ta intracelični premik kislinkega aniona lahko pri nekaterih acidozah s pozitivno anionsko vrzeljo povzroči hiperkloremijo. V dodatno pomoč so nam zato določitve koncentracij serumskega laktata, kreatinina in glukoze ter ketonov v seču.



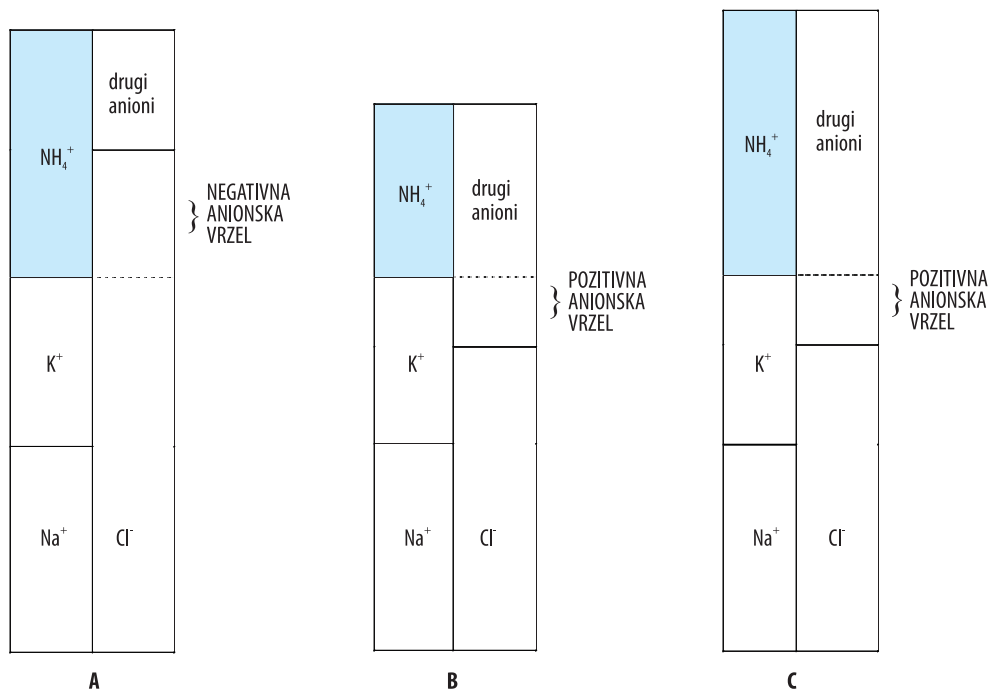
Slika 1. Shematični prikaz anionske vrzeli v plazmi. A – prikaz anionske vrzeli. B – organski ali anorganski anioni (npr. laktatni anion) povečajo anionsko vrzel. C – izgubljeni HCO_3^- (npr. pri driski) nadomesti Cl^- (presnovna acidoza z normalno anionsko vrzeljo ali hiperkloremična presnovna acidoza).

Presnovna acidoza s povečano anionsko vrzeljo. Pri presnovni acidozi s povečano anionsko vrzeljo (slika 1) so v telesu nastali ali so v telo vnešeni novi nemerljivi anioni: v diferencialni diagnozi pomislimo na nastanek čezmerne količine organskih kislin (laktatna acidoza, ketoacidoza, zastrupitve z alkoholi, salicilati) ali na napredovalo ledvično bolezen (zaradi propadanja nefronov se zmanjšajo glomerulna filtracija, izločanje NH_4^+ in resorpcija HCO_3^- , kar vodi h kopičenju kislin v telesu). Mnemonično si vzroke za povečano anionsko vrzel lahko zapomnimo s pomočjo kratice SLUMPED (salicilati, laktat, uremija pri napredovali kronični ledvični bolezni, metanol, paraldehyd, etilenglikol, diabetes) (tabela 1). Če je anionska vrzel večja od 18 mmol/l, je najverjetneje posledica čezmernega nastajanja laktatov ali ketonov, kadar pa je večja od 30 mmol/l, so običajno vzroki zanj organ-

ske kisline (zastrupitev z metanolom, etilenglikolom).

Diferencialno diagnostično pri povečani anionski vrzeli vedno opravimo še krvne preiskave, s katerimi lahko etiološko opredelimo motnjo: v krvi določimo koncentracijo laktata, kreatinina, sečnine, glukoze, kalija, v seču pa določimo ketone.

Presnovna acidoza z normalno anionsko vrzeljo. Če je anionska vrzel normalna, ima bolnik presnovno acidozo z normalno anionsko vrzeljo zaradi neposredne ali posredne izgube HCO_3^- , ki ga nadomesti Cl^- . Imenujemo jo tudi hiperkloremična acidoza (slika 1). Neposredne izgube HCO_3^- v prebavilih povzročijo driska, pankreatična fistula, ureteroenterostoma, v ledvicah pa ledvična tubulna acidoza. HCO_3^- se neposredno porablja tudi pri zaužitju kislin, ki vsebujejo klor (NH_4Cl , HCl) (tabela 1).



Slika 2. Shematični prikaz anionske vrzeli v seču. A – negativna anionska vrzel, vzrok presnovne acidoze je posledica izgubljanja HCO_3^- v prebavilih, izločanje NH_4^+ je normalno. B – pozitivna anionska vrzel, gre za ledvični vzrok presnovne acidoze, izločanje NH_4^+ je zmanjšano. C – izračun anionske vrzeli v seču pri povečani plazemski anionski vrzeli ni diagnostičen, izločanje NH_4^+ je normalno, povečano je izločanje drugih organskih anionov (glej besedilo).

Brez izračuna anionske vrzeli presnovne acidoze etiološko ne moremo opredeliti. Izračunano plazemsko anionsko vrzel bomo lažje ovrednotili, če bomo določili tudi serumsko koncentracijo albuminov in fosfatov in izračunali pričakovano bolnikovo anionsko vrzel. Pri povečani anionski vrzeli pomislimo na ketoacidozo, laktatno acidozo, uremijo ali zaužitje toksičnih alkoholov in hitro ukrepajmo.

Anionska vrzel v seču

Pri hiperkolermični presnovni acidozi z normalno anionsko vrzeljo je klinični vzrok izgubljanja HCO_3^- velikokrat jassen. Če ni, nam pomaga anionska vrzel v seču. Z njo opredelimo, ali bolnik izgublja HCO_3^- skozi prebavila ali skozi ledvice. Ocenimo izločanje NH_4^+ . Če je vzrok presnovne acidoze neledvični, je izločanje kislin in NH_4^+ s sečem povečano, pri ledvičnem vzroku pa zmanjšano. NH_4^+ v seču ne moremo neposredno izmeriti, lahko pa določimo v seču koncentracijo Na^+ (U-Na^+), K^+ (U-K^+) in Cl^- (U-Cl^-). Anionsko vrzel (AV) seča izračunamo po naslednji enačbi:

$$\text{AV} = (\text{U-Na}^+ + \text{U-K}^+) - \text{U-Cl}^-$$

$(\text{U-Na}^+ + \text{U-K}^+) - \text{U-Cl}^- < 0$, ledvice delujejo normalno in izločajo presežek anionov zaradi ledvične kompenzacije acidoze, primarna izguba HCO_3^- je v prebavilih (slika 2A);

$(\text{U-Na}^+ + \text{U-K}^+) - \text{U-Cl}^- > 0$, ledvice zaradi tubulnega defekta ne izločajo amonijaka, primarna izguba HCO_3^- je v ledvicah – ledvične tubulne acidoze ali kronična ledvična insuficienca (slika 2B).

Anionsko vrzel seča izračunamo samo takrat, ko je plazemska anionska vrzel normalna. Če je anionska vrzel v plazmi povečana, izračun ni diagnostičen. S sečem se namreč takrat izločajo še drugi nemerljivi anioni, zato bi izračunali pozitivno anionsko vrzel, čeprav ledvice dobro delujejo in je zaradi kompenzatornih mehanizmov izločanje NH_4^+ ustrezno povečano (slika 2C).

V nekaterih primerih se lahko zgodi, da nek dejavnik lahko povzroči presnovno acidozo z normalno ali pa s povečano anionsko vrzeljo. Opisali bomo dva taka primera: pri driski in diabetični ketoacidozi.

Driska. Običajno je ob driski prisotna presnovna acidoza z normalno anionsko vrzeljo. Pri hudi driski (npr. pri koleri) pa se anionska vrzel lahko poveča na račun hipoperfuzije in posledične laktatne acidoze, hiperalbuminemije ob zmanjšanju

Tabela 1. Vrste presnovne acidoze, najpogostejši vzroki in diferencialna diagnoza.

povečana plazemska anionska vrzel	
S – salicilati L – laktatna acidoza (hipoksija, sepsa, kardiogeni šok, epileptični napad, levkemije, limfom, kratko črevesje, slepe črevesne vijuge) U – uremija – napredovala ledvična bolezen	M – metanol (spremljajoč simptom: izguba vida) P – paraladehid in eksogene kisline (vdihovanje lepila – toluen se pretvori v benzojevo in hipurno kislino). E – etilenglikol (značilni so oksalatni kristali v seču) D – diabetična ketoacidoza in druge ketoacidoze (stradanje, alkohol)
normalna plazemska anionska vrzel	
$(\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-) < 0$ – neledvični vzrok - driska - zloraba odvajal - drenaža iz tankega črevesja ali pankreasa	$(\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-) > 0$ – ledvični vzrok - ledvična tubulna acidoza
povečana serumsko osmolalna vrzel	
- etanol - etilenglikol - metanol	

prostornine (albumin ima negativen naboj in prispeva k anionski vrzeli) in hiperfosfatemije (premik fosfata iz celic zaradi acidoze).

Diabetična ketoacidoza. Običajno je povezana s povečano anionsko vrzeljo. Če je ledvično delovanje dobro in je prisotna normovolemija, se nekaj viška ketonskih anionov izloči s sečem kot natrijeve ali fosfatne soli. Izguba teh anionskih ketonov je ekvivalentna izgubi bikarbonata, ker pri metabolizmu ketonov pride do nastanka bikarbonata. Posledica tega je, da je dvig anionske vrzeli manjši, kot bi pričakovali glede na stopnjo presnovne acidoze.

Z anionsko vrzeljo v seču opredelimo, ali bolnik izgublja HCO_3^- skozi prebavila ali skozi ledvice.

Razmerje med povečanjem anionske vrzeli in koncentracijo HCO_3^-

Če se pri povečanju anionske vrzeli za npr. 10 mmol/l posledično zmanjša koncentracija HCO_3^- za 10 mmol/l, govorimo o enostavni presnovni acidozi. Če je anionska vrzel povečana bolj, kot je zmanjšana koncentracija HCO_3^- (anionska vrzel $> \downarrow \text{HCO}_3^-$), je sočasno prisotna presnovna alkalozia, pri kateri se dodatno tvori HCO_3^- . Če pa je zmanjšanje koncentracije HCO_3^- preveliko glede na povečanje anionske

vrzeli (anionska vrzel $< \downarrow \text{HCO}_3^-$), bolnik dodatno izgublja HCO_3^- v prebavilih ali ledvicah.

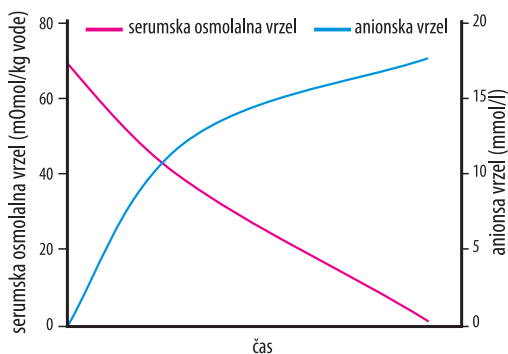
Serumska osmolalna vrzel

Pri presnovni acidozi z normalno anionsko vrzeljo in sumu na zaužitje alkoholov izračunamo serumsko osmolalno vrzel. Ta nam pomaga v krvi odkriti molekule brez električnega naboja. Takšni so električno nevtralni toksični alkoholi, ki ne povečajo anionske vrzeli (le-ta se poveča šele pri razgradnji alkoholov, ko nastanejo novi kislini anioni) (slika 3).

Pri izračunu osmolalne vrzeli upoštevamo, da je osmotski tlak raztopine odvisen od količine (števil) raztopljenih delcev v vodi: beljakovine, glukoze in Na^+ . Koncentracije drugih kationov (K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) so majhne in stalne, zato jih zane-marimo. Zaradi električne nevtralnosti velja, da je količina pozitivnih delcev enaka količini negativnih; kot približek vsote pozitivnih in negativnih lahko podvojimo serumsko koncentracijo Na^+ in ji prištejemo serumsko koncentracijo glukoze in sečnine (vse v mmol/l). Izračunano osmolalno vrzel izračunamo:

$$\text{izmerjena osmolalnost} - [(2 \times \text{S-Na}^+) + \text{S-glukoza} + \text{S-sečnina}]$$

Normalna vrednost je 10–15 mOsmol/kg vode. Pravo povečanje osmolalne vrzeli povzročijo v telo vnesene osmotsko aktivne snovi, še preden se razgradijo v anione (etanol, etilenglikol, metanol, aceton, rentgenska kontrastna sredstva, osmolalna vrzel je običajno > 25 mOsmol/kg vode) ali v telesu nastale snovi (pri laktatni acidozi, ketoacidozi, povečana je tudi anionska vrzel). Pri kronični ledvični bolezni se kopičijo anioni fosfata, sulfata, urata in hipurata, zato preiskava pomaga ločiti akutno do kronične ledvične odpovedi. Osmolalna vrzel je navidezno povečana pri hiperlipidemiji ali hiperproteinemiji zaradi lažno zmanjšane serumske koncentracije Na^+ .



Slika 3. Časovna sprememba serumske osmolalne in anionske vrzeli pri zastrupitvi s toksičnimi alkoholi. Dokler se električno nevtralni alkoholi ne razgradijo, anionska vrzel ni povečana, je pa povečana osmolalna vrzel seruma.

Serumska osmolalna vrzel lahko potrdi sum na zaužitje toksičnih alkoholov, če je anionska vrzel še normalna, ker se njihova razgradnja še ni začela.

Serumska koncentracija kalija

Pri enostavni presnovni acidozi praviloma zaradi premika K^+ iz celic v zunajcelični prostor nastane hiperkaliemija. Hiperkaliemija je značilna najdba tudi pri infuziji mineralnih kislin ali ob napredovali ledvični bolezni. Pri bolniku s presnovno acidozo in normalno anionsko vrzeljo lahko nastane hipokaliemija zaradi zmanjšane prehajanja K^+ iz celic in izgube K^+ v prebavilih ali v ledvicah (driska, zloraba odvajal, distalna ledvična tubulna acidoza tipa 1 in 2). Vzroke hipokaliemije in hiperkaliemije pri bolnikih s presnovno acidozo nam prikazuje tabela 2.

Presnovna acidoza povzroči hiperkaliemijo zaradi premika K^+ iz znotrajceličnega v zunajcelični prostor.

Določitev pH seča

Pri presnovni acidozi vedno naredimo tudi analizo urina. Pri vrednosti pH seča pod 6,0 s sečem ne izločamo HCO_3^- . Pri presnovni acidozi se v ledvicah tvori maksimalno kisel seč z vrednostjo pH manj kot 5,5. Pri dlje časa trajajoči presnovni acidozi se poveča tvorba amonijaka, zato lahko vrednost pH seča postane alkalna in ne pomaga ločiti med ledvičnim in neledvičnim vzrokom presnovne acidoze. Pred vrednotenjem pH vedno izključimo možnost okužbe sečil z bakterijami, ki vsebujejo ureazo, ker alkalizirajo seč, zato v seču ne gledamo samo pH, ampak naredimo celotno analizo seča. Tudi pri zastrupitvi z etilenglikolom in presnovno acidozo je diagnostična analiza seča, saj je prisotnost oksalatnih kristalov v seču diagnostičnega pomena.

Diagnostični pristop k bolniku s presnovno acidozo prikazuje algoritem na sliki 4.

Pri presnovni acidozi je pH seča manj kot 5,5. Če traja presnovna acidoza dlje časa, se poveča tvorba amonijaka, zato lahko vrednost pH seča postane alkalna.

ZDRAVLJENJE PRESNOVNE ACIDOZE

Etiološko oziroma usmerjeno zdravljenje presnovne acidoze

Zdravljenje presnovne acidoze je odvisno od vzroka, ki jo je povzročil. Osnovni ukrep je čim hitrejša odstranitev dejavnika, ki je povzročil presnovno acidozo!

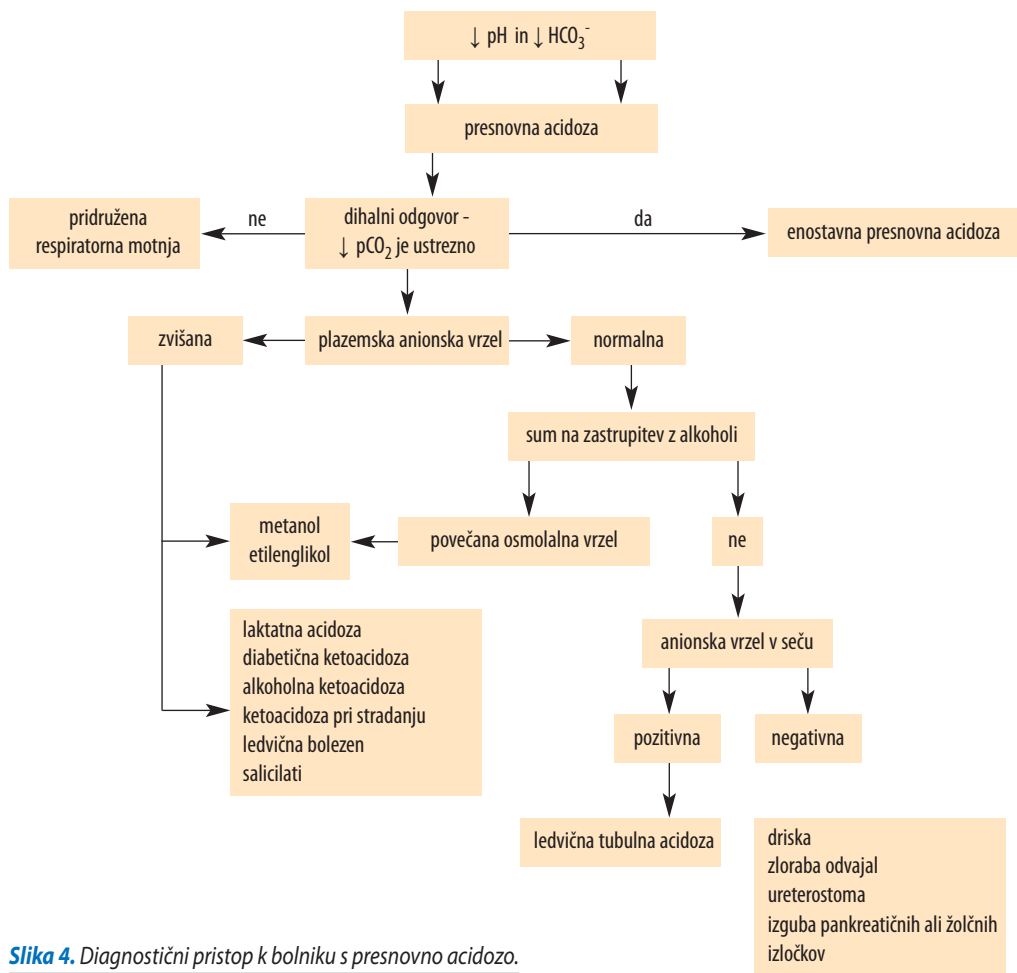
Za dodatno predelitev osnovne bolezni, ki je povzročila presnovno acidozo, določimo krvni sladkor, serumsko koncentracijo kreatinina in sečnine, serumsko koncentracijo laktata in napravimo preiskavo seča.

Simptomatsko zdravljenje

Prvi ukrepi pri zdravljenju bolnika s presnovno acidozo so usmerjeni v ustrezno oksigenacijo (tudi mehanično predihavanje, če je potrebno) in vzdrževanje krvnega obtoka. Bolniku nadomestimo pomanjkanje tekočine in elektrolitov. Ključno je prepoznati vzrok presnovne acidoze in bolnika etiološko zdraviti. Zdravljenje z bazami (peroralno in intravensko) ni potrebno, če acidemija ni huda (arterijski pH pod 7,20), bolnik nima simptomov in lahko odpravimo osnovno motnjo, ki je povzročila presnovno acidozo.

Tabela 2. Presnovna acidoza s hiperkaliemijo ali hipokaliemijo.

motnja	količina K^+ v telesu	komentar
diabetična ketoacidoza	zmanjšana	hiperkaliemija je odraz pomanjkanja inzulina
akutna ledvična okvara	zvečana	zmanjšano izločanje K^+ s sečem
distalna ledvična tubulna acidoza tipov 1 in 2	zmanjšana	izgubljanje K^+ s sečem
izguba HCO_3^- v prebavilih	zmanjšana	izgubljanje K^+ v ledvicah in v prebavilih
pomanjkanje aldosterona	zvečana	zdravljenje z aldosteronom zveča kaliurijo



Slika 4. Diagnostični pristop k bolniku s presnovno acidozo.

Vzrok presnovne acidoze je treba ugotoviti čim prej in etiološko zaustaviti nadaljnje nastajanje H^+ v telesu.

Nadomeščanje pomanjkanja HCO_3^-

Za razliko od zunajceličnega pH je znotrajcelični pH običajno 7,1 in je zelo natančno uravnavan. Zdravljenje z NaHCO_3 je indicirano le izjemoma, saj je lahko zelo škodljivo. Če je presnovna acidoza posledica izgubljanja HCO_3^- , kopičenja anorganskih kislin ali hiperkloremična (anionska vrzel je normalna) ali če pričakujemo, da pri hiperkloremični presnovni acidozi regeneracija HCO_3^- zaradi slabega ledvičnega delo-

vanja ne bo mogoča (pridružena akutna ledvična okvara ali napredovala kronična ledvična bolezen), je nadomeščanje varno in ustrezno. Če je presnovna acidoza posledica kopičenja organskih kislin (s povečano anionsko vrzeljo, kot je laktacidoza ali ketoacidoza), pa je nadomeščanje vprašljivo, saj ne poveča preživetja, ampak se stanje lahko še poslabša, ker HCO_3^- ne prehaja skozi celične membrane in je v celicah kljub nadomeščanju še vedno prisotna acidoza. Ker se HCO_3^- pretvarja v CO_2 , ki prosto prehaja skozi celične membrane, preide v celice, kjer iz njega znova nastane H^+ in HCO_3^- , kar intracelularno acidozo še poveča (paradokсна acidoza).

Zdravljenje z NaHCO_3 ni vedno koristno in je lahko celo škodljivo!

Zdravljenje bolnika s hudo presnovno acidozo (vrednost pH manj kot 7,10–7,15 in HCO_3^- manj kot 10–12 mmol/l) z infuzijo NaHCO_3 . Bolnika ogrožajo predvsem motnje srčnega ritma in zmanjšana krčljivost srčne mišice s posledičnim srčno-žilnim odpovedovanjem, zato ga zdravimo ne glede na vzrok presnovne acidoze. Nikoli ne zdravimo z NaHCO_3 , če ne poznamo vrednosti pH. Za nadomeščanje se odločimo, če je $\text{pH} < 7,2$ (priporočila so različna, nekateri priporočajo nadomeščanje šele pri $\text{pH} < 7,0$) in serumska koncentracija $\text{HCO}_3^- < 10\text{--}12$ mmol/l. Cilj zdravljenja je, da v 24 urah zvečamo arterijski pH do 7,20 oziroma serumsko koncentracijo HCO_3^- vzdržujemo okoli 15 mmol/l, a le, če je pCO_2 bolnika manj kot 2,6 kPa. Če je pCO_2 večji, je treba zvečati tudi alveolarno ventilacijo z umetnim predihavanjem. Primanjkljaj HCO_3^- izračunamo s pomočjo enačbe:

telesna teža $\times$ % porazdelitve $\text{HCO}_3^- \times$ (želena S-HCO_3^- – dejanska (S-HCO_3^-)).

Odstotek porazdelitvene prostornine NaHCO_3 je odvisen od stopnje presnovne acidoze. Pri blagi presnovni acidozi je približno enak prostornini telesne vode: 50 % telesne teže. Pri koncentraciji HCO_3^- , manjši od 10 mmol/l, se porabljajo pufri iz zunajceličnega, znotrajceličnega prostora in kosti, zato je porazdelitvena prostornina večja – 70 % telesne teže. Pri izjemno hudi presnovni acidozi s koncentracijo HCO_3^- pod 5 mmol/l je lahko porazdelitvena prostornina celo 100 %. Izračun je približen in velja, če ni dodatne izgube baz ali nastanka novih H^+ .

Samo *polovico izračunanega primanjkljaja NaHCO_3 infundiramo v 24 urah, in sicer počasi* v obdobju 4–6 ur intravensko prek centralnega venskega kateetra, apliciramo ga s 5% glukozo ali 0,45% NaCl, nikoli ga v te namene ne dajemo v bolusu. Hitrost infuzije je treba prilagoditi srčni funkciji bolnika, volumskemu stanju in serumski koncentraciji K^+ . Vedno je treba *preveriti stopnjo po-*

prave s ponovno določitvijo plinske analize arterijske krvi 30–60 minut po končanem nadomeščanju NaHCO_3 , saj porast koncentracije HCO_3^- po nadomeščanju ni linearen, še posebno če vzroka presnovne acidoze nismo odpravili ali pa če smo ga odstranili. Na ta način se izognemo hiperkorekciji. Če je kontrolni arterijski pH 7,20 ali več, dodatno parenteralno zdravljenje običajno (pri normalnem ledvičnem delovanju in uspešnem vzročnem zdravljenju) ni potrebno, saj se kislinski anioni pri normalnem ledvičnem delovanju počasi izločijo s sečem. Če je bolnik s hudo presnovno acidozo hipovolemichen, lahko dodamo npr. 150 ml 1 M NaHCO_3 v 1000 ml 5% glukoze in tako sočasno nadomeščamo še tekočino.

Nevarnosti zdravljenja z NaHCO_3 . Pri zdravljenju z NaHCO_3 se poveča nastajanje CO_2 , kar lahko povzroči ali poslabša dihalno acidozo – na to vedno pomislimo pri bolniku s kronično obstruktivno pljučno boleznijo in pri umetno predihavanem bolniku, pri katerem moramo ustrezno povečati alveolarno ventilacijo. Pri bolnikih z laktatno acidozo ali ketoacidozo zdravljenje z NaHCO_3 zveča nastajanje laktata in ketonov, ker zaradi zmanjšanja acidemije ni več encimske zavore nastajanja organskih kislin; klinična slika se zato lahko poslabša. Pri ketoacidozi je zato zdravljenje z NaHCO_3 indicirano samo pri bolnikih s hudo hiperkalemijo, ki se ne odziva na zdravljenje z inzulinom, pri bolnikih s hudo presnovno acidozo s pH pod 7,0 ali serumsko koncentracijo HCO_3^- pod 5 mmol/l ali kadar se kljub zdravljenju z inzulinom acidemija slabša zaradi odpornosti proti inzulinu, ki jo lahko povzroči prav acidoza. Pri laktatni acidozi tipa A je osnovno zdravljenje usmerjeno v izboljšanje tkivne oksigenacije, zvečanje minutnega volumna srca in zvečanje alveolne ventilacije. Zdravljenje z NaHCO_3 je indicirano pri hudi presnovni acidozi s pH pod 7,10–7,15 in s plazemsko koncentracijo HCO_3^- pod 5 mmol/l. Zaradi hipertoničnosti NaHCO_3 lahko povzročimo hipernatriemijo in hiperosmolalnost. Temu se lahko izognemo, če predvideno količino NaHCO_3 razredčimo z 1 litrom 5% raztopine glukoze. Pri tem upoštevamo volumsko stanje bolnika!

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem ali ledvičnim odpovedovanjem lahko nastaneta pljučni edem in kongestivno srčno popuščanje. Zaplet preprečimo, če sočasno z NaHCO_3 uporabimo diuretik zanke. Če diuretik ni učinkovit, bolnika dializiramo.

S čezmerno obremenitvijo z NaHCO_3 lahko povzročimo alkalozo, še posebno če se iz organskih anionov v telesu začne obnavljati HCO_3^- in če bolnik hiperventilira.

Pri popravilu acidoze lahko zaradi alkaloze in hipokaliemije nastane tetanija.

Pri zdravljenju z NaHCO_3 se moramo izogniti nastanku hude hipokaliemije zaradi premika K^+ v znotrajcelični prostor. Huda hipokaliemija je nevarna zaradi motenj srčnega ritma in mišične oslabelosti s posledično dihalno stisko. K^+ začnemo pri bolniku s presnovno acidozo nadomeščati, ko je njegova plazemska koncentracija 5 mmol/l ali manj. Nadomeščanje K^+ mora biti pri bolniku s hudo hipokaliemijo in motnjami ritma hitro, bolnik pa na oddelku za intenzivno zdravljenje. Potrebno količino K^+ vedno nadomeščamo v 0,9% ali 0,45% raztopini NaCl.

Določitev serumske koncentracije K^+ je pri presnovni acidozi nujna! Pri bolnikih z ledvično odpovedjo je sopotnica presnovne acidoze običajno hiperkaliemija. Če je presnovni acidozi pridružena hipokaliemija, je treba K^+ intenzivno nadomeščati še pred morebitnim zdravljenjem z NaHCO_3 , ker lahko sicer nastanejo življenje ogrožajoče aritmije in odpoved dihanja.

Zdravljenje s hemodializo

Bolnika urgentno hemodializiramo, kadar je prisotna huda presnovna acidoza s cirkulatorno nestabilnostjo, kadar je prisotna sočasna akutna ledvična okvara s hiperkaliemijo ali sočasna anurija in hipervolemija, ki se ne odzove na diuretično zdravljenje. Urgentna hemodializa je indicirana tudi pri zastrupitvah (metanol, etanol, etilenglikol, salicilati, nekatera druga zdravila), kjer s hemodializo poleg korekcije presnovne acidoze odstranjujemo tudi toksine.

Zdravljenje kronične presnovne acidoze

Ko se zmanjša glomerulna filtracija (GF) pod 30 ml/min, nastane hiperkloremična presnovna acidoza. Ko se hitrost GF še dodatno zmanjša, se zmanjša izločanje organskih kislin in poveča anionska vrzel. Običajno je pridružena hiperkaliemija. Presnovno acidozo pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo zdravimo peroralno s sodo bikarbono; plazemsko koncentracijo HCO_3^- vzdržujemo 22–24 mmol/l in s tem preprečimo nastanek in slabšanje uremične kostne bolezni, pa tudi napredovanje kronične ledvične bolezni. 0,1 mmol NaHCO_3 /kg telesne teže/dan zveča serumsko koncentracijo HCO_3^- za povprečno 0,33 mmol. Tablete sode bikarbone po 500 mg običajno vsebujejo 7 mmol HCO_3^- ; če bolniku tablete ne ustrezajo, je ustrezna alternativa kuhinjska soda bikarbona; 1 čajna žlička vsebuje 26,8 mmol HCO_3^- . Pri končni ledvični odpovedi in nezmožnosti poprave presnovne acidoze je treba začeti tudi z nadomestnim zdravljenjem z dializo.

PRIPOROČENA LITARATURA

Kraut JA, Xing SX. Approach to the evaluation of a patient with an increased serum osmolal gap and high-anion-gap metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 480–4.

Lindič J. Presnovna acidoza. In: Kandus A, Buturović Ponikvar J, Grego K, Bren A. *Nefrologija 2007: obravnava motenj elektrolitskega, vodnega in acidobaznega ravnotežja*. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center, 2007: 135–48.

Lindič J. Presnovna acidoza. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D et al, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta, 2011. p. 91–7.

Palmer BF, Alpern RJ. Metabolic acidosis. In: Golege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. St. Louis: Elsevier Saunders, p. 155–66.

Sabatini S, Kurtzman N. Bicarbonate therapy in severe metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 692–5.

Szerlip HM. Metabolic acidosis. In: Greenberg A, ed. *Primer on kidney disease*, 4th ed. Philadelphia: National kidney foundation, 2005. p. 74–98.

Thomas CP. Metabolic acidosis. Dostopno na: <http://emedicine.medscape.com/article/242975-overview>.



PRESNOVNA ALKALOZA

Gregor Mlinšek

Kako je definirana presnovna alkaloz?

Kakšna je klinična slika bolnikov s presnovno alkalozo?

Katere so spremljajoče motnje pri presnovni alkaloz?

Kaj so vzroki za nastanek presnovne alkaloze?

Katera stanja vzdržujejo presnovno alkalozo?

Kako nam analiza urina pomaga pri opredelitvi razlogov za presnovno alkalozo?

Kakšni so osnovni principi zdravljenja presnovne alkaloze?

Katera stanja so odzivna na zdravljenje z 0,9% raztopino NaCl in katera so neodzivna?

Presnovna alkaloz je pogosta motnja acidobaznega ravnotežja. Pojavlja se pri polovici primerov acidobaznih motenj, večinoma kot posledica bruhanja ali uporabe diuretikov. Smrtnost zaradi presnovne alkaloze je velika; pri pH arterijske krvi 7,55 znaša 45 %, pri vrednosti pH nad 7,65 pa kar 80 %. Velika smrtnost je posledica spremljajočih motenj, kot so hipovolemija, hipokaliemija ali hipokalcemija. Presnovna alkaloz lahko pri bolnikih z boleznimi pljuč in srca zaradi kompenzatorne hipoventilacije poslabša izid osnovne bolezni.

Presnovna alkaloz je acidobazna motnja, za katero je značilno primarno zvečanje serumske koncentracije ionov bikarbonata (HCO_3^-) nad 28 mmol/l in zvišanje arterijskega pH nad 7,45.

Patofiziologijo presnovne alkaloze najlažje razumemo, če si odgovorimo na dve vprašanji:

- kako je bolnik postal alkalotičen (vzrok za presežek bikarbonatnega iona oziroma vzrok za izgubo kislin) in
- zakaj se alkaloz vzdržuje, saj naj bi zdrave ledvice odvečni bikarbonat hitro izločile in vzpostavile normalno acidobazno stanje.

VZROKI ZA PRESEŽEK BIKARBONATNEGA IONA

Primarno povečanje koncentracije HCO_3^- je običajno posledica izgube ionov H^+ skozi prebavila (npr. z bruhanjem ali redkeje med izvajanjem

nazogastrične sukcije) ali s sečem (npr. pri zdravljenju z diuretiki).

Drugi vzroki za nastanek so lahko tudi:

- vnos eksogenega HCO_3^- z infuzijo ali tvorba HCO_3^- iz predstopenj (vnos citrata s krvnimi pripravki med masivno transfuzijo ali med citratno hemodializo, vnos laktata pri infuziji Ringerjevega laktata, vnos acetata – npr. v pripravkih za parenteralno hranjenje),
- izguba Cl^- skozi prebavila (bruhanje, kloridoreja) ali skozi ledvice (zdravljenje z diuretiki),
- premik H^+ v celice pri hipokaliemiji (zaradi menjave H^+ za K^+),
- zmanjšanje prostornine zunajcelične tekočine (ZCT) ob relativno nespremenjeni vsebnosti HCO_3^- (kontrakcijska alkaloz).

Klinična stanja, pri katerih opazimo te spremembe, so prikazana v tabeli 1. Vzroki za nastanek presnovne alkaloze so razdeljeni v dve skupini glede na stanje volemije, saj nam takšna razvrstitev olajša diagnostiko in zdravljenje te acidobazne motnje.

Presnovna alkaloz z zmanjšano prostornino ZCT je pogosto povezana z izgubo Cl^- in se odziva na zdravljenje z raztopino NaCl (na Cl^- odzivna presnovna alkaloz).

Presnovna alkaloz s povečano prostornino zunajcelične tekočine je navadno povezana s pribitkom mineralokortikoidov in z izgubo K^+

Tabela 1. Vzroki presnovne alkalozie.

eksogena obremenitev s HCO_3^-
- akuten vnos HCO_3^- ali njegovih predstopenj (citrata, acetata, laktata) - mlečno-alkalijski sindrom
zmanjšana prostornina ZCT, normotenzija, pomanjkanje K^+, sekundarni hiperreninemični hiperaldosteronizem
prebavila - bruhanje, gastična sukcija - driska (vilozni adenom, kongenitalna kloridoreja) - uporaba aluminijevega hidroksida (redko) in polistiren sulfonata
ledvice - diuretiki (tiazidi, diuretiki zanke) - edematozna stanja (po zdravljenju) - posthiperkapnično stanje - hiperkalcemija - stanje po zdravljenju keto- ali laktacidoze s HCO_3^- - nereabsorbabilni anioni (zdravljenje z velikimi odmerki penicilina, karbenicilina) - pomanjkanje Mg^{2+}, K^+ - Bartterjev sindrom - Gitelmanov sindrom
zvečana prostornina ZCT, arterijska hipertenzija, pomanjkanje K^+, presežek mineralokortikoidov
zvečana koncentracija renina - stenoza ledvične arterije - maligna arterijska hipertenzija - tumorji, ki izločajo renin zdravljenje z estrogini
zmanjšana koncentracija renina - primarni hiperaldosteronizem (adenom, hiperplazija, karcinom) - okvare encimov nadledvičnice (pomanjkanje 11β in 17α-hidroksilaze) - Cushingov sindrom ali bolezen - drugo: uživanje karbenoksolona, sladke koreninice
zvečana prostornina ZCT, arterijska hipertenzija, pomanjkanje K^+, hiporeninemični hipoadosteronizem
Liddlov sindrom
drugi vzroki
- kontrakcijska alkalozia - transcelularni premik K^+/H^+ - hipoalbuminemija - cistična fibroza (potenje)

in se ne odziva na zdravljenje z raztopino NaCl, dokler ne popravimo izgube K^+ (na Cl^- odporna presnovna alkalozia).

VZROKI ZA VZDRŽEVANJE PRESNOVNE ALKALOZE

Ker imajo zdrave ledvice sposobnost izločanja velike količine HCO_3^- , se alkaliziranje krvi ob primarni motnji ne pojavi oziroma se motnja hitro popravi. Presnovna alkalozia vztraja le, če se v ledvicah HCO_3^- ne izloča v zadostni meri, kar nastane pri:

- zmanjšanju prostornine ZCT: zmanjšanje efektivne arterijske prostornine povzroči zmanjšanje glomerulne filtracije in povečanje tubulne reabsorpcije HCO_3^- ,
- zmanjšani glomerulni filtraciji pri kronični ledvični bolezni,
- pomanjkanju K^+ : hipokaliemija povzroči povečano izločanje H^+ ionov v obliki NH_4^+ v kortikalnih zbiralcih in povečano tubulno reabsorpcijo HCO_3^- ,
- pomanjkanju Cl^- : izguba Cl^- pri zdravljenju z diuretiki, izgubljanje HCl pri bruhanju, pri nekaterih bolnikih z viloznim adeneomom ali kloridorejo, zaradi znojenja pri cistični fibrozi, zaradi izgube Cl^- pri kronični respiracijski acidozi.

Presnovna alkalozia vztraja zaradi zmanjšanja prostornine ZCT, zmanjšanja glomerulne filtracije, pomanjkanja K^+ in pri pomanjkanju Cl^- . Pri vseh naštetih stanjih je namreč zmanjšano izločanje HCO_3^- v ledvicah.

KOMPENZATORNI MEHANIZMI ZA POPRAVO PRESNOVNE ALKALOZE

Presnovna alkalozia povzroči kompenzatorno alveolno hipoventilacijo, ki povzroči retenco CO_2 , zato se pH večinoma ne zviša nad 7,60. Vsak porast koncentracije HCO_3^- za 1 mmol/l zveča parcialni tlak CO_2 arterijske krvi (PaCO_2) za 0,1 kPa. Pri sočasni hipoksemiji PaCO_2 le redko poraste nad 7,3 kPa, ker je kompenzacijski odgovor omejen.

Če dihalni odgovor ni enak pričakovanemu in PaCO_2 ni ustrezno povečan, gre vzporedno za dodatno, pridruženo motnjo acidobaznega ravnotežja. Pri srčnem popuščanju ali jetrni cirozi se presnovna alkalozia pojavi zaradi diuretičnega zdravljenja. Ker pa je pri teh bolnikih pogosto prisotna tudi respiratorna alkalozia, kompenzatorni dihalni odgovor ni ustrezen. Neizadostno zvišan PaCO_2 zasledimo tudi pri hkratni presnovni acidozi, kjer je zaradi hiperventilacije PaCO_2 znižan. Na takšno kombinacijo običajno lahko posumimo pri bolnikih s presnovno acidozo s povečano anionsko vrzeljo, ki imajo normalno koncentracijo HCO_3^- (bolniki s kronično ledvično boleznijo ali bolniki s ketoacidozo, ki bruhaajo). V primeru sočasne kronične respiratorne acidoze (pri kronični obstruktivni pljučni bolezni) pa je PaCO_2 zvečan bolj, kot bi pričakovali zgolj zaradi kompenzacije presnovne alkaloze.

Presnovna alkalozia povzroči kompenzatorno alveolno hipoventilacijo, ki povzroči retenco CO_2 . Vsak porast koncentracije HCO_3^- za 1 mmol/l zveča PaCO_2 za 0,1 kPa. Pri bolnikih s sočasno respiratorno acidozo lahko presnovna alkalozia privede do CO_2 naroke.

Patofiziologija najpogostejših stanj, povezanih z nastankom presnovne alkaloze

Presnovna alkalozia s pomanjkanjem Cl^- in hipovolemijo (na Cl^- odzivna alkalozia) Izguba želodčnega soka (bruhanje, gastrična sukcija): želodčni sok vsebuje velike koncentracije HCl in manjše koncentracije KCl . Izguba enega mola H^+ povzroči zadrževanje enega mola HCO_3^- , zmanjša pa se tudi koncentracija Cl^- in K^+ , kar alkalozo vzdržuje. Zmanjšanje prostornine ZCT povzroči zmanjšanje glomerulne filtracije, zato se poveča reabsorpcija HCO_3^- v proksimalnem tubulu. Ker so reabsorptivne sposobnosti proksimalnega tubula za HCO_3^- presežene, pride presežek HCO_3^- v distalne tubule in povzroči nastanek alkalnega seča. Presnovna alkalozia v

začetnem obdobju povzroči večjo natriurezo, kot bi jo pričakovali glede na stopnjo hipovolemije, saj poskušajo ledvice izločiti čezmerno količino baze. Ta proces se v primeru ponavljajočega se bruhanja ali daljše gastrične sukcije zaradi razvoja sekundarnega hiperaldosteronizma po nekaj dneh zaustavi s ključnim ciljem popraviti hipovolemijo. Na ta način hipovolemija vzdržuje alkalozo. V času povečanega izločanja HCO_3^- se nekaj Na^+ v zbiralcih zamenja za K^+ (Na^+/K^+ kontratransport), kar je glavni vzrok za nastanek hipokaliemije pri bruhanju. V obdobju povečanega izločanja HCO_3^- je pH seča nad 7,0, koncentracija Na^+ in K^+ v seču je velika. Po povečanju reabsorptivnih sposobnosti za HCO_3^- pa je pH seča < 5,5 (paradoksna acidurija), koncentracija Na^+ in K^+ v seču pa je majhna.

Diuretiki zanke in tiazidi povzročajo povečano izločanje kloridnega iona in zmanjšajo prostornina ZCT, koncentracija HCO_3^- se posledično zveča. Kronična uporaba diuretikov spodbuja izločanje K^+ in H^+ v zbiralcih. Alkalozo vzdržuje sekundarni hiperaldosteronizem zaradi zmanjšane protornine ZCT in pomanjkanja K^+ . Alkalozia je običajno blaga, razen pri tistih bolnikih, ki ob diuretikih zaužijejo veliko soli.

Kronična hiperkapnija povzroči zadrževanje HCO_3^- v ledvicah in zmanjšano reabsorpcijo Cl^- . V telesu bolnika s kronično hiperkapnijo se torej nahaja presežek HCO_3^- in pomanjkanje Cl^- . Če z mehansko ventilacijo hitro znižamo PaCO_2 , presežek HCO_3^- povzroči presnovno alkalozo, ki se vzdržuje, če ne nadomestimo primanjkljaja kloridnega iona.

Vilozni adenom pri 20 % bolnikov izloča večje količine Cl^- , kar je posledica okvare transportnega proteina $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. V telesu se zadržuje HCO_3^- in povzroča alkalozo.

Kongenitalna kloridoreja je redka avtosomno recesivna genetska motnja v genu, ki kodira membranski transportni protein v črevesnem epitelu. Posledica je sekretorna diareja. Motnjo je možno ugotoviti že prenatalno.

Najpogostejši vzrok hipovolemične presnovne alkaloze je bruhanje.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem povzroči kronično zdravljenje z diuretiki zanke ali tiazidi blago presnovno alkalozo, ki se poslabša v primeru neprimerne prehrane, ki vsebuje veliko soli.

Presnovna alkalozia s pomanjkanjem K^+ in hipovolemija (na Cl^- neodzivna alkalozia)

Pribitek mineralokortikoidov povzroči presnovno alkalozo s spodbujanjem H^+ ATPaze (sekrecija H^+) in Na^+ kanalčka (ENaC) v ledvičnih zbiralcih. Zadrževanje Na^+ povzroči arterijsko hipertenzijo. Povečana količina reabsorbiranega Na^+ zagotavlja natriurezo v distalnem nefronu, kar spodbuja izločanje H^+ in K^+ . Presnovna alkalozia je blaga (koncentracija HCO_3^- je 30–35 mmol/l), hipokaliemija pa je hujša kot pri presnovni alkalozii, odzivni na Cl^- (serumska koncentracija $K^+ < 3$ mmol/l). Najpogostejši vzrok je primarni hiperaldosteronizem, možni pa so tudi drugi vzroki (tabela 1).

Navidezen pribitek mineralokortikoidov je klinično neločljiv od primarnega hiperaldosteronizma, vendar je serumska koncentracija aldosterona znižana. Pri Liddlovem sindromu je povečana aktivost kanalčka Na^+ (ENaC) v epitelnih celicah zbiralc, zaradi česar je povečana reabsorpcija Na^+ , kar vodi do enakih dogodkov kot pri primarnem hiperaldosteronizmu.

Dedno motnjo ionskega transporta srečamo pri Bartterjevem sindromu. Gre za motnjo kotransportnega proteina $Na^+/K^+/2Cl^-$, ki je mesto prijemališča diuretikov zanke v ascendentnem kraku Henleyjeve pentlje. Posledica izgube Na^+ je hipovolemija, izguba preostalih dveh ionov pa presnovna alkalozia. Hipokaliemija in presnovna alkalozia, ob tem pa tudi hipomagneziemija in hipokaliurija, so prisotni pri Gitelmanovem sindromu, kjer gre za okvaro na tiazide občutljivega kotransportnega proteina Cl^-/Na^+ v začetnem delu distalnega tubula.

Drugi vzroki za presnovno alkalozo. Kombinacija kationske izmenjevalne smole in antiacidov pri bolniku z ledvično okvaro: hidroksid ali karbonat iz antacida veže H^+ iz želodčnega soka, medtem ko se kation iz antacida (Al^{3+} , Ca^{2+} ,

Mg^{2+}) veže s HCO_3^- iz pankreatičnega soka. V primeru dodatka smole (polistiren sulfonat) zaradi hiperkaliemije se del kationov iz antacida veže na smolo, v lumnu črevesa pa ostane pribitek HCO_3^- , ki se resorbira. V primeru zmanjšane glomerulne filtracije ga ledvicam ne uspe izločiti.

Zloraba laksativov povzroča kronično diarejo in s tem presnovno acidozo, lahko pa tudi blago hipokloremično presnovno alkalozo. Alkalozo vzdržujeta hipokaliemija in hipovolemija.

Hiperkalcemija lahko povzroči presnovno alkalozo zaradi zmanjšanja ZCT in povečane reabsorpcije HCO_3^- v proksimalnem tubulu.

Presnovna alkalozia pri mlečno-alkalnem sindromu je posledica vnosa antacidov (HCO_3^- ali drugih alkalij) in reabsorpcije HCO_3^- v proksimalnem tubulu zaradi zmanjšane prostornine ZCT, ki je posledica bruhanja in poliurije zaradi hiperkalcemije. Razvije se lahko ledvična okvara in nefrokalcinoza.

Zunanji izvor HCO_3^- so lahko predstopnje HCO_3^- , kot npr. citrat (citratna hemodializa; citrat v sveže zmrznjeni plazmi ali pripravkih koncentriranih eritrocitov; kalijev citrat v tabletah za nadomeščanje kalija) ali acetat (v parenteralni prehrani).

KLINIČNA SLIKA

Simptomi, ki jih navajajo bolniki s presnovno alkalozo, so praviloma odraz:

- hipovolemije: telesna nemoč, ortostatska hipotenzija, mišični krči, ali
- hipokaliemije: mišična slabost, poliurija, polidipsija, motnje srčnega ritma.

Simptomi, ki so neposredno povezani z alkalozo in njenimi posledicami, so pri presnovni alkalozii redkejši kot pri respiratorni alkalozii in se običajno pojavijo šele, ko je serumska koncentracija HCO_3^- nad 40 mmol/l. Pri hudi presnovni alkalozii s serumsko koncentracijo HCO_3^- nad 50 mmol/l se lahko zaradi nastanka hipokalcemije (zaradi alkaloze) in drugih elektrolitnih motenj pojavijo krči, konvulzije, stupor in koma.

Pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo lahko sočasen nastanek presnovne alka-

loze sproži nastanek supraventrikularnih in ventrikularnih motenj srčnega ritma. Zaradi kompenzatorne retence CO_2 se poveča hipoksemija, nastane lahko tudi CO_2 narkoza.

DIAGNOZA

Anamneza pogosto razkrije vzrok motnje. Pri telesnem pregledu smo pozorni predvsem na stanje volemije (edemi, zvečan krvni tlak, ortostatiska hipotenzija, turgor kože, suhe pazduhe).

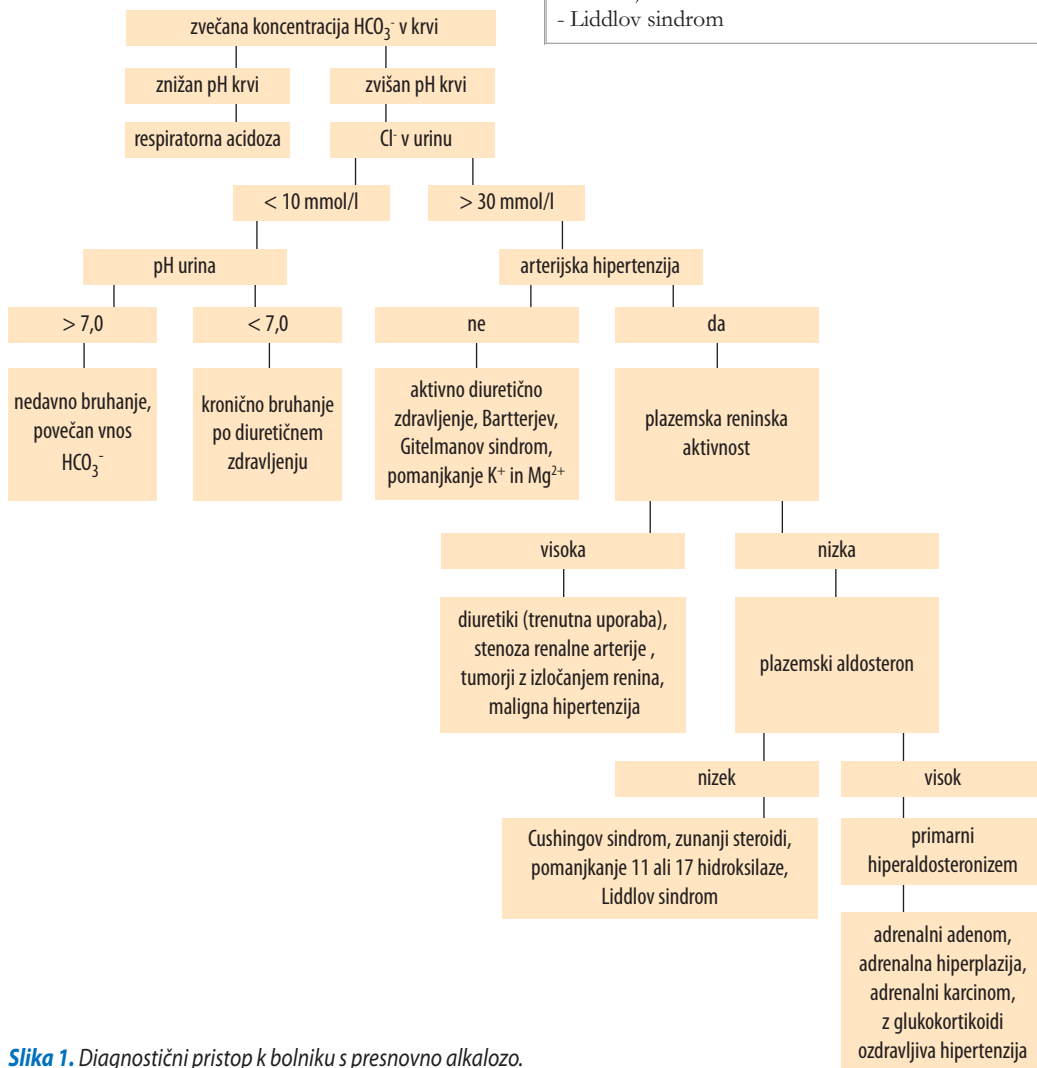
Tabela 2. Pomen določitve Cl^- v seču pri opredelitvi vzroka presnovne alkaloze.

koncentracija Cl^- v seču < 10 mmol/l

- bruhanje (nedavno ali kronično)
- nazogastrična sukcija
- diuretiki (pozno po zdravljenju)
- prirojena kloridoreja
- vilozni adenom
- posthiperkapnična alkaloz

koncentracija Cl^- v seču > 10 mmol/l

- hipermineralokorticism
- hudo pomanjkanje K^+
- diuretiki (začetno zdravljenje)
- Bartterjev sindrom
- Liddleov sindrom



Slika 1. Diagnostični pristop k bolniku s presnovno alkalozo.

S plinsko analizo arterijske krvi in oceno dihalnega odgovora ugotovimo, ali je morda pridružena še druga motnja acidobaznega ravnotežja oziroma ali je dihalni odgovor primeren.

S preiskavami ocenimo ledvično delovanje (serumska koncentracija kreatinina in sečnine) in določimo serumsko koncentracijo K^+ , Na^+ in Ca^{2+} .

Pomemben del diagnostičnega postopka je določanje elektrolitov v seču ($U-K^+$, $U-Na^+$, $U-Cl^-$), pri čemer je zelo pomembno določanje Cl^- . Iz koncentracije klora v seču lahko sklepamo, ali je alkalozia na Cl^- odporna ($U-Cl^- > 30$ mmol/l) ali na Cl^- odzivna ($U-Cl^- < 10$ mmol/l). Pri dokončni diagnozi nam pomagajo tudi določitve pH seča ter pri nadaljnji diagnostiki plazemska koncentracija renina in aldosterona (tabela 2, slika 1).

Iz koncentracije Cl^- v seču lahko sklepamo, ali je alkalozia na Cl^- odporna ($U-Cl^- > 30$ mmol/l) ali na Cl^- odzivna ($U-Cl^- < 10$ mmol/l).

ZDRAVLJENJE

Prvi ukrep je odstranitev vzroka presnovne alkaloze:

- ukinitve diuretičnega zdravljenja,
- preprečevanje izgubljanja prebavnih sokov,
- prekinitev vnosa alkalij,
- odstranitev vzroka presežka mineralokortikoidov (npr. razrešitev stenoze renalne arterije).

V drugem koraku preverimo, ali je respiratorni odgovor s hipoventilacijo pričakovan in ali je morda prisotna tudi respiratorna acidoza (slika 1).

Nato odstranimo vzrok, ki vzdržuje alkalozo:

- popravimo hipovolemijo,
- nadomestimo pomanjkanje Cl^- ,
- nadomestimo pomanjkanje K^+ .

Pri zdravljenju je pomembno odpraviti vzrok presnovne alkaloze, nato pa še odstraniti vzrok, ki alkalozo vzdržuje.

Na Cl^- odzivna alkalozia ($U-Cl^- < 10$ mmol/l). Bistveno je nadomeščanje Cl^- . Izbira infuzijske raztopine in hitrost nadomeščanja sta odvisni od prostornine ZCT, pomanjkanja K^+ in ledvičnega delovanja.

V primeru hkratne izgube Cl^- in zmanjšanja prostornine ZCT (npr. zaradi bruhanja in čezmernega jemanja diuretikov) alkalozo popravimo z infuzijo 0,9% raztopine NaCl. Če je vzrok za nastalo alkalozo dolgotrajno bruhanje ali nazogastrična sukcija, dodamo še zaviralec protonske črpalke, da preprečimo dodatno izgubljanje H^+ . Če je delovanje ledvic normalno, se po dodatku prostornine in Cl^- odvečni HCO_3^- izloči s sečem predvsem v obliki $NaHCO_3$, ker se poveča izločanje $NaHCO_3$ v zbiralcih. Ko popravimo prostornino ZCT, se zmanjša reabsorpcija HCO_3^- v zbiralcih. Izločanje HCO_3^- se odraža s porastom pH seča nad 7,0.

Kadar je vzrok presnovne alkaloze jemanje diuretikov (npr. pri srčnem popuščanju), je izrazita hipovolemija redko prisotna. Če bolnik klinično ni hipovolemičen, najprej nadomestimo pomanjkanje K^+ peroralno s tabletami kalijevega klorida. Kalijevega citrata ne uporabljamo, ker se citrat razgradi v HCO_3^- in še poslabša presnovno alkalozo. Dodamo lahko tudi diuretik, ki zadržuje kalij (amilorid, spironolakton, triamteren, epleronon), vendar ne pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo stopnje 3 ali več (nevarnost hiperkaliemije).

Hipokaliemije pri bolnikih s presnovno alkalozo nikoli ne popravljamo s tabletami kalijevega citrata, ker presnovno alkalozo s tem še poslabšamo. Primernejše je nadomeščanje s tabletami kalijevega klorida.

Pri hudem pomanjkanju kalija (serumska koncentracija $K^+ < 2$ mmol/l) pri presnovni alkalozii, ki je na Cl^- odzivna, zdravljenje z infuzijo NaCl ni uspešno, dokler vsaj delno ne popravimo hipokaliemije z dodatkom K^+ .

Pri bolniku s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali bolniku s končno odpovedjo ledvic odvečni HCO_3^- ne glede na vzrok praviloma odstranjujemo s hemodializo (z manjšo koncen-

tracijo HCO_3^- v dializni raztopini od običajne), ker lahko s čezmernim vnosom tekočine povzročimo ali še poslabšamo hipervolemijo.

Če ima bolnik hudo presnovno alkalozo in takojšnja hemodializa ni mogoča, korekcija alkaloze pa je nujna ($\text{HCO}_3^- > 45 \text{ mmol/l}$ ali $\text{pH} > 7,55$), lahko uporabimo HCl. Kisline lahko infundiramo samo skozi centralni venski kateter. Pred uporabo HCl je nujen rentgenski pregled lege centralnega katetra, saj HCl lahko povzroči mediastinitis. Raztopino HCl moramo močno razredčiti, ker lahko pozroči hemolizo ali trombozo. Pripraviti je treba 0,1 normalno (N) raztopino HCl. V praksi to pomeni, da za korekcijo vsakih 100 mmol H^+ infundiramo parenteralno 1000 ml infuzijske raztopine 0,1 N HCl. Če bi hoteli pri 70-kilogramskem bolniku znižati serumsko koncentracijo HCO_3^- s 50 mmol/l na 40 mmol/l, bi potrebovali 350 mmol H^+ (če je porazdelitvena prostornina H^+ 50 %: $35 \text{ kg} \times 10 \text{ mmol/l}$ je 350 mmol), ki bi ga morali razredčiti s 3,5 litra raztopine. S tem bi lahko povzročili hudo hipervolemijo, zato je treba pri bolniku s hudo presovno alkalozo, ki je hipervolemičen ali oliguričen, nujno čim prej začeti tudi s hemodializnim zdravljenjem. Ker je nujna hemodializa dostopna povsod po Sloveniji, se v praksi zaradi možnih zapletov le izjemoma odločajo za infuzijo HCl v enotah intenzivne terapije.

Pri hudi presovni alkalozii je pri hipervolemičnem bolniku z napredovalo ledvično okvaro ali pri hudem srčnem popuščanju nujna urgentna hemodializa.

Na Cl^- neodzivna alkalozia ($\text{U-Cl}^- > 30 \text{ mmol/l}$, povečana prostornina ZCT). Zdravimo jo glede na vzrok nastanka. V primeru presežka mineralokortikoidov je treba operativno odstraniti vzrok njihovega nastanka (pituitarni adenom, tumor nadledvičnic, ektopično nastanjanje ACTH). Učinek mineralokortikoidnega delovanja zavremo s kompetitivnimi zaviralci aldosterona (spironolakton ali eplerenon). Presovno alkalozo zmanjšamo z omejitvijo NaCl v dieti in zadostnim nadomeščanjem KCl peroralno.

Hiperaldosteronizem, ki je odziven na glukokortikoide, zdravimo z deksametazonom, ki zavre sekrecijo ACTH in s tem sekrecijo aldosterona. Metirapon je uporabljen v primeru metastatskih adrenalnih tumorjev ali pri ektopičnem sindromu ACTH, kjer je tumor težko odstraniti.

Pri navideznem presežku mineralokortikoidov (Liddlov sindrom in pomanjkanje 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaze) je prva izbira amilorid.

Zdravljenje na Cl^- neodzivne presovne alkaloze je etiološko.

Cilj zdravljenja v primeru Bartterjevega in Gitelmanovega sindroma je zmanjšati izgubo K^+ in Cl^- s sečem. Pri Gitelmanovem sindromu je potrebno doživljenjsko zdravljenje s pripravki magnezijevega klorida. Pri Bartterjevem sindromu bolj ali manj uspešno poskušamo s peroralnimi pripravki KCl, amiloridom, triamterenom ali spironolaktonom; pri neuspešnem zdravljenju lahko predpišemo nesteroidne antirevmatike (indometacin).

PRIPOROČENA LITERATURA

- Gennari FJ. Metabolic alkalosis. V: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, eds. Comprehensive clinical nephrology. 3rd ed. London: Mosby; 2007. p. 159–66.
- Gala JH. Metabolic alkalosis. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 369–75.
- Rose BD. Causes of metabolic alkalosis. UpToDate, version 17.3.
- Rose BD. Urine electrolytes in diagnosis of metabolic alkalosis. UpToDate, version 17.3.
- Rose BD. Treatment of metabolic alkalosis. UpToDate, version 17.3.
- Thomas CP. Metabolic alkalosis. <http://emedicine.medscape.com/article/243160-overview>.



EDEMI IN KLINIČNA UPORABA DIURETIKOV

Jernej Pajek

Kakšen je patofiziološki mehanizem nastanka edemov?
 Katere bolezni so lahko vzrok edemov?
 Kako pristopimo k oceni bolnika z edemi?
 Katere diuretike poznamo in kakšna je njihova učinkovitost?
 Kateri so stranski učinki diuretikov?
 Kakšna je stopnja nujnosti zdravljenja z diuretiki?
 Kateri diuretik bi izbrali?
 Na kakšen način in v kakšnem odmerku bi ga dali?
 Kako hitro bi zmanjševali bolnikov edem?
 Kako pogosto bi bolniku po uvedbi diuretika preverjali elektrolite?
 Kaj storiti v primeru neodzivnosti na predpisan diuretik?
 Kako izbrati diuretik za antihipertenzijsko zdravljenje?

Edem je stanje povečane količine medcelične tekočine. Klinično se edem kože in podkožja kaže kot oteklina. Edem notranjih organov lahko prepoznamo na rentgenskih posnetkih ali pri ultrazvočni preiskavi. Če je edem obilen in generaliziran, ga imenujemo anasarka.

ETIOLOGIJA EDEMOV

Za nastanek edema morata biti izpolnjena dva pogoja. Prvi je sprememba v Starlingovih silah, ki poveča neto pretok tekočine iz kapilar v medceličje. Drugi pogoj je ledvično zadrževanje soli in vode, ki omogoči nabiranje večje količine tekočine v medceličju. Ko se ta količina poveča za več kot 3 litre, postane edem klinično zaznaven. Za nastanek lokaliziranega edema (npr. pljučni edem) ledvično zadrževanje soli in vode ni nujno potrebno.

Pretok tekočine prek kapilar in venul v medcelični prostor in iz njega opisuje Starlingov zakon. Ta pretok določa razlika v hidrostatskem tlaku, razlika v koloidnem tlaku, količnik prepustnosti in velikost izmenjalne površine. Spremembe hidrostatskega tlaka v kapilarah in venulah so odvisne predvsem od tlakov v venskem delu

cirkulacije, saj imajo arteriole in predkapilarni sfinktri veliko sposobnost avtoregulacije in zmanjšujejo vpliv sprememb v arterijskem tlaku na tlak v kapilarah. Na količino medcelične tekočine ima velik vpliv limfna drenaža. Ta se lahko v kroničnih razmerah v nekaterih organih (npr. pljučih) precej poveča in tako kompenzira povečano filtracijo tekočine v medceličje. Nasprotno lahko njeno zmanjšanje vodi v nastanek obilnega edema (limfedema). Glavni prispevek k plazemskemu koloidnemu tlaku daje koncentracija albumina v plazmi. Pri počasnih spremembah te koncentracije se koncentracija albumina v medceličju spreminja vzporedno, zato je učinek takih počasnih in zmernih sprememb na razliko v koloidnem tlaku majhen. Zmerna in počasi nastajajoča hipoalbuminemija tako ne more biti zadosten razlog za nastanek generaliziranih edemov, če se ne pojavi še dodatna motnja. To ne velja za hudo hipoalbuminemijo. Klinična stanja, kjer se pojavljajo edemi, so po patofizioloških mehanizmi razdeljena v tabeli 1.

Ledvično zadrževanje soli in vode omogoči pozitivno bilanco soli in vode ter je ključno za

Tabela 1. Klinična stanja z edemi.

povečan hidrostatski tlak v kapilari
- srčno popuščanje - primarno ledvično zadrževanje soli in vode (nefrotski sindrom, nefritični sindrom, akutna ledvična okvara, vazodilatatorji, nesteroidni antirevmatiki, estrogeni, jetrna ciroza – zgodnja faza) - nosečnostni in predmenstrualni edem - idiopatski edem, sprožen z diuretiki - lokaliziran edem zaradi venske obstrukcije (ciroza, kardiogeni pljučni edem, lokalna venska zapora) - zmanjšana upornost arteriol (kalcijevi antagonisti, idiopatski edem)
hipoalbuminemija
- nefrotski sindrom - enteropatija z izgubo beljakovin - jetrna ciroza - podhranjenost
povečana prepustnost kapilar
- idiopatski edem - opekline - travma - alergične reakcije - ARDS, sepsa - sladkorna bolezen - maligni ascites
zapora limfne drenaže
- po mastektomiji - maligna infiltracija bezgavk
povečan intersticijski onkotski tlak
- hipotiroza

razvoj generaliziranih edemov.

Srčna, ledvična in jetrna bolezen so glavni vzroki generaliziranih edemov.

KLINIČNA SLIKA IN OCENA BOLNIKA Z EDEMI

Pri obravnavi bolnika z edemi lahko večino podatkov za diagnozo dobimo že z anamnezo. Izvedeti moramo, ali ima bolnik anamnezo ledvične, srčne, jetrne, črevesne ali ščitnične prizadetosti. Generaliziran edem je najpogostejše posledica srčnega popuščanja, ledvične okvare, nefrotskega sindroma ali jetrne ciroze. Zelo po-

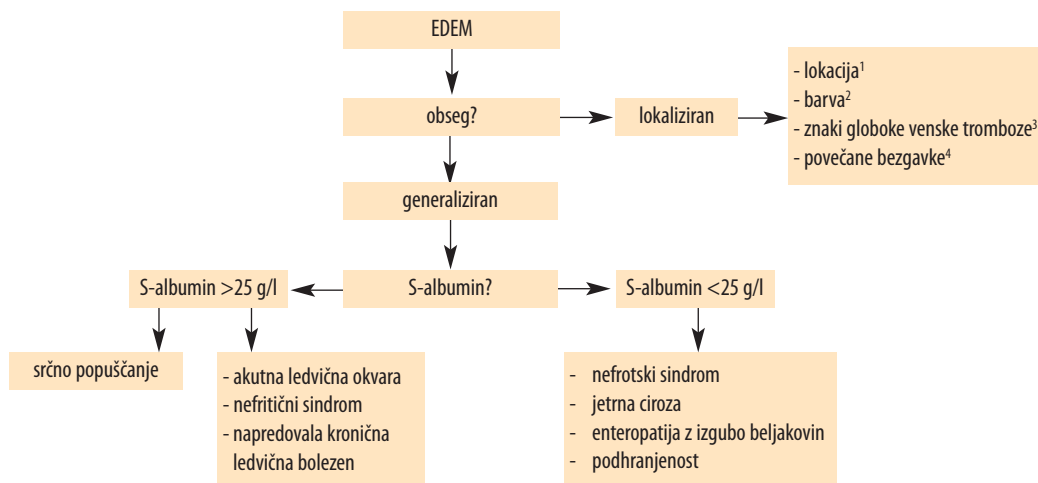
membna je lokacija oteklin in simetričnost razporeditve. Oteklina, omejena na določen del telesa, kaže na možnost venske ali limfne zapore odtoka ali alergično reakcijo. Pri izoliranem ascitesu posumimo na jetrno bolezen ali karcinoma peritoneja. Oceniti je treba tudi kakovost otekline. Neiztisljiva oteklina je lahko miksedem ali limfedem, pri čemer je zadnji na otip bolj podajen in elastičen. Pri oceni bolnika z oteklina mi si lahko pomagamo tudi z algoritmom, ki je prikazan na sliki 1.

Ocena oteklin je le del preiskave bolnika, ki je popolna šele po celokupni oceni prostornine zunajcelične tekočine. Prostornina zunajcelične tekočine je vsota znotrajžilne in medcelične tekočine. Pri stanjih z bolezensko spremenjeno prostornino zunajcelične tekočine se obe prostornini pogosto spreminjata vzporedno in istosmiselno, vendar ne vedno, zato je treba ločeno ocenjevati količino tekočine v medceličju in žilah. Tabela 2 kaže klinične podatke, ki pomagajo pri oceni količine znotrajžilne in medcelične tekočine.

Pri oceni spreminjanja količine tekočine v telesu uporabljamo zaporedno dnevno tehtanje bolnika. K oceni stanja volemije lahko pripomore tudi nekaj preprostih meritev v seču in serumu. Pri hipovolemičnih bolnikih, ki ne prejemajo diuretika, je specifična teža seča večja kot 1,020, osmolarnost presega 600 mOsm/L, frakcijsko izločanje natrija je manjše kot 1 % in koncentracija natrija v seču manjša kot 20 mmol/l. Dehidrirani bolniki imajo lahko povečan hematokrit, koncentracijo hemoglobina in albumina. Včasih ima bolnik oteklino ali tekočino v tretjem prostoru, vendar je prostornina znotrajžilne tekočine nejasna. Takrat lahko za oceno volumnskega statusa uporabljamo tudi merjenje centralnega venskega tlaka prek vstavljenega centralnega venskega katetra ali ultrazvočno oceno premera spodnje votle vene.

Pri oceni bolnika z edemi najprej presojamo lokaliziranost edema, nato pa ocenimo volemijo.

Pomembna hipoalbuminemija nas usmeri v iskanje jetrne bolezni ali nefrotskega sindroma.



Opombe:

¹ edem na obrazu: npr. pri miksedemu, angioedemu, sindromu zgornje votle vene; na okončini: npr. pri globoki venski trombozi, lokalnem vnetju, motnji limfnega odtoka – maligna infiltracija bezgavk

² rdečkasto obarvanje s toploto – znaki lokalnega vnetja; cianotično obarvanje okončine – znak globoke venske tromboze.

³ tipični znaki globoke venske tromboze so oteklina, bolečina pri palpaciji in gnetenju, cianoza kože, razširjene podkožne vene

⁴ povečane bezgavke ingvinalno ali aksilarno so lahko znak motnje v limfnem odtoku iz otekle okončine

Slika 1. Pristop k bolniku z edemi.

Tabela 2. Klinične značilnosti pri spremembah prostornine znotrajžilne in medcelične tekočine.

predelek	povečana količina tekočine	zmanjšana količina tekočine
znotrajžilni prostor	- povečan jugularni venski tlak* - povečan krvni tlak* - povečan premer spodnje votle vene in zmanjšan ali odsoten kolaps v vdihu (UZ)*	- nizek jugularni venski tlak - ortostatsko zmanjšanje sistolnega krvnega tlaka > 15 mmHg in povečanje frekvence srčnega utripa > 15/min* - hipotenzija/šok (pri hudem zmanjšanju prostornine znotrajžilne tekočine)*
medceličje	- vtisljive otekline - pljučni inspiratorni poki in zastoj na RTG pljuč* - povečano število B-linij bilateralno na UZ pljuč (znak kometov)	- slab turgor kože
transcelična tekočina		- suhe vidne sluznice** - suha koža v dimljah in pazduhah**
tretji prostor	- plevralni izliv - ascites	

Opombe: *sprememba ni specifična, **uporabno pri mlajših bolnikih

ZDRAVLJENJE Z DIURETIKI

Diuretiki so zdravila, ki povečajo izločanje toplencev (predvsem soli) in vode prek ledvic in s tem zmanjšajo prostornino zunajcelične tekočine. Z diuretiki simptomatsko zdravimo stanja s povečanim volumnom zunajcelične tekočine in arterijsko hipertenzijo. Pri ledvični bolezni jih uporabljamo poleg teh dveh indikacij tudi za obvladovanje acidoze in hiperkaliemije.

Za učinkovitost diuretikov je pomemben transport diuretikov v svetlino nefronov, saj je tam njihovo mesto delovanja. Diuretično zdravljenje najprej zmanjša znotrajžilno prostornino in s tem efektivni cirkulirajoči volumen. Da bi se ta izguba nadomestila s tekočino iz medceličja, je potreben čas. Zato je stranski učinek prehitrega ali prevelikega diuretičnega zdravljenja hipoperfuzija ledvic in poslabšanje ledvičnega delovanja s porastom koncentracije kreatinina v krvi. Učinkovitost diuretika pri lokaliziranem edemu z izjemo pljučnega edema je majhna, saj praznjenje žilnega prostora ne more znatno povečati reabsorpcije tekočine v prizadetem predelu, kjer vztraja osnovni vzrok za nastanek edema. Različne vrste diuretikov in njihove značilnosti so predstavljene v tabeli 3.

Sestavni del zdravljenja povečane prostornine zunajcelične tekočine je omejitev soli v prehrani. Bolniku je treba natančno razložiti dietna navodila, pogosto je potreben tudi pogovor s svojci, ki bolniku pripravljajo hrano. Le če bo dnevna količina natrija v seču presegala dnevni vnos s soljo, bo diuretično zdravljenje uspešno. Telesna aktivnost in stoječ položaj prožijo antidiuretične nevrohormonalne prilagoditve, zato počitek v postelji poveča učinkovitost diuretičnega zdravljenja. Zdravljenje osnovne bolezni, če je možno, tudi prispeva k zmanjšanju edema.

Preden bolniku predpišemo diuretik, je treba odgovoriti na več vprašanj:

- kakšna je stopnja nujnosti zdravljenja?
- kateri diuretik bi izbrali?
- na kakšen način in v kakšnem odmerku bi ga dali?
- kako hitro bi zmanjševali bolnikov edem?
- kako pogosto bi bolniku po uvedbi diuretika preverjaliserumsko koncentracijo elektrolitov?

- kaj storiti v primeru neodzivnosti na predpisan diuretik?

Kakšna je stopnja nujnosti zdravljenja?

Največja stopnja nujnosti zdravljenja edema je pri pljučnem edemu in pri travmatskem ali alergičnem edemu zgornjih dihal (ki oži dihalno pot), vendar takega edema zgornjih dihal navadno ne zdravimo z diuretikom. Pri pljučnem edemu se bo učinek intravenskega furosemda pojavil v 5 minutah, maksimalni učinek bomo dosegli v 30 minutah, učinek pa bo izzvenel v 2 urah. Primeren bolusni odmerek furosemda pri pljučnem edemu znaša dvakratnik odmerka, ki ga bolnik prejema kronično, vendar ne več kot 240 mg/h (ototoksičnost). Pri drugih stanjih je zdravljenje manj nujno; zdraviti lahko začnemo v nekaj urah ali dneh.

Kateri diuretik bi izbrali?

Za zdravljenje generaliziranih edematoznih stanj najpogosteje uporabljamo diuretike zanke, saj so najmočnejši diuretiki. Tiazide ali tiazidom podobne diuretike izberemo takrat, ko je glomerularna filtracija še dobro ohranjena (npr. pri vrednostih serumskega kreatinina pod 150–200 $\mu\text{mol/l}$). Njihova uporaba je najpogostejša za zdravljenje arterijske hipertenzije. Spironolakton je diuretik izbire pri jetrni cirozi. Drugi diuretiki imajo tudi svoje bolj specifične indikacije.

Na kakšen način in v kakšnem odmerku bi ga dali?

Zdravljenje generaliziranih edemov pri neogroženem bolniku začnemo z vsakodnevnimi peroralnimi odmerki diuretika. Kadar je črevesna absorpcija zmanjšana ali bolnik ne more zaužiti zdravila, se odločimo za intravensko aplikacijo. Črevesna absorpcija je zmanjšana zaradi edema ali slabše prekrvavitve črevesa. Če damo furosemid intravensko, bomo pri zdravem človeku že z 40 mg dosegli maksimalni diuretični učinek. Pri hujšem srčnem popuščanju, nefrotskem sindromu ali zmanjšani glomerularni filtraciji so za maksimalni učinek potrebni večji bolusni odmerki 80–120 mg, ki jih damo v 1–2-urni infuziji za izogibanje ototoksičnosti (nevarnost pri odmerjanju, hitrejšem od 80 mg/h, še posebno če prejema aminoglikozidne antibiotike). Pri akutni

Tabela 3. Značilnosti različnih vrst diuretikov.

diuretik	mehanizem delovanja	največji možni učinek (izločen delež filtriranega bremena)	dnevni odmerek	pomembni stranski učinki
osmotski diuretik: - manitol	povečanje osmotskega tlaka v proksimalnem tubulu	10 %	20–200 g	hipovolemija hipernatriemija pri ledvični odpovedi: - hipervolemija - hiponatriemija
acetazolamid	inhibicija karbonske anhidraze predvsem v proksimalnem tubulu	5 %	250–500 mg	presnovna acidoza hipokaliemija hiperkalcirija
diuretiki zanke: - furosemid - torasemid - bumetanid	inhibicija Na-K-2Cl prenašalca v ascendentnem delu Henleyeve zanke	20 %	furosemid 20–1000 mg, torasemid 5–200 mg, bumetanid 0,5–10 mg	hipokaliemija presnovna alkaloz hipovolemija azotemija hipokalcemija hipomagneziemija hiperurikemija ototoksičnost
tiazidni diuretik: - hidroklortiazid	inhibicija prenašalca NaCl v začetnem delu distalnega tubula	5–10 %	25–100 mg	hipokaliemija presnovna alkaloz poslabšanje glukoze intolerance in hiperholesterolemije hipovolemija azotemija hipokalcemija hipomagneziemija hiperurikemija ototoksičnost
tiazidom podobni diuretiki: - klortalidon - metolazon - indapamid	inhibicija reabsorpcije Na ⁺ v distalnem tubulu, indapamid – inhibicija reabsorpcije v začetnem delu distalnega tubula	10 %	indapamid 1,25–5 mg, metolazon 2,5–20 mg, klortalidon 12,5–50 mg	podobni tiazidnim diuretikom
diuretiki, ki zadržujejo kalij: - spironolakton - eplerenon - amilorid - triamteren	spironolakton, eplerenon – antagonist aldosterona, amilorid, triamteren – inhibicija prenašalca Na ⁺ v distalnem tubulu	2 %	spironolakton 25–400 mg eplerenon 25–100 mg amilorid 5–10 mg triamteren 100–300 mg	hiperkaliemija presnovna acidoza spironolakton: - ginekomastija

oligurični ledvični okvari ali pri drugih stanjih odpornosti na diuretike lahko poskusimo z odmerkom 500–1000 mg/24h v kontinuirani infuziji. Zaradi nevarnosti ototoksičnosti se izogibamo večjim odmerkom. Kontinuirane ali vsaj večurne infuzije furosemda so koristne zaradi večjega natriuretičnega učinka in manjše ototoksičnosti. Meja za ototoksičnost je nižja, če bolnik prejema aminoglikozidne antibiotike.

Kako hitro bi zmanjševali bolnikov edem?

Bolniki v anasarki lahko prenesejo od 2 do 3 litre negativne bilance tekočine na dan, vendar je zaradi nevarnosti prehitre izpraznitve žilnega prostora s posledično hipoperfuzijo in azotemijo priporočljiva hitrost izplavljanja edemov do 1 litra oziroma kilograma na dan. Pri bolniku s cirozo in ascitesom brez perifernih oteklin je največja hitrost 0,5 litra dnevno, saj je na voljo le omejeno število peritonealnih kapilar, prek katerih poteka resorpcija tekočine. Posebno previdni smo tudi v drugih primerih, ko je celokupna prostornina zunajcelične tekočine povečana, efektivni cirkulirajoči volumen pa zmanjšan. Hitrost izplavljanja edemov najlažje nadzorujemo z rednim vsakodnevnim tehtanjem bolnika.

Kako pogosto bi bolniku po uvedbi diuretika preverjali serumsko koncentracijo elektrolitov?

Zaradi praznjenja žilnega prostora in postopne aktivacije antidiuretičnih mehanizmov učinkovitost diuretika upada, dokler se po tednu ali dveh ne vzpostavi novo ravnotežje, za katerega so značilni zmanjšan volumen zunajcelične tekočine in povečana aktivnost renin-angiotenzinskega in simpatičnega sistema, ki uravnatežita učinek diuretika. Le pri bolnikih v hudem prebitku zunajcelične tekočine je učinkovitost diuretika dlje časa dobro ohranjena. Od dva do štiri tedne je tudi čas, ko po uvedbi diuretika še pričakujemo nastanek elektrolitnih ali tekočinskih motenj. Možna shema pregledov elektrolitov in kreatinina v krvi po ambulantni uvedbi diuretika je tako:

- pred uvedbo diuretika,
- po 1., 3. in 8. tednu,
- nato na 3 do 6 mesecev,

- vedno ob novih spremembah v zdravstvenem stanju (npr. driska, bruhanje).

Nadomeščanje kalija uvedemo takrat, ko pregledi pokažejo nastajanje hipokaliemije ali če je ta prisotna že ob začetku zdravljenja.

Kaj storiti v primeru neodzivnosti na predpisan diuretik?

Pri bolniku, ki se ne odziva na diuretično zdravljenje, najprej posumimo na prevelik vnos soli in tekočine ali preveliko telesno aktivnost. Možno je tudi nesodelovanje bolnika, ko bolnik ne jemlje ali izpušča odmerke diuretika. Pomembno je, da bolnik ne uživa nesteroidnih antirevmatikov, saj zmanjšujejo učinkovitost diuretika.

Naslednja možnost je premajhno odmerjanje diuretika. Za diuretični učinek je treba doseči dovolj veliko izločanje diuretika v svetlino tubulov. Če bolnik z edemi po jutranjem odmerku diuretika ne urinira v večji meri, je verjeten razlog premajhna koncentracija diuretika na mestu delovanja. Pravilen ukrep je povečanje odmerka. Drugače postopamo, ko se bolnik odziva na odmerke diuretika, vendar dolgoročno ne izgublja prebitka tekočine. Takrat je verjeten razlog antidiuretično stanje, ki sledi delovanju diuretika ali je posledica osnovne bolezni. Rešitev je pogostejše odmerjanje diuretika (furosemid lahko odmerjamo 2-3-krat dnevno) ali uvedba kontinuirane infuzije. Učinkovitost diuretika zanke lahko povečamo tudi s hkratnim dodajanjem diuretika, ki deluje v distalnejših delih nefronov (npr. tiazidni diuretik indapamid, klortalidon, spironolakton). Pri takem zdravljenju moramo pogostejše nadzorovati bolnika in njegovo elektrolitno stanje, saj je možnost za pojav stranskih učinkov bistveno večja. Še posebno pri zmanjšani glomerulni filtraciji je dodatno poslabšanje ledvičnega delovanja lahko hitro. Končno velja omeniti še hemodializo in hemofiltracijo; ti dve metodi lahko uporabljamo za odvzem tekočine takrat, ko so možnosti diuretičnega zdravljenja izčrpane in bolnik močno hipervolemičen.

Pri bolnikih s slabšim ledvičnim delovanjem ali nefrotskim sindromom velja omeniti še nekaj značilnih dejavnikov, ki lahko prispevajo k neodzivnosti na diuretik. Pri teh bolnikih je zmanjša-

Tabela 4. Odmerki diuretikov zanke pri različni glomerulni filtraciji (GF) in pri nefrotskem sindromu, ki povzročijo največji natriuretični učinek.

glomerulna filtracija/ stanje	furosemid*	bumetanid**	torasemid**
50–20 ml/min	120 mg i.v. 250 mg p.o.	3 mg i.v. ali p.o.	50 mg i.v. ali p.o.
GF < 20 ml/min	200 mg i.v. 400 mg p.o.	10 mg i.v. ali p.o.	100 mg i.v. ali p.o.
nefrotski sindrom z ohranjeno GF	60 mg i.v. 120 mg p.o.	3 mg i.v. ali p.o.	50 mg i.v. ali p.o.

Opombe: *absorpcija furosemda iz črevesja je približno 50 %, vendar tudi dokaj individualno različna, **torasemid in bumetanid se skoraj popolno absorbirata iz črevesja, zato so i.v. in p.o. odmerki podobni

na prekrvavitev ledvic, glomerulna filtracija in tvorba glomerulnega filtrata, zato sta zmanjšana tudi dotok diuretikov do ledvic in njihov maksimalni učinek, saj je tudi stopnja reabsorpcije soli in vode, ki jo lahko diuretik inhibira, pri manjši tvorbi primarnega seča manjša. Zato pri bolnikih z okrnjeno glomerulno filtracijo najprej uporabljamo najmočnejše diuretike – diuretike zanke. Iz tiazidnih diuretikov preidemo na diuretike zanke pri glomerulni filtraciji pod 40 ml/min/1,73m², vendar moramo takrat pogosto odmerjati diuretik zanke dvakrat na dan. K rezistenci na diuretik lahko prispeva povečana reabsorpcija v delih tubulov, ki so distalno od Henleyjeve zanke, zato lahko v primerih slabe odzivnosti na diuretike zanke poskusimo dodati še distalno delujoče diuretike. Kot že omenjeno, moramo bolnike v tem primeru dobro hemodinamsko in laboratorijsko nadzorovati zaradi večjega pojavljanja zapletov (poslabšanja azotemije, elektrolitnih motenj). Pred dodatkom distalneje delujočih diuretikov h diuretikom zanke je koristno odpraviti dejavnike, ki zavirajo izločanje diuretikov v tubule. To izločanje poteka v proksimalnem tubulu s prenašalcem za organske anione. Ta prenašalec zavirajo uremični toksini, urat, acidoza, nesteroidni antirevmatiki, beta-laktamski in sulfonamidni antibiotiki, valproat, cimetidin in nekatera protivirusna zdravila.

Poleg omenjenih dejavnikov je pri bolnikih z nefrotskim sindromom pomemben dejavnik neodzivnosti na diuretik tudi sama hipoalbuminemija. Ta ima več učinkov: poveča volumen razporeditve diuretikov zanke, zmanjša sekrecijo diuretikov v proksimalne tubule in poveča razgradnjo

(ledvični metabolizem) furosemda v ledvičnih tubulih, zato naj bo omejevanje izgubljanja beljakovin sestavni del zdravljenja vsakega bolnika z nefrotskim sindromom. Poleg zdravljenja osnovne bolezni bolniku predpišemo zaviralce angiotenzinske konvertaze ali antagonist receptorjev angiotenzina II. Ker hipoalbuminemija pri nefrotskem sindromu poveča razgradnjo furosemda v ledvicah in s tem zmanjša njegov učinek, lahko poskusimo s torasemidom ali bumetanidom, ki se presnavljata v jetrih. Prednost teh dveh zdravil je tudi boljša absorpcija iz črevesja kot pri furosemidu, zato so peroralni odmerki teh dveh zdravil enaki intravenskim (tabela 4).

Če ti ukrepi ne zaležejo, lahko poskusimo s kontinuiranim intravenskim dovajanjem diuretikov, nazadnje pa je možno tudi intravensko dovajanje albuminov v isti steklenici skupaj s furosemidom. S tem bomo izboljšali dotok furosemda v tubule in natriuretični učinek. Pomembno je, da v tem primeru uporabljamo pripravke albuminov brez soli. Ta ukrep je najboljši pri bolnikih z nefrotskim sindromom in relativno hipovolemijo in hipotenzijo, pri drugih bolnikih pa priporočamo uporabo drugih, zgoraj omenjenih možnosti.

K zdravljenju edemov z diuretiki spada vedno tudi omejitev vnosa soli na 5–6 gramov na dan.

Diuretiki imajo lahko klinično pomembne stranske učinke, najpogostejša je hipokaliemija.

Pri bolnikih z napredovalo ledvično okvaro so prva izbira diuretiki zanke.

Bolnike, ki jih zdravimo z diuretikom, je koristno tehtati.

Pri neodzivnosti na diuretik zanke je na voljo več možnih ukrepov za izboljšanje terapevtskega učinka.

Uporaba diuretikov kot antihipertenzijskih zdravil

Pri zdravljenju arterijske hipertenzije je najbolj uveljavljena uporaba tiazidnih in njim podobnih diuretikov. Večina tiazidnih diuretikov ima razpolovni čas 8–12 ur, kar ravno še dovoljuje enkrat dnevno odmerjanje. Indapamid ima daljši razpolovni čas (14–18 ur), klortalidon pa najdaljši razpolovni čas, ki zaradi kopičenja v eritrocitih znaša kar 50–60 ur, zato morebitno izpuščanje odmerkov manj vpliva na učinkovitost zdravljenja. Nočno zmanjšanje tlaka je pri klortalidonu večje kot pri hidroklorotiazidu, če ju dajemo enkrat na dan. V nasprotju s hidroklorotiazidom in klortalidonom, ki se večinoma izločata skozi ledvice, ima indapamid glavno pot razgradnje v jetrih. Učinkovitost teh zdravil za zmanjševanje krvnega tlaka sloni kratkoročno na zmanjšanju volumna plazme in srčnega minutnega volumna, pri dolgotrajnejšem jemanju pa se zmanjša sistemska upornost. K uspešnosti antihipertenzijskega zdravljenja prispeva zmanjšanje soli v prehrani, saj je postdiuretični adaptacijski učinek retence soli manjši. Omejitev soli v prehrani zmanjša tudi možnost za nastanek hipokaliemije. Tiazidi lahko zmanjšajo sistolični/diastolični krvni tlak za 10–15/5–10 mmHg in so pri večini bolnikov brez ledvične okvare učinkoviti že v nizkih odmerkih.

Pri bolnikih brez pomembne ledvične okvare je uporaba tiazidnih diuretikov, klortalidona ali indapamida za zmanjševanje krvnega tlaka pogosto uspešnejša kot uporaba furosemida. Razlog je v kratkem, 6-urnem delovanju furozemida, nato pa sledi prevlada antidiuretičnega odziva in ponovna pozitivna bilanca soli. Za zdravljenje arterijske hipertenzije lahko priporočimo shemo izbora diuretikov, kot jo prikazuje tabela 5.

Spironolakton je možno uporabiti kot dodatek pri zdravljenju odporne hipertenzije, pomaga

tudi urediti z drugim diuretikom povzročeno hipokaliemijo, alkalozo in hipomagneziemijo. Pri glomerulni filtraciji pod 50 ml/min ga zaradi nevarnosti hiperkaliemije žal ne moremo uporabljati.

Tabela 5. Izbira diuretika za zdravljenje arterijske hipertenzije glede na ledvično delovanje.

glomerulna filtracija	izbor diuretika
> 50 ml/min	tiazidni diuretiki* ali indapamid
50–30 ml/min	tiazidni diuretiki, indapamid ali diuretiki zanke
< 30 ml/min	diuretiki zanke (furosemid dajemo 2-krat na dan)

Opomba: *priporočeni odmerki in izbor so: hidroklorotiazid 50–100 mg dnevno, klortalidon 25–50 mg dnevno, indapamid 1,5–5 mg dnevno

Klortalidon in indapamid delujeta dlje kot hidroklorotiazid ter sta pri enkratnem dnevnem jemanju in v odmerku 25–50 mg (klortalidon) in 1,5–2,5 mg (indapamid) učinkovitejša kot 12,5–25 mg hidroklorotiazida, ki se nahaja v večini fiksnih kombinacij.

Pri kronični ledvični bolezni stopnje od 1 do 3 so tiazidi v ustreznem odmerku enako ali celo bolj učinkoviti za zdravljenje arterijske hipertenzije kot enkrat dnevno jemanje furosemida.

Pristop k edemu nog zaradi zdravljenja z blokatorji kalcijevih kanalčkov

Otekanje nog po uvedbi blokatorja kalcijevih kanalčkov je pogosta težava bolnikov z arterijsko hipertenzijo, še posebno poleti. Edem nastane zaradi dilatacije prekapilarnih sfinktrov in arteriol in je po svoji naravi lokaliziran. Z uporabo diuretikov, še posebno diuretikov zanke, kar se pogosto uporablja, ga ne moremo dobro odpraviti.

Najprej moramo preveriti, ali je vzrok za otekline spodnjih okončin res zdravilo. Če ne ugotovimo drugega bolezenskega vzroka, lahko poskusimo z zamenjavo starejših blokatorjev kalcijevih kanalčkov z novjšimi, ki zaradi bolj

uravnotežene pred- in pokapilarne vazodilatacije povzročajo otekanje pri manjšem deležu bolnikov (npr. uvedba lerkandipina ali lacidipina namesto amlodipina ali nifedipina). Ker povzročijo dilatacijo žil tudi na nivoju postkapilar-nih venul, pomaga uvedba zaviralcev ACE ali AT1 receptorjev, saj zmanjšajo hidrostatski tlak na ravni kapilar. Hkrati lahko z uvedbo teh zdra-

vil zmanjšamo odmere blokatorja kalcijevih kanalčkov. Bolniku svetujemo tudi nošenje kompresijskih nogavic in večkrat dnevno dvigovanje nog. Velikokrat pomaga tudi pojasnilo, da manjše otekanje spodnjih okončin zaradi uporabe sicer koristnega antihipertenzijskega zdravila ni škodljivo.

PRIPOROČENA LITERATURA

Koeppen BM, Stanton BA. Renal physiology. 5th ed. Philadelphia: Mosby; 2012.

Wilcox CS. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 798–805.

Reilly RF, Peixoto AJ, Desir G V. The evidence-based use of thiazide diuretics in hypertension and nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1893–903.

Ernst ME, Pharm D, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361: 2153–64.

Handler J. Resistant hypertension responding to change from furosemide to thiazide: understanding calcium channel blocker-related edema. *J Clin Hypertens* 2010; 12: 949–52.



GLOMERULNE IN SISTEMSKE BOLEZNI



PREPOZNAVANJE IN ZDRAVLJENJE NAJPOMEMBNEJŠIH GLOMERULNIH BOLEZNI

Radoslav Kveder

S katerimi kliničnimi sindromi se lahko predstavijo glomerulne bolezni?

Katera glomerulna bolezen se lahko pokaže s prav vsemi kliničnimi sindromi in kakšna je najpogostejša predstavitev te bolezni?

Kateri dejavniki so pomembni za nastanek intersticijske fibroze pri glomerulonefritisih?

Kaj povzroči difuzno zlepljanje nožic podocitov?

Pri kateri glomerulni bolezni lahko ugotovimo povečano izločanje terminalnega komplemента kompleksa v seču?

Katere serološke preiskave so najpomembnejše za hitro etiološko opredelitev hitro napredujočega glomerulonefritisa?

Kaj in kako pogosto moramo med laboratorijskimi preiskavami spremljati pri ugotovljeni izolirani proteinuriji?

Kdaj bolnika z izolirano proteinurijo napotimo k nefrologu?

Katere glomerulne bolezni, ki se kažejo z izolirano glomerulno hematurijo, pridejo v poštev pri najožji diferencialni diagnozi?

Katera komponenta komplemента je lahko zmanjšana pri z okužbo povezanem glomerulonefritisu v prvih tednih bolezni?

Naštejte pravilni vrstni red pogostosti pojavljanja posameznih primarnih glomerulonefritisov, ki se pri odraslih klinično predstavijo z nefrotskim sindromom; ali je ta drugačen pri otrocih?

Kateri parameter nam pomaga pri oceni povečane ogroženosti za nastanek tromboemboličnih zapletov pri bolnikih z nefrotskim sindromom?

Pri katerem primarnem glomerulonefritisu se najpogosteje pojavlja tromboza ledvičnih ven?

Kako pogosto se nefropatija IgA pojavlja s sliko kroničnega glomerulonefritisa?

Kateri so trije najpomembnejši napovedni dejavniki slabe prognoze pri membranski nefropatiji, če izvajamo določanje urinskih biokazalcev?

Ledvična telesca (glomeruli) so neprestano izpostavljena različnim škodljivostim. Kadar je vzrok škodljivosti imunsko pogojeno vnetje, nastale bolezenske spremembe imenujemo glomerulonefritis. Posledica vnetja je povečana prepustnost glomerulne kapilarne bazalne membrane, kar se pokaže kot proteinurija. Ta je lahko brezsimptomna ali pa jo spremlja nastanek oteklin. Pri večji poškodbi glomerulne stene lahko nastane hematurija, ki je pogosto le mikroskopska. Kadar je vnetje burnejše ali pa poteka prikrito dalj časa, se lahko ledvično delovanje poslabša. Pri akutnem glomerulonefritisu ali subakutnem poteku, ki ga danes imenujemo hitro napredujoči glomerulonefritis, se lahko poleg zgoraj navedenih ne-normalnosti pojavita oligurija in zelo redko

anurija. Značilen bolezenski znak je tudi povečanje krvnega tlaka, ki nastane kot posledica bolezenskega zadrževanja soli in vode ali porušena ledvičnega uravnavanja krvnega tlaka. Laboratorijski pregled seča je osnovna diagnostična metoda pri vseh glomerulnih boleznih, pri čemer ne smemo zanemariti nepogrešljive anamneze in tudi morebitnih značilnih ugotovitev pri telesnem pregledu. V osnovni diagnostiki sta pomembni tudi ocena ledvičnega delovanja in morfološki prikaz ledvic z ultrazvokom. Na osnovi vsega navedenega lahko klinično pojavljanje glomerulonefritisov opišemo z različnimi kliničnimi sindromi, ki nam pomagajo zožiti diferencialno diagnozo. Serološke preiskave so zaradi imunske etiologije glomerulonefritisov nepogrešljive. Ker

lahko različne glomerulne bolezni povzročajo enak klinični sindrom, je dokončna diagnostična metoda pri teh boleznih patohistološka analiza vzorca ledvičnega tkiva, pridobljenega z ledvično biopsijo.

Brezsimptomne spremembe v seču (proteinurijo ali hematurijo ali tudi kombinacijo obeh) pri mladem človeku je mogoče obravnavati tudi v ambulantni družinskega zdravnika. Ob pojavu sprememb, kot so povečanje proteinurije, na novo nastala hematurija, povečanje krvnega tlaka, pojav oteklina ali zmanjšanje ledvičnega delovanja, pa je potrebna napotitev k nefrologu. Ledvična biopsija je terciarna storitev, ki jo lahko predlaga samo nefrolog.

Kadar se glomerulne bolezni kažejo zgolj z minimalnimi spremembami v seču in je ob tem krvni tlak normalen, posebno zdravljenje ni potrebno. Pomembno pa je skrbno in neprekinjeno spremljanje poteka glomerulne bolezni bodisi v ambulantni družinskega zdravnika, še bolje pa kombinirano, z občasnimi obiski tudi pri nefrologu. O specifičnem imunosupresijskem zdravljenju se odločamo v specializiranem bolniškem oddelku šele po patohistološki diagnozi, kjer so poleg vrste glomerulonefritisa pomembni tudi drugi prognostični pokazatelji resnosti bolezni. Ob specifičnem zdravljenju je zelo pomembno tudi neimunološko zdravljenje glomerulnih bolezni, ki nam pomaga upočasniti napredovanje ledvične bolezni, kadar specifično zdravljenje ni bilo uspešno ali pa ni bilo smiselno oziroma mogoče.

PREPOZNAVANJE GLOMERULONEFRITISOV

Glomerulonefritis imenujemo imunsko pogojeno vnetje ledvic, ki se dogaja predvsem v ledvičnem telescu, so pa pri tem lahko prizadeti tudi drugi deli nefrona, ledvični kanalčki (tubuli), zunajglomerulne krvne žile in intersticij. Nastanek večine glomerulonefritiso je povezan z odlaganjem krožečih ali lokalno nastalih imunskih kompleksov; manj kot 5 % glomerulonefritiso nastane kot posledica delovanja protiteles proti lastnim antigenom glomerulne bazalne membrane. Kar se klinično pokaže z različnimi sim-

tomi, bolezenskimi znaki in z laboratorijskimi nenormalnostmi, je posledica vnetnega dogajanja, lokalne poškodbe ledvičnega tkiva in motenj v koagulaciji, ki se pojavijo zaradi aktivacije komplemента, infiltracije z vnetnicami, aktivacije intrinzičnih glomerulnih celic s sproščanjem različnih citokinov, vazoaktivnih molekul, rastnih dejavnikov in drugih molekul.

Med efektorskimi mehanizmi v patogenezi glomerulonefritiso ima zelo pomembno vlogo komplementni sistem. Verjetno je dobro znano, da je aktivacija tega sistema povezana z okvaro celic in pospeševanjem vnetja, manj pa je poznana vpletenost komplementnega sistema v nastajanje tubulointersticijske fibroze. Ugotovili so, da se komplement v proteinuričnem seču aktivira tudi brez sodelovanja imunskih kompleksov, in sicer nastane zaradi amidacije komponente C3 z amoniakom. Dokazali so tudi, da tubulne celice same lahko sintetizirajo komplementne komponente in na ta način pospešujejo proces fibrozacije. Kako pomemben je ta mehanizem, smo sami spoznali predvsem pri poteku napredujoče, na zdravljenje odporne fokalne segmentne glomeruloskleroze.

Razvrstitev glomerulonefritiso

Glomerulonefritise razvrščamo na osnovi različnih vzorcev, ki jih ugotovimo s patohistološko analizo (svetlobnomikroskopsko, imunofluorescenčno in elektronskomikroskopsko preiskavo). Takšno razvrščanje z vidika klinika ni optimalno, ker se za eno patohistološko entiteto lahko skrivajo različne bolezni z različno etiologijo in tudi klinične predstavitve so pri tem različne. Velja pa tudi obratno, da je en bolezenski vzrok povezan z različnimi patohistološkimi predstavami, npr. okužba z virusom B ali C je povezana z različnimi vrstami glomerulonefritisa. Ne glede na to razvrščanje glomerulonefritiso še vedno temelji predvsem na ledvični patologiji. Dobro sodelovanje nefropatologov in nefrologov in premišljena klinično-patološka korelacija pa marsikatero pomanjkljivost lahko odpravi in je lahko zelo dobra osnova za dokončno diagnozo ter tudi za odločanje o vrsti zdravljenja posameznega glomerulonefritisa. To je tudi naša dolgoletna pozitivna izkušnja.

Intenzivnost celičnega proliferacijskega odgovora je podlaga za razdelitev glomerulonefritisov v proliferacijske in neproliferacijske. Pri proliferacijskih glomerulonefritisih najdemo v seču številne nenormalnosti, kot so proteinurija, eritrociturija (hematurija), cilindurija različnih stopenj, ki jih lahko spremlja povečanje krvnega tlaka in oslajeno ledvično delovanje. Za neproliferacijske oblike glomerulonefritisa je najznačilnejša klinična manifestacija huda proteinurija z razvojem nefrotskega sindroma. Ker je osnovna histomorfološka sprememba – sklerozacija ledvičnih telesc brez drugih znakov vnetnega odziva, jih nekateri raje obravnavajo kot glomerulopatije.

V prispevku se bom omejil predvsem na diagnostiko in zdravljenje t. i. primarnih (samostojnih) glomerulonefritisov, torej tistih, kjer je vnetje omejeno zgolj na ledvice in s čimer je povezana tudi klinična slika.

Klinični kazalniki glomerulne bolezni

Glomerulonefritisi se klinično kažejo z različnimi glomerulnimi sindromi (tabela 1).

Posamezni glomerulonefritisi se lahko pokažejo s klinično sliko enega od zgoraj navedenih sindromov (npr. glomerulonefritis z minimalnimi glomerulnimi spremembami s klinično sliko nefrotskega sindroma) ali pa se pokažejo na različne načine (nephropatija IgA se lahko pojavlja s sliko kateregakoli od navedenih sindromov). Zaradi tega je za dokončno opredelitev glomerulonefritisa vedno potrebna ledvična biopsija.

Anamneza

Pri večini glomerulonefritisov je zgolj na osnovi bolnikove spontane anamneze težko prepoznati simptome, ki bi nas usmerili v prepoznavanje teh bolezni. Najpogosteje se do ključnih simptomov ali znakov glomerulnih bolezni dokopljemo z usmerjenimi vprašanji, npr. o pojavljanju oteklina, novonastali arterijski hipertenziji, pojavu penjenja seča itd. Pri jemanju anamneze je zato dobro poznati nekaj posebnosti.

Zelo pogosto se sumljivi simptomi in klinični znaki glomerulonefritisa pojavijo po na videz enostavnih okužbah, običajno okužbah dihal. To

Tabela 1. Klinična predstavitev glomerulnih bolezni.

brezsíptomne nenormalnosti v seču
- proteinurija (150 mg do 3,0 g) - izolirana: prehodna, ortostatska - vztrajna stalna - proteinurija z eritrociturijo - neboleča mikroskopska hematurija (eritrociturija) glomerulna (> 40% dismorfni eritrocitov)
ponavljajoča se makrohaturija
- nekajdnevno neboleče izločanje rdečerjavega seča običajno sočasno z okužbo dihal - izven »napadov« običajno mikrohematurija s proteinurijo ali brez nje
akutni glomerulonefritis (akutni nefritični sindrom)
- nenaden začetek - oligurija, oteklina, arterijska hipertenzija - proteinurija (običajno <3,0 g/dan), hematurija, eritrocitni cilindri, oslajeno ledvično delovanje
nefrotski sindrom
- edemi - huda proteinurija (> 3 g/dan) - hipoalbuminemija - hiperholesterolemija
hitro napredujoči glomerulonefritis
- napredujoče slabšanje ledvičnega delovanja v dnevih, tednih, z oligurijo ali brez nje - proteinurija (običajno <3,0 g/dan), hematurija (eritrocitni cilindri), sterilna levkociturija - krvni tlak normalen ali povečan - lahko prisotni sistemski znaki - povečana telesna temperatura - hujšanje - inapetenca - kožne spremembe (purpura) - artralgije
kronični glomerulonefritis (kronični nefritični sindrom)
- indolenten potek bolezni - hipertenzija - zmanjšano ledvično delovanje - zmerna do huda proteinurija - izolirana - z mikroeritrociturijo - kronične spremembe parenhima pri UZ ledvic - simetrično zmanjšanje ledvic - hiperehogenost parenhima

se lahko zgodi neposredno po preboleli okužbi, še pogostejše pa se pokažejo nenormalnosti nekaj dni ali tednov pozneje. Med z okužbo povezanimi glomerulonefritisi je gotovo najbolj poznan akutni poststreptokokni glomerulonefritis. Manj je verjetno poznana povezanost med nekaterimi glomerulonefritisi in okužbo z virusom hepatitisa B ali C (membranska nefropatija ali membranoproliferacijski glomerulonefritis). Kolapsna oblika fokalne segmentne glomeruloskleroze, posebno razširjena pri Afroameričanih, je povezana z okužbo s HIV.

Pri mladi ženski, pri kateri se ob nekaterih sistemskih manifestacijah, kot so nepojasnjena povečana telesna temperatura, ki jo spremljajo artralgijske, kožne spremembe (značilen metuljast izpuščaj na obrazu, izpadanje las ipd.), pojavijo tudi spremembe v seču s spremljajočimi drugimi simptomi in znaki (spremenjena barva seča, spremenjeno izločanje, oligurija, penjenje seča, pojav oteklina itd.) ali tudi brez njih, je treba pomisliti na možnost sistemskega lupusa eritematozusa (SLE) in lupusnega glomerulonefritisa.

Pomembna je tudi anamneza o zdravljenju ali uživanju drog ali drugih potencialno toksičnih snovi. Vemo, da so lahko nekatera zdravila povezana z nastankom glomerulonefritisa. Nesteroidni antirevmatiki lahko povzročijo nastanek glomerulonefritisa z minimalnimi glomerulnimi spremembami, ki ga lahko spremlja celo akutna ledvična okvara. Zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju revmatoidnega artritisa (zlato, d-penicilamin, nesteroidni antirevmatiki), lahko sprožijo nastanek membranske nefropatije. Fokalna segmentna glomeruloskleroza se lahko pojavi pri uživanju heroína ali med zdravljenjem s paminodronatom.

Tudi nastanek SLE je lahko povezan z jemanjem zdravil. Ključna zdravila, ki so najpogostejše sprožila nastanek te bolezni, se na srečo le redko uporabljajo ali celo niso več v uporabi (prokainamid, hidralazin, penicilamin, metildopa itd.), poznati pa je treba nekatera nova zdravila, ki lahko sprožijo nastanek SLE. Med njimi velja omeniti predvsem zdravila, ki zavirajo delovanje tumor nekrotizirajočega dejavnika alfa (TNF-alfa, infliksimab, etanercept) ter interferona alfa. Diltia-

zem so povezali z nastankom subakutnega kožnega lupusa. Z zdravlili sproženi lupus se običajno pojavlja pri starejših ženskah.

Večkrat se glomerulonefritisi pojavljajo kot spremljajoča bolezen nekaterih rakov. Membranska nefropatija je verjetno najpogostejši glomerulonefritis, ki se pojavlja sočasno z rakom; najpogostejše je povezan z rakom pljuč, dojke ali raki prebavne cevi, predvsem kolona in želodca. V diagnostičnem postopku zato vedno napravimo presejalne preiskave za izključitev omenjenih malignih bolezni (npr. rentgenogram prsnih organov, določitev krvi v blatu ali karcinoembrionski antigen (CEA) v serumu oziroma pregled pri ginekologu). Glomerulonefritis z minimalnimi glomerulnimi spremembami se pojavlja lahko sočasno s Hodgkinovim limfomom.

Pri diferencialni diagnozi nam je v pomoč tudi rodbinska anamneza. Podatek, da je nekdo od bližnjih sorodnikov potreboval dializno zdravljenje, nam je pri bolniku z izolirano eritrociturijo lahko v veliko pomoč, saj nam ob morebitni ugotovitvi senzorinevralne naglušnosti brez veliko dodatnega truda omogoči hitro diagnozo Alportovega sindroma. Pri bolezni tanke glomerulne bazalne membrane, ki je prav tako rodbinska bolezen, ledvice nikoli dokončno ne odpovejo. Nefropatija IgA se sicer lahko pojavlja pogostejše v nekaterih družinah, vendar bolezen ni dedna.

Telesni pregled

Simetrične, vtisljive oteklina spodnjih okončin ali anasarka so najznačilnejši telesni znak nefrotskega sindroma. Pri starejših bolnikih je treba paziti, da oteklina ne pripišemo srčnemu popuščanju ali zgolj temu, še posebno, če je prisoten pleuralni izliv. Pri bolniku z ascitesom in oteklina spodnjih ekstremitet je vedno treba izključiti tudi jetrno cirozo (anamneza, drugi znaki ciroze!). Pri opredeljevanju oteklina nam je v pomoč tudi telesna teža, ki se pri bolnikih z nefrotskim sindromom lahko v razmeroma kratkem času poveča tudi za 20 %!

Pri bolnikih z nefrotskim sindromom lahko najdemo tudi značilne spremembe na nohtih, ki jih poznamo tudi kot Muehrckove proge (progasta

leukonihija). Kažejo se kot prečni beli trakovi na nohtih z izginotjem značilne lunule in so posledica podnohtnega edema.

Povečan krvni tlak spremlja klinično sliko akutnega glomerulonefritisa in je prisoten pri več kot polovici bolnikov s kroničnim glomerulonefritsom.

Palpabilna purpura je ob izraženih sistemskih znakih lahko znak sistemskega vaskulitisa, SLE, krioglobulinemije ali endokarditisa. Metuljast izpuščaj, kožne spremembe na soncu izpostavljenih delih kože ter izpadanje las so pogosto prisotni pri SLE. Na prisotnost sistemske bolezni nas lahko usmerja tudi sočasna bolezenska prizadetost pljuč in ledvic – pulmorenalni sindrom.

Laboratorijske in druge preiskave pri opredeljevanju glomerulonefritsov

Ključne laboratorijske (laboratorijska analiza seča, vključno z določanjem eritrociturije in proteinurije, ocenjevanje ledvičnega delovanja, imunoserološke preiskave v nefrologiji) in druge preiskave (ultrazvočna in doplerska preiskava ledvic, slikovni prikazi v nefrologiji in ledvična biopsija), ki jih uporabljamo pri vsakodnevni diagnostiki glomerulnih bolezni, so podrobno predstavljene v drugih poglavjih v knjigi. Nedvomen znak glomerulne bolezni so glomerulna eritrociturija, dismorfnost eritrocitov, akantociti in eritrocitni cilindri ter so podrobneje opisani v poglavju o analizi seča. V tem prispevku se bom omejil predvsem na proteinurijo in tiste preiskave, ki jih uporabljamo redkeje ali so še v fazi raziskovanja.

Proteinurija. Proteinurija je nedvomno najbolj poznana nenormalnost, ki spremlja glomerulonefritise. Količina izločenih beljakovin v seču je vedno rezultat treh procesov: beljakovinskega bremena (količina beljakovin, ki pride v ledvična telesca), prepustnosti glomerulnega kapilarnega filtra in učinkovitosti reabsorpcije filtriranih beljakovin v celicah proksimalnih tubulov. Za nastanek proteinurije pri glomerulnih boleznih je odgovorna predvsem sprememba prepustnosti glomerulnih kapilar (v anglosaksonski literaturi se za to uporablja izraz permselektivnost (angl. permselectivity), ki je lastnost glomerulne kapi-

larne stene za razlikovanje med molekulami različnih velikosti, naboja in konfiguracij).

Glomerulna kapilarna stena je sestavljena iz treh plasti:

- fenestriranih endotelijskih celic na notranji strani,
- glomerulne bazalne membrane (GBM) v sredini in
- epiteljskih celic – podocitov na zunanji strani.

Dolgo je veljalo, da je GBM ključni element glomerulne kapilarne bariere. Med biokemičnimi sestavinami GBM so poleg kolagena IV, laminina in drugih beljakovin pomembni različni proteoglikani, odgovorni predvsem za od naboja odvisno selektivnost GBM (ključen pri tem je heparan sulfat-proteoglikan, ki z izrazito negativnim nabojem preprečuje adsorpcijo plazemskih beljakovin na površino GBM in s tem tudi njihovo filtracijo).

Danes vemo, da imajo pri tem pomembnejšo vlogo podociti (epiteljske celice so med drugim sposobne sintetizirati vse ključne sestavine GBM) in t. i. »slit« membrana, ki kot zadrževalna pregrada zapira prostor med nožicami podocitov. Čeprav je o zgradbi in delovanju te membrane še veliko neznanega, vemo, da jo sestavljajo različne med seboj prepletajoče se beljakovine (nefrin, NEPH1 in druge), ki se vpenjajo na adaptacijske molekule na površini podocitov (podocin, CD2AP, zona okcludens (ZO1) in druge) in se prek njih povezujejo z aktinskim citoskeletom podocita. Normalna zgradba in delovanje te zapletene strukture je po današnjem razumevanju za permselektivnost pomembnejša od GBM.

Danes tudi vemo, da selektivnost proteinurije ni pomembna zgolj za razlikovanje med glomerulno in tubulno proteinurijo, temveč je povezana s prognozo. Bolniki z neselektivno proteinurijo imajo v seču povečane koncentracije beljakovin z veliko molekulsko maso in imajo v primerjavi z bolniki s selektivno proteinurijo pomenljivo slabšo prognozo. Za nastanek neselektivne proteinurije je pomembna okvara podocita. Procesi, ki okvarijo podocite, povzročijo strukturne spremembe podocita in posredno tudi GBM. Ena od posledic pomembne strukturne okvare podocitov je difuzno zlepljanje nožic podocitov,

kar lepo prikažemo z elektronskomikroskopsko preiskavo. Povečane pore nastanejo na mestih, kjer se podociti ločijo od GBM. Posledica teh sprememb je neselektiven prehod plazemskih beljakovin skozi filtracijsko membrano v ledvične tubule. Povečan dotok beljakovin z veliko molekulsko maso lahko okvari tubulne celice zaradi preobremenitve in motene normalne razgradnje beljakovin v njih kot tudi zaradi lokalne aktivacije komplementa in s tem povezanih škodljivosti.

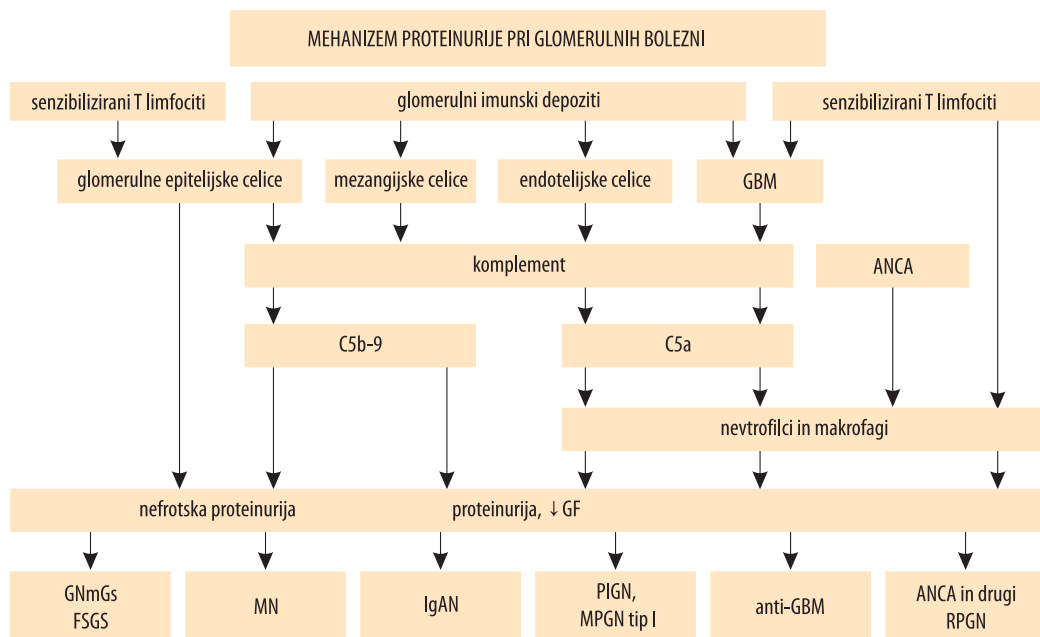
Na sliki 1 so prikazani vzroki za nastanek proteinurije kot posledica ključnih imunskih mehanizmov, vpletenih v glomerulno okvaro, in najpogostejše glomerulne bolezni, kjer je tak mehanizem prisoten.

Terminalni komplementni kompleks C5b-9.

Pri membranski nefropatiji nam je za oceno aktivnosti glomerulonefritisa in tudi kot prognostični dejavnik lahko v pomoč določanje ter-

minalnega komplementnega kompleksa C5b-9. Lahko ga dokažemo tudi pri aktivnejših oblikah nefropatije IgA. Največje koncentracije smo izmerili kot posledico sekundarne aktivacije komplementa v ledvičnih tubulih pri dolgotrajni hudi proteinuriji pri rezistentnih oblikah fokalne segmentne glomeruloskleroze.

Podociturija. Povsem novo področje pri spremljanju glomerulnih bolezni predstavlja določanje podociturije. Naredili smo že prve korake s prospektivnim raziskovanjem pomena podociturije pri glomerulonefritisih. Ugotovili smo že, da je pri nefropatiji IgA podociturija povezana z endokapilarno in tudi ekstrakapilarno proliferacijo, ugotovljeno s patohistološko analizo ledvičnih biopsij. Potrebno bo še veliko dela, da bomo za odločanje o imunosupresivnem zdravljenju pri tem glomerulonefritisu in morda tudi pri drugih lahko natančneje opredelili vrednost podociturije.



Okrajšave: ANCA - antinevtrofilna citoplazemska protitelesa, anti-GBM - protitelesa proti glomerulni bazalni membrani, FSGS - fokalna segmentna glomeruloskleroza, GBM - glomerulna bazalna membrana, GF - glomerulna filtracija, GNmGs - glomerulonefritis z minimalnimi glomerulnimi spremembami, IgAN - glomerulonefritis IgA, MN - membranska nefropatija, MPGN - membranoproliferacijski glomerulonefritis, PIGN - poinfekcijski glomerulonefritis, RPGN - hitro napredujoči glomerulonefritis

Slika 1. Mehanizem proteinurije pri najpogostejših glomerulnih bolezni, ki nastane kot posledica glomerulne okvare zaradi imunskih mehanizmov. (prirejeno po Couser WG v Feehally J, Floege J, Johnson RJ, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. 3rd edition. Edinburgh: Mosby; 2007).

Serološke preiskave krvi

Serološki testi so lahko pomembno orodje v diagnostičnem postopku glomerulnih bolezni; pomembni so tudi pri prognostični oceni. Z njimi lahko postavimo diagnozo bolezni že pred ledvično biopsijo.

Pri diagnostičnem opredeljevanju glomerulonefritisov najpogosteje določamo: aktivnost komplemента in njegovih frakcij v serumu (CH 50, C3, C4, C3dg) ali v seču (C5b-9, C3dg). Določanje serumskih koncentracij C3 in C4 je standardna preiskavna metoda v diagnostičnem opredeljevanju akutnega glomerulonefritisa, hitro napredujočega glomerulonefritisa, nefrotskega sindroma in tudi kroničnega glomerulonefritisa. Pomen komplemента je podrobneje opisan v predstavitvah posameznih glomerulnih bolezni.

Med pogostejše serološke preiskave spada tudi določanje protiteles proti zunanjim antigenom, kot so protitelesa proti streptokoknim eksoencimom (antistreptolizin O in anti DNA-za B), določanje protiteles proti virusom hepatitisa B, C ter proti virusu pridobljene imunske oslabelosti (HIV). Med serološkimi preiskavami za določanje protiteles proti endogenim antigenom (avtoproteles) najpogosteje uporabljamo teste za določanje protiteles proti citoplazemskim antigenom nevtrofilnih granulocitov (ANCA), test za dokaz protiteles proti antigenom glomerulne bazalne membrane (protitelesa anti-GBM), test za dokaz antinuklearnih protiteles (ANA, tudi ENA). To so ključne serološke preiskave pri diagnostiki hitro napredujočega in akutnega glomerulonefritisa. So tudi del osnovnega diagnostičnega postopka pri nefrotskem sindromu, še posebej če so ob tem prisotni še simptomi ali znaki sistemske bolezni. Pri bolnikih s klinično sliko akutnega ali hitro napredujočega glomerulonefritisa, pri katerih ugotovimo kožno purpuro, je obvezno določiti krioglobuline v krvi. To so imunoglobulini, ki se obarjajo pri nizki temperaturi (4°C) in razpustijo pri višji temperaturi (37°C).

Določanje prostih lahkih verig in monoklonskih imunoglobulinov. Pri sumu na bolezen odlaganja (prizadetost ledvic v sklopu plazmocitoma, bolezen lahkih ali težkih verig in

AL-amiloidoza) je določanje prostih lahkih verig v serumu in določanje monoklonskih imunoglobulinov v serumu ali seču nepogrešljivo.

DIAGNOSTIČNI ALGORITMI PRI SUMU NA GLOMERULONEFRITIS

Za na videz nedolžnimi, majhnimi nenormalnostmi v seču, ki jih največkrat ugotovimo povsem naključno, saj bolnik nima nobenih simptomov ali znakov, sumljivih za ledvično bolezen, se lahko skrivajo tudi resne ledvične bolezni. Brezsimptomne nenormalnosti v seču (proteinurija z eritrociturijo ali brez nje) so lahko prvi kazalnik kroničnega glomerulonefritisa. V naslednjih dveh diagnostičnih algoritmihi bo prikazana diagnostična pot za opredeljevanje izolirane proteinurije in hematurije, ki sta pravzaprav najpogostejši nenormalnosti, povezani z domnevno glomerulno boleznijo v ambulantni družinskega zdravnika. Pristop k bolniku z izolirano proteinurijo je prikazan na sliki 2. Na sliki 3 so prikazani ključni elementi diagnostičnih postopkov pri opredeljevanju brezsimptomne mikroskopske hematurije.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA GLOMERULONEFRITISOV

Brezsimptomna izolirana proteinurija

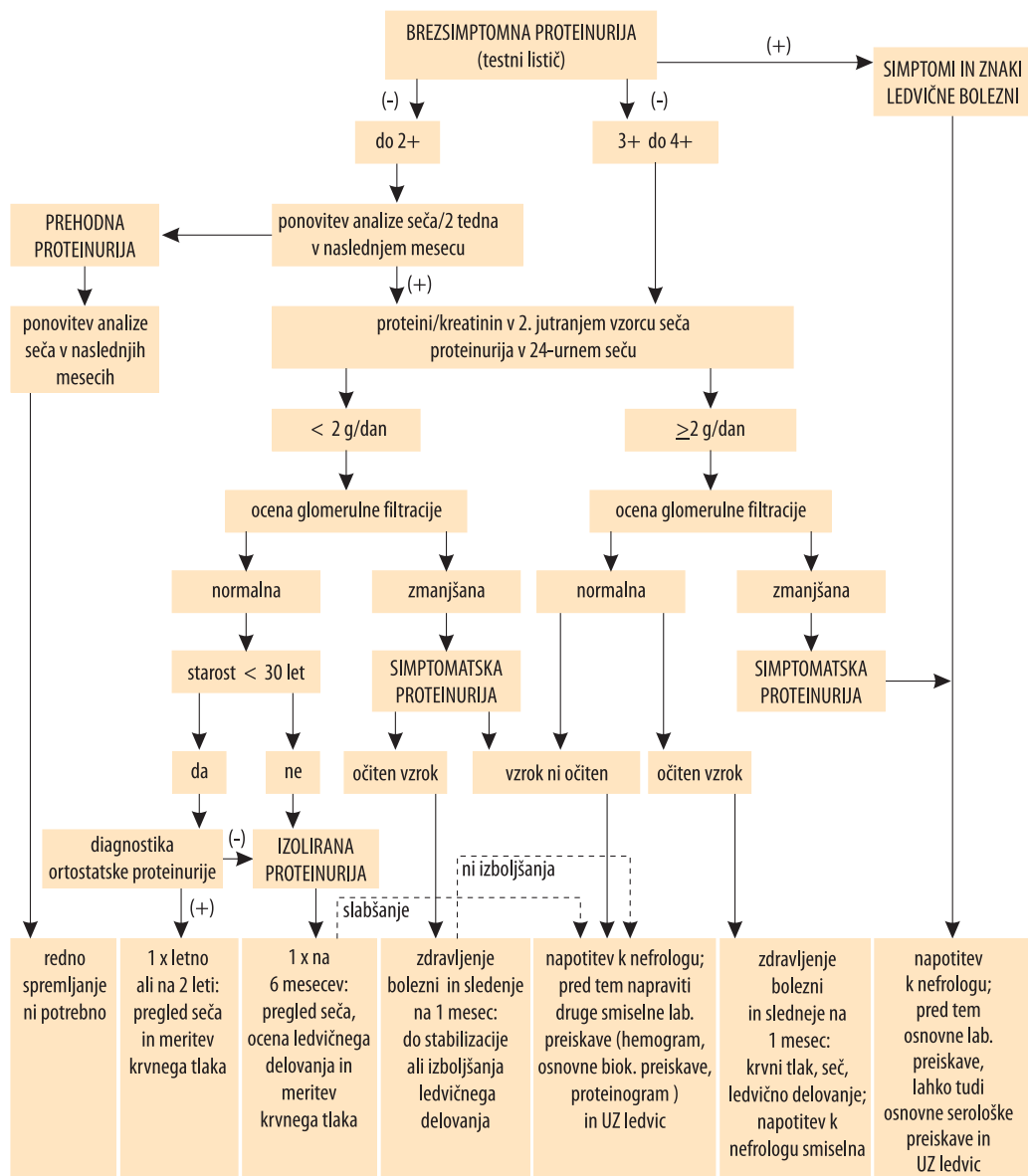
Prehodna (funkcionalna proteinurija). Najpogostejši vzroki za nastanek prehodne proteinurije so: velik telesni napor, povišana telesna temperatura, čustveni stres, izsušitev, mnoge akutne bolezni, srčno popuščanje in ortostatska proteinurija. Kadar iz anamneze posumimo, da je razlog za ugotovljeno proteinurijo morda eno izmed zgoraj navedenih stanj, je treba preiskavo seča čez nekaj dni ponoviti.

Ortostatska proteinurija. Značilnosti ortostatske proteinurije, ki je prehodna, so: dokažemo jo pri osebah, mlajših od 30 let, vezana je na pokončni položaj telesa (v nočnem seču izločanje beljakovin ni povečano), običajno ne presega 1,0 g/dan, mehanizem nastanka ni jasn (morda gre za nenormalen hemodinamski odgovor na pokončni položaj telesa). Določamo jo z ortostat-skim testom (proteini/kreatinin v prvem jutra-

njem in drugem jutranjem seču). Patohistološki pregled ledvičnega tkiva je normalen ali pokaže le majhne nenormalnosti, dolgoročna prognoza je dobra.

Vztrajna izolirana proteinurija. V ozadju vztrajne nenefrotske proteinurije se največkrat skriva glomerulna bolezen. Če je ledvično delovanje normalno, je indikacija za biopsijo kljub

dolgoročno nenormalnemu stanju zelo vprašljiva, saj so patohistološki rezultati pogosto nedorečeni in neznačilni. Potrebno je spremljanje seča in ledvičnega delovanja ter merjenje krvnega tlaka. Pri večanju proteinurije, zmanjšanju GF s pojavom povečanega krvnega tlaka ali tudi brez njega je potrebna napotitev k nefrologu, ki se bo zelo verjetno odločil za ledvično biopsijo.



Slika 2. Algoritemski prikaz obravnavanja izolirane proteinurije.

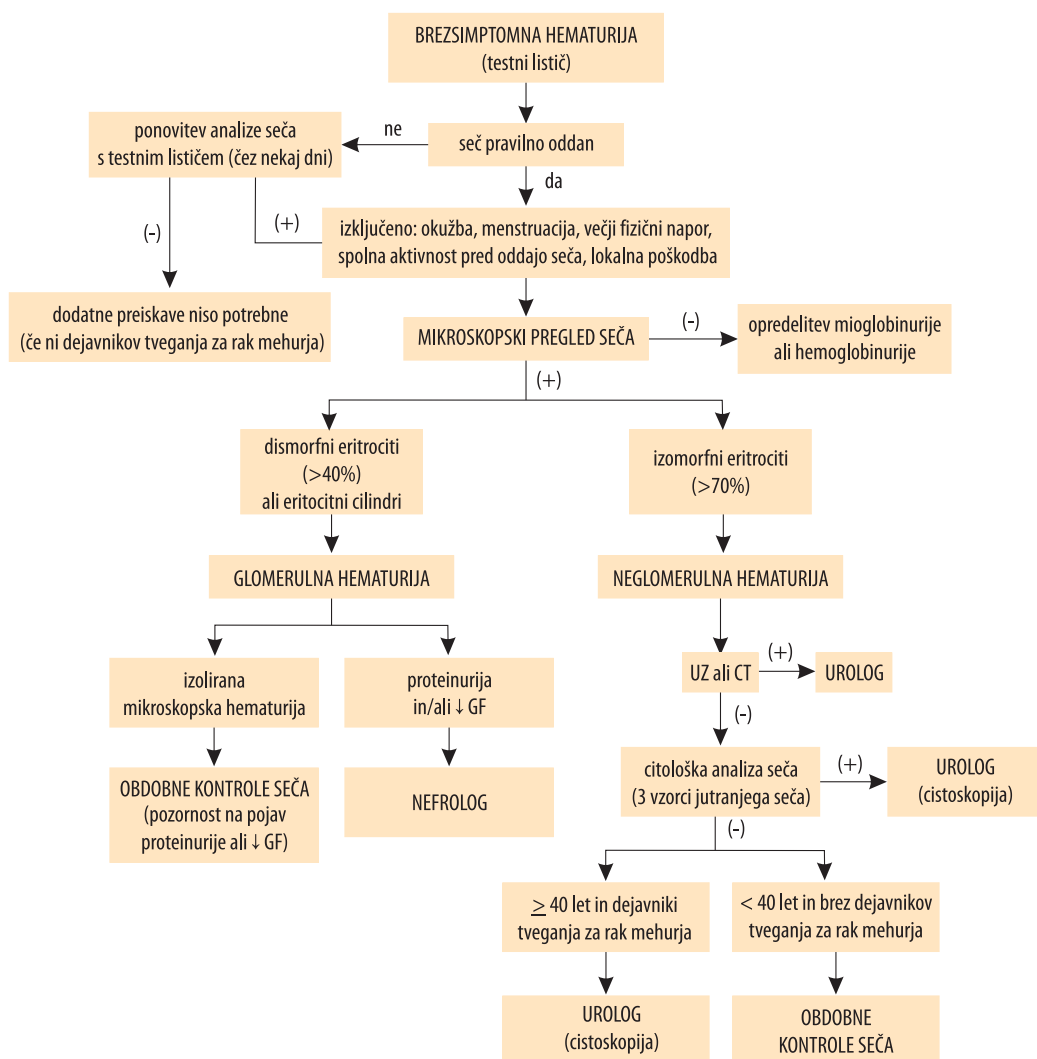
Proteinurija z eritrociturijo

Kombinacija brezsimptomne vztrajne proteinurije in mikroskopske glomerulne hematurije je največkrat posledica parenhimske okvare ledvic. Kadar se odločimo za ledvično biopsijo (če je krvni tlak normalen in je ledvično delovanje normalno, bolnike spremljamo tudi po več let in včasih več kot desetletje, preden se odločimo za ta poseg), je patohistološka diagnoza največkrat nefropatija IgA. Ob takšni klinični prezentaciji smo ugotovili tudi membransko nefropatijo, sekundarno fokalno segmentno glomerulosklero-

zo, mezangioproliferacijski glomerulonefritis in tudi nekatere neglomerulne bolezni, kot so aterombolična bolezen (starejši bolniki), kronični intersticijski nefritis zaradi čezmernega jemanja analgetikov (v zadnjem obdobju ne več) in nekatera druga stanja.

Izolirana glomerulna hematurija

V diferencialni diagnozi izolirane glomerulne hematurije ima precejšen pomen družinska anamneza. Med glomerulnimi boleznimi, ki se skrivajo v ozadju brezsimptomne glomerulne hematurije,



Slika 3. Diagnostični algoritem obravnave vztrajne brezsimptomne mikroskopske hematurije.

je, se Alportov sindrom in bolezen tanke bazalne glomerulne membrane pojavljata v posameznih družinah. Tretja bolezen, ki se lahko kaže kot izolirana glomerulna hematurija, je nefropatija IgA. Redko se lahko pojavlja pri več članih družine, vendar se ne deduje. Bolezni nam včasih ne uspe dovolj dobro ločiti med seboj po značilni anamnezi (družinsko pojavljanje pri Alportovem sindromu in bolezeni tanke bazalne glomerulne membrane), zunajledvičnih nenormalnostih (naglušnost in nenormalnosti na očeh pri Alportovem sindromu) ali kliničnem poteku (Alportov sindrom in nefropatija IgA sta pogosto napredujoči bolezni in pripeljeta do končne ledvične odpovedi, bolezen tanke bazalne glomerulne membrane nikoli). Ključna diferencialnodiagnostična metoda je patohistološka analiza (vključno z elektronsko mikroskopijo in imunofluorescenčno preiskavo) vzorca ledvičnega tkiva, pridobljenega z ledvično biopsijo.

Alportov sindrom. Je najpogostejši podedovani nefritis, kjer je zaradi genske mutacije nastajanje kolagena IV moteno, zato je okvarjena glomerulna bazalna membrana. Znanе so štiri oblike bolezni, med katerimi je najpogostejši klasični Alportov sindrom (80 % primerov) z mutacijo gena COL4A5 na dolgem kraku kromosoma X. Gen je odgovoren za nastajanje verige alfa 5 kolagena 4. Zaradi načina dedovanja se bolezen nikoli ne prenaša z očeta na sina. Ženske so heterozigotne prenašalke mutiranega gena. Progresivna ledvična bolezen se pri njih pojavi le v okrog 10 %. Posledica nenormalnega kolagena so nenormalnosti bazalnih membran različnih organov. Klinično se klasični Alportov sindrom kaže kot hematurija s senzorinevralno naglušnostjo in konično deformacijo sprednje površine očesne leče (anteriorni lentikonos). Bolezen je progresivna. Specifičnega zdravljenja ne poznamo.

Bolezen tanke bazalne glomerulne membrane. Je verjetno najpogostejši razlog za vztrajno glomerulno hematurijo pri otrocih in tudi pri odraslih. Ocenjujejo, da se pojavlja pri 1 % populacije. Ker vemo, da je bolezen benigne narave in le izjemoma napreduje, se zgolj za potrditev

bolezni nikoli ne odločamo za diagnostično ledvično biopsijo. Običajno napravimo ledvično biopsijo pri odraslih za opredelitev trdovratne hematurije pred sprejemom v službo, kjer so pričakovani zahtevnejši pogoji dela, npr. delo v vojski, delo v policiji in še kje, pri osebah, ki se želijo ukvarjati z vrhunskim športom, in podobno. Pri elektronski mikroskopski preiskavi je glomerulna bazalna membrana enakomerno stanjšana. Čeprav zdravljenje ni potrebno in je prognoza zelo dobra, je priporočljivo obdobje izmeriti krvni tlak (na eno do dve leti) in s pregledom seča slediti tudi pojavu proteinurije. Pri pojavu ene ali druge nenormalnosti je treba oceniti ledvično delovanje.

Ponavljajoča se makroskopska hematurija

Ponavljajoča se makroskopska hematurija, ki je povezana z glomerulno boleznijo, se pojavlja najpogostejše pri otrocih ali v zgodnjem odraslem obdobju in le redko po štiridesetem letu. Seveda je treba vedno izključiti neglomerulne vzroke, še posebno če makrohaturijo spremljata trebušna ali ledvena bolečina ali pa so ob tem izražene dizurične težave. Najpogostejša glomerulna bolezen, ki se lahko kaže kot ponavljajoča se makrohaturija (seč običajno ni videti krvav, temveč je bolj rjavkasto-rdeč, barve opranega mesa ali kokakole) od dva do tri dni po začetku okužbe dihal, je nefropatija IgA. Kar v 40–50 % se nefropatija IgA klinično kaže s tem kliničnim sindromom, najpogostejše v drugem in tretjem življenjskem desetletju. Skoraj polovica bolnikov toži ob tem o zmerni, topi ledveni bolečini, kar je pri primarnih glomerulonefritisih pravzaprav nekaj posebnega. Ti se po pravilu pojavljajo brez spremljajoče bolečine. Makroskopsko hematurijo lahko pri tej bolezni sproži tudi velika fizična obremenitev. Med napadi lahko pri večini bolnikov s to boleznijo ugotavljamo vztrajno mikroskopsko hematurijo. Precej izjemno se ob pojavu makroskopske hematurije pojavi še prava akutna ledvična okvara, ki je posledica zamašitve večjega števila tubulov z eritrocitnimi čepi in spremljajočega akutnega intersticijskega nefritisa.

Akutni glomerulonefritis (akutni nefritični sindrom)

Z izrazom akutni glomerulonefritis ali tudi akutni nefritični sindrom označujemo skupek kliničnih simptomov in znakov, s katerimi se klinično pokažejo različne primarne in tudi sekundarne glomerulne bolezni. Ne glede na etiologijo je njihova skupna značilnost imunološko pogojeno akutno vnetje glomerulov, ki ga največkrat sprožijo okužbe z različnimi povzročitelji ter spremljajoče proliferacijske spremembe glomerulov. Simptomi in znaki, ki definirajo ta sindrom, so zapisani v tabeli 1.

V diferencialni diagnozi si lahko deloma pomagamo z anamnezo, z nekaterimi laboratorijskimi, predvsem serološkimi preiskavami in s poznavanjem epidemiologije ter naravnega poteka najpogostejših glomerulonefritisov. Med najpogostejšimi glomerulnimi boleznimi, ki se kažejo kot akutni nefritični sindrom, so:

- akutni poststreptokokni glomerulonefritis,
- drugi z okužbo povezani glomerulonefritisi, predvsem glomerulonefritis, povezan z endokarditisom, z abscesi ali z okužbo šanta (ventrikuloatrialni obvod pri zdravljenju hidrocefalusa),

Tabela 2. Diferencialna diagnoza akutnega glomerulonefritisa.

bolezen	klinična predstavitev	povezanost	serološki testi kot pomoč pri diagnozi	posebnosti
akutni poststreptokokni glomerulonefritis	ANS, BUS	angina, impetigo	AST↑, ADB↑, CH50↓, C3↓, C4=N	bolezen otroštva, moški : ženske = 2:1
akutni poinfekcijski glomerulonefritis ob endokarditisu	ANS; lahko tudi BUS ali ALO	znaki endokarditisa, purpura	poz. hemokulture, CH50↓, C3↓, C4=N, krioglobulini +, revma faktor +	bolezen IK ali embolična oblika, pojav GN v 20%, S. aureus: serologija lahko poz. brez GN
akutni poinfekcijski glomerulonefritis ob abscesih	ANS	dokazljiv absces, osteomielitis	poz. hemokulture, CH50, C3, C4 so N ali ↑	relativno redek pojav GN
nefropatija IgA	kronični GN, BUS (30-40%), ANS (40-50%), NS (<5%), ALO (<5%), HNGN	okužba zgornjih dihal ali prebavil, redko familiarno pojavljanje (cca. 10%)	IgA↑ v cca 50%, CH50, C3, C4 so N	pojav maligne AH v 5% povezava z revmatološkimi in avtoimunimi boleznimi (RA, ankilozantni spondilitis)
vaskulitis IgA	BUS (hematurija) najpogostejše, ANS, NS (cca. 20%)	purpura (palpabilna), trebušne kolike, artralgie	IgA↑, CH50, C3, C4 so N ANCA neg.	vrh v 1. dekadi, značilen izvid kožne biopsije
sistemski lupus eritematozus	BUS (proteinurija v 100%), NS (45-65%), HNGN (30%)	značilni znaki SLE	ANA, anti-DNK↑, C3↓, C4↓	30-50% bolnikov s SLE ima ledvično prizadetost ob pojavu bolezni

Okrajšave: ADB - anti-DNA-za B, AH - arterijska hipertenzija, ALO - akutna ledvična okvara, ANA - antinuklearni faktor, ANCA - protitelesa proti citoplazmi nevtrofilnih levkocitov, ANS - akutni nefritični sindrom, anti-DNK - protitelesa proti dvovijačni DNK, AST - antistreptolizinski titer, BUS - brezsimptomne spremembe seča, CH50, C3, C4 – celokupni komplemen in njegove frakcije, HNGN - hitro napredujoči glomerulonefritis, GN - glomerulonefritis, IK - imunski kompleksi, N - normalen, NS - nefrotski sindrom, RA - revmatoidni artritis, s - serumski, SLE - sistemski lupus eritematozus.

- nefropatija IgA,
- vaskulitis IgA (po stari klasifikaciji Henoch-Schönleinova purpura) in
- sistemski lupus eritematozus.

Klinične in laboratorijske značilnosti, ki so nam lahko v pomoč pri diferencialni diagnozi akutnega glomerulonefritisa, so prikazane v tabeli 2.

Epidemiologija, patogeneza, klinična slika, diferencialna diagnoza, zdravljenje in prognoza posameznih, zgoraj navedenih glomerulonefritisov je podrobneje predstavljena v nadaljevanju prispevka.

Hitro napredujoči glomerulonefritis

Povsem enaki simptomi in bolezenski znaki, ki smo jih spoznali pri opredeljevanju akutnega glomerulonefritisa, so izraženi tudi pri hitro napredujočem glomerulonefritisu, s pomembno razliko v hitrosti pojavljanja. Namesto v nekaj dneh (akutno) se popolna klinična slika hitro napredujočega glomerulonefritisa razvije v nekaj tednih. V ospredju je progresivno slabšanje ledvičnega delovanja, ki lahko v nekaj tednih povzroči popolno, nepopravljivo ledvično odpoved. Zaradi tega je pomembno, da ta sindrom pravočasno spoznamo, saj so pomembne ure, če želimo s pravočasnim zdravljenjem rešiti ledvice.

Opisana klinična slika je posledica hudega vnetnega dogajanja v ledvičnih telescih s posledičnim spremembami tudi v drugih delih nefrona. Burno vnetno dogajanje z nekrozo delov ledvičnega telesca povzroči izlitje fibrina in nekaterih mediatorjev v kapsulni prostor, kar sproži intenziven vnetni proliferacijski odgovor in nastanek polmesecev. Polmesečasti zunajkapilarni glomerulonefritis je tako najznačilnejša patohistološka sprememba. Klinično pomembna je predvsem izraženost polmesecev pri več kot 50 % ledvičnih telescih.

Vzroki za nastanek tako burnega vnetja so različni. Predvsem na osnovi imunofluorescenčne preiskave lahko zunajkapilarni glomerulonefritis etiopatogenetno razdelimo v tri skupine:

- zunajkapilarni glomerulonefritis s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani, katerega najbolj poznani predstavnik je bolezen zaradi protiteles anti-GBM;

- imunokompleksni zunajkapilarni glomerulonefritis (značilne bolezni, ki spadajo v to skupino, so: difuzni lupusni glomerulonefritis v sklopu sistemskega lupusa eritematozusa, akutni poinfekcijski glomerulonefritis, še posebno v poteku endokarditisa, nefropatija IgA in vaskulitis IgA);

- imunsko borni zunajkapilarni glomerulonefritis pri ANCA pozitivnih sistemskih vaskulitisih malih žil (granulomatoza s poliangiitisom, mikroskopski poliangiitis in eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom).

Če kje, potem je pri slednji obliki glomerulonefritisa ključna zgodnja serološka diagnostika, saj imamo lahko rezultat že v nekaj urah. Klinična slika hitro napredujočega glomerulonefritisa in pozitiven serološki izvid, npr. dokaz protiteles anti-GBM ali dokaz ANCA, zadostujeta za takojšen začetek imunosupresijskega zdravljenja. Izvedba ledvične biopsije v najakutnejši fazi bolezni včasih niti ni možna, zato ne čakamo na njen rezultat. Patohistološki svetlobnomikroskopski in imunofluorescenčni izvid nam značilno bolezen sicer potrdira; večjo vrednost ima za napoved uspešnosti zdravljenja in prognozo.

Podrobneje sta vaskulitis in bolezen zaradi protiteles anti-GBM opisana drugje v tej knjigi.

Nefrotski sindrom

Nefrotski sindrom je verjetno najprepoznavnejši med glomerulnimi sindromi. Zanj je značilno:

- proteinurija, večja od 3,5 g/1,73 m²/dan ali 3,0 g/dan,
- hipoalbuminemija,
- otekline,
- hiperlipoproteinemija in
- lipidurija.

Takšna klinična predstavitev je značilna predvsem za neproliferacijske oblike glomerulonefritisov. Ker pri patohistološkem pregledu ne najdemo znakov vnetja, pač pa različne stopnje sklerozacije ledvičnih telescih, jih mnogi obravnavajo kot glomerulopatije.

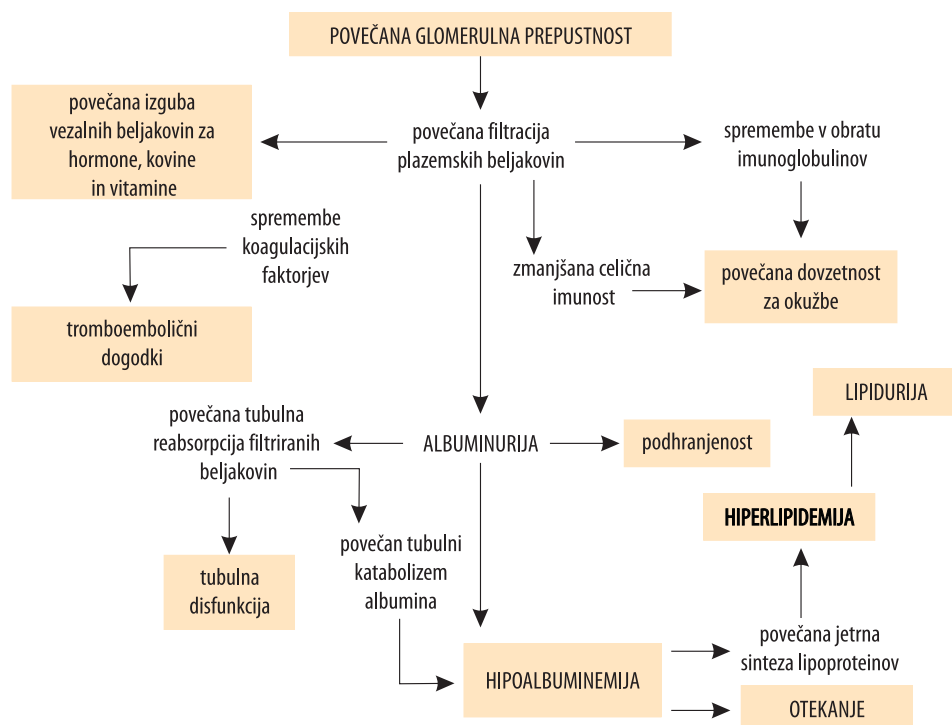
Posledic nefrotskega sindroma (patofiziologija je shematično prikazana na sliki 4) ne moremo v celoti pojasniti zgolj z velikostjo albuminurije, tako kot tudi hipoalbuminemije ne moremo po-

jasniti zgolj z izgubljanjem serumskega albumina s sečem. S preiskavami so ugotovili, da je poleg velike izgube v seču pomembno tudi zmanjšanje celokupnega izmenljivega albumina v telesu (povečanje sinteze albumina v jetrih in zmanjšanje zunajledvičnega katabolizma sta za normalno homeostazo albumina nezadostna). Za takšno izkrivljeno homeostazo je v veliki meri odgovoren zelo povečan katabolizem v ledvičnih tubulih. S spremljanjem kazalnikov tubulne okvare pri bolnikih z nefrotskim sindromom smo to že večkrat posredno tudi potrdili.

Huda proteinurija pri nefrotskem sindromu torej ne povzroči samo nastanka oteklina, temveč je povezana z vrsto drugih, pomembnih nenormalnosti. Poleg hiperlipidemije, ki je pri bolnikih z nefrotskim sindromom povezana s povečano sintezo lipoproteinov v jetrih (holesterola, LDL in Lp(a)) in tudi z motenim katabolizmom LDL, VLDL in HDL (zmanjšanje aktivnosti jetrne lipaze, zmanjšanje katabolizma apo B itd.), lahko

povzroča tudi druge presnovne nenormalnosti. Povečana nagnjenost k strjevanju krvi je posledica povečane agregacije trombocitov, povečane sinteze prokoagulacijskih dejavnikov v jetrih in izgube antikoagulantnih dejavnikov s sečem (npr. proteina C, proteina S in antitrombina III). Med bolniki so zato pogoste venske in arterijske tromboze z mogočimi trombemboličnimi zapleti. Tveganje za nastanek tromboze se zelo poveča pri zmanjšanju serumske koncentracije albumina pod 20 g/l. Nevarnost za nastanek tromboze predstavlja tudi hemokonzracija pri preintenzivnem diuretičnem zdravljenju.

Druge presnovne motnje so klinično manj pomembne. Koncentracija 25-hidroksi-vitamina D v plazmi je zmanjšana zaradi izgubljanja vezalne beljakovine za vitamin D s sečem (to je beljakovina z majhno molekulsko maso 59 kD). Koncentracija prostega vitamina D v serumu je normalna, zato se osteomalacija in sekundarni hiperparatiroidizem pri normalnem ledvičnem



Slika 4. Patofiziologija nefrotskega sindroma (povzeto po Anderson S, et al. V: Brenner BM, ed. Brenner and Rector's The kidney. 8th ed. Philadelphia. Saunders; 2008).

delovanju le redko pojavita. Nadomeščanje kalcija ali vitamina D pri bolnikih z nefrotskim sindromom ni potrebno. Izjemo predstavlja dolgo trajanje nefrotskega sindroma in kortikosteroidno zdravljenje.

Čeprav se s sečem izgublja vezalna beljakovina za tiroksin, ni klinično pomembnih motenj v delovanju ščitnice. Izguba transferina lahko povzroči mikrocitno hipokromno anemijo, odporno proti zdravljenju z železom. Povečano tveganje za nastanek okužb je pomembno predvsem pri otrocih. Pnevmonokni peritonitis še danes predstavlja resno bolezensko stanje. Večja dovzetnost za okužbe je povezana z izgubljanjem IgG in komplementnega dejavnika B (beljakovine, alternativne poti aktivacije) s sečem, zaradi česar je otežena eliminacija bakterij s kapsulo, kot je npr. pnevmokok. Izgubljanje cinka in transferina moti normalno delovanje limfocitov. Motena je tudi fagocitna funkcija granulocitov.

Neboleče, vtisljive oteklina so glavni znak tega sindroma in se pojavijo pri povečanju telesne vode za več kot 3 % telesne teže. Značilen znak je tudi povečano penjenje seča. Oteklina se pri manjši proteinuriji in hipoalbuminemiji pojavijo hitreje pri odraslih kot pri otrocih. Vpliv položaja telesa na razporeditev oteklin je pri odraslih pomembnejši kot pri otrocih. Pri otrocih sta pogosteje prisotna edem obraza in ascites brez vidnih oteklin spodnjih okončin. Pri razviti anasarkiji je pomembno, da sindrom razlikujemo od kongestivnega srčnega popuščanja. Kadar je ob oteklinah spodnjih okončin prisoten še ascites, je treba diferencialno diagnostično izključiti jetrno cirozo.

Ledvično delovanje je ob pojavu bolezni največkrat normalno. Za glomerulopatije, ki se skrivajo v ozadju tega sindroma, pa je značilno različno hitro progresivno slabšanje. Izjemo predstavljata glomerulonefritis z minimalnimi glomerulnimi spremembami, kjer je tak potek neobičajen, in membranska nefropatija, kjer se napredujoča ledvična bolezen izrazi pri približno 40 % bolnikov. S sliko nefrotskega sindroma se kažejo primarne (odsotnost vnetja ali sistemske bolezni) in tudi sekundarne glomerulne bolezni. Med primarnimi glomerulopatijami so pri odraslem po-

membne predvsem tri bolezni:

- membranska nefropatija (30–50 % vseh nefrotskih sindromov),
- fokalna segmentna glomeruloskleroza (20 %) in
- glomerulonefritis z minimalnimi glomerulnimi spremembami (10–15 %; pri otrocih 90 %).

Za razlikovanje med posameznimi boleznimi je potrebna ledvična biopsija in patohistološka analiza (svetlobnomikroskopska, imunofluorescenčna in elektronskomikroskopska) ledvičnega tkiva. Serološke in druge laboratorijske preiskave so za razlikovanje med boleznimi premalo povedne.

Kronični glomerulonefritis (kronični nefritični sindrom)

Diagnoza kroničnega glomerulonefritisa ni enostavna, ker bolezen poteka prikrito, indolentno in včasih minejo leta ali celo desetletja, da se pojavi bolezenski znak, ki ga lahko prepoznamo. Običajno je to povečanje krvnega tlaka ali pa odkritje brezsimptomnih sprememb v seču, predvsem proteinurije z eritrociturijo ali brez nje, in včasih že oslabiljenega ledvičnega delovanja. Ultrazvočna preiskava pokaže simetrično zmanjšani ledvici, gladkih kontur s stanjšanim parenhimom s povečano ehogenostjo. Nemalokrat se bolniki oglasio pri zdravniku šele, ko so že izraženi znaki, povezani z zmanjšanim ledvičnim delovanjem, npr. zaradi znakov slabokrvnosti ali simptomov uremičnega sindroma. Če bolezen odkrijemo dovolj zgodaj, potem lahko z izvedbo ledvične biopsije dokončamo diagnostiko. Kadar je parenhima premalo in je ledvično delovanje preveč oslabiljeno, je izvedba ledvične biopsije zelo vprašljiva, saj s patohistološko analizo največkrat ugotovimo zgolj kronične nepopravljive spremembe z glomerulosklerozo in intersticijsko fibrozo, kjer natančnejša diferencialna diagnoza glomerulonefritisov ni možna.

S sliko kroničnega glomerulonefritisa lahko poteka večina primarnih glomerulonefritisov. Najpogostejše se na ta način kaže IgA nefropatija. Z ledvično biopsijo lahko ugotovimo tudi membransko nefropatijo ali fokalno segmentno glomerulosklerozo. Domnevajo, da se za sliko sklerozantnega mezangioproliferacijskega glo-

merulonefritisa, kjer z imunofluorescenčno preiskavo ne potrdimo nefropatije IgA, lahko skriva neprepoznani postinfekcijski glomerulonefritis s prikritim kliničnim potekom.

ZDRAVLJENJE GLOMERULONEFRITISOV

Zdravljenje primarnega glomerulonefritisa večinoma sestoji iz:

- bolezensko specifičnega, imunosupresivnega zdravljenja in
- nespecifičnega, neimunološkega ali podpornega zdravljenja.

Če smo leta izboljševali in dopolnjevali ukrepe neimunološkega zdravljenja (podrobnosti tega dela zdravljenja glomerulonefritsov so opisane v poglavju o preprečevanju napredujoče KLB), pa ostaja specifično zdravljenje še vedno na dokaj trhljih temeljih, če ga ocenjujemo z vidika z dokazi podprte medicine. Že več desetletij zdravimo s kortikosteroidi, ne da bi bilo takšno zdravljenje preverjeno z nadzorovanimi randomiziranimi raziskavami. Tudi azatioprin in ciklofosfamid, ki sta vključena v mnoge imunosupresijske sheme, sta zdravili še iz šestdesetih let! Novejša zdravila, ki smo jih prevzeli iz protokolov po presaditvi ledvic, kot npr. ciklosporin, takrolimus, mikofenolat mofetil ali biološka zdravila, kot npr. rituksimab ali infliksimab, so še vedno pretežno rezervirana za reševalno zdravljenje, le izjemoma so ta zdravila v indukcijskih shemah specifičnega zdravljenja (ciklosporin za zdravljenje membranske nefropatije, mikofenolat mofetil za zdravljenje lupusnega glomerulonefritisa, rituksimab za zdravljenje odpornih oblik primarnih in sekundarnih glomerulopatij). Zdravljenje glomerulonefritsov je eno izmed najzahtevnejših v klinični nefrologiji. Zapletene sheme ali velika potencialna nevarnost imunosupresivnih zdravil predstavljajo manjšo težavo kot pa neprestane dileme o tem, koga zdraviti, kdaj zdravljenje začeti, kdaj prenehati, katera zdravila izbrati, kako dovolj zgodaj prepoznati zaplete takšnega zdravljenja in podobno. Tega znanja se samo s študijem ne da pridobiti, temveč so potrebne velike in ne prav redko tudi grenke izkušnje.

Pri odločanju o specifičnem zdravljenju nam je v

veliko pomoč poznavanje naravnega poteka posameznega glomerulonefritisa in tudi čim boljše poznavanje prognostičnih kazalnikov. Na tem področju je bilo v zadnjih letih premalo prospektivnih raziskav, saj so današnji prognostični kazalniki relativno grobi, večkrat odraz že preveč napredovale bolezni in mnogih zgoraj navedenih dilem ne pomagajo razrešiti. Proteomika in genomika pa sta žal bolj znanstvena fantastika kot bližnja realnost.

Pri bolniku z akutnim ali hitro napredujočim glomerulonefritsom na videz ni velikih dilem. Kriteriji za začetek zdravljenja in tudi izbiro specifičnega zdravljenja so dokaj jasno predpisani. Toksični učinki zdravil postanejo malo pomembni, če se ledvično delovanje hitro poslabšuje in tudi rezultati zdravljenja takšnih stanj so večinoma zelo dobri. Pred veliko preizkušnjo pa smo lahko postavljeni v primerih febrilnega, starejšega bolnika z znaki sistemske bolezni in hitrim slabšanjem ledvičnega delovanja, kjer se morda prekrivata aktivna bolezen in življenje ogrožajoča okužba.

V težavah smo tudi pri manj akutnih in na videz precej manj resnih stanjih, kot je npr. bolnik s primarnim glomerulonefritsom in nefrotskim sindromom. Kljub prognostičnim kazalnikom, ki nam pomagajo pri odločanju o zdravljenju npr. membranske nefropatije, odločitev ni vedno enostavna. Ob odkritju največkrat ne vemo, ali gre za primarno ali sekundarno obliko bolezni. Zaradi zelo nepredvidljivega naravnega poteka bolezni se kljub temu, da so prisotni kazalniki slabše prognoze, lahko pri bolniku, pri katerem bi sicer v naslednjih mesecih opazili spontano remisijo, odločimo za imunosupresivno zdravljenje. Zaradi prehitre, sicer dobronamerne odločitve se moramo soočiti s posledicami imunosupresivnega zdravljenja, npr. s sproženjem inzulinsko odvisne sladkorne bolezni.

V nadaljevanju prispevka bodo na kratko predstavljene nekateri najpogostejši primarni glomerulonefritisi/glomerulopatije. Izmed sekundarnih glomerulonefritsov bodo podrobneje predstavljene z okužbo povezane glomerulonefritis, lupusni nefritis in glomerulopatije, povezane z malignimi boleznimi.

PRIMARNI GLOMERULONEFRITISI

Glomerulonefritis z minimalnimi glomerulnimi spremembami

Glomerulonefritis z minimalnimi glomerulnimi spremembami (v literaturi najdemo tudi izraze, kot sta lipoidna nefroza ali »nil disease«) in fokalno segmentno glomeruloskleroza v pediatriji opisujejo kot idiopatski nefrotski sindrom. Obe bolezni sta definirani kot kombinacija klinične slike (nefrotski sindrom) in patomorfoloških sprememb. Glomerulonefritis z minimalnimi glomerulnimi spremembami je predvsem bolezen otroške dobe (vrh pojavnosti okrog drugega leta starosti), medtem ko se pri odraslih lahko pojavlja v katerikoli starosti. Incidenca glomerulonefritisa z minimalnimi glomerulnimi spremembami je v različnih geografskih področjih drugačna. Incidenca glomerulonefritisa z minimalnimi glomerulnimi spremembami pri odraslih v Evropi ocenjujejo na 0,6/100.000/leto.

Etiopatogeneza. Čeprav je etiopatogeneza bolezni še nepojasnjena, lahko nastane v povezavi z zunanjimi sprožilnimi dejavniki. Mnogi bolniki z glomerulonefritsom z minimalnimi glomerulnimi spremembami imajo v anamnezi podatek o alergiji, vključujoč atopijo, astmo ali kožni ekcem. Vedno več je tudi dokazov, da gre pri tej bolezni za primarno nenormalnost podocita. Ugotovili so, da se pri bolnikih s to boleznijo na površini podocitov izrazi CD80 (B7.1). B7.1 je transmembranski protein, ki se po navadi nahaja na površini limfocitov B in drugih antigen predstavitevnic celic, kjer deluje kot kostimulatorna molekula in z vezavo na ustrezne receptorje na T-celicah (CD 28 in CTLA-4) povzroči njihovo aktivacijo. Eksperimentalno so povečano izražanje CD80 na površini podocitov pri miših dokazali po injekciji lipopolisaharida. Povečano izražanje CD80 je bilo povezano s proteinurijo, vendar je bilo le prehodno, podobno, kot je prehodna proteinurija pri okužbah s povišano telesno temperaturo. Ta in še druga podobna opažanja so botrovala hipotezi, da morajo obstajati sekundarni regulatorni mehanizmi, ki uravnavajo in »ugasnejo« nenormalno izražanje CD80 na površini podocita. Te lastnosti so

pripisali regulatornim celicam T (Treg) ali avto-regulaciji samih podocitov. Treg med drugimi molekulami izločajo tudi topni CTLA-4 in IL-10, ki zavirata izražanje CD80 na površini podocitov. Če ta sekundarni mehanizem odpove, proteinurija vztraja. CD80 so dokazali v seču bolnikov z aktivnim nefrotskim sindromom glomerulonefritisa z minimalnimi glomerulnimi spremembami in med relapsom, ne pa v remisiji. Tega tudi niso mogli dokazati pri aktivni fokalni segmentni glomerulosklerozi.

Poznamo tudi dokaze o možnem cirkulirajočem dejavniku, ki naj bi povečal prepustnost kapilar pri bolnikih z glomerulonefritsom z minimalnimi glomerulnimi spremembami. Pri bolnikih z relapsom te bolezni so v krvi našli povečane koncentracije hemopeksina, akutnega faznega reaktanta, ki v eksperimentalnih pogojih pri podganah lahko sproži veliko proteinurijo. V podporo hipotezi o cirkulirajočemu dejavniku kažejo tudi opažanja po presaditvi ledvice, ko je proteinurija izginila nekaj dni po presaditvi ledvice umrlega darovalca z glomerulonefritsom z minimalnimi glomerulnimi spremembami. Nekaj raziskav je povezovalo nastanek te bolezni s povečanim izločanjem ali izražanjem IL-13. Pri podganah je čezmerno izražanje te molekule sprožilo nastanek nefrotskega sindroma. Zanimivo je, da so pri tem ugotovili povečano izražanje CD80 na površini podocitov.

Nastanek sekundarnih oblik te bolezni povezujejo z nekaterimi zdravili (npr. nesteroidnimi antirevmatiki ali interferonom alfa, zelo redko tudi z litijem ali zlatom), alergijami na cvetni in hišni prah, na pik čebele ali nekatere alergene v hrani (mleko, svinjina) in tudi z rakavimi boleznimi, predvsem Hodgkinovim limfomom ali Mycosis fungoides, zelo redko tudi s kronično limfocitno levkemijo.

Patologija. Ledvična telesca so pri svetlobno-mikroskopski preiskavi običajno videti normalna. Pri imunofluorescenčni preiskavi ne najdemo odlag imunoglobulinov in tudi barvanje na komponente komplementa je negativno. Edina nenormalnost, ki je sicer nespecifična in jo ugotovimo z elektronskomikroskopsko preiskavo, je difuzno zlepljenje nožic podocitov. V in-

tersticiju in v predelu tubulov ni vidnega vnetja ali drugih nenormalnosti. V tubulih pogosto vidimo hialine cilindre, redko tudi penaste celice.

Redko lahko vidimo različice običajne patohistološke slike. Pri okoli 3 % lahko ugotovimo mezangijsko hipercelularnost, pri imunofluorescenčni preiskavi pa blago pozitivno reakcijo na IgG, C3 in redko tudi IgA. Ta oblika je klinično lahko odporna za zdravljenje s kortikosteroidi. Pogosto v seču najdemo mikroskopsko hematurijo. Nekateri to obliko ocenjujejo kot prehodno obliko v fokalno segmentno glomerulosklerozo.

Nefropatija IgM. Nekateri bolniki z nefrotskim sindromom in glomerulonefritisom z minimalnimi glomerulnimi spremembami pod svetlobnim mikroskopom ter blago mezangijsko hipercelularnostjo imajo mezangijske depozite IgM. Tudi pri tej obliki se pogosteje pojavljata mikroskopska ali celo makroskopska hematurija in večja odpornost na zdravljenje s kortikosteroidi.

Nefropatija C1q. Pri redkih bolnikih z nefrotskim sindromom in sliko glomerulonefritisa z minimalnimi glomerulnimi spremembami lahko z imunofluorescenčno preiskavo dokažemo depozite C1q (intenzivnost depozitov ≥ 2 na lestvici od 0 do 4). V osnovi gre za podocitopatijo. Pri tej različici so opisali pogostejše relapse nefrotskega sindroma. Kot kaže pa prognoza ni nič slabša kot pri inačici brez depozitov.

Klinična slika. Nefrotski sindrom je ključna klinična predstavitev pri bolnikih z glomerulonefritisom z minimalnimi glomerulnimi spremembami pri otrocih in odraslih. Oteklina se razvija v nekaj dneh do nekaj tednih ter so značilno vtisljive in neboleče. Na koži so opazne gube, ki jih povzročijo oblačila, pri ležečih bolnikih pa sledovi gub postelnega perila. Začenjajo se na obrazu. Ko se telesna teža poveča za več kot 5 %, se oteklina zaradi vpliva težnosti porazdelijo na spodnje dela telesa. Otekanje mod in spolovila pri moških je lahko zelo moteče. Ob anasariki se včasih pojavijo kožne strije. Hitro nastajanje oteklina lahko spremljajo znaki hipovolemije. Pri otrocih se hipovolemija kaže kot trebušna bolečina. Redkeje je trebušna bolečina odraz drugega zapleta, npr. peritonitisa, pankreatitisa ali žilne tromboze. Pogosto najdemo povečana, boleča

jetra. Povečanje krvnega tlaka pri otrocih ugotovimo pri manj kot 20 %, pri odraslih je krvni tlak povečan pri okrog 30 % bolnikov. Mikroskopska hematurija je redka in je običajno povezana z različicami v patohistološki sliki te bolezni. Pri glomerulonefritisu z minimalnimi spremembami glomerulov je ledvično delovanje ob odkritju večinoma normalno. Akutna ledvična okvara značilno spremlja nastanek te bolezenske motnje kot zaplet jemanja nesteroidnih antirevmatikov (neoligurična oblika), lahko pa je posledica hipovolemije (oligurična oblika). Povečano je tudi tveganje za tromboembolične dogodke (glej nefrotski sindrom).

Vsi bolniki s sumom na to bolezen potrebujejo specialistično, nefrološko obravnavo. Potrebna je hospitalizacija, saj je za dokončno opredelitev potrebna ledvična biopsija.

Naravni potek bolezni in prognoza. Značilno za to bolezen je, da poteka v valovih z remisijami in relapsi. Prognoza glede preživetja ali stanja ledvic je pri glomerulonefritisu z minimalnimi spremembami glomerulov načeloma zelo dobra. Še posebno to velja za otroke, nekoliko manj pa za odrasle, kjer je dolgotrajni nefrotski sindrom lahko povezan s pospešeno aterosklerozo, povečanim tveganjem za okužbe in še bolj za tromboembolične dogodke. Pri odraslih je tudi odziv na kortikosteroidno zdravljenje običajno počasnejši kot pri otrocih in pri 25 % v treh do štirih mesecih kortikosteroidnega zdravljenja ne dosežemo remisije. Razlogov za te razlike ne poznamo; morda so za to odgovorni premajhni odmerki kortikosteroidov. Če dosežemo remisijo, so relapsi pri odraslih redkejši (30–50 %). Progresivna kronična ledvična bolezen se pri tej bolezni kljub redkemu pojavljanju akutne ledvične okvare ne pojavlja. Največ zapletov je zaradi zdravljenja s kortikosteroidi, ki jih bolniki večinoma sicer dobro prenašajo. Problemi nastanejo predvsem pri bolnikih s pogostimi in trdovratnimi relapsi ali pri tistih, ki postanejo odvisni od kortikosteroidov.

Zdravljenje. Čeprav so v vseh terapevtskih shemah kortikosteroidi prva izbira, so v literaturi pomembne razlike v odmerkih (v velikosti in načinu aplikacije, dnevno ali vsak drugi dan) in tra-

janju zdravljenja. Ker ni bila izvedena niti ena zadovoljivo randomizirana in nadzirana raziskava pri odraslih, so primerjave med posameznimi terapevtskimi shemami zelo otežene. V naši ustanovi zdravimo z metilprednisolonom (0,8 mg/kg telesne teže/dan) od 8 do 20 tednov v dnevnem odmerku (uspešno je tudi odmerjanje dvojnega odmerka vsak drugi dan, a ne v odmerku, višjem od 120 mg metilprednisolona/2 dni). Odmerek metilprednisolona začnemo zmanjševati od 1 do 2 tedna po doseženi remisiji. Hitrost zmanjševanja in način odmerjanja se v tej fazi med posameznimi terapevtskimi shemami kar precej razlikujeta in tako tudi v naši ustanovi nimamo natančno določene hitrosti zmanjševanja. Večinoma se odločimo za zmanjševanje odmerka za od 4 do 8 mg/teden, če je bila dosežena zgodnja remisija (v prvih dveh tednih), in zaključimo zdravljenje v 16–24 tednih. Z zdravljenjem s kortikosteroidi lahko dosežemo popolno remisijo pri okrog 80 % odraslih bolnikov (delnih remisij pri tej bolezni ni). Odgovor na zdravljenje s kortikosteroidi je počasnejši kot pri otrocih. Približno 50 % se jih odzove v prvih 4 tednih, 10–25 % bolnikov pa za uspešen odziv na zdravljenje potrebuje 12 do 16 tednov. Ponovitve nefrotskega sindroma se pri odraslih pojavljajo pri 30–50 % bolnikov. Pri pogostih ponovitvah zdravimo dodatno še s ciklofosfamidom (2–3 mg/kg telesne teže, od 2 do največ 3 mesece). Kadar tudi takšno zdravljenje ni uspešno ali se bolezen ponovi, zdravimo s ciklosporinom (2–4 mg/kg telesne teže, razdeljenim v dva dnevna odmerka; odmerek prilagajamo krvnemu nivoju ciklosporina – 30–80 ng/l). S ciklosporinom predvsem zaradi pogostejših ponovitev pri prehitri ukinitvi zdravimo običajno vsaj eno leto. Pri zdravljenju, daljšem od enega leta, npr. pri bolnikih, odvisnih od steroidov, moramo skrbneje paziti na znake nefrotoksičnosti. Takrolimus (začetni odmerek 0,05–0,1 mg/kg telesne teže v dveh odmerkih/dan) se ni izkazal kot boljši od ciklosporina. V posameznih poročilih so opisali možnost zdravljenja z miko-fenolat mofetilom (500–1000 mg 2-krat dnevno), še posebno pri bolnikih, ki so odvisni od steroidov ali ciklosporina ali ne prenašajo prej

omenjenih imunosupresivnih zdravil. Pri odvisnosti na visoke odmerke korikosteroidov in slabi odzivnosti na druga imunosupresivna zdravila prihaja v poštev tudi zdravljenje z rituksimabom.

Pri ponovitvi bolezni z zgolj nenefrotsko proteinurijo s specifičnim zdravljenjem počakamo in uporabimo neimunološke ukrepe. Pri bolnikih, ki se na opisano zdravljenje ne odzivajo, je potrebna ledvična rebiopsija, predvsem zaradi možnosti fokalne segmentne glomeruloskleroze, ki nam je v prvi biopsiji morda ni uspelo prikazati.

Pri sekundarnih oblikah bolezni je treba odstraniti vzrok, npr. prekinitev uporabe nesteroidnih antirevmatikov, ali zdraviti maligno bolezen.

Fokalna segmentna glomeruloskleroza

Tudi za definicijo primarne fokalne segmentne glomeruloskleroze velja, da je kombinacija klinične slike, nefrotskega sindroma in značilnih patomorfoloških sprememb. Kot že ime pove, gre predvsem v zgodnjem obdobju bolezni za sklerozo dela ledvičnega telesca le posameznih glomerulov, ki se pojavi zaradi porušene celične arhitekture visceralne epitelijske celice, podocita kot posledica učinkov do sedaj še slabo opredeljenih dejavnikov. Ta celica je tudi tarča številnih zunanjih dejavnikov, kot so dedni/genetski, povezani z okužbami, uporabo zdravil, ali posledica različnih odgovorov, povezanih s prilagajanjem na zmanjšanje mase ledvičnega parenhima, ki povzročijo nastanek sekundarnih oblik fokalne segmentne glomeruloskleroze.

Primarna fokalna segmentna glomeruloskleroza

Epidemiologija. Podatki o pojavljanju primarne fokalne segmentne glomeruloskleroze pri odraslih so zelo različni. Iz retrospektivnih raziskav je incidenca ocenjena na 0,2/100.000/leto do 1,1/100.000/leto, a naj bi se v zadnjem desetletju povečevala. Predstavlja okoli 35 % vseh bolnikov z nefrotskim sindromom pri odraslih. Nekoliko pogostejše naj bi se pojavljala pri moških. Nedvomno je te bolezni več pri Afroameričanih.

Etiopatogeneza. Etiopatogeneza primarne fokalne segmentne glomeruloskleroze ni poznana. Še največ najdb kaže, da obstajajo cirkulirajoči dejavniki, ki spremenijo prepustnost glomerularne kapilarne pregrade in omogočijo prehajanje albumina in tudi drugih beljakovin v Bowmanov prostor. Med kandidati za permeabilnostne dejavnike omenjajo kardiotrofinu podobni citokin 1 (CLC1), ki ga uvrščajo med interleukine iz družine IL-6, in v zadnjem obdobju predvsem topni receptor urokinaznega plazmidskega aktivatorja (suPAR), ki so ga ugotovili pri 55 % otrok in več kot 2/3 odraslih s to obliko bolezni. V mišjem modelu naj bi ta dejavnik v cirkulirajoči obliki povzročil aktivacijo integrina beta-3 s posledičnim zlepljanjem nožic podocitov in nastankom nefrotske proteinurije ter fokalni segmentni sklerozi podobne spremembe na glomerulih pri nativni in tudi presajeni ledvici. Ugotovili so tudi, da povečane koncentracije suPAR pred načrtovano presaditvijo ledvice napovedujejo relaps fokalne segmentne glomeruloskleroze po presaditvi ledvice.

Patologija. Patohistološka slika fokalne segmentne glomeruloskleroze je zelo raznolika. Svetlobnomikroskopsko lahko spremembe razvrstimo v pet morfoloških variant:

- klasično obliko ali NOS (ang. not otherwise specified),
- perihilarno obliko,
- celularno obliko,
- kolapsno obliko in
- »tip« obliko.

Klasično obliko lahko diagnosticiramo po izključitvi drugih opisanih oblik. Zanj je značilno kopičenje zunajceličnega matriksa, ki zapira kapilarne zanke v različnih delih glomerula in tvori segmentne sklerotične odseke v ledvičnem telescu. V teh delih lahko vidimo tudi hialinozo, penaste celice in gubanje glomerulne bazalne membrane. Adhezije in sinehije z Bowmanovo kapsulo so pogoste. V teh predelih se pogosto vidijo nabrekle epitelijske celice, ki čez sklerotični segment tvorijo nekakšno celično kapico. Drugi deli ledvičnega telesa so večinoma normalnega videza. Ponekod lahko opazimo nekoliko nabrekle podocyte. Obseg tubulne atrofije in

intersticijske fibroze je večinoma v skladu z obsežnostjo glomeruloskleroze. Z imunofluorescenčno preiskavo najdemo fokalne in segmentne granularne depozite IgM, C3 in občasno C1q na področju segmentne glomerularne skleroze. V nesklerotičnih ledvičnih telescih je običajno šibko mezangijsko obarvanje z IgM in C3. Pri elektronskomikroskopski preiskavi je v segmentnih sklerotičnih lezijah zaznati povečano vsebnost matriksa, nagubanje in krčenje glomerulne bazalne membrane, kopičenje znotrajmembranskega hialina, ki ima za posledico oženje in obliteracijo kapilarnih zank. V teh delih ni vidnih elektronskomikroskopskih odlag. V predelu segmentne skleroze je vidno difuzno zlepljenje nožic podocitov s hipertrofijo podocitov in mikrovilozno transformacijo. V nesklerotičnih ledvičnih telescih je mogoče videti le zlepljenje nožic podocitov. Pomembno je vedeti, da se opisane spremembe najprej pojavijo v jukstamedularno ležečih ledvičnih telescih in jih v biopsijskih vzorcih, v katerih je zajeta zgolj ledvična skorja, ne zajamemo in izvid običajno opredelimo kot glomerulonefritis z minimalnimi glomerulnimi spremembami.

Za potrditev perihilarne oblike moramo ugotoviti perihilarno sklerozo in hialinozo pri več kot 50 % ledvičnih telescev s sklerotičnimi spremembami. Pri tem moramo izključiti druge oblike fokalne segmentne glomeruloskleroze. Podocitne hiperplazije običajno ne ugotovimo. Z imunofluorescenčno preiskavo ugotovimo fokalne in segmentne granularne depozite IgM in C3 v predelih s segmentno glomerularno sklerozo. Čeprav lahko to obliko najdemo tudi pri primarni fokalni segmentni glomerulosklerozi, je precej značilnejša za sekundarne oblike te bolezni, še posebno za postadaptacijsko fokalno segmentno glomerulosklerozo s hipertrofijo glomerulov. Nastanek sklerotičnih sprememb v predelu žilnega polja pripisujejo povečanim filtracijskim tlakom v tem delu žilnega povirja ledvičnih telescev bolnikov z zmanjšano maso ledvičnega parenhima. Difuzno zlepljenje nožic podocitov je po obsegu spremenljivo; pretežno ga najdemo v predelu segmentne skleroze. To velja predvsem za sekundarne oblike.

Za celularno obliko je značilna fokalna in segmentna endokapilarna hipercelularnost, ki vključuje tudi penaste celice, granulocite, karioretični debris in hialin. Pogosto je v teh ledvičnih telescih videti tudi nabrekle podocite, ki so lahko nagneten v obliki psevdopolmesecev. Imunofluorescenčna preiskava je zelo podobna kot pri klasični obliki. Enako velja za elektronskomikroskopsko sliko, kjer ugotovimo predvsem difuzno zlepljenje nožic podocitov. Za potrditev te oblike zadostuje na tak način spremenjeno eno ledvično telesce, če izključimo kolapsno in »tip« obliko.

Za obliko tip fokalne segmentne glomeruloskleroze je značilna lokalizacija segmentne skleroze in okvarjenih epitelnih celic na vrhu ledvičnega telesca ob začetnem delu proksimalnega tubula. Sklerotični del ledvičnega telesca je pogosto adheriran ali s sinehijo povezan z Bowmanovo kapsulo ali pa na tem mestu vidimo zlitje nabreklih epitelnih celic s parietalnimi ali tubularnimi epitelnimi celicami na mestu vratu ali tubulne svetline. Včasih je videti, kot bi se sklerotični del izbuhal v svetlino proksimalnega tubula. Prisotnost perihilarne ali kolapsne skleroze izključuje obliko »tip« fokalne segmentne glomeruloskleroze.

Za kolapsno obliko je značilen segmentni ali globalni kolaps kapilarnih zank s sočasno hipertrofijo in hiperplazijo visceralnih epitelnih celic. Endokapilarne proliferacije ni. Glomerulne spremembe spremljajo intenzivne tubulointersticijske spremembe, kot so tubulna atrofija, intersticijski edem in intersticijska fibroza s spremljajočim vnetjem. Posebno značilnost predstavljajo dilatirani tubuli v smislu mikrocist, ki so izpolnjene z beljakovinskimi cilindri. Imunofluorescenčna preiskava v kolapsnih glomerulih je običajno pozitivna na IgM in C3. Elektronskomikroskopska preiskava pokaže predvsem difuzno zlepljenje nožic podocitov v kolapsnih in nekolapsnih ledvičnih telescih. To obliko lahko vidimo tako pri primarni fokalni segmentni glomerulosklerozi kot tudi nekaterih sekundarnih oblikah, kot npr. pri okužbi z virusom imunske pomanjkljivosti (HIV), okužbi z virusom parvo B 19, med zdravljenjem s pamindronatom ali interferonom.

V povezavi s fokalno segmentno glomerulosklerozo se pogosto opisujeta še dve patomorfološki različici: difuzna mezangijska hipercelularnost ter nefropatija C1q. Prva se pojavlja predvsem pri otrocih, nefropatijo C1q pa danes obravnavajo kot posebno glomerulopatijo z dominantnim ali kodominantnim imunofluorescenčnim obarvanjem za C1q, elektronskomikroskopskimi odlagami pretežno v paramezangiju in svetlobnomikroskopsko sliko, ki lahko spominja na fokalno segmentno glomerulosklerozo ali glomerulonefritis z minimalnimi glomerulnimi spremembami z mezangijsko hipercelularnostjo. Obseg zlepljenja nožic podocitov pri tej bolezni je spremenljiv.

Čprav patomorfološke spremembe nekaterih sekundarnih oblik fokalne segmentne glomeruloskleroze spominjajo na primarno fokalno segmentno glomerulosklerozo, med obema vrstama obstajajo nekatere pomembne razlike. Pri t.i. postadpatativnih oblikah sekundarne fokalne segmentne glomeruloskleroze izstopata glomerulomegalija in perihilarana lokalizacija sklerotičnih in hialinotičnih sprememb. Pri sekundarnih oblikah zaradi izgube ledvičnega parenhima, npr. pri refluksni nefropatiji ali hipertenzivni nefrosklerozi, se segmentne sklerotične spremembe nacepljajo na globalno glomerulosklerozo s spremljajočimi obsežnimi tubulointersticijskimi spremembami (tubulno atrofijo in intersticijsko fibrozo). Zlepljanje nožic podocitov je v teh primerih precej manj obsežno in običajno izraženo v manj kot 50 % kapilarnih zank prizadetega ledvičnega telesca.

Kakšen je prognostičen pomen opisanih patomorfoloških različic in kako si lahko z njimi pomagamo pri odločanju o specifičnem zdravljenju, si je ob nasprotujočih podatkih v strokovni literaturi za zdaj nemogoče ustvariti pravo sliko. Dokaj prepričljivi so podatki o tem, da je najslabša prognoza pri kolapsni obliki, ki ima poleg celularne tudi največjo stopnjo proteinurije. Videti je, da je najboljši odziv na zdravljenje s kortikosteroidi pri obliki »tip«. Podobno prognozo in odziv na zdravljenje so opisali za celularno in klasično obliko primarne fokalne segmentne glomeruloskleroze.

Klinična slika. Pri fokalni segmentni glomerulosklerozi se nefrotski sindrom pojavi pri 90 % otrok in 50–70 % odraslih, pri preostalih pa lahko dokažemo le nenefrotsko proteinurijo. Mikroskopsko hematurijo ugotovimo pri-okoli 30–50 % primerov. Še pogostejša je arterijska hipertenzija pri fokalni segmentni glomerulosklerozi, še posebno če je ledvično delovanje ob odkritju bolezni že zmanjšano (45–65 %). Pri bolnikih s fokalno segmentno glomeruloskleroza lahko ugotovimo zmanjšano delovanje že ob odkritju bolezni pri 20 % otrok in 25–50 % odraslih.

Proгноza. Spontane remisije so precej redke in se pojavijo večinoma v manj kot 5 %, čeprav so jih opisali do 23 %; večinoma pride do delne remisije. Brez zdravljenja je pričakovano 10-letno ledvično preživetje okrog 50% in je slabše, čim večja je proteinurija ob odkritju. Najslabšo prognozo imajo bolniki s kolapsno obliko fokalne segmentne glomeruloskleroze, ki je pri nas redka. Slabšo prognozo imajo bolniki, ki imajo v času ledvične biopsije zmanjšano ledvično delovanje ali so jim patohistološko ugotovili pomembnejšo intersticijsko fibrozo. Popolno remisijo med zdravljenjem s kortikosteroidi je mogoče doseči pri tretjini ali slabi polovici bolnikov, delno pa še pri petini oziroma četrtini bolnikov. Prognoza je boljša pri tistih bolnikih, kjer nam uspe doseči remisijo. Z zdravljenjem bolezni moramo vztrajati in preizkusiti vse poznane načine zdravljenja, saj so ugotovili, da že delna remisija zagotavlja pomembno počasnejši potek do ledvične odpovedi (80 proti 40% boljše ledvično preživetje). Pri bolnikih, ki se na specifično zdravljenje ne odzivajo, je povprečno 5-letno pričakovano ledvično preživetje okrog 65 %, 10-letno pa le okrog 30 %. Okrog 50 % neodzivnih bolnikov v 10 letih potrebuje nadomestno zdravljenje z dializo. Bolniki z nenefrotsko proteinurijo imajo po podatkih iz literature, kjer so jih spremljali 6,5–9,3 leta, pričakovano 95% ledvično preživetje.

Fokalna segmentna glomeruloskleroza se v približno 20 % ponovi tudi po presaditvi ledvice. Bolezen se pogosteje ponovi pri živih sorodniških dajalcih in pri tistih, pri katerih je bolezen

potekala hitro in v prej kot treh letih pripeljala do končne ledvične odpovedi.

Zdravljenje. Z zdravljenjem s kortikosteroidi v enakem odmerku kot pri glomerulonefritisu z minimalnimi glomerulnimi spremembami dosežemo popolno ali delno remisijo pri okrog 40 % bolnikov s primarno obliko te bolezni. V polnem odmerku zdravimo največ 16 tednov oziroma do dosežene remisije. S kortikosteroidi jih moramo zdraviti vsaj 6 mesecev, preden lahko zaključimo, da je bolezen proti takšnemu zdravljenju odporna. Za zdaj še ne poznamo kazalnikov, ki bi nas že vnaprej opozorili na možnost odpornosti proti zdravljenju. Za zdravljenje sta izmed histoloških oblik najodzivnejši sicer redkejši celularna oblika in t.i. »tip« lezija. Pri odporni bolezni smo včasih zdravili s ciklofosfamidom (od 2 do 3 mesece v enakem odmerku kot glomerulonefritis z minimalnimi spremembami glomerulov), a zaradi dokaj velike toksičnosti peroralnega odmerjanja tega zdravila se v novejših priporočilih kot drugo zdravilo pojavlja ciklosporin, ki ga v odmerku 3–5 mg/kg telesne teže, razdeljenim v dva dnevna odmerka, dajemo od 2 do 6 mesecev (uspešnost v primerjavi s placebom 60–70 %). Če v tem času dosežemo vsaj delno remisijo, naj bi zdravljenje trajalo vsaj eno leto. Po ukinitvi obstaja velika verjetnost za ponovitev bolezni. Takrolimus v odmerku 0,1–0,2 mg/kg telesne teže je lahko alternativa pri ugotovljeni odpornosti na ciklosporin. Tako pri ciklosporinu kot takrolimusu je priporočljivo sočasno dodati še metilprednisolon v odmerku 0,12 mg/kg telesne teže za 4–6 mesecev, ki ga ukinemo v naslednjih 4–8 tednih. Uporaba mikofenolat mofetila je naslednja možnost, ki jo lahko uporabimo, če odpovedo prej navedena zdravila. Leta 2011 so bili objavljeni rezultati največje prospektivne multicentrične raziskave v ZDA pod okriljem NIH, v kateri so primerjali ciklosporin z mikofenolat mofetilom in deksametazonom pri na steroide odporni fokalno segmentni glomerulosklerozi. V raziskavi, v katero je bilo vključeno le 138 od načrtovanih 500 bolnikov, niso potrdili razlik v uspešnosti zdravljenja med obema terapevtskima režimoma (46 % popolna ali delna remisija v ciklosporinski skupini in 33 % v skupini, zdra-

vljeni z mikofenolat mofetilmol/deksametazonom). Ker raziskava ni dosegla prave statistične moči, prave vrednosti zdravljenja z mikofenolat mofetilmol pri tej bolezni ne poznamo.

Plazmaferenza ali imunska adsorbcija se pri odporni fokalni segmentni glomerulosklerozi nativnih ledvic nista izkazali za učinkovito alternativno drugim zdravilnim metodam; pri ponovitvi fokalne segmentne glomeruloskleroze na presajeni ledvici se je ta metoda pri delu bolnikov izkazala kot učinkovita metoda za doseganje in tudi vzdrževanje vsaj delne remisije. Pojavlja se tudi novo upanje za zdravljenje odpornega nefrotskega sindroma pri tej bolezni, to je rituksimab, himerno monoklonsko protitelo, ki preprečuje prek CD 20 sproženo proliferacijo in diferenciacijo limfocitov B. Z analizo vseh objavljenih primerov so ugotovili uspešnost v dveh tretjinah primerov. V zadnjih priporočilih KDIGO zdravljenje z rituksimabom zaradi premajhne dokazne vrednosti ni bilo navedeno kot možna oblika zdravljenja. Naše klinične izkušnje so drugačne.

Ob specifičnem zdravljenju je še kako pomembno tudi neimunološko zdravljenje z vzdrževanjem krvnega tlaka na vrednostih, majših od 130/80 mmHg (zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina 2 ali kombinacija), malobeljakovinska dieta in uporaba statina. To je tudi osnovno zdravljenje pri vseh sekundarnih oblikah te bolezni.

Sekundarna fokalna segmentna glomeruloskleroza. Sekundarne oblike fokalne segmentne glomeruloskleroze so najpogostejše povezane s hemodinamskimi razlogi (glomerulna hiperfiltracija) ob zmanjšani masi ledvičnega parenhima zaradi npr. prirojene hipoplazije ene ali obeh ledvic ali aplazije ene ledvice ter hipoplazije druge (pomen ultrazvočne preiskave pri bolnikih z izolirano proteinurijo!), operativne odstranitve dela ledvice, pri refluksni nefropatiji, kronični transplantacijski nefropatiji ali pri vsaki drugi napredujoči kronični ledvični bolezni z veliko izgubo delujočih nefronov. Glomerulna hiperfiltracija pri stanjih z normalno maso ledvičnega parenhima kot npr. pri ekstremni debelosti, dolgotrajni arterijski hipertenziji ali prirojenih srčnih

napakah s cianozo lahko prav tako povzroči nastanek sekundarne fokalne segmentne glomeruloskleroze. Ta nenormalnost naj bi nastala tudi v povezavi z nekaterimi okužbami (hepatitisom B, virusom parvo B19, HIV), raki, predvsem limfomi, z jemanjem zdravil (npr. pamindronat, interferon- α , litij, sirolimus ali heroin) ali drugimi stanji (npr. pri sarkoidozi ali po obsevanju ledvic).

Pomembno skupino predstavljajo tudi dedne, familiarne oblike fokalne segmentne glomeruloskleroze. Mutacija v genu za nefrin (gen NPHS1 na kromosomu 19q13.1) povzroči kongenitalni nefrotski sindrom finskega tipa, ki se ne odziva na kortikosteroidno in drugo imunosupresivno zdravljenje. Neučinkoviti so tudi neimunološki ukrepi z uporabo zaviralcev ACE in sorodnih zdravil. Edino uspešno zdravljenje je presaditev ledvice. Mutacija gena NPHS2 povzroči nepravilno nastajanje podocina, beljakovine nožice podocita, ki je pomembna za pravilno strukturo podocita in pravilno prevajanje znotrajceličnih informacij. Tudi ta oblika se kaže kot nefrotski sindrom pri otrocih, s pojavljanjem med tretjim mesecem in petim letom starosti, ki je odporen proti zdravljenju s kortikosteroidi. Obe nenormalnosti se dedujeta avtosomno recesivno. Med avtosomno dominantnimi oblikami nefrotskega sindroma velja omeniti predvsem dve bolezni. Prva je mutacija gena ACTN4, ki je ključen za uravnavanje nastajanja alfa-aktinina 4 proteina, ki je prek navzkrižnih povezav z aktinom povezan s citoskeletom podocita. Bolezen se lahko pojavlja v različni starosti, pogosto šele v odrasli dobi s proteinurijo, ki vodi v počasno napredovanje do končne ledvične odpovedi. Druga bolezen, ki se pojavi še redkeje, je mutacija gena za prehodne kationske kanalčke z receptorskim potencialom iz podružine 6 (TRPC6), ki so jo ugotovili pri nekaterih novozelandskih otrocih. Kanalčki TRP so vpleteni v številne biološke procese, med drugimi v celično rast, vazoregulacijo, vstopanje kationov v celice itd. Ena od mutacij je odgovorna za povečanje toka kalcija v celice in s tem glomerulno disfunkcijo. Pri tej bolezni se pojavi proteinurija z nefrotskim sindromom in progresivnim slabšanjem ledvičnega delovanja v tretjem in četrtem desetletju življenja.

nja. Pri 40 % bolnikov končna ledvična odpoved nastopi v 10 letih po začetku bolezni.

Ker se dedne oblike nefrotskega sindroma pojavljajo tako redko, le v 0–3 %, rutinsko genetsko testiranje zaenkrat ni upravičeno.

Pri sekundarnih oblikah fokalne segmentne glomeruloskleroze (razen omenjenih familiarnih oblik v otroštvu) se nefrotski sindrom kljub veliki proteinuriji nikoli ne razvije.

Membranska nefropatija

Membranska nefropatija je glomerulna bolezen z zadebelitvijo stene glomerulnih kapilar, ki je posledica odlaganja imunskih depozitov IgG in komplementnih frakcij v subepitelni prostor na zunanji strani glomerulne bazalne membrane. Posledica teh sprememb je povečana prepustnost glomerulne bazalne membrane za beljakovine, kar se klinično pokaže kot nefrotski sindrom. Pri dveh tretjinah bolnikov z membransko nefropatijo ne najdemo jasnega vzroka za njen nastanek, zato jo opredelimo kot primarno bolezen. Med sekundarnimi razlogi za nastanek bolezni je pomembna povezanost z nekaterimi raki, predvsem pljuč, dojke, želodca, požiralnika, kolona in redkeje z ne-Hodgkinovim limfomom, mezoteliomom, melanomom, nevroblastomom in drugimi. Pojavlja se tudi v povezavi z avtoimunskimi boleznimi, npr. s sistemskim lupusom eritematozusom, avtoimunim tiroiditisom, redko tudi s Sjögrenovim sindromom, revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, miastenijo gravis, temporalnim arteritisom, Crohnovo boleznijo ali sarkoidozo. Pojavi se lahko med zdravljenjem z nekaterimi zdravili ali tudi po njem, npr. z zlatom, d-penicilaminom, nesteroidnimi antirevmatiki, predvsem z diklofenakom, redkeje s kaptoprilom, klopidogrelom, litijem in še nekaterimi drugimi učinkovinami ter med okužbami, predvsem pri hepatitisu B, redkeje še pri HIV, malariji, nekaterih tropskih boleznih, sifilisu in še nekaterih drugih.

Epidemiologija. Bolezen je redka pri otrocih, kjer predstavlja manj kot 5 % primerov nefrotskega sindroma. Pri odraslih z nefrotskim sindromom je membranska nefropatija najpo-

gostejši vzrok za nastanek te nenormalnosti in jo lahko potrdimo pri okoli 30 % vseh primerov. Še pogostejša je pri starejših belcih, kjer jo lahko potrdimo celo v 50 %. Po zadnjih ocenah je incidenca membranske nefropatije 1,2/100.000 odraslih oseb/leto. Pri belcih, ki imajo HLA-DR-3, je tveganje za nastanek membranske nefropatije 3-krat večje. Če imajo sočasno še HLA-DR3, imajo še povečano tveganje za napredujočo bolezen. Ugotovili so tudi povezavo s HLA-B8 in HLA-B18.

Etiopatogeneza. Ne glede na sprožilni dogodek uravnava nastanek membranske nefropatije Th2 humoralni imunski odgovor, ki privede do odlaganja IgG in komplementa na zunanji strani glomerulne kapilarne stene. Eksperimentalni rezultati kažejo, da nastajajo imunski kompleksi najverjetneje in situ in manj verjetno kot posledica pasivnega odlaganja v subepitelni prostor. Povečana prepustnost glomerulne filtracijske pregrade naj bi bila posledica sublitčnih učinkov terminalnega komplementnega kompleksa C5b-9, imenovanega tudi MAC (angl. membrane attack complex). MAC naj bi povzročil spremembo nabojne in tudi velikostne selektivnosti GBM, zato je posledična proteinurija neselektivna in običajno presega nefrotski prag.

Nevtralna endopeptidaza, ki se sicer izraža na visceralnih epitelijskih celicah, je bila prvi odkriti tarčni antigen pri redki antenatalni obliki membranske nefropatije. Nedavno odkritje, da ima kar 70–80 % bolnikov s primarno membransko nefropatijo v krvi protitelesa proti tipu receptorja M za fosfolipazo A2 (PLA2R), je odprlo novo poglavje v razumevanju te bolezni. PLA2R je transmembranski glikoprotein, ki se močno izraža na podocitih (dokazali so ga samo še na levkocitih in v pljučih) in je postal ključni antigen, vpleten v nastanek primarne membranske nefropatije. Protiteles proti PLA2R, ki so iz podrazreda IgG4 (ta protitelesa so tudi najmočnejše izražena v subepitelnih odlagah v glomerulih bolnikov s primarno membransko nefropatijo), niso našli pri bolnikih s sekundarnimi oblikami te bolezni. V več raziskavah je njihova prisotnost korelirala z aktivnostjo bolezni. Nižji titri protiteles proti PLA2R so bili povezani z večjo mož-

nostjo spontane remisije. V nedavni raziskavi je bilo zmanjšanje titra PLA2R protiteles med zdravljenjem povezano z dobrim odgovorom na zdravljenje. Ali je PLA2R res ključni antigen za nastanek primarne membranske nefropatije, je za zdaj še nemogoče zanesljivo odgovoriti. Ne dovolj občutljiva metoda določanja je lahko razlog, da lahko ugotovimo protitelesa proti PLA2R samo pri 70–80 %. Možno je, da je primarna membranska nefropatija heterogena bolezen in da so v patogenezo vpleteni tudi drugi antigeni. V krvi bolnikov s primarno membransko nefropatijo so poleg protiteles proti omenjenima antigenoma ugotovili tudi protitelesa proti alfa-enolazi, aldozni reduktazi in superoksidni dismutazi 2. Teh protiteles niso mogli potrditi pri drugih primarnih in tudi ne pri nekaterih sekundarnih glomerulonefritidih. Čeprav so ti antigeni lokalizirani pretežno znotraj celice in se ne izražajo na površini podocitov, dopuščajo možnost, da okvara podocita na neki še

nepojasnen način povzroči translokacijo teh encimov na celično površino, kjer lahko pridejo v stik s protitelesi ter povzročijo pospešitev imunološkega dogajanja. Pri majhnem številu otrok so v krvi bolnikov s primarno membransko nefropatijo dokazali protitelesa proti kravjemu serumskemu albuminu. Domnevajo, da naj bi se v nerazvitem črevesju dojenčkov kravji albumin absorbiral in se delno prebavil ali neprebavljen odložil znotraj glomerulnih kapilar ter kot podtaknjeni antigen sprožil imunsko dogajanje.

Patologija. Najznačilnejša sprememba, ki jo vidimo pri svetlobnomikroskopski preiskavi, je difuzna zadebelitev glomerulne bazalne membrane kapilar v vseh ledvičnih telescih brez sočasne hiper celularnosti. S svetlobnim mikroskopom pri prepojitvi bioptičnega vzorca s srebrom lahko to zadebelitev vidimo kot trnaste izrastke glomerulne bazalne membrane okrog subepitelnih odlag, ki so razporejeni radialno (angl. spikes) in nastanejo kot posledica čezmerne tvorbe zunajceličnega matriksa glomerulne bazalne membrane (slika 5).

Pri najzgodnejših oblikah bolezni je videz ledvičnih telesc pod svetlobnim mikroskopom lahko normalen. Takrat je mogoče diagnozo postaviti zgolj na osnovi imunofluorescenčnega izvida, kjer potrdimo difuzno pozitivno obarvanje za IgG, ki se nahaja v drobno granuliranih depozitih na zunanji površini kapilarnih zank. Med podrazredi IgG prevladuje IgG4. Pri okoli 50 % primerov potrdimo tudi pozitivno reakcijo na C3. Pozitivna reakcija na C3 najverjetneje ustreza aktivni fazi bolezni, ko še nastajajo novi imunski depoziti in je komplement aktiven. Negativna reakcija naj bi kazala na zaključeno odlaganje. C1 in C4 sta običajno odsotna, kar kaže na verjetno alternativno pot aktivacije komplementa. Pri elektronskomikroskopski preiskavi ugotovimo subepiteljske, elektronskogoste depozite, ki so v zgodnjih stadijih lahko diskretni, homogeni, pozneje se večajo, se obdajo z novonastalo glomerulno bazalno membrano (»spikes«) in se pozneje vanjo tudi inkorporirajo ter se začno razgrajevati, postajati nehomogeni, lucentni. Glede na opisane značilnosti teh depozitov bolezen razdelimo v štiri stadije. Izraženi izrastki



Slika 5. Membranski glomerulonefritis. Svetlobnomikroskopska slika značilnih trnastih izrastkov (»spikes«) na zunanji strani glomerulne bazalne membrane; srebritev (barvanje po Jonesu). Vir: Inštitut za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani.

predstavljajo običajno stadij II ali III. V stadiju IV so depoziti že inkorporirani v zadebeljeno, novonastalo glomerulno bazalno membrano, v veliki meri razgrajeni in elektronsko lucentni. Vidno je tudi difuzno zlitje nožic podocitov.

Klinična slika. Bolezen se začne neopazno in jo je v začetku mogoče zaznati le z laboratorijskim pregledom seča in dokazom neselektivne glomerulne proteinurije. Šele čez več tednov ali celo mesecev se pojavijo neboleče, simetrične oteklina na spodnjih ekstremitetah in drugod po telesu ter nabiranje tekočine v telesnih votlinah. Pri moških se pojavlja pogostejše kot pri ženskah (2:1). Vrh pojavljanja je v četrtem in petem življenjskem desetletju. Nefrotski sindrom ugotovimo pri 70–80 % bolnikov s to boleznijo. Proteinurija od 10 do 15 g/dan ni izjemna; pri preostalih 20–30 % bolnikov ugotovimo nenefrotsko neselektivno proteinurijo. Arterijsko hipertenzijo ima 20 % bolnikov. Trombembolije s pljučnimi embolizmi ali brez njih so pri bolnikih z membransko nefropatijo pogost zaplet. Pogostejše so pri bolnikih, pri katerih je koncentracija serumskega albumina manjša od 20 g/l in raven antitrombina III v serumu manjša od 70 %. Trombozo ledvičnih ven so v prospektivnih raziskavah ugotovili pri 5–40 % bolnikov. Klinična slika tromboze ledvičnih ven je lahko po-

vsem prikrita ali pa očitna in se kaže z enostransko ali obojestransko bolečino v ledjih, nenadnim povečanjem proteinurije in zmanjšanjem ledvičnega delovanja. Mikroskopsko hematurijo ugotovimo pri 40–60 % bolnikov. Ledvično delovanje je ob odkritju normalno pri večini bolnikov; zmanjšano je pri manj kot 10 % primerov. Ledvična bolezen napreduje več let po prvem pojavu bolezni pri okrog 20 % posebno ogroženih bolnikov (moških, starejših od 50 let s proteinurijo večjo od 10 g/dan ter oslabljenim ledvičnim delovanjem ob pojavu bolezni). Starost sicer ne vpliva na potek bolezni, je pa pogostejše povezana z oslabljenim ledvičnim delovanjem ob odkritju bolezni. Aktivnost komplemента v serumu je normalna. V seču lahko izmerimo povečano izločanje končne komplementne frakcije C5b-9. Z njo lahko spremljamo aktivnost bolezni. Pri 70–80 % primerov s primarno obliko bolezni lahko v plazmi najdemo cirkulirajoča protitelesa PLA2R.

Diagnoza. Za ločevanje primarne membranske nefropatije od sekundarnih oblik je poleg osnovnih laboratorijskih preiskav treba določiti še komplementni frakciji C3 in C4 (pri primarni membranski nefropatiji so te vrednosti normalne), ANA in anti-DNK za izključitev sistemskega lupusa eritematozusa, virusne markerje

Tabela 3. Dejavniki, povezani z napredovanjem membranske nefropatije (povzeto po Reichert H et al. *Am J Kidney Disease* 1998; 31:1-11 in Branten AJ et al. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 169-74.).

dejavniki	napovednik	pozitivna napovedna vrednost (%)
starost	starejši > mlajši	43
spol	moški > ženska	30
arterijska hipertenzija	prisotna	39
serumski kreatinin	povečan	61
serumski albumin	< 15 g/l	56
nefrotski sindrom	izražen	32
proteinurija	> 8 g/dan > 6 mesecev	66
C5b-9 v seču	> 7 µg/mg kreatinina	67
IgG v seču	> 250 mg/dan	80
beta-2-mikroglobulin v seču	> 0,5 µg/min	79
fokalna glomeruloskleroza	prisotna	34
tubulointersticijske spremembe	prisotne	48
elektronska mikroskopija	stadij III ali IV	67

hepatitisa B in C, preiskavo blata na prisotnost krvi ter rentgenogram prsnih organov (kadar sumimo na morebitno povezanost z rakavo boleznijo, še posebno pri starejših bolnikih). Določanje tumorskih markerjev večinoma ne pripomore veliko k ločevanju med obema oblikama bolezni. Za razlikovanje primarne od sekundarne membranske nefropatije je pomembnejše določanje protiteles PLA2R. Diagnozo bolezni lahko postavimo le s pomočjo patohistološke preiskave vzorca ledvičnega tkiva, dobljenega z ledvično biopsijo (slika 8).

Prognosa. Pri približno 50 % bolnikov se v 1 do 5 letih pojavi spontana popolna (okrog 25 % primerov) ali delna remisija (proteinurija do 2 g/dan, stabilno, normalno ledvično delovanje). Večja verjetnost za spontano remisijo imajo ženske in pri bolniki z nefrotsko proteinurijo ob predstavitvi bolezni. Pri bolnikih, kjer remisija vzdrži več kot 3 leta, je prognoza odlična. Pri preostalih 50 % bolnikov s vztrajno nefrotsko proteinurijo bolezen napreduje do končne ledvične odpovedi. V 15 letih več kot 40 % bolnikov potrebuje dializo ali umre. Pri bolnikih z nenefrotsko proteinurijo je ledvično 10-letno preživetje skoraj 100 %. Pravilno odmerjeno zdravljenje lahko opisani naravni potek pomembno spremeni.

V tabeli 3 so prikazani ključni dejavniki, povezani z napredovanjem membranske nefropatije.

Med različnimi modeli za napoved tveganja za napredovanje membranske nefropatije se je kot najboljši pokazal model, ki vključuje naslednje vrednosti:

- začetni očistek kreatinina,
- spreminjanje kreatininskega očistka v omejenem času,
- najnižja vrednost proteinurije v opazovalnem obdobju.

Tako imajo najmanjše tveganje za napredovanje membranske nefropatije bolniki z normalnim kreatininskim očistkom in proteinurijo, manjšo od 4 g/dan v 6-mesečnem opazovalnem obdobju (manj kot 5% tveganje). Zmerno tveganje imajo bolniki z normalnim ali skoraj normalnim kreatininskim očistkom in kljub maksimalnemu neimunološkemu zdravljenju glomerulne bolezni

vztrajno proteinurijo, večjo od 4 g/dan in manjšo kot 8 g/dan, (okoli 55% tveganje). Največje tveganje imajo bolniki z zmanjševanjem ledvičnega delovanja in vztrajno proteinurijo več kot 8 g/dan v obdobju 3 do 6 mesecev po odkritju bolezni (66–80 % tveganje za napredovanje).

Relaps bolezni po polni remisiji se lahko pojavi pri 25–40 % primerov, lahko tudi zelo pozno po doseženi remisiji, lahko šele po 20 letih. V večini primerov se pojavi kot nenefrotska proteinurija z možnostjo zadrževanja napredovanja bolezni z neimunološkimi ukrepi.

Zdravljenje. Zdravljenje primarne membranske nefropatije zgolj s peroralnimi kortikosteroidi se v treh največjih prospektivnih raziskavah ni pokazalo kot uspešno. Najboljše z dokazi podprte rezultate so prikazali z uporabo šestmesečnega izmeničnega vrstenja kortikosteroidov in klorambucila ali ciklofosfamida (italijanska ali »Ponticellijeva shema«: 90% uspešnost s popolno ali delno remisijo po 5 letih in 88% po 10 letih) ter 3 do 6-mesečnega peroralnega ciklofosfamida (1,5–2 mg/kg telesne teže) s sočasno uporabo kortikosteroidov v prvih dveh mesecih. V naši ustanovi smo pri bolnikih z dokazanim povečanim tveganjem za napredujočo bolezen vrsto let uporabljali izmenično vrstenje metilprednisolona (3-dnevni i. v. pulz po 500 mg, ki mu sledi 27 dni peroralnega odmerka 0,4 mg/kg telesne teže) in ciklofosfamida (1,5–2,5 mg/kg telesne teže 30 dni). V zadnjih letih zaradi pogostih levkopenij pri mnogih bolnikih te sheme zdravljenja nismo mogli dokončati, zato smo kot primarno imunosupresijsko shemo začeli uporabljati 12–24-mesečno zdravljenje s ciklosporinom (3–5 mg/kg telesne teže, razdeljenim v dva dnevna odmerka v 12-urnem razmaku) in sočasnim nizko odmerjenim metilprednisolonom (0,12 mg/kg telesne teže za 4–6 mesecev). Zdravljenje po šestih mesecih seveda prekinemo, če v tem času ne dokažemo nobenega učinka. Popolno ali delno remisijo dosežemo pri 60–70 % primerov. Pri neuspehu ciklosporina je smiselna preizkus učinkovitosti takrolimusa brez sočasnega metilprednisolona. Zdraviti začnemo v začetnem odmerku 0,05–0,075 mg/kg telesne teže, razdeljenem v dva 12-urna odmerka. Tudi za to

zdravilo velja, da ga po 6 mesecih prekinemo, če ne dokažemo učinka na zmanjšanje proteinurije, sicer pa naj bi zdravljenje trajalo vsaj 1–2 leti. Sodobna priporočila pravijo, da se po doseženi remisiji lahko odmerek ciklosporina postopno (v 4–8-tedenskih intervalih) zmanjšuje do 50 % začetnega odmerka in s tem nadaljuje vsaj še 12 mesecev. Zaradi velikega tveganja za ponovitev bolezni, še posebno pri tistih bolnikih, za katere lahko povečano tveganje tudi dokažemo, priporočajo kronično uporabo majhnega odmerka ciklosporina 1–1,5 mg/kg telesne teže. Z uporabo mikofenolat mofetila pri membranski nefropatiji nimamo veliko izkušenj. V nekaj raziskavah se to zdravilo ni izkazalo za uspešnejše kot prej opisana zdravila. Večje tveganje za ponovitev bolezni zaenkrat zmanjšuje navdušenje za njegovo uporabo. Pri odpornih oblikah na prvo in drugo imenovano terapevtsko shemo smo že uspešno uporabili rituksimab (i. v. infuzija, 375 mg/m² telesne površine, ponovitev 4-krat v 4-tedenskih razmakih). To zdravilo se je izkazalo za uspešno v drugih opazovalnih raziskavah in veliko obeta, vendar pa randomizirana nadzorovana raziskava še ni bila opravljena, zato rituksimab še ni bil uvrščen v zadnja priporočila KDIGO kot eno od zdravil za zdravljenje primarne membranske nefropatije.

Obetavni so tudi rezultati več nenadzorovanih raziskav in ene randomizirane raziskave, v katerih so primarno membransko nefropatijo zdravili z ACTH. V Evropi so zdravili s sintetičnim ACTH (začetni odmerek 1 mg s.c./teden s postopnim povečanjem na 2-krat 1 mg/teden, z zmanjševanjem odmerka po 6–9 mesecih do ukinitve po enem letu) in jim je uspelo doseči popolno ali delno remisijo v več kot 80 %. Natančen mehanizem delovanja ni poznan, verjetno pa je neodvisen od tvorbe kortizola. Menijo, da vpliva na presnovo apolipoproteinov. ACTH naj bi vzpostavil ponovno izražanje apolipoproteina J (klusterina) na površini podocita, ki je pri bolnikih s primarno membransko nefropatijo zelo zmanjšano. Drugi menijo, da ACTH deluje prek melanocyte stimulirajočega hormona in kot agonist stimulira izražanje receptorja melankortin 1 na podocitih, kar izboljš-

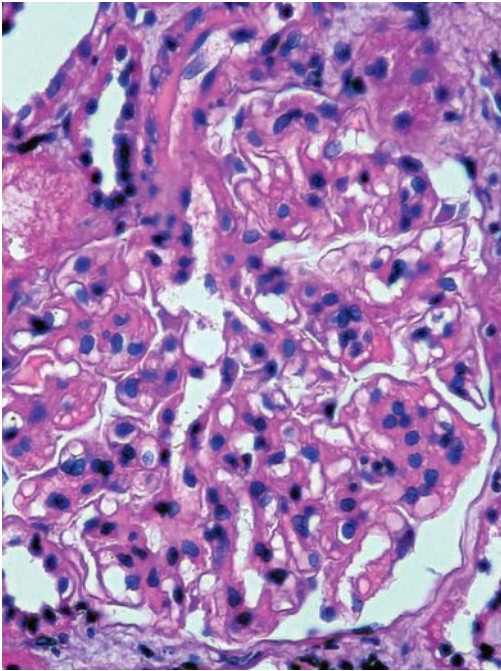
ša njihovo morfologijo in posredno zmanjša proteinurijo. Za zdaj na voljo ni podatkov o dolgotrajnih učinkih takšnega zdravljenja niti o tem, kako je zdravilo učinkovito pri odpornih oblikah. Azatioprin in intravenski imunoglobulini so bili v zdravljenju primarne membranske nefropatije uporabljeni tako redko, da je o učinkovitosti teh zdravil zaenkrat še težko presojati.

Nefropatija IgA

Že ime nam pove, da gre za imunsko pogojeno bolezen, kjer je IgA ključni imunoglobulin, ki ga lahko z imunofluorescenčno preiskavo dokažemo v imunskih depozitih v ledvičnih telescih. Nefropatija IgA je torej imunskokompleksni glomerulonefritis z značilnimi difuznimi odlagami IgA v mezangiju. Najdba depozitov IgA v mezangiju je ključna za diagnozo, saj je patohistološka slika lahko zelo različna.

Sekundarna nefropatija IgA ni zelo pogosta. Odlaganje IgA v mezangij najpogosteje dokažemo pri bolnikih z jetrno cirozo, redkeje pri bolnikih s celiakijo ali okužbo s HIV. Še redkeje se pojavlja v povezavi z dermatitisom herpetiformisom, seronegativnim artritisom, še posebno ankilozirajočim spondilitisom, z drobnoceličnim karcinomom, s T-celičnimi limfomi, z obliterantnim bronhiolitisom ali kronično vnetno črevesno boleznijo.

Epidemiologija. Nefropatija IgA je najpogostejša glomerulna bolezen. Pojavi se v katerikoli starosti, najpogosteje v drugem in tretjem življenjskem desetletju. Bolezen se v različnih regijah pojavlja različno: najpogostejša je v Aziji (40 %), v Evropi jo ugotavljajo povprečno pri 20 % ledvičnih biopsij, v ZDA pa le pri 10 %. Ker je diagnozo mogoče postaviti le z ledvično biopsijo in patohistološko preiskavo, ki jo pri asimptomatskih bolnikih z mikroskopsko eritrociturijo redko opravimo, je incidenca verjetno še večja. Predvidevajo, da ima nefropatijo IgA 2–4,8 % populacije. V severni Evropi in v ZDA zbolevajo moški do 6-krat pogosteje kot ženske. V Sloveniji je nefropatija IgA najpogostejša med primarnimi glomerulonefritisi in smo jo v preteklosti s patohistološko analizo ugotovili pri 30 % vseh glomerulonefritisov. (slika 6).



Slika 6. Nefropatija IgA. Svetlobnomikroskopska slika mezanjioproliferacijskega glomerulonefritisa IgA. Vir: Inštitut za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani.

Etiopatogeneza. Etiologija bolezni je še vedno nepoznana. Čeprav se pogosto pojavi v povezavi z okužbo dihal, specifičnega antigena ne poznamo. Povezanost s to boleznijo so ugotovili za nekatere bakterije (npr. *Yersinia*, *Mycoplasma*, *Haemophilus* ali *Campylobacter*) in viruse (citomegalovirus, adenovirus, Coxackie virus, Epstein-Barrov virus itd). Nikoli omenjenih povzročiteljev niso našli v imunskih odlagah v ledvičnih telescih. Predlagali so tudi nekatere antigene iz hrane. Ker se bolezen pogosto ponovi po presaditvi ledvice, gre nedvomno za neko ne-normalnost v imunskem sistemu IgA. Posredno nas na to usmerja tudi povezanost med nefropatijo IgA in nekaterimi drugimi bolezenskimi stanji, kot je npr. »cirotična« nefropatija IgA, ki se pojavlja pri nekaterih bolnikih z jetrno cirozo. Tesno je ta bolezen povezana z vaskulitisom IgA, nekoliko redkeje pa z vnetno črevesno boleznijo, celiakijo ali dermatitisom herpetiformisom.

IgA je najobilnejši imunoglobulin v človeškem telesu, ki je zelo pomemben pri obrambnem odgovoru v človeški sluznici. V plazmatkah dihal in prebavil običajno nastajata dve podskupini IgA: IgA1 in IgA2. Antigensko izzivanje v sluznici povzroči povečano nastajanje polimernega IgA v plazmatkah limfoidnega tkiva sluznice. Polimerni IgA se zatem transportira skozi sluznični epitelij v sluznično tekočino. Tu se sprosti in razgradi do sekretorne oblike IgA. Cirkulirajoča oblika IgA naj bi izvirala iz plazmatk v kostnem mozgu, bezgavkah in vranici, kjer naj bi nastajal v glavnem IgA1. Domnevajo, da je vzrok za nastajanje imunskih kompleksov pri nefropatiji IgA povečana količina aberantno glikoziliranega polimernega IgA1 (ki deluje kot avto-antigen). Nastanek aberantno glikoziliranega IgA1 še ni popolnoma pojasnjen, vsekakor pa sproži nastajanje protiteles IgG anti-IgA in se z njim veže v imunske komplekse. Tako nastali imunski kompleksi se ne razgradijo v jetrih, ampak se z veliko afiniteto vežejo na mezangijske celice in pospešijo proliferacijo mezangijskih celic, izločanje citokinov in razraščanje zunajceličnega matriksa. Ker so v patohistoloških vzorcih na mestih odlaganja IgA dokazali soodlaganje C3, C5 in properdina, ne pa C1q in C4, je dolgo veljalo, da je ključna aktivacija komplementa po alternativni poti. Pred kratkim so potrdili, da je pri približno četrtini primerov aktivacija tudi po lectin mananski poti. Domnevajo, da tvorbo IgG lahko sprožita tudi bakterijska ali virusna okužba, zaradi mimikrije (podobnosti glikoproteinov bakterij in virusov z aberantno glikoziliranim IgA1) pa nastanejo imunski kompleksi. Takšno teorijo podpira opažanje, da se nefropatija IgA pogosto pojavi sočasno z okužbo dihal ali manj pogosto pri okužbi prebavil. Nefropatija IgA ni dedna, je pa pogostejša v nekaterih družinah, zato je verjetno odvisna od enega ali več genov v povezavi z vplivi okolja.

Patologija. Svetlobnomikroskopska slika je zelo heterogena in topografsko ni v sorazmerju z IgA-depoziti. Ledvična telesa so lahko skoraj povsem normalnega ideza, lahko izstopa difuzna mezangijska proliferacija, videz je lahko zgolj fokalni, segmentni glomerulonefritis ali redko fokalni, segmentno nekrotizirajoč, glomerulo-

nefritis z zunajkapilarno proliferacijo. Pri najznačilnejšem primeru ob popolnoma intaktnih kapilarnih zankah najdemo povečano mezangijsko celularnost in razširjenje mezangija. Sočasna prisotnost fokalne segmentne glomeruloskleroze pomeni dolgotrajen proces in nakazuje slabšo prognozo. Dolgotrajno bolezen spremljajo različno obsežne kronične tubulointersticijske spremembe. Redko najdemo koincidenco značilnih sprememb za nefropatijo IgA in glomerulonefritisa z minimalnimi glomerulnimi spremembami, kar se klinično kaže kot nefrotski sindrom. Morfološke spremembe pri nefropatiji IgA so pomembne za prognozo, predvsem pri počasi potekajoči bolezni. Dosedanji klasifikaciji (Leejeva in Haasova) nista bili zadovoljivi, zato je bila objavljena nova Oxfordska klasifikacija, do katere širšega sprejetja bo poteklo še nekaj časa. V našem okolju je bila ta klasifikacija s strani patologov sprejeta zelo kritično, vendar se počasi uveljavlja.

Dokaz difuznih mezangijskih depozitov IgA pri imunofluorescenčni preiskavi je ključ do diagnoze.

C3 se soodlaga v 90 %, IgM in IgG pa v 40 %. Pri barvanju na druge komponente komplementa je pozitivna reakcija na C5b-9 in properdin ne pa na C4, kar potrjuje alternativno pot aktivacije komplementa.

Elektronskomikroskopska slika ni specifična. Vidimo lahko elektronskogoste depozite na mestih odlaganja IgA, pretežno v mezangiju in paramezangiju. Vidimo lahko tudi depozite subendotelno ali subepitelno. Pri eni tretjini bolnikov lahko potrdimo fokalno stanjšanje glomerulne bazalne membrane.

Klinična slika. Ugotovili smo že, da so brezsimptomne spremembe v seču (30–40 %) in ponavljajoča se makroskopska hematurija (40–50 %) najznačilnejša klinična predstavitev te bolezni. Bolezen pogosto ugotovijo med okužbo zgornjih dihal ali po njej, ko bolniki opazijo temneje obarvan seč ali pa ob pregledu seča naključno odkrijejo mikroskopsko hematurijo, ki ne izgine, tudi ko okužba izveni. S sliko akutnega glomerulonefritisa se pojavlja v manj kot 10 %, v okoli 5 % pa kot nefrotski sindrom. Kot kro-

nični glomerulonefritis se v Evropi predstavi v 10 % primerov. Pri tej obliki je pogosta hipertenzija, ki je v okoli 5 % lahko tudi pospešena, maligna. V nekaj manj kot 5 % se lahko predstavi tudi kot akutna ledvična okvara. V ozadju se lahko skriva hitro napredujoč, polmesečast glomerulonefritis. Kadar jo spremlja makroskopska hematurija, najdemo pri ledvični biopsiji številne obturirane tubule z eritrocitnimi čepi in v teh predelih tudi obsežen tubulointersticijski nefritis. Pri starejših bolnikih je akutna ledvična okvara lahko zgolj nacepljena na kronični glomerulonefritis.

Diagnoza. Za dokaz bolezni v krvi ali seču ni specifičnih kazalnikov. Serumske koncentracije komponent komplementa so normalne ali zvišane. Pri 50 % bolnikov je lahko povečana serumska koncentracija IgA, vendar najdba ni specifična. Pri hitro napredujočem glomerulonefritisu so redko pozitivna ANCA. Najdbe v seču so značilne za glomerulonefritis: proteinurija, ki je redko v nefrotskem območju, glomerulna eritrociturija in eritrocitni cilindri. Zvečana koncentracija frakcije komplementa C5b9 v seču je slab napovedni znak za izid bolezni. Nefropatijo IgA lahko dokažemo samo z ledvično biopsijo.

Proгноza. Čeprav so v nekaterih raziskavah dokazali, da pri lahkah oblikah bolezni (klinična predstavitev z brezsimptomnimi spremembami v seču) spontana remisija nastopi v približno tretjini primerov, je še vedno pomembno vedeti, da bolezen pri pomembnem delu bolnikov napreduje do končne ledvične odpovedi. V dvajsetih letih končna ledvična odpoved nastopi pri 25 % bolnikov. Pri drugih 20 % bolnikov lahko ugotovimo zmanjšano ledvično delovanje s tendenco napredovanja. Slabšo prognozo napovedujejo:

- zmanjšano ledvično delovanje ob odkritju bolezni,
- proteinurija,
- povečan krvni tlak,
- mezangijska hiper celularnost,
- endokapilarna proliferacija,
- segmentna glomeruloskleroza in
- kronične, sklerotične tubulointersticijske spremembe.

Nejasna ostaja še vloga polmesecev, ki se ni pokazala kot pomemben kazalnik v skupini bolnikov, ki so jih analizirali pri oblikovanju Oxford-ske klasifikacije, v drugih študijah pa je bila prognostično pomembna. Neodvisno od opisanih dejavnikov imajo negativno napovedno vrednost tudi hiperurikemija, previsok indeks telesne mase, trajanje bolezenskih simptomov in starost. Ponavljajoča se makroskopska hematurija naj bi bila povezana z dobro prognozo. Spol, serum-ska koncentracija IgA in intenzivnost depozitov IgA pri imunofluorescenčni preiskavi naj ne bi imeli nikakršnega vpliva na prognozo.

Nefropatija IgA se v 60 % ponovi po presaditvi ledvice. Ledvično odpovedovanje pri ponovitvi bolezni na presajeni levici se pojavi v petih letih po ponovitvi pri okrog 5 % bolnikov. Bolezen začne hitreje napredovati običajno šele 10 let po ponovitvi. Hitreje poteka tudi pri ponovitvi na drugi presajeni ledvici.

Zdravljenje. Ker patogeneze nefropatije IgA še ne poznamo dovolj in je tudi klinični potek zelo raznolik, je zelo težko predpisati natančno zdravljenje. Presenetljivo je tudi, da čeprav je to najpogostejša glomerulna bolezen, ki lahko v velikem odstotku napreduje do končne ledvične odpovedi, še ni bila izvedena dovolj velika, prospektivna, randomizirana raziskava o možni prevenciji napredujoče kronične ledvične bolezni.

Bolniki z minimalnimi spremembami v seču, ki nimajo arterijske hipertenzije, imajo izvrstno prognozo in zdravljenja ne potrebujejo. V sodobnih priporočilih ni več prostora za profilaktično antibiotično zdravljenje ob okužbah dihal. Če hematurijo izzove ponavljajoči se tonzilitis, nekateri priporočajo programsko tonsilektomijo, še posebno če se ob tem do pojavljajo akutna poslabšanja ledvičnega delovanja; mnenja o tem so v literaturi še vedno zelo deljena. Kajenje povečuje tveganje za napredovanje ledvične bolezni, zato ga odsvetujemo.

Pri bolnikih z makroskopsko hematurijo in ohranjenim ledvičnim delovanjem je pomembna agresivna hidracija.

Normotenzivne bolnike s proteinurijo med 0,5 in 1 g dnevno zdravimo z zaviralci ACE in ribjim oljem. Ribje olje (maščobne kisline omega-3)

predpišemo v odmerku 3–6 g dnevno (izkoriščamo ugodne učinke maščobnih kislin omega-3 na zmanjšano nastajanje citokinov in prostaglandinov ter zmanjšano agregabilnost trombocitov). Rezultati o uspešnosti takšnega zdravljenja so v literaturi prav tako deljeni. Poleg tega da imajo za mnoge neprijeten okus in povzročajo flatulenco, ne povzročajo drugih resnih pojavov in jih lahko priporočimo vsem, ki ta zdravila prenašajo. Če ima bolnik ob zaviralcu ACE stranske učinke zdravljenja, ga zdravimo z antagonistom receptorjev angiotenzina II. Če proteinurija kljub zmanjšanju krvnega tlaka vztraja nad 1 g/dan, zdravimo s kombinacijo zaviralca ACE in antagonist receptorjev angiotenzina II.

Če pri bolniku z dnevno proteinurijo več kot 1 g, očistkom kreatinina nad 70 ml/min in blagimi do zmernimi spremembami pri patohistološkem pregledu ledvične biopsije z maksimalnimi odmerki zaviralca ACE ali antagonist receptorjev angiotenzina II v 3 do 6 mesecih ne dosežemo zmanjšanja proteinurije (in tudi normalizacije krvnega tlaka), jih zdravimo s tremi pulzi v odmerku 7–10 mg/kg in zatem še 6 mesecev peroralno v odmerku 0,4 mg/kg telesne teže vsak drugi dan. Prepričljivih dokazov za uspešnost zdravljenja s takšnim režimom pri zmanjšanem ledvičnem delovanju (oGF manj kot 50 ml/min) v literaturi ni. Drugih imunosupresivnih zdravil v primeru neuspešnosti metilprednisolona ne uporabljamo. Tudi kombinacija metilprednisolona z azatioprinom, ciklofosfamidom ali miko-fenolat mofetilom ni dokazano učinkovitejša.

Bolnike z nefrotskim sindromom zaradi sočasne glomerulonefritisa z minimalnimi spremembami glomerulov zdravimo s standardnimi odmerki metilprednisolona (0,8 mg/kg telesne teže/dan) do 8 tednov, nato začnemo postopno ukinjanje.

Kortikosteroide so uspešno uporabili tudi pri bolnikih z nefropatijo IgA s proteinurijo 1–3,5 g/dan ter zokrnjenim ledvičnim delovanjem (serumska koncentracija kreatinina manjša od 132 μ mol/l). Delež bolnikov s podvojitvijo serumske koncentracije kreatinina po 5-letih je bil v skupini, zdravljenih s kortikosteroidom, pomenljivo manjši.

Bolnike s hitro napredujočim glomerulonefritom zaradi zunajkapilarnega polmesečastega glomerulonefritisa zdravimo podobno kot pri sistemskih vaskulitisih: s pulzi metilprednisolona, s katerim nadaljujemo peroralno, s pulzi ciklofosfamida in pri od dialize dializno bolnikih tudi s plazmaferezo. Zgodnji učinek takšnega zdravljenja je večinoma dober, slabši pa so srednjeročni rezultati, saj pri skoraj polovici primerov končna ledvična odpoved nastopi v enem letu. Nekoliko boljša je prognoza v podskupini bolnikov s sočasno pozitivnimi ANCA.

Membranoproliferacijski (mezangiokapilarni) glomerulonefritis

Pri membranoproliferacijskem glomerulonefritisu (tudi mezangiokapilarni glomerulonefritis) v patohistološki sliki izstopajo difuzne proliferacijske spremembe z značilnim razširjenjem kapilarnih glomerulnih zank s podvajanjem glomerulne bazalne membrane.

Do pred kratkim smo ga razvrščali v primarni (idiopatski) ter sekundarni, ki je povezan z okužbami, predvsem z virusoma hepatitisa C (HCV) in B (HBV), sistemskimi boleznimi (sistemski lupus eritematosus) ali krioglobulinemijo na osnovi elektronske mikroskopske slike v tri tipe:

- tip I s pretežno subendotelno ležečimi depoziti,
- tip II z gostimi membranskimi depoziti (zaradi tega imenovan tudi bolezen z gostimi depoziti) in
- tip III, pri katerem so depoziti razpršeni v subendotelnem prostoru, v glomerulni bazalni membrani in subepitelno.

Nova spoznanja o procesih, vpletenih v patogenezo te bolezni, pa so pokazala, da je med posameznimi tipi v sedanjih razdelitvi precej prekrivanja, zato so predlagali novo razdelitev, ki temelji na patogenetskih procesih. Predlog te razdelitve je prikazan na sliki 7.

Epidemiologija. Membranoproliferacijski glomerulonefritis je med primarnimi glomerulonefritisi verjetno najredkejši in predstavlja okrog 5 % vseh primerov. V približno takšnem odstotku je tudi vzrok nefrotskega sindroma pri odraslih. Obolevnost moških in žensk je približno enaka.

V Evropi se predvsem zmanjšuje incidenca membranoproliferacijskega glomerulonefritisa tipa 1, najverjetneje zaradi zmanjševanja kroničnih okužb, s katerimi je bil povezan.

Etiopatogeneza. Nova klasifikacija omogoča neposrednejši kliničen pristop in tudi hitreje usmerja k izbiri pravilnega zdravljenja. S pomočjo imunofluorescenčne preiskave na enostaven način ločimo imunskokompleksni glomerulonefritis od nenormalnosti v uravnavanju kompleksa, ki je vzrok trajni aktivaciji alternativne poti aktivacije, ali mehanizme, kot je endotelna okvara, brez vpletanja imunoglobulinov ali kompleksa.

Imunskokompleksni membranoproliferacijski glomerulonefritis (tip I ali tip III) nastane kot posledica kronične antigenemije s cirkulirajočimi imunskimi kompleksi ali brez njih in spremlja nekatere kronične okužbe, avtoimunske bolezni, monoklonske imunoglobulinemije in druge bolezni odlaganja. Med okužbami sta najpogostejši okužbi s HCV in HBV, redkeje pa nekatere kronične bakterijske okužbe (endokarditis, okužba atrioventrikularnega šanta, abscesi), lahko tudi glivične okužbe in v nerazvitem svetu tudi parazitarne okužbe (shistosomioza, ehinokokna okužba).

Imunskokompleksni membranoproliferacijski glomerulonefritis se lahko pojavi tudi pri avtoimunskih boleznih, v prvi vrsti pri sistemskem lupusu eritematosusu, precej redkeje pa pri Sjögrenovem sindromu ali revmatoidnem artritisu. Krioglobulinemija, ki je pomemben vzrok za nastanek imunskokompleksnega membranoproliferacijskega glomerulonefritisa, je predstavljena v poglavju o krioglobulinemiji.

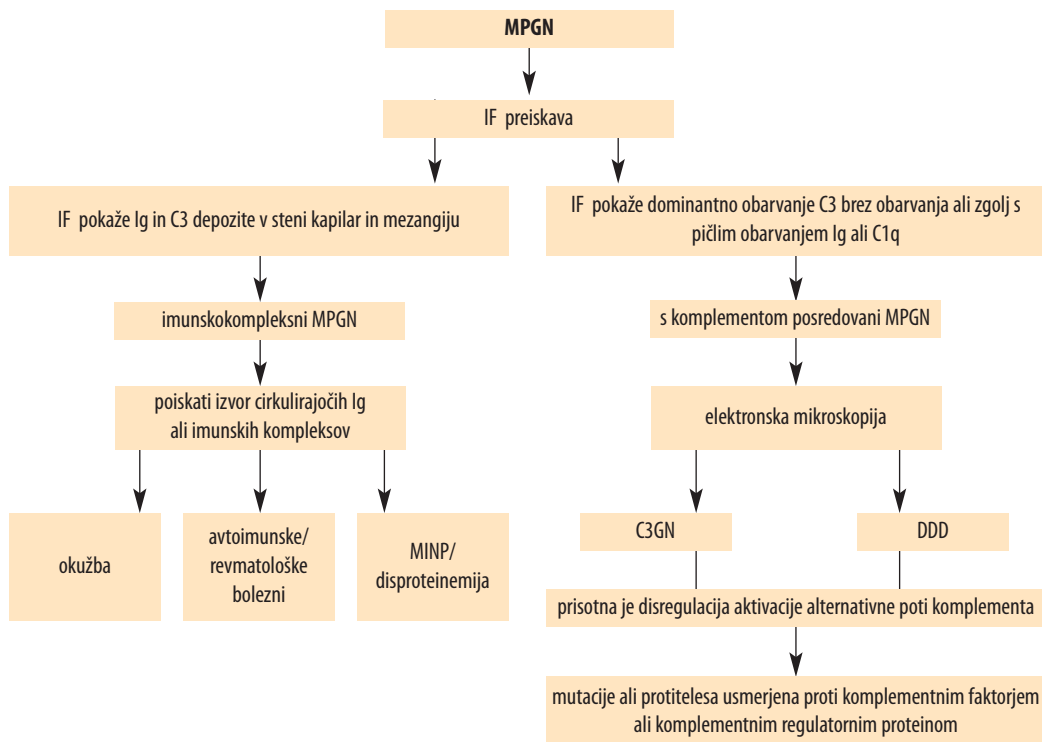
Z nastankom imunskokompleksnega membranoproliferacijskega glomerulonefritisa so lahko zaradi odlaganja monoklonskih imunoglobulinov ali lahkih, zelo redko tudi težkih verig ali pa z nastankom bolezni gostih depozitov oziroma glomerulonefritisa C3 povezane tudi disproteinemije. Monoklonska imunoglobulinemija neznanega pomena, ne-Hodgkinov limfom, odlaganje lahkih verig ali plazmocitom lahko povzročijo nastanek imunskokompleksnega glomerulonefritisa z membranoproliferacijskim vzor-

cem. Imunski kompleksi aktivirajo klasično pot aktivacije komplementa, s čimer povzročijo nastanek akutne okvare glomerulnih kapilar in mezangija. Poveča se dotok vnetnih celic in nastane proliferacija. Reparativne spremembe označuje nastajanje nove bazalne membrane glomerulnih kapilar, ki jo tvorijo endotelne in mezangijske celice, v katero se lahko ujamejo imunski kompleksi. To vrivanje novega matriksa in tudi celic med endotel in glomerulno bazalno membrano daje videz dvojnih kontur.

Membranoproliferacijski glomerulonefritis tipa II ali bolezen gostih depozitov po sodobnem razumevanju ne spada med membranoproliferacijske glomerulonefritise, saj ne nastane s posredovanjem imunskih kompleksov, temveč kot posledica porušene regulacije aktivacije komplementa. Je zelo redka, genetsko pogojena bo-

lezen ledvic, ki nastane kot posledica čezmerne aktivacije alternativne poti komplementnega sistema, ki jo običajno sproži nefritični faktor C3, avtoprotitelo, ki stabilizira C3-konvertazo alternativne poti. Gosti depoziti nastanejo tudi ob pomanjkanju zaviralnega dejavnika H ali ob prisotnosti avtoprotiteles proti njemu. Geni, vpleteni v patogenezo bolezni gostih depozitov, so CFH, CFHR5, C3 in LMNA, ki kodirajo za dejavnik H, komplementni protein C3 in še neznan del komplementnega sistema, ki je okvarjen tudi pri delni lipodistrofiji.

Patologija. Pri svetlobnomikroskopskem pregledu izstopajo pomnožene mezangijske celice in matriks, ki se vrivajo med kapilarni endotel in glomerulno bazalno membrano glomerularnih kapilar in so razlog za vidno podvajanje glomerulne bazalne membrane. To je posebno dobro



Okrajšave: DDD – bolezen z gostimi depoziti (angl.: dense deposit disease), IF – imunofluorescenca, GN – glomerulonefritis, MINP – monoklonska imunoglobulinemija neopredeljenega pomena, MPGN – membranoproliferacijski glomerulonefritis

Slika 7. Predlog nove klasifikacije membranoproliferacijskega glomerulonefritisa.

opazno, kadar sta glomerulna bazalna membrana in mezangijski matriks prepojena s srebrom. Včasih je proliferacija lobularnega videza in je pri napredovalih oblikah sklerotičnih sprememb skoraj ne moremo ločiti od diabetične nodularne skleroze. Pri membranoproliferacijskem glomerulonefritisu tipa I imunohistološko najdemo zrnčaste ali grudaste depozite C3 z imunoglobulini (IgM, IgG) ali brez njih v steni glomerulnih kapilar in v mezangiju.

Temeljna značilnost bolezni gostih depozitov so zelo obilni in elektronskomikroskopsko optično izjemno gosti depoziti z vrzeli ali brez njih, ki obsegajo predvsem območje lamine denze glomerulne bazalne membrane. Te depozite je mogoče videti tudi pri svetlobnomikroskopski preiskavi, tako pri barvanju z eozinom kot PAS. Bolezen gostih depozitov je patomorfološko zelo heterogena in ni vedno skladna z membranoproliferacijskim glomerulonefritsom, zato so jo mnogi že izločili kot posebno obliko tega glomerulonefritisa in jo opredelili kot samostojno glomerulno bolezen. Natančna sestava depozitov, ki se obarjajo v bazalni membrani glomerulov, do pred kratkim ni bila znana. Z uporabo masne spektrofotometrije z lasersko mikrodisekcijo pridobljenih glomerulov bolnikov s to boleznijo so potrdili, da se v njih nahajajo komponente alternativne poti komplementa, vključno z elementi terminalnega kompleksa komplementa. Membranoproliferacijski glomerulonefritis tipa III označuje prekinitev lamine denze s subendotelnimi in subepitelnimi depoziti, ki se pogosto zlivajo in mešajo z novo lamino denzo. Svetlobnomikroskopsko tega tipa praktično ne moremo ločiti od tipa I.

Krioglobulinemični glomerulonefritis, ki je patohistološko videti kot membranoproliferacijski glomerulonefritis tipa I, je podrobneje prikazan v prispevku o krioglobulinemiji.

Klinična slika. Bolezen se lahko pojavi kot mikroskopska hematurija z nenefrotsko proteinurijo v okoli 35 %, kot nefrotski sindrom v 35 %, kot kronični glomerulonefritis z napredujočo kronično ledvično boleznijo v 20 % in kot hitro napredujoči glomerulonefritis v okoli 10 %. Arterijsko hipertenzijo ima 50–80 % bolnikov; pri

manjšini se lahko pojavi maligna arterijska hipertenzija. Pri delu bolnikov z boleznijo gostih depozitov se lahko že pred pojavom glomerulonefritisa pojavi delna lipodistrofija, ki zajame predvsem obraz in zgornje dele telesa. Pri teh bolnikih se pojavljajo tudi spremembe na očeh, ki se kažejo kot bledorumene pege (ang. drusen bodies) v mrežnici pod pigmentnim epitelijem in s časom vodijo v poslabšanje vida. Pri teh bolnikih lahko ugotovimo tudi blage nenormalnosti v vidnem polju, motnje v barvnem gledanju in podaljšano adaptacijo na temo. V laboratorijskih preiskavah izstopa znižanje C3, C4 in CH50 pri membranoproliferacijskem glomerulonefritisu tipa 1 (aktivacija klasične poti komplementa) in zmanjšanje C3, normalna koncentracija C4 ter zmanjšan CH50 pri bolezni z gostimi depoziti (aktivacija alternativne poti komplementa).

Prognosa. Idiopatski membranoproliferacijski glomerulonefritis za preživetje ledvic pri odraslih slabo prognozo. Pri 40–50 % bolnikov je zaradi napredujoče bolezni, ki privede do končne ledvične odpovedi, potrebno nadomestno zdravljenje. Povečana koncentracija kreatinina, huda proteinurija ter huda hipertenzija so ključni klinični parametri slabe prognoze. Med histološkimi spremembami napoveduje slabo prognozo delež polmesecev ne glede na tip membranoproliferacijskega glomerulonefritisa, obseg tubulointeristijskih sprememb in obseg interistijske fibroze.

Zdravljenje. Uspešnega imunološkega zdravljenja hujših kliničnih oblik primarnega membranoproliferacijskega glomerulonefritisa (predvsem nefrotskega sindroma z normalnim ali že zmanjšanim ledvičnim delovanjem) nimamo na voljo. Podobno kot pri drugih primarnih glomerulnih boleznih tudi pri membranoproliferacijskem glomerulonefritisu terapevtske izkušnje temeljijo na nekontroliranih in nerandomiziranih raziskavah. Kortikosteroidi so se izkazali za relativno učinkovite predvsem pri otrocih in adolescentih, manj pa pri odraslih. Odrasle zdravimo s kortikosteroidi do 6 mesecev (metilprednisolon 0,8 mg/kg telesne teže) in po zmanjšanju proteinurije nadaljujemo z minimalnim še učinkovitim odmerkom. Zdravljenje s citostatiki za zdaj

ni upravičeno, saj so bili vsi objavljeni poskusi takšnega zdravljenja neuspešni. Zdravljenje s temi zdravili je indicirano le pri hitro napredujočem glomerulonefritisu. Tudi vloga antiagregacijskih zdravil (acetilsalicilna kislina, dipiridamol) še ni jasna. Zdravljenje bolezni gostih depozitov je še vedno empirično, saj zaradi redkosti bolezni prave randomizirane raziskave nikoli niso bile izvedene. Kortikosteroidi in drugi imunosupresivi, ki jih s pridom uporabljajo pri drugih oblikah glomerulonefritsov, so pri tej bolezni večinoma neučinkoviti. Zdravljenje s plazmaferezami, s katerimi se odstrani nefritični dejavnik C3, je lahko učinkovito, uporaba infuzij sveže zmrznjene plazme ali plazmafereza z nadomeščanjem plazme pa je smiselna pri tistih bolnikih, pri katerih dokažemo pomanjkanje komplementnega dejavnika H, ki ga s tujo plazmo nadomestimo. V zadnjih letih potekajo tudi raziskave o rekombinantnem faktorju H, ki pa še ni na voljo za klinično uporabo. Bolezen gostih depozitov so poskusili zdraviti tudi s sulo-deksidom, kombinacijo nizkomolekularnega heparina dermatan sulfata, ki naj bi zaviral vnetne procese v glomerulih in s tem upočasnil napredovanje bolezni. Zdravljenje z ekulizumabom, monoklonskim protitelesom proti komplementnemu dejavniku C5, je v dosedanjih odprtih terapevtskih preizkusih pri tej bolezni pokazalo različne učinke, od izboljšanja ledvičnega delovanja in izboljšanja histoloških sprememb do stabilizacije proteinurije in tudi neodzivnosti. Po dosedanjih izkušnjah je njegova uporaba še najbolj obetavna pri ponovitvi bolezni po presaditvi ledvice. Nespecifično zdravljenje z zaviralci ACE ali antagonisti receptorjev angiotenzina II so zdravila izbora za zmanjšanje proteinurije, uravnavanje krvnega tlaka in izboljšanje ledvične hemodinamike.

Pri bolnikih z dokazanim membranoproliferacijskim glomerulonefritsom in nenefrotsko proteinurijo specifično zdravljenje ni potrebno; sledimo jih ambulantno s pogostejšimi kontrolnimi pregledi (na 3 do 4 mesece).

Zdravljenje bolnikov s krioglobulinemičnim glomerulonefritsom je opisano v poglavju o krioglobulinemiji.

SEKUNDARNI GLOMERULONEFRITISI

Z okužbo povezani glomerulonefritis

V zadnjih treh desetletjih so se v epidemiologiji, bakteriologiji in tudi prognozi glomerulonefritsov, povezanih z okužbami, zgodile velike spremembe. Najpogostejša bolezen, poinfekcijski glomerulonefritis, imunsko pogojena bolezen, ki jo povzročajo bakterije, ki ne izvirajo iz ledvic, se je temeljito spremenila. Akutni poststreptokokni glomerulonefritis, ki je bil bolezen otrok, je postal bolezen odraslih, predvsem starejših in imunokompromitiranih bolnikov. Pri odraslih so stafilokoki postali enako pogosti povzročitelji kot streptokoki. Ker je ob pojavu glomerulonefritisa okužba običajno še prisotna, naj bi ga po novem imenovali z okužbo povezani glomerulonefritis. Ta oblika glomerulonefritisa se od otroškega poinfekcijskega glomerulonefritisa v marsičem razlikuje. Pojavlja se sporadično, povezan je z okužbami različnih lokalizacij (zgornja dihala, koža, pljuča, srce, ustna votlina in zobje, sečila), povzroča kronično ledvično bolezen in celo končno ledvično odpoved. Za potrditev bolezni je odločilna patohistološka analiza ledvične biopsije.

Epidemiologija. Incidenca z okužbo povezanega glomerulonefritisa se je v zadnjih desetletjih zmanjšala tako pri otrocih kot tudi pri odraslih, kar gre v veliki meri pripisati izboljšanju življenjskih pogojev, zgodnejši in učinkovitejši uporabi antibiotikov in še drugim dejavnikom. Carapetis, 2005 (Nasr in sod. 2013) je v analizi 11 populacijskih raziskav, opravljenih med letoma 1988 in 2000, ocenil incidenco z okužbo povezanega glomerulonefritisa pri odraslih na dveh v razvijajočih se državah oz. 0,3 primera na 100.000 bolniških let v razvitih državah. Pri otrocih je bila ocenjena incidenca večja, in sicer 24,3 oziroma 6 primerov na 100.000 bolniških let. Prava incidenca te bolezni je nedvomno večja, saj v epidemioloških raziskavah niso bili zajeti primeri s subkliničnim potekom, ki je vsaj 4-krat pogostejši od klinično prepoznavne bolezni. Incidenca te bolezni, naključno odkrite pri ledvični biopsiji, je v razvitih državah 0,6–4,6 %, kar je manj kot incidenca najpogostejših primarnih glome-

rulonefritisov. Pomembno se je povečal delež starostnikov (po zadnjih poročilih z manj kot 6 % pred štirimi desetletji na 34 % v zadnjem desetletju).

Patogeneza. Natančne patogeneze tega glomerulonefritisa še ne poznamo. O nastanku imunske glomerulne okvare kot posledice bakterijske okužbe obstaja več hipotez. Domnevni nefritogeni bakterijski antigeni naj bi povzročili glomerulno okvaro na več načinov:

- s pasivnim »ujetjem« imunskih kompleksov bakterijskega antigena in protiteles v glomerulne kapilarne zanke, kjer kot subendotelni ali mezangijski depoziti aktivirajo alternativno in klasično pot aktivacije komplementa (ta mehanizem se zdi najverjetnejši ob kronični bakteriemiji pri šantnem glomerulonefritisu ali glomerulonefritisu, nastalem ob endokarditisu, kjer pogosto lahko dokažemo cirkulirajoče imunske komplekse (IK), spremljajočo krio-globulinemijo ali pozitivni revmatoidni faktor);
- s tvorbo imunskih kompleksov in situ v ledvičnih telescih, kjer se protitelesa vežejo na vsajene kationske bakterijske antigene (ta hipoteza se zdi sprejemljiva, ker kationski antigeni lažje prehajajo GBM in se vežejo na anionska mesta, najraje v subepitelijskih predelih kot cirkulirajoči IK, in tu tvorijo grbaste depozite (»humpe«), patohistološko značilnost tega glomerulonefritisa), ali z vezavo protiteles na intrinzične glomerularne antigene zaradi »molekularne mimikrije« (nefritogeni soj streptokoka M12 lahko navzkrižno reagira z nekaterimi glomerularnimi komponentami in podobno se monoklonsko protitelo proti streptokoknemu eksotoksinu veže na ledvične endotelijske celice) in odlaganjem imunskih kompleksov subepitelno, kjer povzročijo aktivacijo alternativne poti komplementa;
- z glomerularnim odlaganjem cirkulirajočih kationskih bakterijskih antigenov brez imunoglobulinov, ki naj bi domnevno aktivirali plazmin v mezangiju in GBM in posredno tudi aktivirali komplement po lectin-mananski poti. Katerakoli kombinacija domnevnih mehanizmov lahko deluje tudi istočasno. Nasledek aktivacije komplementa je nastanek kemotaktičnih

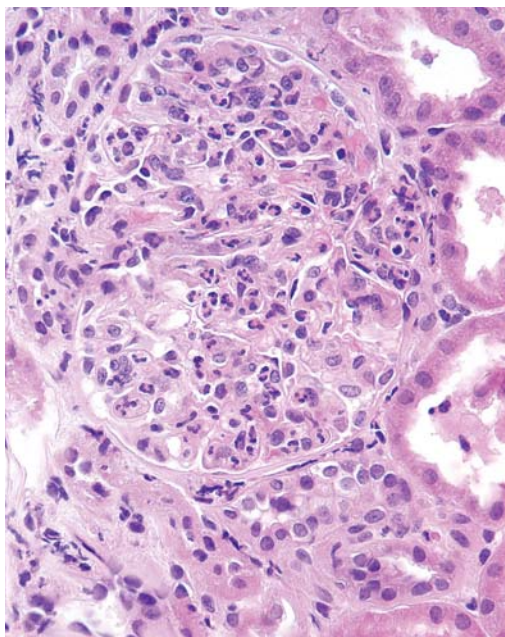
frakcij C3a in C5a in rekrutacija nevtrofilnih granulocitov in monocitov. Na ta način pride do z levkociti posredovane okvare ledvičnega telesa. Aktivirani plazmin prek aktivacije metaloproteaz lokalno razgrajuje GBM in pospešuje vnetje.

Med streptokoknimi antigeni, odgovornimi za nastanek poststreptokoknega glomerulonefritisa, sta trenutno kot največja kandidata sprejeta z nefritisom povezan plazminski receptor (angl.: nephritis-associated plasmin receptor (NAPlr), za katerega se je pokazalo, da je v bistvu glicer-aldehid-3-fosfat dehidrogenaza (GAPDH), in z membrano streptokoka povezani receptor oz. pirogeni eksotoksin B (SpeB). GAPDH reagira s plazminom ali plazminogenom ter metaloprote-inazami, ki okvarijo GBM, s čimer se odstrani negativni naboj, kar omogoča prehajanje antigena in imunskih kompleksov skozi GBM. SpeB lahko tkivo okvarja neposredno, najverjetneje tako, da se veže na glavni histokompatibilnostni kompleks na antigen predstavitevni celicah, kar povzroči proliferacijo in aktivacijo limfocitov T. Aktivacija sproži nastanek citokinov, ki sprožijo nastanek protiteles in in situ tvorbo imunskih kompleksov. Oba antigena lahko aktivirata alternativno pot komplementa (GAPDH v cirkulaciji, SpeB v glomerulih). Pri večini bolnikov s poststreptokoknim glomerulonefritisom lahko v serumu dokažemo protitelesa proti omenjenima antigenoma. SpeB so našli tudi v »humpih«.

Antigeni drugih bakterijskih povzročiteljev do sedaj niso bili dovolj raziskani. Pri okužbi z MRSA in klamidijo naj bi bili v patogenezo z okužbo povezanega glomerulonefritisa vpleteni superantigeni. Pri bolnikih z MRSA so našli velike koncentracije IgA-IgG IK, poliklonsko povečanje IgG in IgA v serumu. Ključni nefritogeni antigen naj bi bil stafilokokni enterotoksin, ki deluje kot superantigen. Superantigeni se namreč vežejo neposredno na HLA II molekule na antigen predstavitevni celicah. Pride do intenzivne aktivacije T limfocitov in tvorbe velikih količin provnetnih citokinov. Verjetno so za nastanek glomerulonefritisa odgovorni tudi drugi stafilokokni antigeni, saj koagulaza negativni stafilokok ne tvori enterotoksina.

Genetska dovzetnost gostitelja ali nenormalnosti v alternativni poti komplementa lahko dodatno pripomorejo k nastanku glomerulne okvare.

Patološke značilnosti. Svetlobnomikroskopske značilnosti. Najpogostejši patohistološki vzorec je difuzni endokapilarni proliferacijski (slika 8) in eksudativni glomerulonefritis (od 2/3 do 3/4 primerov).



Slika 8. Difuzni proliferativni endokapilarni poinfekcijski glomerulonefritis pri svetlobnomikroskopski preiskavi. Vir: *Inštitut za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani.*

Fokalni endokapilarni proliferacijski ali mezangioproliferacijski glomerulonefritis običajno predstavlja lažjo obliko bolezni ali že fazo popravljanja. Polmesečasti glomerulonefritis z več kot 50 % polmesecev se pojavlja redko, do 5 %. Polmesece v manj kot 20 % lahko sicer najdemo pri okoli petini bolnikov s to boleznijo. Fokalni polmesečasti glomerulonefritis pogosto spremlja z okužbo povezani glomerulonefritis pri endokarditisu in redki šantni glomerulonefritis (povezan z okužbo ventrikuloatrialnih šantov). Najredkeje, v okoli 2 %, se pojavlja membranoproliferacijski glomerulonefritis. Ta je sicer najpogostejša oblika pri šantnem glomerulonefritisu.

Zaradi spremljajočih bolezni (hipertenzije, sladkorne bolezni itd.) lahko v biopsijskem vzorcu pogosto najdemo še glomerulosklerozo, intersticijsko fibrozo s tubulno atrofijo ali brez nje, arterio- in arteriolohialinozo, česar pri otrocih s to boleznijo praktično ne vidimo.

Imunofluorescenčne značilnosti. Tipično je dominantno obarvanje s C3 pri vseh bolnikih, z IgG (62 %) in IgM (76 %) pa pri večini. IgG prevladuje pri poststreptokoknem glomerulonefritisu, IgM pa pri šantnem glomerulonefritisu. Pri večini bolnikov so depoziti grobi, granularni mezangijski in v steni kapilar in spominjajo na zvezdnato nebo. Ta slika je značilna predvsem za zgodnje obdobje (prvi mesec) bolezni. Manj pogosto so depoziti lokalizirani predvsem v steni kapilar (ogričast vzorec) ali v mezangiju (mezangijski vzorec). Pri z okužbo povezanim glomerulonefritisu v poteku bakterijskega endokarditisa je IF-slika podobna imunsko bornemu glomerulonefritisu, redko pa najdemo »full house« depozite, podobno kot pri lusknem glomerulonefritisu.

Elektronskomikroskopske značilnosti. Ključna sprememba so grbasti subepitelijski depoziti (»humpi«, IF C3 in IgG). Pri odraslem niso tako redki drobni EM-depoziti v mezangiju, subendotelno ali tudi intramembransko.

Klinične značilnosti. Najpogostejše mesto okužbe pri odraslem, ki ima z okužbo povezani glomerulonefritis, so zgornja dihalna pri mlajših in koža pri starostnikih in bolnikih s sladkorno boleznijo. Pri starostnikih je pomembna lokalizacija okužbe tudi pljuča in sečila. Med kožnim okužbami je najpogostejši celulitis. Okužbe ran, kožni abscesi ali okužbe i.v. katetrov so redkeje povezane z nastankom z okužbo povezanega glomerulonefritisa. Inkubacijska doba pri okužbah zgornjih dihal je običajno okrog 2 tedna, pri okužbah kože lahko tudi več tednov. Ker pri odraslih okužba pogosto ob pojavu glomerulonefritisa še traja, je interval med začetkom okužbe in pojavom glomerulonefritisa nejasen in zabit. V večini poročil o tej bolezni v strokovni literaturi prevladujejo moški; od 1,4:1 do 3:1. Med povzročitelji je v razvitih državah postal stafilokok enako pogost kot streptokok. Pri sta-

robnikov je stafilokok celo 3-krat pogostejši. Sladkorna bolezen predstavlja pomemben dodaten dejavnik tveganja. Med stafilokoki prevladuje *Staphylococcus aureus*, in to predvsem MRSA. Koagulaza negativni stafilokoki so redkeje povezani z nastankom z okužbo povezanega glomerulonefritisa. Po Gramu negativne bakterije naj bi bile odgovorne za okoli 10 % z okužbo povezanih glomerulonefritisov. Med po Gramu negativnimi bakterijami je najpogostejši povzročitelj *Echerichia coli*, sledijo ji *Yersinia*, *Pseudomonas* in *Hemophilus*. Predvsem pri alkoholikih se lahko hkrati srečamo z okužbami na več lokacijah in z različnimi povzročitelji. Pri manjšini bolnikov okužba v času pojava glomerulonefritisa ni več klinično očitna. Pri nekaterih bolnikih s klinično jasno izraženo okužbo so kužnine lahko negativne, običajno zato, ker že prejemajo antibiotik.

Klinična predstavitev glomerulonefritisa je akutni nefritični sindrom, ki je podrobneje predstavljen v poglavju o prepoznavanju glomerulonefritisov. Najpogosteje se bolezen pojavlja kot blag subklinično potekajoč glomerulonefritis, ki se kaže samo z mikroskopsko hematurijo in blago proteinurijo (<1 g/dan) ter prehodno znižanim komplementom. Bolezen lahko spregledamo, če med okužbo ali po njej ne pregledamo seča. To je tudi razlog, da bolezen pogosto sploh ne odkrijemo. Ugotovili so, da je ta predstavitev kar 19-krat pogostejša kot klinično zaznavne oblike. Pri simptomatskih bolnikih se pri vseh pojavi makroskopska (okoli 20–50 %) ali mikroskopska hematurija, z eritrocitnimi cilindri ali brez njih, pri večini tudi proteinurija, ki je lahko blaga, manj kot 1 g/dan ali celo nefrotska (nefrotski sindrom se pri odraslih lahko pojavi celo četrtini primerov). Povečan krvni tlak ima ob predstavitvi bolezni 60–84 % bolnikov; arterijska hipertenzija je pogostejša pri starostnikih. Otekline se pojavijo pri okoli dveh tretjinah bolnikov. Predvsem pri starejših se zaradi retiniranja tekočine lahko pojavi tudi akutno kongestivno srčno popuščanje. Levkociturija je prisotna v seču pri več kot polovici primerov. Pri večini odraslih bolnikov je ob predstavitvi z okužbo povezanega glomerulonefritisa povečana tudi koncentracija kreatinina (v eni od raziskav sta

imeli kar 2/3 starostnikov maksimalno koncentracijo kreatinina večjo kot 350 $\mu\text{mol/l}$). Med zunajledvičnimi manifestacijami velja opozoriti na pojav purpure. Z okužbo povezani glomerulonefritis, ki ga povzroča stafilokok, lahko klinično posnema vaskulitis IgA.

Hipokomplementemija se pojavlja pri 35–80 % primerov z okužbo povezanega glomerulonefritisa. Večinoma je zmanjšana koncentracija C3 z normalno koncentracijo C4. Pri nekaterih bolnikih lahko ugotovimo zmanjšanje koncentracije C4 ali pa obeh. Zmanjšanje komplementa se pri večini normalizira v dveh mesecih. Izjemo predstavljajo bolniki z vztrajajočo okužbo. Pri bolnikih s t.i. šantnim glomerulonefritsom, pri bolnikih z okužbo povezanim glomerulonefritsom kot posledico z endokarditisom ali pri IgA-dominantni obliki z okužbo povezanega glomerulonefritisa, običajno povezanega z okužbo intravenskih katetrov, lahko ugotovimo krioglobulinemijo. Pri okoli 8 % primerov je lahko pozitiven test na ANCA. Pri bolnikih z endokarditisom in z okužbo povezanim glomerulonefritsom je test lahko pozitiven v 25 % in povezan s polmesečastim in nekrozantnim glomerulonefritsom. Najtežja klinična slika hitro napredujočega glomerulonefritisa z relativno pogosto anurijo se pojavi pri okoli 5 % bolnikov. Najpogosteje je povezan s streptokokno okužbo.

Diagnostični kriteriji. Ker noben od kliničnih in patoloških kriterijev ni povsem značilen, je za dokončno diagnozo najprimerneje uporabiti kombinacijo kriterijev. Po mnenju nekaterih naj bi za diagnozo zadostovali vsaj trije od naštetih kriterijev:

- klinični ali laboratorijski dokaz okužbe neposredno pred pojavom glomerulonefritisa,
- zmanjšanje koncentracije serumskega komplementa,
- endokapilarni proliferacijski in eksudacijski glomerulonefritis,
- C3 dominantno ali kodominantno obarvanje pri imunofluorescenci ter »humpi« v subepitelijskem prostoru pri elektronskomikroskopski preiskavi.

Za ledvično biopsijo se odločimo le v primeru hude klinične slike, običajno pri sliki hitro na-

predujočega glomerulonefritisa z naglim slabšanjem ledvičnega delovanja ter pri neobičajnem kliničnem poteku, kot so nefrotska proteinurija, če ni izboljšanja bolezni v od 2 do 3 tednih, ali v primeru več tednov znižane komplementne komponente C3 (sumljivo za lupusni glomerulonefritis).

Zdravljenje. Zdravljenje je običajno simptomatsko. Z okužbo povezani glomerulonefritis običajno spontano izzveni. Potrebno je antibiotično zdravljenje okužbe, vendar to pri večini okužb nima učinka na potek glomerulonefritisa. Bolnike z akutnim poststreptokoknim glomerulonefritsom je treba zdraviti tako, kakor da imajo aktivno streptokokno okužbo. Med epidemijo streptokokne okužbe je pri ožjih družinskih članih bolnikov smiselna antibiotična profilaksa s penicilinom. Hipervolemijo zdravimo s furosemidom. Arterijska hipertenzija se običajno dobro odzove na kalcijeve antagoniste. Zaviralci ACE in zaviralci receptorjev beta so običajno slabše učinkoviti, ker je reninska aktivnost pri teh bolnikih pogosto zmanjšana.

Pri nekaterih okužbah, kot so okužba s *Staphylococcus aureus*, brucelozi in shistomiazii, bolezen lahko napreduje kljub odstranitvi povzročitelja. V teh primerih nekateri priporočajo zdravljenje s kortikosteroidi in citotoksičnimi zdravili. Zdravljenje s kortikosteroidi v kombinaciji z drugimi imunosupresivi je smiselno tudi pri bolnikih s klinično sliko hitro napredujočega glomerulonefritisa in potrjenega polmesečastega glomerulonefritisa, če v dveh tednih ni nikakršnega izboljšanja. Prognoza pri tej obliki je boljša kot pri drugih vzrokih hitro napredujočega glomerulonefritisa.

Pri bolnikih, ki razvijejo glomerulonefritis zaradi endokarditisa, sepse ali visceralnih abscesov, je potrebno zdravljenje okužbe, kar privede tudi do ozdravitve glomerulonefritisa. Tudi pri šantnem nefritisu je potrebno antibiotično zdravljenje, ki ga običajno kombiniramo vsaj s prehodno odstranitvijo okuženega šanta.

Prognoza. Pri otrocih in pri epidemičnih oblikah je prognoza odlična in se bolezen umiri brez večjih posledic v šesti tednih, čeprav lahko nenormalnosti v seču (eritrociturija, proteinurija)

ugotavljamo še 1 do 2 leti. Nadomestno zdravljenje z dializo potrebuje manj kot 1 % bolnikov s prebolelim akutnim poststreptokoknim glomerulonefritsom v otroštvu.

Pri odraslih je akutno poslabšanje ledvičnega delovanja prisotno v 60-70 %. Kar v 40 % lahko sočasno ugotovimo tudi kongestivno srčno popuščanje. V 20 % je prisotna nefrotska proteinurija. Zelo velika je tudi zgodnja umrljivost (25 %). Pri odraslih ali pri sporadičnih primerih lahko po izvenenju akutne faze v 4 do 13 % vztrajajo proteinurija, povečan krvni tlak in zmanjšano ledvično delovanje. Prognoza subklinično potekajočega akutnega poinfekcijskega glomerulonefritisa je zelo dobra. Ugodni prognostični kazalniki z okužbo povezanega glomerulonefritisa so okužba zgornjih dihal kot vzrok glomerulonefritisa, proteinurija manj kot 1,5 g na dan in mezangioproliferacijski glomerulonefritis v biopsijskem vzorcu. Predstavitev bolezni z nefrotskim sindromom, serumski kreatinin več kot 250 $\mu\text{mol/l}$ in prisotnost polmesecev ter intersticijske fibroze v ledvični biopsiji prav tako napovedujejo neugodno prognozo. Neugodni prognostični dejavniki so tudi alkoholizem, jetrna ciroza ali slabša prehranjenost.

Napredujoča kronična ledvična bolezen se pojavlja najpogosteje pri starejših bolnikih z izraženo nefrotsko proteinurijo. Pri več kot dveh tretjinah teh bolnikov lahko ugotovimo zmanjšano ledvično delovanje. Najslabšo dolgoročno prognozo so opisali pri kroničnih alkoholikih. Pri šantnem nefritisu ostajajo trajne nenormalnosti v seču pri okoli 20 % bolnikov, pri okoli 6 % pa nastopi ledvična odpoved.

Lupusni nefritis

Lupusni nefritis je pogosta in resna klinična manifestacija sistemskega lupusa eritematozusa (SLE). SLE je še vedno bolezen neznanega izvora, kjer avtoprotitelesa in nastali imunski kompleksi okvarjajo različne organe, med drugim tudi ledvice.

Epidemiologija. Incidenca in prevalenca lupusnega nefritisa sta odvisni od starosti, spola, geografskega področja, rase, uporabljenih diagnostičnih kriterijev in tudi od potrditvenih dia-

gnostičnih testov. Za SLE najpogosteje zbole-
vajo ljudje črne rase, ki živijo v mestnem okolju.
Desetkrat pogosteje se bolezen pojavlja pri žen-
skah. Vrh pojavljanja je med 15. in 45. letom sta-
rosti. Lupusni nefritis se pojavlja pri obeh spolih
enako pogosto. Potek je hujši pri otrocih in mo-
ških ter manj buren pri starejših bolnikih. Preva-
lenca SLE se po podatkih iz literature giblje med
4 in 250 bolniki na 100.000 oseb. Ledvično pri-
zadetost, ki se kaže z nenormalnostmi v seču ali
oslavljenim ledvičnim delovanjem, lahko pri ne-
selekcioniirani populaciji bolnikov s SLE ugotovimo
v 25–60 %. Ob odkritju bolezni ima
ledvično prizadetost 30–50 % bolnikov s SLE.

Patogeneza. Glavna značilnost prizadetosti glo-
merulov pri lupusnem nefritisu je odlaganje cir-
kulirajočih imunskih kompleksov in situ in nastajanje
novih. Še vedno ni pojasnjeno, kako pri nastajanju
imunskih kompleksov sodelujejo posamezna avtoprotitelesa,
kot so protitelesa proti dvovijačni DNK ali prot antigenu Sm, C1q
ter druga. Pri proliferacijskem lupusnem glomeru-
lonefritisu so potrdili vpletenost DNK in visokoafinitetnih
protiteles, ki fiksirajo komplement. Načelno je sprejeto,
da naj bi mezangijski in subendotelijski depoziti izvirali
iz cirkulirajočih imunskih kompleksov, subepitelijski pa
naj bi nastajali in situ. Odlaganje imunskih kompleksov
znotraj ledvičnega telesca naj bi povzročilo aktivacijo
komplementa in posledično aktivacijo prokoagulacijskih
dejavnikov, levkocitno infiltracijo s sproščanjem proteolitičnih
encimov, aktivacijo citokinov, povezano s celično proliferacijo
in nastajanjem matriksa. Pri bolnikih s sočasnimi
antifosfolipidnim sindromom se zaradi aktivacije
koagulacije in znotrajglomerulne hipertenzije ledvično
telesce še dodatno okvari.

Patologija. Čeprav lahko lupusni nefritis prizade-
ne katerikoli del ledvičnega parenhima, so spremembe
ledvičnega telesca najbolj preučene in tudi najbolj korelirajo
s klinično predstavitvijo, potekom bolezni in zdravljenjem.
Tubulointersticijska prizadetost je pogosta z depoziti ali
brez njih. V ledvičnih žilah lahko ugotovimo indolentne
žilne depozite, lahko pa fibrinoidno nekrozo ali kapilarne
trombe. Glomerulne spre-

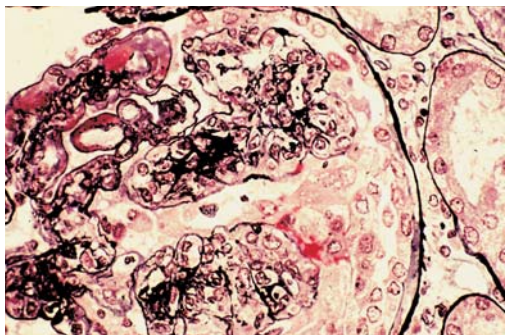
membe se v poteku bolezni pogosto spreminjajo.

Mnogo let je bila v uporabi razvrstitev lupusnega
nefritisa, ki so jo leta 1982 pripravili pod okriljem
WHO in jo revidirali leta 1995. Ker je bilo v tej
klasifikaciji veliko nejasnosti in nekonsistentnosti,
so pod okriljem »International Society of Nephrology
(ISN)« in »Renal Pathology Society (RPS)« oblikovali
novo klasifikacijo lupusnega nefritisa ISN/RPS, ki je
stopila v veljavo maja 2004. V tej klasifikaciji je
lupusni nefritis razdeljen v 6 razredov:

- I. razred označuje normalne glomerule pri svetlobni
mikroskopiji s prisotnimi mezangijskimi depoziti pri
imunofluorescenčni preiskavi;
- II. razred, mezangioproliferacijski lupusni nefritis,
je definiran z mezangijsko hipercelularnostjo in
mezangijskimi depoziti;
- III. razred predstavlja fokalni lupusni nefritis, ki ga
označujejo bodisi fokalni segmentni ali globalni
endokapilarni ali ekstrakapilarni glomerulonefritis,
ki prizadane manj kot 50 % glomerulov, zajetih v
vzorcu. Posebej kot podrazred so opredeljene aktivne
lezije (A, glomerularna hipercelularnost, karioreksa ali
fibrinoidna nekroza, celični polmeseci, hialini ali
fibrinski trombi v glomerulnih zankah, »wire loops«;
sem spada tudi tubulointersticijski nefritis ali celični
infiltrati), kronične lezije (C, glomerulna skleroza,
segmentna ali globalna, fibrozni polmeseci; sem sta
uvrščeni tudi tubulna atrofija in intersticijska fibroza)
ali kombinacija aktivnih in kroničnih lezij (podrazred
A/C);
- v IV. razred je uvrščen difuzni lupusni nefritis. Ima
enake značilnosti kot fokalni, le da je prizadetih več
kot 50 % glomerulov v vzorcu. Enako so oblikovani
tudi podrazredi. Pomembna razlika je le v tem, da so
posebej ločene segmentne spremembe od globalnih
(difuzni segmentni (S) oziroma difuzni globalni (G)
nefritis z aktivnimi (A) lezijami, aktivnimi in
kroničnimi lezijami (A/C) ali kroničnimi lezijami (C);
- V. razred je opredeljen kot membranski lupusni
nefritis. Ta je redko povsem čist in se pogosto prepleta
z enim od predhodnih oblik;

- VI razred predstavlja napredovali sklerozantni lupusni nefritis z ≥ 90 % skleroziranih glomerulov brez vidnih aktivnih lezij.

Obilni subendotelni depoziti povzročajo značilen videz kapilarnih zank, ki zadebelene spominjajo na žičnate zanke, ki jih uporabljamo v mikrobiologiji (»wire loops«). Pri diagnostični opredelitvi je pomembna tudi imunofluorescenčna preiskava, ki prikaže depozite IgG, IgA, IgM, C1q in C3, značilno sliko, imenovano tudi »full house«. Izrazita pozitivna reakcija na C1q je za to bolezen še posebno značilna. Značilno patohistološko sliko endokapilarnega in zunajkapilarnega polmesečastega lupusnega nefritisa prikazuje slika 9.



Slika 9. Proliferacijski lupusni glomerulonefritis. Vir: *Inštitut za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani.*

Klinična predstavitev. Ledvična prizadetost se kaže s proteinurijo pri vseh bolnikih z lupusnim nefritisom. Nefrotski sindrom se pojavi pri 45–65 % primerov. Mikroskopsko hematurijo lahko ugotovimo pri 80 % bolnikov, makroskopska hematurija pa je redka (1–2 %). Akutni nefritični sindrom dobro korelira s proliferacijskim lupusnim glomerulonefritisom. Zmanjšano ledvično delovanje se v poteku lupusnega glomerulonefritisa pojavi pri 40–80 % primerov. 10–20 % se kaže s sliko hitro napredujočega glomerulonefritisa. Redko, v 1–2 %, se bolezen kaže kot akutna ledvična okvara. Hipertenzijo ima 15–50 % bolnikov. Razmeroma pogosto lahko ugotovimo tudi motnje v delovanju tubulov, ki se kažejo kot tubulna acidoza s hipokaliemijo (tip 1) ali s hiperkaliemijo (tip 4).

Klinična predstavitev in laboratorijske nenormalnosti v veliki meri odražajo intenzivnost in obsežnost patomorfoloških sprememb, zato je klinično-patohistološka korelacija pri lupusnem nefritisu zelo pomembna. Bolniki z lupusnim nefritisom razreda I po navadi klinično nimajo znakov ledvične bolezni. Pri bolnikih z mezangio-proliferacijskim lupusnim nefritisom (pojavlja se v 10–20 % primerov) pogosto ugotovimo zmanjšano koncentracijo komplemента in povečan titer protiteles proti dvovijačni DNK; urinski sediment je običajno neaktiven, proteinurija običajno ne presega 1g/dan, ledvično delovanje je normalno. Če se glomerulonefritis ne transformira, imajo bolniki z lupusnim nefritisom razreda I in II odlično prognozo. Izjemo predstavljajo le tisti bolniki, pri katerih se pojavi glomerulonefritis z minimalnimi glomerulnimi spremembami (nekateri jo imenujejo tudi lupusna podocitopatija), ki se klinično predstavi kot nenadno nastali nefrotski sindrom. Pri svetlobnomikroskopski preiskavi so vidne spremembe značilne za lupusni nefritis razred I ali II; elektronskomikroskopsko vidimo difuzno zlitje nožic podocitov.

Pri bolnikih z lupusnim nefritisom III. razreda (dokažemo ga pri 30–40 % bolnikov), predvsem s podrazredoma A ali A/C, pogosto ugotovimo mikroskopsko hematurijo s proteinurijo, hipertenzijo in zmanjšane vrednosti komplementnih komponent. Pri 1/4 do 1/3 primerov se lahko pojavi nefrotski sindrom. Pri bolnikih s podrazredom III C pogosto najdemo že oslABLJENO ledvično delovanje, hipertenzijo, urinski sediment je neaktiven. Pri bolnikih, kjer je delež s proliferacijskimi spremembami razmeroma majhen (< 5 %), je prognoza dobra, saj se dobro odzovejo na zdravljenje in pri manj kot 5 % se v petih letih po odkritju pojavi napredujoča ledvična bolezn. Drugi bolniki imajo podobno prognozo kot bolniki z difuznim lupusnim nefritisom.

Difuzni lupusni nefritis je najpogostejša (40–60 %) in s kliničnega vidika verjetno najpomembnejša klinična predstavitev ledvične prizadetosti v sklopu SLE. Pri bolnikih s prevladujočimi aktivnimi lezijami (IV A) se bolezen lahko poja-

vi kot akutni nefritični sindrom, nefrotski sindroma ali sindrom hitro napredujočega glomerulonefritisa. Pri večini ugotovimo zmanjšanje komplementnih komponent in povečan titer protiteles proti dvovijačni DNK. Hipertenzija je pri teh bolnikih prav tako pogosta. Prognoza pri tej obliki lpusnega glomerulonefritisa je najslabša, čeprav naj bi med posameznimi podrazredi obstajale določene razlike. Vsekakor so za potek in izid bolezni pomembne patomorfološke spremembe ob odkritju bolezni. Pomembni naj bi bili tudi drugi dejavniki, predvsem rasni in socioekonomski.

Pri membranskem lpusnem nefritisu, ki ga ugotovimo pri 10–15 % bolnikov, je nefrotski sindrom glavna klinična predstavitev. Kljub temu ima lahko v času biopsije do 40 % bolnikov proteinurijo, manjšo od nefrotske, in med njimi do 20 % celo manjšo kot 1 g/dan. Druge nenormalnosti v seču so manj izražene in tudi serološka aktivnost SLE pri teh bolnikih ni zelo izrazita. Pri bolnikih iz te skupine se pogosto pojavijo tromboembolični zapleti. Desetletno ledvično preživetje je 75–85 %.

Zdravljenje. Zdravljenje je sestavljeno iz začetnega indukcijskega in vzdrževalnega zdravljenja. Osnovno indukcijsko zdravljenje, s katerim želimo obvladati in umiriti tako ledvične kot zunajledvične manifestacije bolezni in doseči imunološko in klinično remisijo, še vedno temelji na začetnem 1–3-dnevnom pulzu metilprednisolona (v naši ustanovi 500–1000 mg), ki mu sledi nadaljevanje s peroralno odmerjenim metilprednisolonom (0,8 mg/kg telesne teže) za 4–6 tednov s postopnim zmanjševanjem odmerka do vzdrževalnega v naslednjih šestih mesecih. Sočasno z metilprednisolonom poteka zdravljenje s ciklofosfamidom v obliki enomesečnih intravenskih pulzov (500–1000 mg v naši ustanovi), dokler ne dosežemo remisije. Enako učinkovito je tudi zdravljenje, ki so ga uporabili v »Euro-Lupus Nephritis Trial«, kjer je bil kumulativni odmerek ciklofosfamida zgolj 3 g (6 pulzov po 500 mg, apliciranih vsakih 14 dni). Zgodnje zmanjšanje proteinurije na < 1g/dan ali na manj kot 75 % izhodne proteinurije je bil dober prognostični kazalnik. V »Euro-Lupus Nep-

hritis Trial« so dosegli remisijo v 71 % primerov, imeli pa so pogoste relapse (27 %, vzdrževalno zdravljenje z azatioprinom). Pri naši manjši skupini bolnikov smo dosegli remisijo v 92 %, bolezen pa se je ponovila pri 7,2 % bolnikov.

Mikofenolat mofetil se je v več randomiziranih nadziranih raziskavah, kjer so primerjali učinkovitost in varnost mikofenolat mofetila v primerjavi s ciklofosfamidom v indukcijskem zdravljenju proliferacijskega lpusnega nefritisa, izkazal za enakovrednega v učinkovitosti doseganja remisije z manj toksičnimi učinki kot ciklofosfamid. Zaradi tega ga predvsem v ZDA priporočajo kot zdravilo prvega izbora za zdravljenje indukcije, v Evropi pa so še nekoliko zadržani. Še vedno menijo, da je mikofenolat mofetil ustrezna zamenjava za ciklofosfamid, kadar nanj ni dobrega odziva, če ga bolniki ne prenašajo, če so že izpostavljeni visokemu kumulativnemu odmerku ciklofosfamida ali pri mlajših ženskah, ki nameravajo zanositi. Neposredno pred spočetjem in v času nosečnosti je treba zdravljenje z mikofenolat mofetilom prekiniti.

Indukcijsko zdravljenje vedno spremljajo tudi neimunološki ukrepi, kot so: uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II in drugih antihipertenzivnih zdravil, s katerimi želimo normalizirati krvni tlak in zmanjšati proteinurijo. Pomembni ukrepi so tudi profilaktična zaščita kosti zaradi zdravljenja z glukokortikoidi ter primarna in sekundarna preventiva srčno-žilnih bolezni (statini!).

Učinke zdravljenja spremljamo z rednim merjenjem proteinurije, ocenjevanjem aktivnosti glomerulonefritisa s pomočjo ocenjevanja števila celic (eritrocitov in levkocitov) in cilindrov v sedimentu. Z dodatnim določanjem nekaterih proteinov in encimov v seču še natančneje spremljamo aktivnost glomerulne bolezni. Seveda je pomembno tudi redno spremljanje ledvičnega delovanja. Izboljšanje (povečanje ocenjene glomerulne filtracije za več kot 25 %) ali normalizacija ledvičnega delovanja (serumska koncentracija kreatinina < 125 $\mu\text{mol/l}$), zmanjšanje proteinurije (pod 1,0 g/dan) ali njeno izginotje, zmanjšanje (do 5 eritrocitov v sedimentu) ali izginotje eritrocitov v seču so parametri, s kateri-

mi ob seroloških kazalnikih (protitelesa proti dvovijačni DNK, komplementni komponenti C3 in C4) ocenimo, ali je zdravljenje privedlo do delne ali popolne remisije. Z zgoraj opisanim zdravljenjem lahko dosežemo delno ali popolno remisijo v okoli 70 %.

Ker se lahko pomembno vzplamtenje (»flare«) bolezni pojavi v približno 50 %, je zelo pomembno tudi vzdrževalno zdravljenje. Z njim lahko začnemo že po treh mesecih, ko pri večini dosežemo pomembno umiritev akutne bolezni. Po šestih mesecih lahko pri tistih, ki odgovorijo na indukcijsko zdravljenje, ugotovimo normalizacijo imunoloških kazalnikov, pomembno izboljšanje ledvičnega delovanja ter zmanjšanje proteinurije in eritrociturije. Vztrajna proteinurija in blaga eritrociturija ob koncu indukcijskega zdravljenja nista tako redki in ne pomenita aktivne bolezni.

Kortikosteroidi predstavljajo osnovo vzdrževalnega zdravljenja. Ti so vključeni v vse do sedaj objavljene sheme vzdrževalnega zdravljenja. Odmerek naj bi bil čim manjši, vendar še v imunosupresivnem območju (npr. metilprednisonol 0,08 mg/kg telesne teže v naši ustanovi). Odmerjanje je lahko vsakodnevno ali kot dvojni odmerek na dva dni. Azatioprin v odmerku 1–2,5 mg/kg telesne teže se je izkazal kot varno in dobro imunosupresijsko zdravilo v tem obdobju. Podobne rezultate so v nekaterih raziskavah dosegli tudi z MMF (odmerki 1000–1500 mg/dan). Tudi tu si avtorji niso povsem enotni, kateremu zdravilu dati prednost. V raziskavi MAINTAIN, v katero so bili vključeni isti bolniki kot v raziskavo »Euro-Lupus Nephritis Trial«, niso dokazali prednosti mikofenolat mofetila pred azatioprinom glede pogostosti ponovnih vzplamtenj nefritisa, časa do pojava vzplamtenja, podvojitve serumske koncentracije kreatinina in infekcijskih zapletov. Levkopenija in trombocitopenija sta bili pogostejši med zdravljenjem z azatioprinom. V drugi raziskavi, ALMS, je bil mikofenolat mofetil v odmerku 2 g/dan superioren v primerjavi z azatioprinom pri doseganju primarnega cilja raziskave. Ciklosporin naj bi bil pri belcih v vzdrževalnem zdravljenju enako uspešen kot azatioprin. Ciklosporin v kombinaciji s kortikosteroidom

ima pomembnejšo vlogo pri indukciji in vzdrževanju remisije lususnega membranskega nefritisa. Povsem enakovredne rezultate so opisali tudi pri indukcijskem zdravljenju s pulzi ciklofosfamida ali peroralnem zdravljenju z mikofenolat mofetilom in kortikosteroidom v majhnem odmerku. Takšno zdravljenje velja le za bolnike s klinično izraženim nefrotskim sindromom. Pri nefrotski proteinuriji prihaja v poštev zgolj neimunološko zdravljenje z uporabo zaviralcev angiotenzinske konvertaze, antagonisti receptorjev angiotenzina II ali drugih antihipertenzivov. Ti bolniki seveda potrebujejo tudi drugo podporno zdravljenje.

Čeprav o dolžini trajanja vzdrževalnega zdravljenja ni enotnih stališč, večina pomembnih centrov zagovarja, da je pri stabilni remisiji pri mnogih bolnikih možno z njim prenehati po petih letih.

Prognoza. Preživetje bolnikov je v zadnjem desetletju odlično in dosega 95–100 %. Za odtenek slabše je pri difuznem lususnem nefritisu, kjer je preživetje 90–95 %. Končna ledvična odpoved se razvije pri 8–15 % primerov. Lususni nefritis je vzrok za končno ledvično odpoved le pri 1–2 % vseh bolnikov s končno ledvično odpovedjo. Smrt je bila nekdaj najpogostejše posledica fatalnih okužb, danes pa se vse pogostejše srečujemo z drugačnim, poznimi zapleti SLE, ki so največkrat povezani z aterosklerozo. Več kot polovica smrti bolnikov s SLE je danes zaradi srčno-žilnih zapletov.

Presaditev ledvice bolnikom s SLE ne zahteva posebnih ukrepov. Pogosto je pri teh bolnikih lažno pozitiven navzkrižni preizkus (prisotnost antilimfocitnih protiteles). Imunosupresija je enaka kot pri bolnikih z drugimi ledvičnimi boleznimi. Presaditev je uspešnejša, če osnovna bolezen ni aktivna. Pri bolnikih s sekundarnim antifosfolipidnim sindromom je po presaditvi ledvice povečano tveganje za nastanek žilnih tromboz. Lususni nefritis se lahko ponovi po presaditvi v 1–30 % primerov in se lahko pojavi zgodaj, že nekaj dni po posegu ali šele več let po njem. V povprečju se bolezen ponovi po treh letih. Običajno je bolezen na presajeni ledvici precej manj agresivna, kot je bila na lastnih ledvicah.

Ponovitev bolezni je zelo redek vzrok odpovedi presadka v prvih 10. letih po presaditvi.

Glomerulonefritisi, povezani z neoplazmami

Za prepričljivo vzročno povezanost med neoplazmo in pojavom glomerulonefritisa mora biti izpolnjenih več pogojev:

- pojav glomerulonefritisa mora biti časovno povezan z maligno boleznijo;
- odstranitev tumorja ali remisija maligne bolezni spremlja tudi remisija glomerulne bolezni;
- ponovitev maligne bolezni ima za posledico tudi ponovitev glomerulonefritisa;
- dokaz tumorskega antigena in ustreznih protiteles v glomerulih.

Največkrat ne najdemo vseh pogojev sočasno. V pomoč nam je določitev tumorskih antigenov oziroma ustreznih protiteles v krvi in ledvičnemu tkivu. Glomerulna bolezen je lahko tudi posledica paraneoplastičnega procesa, povezana z zdravljenjem s kemoterapevtiki ali s presaditvijo krvotvornih matičnih celic. To je pomembno vedeti, saj se zdravljenje na ta način povzročenih glomerulnih bolezni razlikuje od zdravljenja primarnih glomerulonefritisov.

Glomerulonefritisi, povezani s karcinomi

Membranska nefropatija. Je najpogostejša glomerulna bolezen, ki se pojavlja v povezavi s karcinomi, in predstavlja približno 70 % vseh glomerulonefritisov, povezanih s karcinomi. Kot vzrok za membransko nefropatijo se maligna bolezen pojavlja v 5–10 %. Najpogosteje se membranska nefropatija pojavlja v povezavi s karcinomom pljuč in debelega črevesa, opisali pa so ga tudi v povezavi s karcinomom želodca, trebušne slinavke, prostate, dojke, ovarija, vratu maternice, endometrija, limfomi, akutno in kronično mieloično levkemijo, teratomom, Wilmsovim tumorjem, melanomom in drugimi kožnimi raki. Patogeneza ni poznana. Domnevajo, da naj bi se tumorski antigeni ujeli v glomerulih in tam sprožili nastanek protiteles s posledično aktivacijo komplemента in poškodbo epitelnih celic, a dopuščajo tudi druge razlage. Klinična posledica je pojav proteinurije ali nefrotskega sindroma. Na to možnost posumi-

mo, če se omenjeni nenormalnosti pojavita v prvih 12 mesecih po odkritju karcinoma. Dodatna dejavnika tveganja naj bi bila tudi starost več kot 65 let in kajenje več kot 20 cigaret na dan skozi daljše obdobje. Pri teh bolnikih so anti-PLA2R protitelesa običajno negativna.

Drugi glomerulonefritisi. Membranoproliferacijski glomerulonefritis so opisali v povezavi s karcinomom dojke, želodca, požiralnika, pljuč, ledvic, Wilmsovim tumorjem ter pri melanomu. Nefropatija IgA (pljuča, trebušna slinavka), zunajkapilarni, polmesečasti glomerulonefritis (pljuča, kolon, želodec, ledvica, prostata) ter drugi glomerulonefritisi so redko povezani s solidnimi tumorji. Morda velja kot zanimivost opisati povezanost med glomerulonefritsom z minimalnimi glomerulnimi spremembami in rakom sečnega mehurja ali pa povezanost sekundarne amiloidoze z rakom ledvic, sarkomom vranice ali gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji.

Glomerulonefritisi, povezani z limfomi

Glomerulonefritis z minimalnimi glomerulnimi spremembami glomerulov in fokalna segmentna glomeruloskleroza se pojavljata predvsem pri Hodgkinovem limfomu, zelo redko pri ne-Hodgkinovih limfomih. Glomerulonefritis z minimalnimi glomerulnimi spremembami glomerulov naj bi se pojavil pri okoli 1 % s Hodgkinovim limfomom. Včasih se glomerulonefritis pojavi celo več mesecev pred pojavom limfoma. Nastanek nefrotskega sindroma povezujejo z motnjo v delovanju limfocitov T. Redko se predvsem pri Hodgkinovem limfomu pojavi tudi sekundarna amiloidoza. Odzivnost na kortikosteroide je bistveno slabša kot pri idiopatskem nefrotskem sindromu z minimalnimi spremembami, zato je treba v primerih, ko limfom še ni poznan, diagnostiko usmeriti v iskanje te nenormalnosti. Pri Hodgkinovem limfomu so opisali tudi primere bolezni zaradi protiteles anti-GBM in nastanka AA amiloidoze.

Glomerulonefritisi, povezani z levkemijami

Najjasnejša je povezanost med kronično limfocitno levkemijo in nastankom membranoproliferacijskega glomerulonefritisa, redkeje pa se

pojavljajta glomerulonefritis z minimalnimi glomerulnimi spremembami ali fokalna segmentna glomeruloskleroza. Pri tej obliki levkemije so opisali tudi nastanek sekundarne amiloidoze. Pred kratkim so opisali tudi povezanost med monoklonsko imunoglobulinemijo neopredeljenega pomena ter membranoproliferacijskim glomerulonefritsom.

Glomerulne bolezni, povezane s timomom

Glomerulne nenormalnosti se pojavljajo pri okoli 2 % bolnikov s timomom. Izrazito prevladuje glomerulonefritis z minimalnimi glomerulnimi spremembami glomerulov. Nastanek povezujejo z motnjo v delovanju T-limfocitov.

Presaditev matičnih celic in glomerulne bolezni

Membranska nefropatija je najpogostejša glomerulna bolezen, ki se pojavlja pri bolnikih po presaditvi krvotvornih matičnih celic. Preostanek predstavlja glomerulonefritis z minimalnimi glomerulnimi spremembami glomerulov. Himerizem kostnega mozga darovalca in gostitelja in verjetno tudi morebitni preživeli limfociti gostitelja naj bi bili dejavniki tveganja za nastanek membranske nefropatije. Pojav glomerulonefritisa z minimalnimi glomerulnimi spremembami glomerulov naj bi dopuščal možnost ponovitve primarnega hematološkega raka. Reakcija presadka proti gostitelju naj bi bila prav tako pomemben dejavnik pri nastanku glomerulonefritisa po presaditvi krvotvornih matičnih celic. Membranska nefropatija in glomerulonefritis z minimalnimi glomerulnimi spremembami glomerulov se zelo pogosto pojavita več mesecev po ukinitvi imunosupresije. Nefrotski sindrom po alogenični presaditvi krvotvornih matičnih celic se lahko pojavi sočasno s pojavom kronične reakcije presadka proti gostitelju.

S kemoterapijo povezane glomerulne bolezni

Trombotična mikroangiopatija je pomemben zaplet zdravljenja nekaterih rakov. Kronična oblika povzroči membranoproliferacijskemu glomerulonefritisu podobno patomorfološko

lezijo, ki se klinično kaže kot proteinurija in arterijska hipertenzija ob drugih nenormalnostih, ki so značilne za ta sindrom (mikroangiopatična hemolitična anemija, trombocitopenija, povečana LDH in znižan haptoglobin). Te nenormalnosti se lahko pojavi po obsevanju ter zdravljenju z mitomicinom C ali gemcitabinom. Zdravljenje je simptomatsko. Zdravljenje s plazmaferozo je neučinkovito.

Zdravljenje z interferoni (alfa, beta in gama) lahko povzroči nastanek proteinurije, redkeje nefrotskega sindroma. Glomerulne spremembe so reverzibilne. Opisali so nastanek kolapsne oblike fokalne segmentne glomeruloskleroze. Opustitev zdravljenja z interferonom ter zdravljenje s kortikosteroidom je lahko uspešno pri večini. Poleg fokalne segmentne glomerulne skleroze se lahko pojavlja tudi glomerulonefritis z minimalnimi glomerulnimi spremembami glomerulov. Pri tej glomerulni bolezni je ob zgoraj navedenih ukrepih mogoče pričakovati še večji delež popolne remisije. Patogeneza z interferonom povzročene glomerulopatije ni povsem jasna. Domnevajo, da naj bi interferon z neposrednim delovanjem na podocyte okvaril njihovo presnovo in spremenil celično proliferacijo.

Tudi pogosto zdravljenje z bisfosfonati pri raka-vih bolnikih lahko povzroči glomerulne bolezni. Pamindronat povezujejo z nastankom kolapsne oblike fokalne segmentne glomeruloskleroze in glomerulonefritisa z minimalnimi glomerulnimi spremembami glomerulov. Nefrotoksičnost je lahko prehodna ali pa privede do nepopravljive kronične ledvične okvare in končne ledvične odpovedi.

Glomerulne bolezni se kažejo z različnimi kliničnimi sindromi. Brezsíptomne spremembe v seču so najpogostejša klinična predstavitev teh bolezni. Kljub navidezni benignosti lahko pomenijo začetek napredujoče bolezni, ki privede do končne ledvične odpovedi.

Nefropatija IgA je edini glomerulonefritis, ki se lahko predstavi z vsemi kliničnimi sindromi. Pri bolnikih, mlajših od 30 let, ki imajo proteinurijo < 2,0 g/dan, vedno izključite ortostat-sko proteinurijo.

Pri bolnikih z izolirano proteinurijo je potrebno redno spremljanje v ambulantni izbranega zdravnika ali specialista družinske medicine na 6 mesecev. Spremljati je treba gibanje krvnega tlaka, laboratorijsko pregledovati seč in ocenjevati ledvično delovanje.

Selektivnost proteinurije ni pomembna samo za ločevanje med glomerulno in tubulno proteinurijo, temveč ima pomembno prognostično napovedno vrednost.

Določanje komplementnih komponent je ena od osnovnih seroloških preiskav pri bolnikih z glomerulnimi boleznimi.

Čeprav je akutni poinfekcijski glomerulonefritis bolezen, ki večinoma ne pušča trajnih posledic, je treba bolnike, ki so preboleli to bolezen, vsaj nekaj let podrobneje nadzorovati (laboratorijski pregledi seča, spremljanje ledvičnega delovanja, merjenje krvnega tlaka).

Vsak bolnik s klinično sliko akutnega glomerulonefritisa in oslabilnim delovanjem ali s sliko hitro napredujočega glomerulonefritisa potrebuje takojšnjo napotitev k nefrologu ali napotitev v bolnišnico.

Pri pojavu nebolečih, simetričnih oteklina pri odraslih bolnikih vedno laboratorijsko preglejte tudi seč. Proteinurija 4, določena s testnim lističem, ali količnik 3 ali več pri določitvi albuminurije/kreatinin v enkratnem vzorcu seča lahko pomeni nefrotsko proteinurijo.

Membranska nefropatija je najpogostejša glomerulna bolezen, ki se skriva v ozadju nefrotskega sindroma pri odraslih bolnikih. Pri otrocih je najpogostejši glomerulonefritis z minimalnimi glomerulnimi spremembami.

Bolnika z nefrotskim sindromom ne ogrožajo otekline, pač pa drugi zapleti, ki so posledica velike proteinurije, predvsem povečano tveganje za nastanek tromboz in trombemboličnih zapletov.

Pri bolnikih, ki se klinično predstavijo s sliko hitro napredujočega glomerulonefritisa, se bomo z določitvijo protiteles anti-GBM, določitvijo ANCA in ANA najhitreje približali do volj zanesljivi etiološki opredelitvi tega sindroma.

Pri bolniku z novo odkrito arterijsko hipertenzijo vedno preglejte seč in ocenite ledvično delovanje. Če najdete proteinurijo in povečano koncentracijo serumskega kreatinina, je

treba čimprej napraviti tudi UZ ledvic in bolnika napotiti v nefrološko ambulantno.

Neimunološko zdravljenje je nepogrešljiv del zdravljenja glomerulnih bolezni.

Preden začnemo s specifičnim zdravljenjem posameznih glomerulonefritisov, moramo vedno izključiti sekundarne oblike bolezni. Kar nismo prepričani, specifično zdravljenje odložimo.

Kortikosteroidi so ključno zdravilo za zdravljenje glomerulonefritisa z minimalnimi glomerulnimi spremembami. Popolno remisijo dosežemo pri okoli 75 % odraslih bolnikov.

Ponovitve nefrotskega sindroma se pri glomerulonefritisu z minimalnimi glomerulnimi spremembami pojavijo v 30–50 % primerov. Pri kortikosteroidno odvisnih bolnikih je potrebno dolgotrajno zdravljenje tudi z uporabo drugih imunosupresivnih zdravil, npr. ciklosporina.

Pri fokalni segmentni glomerulosklerozi je treba s kortikosteroidi zdraviti vsaj 6 mesecev, da lahko rečemo, da je bolezen proti takšnemu zdravljenju odporna.

Specifično zdravljenje primarne membranske nefropatije je upravičeno le pri bolnikih s povečanim tveganjem za napredovanje bolezni. Kombinacija ciklosporina z nizko odmerjenim metilprednisolonom 12–24 mesecev je v KO za nefrologijo postala najpogostejša začetna oblika specifičnega zdravljenja te bolezni.

Pri nefropatiji IgA je neimunološko zdravljenje še vedno pomembnejše od specifičnega zdravljenja.

Zaviralce ACE lahko pri proteinuričnih bolnikih z nefropatijo IgA predpišemo tudi pri normalnem krvnem tlaku. Mnenja o uspešnosti dodatnega zdravljenja z omega-3 kislinami so še vedno deljena.

Bolnike z nefropatijo IgA in nefrotskim sindromom zaradi sovpadajočega glomerulonefritisa z minimalnimi spremembami glomerulov zdravimo s standardnimi odmerki metilprednisolona. Kratkotrajno zdravljenje z nizko odmerjenim metilprednisolonom je lahko uspešno tudi pri bolnikih z nefropatijo IgA, ki imajo trajno proteinurijo 1–3,5 g/dan ter malo okrnjeno ledvično delovanje, še posebno če bolezen kaže težnjo k napredovanju.

Mikofenolat mofetil se je pri indukcijskem

zdravljenju proliferacijskega lopusnega nefritisa pokazal za enako učinkovitega kot ciklofosamid. Pri vzdrževalnem zdravljenju je mikofenolat mofetil uspešnejši kot azatioprin, oba pa sta uspešnejša kot vzdrževalni pulzi ciklofosamida.

Rituksimab je rezerviran za zdravljenje proliferacijskega lopusnega nefritisa, ki je odporen proti konvencionalnemu imunosupresijskemu zdravljenju, ali če bolniki tega zdravljenja iz katerega koli razloga ne prenašajo.

Prognosa posameznega glomerulonefritisa je odvisna od klinične predstavitve, genetskih dejavnikov ter zgodnjega in učinkovitega zdravljenja.

Prognosa je najboljša pri bolnikih z glomerulonefritisom z minimalnimi glomerulnimi spremembami. Ta bolezen ne vodi v končno ledvično odpoved.

Pri fokalni segmentni glomerulosklerozi kljub zdravljenju končna ledvična odpoved nastopi v 30–40 %. Bolezen se v okoli 20 % ponovi po presaditvi ledvice.

Pri fokalni segmentni glomerulosklerozi je spontana remisija pogostejša, kot je veljalo še do pred kratkim.

Pri bolnikih z membransko nefropatijo se lahko popolna ali delna spontana remisija pojavi

pri okoli 50 % bolnikov. Povečanje serumskega kreatinina, huda hipoalbuminemija (manj kot 15 g/l) in vztrajna huda proteinurija (več kot 8 g/dan več kot 6 mesecev) so najpomembnejši napovedni kazalniki slabe prognoze.

Nefropatija IgA se konča s končno ledvično odpovedjo pri okoli 25 % bolnikov. Slabo prognozo napovedujejo zmanjšano ledvično delovanje, proteinurija, povečan krvni tlak in obseg intersticijske fibroze v patohistološki analizi ob odkritju bolezni.

Pomen C5-b9 v seču ter podociturije za prognozo nefropatije IgA bo potrebno še raziskati, saj so naši preliminarni rezultati pokazali, da imajo slabšo prognozo tisti bolniki, ki so imeli ob odkritju koncentracijo urinskega C5b-9 2-krat večjo od normalne vrednosti. Podociturijsmo ugotovili predvsem pri bolnikih s hudo obliko nefropatije IgA.

Pri proliferacijskem lopusnem nefritisu je prognoza odvisna od uspešnosti indukcijskega zdravljenja in dosežene delne ali popolne remisije. Na to pomembno vplivajo tudi patohistološka slika, rasa in etični dejavniki.

Relapsi so kljub sodobnemu vzdrževalnem zdravljenju še vedno pogosti; nefritični relapsi imajo še posebno neugoden vpliv na prognozo.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Agarwal R. Blood pressure goal in chronic kidney disease: what is the evidence? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 229-32.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181-92.
- Bomback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nature Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 486-92.
- Brown C, Haddad N, Hebert LA. Retarding progression of kidney disease. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. 4th ed. St. Louis: Saunders, Elsevier, 2010. p. 919-34.
- Cornelis T, Odutayo A, Keunen J et al. The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin Nephrol* 2011; 31: 4-14.
- de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1543-51.
- Fassett RG, Venuthurupalli SK, Gobe GC et al. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int* 2011; 80: 806-21.
- Fouque D, Aparicio M. Eleven reasons to control the protein intake of patients with chronic kidney disease. *Nature Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 383-92.
- Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes in both general and high-risk populations. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79: 1341-52.
- Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1388-93.

- Gutierrez OM. Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease: updating the »trade-off« hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1710-6.
- Hallan SI, Orth SR. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure. *Kidney Int* 2011; 80: 516-23.
- Hsu CY, Chertow GM, McCulloch CE et al. Nonrecovery of kidney function and death after acute on chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 891-8.
- Isakova T, Xie H, Yang W et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011; 305: 2432-9.
- Jafar TH, Schmid CH, Stark PC et al. The rate of progression of renal disease may not be slower in women compared with men: a patient-level meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2047-53.
- Jalal DI, Chonchol M, Targher G. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis* 2012; 61: 134-46.
- KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.
- Krane V, Wanner C. Statins, inflammation and kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 385-97.
- Kuo HW, Tsai SS, Tiao MM, et al. Analgesic use and the risk for progression of chronic kidney disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 745-51.
- 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: 661-71.
- Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 898-910.
- Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2013; 185: 949-57.
- Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E et al. Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 1156-64.
- Ritz E, Koleganova N, Piecha G. Is there an obesity-metabolic syndrome related glomerulopathy? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 44-9.
- Rüster C, Wolf G. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in obesity-related renal diseases. *Sem Nephrol* 2013; 33: 44-53.
- Taal MW, Brenner BM. Adaptation to nephron loss. In Brenner BM, ed. *Brenner and Rector's the kidney*. 9th ed. Philadelphia: Saunders, 2012: 1918-71.
- Tümer JM, Bauer C, Abramowitz MK et al. Treatment of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 81: 351-61.
- Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011; 154: 541-8.
- Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM. Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension* 2006; 47: 502-8.
- Wald R, Quinn RR, Luo J et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 2009; 302: 1179-85.



S PROTITELESI PROTI GLOMERULNI BAZALNI MEMBRANI POVZROČENA BOLEZEN

Miha Arnol

Kako dokažemo prisotnost protiteles proti glomerulni bazalni membrani (anti-GBM)?

Kateri drugi avtoimunski bolezní je lahko pridružena bolezen, povzročena s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani?

Kakšno je indukcijsko zdravljenje bolezni, povzročene s protitelesi anti-GBM?

Kako spremljamo učinkovitost zdravljenja?

Od česa je odvisna prognoza bolezni?

Goodpasturejev sindrom so v preteklosti ime-novali pulmorenalni sindrom, ki je obsegal hitro napredujoči glomerulonefritis, pljučne krvavitve ter prisotnost protiteles proti verigi alfa-3 kola-gena tipa IV v glomerulni bazalni membrani (protitelesa anti-GBM). Zadnja Chapel-Hillska klasifikacija ne govori več o Goodpasturejevi bo-lezni, v sklopu katere so prizadeta pljuča in led-vica, temveč o bolezni, povzročeni s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani, ki se kaže s sistemsko ali z le izolirano prizadetostjo posa-meznega organa.

EPIDEMIOLOGIJA

Bolezen je redka. Epidemiološke raziskave opi-sujejo incidenco 0,5–1 primer bolezni na milijon prebivalcev na leto. Prevladujoča je pri belcih, redka pri bolnikih afriškega ali azijskega izvora. Najpogostejše se razvije v 3. in 6. desetletju ži-vljenja, pogostejše obolevajo moški.

ETIOPATOGENEZA

Pri nastanku bolezni igrajo pomembno vlogo dedni dejavniki. Pogostejše se pojavlja pri članih iste družine in enojajčnih dvojčkih. Podobno kot pri drugih avtoimunskih boleznih je tudi ta bo-lezen povezana s specifičnimi antigeni poglavit-nega kompleksa tkivne skladnosti, predvsem HLA-DR2 (prisoten je pri 85 % bolnikov). Manj

raziskan je vpliv dejavnikov okolja. Raziskave ka-žejo, da bolezen morda sprožijo vdihavanje hlap-nih ogljikovodikov in nekateri virusi (npr. virusi gripe), predvsem pa kajenje.

Dosedanje raziskave so dokazale, da bolezen povzročijo avtoprotitelesa proti antigenu glome-rulne bazalne membrane (t.i. Goodpasturejev antigen). Antigen se nahaja v verigi alfa-3 kola-gena tipa IV, natančneje v nekolagenskem, gli-koproteinskem delu molekule blizu aminskega konca (domena NC1). Enak antigen najdemo tu-di v bazalni membrani alveolov, horioidnega ple-teža in očesa. Protitelesa anti-GBM so lahko usmerjena tudi proti drugim alfa verigam kola-gena tipa IV, najpogostejše proti antigenским epi-topom na verigah alfa-5 in alfa-4. Zdi se, da zunanji sprožilni dejavniki poškodujejo bazalno membrano alveolov in glomerulov. Tako izpo-stavijo antigenske epitope in pri dovzetnih ose-bah sprožijo nastanek avtoprotiteles. Protitelesa anti-GBM (najpogostejše tipa IgG) se linearno vežejo na antigenske epitope vzdolž bazalne membrane. Z nastankom imunskih kompleksov in aktivacije komplementa se sproži vnetje, ki po-škoduje tkivo ledvičnih glomerulov in pljučnih alveolov. V patogenezi ima pomembno vlogo tu-di celično posredovana imunost. Limfociti T-po-magalke usmerjajo proliferacijo avtoreaktivnih limfocitov B in prek sproščanja citokinov izzo-vejo vnetno poškodbo.

Bolezen nastane zaradi tvorbe avtoprotiteles proti antigenu glomerulne bazalne membrane, antigen predstavlja veriga alfa-3 kolagena tipa IV.

KLINIČNA SLIKA

Pri večini bolnikov je v ospredju klinična slika hitro napredujočega glomerulonefritisa in pljučnih krvavitev. Pogosta je arterijska hipertenzija. Pri približno tretjini je prisoten le glomerulonefritis. Redko so prizadeta samo pljuča. Večina navaja splošne simptome utrujenosti, slabega počutja in manjšo fizično zmogljivost, kar je odraz sideropenične anemije zaradi pljučne krvavitve.

Pljučne krvavitve se pojavijo pri približno dveh tretjinah bolnikov, najpogosteje pri mlajših moških. Lahko jih sproži kajenje, vdihavanje draževalnih hlapov ali okužba dihal. Hemoptize so lahko komaj opazne (izpljune s primesjo krvi) ali se kažejo kot huda krvavitev iz pljuč, ki ogrožajo bolnikovo življenje. Krvavitve pogosto spremljajo tahipnoa, cianoza in grobi inspiratorni poki. Klinična slika lahko spominja na pljučni edem ali pljučnico. Pljučni simptomi se v približno 70 % pojavijo pred ledvičnimi.

Do odkritja ledvične bolezni lahko mine od nekaj tednov do nekaj let, v povprečju pa 3 mesece. Analiza seča običajno že ob pljučni simptomatiki pokaže mikroskopsko glomerulno hematurijo, eritrocitne cilindre v sedimentu seča in proteinurijo blage do zmerne stopnje. Najpogostejša klinična slika ledvične bolezni je hitro napredujoč glomerulonefritis, ki se kaže s hitro napredujočo ledvično okvaro, nefritičnim sedimentom seča in proteinurijo pod nefrotskim pragom. Nezdravljena ledvična bolezen praviloma napreduje do oligurije, anurije in končne ledvične odpovedi, ki zahteva nadomestno dializno zdravljenje. Možne so hude elektrolitske nenormalnosti.

Pri večini bolnikov z boleznijo, povzročeno s protitelesi anti-GBM, je v ospredju klinična sli-

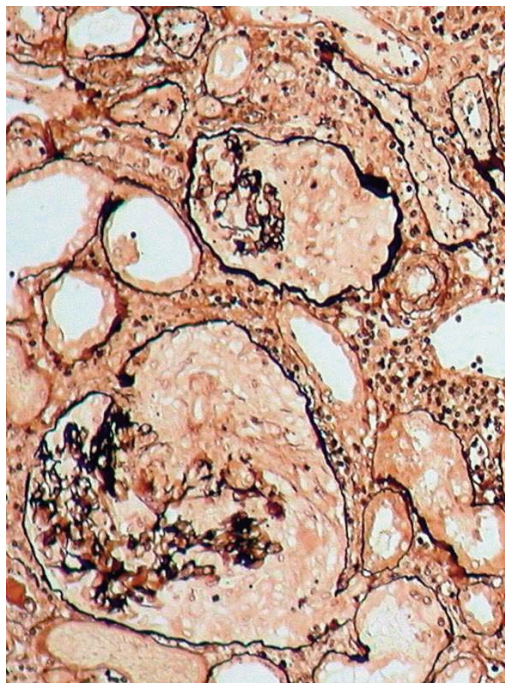
ka hitro napredujočega glomerulonefritisa in pljučnih krvavitev.

DIAGNOZA

Diagnoza in razlikovanje od drugih pljučno-ledvičnih sindromov temelji na dokazu protiteles anti-GBM. Njihovo prisotnost dokazujemo z imunofluorescenčno in encimsko imunsko metodo (ELISA), s katero v krvi določimo titer avtoprotiteles in usmerjenost proti verigi alfa-3 kolagena IV, izvid nam z Inštituta za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani posredujejo že v nekaj urah, kar je ključno za čim hitrejši začetek zdravljenja ter ohranitev ledvičnega delovanja. Pri zapoznjeni diagnozi, ko je serumski kreatinin nad 500 $\mu\text{mol/l}$, namreč ne dosežemo izboljšanja ledvičnega delovanja in bolezen privede do končne ledvične odpovedi. Z določanjem titra protiteles anti-GBM v krvi sledimo aktivnost bolezni ter ocenjujemo uspešnost zdravljenja.

Pljučne krvavitve lahko dokažemo z značilno rentgensko slik pljuč z alveolarnimi infiltrati, ki se širijo iz hilusov, in s prisotnostjo siderofagov v izpljunku. Občutljivejši je test difuzijske kapacitete pljuč za CO, ki pokaže povečan koeficient difuzije za CO, kar je posledica prisotnosti hemoglobina v alveolih.

Bolezen dokažemo v tkivu z imunofluorescenčno mikroskopijo biopsijskega vzorca ledvic. Pri prizadetosti ledvic je v pomoč ledvična biopsija. Svetlobna mikroskopija vzorca ledvične biopsije najpogosteje pokaže difuzni segmentni nekrotizantni glomerulonefritis s tvorbo polmesecev (slika 1). Značilno je, da so polmesečaste vnetne spremembe v prizadetih glomerulih v podobni fazi razvoja. V glomerulih je vidna proliferacija epitelnih celic, infiltracija z vnetnimi celicami (predvsem z nevtrofilci), segmentna nekroza z odlaganjem fibrina znotraj kapilar ter poškodba glomerulne bazalne membrane s sproščanjem fibrina v Bowmanov prostor. Glomerulne spremembe pogosto spremljajo tudi obsežne vnetne spremembe tubulointersticija, ki so verjetno posledica vezave protiteles na tubulno bazalno membrano. Imunofluorescenca po-

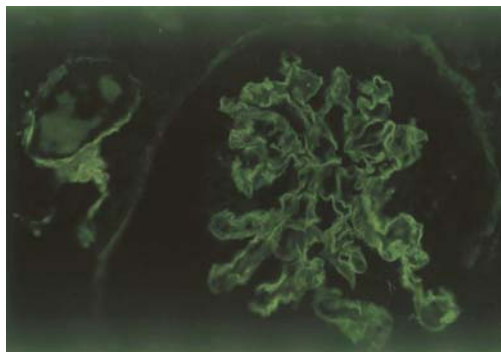


Slika 1. Difuzni ekstrakapilarni glomerulonefritis, povzročen s protitelesi anti-GBM. Vir. Inštitut za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani.

kaže značilne difuzne linearne depozite IgG (včasih tudi IgA ali IgM) in komponente komplementa C3 vzdolž glomerulne bazalne membrane (slika 2).

Pri najdbi avtoprotiteles anti-GBM in značilni klinični sliki pulmorenalnega sindroma pljučna biopsija ni smiselna, saj transbronhialna biopsija običajno ne zagotovi dovolj tkiva za kakovostno histološko analizo. Odprta biopsija pljuč praviloma pokaže z eritrociti napolnjene alveole, siderofage in depozite fibrina. Imunohistologija je tehnično zahtevna in lahko razkrije linearne depozite IgG vzdolž alveolne bazalne membrane.

Prisotnost protiteles anti-GBM v krvi dokazujemo z encimsko imunsko metodo (ELISA), s katero določimo titer avtoprotiteles in usmerjenost proti verigi alfa-3 kolagena IV.



Slika 1. Difuzni linearni depoziti IgG vzdolž glomerulne bazalne membrane. Vir. Inštitut za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Pogosto v diferencialno diagnostične namene sočasno ugotavljamo prisotnost drugih avtoprotiteles (predvsem ANCA in protiteles proti dvojnvičajni DNK), ki so značilna za nekatere pogostejše pljučno-ledvične sindrome (npr. mikroskopski poliangiitis, granulomatoza s poliangiitisom, sistemski lupus eritematosus). Poudariti je treba, da je včasih lahko pridružena druga avtoimunska bolezen, zlasti sistemski vaskulitis. Pri do 30 % bolnikov lahko dokažemo sočasno prisotnost ANCA (najpogostejše MPO-ANCA). Pri teh bolnikih z »dvojno pozitivnostjo« so ledvične histološke spremembe drugačne: v prizadetih glomerulih so polmeseci različne starosti, v nasprotju z imunsko bornim glomerulonefritsom, ki je značilen za ANCA pozitivne vaskulitise, pa najdemo imunofluorescenčno značilne linearne depozite IgG. Klinični potek je podoben kot pri bolnikih s sistemskim vaskulitisom, bolniki imajo poleg pljuč in ledvic pogosto prizadete tudi druge organske sisteme. V literaturi so opisani tudi primeri razvoja bolezni zaradi protiteles anti-GBM pri bolnikih z membranskim glomerulonefritsom in na presajeni ledvici pri bolnikih z Alportovim sindromom.

Bolezni, povzročeni s protitelesi anti-GBM, je lahko pridružena druga avtoimunska bolezen, najpogostejše je to sistemski vaskulitis drobnih žil. Pri do 30 % bolnikov dokažemo sočasno prisotnost ANCA (najpogostejše MPO-ANCA).

ZDRAVLJENJE

Nezdravljen pulmorenalni sindrom, povzročen s protitelesi anti-GBM, ima veliko smrtnost in praviloma vodi v končno ledvično odpoved. Visoki odmerki glukokortikoidov in ciklofosfamida ter intenzivna plazmafereza omogočajo preživetje večine bolnikov, ob dovolj zgodnjem zdravljenju pa tudi ohranitev ledvičnega delovanja. S plazmaferezo odstranjujemo cirkulirajoča avtoprotitelesa, z imunosupresivnim zdravljenjem pa zaviramo nastanek novih protiteles.

Glukokortikoidi (metilprednizolon, sprva pulz 500-1000 mg i.v. v treh zaporednih dneh, nato 0,8 mg/kg/dan oralno) so učinkoviti predvsem pri zdravljenju pljučnih sprememb in zaustavljanju pljučnih krvavitev. Ustalete ali izboljšanje ledvičnega delovanja lahko pričakujemo pri bolnikih, kjer glukokortikoidom dodamo še eno od citotoksičnih zdravil in jih intenzivno zdravimo s plazmaferezo. Od citotoksičnih zdravil, ki zavirajo dodatno tvorbo protiteles, večinoma uporabljajo ciklofosfamid v odmerku 2 mg/kg/dan oralno, pri nas pa smo bili uspešni tudi z indukcijo z i.v. pulzom ciklofosfamida 750 mg s prehodom na peroralno zdravljenje po od 7 do 14 dneh. Intenzivne dnevne plazmafereze so potrebne do negativizacije protiteles anti-GBM v serumu. To večinoma dosežemo v 14 dneh, včasih šele po več tednih. Po 4 tednih začnemo postopoma zniževati odmerke glukokortikoidov, ki jih običajno ukinemo po 6 mesecih zdravljenja. Zdravljenje s ciklofosfamidom običajno traja od dva do tri mesece. Kadar dosežemo zgodnjo in trajno negativizacijo protiteles, imunosupresivno zdravljenje lahko prekinemo že po treh mesecih. Z opisanim zdravljenjem večina bolnikov preživi akutno bolezen. Po zadnjih podatkih je enoletno preživetje bolnikov 75-90 %, ohranitev ledvičnega delovanja pa 40 %.

Visoki odmerki glukokortikoidov in ciklofosfamida ter intenzivna plazmafereza omogočajo preživetje večine bolnikov in ob dovolj zgodnjem zdravljenju tudi ohranitev ledvičnega delovanja.

PROGNOZA

Na prognozo bolezni vplivata intenzivnost pljučnih krvavitev in stopnja ledvične okvare. Če začnemo intenzivno zdravljenje pri bolniku s serumsko koncentracijo kreatinina pod 500 $\mu\text{mol/l}$, lahko pričakujemo delni uspeh. Če so koncentracije serumskega kreatinina višje, še zlasti, če je potrebno zgodnje dializno zdravljenje, so možnosti za ohranitev ledvičnega delovanja minimalne. V tem primeru je intenzivno zdravljenje pomembno za pravočasno preprečevanje življenjsko ogrožajočih pljučnih krvavitev. Če gre pri takih bolnikih za izolirano ledvično prizadetost, se za imunosupresivno zdravljenje zaradi slabega izhoda bolezni ledvic največkrat ne odločamo. Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo sta hemodializa ali peritonealna dializa ustrezna načina nadomestnega dializnega zdravljenja. Presaditev ledvice je mogoča in varna, če vsaj 6 mesecev ne dokažemo prisotnosti protiteles anti-GBM.

Preživetje bolnika in ohranitev ledvičnega delovanja sta odvisna od stopnje ledvične okvare ob odkritju bolezni. Ob zgodnjem odkritju bolezni, ko je serumski kreatinin pod 500 $\mu\text{mol/l}$, je prognoza boljša in pričakujemo ohranitev ledvičnega delovanja. Pri bolnikih, ki so ob odkritju bolezni odvisni od dialize, se praviloma razvije končna ledvična odpoved.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Phelps RG, Turner AN. Antiglomerular basement membrane disease and Goodpasture's disease. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. 4th Ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2010. p. 282–92.
- Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int* 2003; 64: 1535–50.
- Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1033–42.
- Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004; 66: 1535–40.



SISTEMSKI VASKULITIS IN LEDVICE

Andreja Aleš Rigler

Kakšna je nova klasifikacija vaskulitisa?

Kateri organi so v sklopu različnih vrst vaskulitisa največkrat prizadeti?

Katere ledvične žile so v sklopu vaskulitisa velikih, srednjih in majhnih žil največkrat prizadete in s kakšno klinično sliko se kaže prizadetost ledvic v sklopu vaskulitisa?

Kakšna je patohistološka slika vaskulitisa malih žil?

Vaskulitis pomeni vnetje žilne stene, kar ima za posledico zmanjšano prekrvitev tkiva, ki ga prizadeta žila oskrbuje, in njegovo odmrtnje. Prizadete so lahko vse vrste in velikosti žil. Na prvi mednarodni Chapel-Hillski konferenci v ZDA leta 1994 (Chapel Hill Consensus Conference on the nomenclature of systemic vasculitides – CHCC) so se dogovorili glede definicije in poimenovanja različnih oblik vaskulitisa. Zaradi vse večjega poznavanja vaskulitisa so na mednarodni Chapel-Hillski konferenci leta 2012 posodobili staro klasifikacijo iz leta 1994, posodobili imena in definicije ter dodali nove kategorije vaskulitsov, ki v klasifikaciji iz leta 1994 niso bile zajete (tabela 1).

Vaskulitise delimo na primarne ali sekundarne. Sekundarni se pojavijo v sklopu sistemskih vezivno-tkivnih bolezni, paraneoplastično ob malignih obolenjih, ob zdravljenju z zdravili ter ob različnih okužbah. Vnetje žil je posledica aktivacije imunskega sistema, ki lahko nastane po različnem tipu imunskih preobčutljivostnih reakcij (tabela 2).

Vaskulitis je sistemska bolezen, ki se praktično vedno kaže s splošnimi simptomi in znaki. Klinična slika vaskulitisa je odvisna od tega, kateri organi so prizadeti. Na splošno so lahko v sklopu določenega vaskulitisa prizadete arterije določene velikosti v kateremkoli organu. Tudi ledvice so lahko prizadete v sklopu katerega koli vaskulitisa, najpogosteje pa pri vaskulitisu majhnih žil. V prispevku smo se omejili na opis tistih vaskulitsov, pri katerih so ledvice prizadete pogosteje kot pri drugih vaskulitisih.

Vaskulitis velikih žil. Na splošno velja, da se velike žile ne nahajajo v organih. To je kronični granulomatozni arteritis, ki prizadene predvsem aorto in njene veje. Če so prizadete ledvične arterije, se to klinično kaže kot renovaskularna hipertenzija.

Vaskulitis srednjih žil. To je nekrotizirajoči arteritis, ki prizadene predvsem glavne visceralne arterije in njihove intraparenhimske veje. V ledvicah so največkrat prizadete interlobarne in arkuatne arterije, lahko pa tudi interlobularne in glavne ledvične arterije. Vnetje in nekroza žilne stene imata za posledico trombozo in raztrganje žilne stene, kar je vzrok infarkta ali krvavitve. Fibroza po vnetju žilne stene povzroči zožitev žile in posledično ishemijo.

Vaskulitis malih žil. To je nekrotizirajoči poliangiitis, ki prizadene predvsem žile manjše od arterij: kapilare, venule in arteriole. V ledvicah so v sklopu vaskulitisa malih žil največkrat prizadeti glomeruli.

VASKULITIS VELIKIH ŽIL

Med vaskulitise velikih žil štejemo velikocelični arteritis in Takayasujev arteritis. Ledvične arterije so lahko prizadete v sklopu Takayasujevega arteritisa, redkeje tudi v sklopu velikoceličnega arteritisa. Nekateri strokovnjaki menijo, da predstavljata pravzaprav enako bolezen z drugačno prezentacijo, saj imata enako patohistološko sliko.

Tabela 1. Klasifikacija vaskulitisa (Chapel-Hill 2012).

vaskulitis velikih žil
- velikocelični vaskulitis - Takayasujev arteritis
vaskulitis srednjih žil
- poliarteritis nodoza - Kawasakijska bolezen
vaskulitis malih žil
s protitelesi ANCA povezan vaskulitis - mikroskopski poliangiitis - granulomatoza s poliangiitisom - eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom imunsko kompleksni vaskulitis malih žil - s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani povzročena bolezen - vaskulitis IgA - krioglobulinemični vaskulitis - hipokomplementni urtikarijski vaskulitis
vaskulitis različnih žil
- Behçetova bolezen - Coganov sindrom
vaskulitis s prizadetostjo enega organa
- kožni levkocitoklastični angiitis - kožni arteritis - izolirani aortitis - primarni vaskulitis centralnega živčevja - drugo
s sistemsko boleznijo povezan vaskulitis
- lupusni vaskulitis - revmatoidni vaskulitis - sarkoidni vaskulitis - drugo
z vzročnim dejavnikom povezan vaskulitis
- s HCV povezan krioglobulinemični vaskulitis - s HBV povezan vaskulitis - s sifilisom povezan aortitis - z zdravili povzročeni imunski kompleksni vaskulitis - z zdravili povzročeni ANCA vaskulitis - z rakom povezan vaskulitis - drugo

Takayasujev arteritis

Takayasujev arteritis prizadene aorto in njene veje, tudi ledvične arterije. Največkrat so prizadete veje za okončine. Takayasujevega arteritisa je največ v Aziji, pojavi se najpogosteje v starosti 10 do 20 let, po 50. letu je redek. Pretežno se poja-

Tabela 2. Delitev vaskulitisa glede na mehanizem nastanka.

direktno s protitelesi povzročeni vaskulitis
- bolezen zaradi protiteles proti glomerulni bazalni membrani - Kawasakijska bolezen
imunski borni nekrotizirajoči vaskulitis
- z ANCA povezani vaskulitis
imunski kompleksni vaskulitis
- vaskulitis IgA - krioglobulinemični vaskulitis - sistemski lupus eritematozus - revmatoidni artritis - Sjogrenov sindrom - hipokomplementni urtikarijski vaskulitis - infekcijski vaskulitis - paraneoplastični vaskulitis - vaskulitis, povzročeni z zdravili

vlja pri ženskah (razmerje žensk in moških je 9:1). Po času pojavljanja se razlikuje od velikoceličnega arteritisa, ki se pojavi po 50. letu starosti, povezan je z revmatično polimialgijo in prizadene predvsem veje zunanje karotidne in vertebralne arterije.

Klinična slika. Kaže se s splošnimi simptomi in znaki (vročina, artralgije, hujšanje), z odsotnostjo pulza na prizadetih okončinah, klavdikacijami in žilnimi šumi. Ledvična prizadetost se kaže z renovaskularno hipertenzijo. Če posumimo na Takayasujev arteritis, moramo s slikovnimi metodami pregledati celo aorto z njenimi vejami (CTA, MRA).

Patohistološke spremembe. Vidno je vnetje žilne stene, prevladujejo predvsem mononuklearni levkociti in celice velikanske, tvorijo se granulomi. Akutno vnetje lahko privede do nastanka anevrizem s posledičnim razpokom in krvavitvijo. Fibroza po vnetju ima za posledico zoženje žile in posledično ishemijo organa, ki ga oskrbuje. Pri patogenezi obeh oblik vaskulitisa velikih žil so odkrili, da je diagnostičen kazalnik uspešnosti zdravljenja zmanjšanje koncentracije interleukina 6 (IL-6) v krvi. Pri patogenezi Takayasujevega arteritisa so za razliko od velikoceličnega arteritisa dodatno pomembne celice B.

Zdravljenje. Takayasujev arteritis se zdravi s kortikosteroidi (metilprednizolon 0,8 mg/kg telesne teže 1 mesec, nato postopno zmanjševanje odmerka več mesecev). Če bolezen ni obvladana s kortikosteroidi, jo zdravimo s ciklofosfamidom. Opisani so primeri uspešnega zdravljenja z infliksimabom, v novejšem času pa z rituksimabom, tocilizumabom (humanizirano protitelo proti receptorju za interleukin 6) in leflunomidom (antipirimidinski antimetabolit). Renovaskularno hipertenzijo zdravimo z zdravili ali tudi kirurško z obvodi oziroma z interventnimi perkutanimi posegi, ki morajo biti napravljeni, ko je bolezen v remisiji (glej poglavje o renovaskularni hipertenziji).

VASKULITIS SREDNJE VELIKIH ŽIL

Poliarteritis nodoza

Poliarteritis nodoza razlikujemo od mikroskopskega poliangiitisa (mikroskopskega poliarteritisa) po tem, da prvi prizadene le srednje velike arterije. Prizadetost manjših žil (arteriol, kapilar, venul), torej prisotnost glomerulonefritisa, diagnozo nodoznega poliarteritisa izključuje. Poliarteritis nodoza ni povezan s prisotnostjo protiteles ANCA. Pri manjšem številu bolnikov so ugotovili sočasno prisotnost hepatitisa B, vendar je ta povezava šibkejša kot pri krioglobulinemičnem vaskulitisu.

Klinična slika. Klinično se nodozni poliarteritis kaže s splošnimi simptomi in znaki, periferno nevropatijo (mononevritis multipleks), s prizadetostjo prebavil (polovica bolnikov ima bolečine v trebuhu in kri v blatu) in kože (rdeči vnetni noduli, lahko ulceracije, livedo retikularis). V ledvicah nastanejo infarkti ali krvavitve, kar se kaže z ledveno bolečino in hematurijo. Redko se lahko pojavi razpočenje anevrizme arterije v retroperitonealni prostor ali peritonealno votlino. Tretjina bolnikov ima arterijsko hipertenzijo. Anevrizme prizadetih arterij in izpad ledvične prekrvljenosti ugotovimo z angiografijo.

Patohistološke spremembe. V ledvicah so v sklopu nodoznega poliarteritisa najpogostejše prizadete interlobarne in arkuatne arterije. Značilna lezija je segmentna transmuralna fibrinoidna ne-

kroza, ki se lahko zaplete z nastankom tromboze, razpočenja ali vnetne psevdanevrizme. Vnetje nastane bolj akutno kot pri vaskulitisu velikih žil.

Zdravljenje. Zdravimo s kortikosteroidi in ciklofosfamidom, kot bo natančneje opisano pri vaskulitisu malih žil. Lažje potekajoče oblike lahko zdravimo samo s kortikosteroidi. Bolnike s sočasnim hepatitisom B zdravimo z antivirusnimi zdravili in kortikosteroidi. Relapsi pri nodoznem poliarteritisu so redkejši kot pri mikroskopskem poliangiitisu. Opisani so primeri zdravljenja odpornih oblik poliarteritisa z rituksimabom in intravenskimi imunoglobulini.

VASKULITIS MALIH ŽIL

Vaskulitis malih žil prizadene predvsem male intraparenhimske arterije in njihove veje – arteriole, kapilare, venule. V ledvicah so po navadi prizadeti glomeruli. Glede na patogenetski mehanizem ločimo imunsko borni vaskulitis in imunsko kompleksni vaskulitis. Pri imunsko kompleksnem vaskulitisu se krožeči imunski kompleksi odlagajo v žilno steno, pride do vezave komplementa, s kaskado nadaljnjih dogodkov nastane vnetje. Med imunsko kompleksne vaskulitise uvrščamo tudi bolezen, povzročeno s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani (anti-GBM), čeprav se pri tej bolezni imunski kompleksi tvorijo in situ, torej se sprva protitelo veže na antigen v glomerulni bazalni membrani.

Etiopatogeneza in patohistološka slika vaskulitisa malih žil

Značilna histopatološka slika vaskulitisa malih žil je fibrinoidna nekroza z levkocitno infiltracijo in levkocitoklazijo. V zgodnjem obdobju vnetni infiltrat sestavljajo nevtrofilni levkociti, pozneje jih nadomestijo mononuklearni levkociti. V ledvičnem biopsatu je prisotno fokalno nekrozantno vnetje v glomerulu, eksudacija beljakovin plazme, eritrocitov ter vnetnih celic v zunajkapilarni glomerulni prostor, kar se kaže kot polmesec – zunajkapilarni glomerulonefritis. Prizadete so tudi zunajglomerulne žile. Imunofluorescenčno so pri imunsko kompleksnem vaskulitisu prisotni grudasti depoziti, pri bolezni povzročeni s pro-

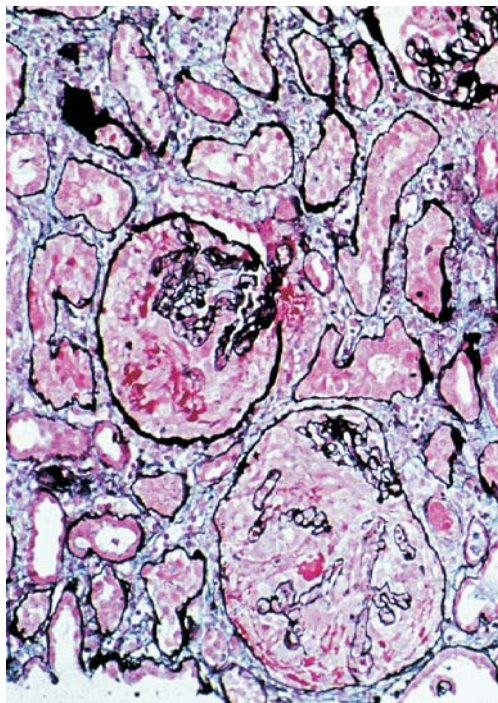
titelesi proti glomerulni bazalni membrani (anti-GBM) linearni depoziti, pri imunsko bornem vaskulitisu malih žil pa depozitov v žilni steni z imunofluorescenčno preiskavo ne najdemo. Pri imunsko bornem vaskulitisu torej v samih žilah ni imunskih depozitov, so pa v krvi prisotna antinevtrofilna citoplazemska protitelesa – ANCA, ki imajo ključno vlogo v patogenezi. ANCA določamo z indirektno imunofluorescenčno tehniko, njihovo specifičnost pa opredelimo z metodo ELISA. Dokazano je, da ANCA aktivirajo nevtrofilne granulocite ter endotelne celice žil. S številnimi povezanimi dogodki se poškoduje žilna stena. Nevtrofilni granulociti morajo biti predhodno pripravljeni, do česar pride pod vplivom citokinov, ki se sproščajo pri aktivaciji imunskega sistema. Tako lahko razložimo povezavo med okužbami in pojavom vaskulitisa (glej poglavje Imunoserološke preiskave v nefrologiji!)

Histološka slika vseh vrst vaskulitisa malih žil je enaka – zunajkapilarni glomerulonefritis. Z imunofluorescenčno preiskavo si pomagamo pri diferencialni diagnozi med njimi (grudasti ali linearni depoziti pri imunsko kompleksnem vaskulitisu). Pri imunsko bornem vaskulitisu, pa z imunofluorescenčno preiskavo depozitov v žilni steni ne najdemo, zato tudi tako ime (imunsko borni), kar je sicer v nasprotju z močno imunološko pogojenim dogajanjem. V krvi bolnikov z imunsko bornim vaskulitisom so prisotna antinevtrofilna citoplazemska protitelesa – ANCA, ki imajo ključno vlogo v patogenezi (vaskulitis, povezan s protitelesi ANCA).

Patohistološko se ledvična prizadetost v sklopu vaskulitisa malih žil kaže s fokalno nekrozantnim polmesečastim glomerulonefritisom, ki se odraža klinično kot hitro napredujoči glomerulonefritis. Pljučna prizadetost v sklopu vaskulitisa malih žil se patohistološko kaže kot kapilaritis s posledično alveolarno krvavitvijo, ki se klinično kaže z dispnejo, hemoptizami in akutno respiracijsko insuficienco.

Vaskulitis, povezan s protitelesi ANCA

Med vaskulitise, povezane s protitelesi ANCA, štejemo mikroskopski poliangiitis – MPA, granulomatoza s poliangiitisom – GPA (glede na



Slika 1. Difuzni destrukcijski polmesečasti glomerulonefritis pri vaskulitisu malih žil (vir: Inštitut za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani).

staro Chapel-Hillsko klasifikacijo Wegenerjeva granulomatoza) in eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom – EGPA (po starem Churg-Straussin sindrom). Glede na etiopatogenezo, oziroma primarni imunološki proces v žilni steni, vaskulitis, povezan s protitelesi ANCA, imenujemo tudi imunsko borni vaskulitis.

Epidemiologija. Z ANCA-protitelesi povezan vaskulitis prizadene ljudi vseh starosti, vendar je pogostejši pri starejših, starih med 50 in 60 let in več. Moški obolevajo nekoliko pogostejše kot ženske. Pogostejši je pri belcih. V Evropi je prevalenca 2,5/100.000, za EGPA je nekoliko manjša, 1/100.000 prebivalcev. GPA je pogostejša v deželah s hladnejšim podnebjem, mikroskopski poliangiitis pa v toplejših krajih.

Klinična slika. Prizadetost ledvic v sklopu vaskulitisa, povezanega s protitelesi ANCA, se po navadi kaže s sindromom hitro napredujočega glomerulonefritisa, redko pa tudi s sindromom kroničnega glomerulonefritisa. Klinični potek je

odvisen od števila prizadetih glomerulov oz. od patohistološke slike pri ledvični biopsiji. Za sindrom hitro napredujočega glomerulonefritisa je značilno relativno hitro slabšanje ledvične funkcije (v tednih), postopna oligurija, pojav oteklín in arterijske hipertenzije. Skladno s proliferativno obliko glomerulonefritisa ugotavljamo v seču prisotnost eritrocitov (dismorfni eritrociti), eritrocitnih cilindrov, levkocitov in beljakovin (po navadi zmerne neselektivna glomerulna protei-nurija). Tudi če je vaskulitis omejen samo na ledvice, se po navadi začne s splošnimi simptomi: utrujenost, vročina, mialgije, artralgie, slabost, hujšanje. Pogosto nastanek vaskulitisa ali zagon vaskulitisa spremlja oziroma inducira okužba. Glede na prizadetost malih žil v različnih organih, je različna tudi klinična slika. Poleg ledvic, so po navadi v sklopu vaskulitisa, povezanega s protitelesi ANCA, prizadeta spodnja dihalá. Najbolj dramatično se kaže pljučna prizadetost: alveolarne krvavitve s posledično hemoptizo in respiracijsko insuficienco. Sočasno prizadetost ledvic in pljuč v sklopu vaskulitisa malih žil zgodovinsko imenujemo pulmorenalni sindrom, vendar se tovrstnemu poimenovanju zdaj izogibamo, saj je vzrokov pulmorenalnega sindroma veliko in boljše poznamo etiopatogenezo. V sklopu vaskulitisa, povezanega s protitelesi ANCA, so lahko prizadeta zgornja dihalá, koža (palpabilna purpura, ulkusi, livedo reticularis, noduli, urtikarija), sklepi (sinovitis), periferno in centralno živčevje, prebavila (krvavitve, razjede, predrtje črevesne stene, infarkt črevesa), mišic (srce), oči (uveitis, iritis). Za GPA je značilna prizadetost zgornjih

dihal (granulomi), lahko tudi leta pred razvojem generaliziranega vaskulitisa. Za EGPA pa je značilna astma, eozinofilija, lahko tudi leta pred razvojem sistemskega vaskulitisa. Pogostost prizadetosti različnih organov pri različnih vrstah vaskulitisa malih žil prikazuje tabela 3.

Zdravljenje. Akutno ledvično odpoved oziroma hitro slabšanje ledvične funkcije zdravimo simptomatsko. Zdravimo arterijsko hipertenzijo, uravnavamo volemijo, če je treba, zdravimo s hemodializo. Podporno zdravljenje ledvic vpliva tudi na druge prizadete organe v sklopu vaskulitisa, predvsem pljuča (dihalna odpoved zaradi dodatne hipervolemije ob pljučnih krvavitvah). Zaradi dihalne odpovedi sta včasih potrebni tudi intubacija in umetna ventilacija. Vaskulitis, povezan s protitelesi ANCA, pogosto spremljajo okužbe, predvsem spodnjih dihal. Okužbe so po navadi bakterijske, lahko pa jih povzročijo atipične bakterije ali glive, kar zahteva ustrezno protimikrobno zdravljenje.

Poleg nespecifičnega zdravljenja zdravimo vaskulitis, povezan s protitelesi ANCA, z imunosupresijskimi zdravili. Ločimo začetno, indukcijsko zdravljenje in vzdrževalno zdravljenje, ko dosežemo remisijo bolezni. Z ANCA povezani vaskulitis se namreč ob ukinitvi vzdrževalnega zdravljenja v 25–50 % primerov ponovi. Občasno (10–15 %) se ponovi že med samim vzdrževalnim zdravljenjem. Ponovitvi bolezni pravimo zagon ali relaps. Pogostejše se vaskulitis ponovi, če je povezan s protitelesi PR3-ANCA ali če so v sklopu vaskulitisa prizadeta zgornja in spodnja dihalá.

Tabela 3. Pogostost prizadetosti organov pri različnih vrstah vaskulitisa malih žil.

organ	granulomatoza s poliangiitisom (%)	mikroskopski poliangiitis (%)	eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (%)	vaskulitis IgA (%)
ledvice	80	90	45	50
koža	40	40	60	90
zgornja dihalá	90	35	50	<5
pljuča	90	50	70	<5
nevrološki sistem	50	30	70	10
mišično-skeletni sistem	60	60	50	75
prebavila	50	50	50	60

Indukcijsko zdravljenje. Zdravljenje začnemo s pulzi metilprednizolona (7 mg/kg TT/dan) tri dni zaporedoma in nadaljujemo z oralnim metilprednizolonom v začetnem odmerku 0,8 mg/kg v prvem mesecu, nato pa odmerek postopoma (za 4 mg na teden) manjšamo do vzdrževalnega odmerka 0,08 mg/kg. Pri starejših bolnikih in tistih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem začetni odmerek kortikosteroidov zmanjšamo na polovico. Ciklofosfamid lahko dajemo intravensko ali per os. Rezultati velike, prospektivne, randomizirane, kontrolirane študije EUVAS – CYCLOPS so pokazali, da je pulzna terapija s ciklofosfamidom enako učinkovita kot dnevno per oralno zdravljenje, z manjšim kumulativnim odmerkom oziroma z manj stranskimi učinki. Tudi pri nas imamo najboljše izkušnje s 3–4 tedenskim intravenskim pulznim zdravljenjem s ciklofosfamidom v odmerku 0,5–1 g intravensko. Odmerek prilagodimo starosti bolnika, ledvičnemu delovanju in številu levkocitov, ki jih določamo 2 tedna po prejetem zdravilu. Bolniki po navadi prejmejo 6 pulzov ciklofosfamida.

Bolnike s hudo aktivnostjo vaskulitisa ter sočasno okužbo, kjer je kontraindicirano imunosupresivno zdravljenje, zdravimo v začetnem obdobju z intravenskimi imunoglobulini (0,4 g/kg TT/dan 5 dni). Ko pozdravimo okužbo, nadaljujemo zdravljenje po standardni shemi. Če je okužba še vedno ali znova prisotna, imunoglobuline znova apliciramo čez 4 tedne. Sami imamo pri nekaterih dializno odvisnih bolnikih, ki smo jih sočasno zdravili s kortikosteroidi, ciklofosfamidom in imunoglobulini, zelo dobre izkušnje – s kombinirano trotirno terapijo smo dosegli hiter regres pljučnih sprememb in izrazito izboljšanje ledvičnega delovanja.

Pri hudi odpovedi ledvic zaradi vaskulitisa, oziroma hitrem slabšanju ledvične funkcije, pri sočasni pljučni prizadetosti, ali pri sočasni prisotnosti protiteles proti glomerulni bazalni membrani, bolnike zdravimo tudi s plazmaferozo in s tem odstranjujemo patogenetska protitelesa.

Vaskulitis, ki je odporen na običajno zgoraj naštetu zdravljenje, zdravimo z rituksimabom v odmerku 375 mg/m² 4-krat zapored v enotedenskih razmakih.

Vzdrževalno zdravljenje. Odmerek peroralnega metilprednizolona začnemo zmanjševati po 4 tednih, tako da po 3 mesecih dosežemo vzdrževalni odmerek (0,08 mg/kg TT), ki ga lahko bolnik prejema vsak drugi dan. Optimalno trajanje zdravljenja s kortikosteroidi še z nobeno raziskavo ni preverjeno, nekateri zdravijo le 5 mesecev, nekateri pa zdravijo s kortikosteroidi v majhnem odmerku več kot eno leto. Ciklofosfamid običajno po 6 mesecih, lahko pa že po 3, če dosežemo remisijo (izboljšanje ledvične funkcije, zmanjšanje eritrociturije, regres pljučnih infiltratov, zmanjšanje titra ANCA v krvi ...), zamenjamo z azatioprinom v odmerku 1,5–2 mg/kg TT na dan. S tem se izognemo morebitnim stranskim učinkom ciklofosfamida. Raziskava EUVAS - CYCAZAREM je pokazala enako preživetje in število relapsov pri bolnikih, ki so 1 leto prejeli ciklofosfamid, kot pri tistih, ki so bili po 3 mesecih, oziroma ob remisiji, prevedeni na vzdrževalno zdravljenje z azatioprinom. Pri vaskulitisu, ki je odporen na zdravljenje s ciklofosfamidom in remisijo dosežemo z rituksimabom, lahko tudi za vzdrževalno zdravljenje uporabimo rituksimab na 4–6 mesecev v enem odmerku 375 mg/m², oziroma dveh odmerkih, če so po prvem odmerku v krvnem obtoku še vedno limfociti CD20.

Trajanje vzdrževalnega zdravljenja ni določeno. Priporočila so, da z azatioprinom zdravimo 6–18 mesecev. Trajanje vzdrževalnega zdravljenja prilagodimo vsakemu bolniku posebej in kliničnem poteku bolezni pri njem. Ponovitve bolezni so odvisne od vrste vaskulitisa in organov, ki so v sklopu vaskulitisa prizadeti. Za vzdrževalno zdravljenje lahko v primeru slabega prenašanja uporabljamo tudi mikofenolat mofetil v odmerku 2 g na dan, vendar je dokazano, da je manj učinkovit kot azatioprin. Uvedemo tudi zaščito s trimetoprim-sulfametoksazolom, ki prepreči okužbo s *Pneumocystis jirovecii*, sočasno pa tudi prepreči ponovitve vaskulitisa pri bolnikih s prizadetostjo zgornjih dihal v sklopu GPA. Pred uvedbo imunosupresijskega zdravljenja napravimo Quantiferonski test. V primeru pozitivnega izvida in ob izključitvi aktivne tuberkuloze uvedemo preventivno zdravljenje z izoniazidom 200 mg na dan za čas prejemanja imunosupresivne

terapije. Ob zdravljenju s kortikosteroidi je potrebna zaščita kosti, antiulkusna terapija in preprečevanje soora.

Zdravljenje ponovitve bolezni. Ponovitev bolezni se kaže s ponovnimi simptomi in znaki prizadetosti posameznega organa. Porast ANCA v velikem odstotku korelira s ponovitvijo bolezni, vendar ne vedno. Odločilna je klinična slika. Aktivnost vaskulitisa ocenjujemo s posebnim protokolom BVAS (angl.: Birmingham Vasculitis Activity Score), kroničnost sprememb ocenjujemo s protokolom VDI (angl.: Vasculitis Damage Index). Včasih je za opredelitev ponovitve bolezni ponovno potrebna ledvična biopsija, npr. ob poslabšanju ledvičnega delovanja in pojavu eritrociturije oz. proliferativnega sedimenta seča. Ponovitev bolezni zdravimo enako kot prvi pojav bolezni, le da moramo vzdrževalno zdravljenje podaljšati.

Zdravljenje sistemskega vaskulitisa je indukcijsko in vzdrževalno. Po določenem obdobju je pri popolni remisiji možno ukiniti imunosupresivno terapijo. Zaradi pogostih relapsov je treba bolnike z ugotovljenim vaskulitisom, povezanim z ANCA protitelesi, kljub dobri remisiji bolezni, redno spremljati v ustrezni specialistični ambulanti.

Imunsko kompleksni vaskulitis malih žil

Krioglobulinemični glomerulonefritis in bolezen, povzročena s protitelesi proti anti-GBM, sta predstavljena v posebnih poglavjih.

Vaskulitis IgA

Na zadnji Chapel-Hillski konferenci so se odločili za zamenjavo imena purpura Henoch-Schoenlein za vaskulitis IgA, saj je dokazan patogenetski mehanizem, ki vključuje slabo glikozilirana protitelesa IgA. Vaskulitis IgA je najpogostejši v prvem desetletju življenja, vendar se lahko pojavi ob katerikoli starosti. Zanj je značilna purpura, ki se pojavi na izteznih (ekstenzorih) straneh okončin, artritis in simptomi zaradi prebavil. Prizadetost ledvic v sklopu vaskulitisa IgA se ne razlikuje od izoliranega glomerulonefritisa IgA. Okvara ledvic je po navadi

prehodna. Vaskulitis IgA se pogosto pojavi po okužbah dihal ali črevesa. Lahko je sekundaren ob drugih boleznih, npr. revmatoidnem artritisu, ankilozirajočem spondilitisu, kronični vnetni črevesni bolezni ali jetrni cirozi.

Patogeneza in patohistološka slika. Pri bolnikih z vaskulitisom IgA ugotavljajo prisotnost slabo glikoliziranih krožečih protiteles IgA podrazreda 1. Proti njim nastanejo IgG-protitelesa. Kompleksi IgG-IgA1 se odlagajo ali se tvorijo in situ v mezangiju in v kapilarnih zankah, v 90 % se veže tudi C3. Glede na to, kje v glomerulu se odlagajo imunski kompleksi, nastanejo različne oblike glomerulonefritisa, od znotrajkapilarnega do zunajkapilarnega, najpogostejši pa je mezangioproliferacijski glomerulonefritis. Ob znotraj- ali zunajkapilarnem glomerulonefritisu lahko ob makrohematuriji pride do tubulne zapore z eritrocitnimi čepi.

Klinična slika. Ledvična prizadetost v sklopu vaskulitisa IgA se klinično kaže z različnimi sindromi, ki so odvisni od vrste glomerulonefritisa. Tako imamo lahko le brezsimptomne urinske spremembe: eritrociturijo in blago proteinurijo, lahko gre za akutni nefritični sindrom ali sindrom hitro napredujočega glomerulonefritisa. Pri sindromih, povezanih s hitrim slabšanjem ledvične funkcije, je za natančno opredelitev ledvične okvare treba napraviti ledvično biopsijo, saj je od izvida ledvične biopsije odvisno zdravljenje.

Zdravljenje. Prospektivnih, randomiziranih, kontroliranih raziskav za zdravljenje ledvične prizadetosti v sklopu vaskulitisa IgA ni. Hitro napredujoči glomerulonefritis zdravimo enako, kot je opisano pri ANCA vaskulitisu, to je s kortikosteroidi, ciklofosfamidom in tudi s plazmaferezo. Dokazov o uspešnosti samo kortikosteroidov pri manj agresivnih oblikah vaskulitisa IgA ni. Glede na priporočila v tem primeru razvnamo enako kot pri zdravljenju glomerulonefritisa IgA. Arterijsko hipertenzijo in proteinurijo zdravimo z zaviralci reninsko-angiotenzinskega sistema. Pri proteinuriji več kot 1 g na dan, ki vztraja kljub 6-mesečnem zdravljenju z zaviralci reninsko-angiotenzinskega sistema, uvedemo zdravljenje s kortikosteroidi (glej poglavje o glomerulonefritisih).

Za vaskulitis IgA so značilni purpura na ekstenzornih straneh okončin, artritis in simptomi zaradi prebavil. Prizadetost ledvic v sklopu

vaskulitisa IgA se ne razlikuje od izoliranega glomerulonefritisa IgA.

PRIPOROČENA LITERATURA

- De Groot K, Adu D, Savage COS. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: Meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2018–27.
- Feehally J, Floege J. IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. St. Louis: Elsevier Saunders, 2010. p. 270–81.
- Ferraro AJ, Day CJ, Drayson MT, Savage CO. Effective therapeutic use of rituximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 622–5.
- Gaskin G, Jayne D, Group EVS. Adjunctive plasma exchange is superior to methylprednisolone in acute renal failure due to ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2A.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36–44.
- Jennete JC, Falk RJ, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides: The proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187–92.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11.
- Jennette JC, Falk RJ. Renal and systemic vasculitis. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. St. Louis: Elsevier Saunders, 2010. p. 292–307.
- Jennette JC, Falk RJ. Small – vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1512–23.
- Kamesh L, Harper L, Savage COS. ANCA – positive vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1953–60.
- Morgan MD, Harper L, Williams J, Savage C. Anti – neutrophil cytoplasm – associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1224–34.
- Phelps RG, Turner AN. Antiglomerular basement membrane disease and Goodpasture's disease. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. Edinburgh: Elsevier science-Mosby, 2007. p. 265–73.
- Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int* 2003; 64: 1535–50.
- Schena FP, Alpers CE. Membranoproliferative glomerulonephritis, dense deposit disease and cryoglobulinemic glomerulonephritis. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. St. Louis: Elsevier Saunders, 2010. p. 260–9.
- Terrier B, Cacoub P. Cryoglobulinemia vasculitis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 10–8.
- Unizony S, Stone JH, Stone JR. New treatment strategies in large vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 3–9.



KRIOGLOBULINEMIJA

Jernej Pajek

Kako se trije tipi krioglobulinemije med seboj razlikujejo?

Kateri je najpogostejši vzrok krioglobulinemije?

Kako nastaneta krioglobulinemični vaskulitis in glomerulonefritis ter kakšna je vloga komplementa?

Katera neoplastična bolezen zaplete krioglobulinemijo?

Kakšna je ledvična prizadetost pri krioglobulinemiji?

Kako moramo ravnati z vzorcem krvi, ki ga želimo preiskati na prisotnost krioglobulinov?

Kdaj je treba pri zdravljenju okužbe z virusom hepatitisa C uvesti tudi imunosupresijsko zdravljenje?

Krioglobulini so imunoglobulini (Ig), ki precipitirajo na hladnem, ko se kri ohladi pod 37°C, in so po tipu običajno IgG ali/in IgM (lahko tudi IgA). Ločimo jih glede na prisotnost monoklonskega imunoglobulina in glede na aktivnost revmatoidnega faktorja, ki označuje reaktivnost imunoglobulina M s Fc-delom imunoglobulinov IgG. Različne tipe krioglobulinemije prikazuje tabela 1. Za mešano krioglobulinemijo je značilno, da vsebuje obe vrsti imunoglobulinov: IgM in IgG. Ločimo tri osnovne tipe bolezni:

- pri krioglobulinemiji tipa I najdemo le monoklonski IgG, IgM ali IgA v sklopu maligne limfoproliferativne bolezni, zato ni mešana,
- pri krioglobulinemiji tipa II je IgM monoklonski in ima revmatoidno aktivnost, prisotni pa so tudi poliklonski IgG, zato je mešana,
- pri krioglobulinemiji tipa III so krioglobulini poliklonske beljakovine IgM in IgG, zato je mešana.

ETIOLOGIJA

Danes je znano, da je okužba z virusom hepatitisa C (HCV) vzrok nastanka velike večine (do 90 %) vseh krioglobulinemij. Latenca od okužbe do pojava kliničnih znakov krioglobulinemije je lahko dolga, lahko več let, tudi do 15. Drugi vzroki nastanka krioglobulinemije so redkejši.

Mešano krioglobulinemijo, pri kateri ne dokažemo primarne bolezni, odgovorne za nastanek

krioglobulinov, imenujemo esencialna krioglobulinemija. Esencialna mešana krioglobulinemija je med sicer redkimi neinfekcijskimi vzroki zastopana v približno polovici primerov (48%), avtoimune bolezni so vzrok neinfekcijske mešane krioglobulinemije v 30% in hematološke maligne bolezni v 22%.

Večina mešanih krioglobulinemij je posledica okužbe z virusom hepatitisa C.

Pri polovici krioglobulinemij, ki niso posledica okužbe, lahko najdemo avtoimuno ali limfoproliferativno bolezen.

PATOFIZIOLOGIJA IN PATOLOGIJA

Zgolj laboratorijska prisotnost krioglobulinov ne povzroči vedno nastanka klinične bolezni. Do bolezenskih znakov privede odlaganje krioglobulinov v žilah in posledični vaskulitis. Vaskulitis prizadene male žile (arteriole, kapilare in venule), lahko tudi srednje velike arterije, vendar po navadi v kombinaciji z vaskulitisom malih žil. Biopsija kože pri krioglobulinemičnem vaskulitisu pokaže levkocitoklastični vaskulitis. Z imunofluorescenčno preiskavo v žilnih stenah ugotovimo prisotnost imunskih kompleksov z odlaganjem IgG, IgM, C3 in drugih imunskih reaktantov. Pogosti so tudi žilni trombi.

Tabela 1. Razvrstitev krioglobulinemij.

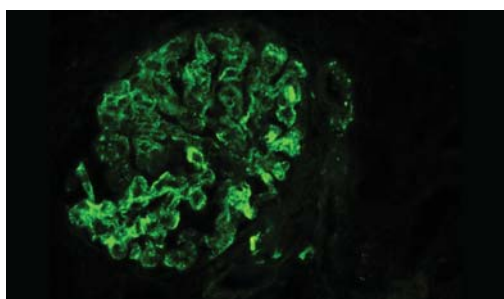
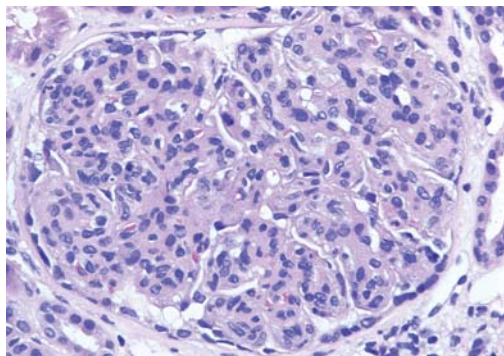
tip	aktivnost revmatoidnega faktorja	prisotnost monoklonskih Ig (mIg) in vrsta Ig	vzročne bolezni
I	ne	da: mIgM, mIgG ali mIgA	- plazmocitom - Waldenströmova makroglobulinemija - kronična limfocitna levkemija - druge limfoproliferativne bolezni - monoklonska imunoglobulinemija neopredeljenega pomena
II	da	da: mIgM in poliklonski IgG	- okužba z virusom hepatitisa C - limfoproliferativne bolezni (kronična limfocitna levkemija, limfom) - esencialna
III	da	ne: poliklonski IgG in poliklonski IgM	- virusne okužbe: virus hepatitisa B ali C, Epstein-Barrov virus, citomegalovirus - bakterijske okužbe (endokarditis, poststreptokokni glomerulonefritis, gobavost) - parazitske okužbe (shistosomioza, toksoplazmoza, malarija) - avtoimune bolezni (sistemski lupus eritematosus, revmatoidni artritis) - limfoproliferativne bolezni - kronična jetrna bolezen - esencialna

Pri mešani krioglobulinemiji tipa II vsebujejo žilni depoziti poliklonske IgG (v primeru okužbe s HCV predvsem anti-HCV IgG), monoklonski IgM, ki deluje kot revmatoidni faktor, lipoproteine majhne gostote in v primeru okužbe s HCV tudi RNA tega virusa.

Ledvična prizadetost se kaže kot membrano-proliferacijski glomerulonefritis (slika 1). Za nastanek membranproliferacijskega glomerulonefritisa je značilno odlaganje imunskih kompleksov pod endotelijem v stenah kapilar in v mezangiju. Tam aktivirajo klasično pot komplekta, zato ima bolnik pomanjkanje C3 in C4 v serumu. Aktivacija komplekta sprosti faktorje, ki privlačijo levkocite in trombocite, proliferirajo tudi mezangijske celice. S posledično vnetno aktivacijo teh celic in sproščanjem proteaz in oksidantov se poškodujejo kapilarne zanke in nastajajo polmeseci. Ta glomerulonefritis ima nekatere značilne najdbe, ki ga ločujejo od sicer podobnega lupusnega nefritisa: hialini depoziti v svetlini kapilar (hialini trombi), ki vsebujejo

krioglobuline, veliko aktiviranih makrofagov in z elektronskim mikroskopom vidna organiziranost depozitov krioglobulinov v obliki mikrotubulov ali drobnih fibril.

Zaradi vaskulitisa drugih organov je lahko bolezen zelo huda in s prizadetostjo več organov hkrati. Vaskulitis vasa nervorum povzroči nevrološke okvare. Pri bolniku, kjer je krioglobulinemija posledica okužbe s HCV, bomo našli tudi različne stopnje jetrne prizadetosti. Histološko je prisotna različna intenzivnost kroničnega hepatitisa in tudi ciroze. V jetrih (pa tudi v kostnem mozgu) nastajajo limfoidni folikli, kjer so B-celice, ki izdelujejo bolezenski IgM. HCV okuži tudi limfocite. Okužba povzroči proliferacijo imunskih celic in nastanek MK tipa III (poliklonski IgM in IgG). Če nastane dominanten B-celični klon, nastane mešana krioglobulinemija tipa II z monoklonskim IgM. Klonska razrast se lahko stopnjuje. B-celični limfom je pogosta oblika maligne bolezni, ki zaplete mešano krioglobulinemijo in se pojavi pri



Slika 1. Značilen membranoproliferacijski glomerulonefritis pri krioglobulinemiji. Spodnja slika kaže značilen imunofluorescenčni izvid z odlaganjem imunskih reaktantov v kapilarnih stenah.

nekaj manj kot 10 % bolnikov z mešano krioglobulinemijo tipa II.

Mešana krioglobulinemija se klinično pojavi, ko nastane v stenah žil vaskulitis zaradi odlaganja krioglobulinov.

Bolezen lahko prizadene več organskih sistemov hkrati.

Značilna najdba v ledvicah je membranoproliferacijski glomerulonefritis.

HCV okuži tudi limfocite in spodbuja klonsko preobrazbo.

PREZENTACIJA BOLEZNI IN POSTAVLJANJE DIAGNOZE

Bolnik zboli s slabim počutjem, šibkostjo in artralgijami predvsem kolen, kolkov in ramen, ki so eden od glavnih splošnih simptomov. Artritis je mnogo redkejši kot artralgije in je brez deformacij. Možen je tudi Raynaudov fenomen.

Na koži se pojavi tipna purpura predvsem na spodnjih okončinah, možna je tudi druge. Vaskulitis srednjih arterij povzroči nastanek liveda retikularis in kožnih razjed (predvsem nad gležnji, lahko tudi nekroz distalnih delov prstov). Za bolnike z dolgotrajnejšim potekom je značilna hiperpigmentacija kože prizadetih predelov, ki ima značilen rjavkast videz.

V večini primerov poteka ledvična prizadetost kot počasi napredujoči kronični nefritični sindrom, redkeje hujše oblike potekajo s hitro napredujočim glomerulonefritsom ali akutnim nefritičnim sindromom, ki se lahko kaže z veliko proteinurijo in sočasnim nefrotskim sindromom. Tako je hkratna najdba nefrotskega in nefritičnega sindroma, sumljiva za krioglobulinemični membranoproliferacijski glomerulonefritis, vendar ni patognomonična, saj jo najdemo lahko tudi pri sistemskem lupusu eritematozusu in nekaterih drugih boleznih (npr. boleznih odlaganja Ig, fibrilarnem glomerulonefritisu). Arterijsko hipertenzijo ima večina bolnikov in je včasih tako huda, da postane maligna.

Mešana krioglobulinemija povzroča periferno nevropatijo. Tipična je aksonska senzorična nevropatija, ki veliko prej povzroči bolečnost in parestezije kot motorične izpade. Možen je tudi multifokalni mononevritis. Vaskulitična prizadetost centralnega živčnega sistema je redka. Simptomi hiperviskoznosti so značilni za krioglobulinemijo tipa I, zelo redki so pri mešani krioglobulinemiji.

Izmed drugih organov je možna prizadetost črevesja, pljuč (z intersticijsko prizadetostjo) in zaradi limfocitne infiltracije žlez simptomi suhosti ust in oči.

Diagnozo bolezni postavimo s kombinacijo najdb:

- klinična prepoznavna vaskulitisa različnih organov, najpogostejši je kožni vaskulitis;
- dokaz krioglobulinov v serumu;
- z biopsijo organa potrjen vaskulitis, ki je imunsko-kompleksni.

Za pojasnitev bolezni iščemo dokaz okužbe s HCV ali druga stanja, ki povzročajo krioglobulinemijo. Za aktivno bolezen je značilna:

- blaga do zmerna anemija kronične bolezni,
- povečana koncentracija C-reaktivnega proteina (CRP),
- povečana hitrost sedimentacije eritrocitov (SR) (CRP in SR pri zelo aktivni bolezni korelirata z aktivnostjo bolezni),
- zmanjšani koncentraciji komponent komplemента C3 in C4 (predvsem C4, ki kaže na aktivacijo klasične poti komplemента).

Protijedrna protitelesa (ANA) so pozitivna pri večini bolnikov, revmatoidni faktor (RF) pa je pozitiven pri mešani krioglobulinemiji tipa II in III.

Če hočemo dokazati prisotnost krioglobulinov, je najbolje napotiti bolnika na odvzem krvi kar v laboratorij, kjer izvajajo to preiskavo. Če to ni možno, je treba skrbeti, da se vse od odvzema do priprave seruma v laboratoriju krvni vzorec ne ohladi pod 37 °C. V nasprotnem bo lahko izvid lažno negativen.

Koža je zaradi krioglobulinemičnega vaskulitisa najpogostejše prizadet organ.

V letu 1966 je bila kot značilen pojav pri krioglobulinemiji opisana Meltzerjeva triada: utrujenost, artralgijske in purpura. Taka klinična slika se lahko pojavi pri različnih vaskulitidih malih žil in ni specifična.

Krioglobulinemični glomerulonefritis se klinično najpogostejše kaže kot počasi napredujoči kronični nefritični sindrom, možen pa je tudi nefrotski sindrom in huda arterijska hipertenzija.

Vzorec krvi, v katerem želimo izmeriti koncentracijo krioglobulinov, se ne sme ohladiti.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Bolečnost sklepov in pozitiven revmatoidni faktor sta skupni značilnosti revmatoidnega artritisa in mešane krioglobulinemije. Pravi artritis (in ne le artralgijske) s sinovijskimi zadebelitvami in oteklina sklepov pa je pri mešani krioglobulinemiji redek, če pa se že pojavi, ni destruktiven. Krioglobuline lahko pogosto dokažemo pri sistemskem lupusu eritematozusu (SLE). Doda-

ten dokaz protiteles proti dvojnovijačni DNK ter prisotnost drugih diagnostičnih kriterijev za SLE pomaga razločiti obe bolezni. Mešana krioglobulinemija se razvije največ pri tretjini bolnikov s Sjögrenovim sindromom, vendar redko povzroča vaskulitis. Pri obeh boleznih lahko najdemo sicca sindrom, pozitiven revmatoidni faktor, ANA in zmanjšano koncentracijo frakcij komplemента. Značilno je, da bolniki z izolirano mešano krioglobulinemijo nimajo anti-Ro in anti-La protiteles.

V diferencialni diagnozi je pomembno ločiti tudi druge vrste vaskulitidov, ki se pogosto kažejo s kožno in ledvično prizadetostjo, kot so ANCA-vaskulitisi, vaskulitis IgA in nodozni poliarteritis. Klinična slika hkratne ledvične in kožne prizadetosti nastane tudi pri endokarditisu.

Ugotovitev krioglobulinemije in histološke slike krioglobulinemičnega vaskulitisa pomeni, da je opravljena šele polovica diagnostičnega dela. Ugotoviti moramo še, kaj krioglobulinemijo povzroča. Najprej je treba preveriti virusne markerje za okužbo s HCV (in HBV). Diagnozo bomo tako ugotovili pri več kot dveh tretjinah bolnikov. Zanimivo je, da lahko nastane membranoproliferacijski glomerulonefritis pri okužbi s HCV tudi brez mešane krioglobulinemije.

Če je rezultat testiranja na HCV negativen, je koristno ugotoviti, ali ima bolnik monoklonsko beljakovino in revmatoidni faktor. Prisotnost monoklonske beljakovine brez aktivnosti revmatoidnega faktorja bo kazala na možnost plazmocitoma in limfoproliferativnih obolenj. Odsočnost monoklonske beljakovine pomeni, da gre za mešano krioglobulinemijo tipa III, ki ima najširšo diferencialno diagnozo (tabela 1). Če pri bolniku ne najdemo nobene od opisanih okužb, sistemskih avtoimunskih bolezni ali limfoproliferativnih bolezni, razglasimo bolezen za esencialno.

Poleg prisotnosti krioglobulinov moramo izmeriti tudi koncentracijo morebiti prisotne monoklonske beljakovine in revmatoidni faktor, saj sta v pomoč pri razločevanju vrste krioglobulinemije.

PROGNOZA

Klinični potek je pri približno polovici primerov mešane krioglobulinemije blag, težji je pri približno tretjini bolnikov, še posebno pri moških. Na slabše preživetje bistveno vpliva nastanek ledvične odpovedi ali pri okužbi s HCV pojav jetrne ciroze. Malignom se lahko pojavi pri približno 15 % bolnikov (predvsem B-celični limfom).

ZDRAVLJENJE

S HCV povezana krioglobulinemija in glomerulonefritis

Ko se mešana krioglobulinemija razvije kot posledica primarne bolezni, predvsem okužb, je potrebno vzročno zdravljenje okužbe ali druge primarne bolezni. Moderno zdravljenje okužbe s HCV vključuje pegilirani interferon alfa in ribavirin. Pri okužbi s HBV zdravimo z interferonom in lamivudinom. V obeh primerih je zdravljenje zaradi stranskih učinkov zahtevno in je zato sodelovanje infektologa zelo koristno. Spremljati moramo več kliničnih vidikov odziva na zdravljenje (tabela 2).

V vseh primerih s HCV povezane bolezni začnemo z omenjenim zdravljenjem, ki po navadi

zadostuje, če je nefritični sindrom kroničen in se ledvično delovanje počasi slabša, proteinurija pa je zmerna oziroma pod nefrotskim pragom. To terapijo vedno dopolnjujejo neimunološki ukrepi za zmanjšanje proteinurije in ureditev krvnega tlaka, pri čemer ne pozabimo na uporabo zaviralcev ACE.

V hujših primerih krioglobulinemičnega vaskulitisa (nekroze okončin, hud vaskulitis prebavil, prizadetost centralnega živčnega sistema ali pljuč) in glomerulonefritisa, ki vodi v odpoved organa ali ogroža življenje (tudi pri nefrotskem sindromu) se odločimo za imunosupresijsko zdravljenje s kortikosteroidi, ciklofosfamidom in plazmaferezo. Pri takem zdravljenju je nevarnost, da bomo poslabšali osnovno okužbo s HCV, bojimo se povečanja viremije in nastopa fulminantnega jetrnega vnetja in tudi drugih okužb. Zato poskušamo najprej obvladati ledvično bolezen s kortikosteroidi (trije i.v. pulzi metilprednizolona, prilagojeni telesni teži in starosti, nato oralno dajanje s postopnim ukinjanjem v 1–3 mesecih) ter plazmaferezo (3-krat tedensko izmenjamo 1 volumen plazme v trajanju 2–3 tedne). Ker je prisotna okužba s HCV, dajemo imunosupresivna zdravila čim krajši čas in se po izboljšanju ledvične bolezni čim prej usmerimo

Tabela 2. Spremljanje odziva na zdravljenje s HCV povezane krioglobulinemije.

odziv	spremljani parametri
virusni	merjenje viremije (PCR na HCV RNA)
biokemični	raven jetrnih aminotransferaz
imunski	- aktivnost revmatoidnega faktorja - nivo krioglobulinov v krvi - nivo monoklonskih IgM
klinični	- nivo serumskega kreatinina in ocene glomerulne filtracije, velikost proteinurije ter aktivnost urinskega sedimenta - urejenost arterijske hipertenzije - splošni simptomi in artralgije - simptomi kožnega vaskulitisa in okvare drugih organov
z zdravljenjem povezani zapleti	- interferon alfa: gripi podobni simptomi, depresija ali psihoza, hipotiroza, nevropatija, redko: poslabšanje proteinurije (difuzno zlitje nožic podocitov) - ribavirin: zmanjšanje hematopoeze, hemolitična anemija*

Opomba: *ribavirin moramo prilagajati ledvičnemu delovanju in pogosto uporabljati epoetin, da uravnesimo učinke posledične hemolitične anemije

v zdravljenje okužbe s HCV, kot je opisano zgoraj. Ciklofosfamida in daljšega dajanja velikih odmerkov kortikosteroidov sodobne smernice ne priporočajo. Če bolnik razvije B-celično limfoproliferativno bolezen, ki se ne popravi po protivirusnem zdravljenju, je dodatna terapevtska možnost rituksimab, ki je učinkovit tudi v primerih težko potekajočega krioglobulinemičnega glomerulonefritisa zaradi okužbe s HCV, ki je odporen na kortikosteroidno zdravljenje. Uporablja se 4 odmerke rituksimaba po 375 mg/m² v razmikih po en teden. V primerjavi s ciklofosfamidom je rituksimab podobno učinkovit glede zavore nastajanja krioglobulinov. V opisanih redkih primerih takega zdravljenja je bil tudi dokaj varen, saj pri okužbi s HCV ni povečal viremije. Zdi se, da bo lahko rituksimab pri najhujših primerih ledvične bolezni nadomestil ciklofosfamid kot dodatek h kortikosteroidom in plazmaferezi.

Osnovni način zdravljenja s HCV povezane krioglobulinemije je zdravljenje okužbe s HCV. Vedno najprej zdravimo vzročno bolezen, ki je povzročila nastanek krioglobulinemije.

Hud krioglobulinemični vaskulitis in glomerulonefritis zdravimo s kortikosteroidi in plazmaferezo, pri najhujših boleznih lahko uporabimo še rituksimab.

Esencialna mešana krioglobulinemija

Pri asimptomatskem bolniku z esencialno mešano krioglobulinemijo zdravljenje ni potrebno, stanje pa moramo spremljati. Če ima bolnik blažje težave (artralgie, purpura, senzorična nevropatija), poskusimo s kortikosteroidi v srednjem odmerku (npr. metilprednizolon 0,4 mg/kg telesne teže/dan). Pri redkih primerih s hudo potekajočim sistemskim vaskulitisom vključuje moderno zdravljenje kortikosteroide sprva v obliki pulzov, plazmaferezo in rituksimab ali ciklofosfamid. Zdravljenje s kombinacijo rituksimaba in kortikosteroidov je uspešnejše kot kombinacija ciklofosfamida in kortikosteroidov, vendar je bilo v eni od večjih raziskav povezano z večjo incidenco hujših okužb. K tveganju za okužbe prispeva višja starost, okvara ledvičnega delovanja ter daljša uporaba visokih odmerkov kortikosteroidov, zato poskušamo odmerke kortikosteroidov čim prej zmanjšati.

LITERATURA

- Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 355–74.
- Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of α -interferon therapy. *Kidney Int* 1994; 46: 1700–4.
- Kamar N, Rostaing L, Alric L. Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int* 2006; 69: 436–9.
- KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012; 2: 1–274.
- Roccatello D, Baldovino S, Rossi D et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3054–61.
- Saadoun D, Delluc A, Piette JC, Cacoub P. Treatment of hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Curr opin rheumatol* 2008; 20: 23–8.
- Terrier B, Krastinova E, Marie I et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood* 2012; 119: 5996–6004.
- Wink F, Houtman PM, Jansen TL et al. Rituximab in cryoglobulinaemic vasculitis, evidence for its effectivity: a case report and review of literature. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 293–300.



TROMBOTIČNA TROMBOCITOPENIČNA PURPURA IN HEMOLITIČNO-UREMIČNI SINDROM

Andreja Marn Pernat

S pomočjo katerih laboratorijskih kazalnikov posumimo na trombotično mikroangiopatijo?

Kako potrdimo primarno trombotično trombocitopenično purpuro?

Katera je metoda izbora zdravljenja trombotične trombocitopenične purpure?

Kakšna je vloga sveže zmrznjene plazme kot nadomestne tekočine pri izmenjevalni membranski plazmaferezi?

Kakšne so klinične značilnosti klasičnega hemolitično-uremičnega sindroma?

Kako dokažemo hemolitično-uremični sindrom, ki je povezan z diarejo?

Katera motnja privede do atipičnega hemolitičnega uremičnega sindroma?

S katerim zdravilom bi izboljšali prognozo bolnikov s hudo in ponavljajočo se obliko atipičnega hemolitično-uremičnega sindroma ter razložili mehanizem delovanja?

Kako razlikujemo med primarno trombotično trombocitopenično purpuro, klasičnim in atipičnim hemolitično-uremičnim sindromom?

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) in hemolitično-uremični sindrom (HUS) sta akutni obolenji zaradi trombotične mikroangiopatije (TMA) s posledično hemolitično anemijo, trombocitopenijo in okvaro organov. TTP in HUS sta etiološko in demografsko popolnoma različni obolenji, z različno prognozo, ki se različno odzoveta na zdravljenje. Ker se pri odraslih kažeta s podobno ali enako klinično sliko, je začetna prepoznavna in razlikovanje med TTP in HUS nemogoča ter zato začetek zdravljenja enak.

Klinična diagnoza TTP, HUS in atipičnega HUS temelji na izključitvi drugih razlogov za trombotično mikroangiopatijo tudi s pomočjo laboratorijskih preiskav. Pri obeh boleznih so v ospredju laboratorijski kazalniki za hemolitično anemijo in trombocitopenijo (tabela 1). V klinični sliki pri TTP prevladuje prizadetost centralnega živčevja, pri HUS pa obolenje ledvic različnih stopenj, vse do hude akutne ledvične odpovedi, ki potrebuje nadomestno hemodializno zdravljenje. Smrtnost nezdravljene TTP je 90 %, nezdravljenega HUS 50 %. S pomočjo takojšnje izmenjevalne pla-

zmafereze s svežo zmrznjeno plazmo se je preživetje TTP dramatično izboljšalo na 90 %, še vedno pa umre dobra četrtina bolnikov s HUS, predvsem z atipično obliko. Diagnostičen pristop pri obravnavi bolnikov s sumom na TTP, HUS in atipični HUS je prikazan na sliki 1.

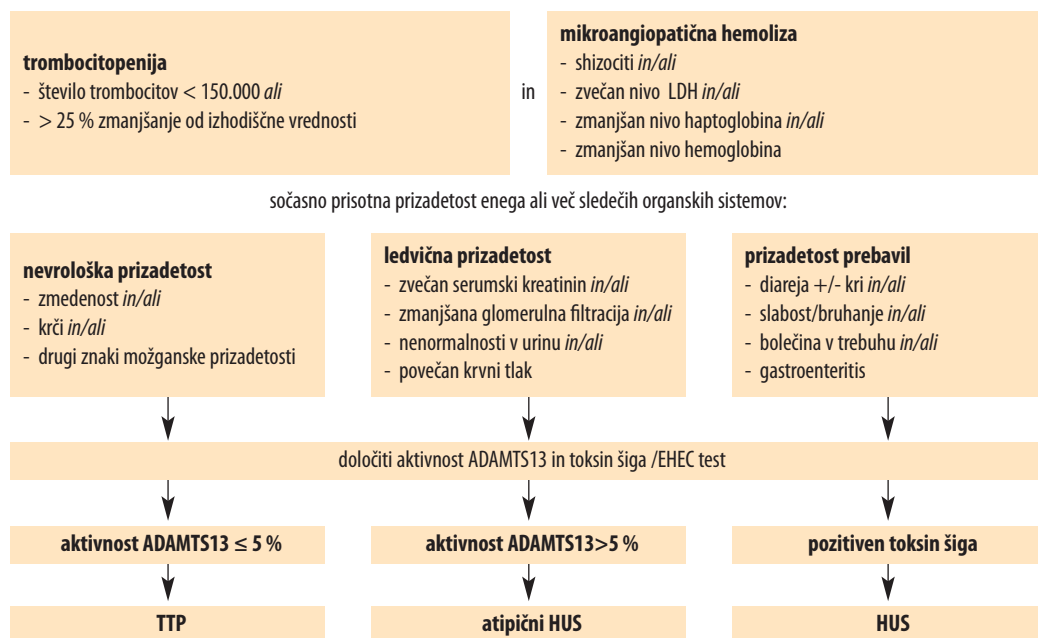
Tabela 1. Znaki, simptomi in laboratorijski kazalniki, ki so v pomoč pri diagnostiki trombotične mikroangiopatije.

znaki in simptomi trombotične mikroangiopatije

- trombocitopenija
- kazalniki mikroangiopatične hemolize
- prizadetost organov (npr. zvečana serumska koncentracija kreatinina, živčna prizadetost)

izključitev drugih vzrokov za trombotično mikroangiopatijo

- Coombsov test je negativen
- testi hemostaze so normalni
- aktivnost ADAMTS13, ki ni zmanjšana pod 5 %, izključuje hudo stopnjo zmanjšanja aktivnosti in s tem kongenitalno ali pridobljeno obliko TTP
- odsotnost pozitivnega testa na toksin šiga v koprokulturi izključuje tipični HUS



Slika 1. Diagnostični pristop pri sumu na TTP, HUS, atipični HUS.

TROMBOTIČNA TROMBOCITOPENIČNA PURPURA

V preteklosti so TTP prepoznali s tipično pentado simptomov in znakov, kot so:

- trombocitopenija,
- mikroangiopatična hemolitična anemija,
- nevrološki simptomi in znaki,
- nenormalnosti ledvičnega delovanja in
- zvišana telesna temperatura.

Pri 93 % bolnikih so bile patološke ugotovitve hialini trombi v arteriolah in kapilarah. Nezdavljena bolezen je bila smrtna, s takojšnjo in intenzivno terapevtsko plazmaferezo in izmenjavo plazme pa je postala bolezen pri večini ozdravljiva. Zaradi nujnosti takojšnjega zdravljenja je potreben hiter diagnostični pristop.

Etiopatogeneza

Za idiopatsko ali primarno obliko TTP je značilna zmanjšana aktivnost metaloproteaze, ki se imenuje ADAMTS13 (angl.: a disintegrin and metaloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13). To je encim, ki katalizira cepitev velikih multimer von Willebrandovega

faktorja, ki se sprosti iz endotelnih celic, v manjše molekule. Pri kongenitalni obliki je aktivnost ADAMTS13 zmanjšana pod 2–7 % zaradi mutacije gena, ki nosi zapis za tovrstno metaloproteazo. Kongenitalno pomanjkanje aktivnosti ADAMTS13 povzroči vsaj 14 različnih znanih genskih mutacij, ni pa povsem jasno, kdaj in zakaj se določena mutacija izrazi in sproži TTP. Homozigotna mutacija vodi v hudo pomanjkanje metaloproteaze, ki lahko sproži TTP-sindrom. Eksperimentalno so dokazali, da je za klinični razvoj bolezni potreben dodatni dejavnik ("second hit") za endotelno aktivacijo, kot so vnetje in protrombotične snovi, toksin šiga, infuzija kolagena in trombina ter podobno. To razloži tudi 20 % bolnikov, ki so preboleli TTP, vendar imajo stalno zmanjšano aktivnost ADAMTS13. Idiopatska TTP lahko nastane tudi zaradi nenadne tvorbe inhibitornih avtoprotiteles proti ADAMTS13, večinoma iz razreda IgG, ki zavrejo aktivnost metaloproteaze pod 5 %. Ni znano, zakaj se sproži nastanek omenjenih protiteles. Menijo, da je za to odgovoren avtoimunski sistem, ki je povezan s prisotnostjo alela HLA-DRB.

Glavni patološki mehanizem je pri TTP okluzija terminalnih arterij in kapilar, kar vodi v ishemijo tkiv in organov. Nakopičene velike multimerne Von Willebrandovega faktorja se vežejo na trombocite, sprožijo agregacijo trombocitov in tvorbo trombocitnih strdkov. Zaradi porabe trombocitov in fragmentacijske hemolize ob strdkih se pojavita zmerna do huda trombocitopenija in neimunska hemolitična anemija s tipičnimi fragmentiranimi rdečimi krvnimi celicami, ki se imenujejo shizociti. Poleg znižanega hemoglobina so prisotni krvni kazalniki hemolize, kot sta povečana serumska koncentracija laktatne dehidrogenaze in indirektnega bilirubina ter zmanjšana serumska koncentracija haptoglobina.

Klinična slika

Trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija brez drugega vidnega razloga sta glavna klinična diagnostična kriterija za TTP. Trombocitopenija je huda, pojavijo se pikčaste krvavitve po koži in sluznici, močne menstrualne krvavitve, melena in druge krvavitve iz prebavil, iz nosu in ust. Prisotnost shizocitov v perifernem krvnem razmazu mora biti nad 1 %, povprečno jih je okrog 8 %. Shizociti so namreč v manjšem odstotku prisotni tudi pri drugih boleznih in zdravih preiskovancih. Normalno jih je povprečno 0,05 %, vedno pod 0,5 %. Pri eklampsiji, ledvičnih boleznih in mehaničnih srčnih zaklopkah so jih našli 0,2–0,3 %. Zelo velika serumska vrednost laktatne dehidrogenaze odraža poleg hude hemolize tudi poškodbo tkiva zaradi sistemske ishemije. Polovica bolnikov, ki ima hudo pomanjkanje ADAMTS13, ima blago nevrolško simptomatiko in blago ledvično okvaro, lahko pa sta celo odsotni. Najpogostejša nevrolška simptoma sta zmedenost in hud glavobol. Objektivni žariščni znaki, kot so prehodna afazija, tranzitorna ishemična ataka in inzulit, so manj pogosti. Možni so generalizirani krči in koma. Treba je izključiti možgansko krvavitev in razloge za morebitno drugo nevrolško obolenje s slikovno tomografsko ali magnetnoresonančno preiskavo, ki pa večinoma ne pokažeta nenormalnosti. Na srečo je možna popolna nevrolška ozdravitev tudi pri komatoznih bolnikih s TTP s spremembami na magnetni reso-

nanci, kot se kažejo pri sindromu reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije. Ledvična prizadetost se po navadi kaže kot blaga proteinurija in eritrociturija. Ledvično delovanje je lahko okrnjeno od praviloma blago povečane serumske koncentracije kreatinina do redkeje hude ledvične odpovedi z anurijo. Srčni zapleti zaradi difuznih trombocitnih trombov s krvavitvami in nekrozami v miokardu, prevodnem sistemu ali koronarnem žilju niso pogosti, so pa nevarni in lahko smrtni. Aritmije, nenadna srčna smrt, srčno-mišični infarkt in kardiogeni šok so verjetno glavni vzroki za smrt bolnikov s TTP. Vročinsko stanje ni pogost znak TTP in je verjetneje odraz bakterijske okužbe, septičnega stanja in diseminirane intravaskularne koagulacije.

Potrditev diagnoze

Utemeljeni sum na primarno TTP postavimo z izključitvijo drugih vzrokov za trombotično mikroangiopatijo, kot so maligna hipertenzija, avtoimuna hemolitična anemija (Coombsov test pozitiven), diseminirana intravaskularna koagulacija, huda sepsa, ishemična okvara organov, huda jetrna okvara, antifosfolipidni sindrom, sistemski lupus. Sekundarno TTP sprožijo okužba s HIV, zdravila (ciklosporin, takrolimus, kinin, citostatiki, klopidogetrel, tiklopidin, valciklovir), razširjena rakava obolenja ali obsežna srčnožilna operacija. Med nosečnostjo se lahko razvije idiopatska TTP, ločiti pa jo moramo od idiopatske trombocitopenične purpure, sindroma HELLP. Že med normalno nosečnostjo je namreč aktivnost ADAMTS13 zmanjšana blago ali zmerno in je najnižja med 36. in 40. tednom ter med porodom in v poporodnem obdobju. Sum na idiopatsko TTP potrdijo negativni Coombsov test, laboratorijska izključitev diseminirane intravaskularne koagulacije in septičnega stanja.

Zdravljenje

TTP brez drugega vidnega razloga za trombotično mikroangiopatijo zadošča za nujni začetek zdravljenja z urgentno plazmaferezo s svežo zmrznjeno plazmo. S tem postopkom odstranimo morebitna protitelesa proti metaloproteazi in velike molekule von Willebrandovega faktor-

ja. Istočasno s svežo zmrznjeno plazmo nadomestimo normalne molekule von Willebrandovega faktorja ter zagotovimo normalno količino delujočega encima metaloproteaze. To prekine trombotični mikroangiopatični proces, zato se postopno normalizira število trombocitov, kazalniki hemolitične aktivnosti izzvenijo, hemoglobin se ne znižuje več, delovanje organov se popravi. Izmenjevalno membransko plazmaferezo izvajamo sprva vsak dan, in če je potrebno, tudi na 12 ur. Nato postopno podaljšamo interval med procedurami na vsak drugi dan. Ko so laboratorijski kazalniki že v normalnem območju in ni več kliničnih znakov za bolezen, previdno zmanjšamo interval zdravljenja s plazmaferezo na 2-krat tedensko in jo izvajamo še vsaj dva tedna, preden prenehamo z zdravljenjem. Ker se lahko ponovi zagon TTP, bolnika še naprej sledimo s skrbnim laboratorijskim nadzorom. V primeru ponovne tendence znižanja trombocitov takoj začnemo s plazmaferezo.

Pri sekundarnih oblikah TTP plazmafereza ni uspešna, zato je ne izvajamo, razen v posebnih primerih, kot so npr. sistemski lupus eritematosus in po alogenski transplantaciji kostnega mozga, ko s plazmaferezo odstranimo tudi bolezenska avtoprotitelesa. Prisotnost zavirajočih avtoprotiteles proti ADAMTS13 pri klinično izraženi TTP je smiselno zdraviti tudi s kortikosteroidi in/ali rituksimabom.

Za diagnozo primarne TTP je potrebna prisotnost trombotične mikroangiopatije s trombocitopenijo in hemolitično anemijo ter zmanjšana aktivnost ADAMTS13 pod 5 % in klinični odgovor na plazmaferezo. Sočasno je treba izključiti druge oblike trombotične mikroangiopatije.

HEMOLITIČNO-UREMIČNI SINDROM

Za HUS je značilna klinična triada mikroangiopatične hemolitične anemije, trombocitopenije in akutne ledvične odpovedi. Ločimo HUS, ki je povezan z drisko, in atipični HUS, povzročen z nenormalnim delovanjem komplementnega sistema. Nastanek, zdravljenje in potek

obeh bolezni se razlikujejo, zato jih obravnavamo ločeno.

Hemolitično-uremični sindrom, ki je povezan z drisko

Etiopatogeneza. Klasični HUS je najpogostejša oblika HUS pri otrocih, saj predstavlja 90 % vseh primerov, in je glavni razlog za akutno ledvično odpoved pri otrocih, mlajših od treh let. Povzroči ga okužba s posebnim enterohemoragičnim sevom *E. coli*, kot je O157:H7, ki izloča toksin šiga (Shiga), lahko pa tudi s tipom O104:H4. Približno 6–9 % diarej s tem povzročiteljem se zaplete s HUS. V Nemčiji so leta 2011 med trimesečno epidemijo gastroenterokolitisa z redkejšim non-O157 sevom *E. coli* tipa O104:H4 zabeležili HUS v 20 %, ki se je pojavil med večinoma odraslimi bolniki.

Klinična slika. Po 3–4 dneh okužbe z enterohemoragičnim sevom *E. coli* se pojavi akutna krvava diareja z bolečinami v trebuhu in levkocitozo, ki praviloma izzveni v enem tednu. Po 5–10 dneh od začetka gastroenterokolitisa se pri slabi desetini bolnikov lahko pojavi zaplet z mikroangiopatično hemolitično anemijo, trombocitopenijo in akutno ledvično okvaro, ki v polovici primerov potrebuje nadomestno dializno zdravljenje. Prizadetost centralnega živčnega sistema s krči in motnjo zavesti je znak hude oblike HUS s slabo prognozo. Izključiti je treba možganski infarkt. Smrtnost je 3–5 %. Dolgoročne posledice HUS so pogosto arterijska hipertenzija, pri dobri tretjini različne stopnje ledvične okvare, kot so proteinurija in zmanjšana glomerulna filtracija, ter v 4 % nevrološke okvare, na primer motorni deficit, krči, kap in celo koma.

Potrditev diagnoze. Sum na HUS postavimo pri tipični sliki trombotične mikroangiopatije, še posebej v primeru možne izpostavitve enterohemoragičnemu sevu *E. coli* med morebitnim potovanjem v epidemično področje. Povzročitelja poskusimo neposredno dokazati z izolacijo *E. coli* O157:H7 in/ali toksina šiga v koprokulturi s pomočjo ELISA ali genskega dokaza s PCR v prvih dneh bolezni. Ker je verjetnost pozitivne koprokulture večja samo v prvih 6 dneh, je večinoma potrebna posredna serološka potrditev okužbe s sevom *E. coli*, ki lahko izloča toksin šiga.

Zdravljenje. Zdravljenje je podporno. Prognoza je odvisna od zgodnjega in učinkovitega zdravljenja zapletov in nadomestnega ledvičnega zdravljenja, če je potrebno. Antitrombotičnih zdravil ne uporabljamo. Izsušitev ob driski zdravimo in preprečujemo s parenteralnim nadomeščanjem tekočine s fiziološko raztopino. S tem ne preprečimo akutne ledvične okvare, jo pa lahko ublažimo in zmanjšamo vsaj prerenalni del ledvične odpovedi. Antibiotično zdravljenje diareje in antiperistaltična zdravila ne preprečijo napredovanja HUS. Antibiotik za zdravljenje krvave driske ni skrajšal gastrointestinalnih simptomov, niti ni preprečil razvoja v HUS. Antiholinergična zdravila in narkotiki tudi ne vplivajo na trajanje in napredovanje bolezni. Hudo anemijo korigiramo s transfuzijami koncentriranih eritrocitov in z odstranjenimi levkociti, če je le možno. Transfuzija eritrocitov je nujna pri hemoglobinu pod 60 g/l in hematokritu pod 18 %. Želeni hemoglobin je 80–90 g/l. Transfuzije je potrebovalo 80 % otrok s HUS, povzročenim s toksinom šiga. V primeru nevarnosti hipervolemije in hiperkalemije dajemo transfuzijo med hemodializo. Nadomeščanje železa ni potrebno, saj je na voljo dovolj železa, ki se sprošča iz hemoliziranih eritrocitov. Trombocitopenije praviloma ne zdravimo s transfuzijo trombocitov, razen v primeru hude in življenje ogrožujoče krvavitve ali pri neizogibni invazivni proceduri. Infundirani trombociti se namreč porabijo za tvorbo novih trombov, kar poslabša trombotični mikroangiopatični proces. Vodenje tekočinskega ravnotežja mora biti zelo natančno in prilagojeno izgubi tekočine ter ledvičnemu delovanju in zmožnosti izločanja tekočine. S tem zagotovimo euolemično stanje s primerno znotrajžilno prostornino, ki omogoči ledvično prekrvlenost. Pri bruhanju in diareji nadomeščamo tekočino. Pri oliguriji in anuriji moramo omejiti vnos tekočine, zato pazljivo spremljamo telesno težo in hemodinamske kazalnike. Pri znakih in simptomih hipervolemije uvedemo diuretik furosemid. Če ni učinkovit in se ne pojavi diureza, začnemo z nadomestnim dializnim zdravljenjem. S hemodializo uravnavamo tudi elektrolitske in presnovne motnje, kot so hiperkalemija, hiperfosfatemija in presnovna acidoza. Začetek he-

modialize, vrsta metode in pogostost dialize se ne razlikujejo od drugih vrst zdravljenja akutne ledvične odpovedi. Zaradi trombocitopenije je potrebna citratna ali vsaj brezheparinska hemodializa. Pri zdravljenju HUS z nevrološko simptomatiko se odločimo tudi za terapevtsko plazmaferezo s svežo zmrznjeno plazmo, saj so izkušnje s področja zdravljenja TTP pokazale, da je bilo učinkovito.

Za zdravljenje hipertenzije, ki je posledica povečanja znotrajžilne prostornine krvi in aktivacije reninsko-angiotenzinskega sistema ob ishemiji, so predvsem primerni kalcijevi antagonisti. Treba je omejiti vnos tekočine in v primeru oligurične ledvične odpovedi krvni tlak zmanjšati z odvzemom tekočine med hemodializo. Zaviralcem ACE in antagonistom receptorjev angiotenzina II se izogibamo zaradi dodatnega zmanjšanja ledvične prekrvlenosti pri akutni ledvični odpovedi. Ko se povrne dobro ledvično delovanje, se ravno zaradi dolgoročne zaščite ledvic uvede zaviralec ACE. Izogibati se je treba nefrotoksičnim snovem in vsem dejavnikom, ki lahko dodatno okvarijo ledvice, ter prilagoditi odmerke zdravil stopnji ledvične okvare.

Atipični hemolitično-uremični sindrom

Atipični HUS je kronična, genetska in življenje ogrožajoča bolezen, ki prizadene otroke vseh starosti in odrasle. Bolezen je sistemska in kvari številne organe, najpogosteje ledvice. Sproži jo nenadzorovana aktivacija komplementnega sistema zaradi motnje v delovanju regulatornih beljakovin za komplement, kar povzroči različne mutacije, ki pri skoraj polovici bolnikov še niso znane. Čezmerna in kronična komplementna aktivnost vodi v sistemsko TMA, ki povzroči napredujočo okvaro organov in tudi nenadno smrt. Bolezen se lahko konča smrtno pri četrtini.

Etiopatogeneza. Pri otrocih, ki zbolijo za HUS, gre v 10 % za atipični HUS. Ker se ta v 40 % pojavi po 18. letu, je atipični HUS tudi bolezen odraslih. Ne povzroči ga okužba s toksinom šiga, temveč je bolezen genetska. Odkrili so več različnih mutacij genov, ki nosijo zapis za regulatorne beljakovine komplementnega sistema. Pri polovici primerov so dokazali genetsko mutacijo komplementnega faktorja H (CFH), kom-

plementnega faktorja I (CFI), komplementnega faktorja B (CFB), membranskega proteinskega kofaktorja (MCP) in komplementne enote C3.

Najpogostejša je mutacija komplementnega faktorja H (CFH) in naj bi bila prisotna v 20–30 % primerov atipičnega HUS. Opisanih naj bi bilo več kot 100 različnih mutacij tega faktorja. Samo pri tretjini bolnikov dokažemo zmanjšano plazemsko koncentracijo faktorja H (CFH). Druga najpogostejša je mutacija transmembranskega glikoproteina MCP, katerih je vsaj 40 tipov. Zato je zmanjšana aktivnost membranskega proteinskega kofaktorja (MCP) in zmanjšana ekspresija MCP na levkocitih. Pri mutacijah CFH, CFI in MCP je za tretjino tudi zmanjšana aktivnost C3. V primeru neposredne mutacije komplementne enote C3 pa je njena serumska aktivnost večinoma zmanjšana. Vedno je nivo C3 znižan tudi pri mutaciji CFB. V dobrih 10 % primerov so mutacije kombinirane, najpogostejše CFH, CFI, MCP, C3, CFB in trombomodulina (THBD). Naslednjih 10 % atipičnega HUS nastane zaradi prisotnosti avtoprotiteles proti komplementnemu faktorju H, ki posledično ne deluje. Zmanjšana je vezava CFH na C3b, pomanjkanje CFH je funkcionalno.

Večina omenjenih mutacij je heterozigotnih in se pojavljajo v družini do 20 %. Družinska oblika se deduje avtosomno dominantno ali recesivno. Bolezen se klinično izrazi pri različni starosti in v 80 % je potreben sprožilni dejavnik. Oboje potrjuje, da prisotnost mutacije pomeni le genetsko predispozicijo in ne nujno bolezen. Atipični HUS se lahko pojavi sporadično. V 30–40 % primerov niso potrdili nobene od znanih mutacij.

Zaradi zmanjšane delovanja in pomanjkanja omenjenih inhibitornih beljakovin ni zadostne zavore aktivnosti komplementnega sistema, ki s pomočjo konvertaz C3 in C5 neprekinjeno proizvaja končno molekulo: membranski »attack« kompleks (MAC). Ta na žilnem endotelu, na trombocitih in levkocitih sproži vnetje, protrombotične procese in sistemsko okluzijo mali žil, kar vodi v nastanek trombotične mikroangiopatije in klinično sliko atipičnega HUS.

Klinična slika. Atipični HUS se kaže kot neimunska hemolitična anemija, trombocitopenija

in ledvična okvara. Bolezen sprožijo v 80 % okužba dihal, vročina ali gastroenterokolitis. Anamnestični podatek o diareji zato ne izključuje atipičnega HUS. Med možnimi sprožiteli so tudi cepljenje, okužba s streptokokom in s *Haemophilus influenzae* ter pri mladih ženskah nosečnost. Bolnik z atipičnim HUS je bled, zaspan in odvaža malo seča. Pri večini se pojavi zvečan krvni tlak. Pri eni petini se pojavi prizadetost drugih organov, predvsem živčevja in srca, redkeje krvavitev iz prebavil, pankreatitis, jetrna odpoved, hemoptiza. Ledvično delovanje se slabša in pri več kot polovici bolnikov z mutacijami CFH, CFI, C3, CFB in THBD po enem letu privede do končne ledvične odpovedi. Za bolnike z mutacijo MCP je značilen dolgotrajnejši potek s pogostimi relapsi in dalj časa vsaj delno ohranjenim ledvičnim delovanjem.

Potrditev diagnoze. Za potrditev suma na atipični HUS si pomagamo z določitvijo koncentracij komponent komplementa C3, C4, regulatorjev komplementa CFH, CFI, CFB in protiteles proti CFH v serumu ter ekspresijo oziroma aktivnostjo MCP na levkocitih. Vendar moramo upoštevati, da normalne koncentracije C3, C4, CFH, CFI ali CFB ne izključujejo diagnoze. C3 je neredko v normalnem območju, serumski nivo faktorja H pa je normalen pri več kot dveh tretjinah bolnikov z atipičnim HUS, ki imajo dokazano mutacijo CFH. Za postavitve takojšnje diagnoze ni treba identificirati genetske mutacije, saj je pri skoraj polovici primerov genetska analiza negativna. Genetsko testiranje traja od več tednov do nekaj mesecev, zato rezultat ne vpliva na začetno obravnavo bolni in samo diagnozo. Morebitna dokazana mutacija tudi ni nujno povezana s težjim potekom in prognozo bolni. Ob prvem pojavu atipičnega HUS lahko dobra tretjina bolnikov umre ali pa pride do končne ledvične odpovedi.

S samo klinično sliko ne moremo zanesljivo ločiti med TTP in atipičnim HUS. Načeloma velja, da je TTP bolezen odraslih, atipični HUS pa otrok, vendar se atipični HUS v 40 % pojavi tudi pri odraslih. Prizadetost CŽS je tipična za TTP, vendar se pri polovici primerov z atipičnim HUS tudi pojavi nevrološka disfunkcija. Zato je

nepogrešljiva takojšnja določitev aktivnosti ADAMTS13. Pri TTP je aktivnost tega encima zelo zmanjšana in znaša manj kot 5 %. Če je aktivnost zmanjšana do 10 % normalne, ima bolnik atipični HUS. Pazljivi moramo biti tudi pri razlikovanju klasičnega in atipičnega HUS. Diareja je značilno prisotna pri HUS, povzročenim s sevom *E. coli*, ki izloča toksin šiga. Vendar tudi atipični HUS v 30 % spremlja diareja s primesjo krvi ali brez. Zato je staro poimenovanje diareja pozitiven HUS in diareja negativen HUS neustrezno.

Zdravljenje. Takoj začnemo zdravljenje z membransko plazmaferezo in z izmenjavo bolnikove plazme, s čimer odstranimo spremenjene sestavine komplementa in avtoprotitelesa, ter sveže zmrznjene plazme, s katero nadomestimo normalne sestavine komplementa. Proceduro izvajamo sprva intenzivno vsak dan, nato pogostost zmanjšamo in postopno prenehamo, ko izzvenijo vsi znaki za trombotično mikroangiopatijo in značilna klinična slika. Učinkovitost plazmafereze je različna in odvisna od genetske mutacije. Predvsem pri mutaciji MCP, kjer ni cirkulirajočega faktorja, s plazmafereznim zdravljenjem ne dosežemo ozdravitve. Pri dobri tretjini bolnikov pride že po prvi klinični manifestaciji atipičnega HUS do končne ledvične odpovedi ali umrejo, po prvem letu pa je teh bolnikov dve tretjini.

Pri vseh bolnikih z atipičnim HUS, predvsem v primeru neučinkovite plazmafereze, čim prej začnemo zdravljenje z novim zdravilom ekulizumabom, ki je monoklonsko protitelo proti C5 in prepreči čezmerno tvorbo končnega komplemnega kompleksa molekule MAC. Odsotnost nastanka te molekule, potrebne za patogenezo atipičnega HUS, zavre in ustavi bolezen. Ekulizumab je drago zdravilo, ki je učinkovito za

zdravljenje akutnega zagona bolezni in kronično potekajoče oblike s pogostimi relapsi ter za preprečevanje atipičnega HUS. Predvsem je ekulizumab upanje za najtežje potekajoči in ponavljajoči atipični HUS, ko je preživetje odvisno od kronične plazmafereze, in v primeru alergičnih reakcij ter neprenašanja sveže zmrznjene plazme po številnih infuzijah le-te. Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo s presajeno ledvico ekulizumab omogoči uspešnejše preživetje presajene ledvice in bolj kakovostno življenje.

Imunosupresivna terapija je smiselna samo v kombinaciji s plazmaferezo pri bolnikih s prisotnimi avtoprotitelesi proti komplementnemu faktorju H. Sicer so bila imunosupresivna zdravila doslej neuspešna.

Pri vseh bolnikih ves čas skrbno izvajamo podporno zdravljenje, ki vključuje normalizacijo krvnega tlaka, popravo anemije s transfuzijo koncentriranih eritrocitov, vzdrževanje elektrolitskega in tekočinskega ravnotežja ter nadomestno ledvično zdravljenje s hemodializo, če je potrebno.

Atipični HUS, ki je precej redkejša bolezen kot s toksinom šiga povzročeni HUS, sproži nenadzorovano čezmerno delovanje komplemnega sistema, kar vodi v sistemsko trombotično mikroangiopatijo, ki povzroči napredujočo okvaro organov in smrt. S plazmaferezo s svežo zmrznjeno plazmo je treba začeti takoj in po potrditvi suma na atipični HUS uvesti zdravljenje z ekulizumabom, če je le možno. Zgodnja prepoznavna in ukrepanje povečata možnosti bolnika za preživetje in ohranitev ledvičnega delovanja. Genetsko analizo naredimo pri hujši ponavljajoči se obliki, ko se odločamo o preventivnem zdravljenju z dragim ekulizumabom, in zaradi družinskega svetovanja.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Frank C, Werber D, Cramer JP, et al. Epidemic Profile of Shiga-Toxin-Producing *Escherichia coli* O104:H4 Outbreak in Germany. *N Engl J Med* 2011; 365: 1771-77.
- George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006; 354: 1927-35.
- Joseph C, Gattinoni J. Complement disorders and hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25: 209-15.
- Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 60.

Marn Pernat A, Buturović-Ponikvar J, Kovač J, Knap B, Premru V, Benedik M, Varl J, Škofic N, Gubensek J, Kersnic B, Ponikvar R. Membrane plasma exchange for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 318–21.

Nester CM, Brophy PD. Eculizumab in the treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome and other complement-mediated renal diseases. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25: 225–31.

Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1073–86.



DISEMINIRANI PLAZMOCITOM, PRIMARNA AMILOIDOZA IN REDKEJŠE BOLEZNI ODLAGANJA

Samo Zver

Kako ugotovimo in potrdimo prisotnost monoklonskega zobca?
 Kaj je in kaj ni monoklonska imunoglobulinemija neopredeljenega pomena?
 Katere laboratorijske nepravilnosti lahko najdemo pri bolniku z diseminiranim plazmocitomom?
 Kdaj je diseminirani plazmocitom treba zdraviti?
 Kako se lahko kaže ledvična prizadetost, ki nastane ob diseminiranem plazmocitomu?
 Kakšna je klinična slika primarne amiloidoze?
 Ali je vsak amiloid primarna amiloidoza?

Poenostavljeno bi lahko začeli, da se vse začne z »monoklonskim zobcem«, ki ga pogosto pogovorno poimenujemo tudi paraprotein in ga zaznamo s preiskavami serumskih beljakovin. V serumu zdravega človeka so normalno prisotni zgolj poliklonalni imunoglobulini (Ig), ki so mešanica sintetiziranih posameznih Ig, ki jih izloča več milijonov zdravih plazmatk. Monoklonski zobec predstavlja paraprotein, ki nastane zaradi tvorbe in sekrecije ene same vrste Ig ali le njegovega dela, npr. njegove lahke ali težke verige. Takšno monoklonsko beljakovino tvori samo ena vrsta bolezensko, klonalno spremenjenih

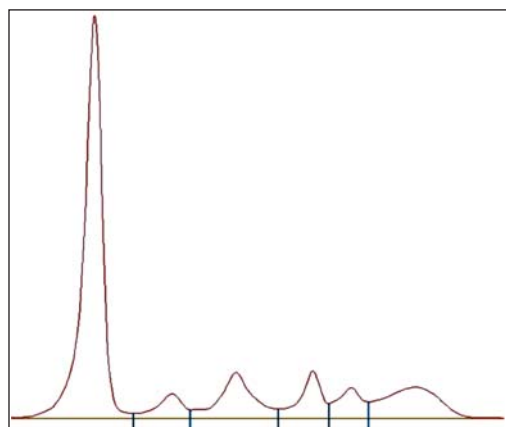
plazmatk. Spremembo je mogoče ugotoviti tako pri bolezenskih stanjih benigne kot pri stanjih resne maligne narave. Pri katerih boleznih je v krvi mogoče zaslediti paraprotein, prikazuje tabela 1.

OPREDELITEV MONOKLONSKE BELJAKOVINE IN NJEN POMEN

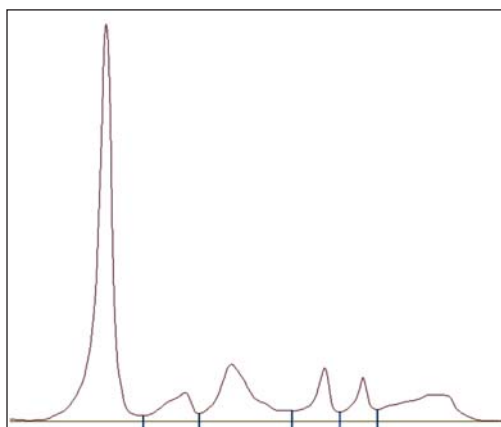
Monoklonska imunoglobulinemija neopredeljenega pomena (MINP) je asimptomatska, vendar predmaligna nepravilnost, ki jo odkrijemo s preiskavo krvi. Gre za monoklonsko beljakovino v krvi, ki jo pogovorno poimenujemo kar paraprotein ali monoklonski zobec. V veliki večini primerov nepravilnost odkrijemo s preiskavo S-elektroforeza proteinov ali pogovorno s proteinogramom seruma. Dokončno monoklonsko beljakovino potrdimo (ali pa tudi ovržemo) z določitvijo v krvi (S-monoklonski imunoglobulin) in seču (U-monoklonski imunoglobulin) ali/in z zaznavo klonskega izločanja le dela imunoglobulinov, to je prostih lahkih verig (PLV) kapa ali lambda v serumu, kjer jih lahko tudi kvantitativno opredelimo. Mnogokrat se s preiskavami, ki sledijo proteinogramu seruma, izkaže, da z elektroforezo proteinov seruma ugotovljeni monoklonski zobec sploh ne obstaja, pač pa gre zgolj za poliklonalno ali oligoklonalno povečane vrednosti Ig oziroma imunske komplekse v serumu (slika 1).

Tabela 1. Bolezni, kjer je v krvi mogoče ugotoviti monoklonski zobec (paraprotein).

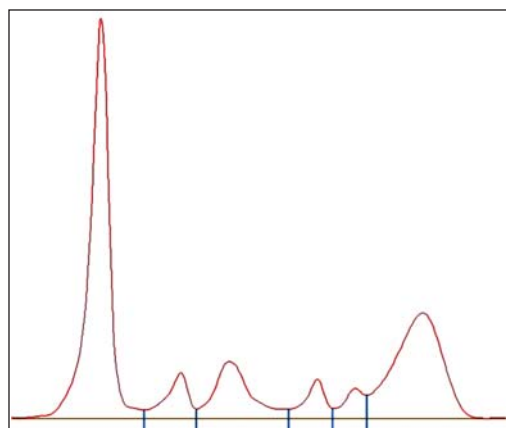
bolezni z monoklonskim zobcem
- monoklonska imunoglobulinemija neopredeljenega pomena - diseminirani plazmocitom (oziroma variante le-tega) - Waldenstroemova bolezen - ne-Hodgkinovi limfomi - primarna amiloidoza - bolezen odlaganja težkih verig - bolezen hladnih aglutininov - prehodno ob okužbah - okužba z virusom HIV - Gaucherjeva bolezen



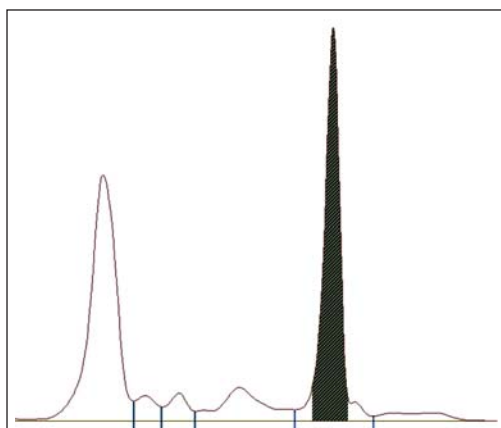
normalen proteinogram (elektroforeza) seruma



oligoklonalne komponente Ig



Poliklonalna hiperimunoglobulinemija



monoklonski zobec (paraprotein) (obarvan črno)

Slika 1. Primeri proteinograma seruma (S-elektroforeza proteinov).

Če gre za pravo MINP, bolnik nima prav nobenih znakov navedenih pridruženih krvnih bolezni, ki jih označuje opisana laboratorijska nepravilnost (tabela 1), kot so v prvi vrsti diseminirani plazmocitom (DP), po pogostosti pa mu sledijo limfoproliferativne bolezni in primarna (AL) amiloidoza. Med limfoproliferativnimi boleznimi velja posebno opozoriti na Waldenstroemovo bolezen (WB).

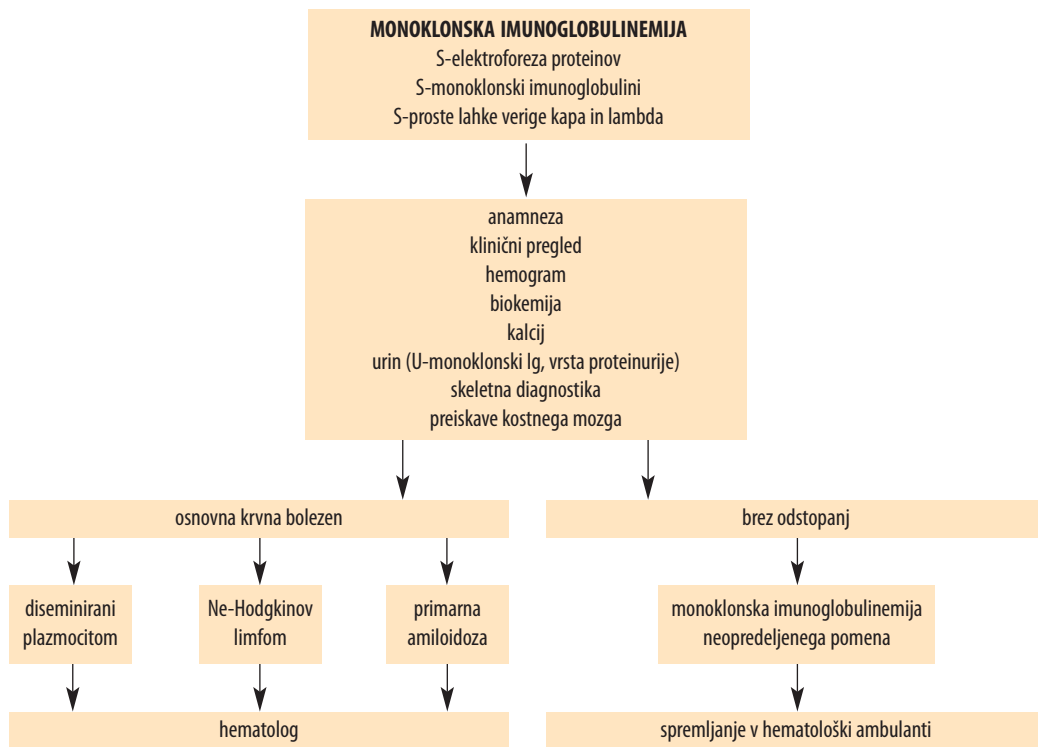
Za MINP so značilne ugotovitve:

- koncentracija monoklonskega zobca je manjša od 30 g/l,
- delež plazmatk v kostnem mozgu, ki izražajo klonalnost, je manjši od 10 %,

- ni osteolitičnih skeletnih sprememb in prizadetosti drugih organskih sistemov ali tkiv (ledvica ...).

Če temu ni tako, gre najpogosteje za diseminirani plazmocitom (slika 2).

Prevalenca MINP pri ljudeh, starejših od 50 let, je 3,2/100 oseb (4,0/100 za moške in 2,7/100 za ženske). Pri starejših od 85 let je prevalenca večja od 8/100 oseb. Okvirno velja, da je verjetnost napredovanja MINP v maligno krvno obolenje 1 % v enem letu. Verjetnost napredovanja je večja, če je pri bolniku prisoten kateri od naštetih neugodnih napovednih dejavnikov:



Slika 2. Diagnostični algoritem pri bolniku z novoodkrto monoklonsko imunoglobulinemijo nepredeljenega pomena (MINP).

- vrednost monoklonske beljakovine večja od 15 g/l,
- monoklonska beljakovina razreda »ne IgG« in/ali
- nesorazmerje količnika PLV kapa/lambda v serumu.

MINP ne zdravimo, pač pa zgolj ambulantno sledimo. S kliničnimi raziskavami poskušajo pri osebah z MINP ugotoviti morebitne napovedne dejavnike, ki bi lahko napovedovali hitrejši progres v eno od omenjenih rakavih krvnih bolezni.

MINP/paraproteinemijo odkrijemo s preiskavo S-elektroforeza proteinov (proteinogram seruma). Dokončno jo potrdimo s preiskavo S-monoklonski imunoglobulin v serumu in seču ali/in z zaznavo klonalnih prostih lahkih verig kapa ali lambda v serumu.

DISEMINIRANI PLAZMOCITOM

Diseminirani plazmocitom (DP) je klonška rakava krvna bolezen, ki nastane iz rakavo spremenjenega limfocita vrste B, usmerjenega v plazmatko. Predhodnik DP je vedno MINP, in če bi življenje trajalo neomejeno dolgo, bi vsak posameznik z MINP z leti razvil limfoproliferativno bolezen. Klon rakavih plazmatk najpogosteje neovirano proliferira v kostnem mozgu (redkeje tudi zunaj njega) in s svojo proliferacijo onemogoča normalno hemopoezo. Dodatno zaradi monoklonske beljakovine in tvorbe različnih citokinov povzroča poškodbo enega ali več organskih sistemov v telesu. V 99 % vseh primerov klon plazmatk izloča monoklonski Ig ali pa samo njegov del (PLV). Zelo redko, v 1 % vseh primerov, gre lahko za nesekretorno obliko DP, kjer plazmocitomske celice monoklonske beljakovine ne izločajo.

V veliki večini primerov gre za za diseminirano obliko bolezni, vse druge vrste DP so redkejša (tabela 2). Med njimi je najpogostejša solitarna oblika bolezni, ki v večini primerov prizadene skelet, lahko pa se nahaja tudi zunaj kostnega mozga, t.j. ekstramedularno. Najpogostejša ekstramedularna lokalizacija je predel glave in vratu, kjer je limfatičnega tkiva največ. Najslabšo napoved bolezni pomeni plazmacelična levkemija, s čimer označujemo pojav večjega deleža plazmatk v periferni krvi. Kot tlečo ali indolentno označimo obliko bolezni, pri kateri gre nedvomno za plazmocitom, vendar brez prizadetosti katerega od tarčnih organskih sistemov in zato še ne potrebuje zdravljenja.

Tabela 2. Značilne pojavnne oblike plazmocitoma.

pojavnne oblike plazmocitoma
- diseminirani plazmocitom
- indolentni (tleči, asimptomatski) plazmocitom
- nesekretorni plazmocitom
- solitarni plazmocitom s skeletno prizadetostjo
- solitarni plazmocitom z zunajskeletno prizadetostjo
- plazmacelična levkemija

DP je bolezen starejših ljudi, okvirna starost ob odkritju bolezni je 70 let. To pa seveda ni pravilo in zbolijo lahko tudi mlajše osebe, npr. v tretjem desetletju življenja. Incidenca bolezni v Sloveniji je tako kot v razvitem svetu 50–60/1.000.000 prebivalcev. V ljubljanski zdravstveni regiji, kjer je hematološka služba v Sloveniji zelo aktivna, znaša po naših lastnih podatkih 75/1.000.000 prebivalcev. V nekaterih zdravstvenih regijah, kjer hematološke službe ni, je incidenca DP tudi do trikrat manjša!

Diagnostika

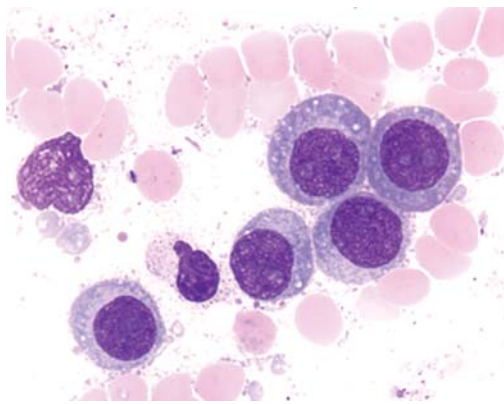
Diagnozo DP postavimo, če bolnik »presega bolezenske kriterije«, ki veljajo za MINP (glej prehodno poglavje). Na bolezen posumimo z natančno in dobro anamnezo ter kliničnim pregledom. S ciljno anamnezo lahko pridobimo podatek o novih, napredujočih in pogosto hudih bolečinah v predelu nosilnega skeleta (prsna, ledvena in križnična hrbtenica, medenica, dolge kosti nog). Prisotna je lahko anamneza anemije,

bolniki lahko v kratkem času prebolijo več zaporednih bakterijskih okužb, najpogostejše pljučnic, sledijo pa okužbe sečil. Eden od pomembnejših razlogov za pogoste okužbe je poliklonalna hipogamaglobulinemija. Z anamnezo lahko pridobimo podatke o ledvični bolezni. S kliničnim pregledom ugotovimo znake anemije, edeme zaradi odpovedovanja ledvic in omejeno gibljivost zaradi bolečine. Prisotni so lahko znaki hiperkalcemije, kot so poliurija, polidipsija, prebavne motnje in motnje zavesti. V 5–10 % je DP pridružena tudi klinična slika amiloidoze.

V krvni sliki ugotovimo anemijo, ta je praviloma normocitna. V razmazu periferne krvi lahko zaradi paraproteinemije vidimo rolo formacije eritrocitov. Nerazložljivo je povečana sedimentacijska hitrost eritrocitov. V biokemičnih izvidih lahko odkrijemo povečano serumsko vrednost sečnine in kreatinina (v 20 %), sečne kisline, kalcija (v 45 %) in beta-2-mikroglobulina, pri napredovali bolezni pa je vrednost serumskega albumina zmanjšana. Na prisotnost monoklonskih beljakovin v seču posumimo takrat, kadar testni listič, ki praviloma zaznava le albuminurijo, ne pokaže pomembne proteinurije, z drugo metodo, kot je na primer precipitacijska, pa je proteinurija izrazita – ta razlika pomeni, da se s sečem izloča monoklonska beljakovina. Laboratorijska analiza seča praviloma v zgodjem obdobju bolezni razkrije prelivno proteinurijo s prevladujočim izločanjem IgG, pozneje pa tudi tubulno proteinurijo. V primeru pridružene AL amiloidoze je proteinurija lahko nefrotska.

Pri 99 % bolnikov odkrijemo monoklonsko beljakovino. Najpogostejše gre za podvrsto IgG, sledita pa podvrsta IgA in podvrsta »Bence-Jones«, kjer plazmatke izločajo samo del Ig – prosto lahko verigo kapa ali lambda. Praviloma je spremenjeno tudi razmerje med PLV kapa in lambda v serumu. Delež normalnih, poliklonskih Ig v serumu je zmanjšan (hipogamaglobulinemija zaradi »imunske pareze«).

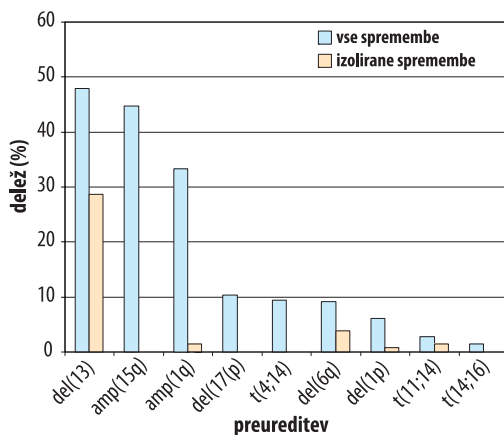
Diagnozo potrdimo s preiskavo kostnega mozga (KM) (slika 3). Točno oceno deleža plazmatk v KM lahko v nejasnih primerih pridobimo zgolj z biopsijo KM, ker so plazmatke trdno vezane za elemente strome v kostnem mozgu in je zato



Slika 3. Klonske plazmatke v kostnem mozgu.

pri navadni punkciji KM njihov delež lahko mnogo manjši, kot je dejansko. Pri napredovali bolezni, kjer je delež plazmatk v kostnem mozgu zelo velik, lahko zadošča že punkcija KM. S punkcijo KM pridobimo tudi vzorce KM za preiskavo imunofenotipa (celičnih imunoloških označevalcev) in morebitnih pridruženih citogenetičnih nepravilnosti rakavega klona (slika 4). Ker je potek bolezni dinamičen, sčasoma nastajajo vedno nove citogenetične nepravilnosti, ki praviloma pomenijo nov maligni bolezenski celični klon in slabšo napoved poteka bolezni.

Skoraj vedno je pri bolezni prizadet skelet. Zato ob sumu na DP (oziroma ko bolezen želimo izključiti) vedno opravimo rentgensko slikanje ce-



Slika 4. Najpogostejše posamične in kombinirane citogenetične spremembe pri diseminiranem plazmocitomu.

lotnega skeleta (tako imenovana »plazmocitom-ska serija«). Težava je, da takšno slikanje razkrije šele napredovale skeletne spremembe. Delež trabekularne kostne gostote se mora zmanjšati za več kot 30 %, da skeletno patologijo zaznamo z rentgenskim slikanjem. Za DP so značilne osteolitične lezije. Pogosto lahko vidimo tudi samo osteopenijo ali osteoskleroza, v napredovanih primerih pa stare ali sveže zlome reber, vretenc hrbtenice, grozeče frakture, sence mehko tkivnih mas, ki izraščajo iz skeleta. Za odkrivanje zgodnjih sprememb je preiskava z magnetno resonanco občutljivejša.

Na diseminirani plazmocitom velja pomisliti, ko pri bolniku ugotovimo nepojasnjeno normocitno anemijo, pogoste nerazložljivo ponavljajoče se bakterijske okužbe, klinično sliko skeletnih bolečin in nerazložljivo slabšanje ledvičnega delovanja.

Na prisotnost monoklonskih beljakovin posumimo, kadar je pri preskavi seča s testnim lističem proteinurija majhna, pri sočasni določitvi s precipitacijsko ali encimsko metodo pa izrazita.

Ledvične spremembe pri DP

Trideset do 50 % bolnikov ima ob postavitvi diagnoze zaradi različnih vzrokov takšno ali drugačno obliko ledvične prizadetosti (tabela 4), približno četrtnina ima ob odkritju bolezni tudi povečano serumsko koncentracijo kreatinina oziroma zmanjšano glomerulno filtracijo. Približno 10 % bolnikov med potekom bolezni na neki stopnji potrebuje hemodializo.

Daleč najpogostejši vzrok za ledvično okvaro je čepna nefropatija, kar je tudi sinonim za »plaz-

Tabela 4. Razlogi za ledvično okvaro pri diseminiranem plazmocitomu.

vzroki ledvične okvare pri diseminiranem plazmocitomu

- čepna nefropatija
- hiperkalcemija
- dehidracija
- hiperurikemija
- pridružena primarna amiloidoza
- uporaba nefrotoksičnih zdravil

mocitomsko ledvico«. V osnovi gre za tubulno in ne za glomerulno okvaro. Nastane takrat, ko je presežena reabsorpcijska sposobnost za proste lahke verige, ki se izločajo v primarni seč in se nato reabsorbirajo v proksimalnih tubulih, zato se presežek lahkkih verig vključi v cilindre, katerih osnova je Tamm-Horsfallova beljakovina v distalnem delu ledvičnih tubulov. Posledično nastane mehanska zapora distalnega tubula, nekakšen čep, kar vodi v intersticijski nefritis. Nastanek nefropatije je neposredno pogojen s stopnjo tvorbe PLV s strani klona plazmatk, obstajajo pa še nekateri drugi dejavniki. PLV lambda so bolj nefrotoksične kot kapa. Nefropatija se najpogosteje pojavi pri podvrstah DP Bence-Jones in IgD.

Drugi razlog nefropatije po pogostosti je pri DP hiperkalcemija. Mehanizem je hipovolemija in prerenalna ledvična okvara, dodatno pa nastane zaradi odlaganja kalcija v ledvičnem parenhimu akutni intersticijski nefritis. Sorazmerno pogost vzrok je tudi DP pridružena AL-amiloidoza (glej poglavje AL-amiloidoza). Ta se lahko pojavlja v do 20 % primerov DP. Amiloid se lahko odlaga kjerkoli v ledvicah, najobilnejše v glomerulih. V analizi seča je značilen izvid proteinurija, ki je pogosto nad nefrotskim pragom. Včasih so zaradi AL-amiloidoze ledvice tudi večje, kot bi pričakovali. Ledvično okvaro lahko povzročajo še hiperurikemija, uporaba nefrotoksičnih zdravil (nesteroidni antirevmatiki) in hipovolemija. Zadnja po navadi spremlja bolnike z DP ob pogostih bakterijskih okužbah.

Z učinkovitim zdravljenjem se ledvično delovanje (delno) popravi pri dobri polovici bolnikov. Največja verjetnost izboljšanja delovanja ledvic je pri čepni nefropatiji v prvih šestih mesecih po postavitvi diagnoze. Pri drugih vzrokih, predvsem pri AL-amiloidozi, je verjetnost izboljšanja ledvičnega delovanja manjša. Po navedbah iz literature je preživetje bolnikov, pri katerih se ledvično delovanje popravi, kar 4–7-krat daljše kot pri tistih, kjer tega ni možno doseči.

Zdravljenje DP

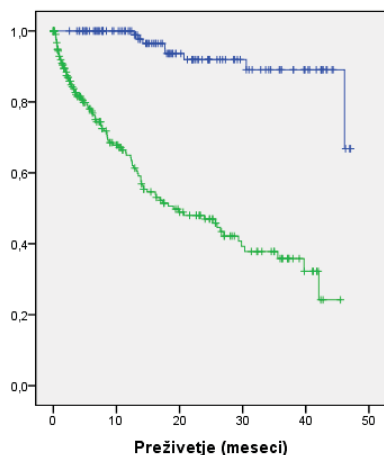
Zavedati se je treba, da velja DP za neozdravljivo krvno bolezen, ki pa jo lahko pri številnih bolnikih »zazdravimo« tudi za obdobje več let.

Na žalost temu obdobju vedno sledi ponovitev bolezni. Z novimi načini zdravljenja se je v zadnjih petnajstih letih preživetje zdravljenih bolnikov povečalo z okvirno treh let na obdobje sedmih in več let, kar predstavlja velik napredek.

V osnovi ločimo specifično in simptomatsko zdravljenje. Če je le mogoče, kar pomeni če bolnikova biološka starost in stanje ključnih organskih sistemov to dopuščajo, zdravljenje kombiniramo z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC). Okvirna starostna omejitev zanjo je 70 let. Na ta način pomembno podaljšamo preživetje bolnikov (slika 5). Pred avtologno PKMC bolnik prejme 3–6 ciklov indukcijskega zdravljenja, ki praviloma sestoji iz kombinacije biološkega zdravila in citostatika (tabela 5). V večini primerov se odločimo za kombinacijo bortezomib/deksametazon, ki ji po presoji ali v primeru neoptimalnega odziva na zdravljenje posamično dodamo še talidomid, lenalidomid in ciklofosamid. Če je mogoče, po končanem indukcijskem zdravljenju zberemo krvotvorne matične celice (KMC) za več kot eno avtologno PKMC. Te lahko sledi potransplantacijsko konsolidacijsko in nato vzdrževalno zdravljenje, s katerim poskušamo podaljšati čas do ponovitve bolezni. Večinoma se odločimo za lenalidomid.

Bolnike, ki niso kandidati za zdravljenje z avtologno PKMC, zdravimo s kombinacijo bortezomib/melfalan/kortikosteroidi, namesto bortezomiba pa lahko vključimo lenalidomid. Druga pogosto uporabljena zdravila so talidomid, melfalan kot posamično zdravilo, ciklofosamid, bendamustin pa tudi antibiotik klaritromicin. V primeru napredovale lokalne skeletne prizadetosti ali obsežnih ekstrapredularnih bolezenskih infiltratov zdravljenju priključimo še obsevanje prizadetega področja z ionizirajočimi žarki.

S simptomatskim zdravljenjem označujemo zdravljenje anemije, krvavitev, okužb oziroma imunske pomanjkljivosti, skeletne bolezni in hiperkalcemije, ledvične prizadetosti in še nekatere redkejših motenj, kot je na primer sindrom hiperviskoznosti. Anemijo zdravimo s transfuzijami krvi ali epoetini. Odmerki teh so veliko večji kot pri kronični ledvični bolezni, npr. epoetin al-



Slika 5. Preživetje bolnikov, zdravljenih z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic. 1 (modra krivulja) – opravljena avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic, 2 (zelena krivulja) – brez avtologne presaditve krvotvornih matičnih celic.

fa ali beta 30.000–40.000 E s.c. tedensko ali darbepoetin 500 µg s.c. vsak tretji teden. Krvavitve zdravimo s trombocitno plazmo in antifibrinolitikom. V primeru ponavljajočih se in pogostih virusnih in bakterijskih okužb lahko bolniku dodamo poliklonalne imunoglobuline (IVIG) v odmerku 0,4 g/kg bolnikove telesne teže v intervalu treh ali štirih tednov. Skeletne zaplete zdravimo in preprečujemo z bisfosfonati. Na voljo imamo dva, klodronat in zolendronat. Boljši, učinkovitejši je zolendronat, s katerim lahko vplivamo celo na preživetje bolnikov. Zdravimo v enomesečnih presledkih. Z zolendronatom ne

Tabela 5. Vrste indukcijskega zdravljenja pri diseminiranem plazmocitomu.

kratica	učinkovina
VD	bortezomib, deksametazon
VAD	vinkristin, farmarubicin, deksametazon
TD	talidomid, deksametazon
VTD	bortezomib, talidomid, deksametazon
RD	lenalidomid, deksametazon
AP	melfalan, prednizolon
VMP	bortezomib, melfalan, prednizolon
RMP	lenalidomid, melfalan, prednizolon
MPT	melfalan, prednizolon, talidomid

zdravimo bolnikov s končno ledvično odpovedjo, v primeru zmanjšanja glomerulne filtracije pa ustrezno prilagodimo odmerek zdravila. Hiperkalcemijo zdravimo s povečanim tekočinskim vnosom, diuretiki, kalcitoninom. Ledvično okvaro zdravimo upoštevaje prevladujoči vzrok zanjo (tabela 4). Najpomembnejši dejavniki, ki poslabšajo čepno nefropatijo, so dehidracija, okužba in hiperkalcemija, zato vedno zdravimo tudi te. Želen vnos tekočine je vsaj 3 litre na dan. Ključno je ustaviti nastajanje presežka klonalnih PLV s strani rakavo spremenjenega kлона plazmatk. Najučinkovitejše zdravilo je v primeru ledvične okvare bortezomib, zdravljenje z njim oziroma njegovimi kombinacijami je učinkovito v 50 % primerov (lenalidomid je učinkovit le v 30 % primerih). Seveda pa je zaželeno iz krvnega obtoka odstraniti tudi vse klonalno nastale PLV, ki so v krvi in povzročajo ledvično okvaro v smislu čepne nefropatije. S klasičnim postopkom hemodialize in plazmafereze presežka PLV v krvi ni mogoče odstraniti, to omogoča postopek hemodialize s dializnimi membranami Theralite. Z njimi lahko hitro in učinkovito odstranimo presežek PLV iz krvi, postopek pa vedno kombiniramo s sočasnim sistemskim zdravljenjem DP. V kliničnih raziskavah so na ta način dosegli izboljšanje ledvičnega delovanja pri 70 % zdravljenih bolnikov. Izkušnje zdravljenja kažejo, da je izboljšanje ledvičnega delovanja mogoče pričakovati v prvih treh mesecih, pozneje pa praviloma ne več, kar značilno poveča tudi umrljivost.

Pri novoodkritem diseminiranem plazmocitomu, ki se kaže z akutno ledvično okvaro, lahko s kombiniranim zdravljenjem s kemoterapijo in hemodializo z visoko prepustnimi dializnimi membranami preprečimo odvisnost bolnika od hemodialize.

PRIMARNA AMILOIDOZA

Ko v sklopu bolezni krvi govorimo o amiloidozi, ob tem vedno mislimo na primarno oziroma AL-amiloidozo ali amiloidozo lahkih verig. Izraz amiloidoza sicer označuje heterogeno skupino bolezni, ki jim je skupno odlaganje amiloidnih fi-

bril v mehkih tkivih. Danes poznamo več kot 28 različnih vrst amiloida, ki ga vedno tvori povsem različna beljakovina. Pri reaktivni sistemski amiloidozi (npr. pridružena revmatoidnemu artritisu, tuberkulozi, osteomielitisu, solidnim karcinomom ...) je to protein A, pri familiarni amiloidozi transtiretin, pri lokalni obliki amiloidoze beta-amiloidni protein, itd. Pri AL-amiloidozi tvorijo obliko beta nagubanega lista amiloidne fibrile, ki gradijo lahke verige imunoglobulinov. Literatura navaja incidenco AL-amiloidoze 8/1.000.000 prebivalcev/leto, zelo verjetno pa je majhna incidenca posledica slabe prepoznavne bolezni.

AL-amiloidoza je nedvomno najpogostejše prizeta bolezen pri osebah z monoklonsko imunoglobulinemijo. Koncentracija paraproteina je v krvi praviloma zelo majhna, vedno pa je porušeno razmerje med PLV v serumu. V anamnezi iščemo podatke o sindromu karpalnega kanala, nepojasnjeni polinevropatiji (najpogostejše senzornega in perifernega tipa; vzorec rokavice/nogavice), disfunkciji avtonomnega živčevja, znakih srčnega popuščanja, ledvičnih boleznih, prizadetosti prebavil v smislu nepojasnjenih diarej in hujšanja. Petnajst odstotkov bolnikov ima makroglosijo. Pri bolnikih včasih vidimo očalni hematom in podplutbe, saj amiloid veže faktor strjevanja krvi X, kar posledično okvari hemostazo. V seču najdemo proteinurijo, klinično gre neredko kar za nefrotski sindrom. S sliko nefrotskega sindroma ali ledvične odpovedi se okvirno postavi diagnoza pri 30 % bolnikov. Z UZ srca lahko odkrijemo zadebeljene stene levega prekata in značilen »slaninast« videz miokarda. UZ in klinično gre za sliko restriktivne kardiomiopatije. Bolniki imajo neredko povečano vrednost NT-pro BNP v serumu, kar predstavlja neugoden napovedni dejavnik poteka bolezni. Vse omenjene simptome in klinične znake je mogoče zložiti v nekakšen »mozaik kliničnega sindroma« AL-amiloidoze.

V prvem diagnostičnem koraku v prizadetem tkivu ugotovimo prisotnost amiloidne beljakovine, ki se z barvilom Kongo obarva rdeče. Diagnozo AL-amiloidoze potrdimo z imunofluorescenčno preiskavo ali z imunohistokemičnim do-

kazom amiloida v prizadetem tkivu ali organu. Imunofluorescenca ali imunohistokemija sta obvezni preiskavi, saj je amiloidoz več vrst in jih tudi zdravimo na povsem različne načine. Samo dokaz prisotnosti amiloidne beljakovine (to je amiloida, ki se obarva z barvilom Kongo rdeče) v prizadetem tkivu ne sme pomeniti, da je diagnostika zaključena!

Če je le mogoče, zaradi visoke specifičnosti in občutljivosti preiskave opravimo biopsijo prizadetega organa. Če gre za srčno mišico, je občutljivost biopsije 100 %, pri jetrih 97 % in ledvicah 94 %. Če je biopsija tarčnega organa tvegana, opravimo biopsijo podkožnega maščevja ali rektalne sluznice. Okvirna občutljivost pri teh je 75–80 %, zato je potrebna pozornost v primeru negativnega rezultata preiskave. V prvi vrsti svetujemo opraviti biopsijo podkožnega maščevja. Vzorec maščevja mora biti za histološki pregled dovolj velik, vsaj 1 kubični centimeter.

V kontekstu opredelitve razširjenosti bolezni ob odkritju bolezni opravimo še sledeče preiskave: preiskave hemostaze, raven NT-pro BNP in troponina v serumu, preiskave seča in delovanja ledvic, EKG, UZ (MRI) srca in trebuha, elektromiografijo in testiranje avtonomnega živčevja. Če bi lahko šlo za prekrivanje s katero od oblik familiarne amiloidoze, lahko opravimo tudi genetsko testiranje.

Z enakimi preiskavami kot ob diagnozi sledimo aktivnosti bolezni tudi po začetem zdravljenju. Tozadevna občutljivost preiskav je slaba. V bistveno pomoč tudi ni sledenje ravni paraproteina ali PLV v serumu bolnika, saj je koncentracija obeh v krvi večinoma majhna in ocena dinamike zato težavna in nepovedna. Ena od možnosti v prihodnje bi lahko bila ^{125}I -serumski amiloid P (SAP) scintigrafija. Gre za radioaktivni jod, na katerega je vezana komponenta amiloidnega proteina P, s katero je moč lokalizirati amiloidne depozite v bolnikovem telesu. SAP se veže na vse vrste amiloida.

AL-amiloidozo zdravimo z enakimi zdravili po enakih shemah kot DP. Ker je splošno telesno stanje bolnikov ob diagnozi praviloma slabo in prizadetost organov večja kot pri bolnikih z DP, je treba zdravljenje skrbno nadzorovati in

večkrat prilagoditi odmerke zdravil. Najučinkovitejše sheme vključujejo kombinacije bortezomib/ciklofosfamid/deksametazon in lenalidomid/ciklofosfamid/deksametazon. Alternativa, predvsem pri bolnikih, ki niso kandidati za avtologno PKMC, je shema melfalan/deksametazon. Po indukcijskem zdravljenju, ki je nujno predvsem v primerih, ko je vodilni klinični znak srčno popuščanje, je ključni cilj doseči izboljšanje kliničnega stanja v tolikšni meri, da je bolnik kandidat za zdravljenje z avtologno PKMC, kar pa v praksi pogosto ni mogoče. V kolikor je le mogoče, bolnika torej usmerimo v zdravljenje z avtologno PKMC.

Med neugodnimi napovednimi dejavniki imata najbolj neugoden pomen povečana vrednost NT-pro BNP v serumu in disfunkcija avtonomnega živčevja, sledita ledvična okvara in prizadetost več organskih sistemov. Preživetje bolnikov je tako lahko nekaj mesecev do več let, bolezen pa velja za neozdravljivo.

Amiloidoz je več vrst. Za potrditev primarne amiloidoze je nujna imunoflourescenčna oziroma imunohistokemična preiskava histološkega vzorca tkiva.

BOLEZNI ODLAGANJA TEŽKIH VERIG

Gre za redko skupino bolezni z različno klinično sliko. Ločimo tri entitete bolezni odlaganja težkih verig (BOTV); alfa, gama in mikro. Vsem je skupna motena proliferacija celic limfocitne/plazmocitne celične vrste, ki po klonalnem vzorcu izločajo del težke verige Ig. Del težke verige Ig se izloča v majhni količini. Za diagnozo je treba

opraviti preiskavo S-monoklonski imunoglobulin. V kolikor bi limfoplazmocitoidne variante limfoproliferativnih bolezni pogostejše ciljano pregledovali v smeri BOTV, bi bila pojavnost bolezni zagotovo večja.

Za alfa-BOTV velja, da je pridružena ekstrnodalnemu limfomu marginalne cone (MALT limfomu) ali imunoproliferativni bolezni tankega črevesja. Del težke verige je iz razreda IgA. Najpogostejša je v severni Afriki, na področju Mediterana, pa tudi v centralni in srednji Ameriki. V ospredju so prebavne težave, ki so praviloma povsem neznčilne. Diagnozo postavimo s histološko preiskavo, imunofenotipizacijo, tudi citogenetičnimi preiskavami. Zgodnji stadij bolezni zdravimo s širokospektralno antibiotično terapijo in kortikosteroidi, napredovale stadije bolezni pa s kemoterapijo in obsevanjem z ionizirajočimi žarki.

Mikro-BOTV se klinično pogosto razkrije kot hepatosplenomegalija (limfadenopatija je redka). Redko imajo lahko bolniki tudi osteolitične lezije na skeletu ali osteoporozo. Tretjina bolnikov ima lahko v osnovi kronično limfocitno levkemijo (KLL). Del težke verige je iz razreda IgM in ga zasledimo v serumu. Bolezen zdravimo po vzorcu limfoproliferativnih bolezni.

Gama-BOTV se lahko pokaže z znaki limfoproliferativnih bolezni, več bolnikov pa ima v osnovi sistemsko bolezen veziva (revmatoidni artritis, vaskulitični sindrom, miastenija gravis, itd.). Klinično so v ospredju povečane bezgavke, jetra in vranica in avtoimunske citopenije. V kostnem mozgu najdemo kriterije za limfoproliferativno bolezen, čemur je prilagojeno tudi zdravljenje.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Brenner H, Gondas A, Pulte D. Recent major improvement in long term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 111: 2561–6.
- Durie GM, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from IMF. *Haematol J* 2003; 4: 379–98.
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispanzieri A. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111: 2516–20.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1860–73.
- Leung N, Nasr SH, Sethi S. How I treat amyloidosis: the importance of accurate diagnosis and blood typing. *Blood* 2012; 120: 3206–13.

Mlakar U, Andoljšek D, Fikfak N, Glaser M, Grat M, Grmek-Zemljič T et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje diseminiranega plazmocitoma. Zdrav Vestn 2006; 75: 3–8.

Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL et al. International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. Blood 2011; 117: 4696–700.

Palumbo A, Anderson R. Multiple myeloma. N Engl J Med 2011; 364: 1046–60.

Skopec B, Pretnar J, Mlakar U, Zver S. Alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom na Kliničnem oddelku za hematologijo v Ljubljani. Zdrav Vestn 2012; 81: Supl 2: 80–6.

www.hematologija.org.

Zver S, Skopec B, Podgornik H, Reberšek K, Mlakar U. Incidenca in zdravljenje diseminiranega plazmocitoma na Kliničnem oddelku za hematologijo UKC Ljubljana v obdobju 2008–2011. Zdrav Vestn 2012; 81: Supl 2: 65–79.



SLADKORNA BOLEZEN IN LEDVICE

Jelka Lindič

Kakšne so razlike med sladkorno boleznijo tipa 1 in 2?

Kateri so mikrovaskularni in makrovaskularni zapleti sladkorne bolezni?

Kakšna je značilna histološka slika diabetične nefropatije?

Kaj je značilno za ledvično bolezen pri sladkorni bolezni tipa 2?

Kdaj opravimo presejalne preiskave za odkritje diabetične ledvične bolezni?

Katere so presejalne preiskave za odkritje diabetične ledvične bolezni?

Kako hitro se zmanjšuje glomerulna filtracija pri bolniku s sladkorno boleznijo in proteinurijo?

Kaj nam pove pregled očesnega ozadja pri sladkornem bolniku?

Kdaj pri sladkornem bolniku posumimo na nediabetično ledvično bolezen?

Kaj pomenijo primarna, sekundarna in terciarna preventiva?

Kakšni so cilji zdravljenja bolnika z diabetično ledvično okvaro?

Kakšno nadomestno zdravljenje ledvične odpovedi je najprimernejše in zakaj?

V svetu ima sladkorno bolezen kar 382 milijonov ljudi, do leta 2035 pa naj bi njihovo število poraslo na 592 milijonov. Največ ljudi s sladkorno boleznijo je starih od 40 in 59 let. Po podatkih Mednarodne zveze za sladkorno bolezen je bila v Sloveniji leta 2013 prevalenca sladkorne bolezni 7,48 %. Po vsem svetu narašča predvsem prevalenca sladkorne bolezni tipa 2.

Sladkorna bolezen je med najpogostejšimi vzroki končne ledvične odpovedi v Evropi, na Japonskem in v ZDA, tako da bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 danes v svetu že predstavljajo tretjino vseh bolnikov, ki se zaradi končne ledvične odpovedi zdravijo z dializo. Njihova umrljivost je v prvem letu zdravljenja z dializo za 22 % večja kot pri dializnih bolnikih brez sladkorne bolezni, po petih letih pa za 15 % večja. Zaradi velike smrtnosti bolnikov, manjše kakovosti življenja, pogostejših zapletov in visoke cene zdravljenja je smiselno diabetično ledvično okvaro čim bolj zgodaj prepoznati in potek bolezni upošasniti ali jo celo preprečiti.

OPREDELITEV SLADKORNE BOLEZNI

Sladkorno bolezen delimo v 4 oblike: sladkorno bolezen tipa 1, sladkorno bolezen tipa 2, slad-

korno bolezen zaradi drugih vzrokov in gestacijsko sladkorno bolezen.

Sladkorna bolezen tipa 1 je pogosta v otroštvu oziroma pred 30. letom starosti. Je avtoimuna bolezen, ki je posledica uničenja pankreatičnih otočkov. Trebušna slinavka ne izloča več inzulina, kar potrjuje odsotnost peptida C v krvi. Vsi bolniki potrebujejo inzulin. Če je sladkorna bolezen tipa 1 posledica imunskega vzroka, na primer virusne okužbe, jo klasificiramo kot tip 1a, če je idiopatska, pa kot tip 1b.

Sladkorna bolezen tipa 2 je posledica inzulinske rezistence in kvalitativnega ali kvantitativnega (relativnega) pomanjkanja inzulina. Dolgo časa je zaradi inzulinske rezistence kompenzatorno povečano izločanje inzulina, ki sčasoma usiha, zato je v poteku bolezni pri 40–50 % bolnikov potrebno zdravljenje z insulinom. Sladkorna bolezen tipa 2 je bila praviloma bolezen starejših ljudi, sedaj pa pojavnost narašča tudi pri otrocih in mlajših odraslih. Glede na poročilo WHO ima kar 85–95 % bolnikov z diabetesom sladkorno bolezen tipa 2.

Sladkorna bolezen tipa 3 so druge vrste sladkorne bolezni, ki so redke in povezane s specifičnimi genetskimi motnjami v delovanju beta celic

(tip 3A), zgradbi in delovanju inzulina (tip 3B) ali z boleznijo trebušne slinavke, ki povzroči motnjo v eksokrini funkciji (npr. pankreatitis, cistična fibroza, poškodba ipd.) (tip 3C). Lahko nastane tudi zaradi motnje v delovanju hormonov (tip 3D), toksičnega delovanja zdravil in kemičnih snovi (tip 3E), okužb (tip 3F) in zaradi genetskih sindromov, ki so včasih povezani s sladkorno boleznijo (tip 3H).

Sladkorna bolezen tipa 4 je gestacijska sladkorna bolezen, ki nastane v nosečnosti.

Sladkorna bolezen tipa 1 je praviloma bolezen mladih ljudi, sladkorna bolezen tipa 2 pa starejših ljudi. Pri nekaterih bolnikih ni mogoče jasno razmejiti, ali imajo sladkorno bolezen tipa 1 ali 2.

ZAPLETI SLADKORNE BOLEZNI

Sladkorna bolezen je kronična bolezen, ki zaradi trajne hiperglikemije sčasoma privede do mikrovaskularnih in makrovaskularnih zapletov, navedenih v tabeli 1.

Tabela 1. Mikrovaskularni in makrovaskularni zapleti sladkorne bolezni.

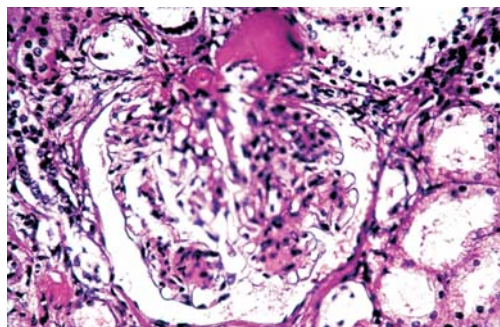
mikrovaskularni zapleti
- diabetična nefropatija
- diabetična retinopatija
- diabetična polinevropatija
- avtonomna nevropatija (gastropareza, obstipacija, driska, pareza detruzorja, nema miokardna ishemija, erektilne motnje, ortostatska hipotenzija)
makrovaskularni zapleti
- koronarna srčna bolezen, hipertrofija levega prekata, kongestivno srčno popuščanje
- cerebrovaskularna bolezen
- periferna arterijska okluzivna bolezen
mikrovaskularni in makrovaskularni zapleti
- diabetična noga

Diabetična ledvična okvara je mikrovaskularni zaplet sladkorne bolezni in se kaže z bolezensko albuminurijo, ki sčasoma preide v proteinurijo, zmanjšano hitrost glomerulne filtracije (GF) in

arterijsko hipertenzijo. Ob tem imajo bolniki zvečano srčno-žilno obolenost in umrljivost. Ko na ledvično prizadetost zaradi sladkorne bolezni sklepamo na osnovi značilnega kliničnega poteka in laboratorijskih izvidov, govorimo o diabetični ledvični bolezni, če jo dokažemo z ledvično biopsijo, pa o diabetični nefropatiji.

ETIOPATOGENEZA DIABETIČNE NEFROPATIJE

Na nastanek diabetične ledvične okvare vplivajo genetski in familiarni dejavniki, ki še niso dovolj raziskani. Osnovni vzrok za nastanek diabetične nefropatije je kronična hiperglikemija, ki v ledvicah povzroči sproščanje različnih rastnih faktorjev, kot so inzulinu podobni rastni faktor (IGF-I), žilni endotelni rastni faktor preobrazbe (VEGF), trombocitni rastni faktor in transformirajoči faktor rastne preobrazbe (TGF-beta). Posledica je hiperfiltracija v glomerulih. Glomeruli se povečajo zaradi pomnožitve števila kapilarnih zank, nastane značilna mezangijska proliferacija, zato se še poveča filtracijska površina. Sočasno se tvorijo in odlagajo zunajcelične sestavine matriksa, kot so kolagen IV in V, laminin in fibronektin, zato se zadebeli bazalna membrana. Z napredovanjem bolezni mezangijske celice propadajo in nastanejo homogeni noduli, ki jih praviloma sestavlja kolagen IV (Kimmelstiel-Wilsonovi noduli) (slika 1).



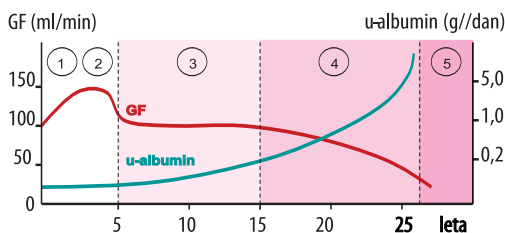
Slika 1. Značilna histološka slika nodularne diabetične glomeruloskleroze s Kimmelstiel-Wilsonovimi noduli in arteriolohialinozo (vir: Inštitut za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani).

Spremembe pospešijo glikemijo in nastajanje končnih produktov neencimske glikacije beljakovin (AGE). Zadebelitev glomerulne bazalne membrane zaradi kopičenja kolagena IV privede do zmanjšanja negativnega naboja glomerulne bazalne membrane, zato se pojavi albuminurija. Z napredovanjem poškodb glomerulne bazalne membrane in izginjanjem podocitov prehajajo v seč tudi beljakovine večje molekulske mase, zato albuminurija preide v proteinurijo. Zaradi dilatacije aferentne arteriole nastane hiperfiltracija. Sočasno s spremembami glomerulov se zaradi sproščanja citokinov razvijata intersticijsko vnetje in tubulointersticijska fibroza, pa tudi hialinoza aferentnih in eferentnih arteriol s propadanjem peritubulnih kapilar. Pri razvoju diabetične nefropatije ima veliko vlogo znotrajledvična aktivacija reninsko-angiotenzinskega sistema (RAAS) v glomerulih in ledvičnem žilju s povečano tvorbo prorenina. Ta se veže na posebne receptorje, kar povzroči neencimsko pretvorbo prorenina v renin in nastanek angiotenzina II v ledvicah. Angiotenzin II ima hemodinamske učinke na sistemski in ledvični tlak, povzroči vazokonstrikcijo in proteinurijo. Poleg tega pospeši celično proliferacijo in hipertrofijo, nastajanje matriksa in sintezo TGF- β . Praviloma pri sladkornih bolnikih sicer ugotovimo hiporeninemični hipoaldosteronizem, vendar so kljub zadrževanju natrija in hipervolemiji vrednosti renina v serumu relativno visoke. Sinteza aldosterona je pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko povečana in privede do aldosteronskega pobega s povečevanjem proteinurije in stimulacijo sinteze provnetnih in profibrotičnih citokinov. S slabšanjem ledvičnega delovanja se zmanjša nastajanje 1,25-hidroksi vitamina D, kar še dodatno poveča aktivnost reninsko-angiotenzinskega sistema.

Nastanek diabetične nefropatije povzroči hiperglikemija, ki zaradi strukturnih sprememb ledvičnega tkiva privede do albuminurije in proteinurije.

KLINIČNA SLIKA IN POTEK

Sladkorna bolezen tipa 1. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 se začne diabetična okvara ledvic pojavljati po 5. letih, najpogosteje pa po 10.–15. letih od odkritja sladkorne bolezni, in ima značilen potek (slika 2). Zaradi dobro dokumentirane bolezni je potek predvidljiv in ob značilnih laboratorijskih izvidih za diagnozo diabetične ledvične bolezni biopsija ledvic večinoma ni potrebna.



Slika 2. Značilen potek diabetične okvare ledvic pri bolniku s sladkorno boleznijo tipa 1. Rdeča črta označuje glomerulno filtracijo, zelena pa albuminurijo.

Prva sprememba, ki nastane zaradi hiperglikemije, je za do 50 % povečanje hitrosti GF (hiperfiltracija) in nastanek hipertrofije ledvic (stopnja 1 in 2). Za začetno diabetično nefropatijo (stopnja 3) je značilen pojav bolezenske albuminurije in arterijske hipertenzije; histološko že najdemo mezangijsko proliferacijo, zadebeljeno glomerulno bazalno membrano in hialinozo arteriol. V zadnjem času ugotavljajo, da se GF zmanjša celo že pred nastankom albuminurije. Diabetična nefropatija s proteinurijo, zmanjšano hitrostjo GF, arterijsko hipertenzijo, nodularno glomerulosklerozo in tubulointersticijsko fibrozo je značilna za stopnjo 4. Včasih nastane celo nefrotski sindrom. Stopnja 5 pomeni končno ledvično odpoved, hitrost GF je močno zmanjšana, bolnik potrebuje nadomestno zdravljenje.

Sladkorna bolezen tipa 2. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 se hiperglikemija na tešče, zlasti pa po jedi, običajno pojavi po 4. desetletju življenja, vendar sladkorna bolezen pogosto odkrijemo šele pozneje. Že ob odkritju sladkorne bolezni lahko ugotovimo kronično ledvično bolezen, ki je prisotna zaradi različnih dejavnikov:

sladkorne bolezni, arterijske hipertenzije, debelosti, hiperlipidemije ali kajenja. Zaradi pospešene ateroskleroze imajo bolniki pogosto sočasno ishemično bolezen ledvic. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 ledvična bolezen nima tako značilnega poteka. Kronična ledvična bolezen se pri tretjini bolnikov kaže z zmanjšano hitrostjo GF brez bolezenske albuminurije, čeprav so histološko prisotni znaki diabetične nefropatije. Pogosto je kombinacija diabetične ledvične bolezni in drugih vzročnih dejavnikov, ki povzročijo žilne, tubulointersticijske in glomerulne okvare.

Diabetično nefropatijo pričakujemo pri 20–40 % sladkornih bolnikov. Najzgodnejši znak diabetične ledvične okvare je bolezenska albuminurija, ki napreduje v proteinurijo in končno ledvično odpoved.

Pri bolniku s sladkorno boleznijo so za diagnostiko diabetične ledvične bolezni in oceno tveganja pomembni podatki o morebitni družinski obremenjenosti s sladkorno boleznijo, povečanim krvnim tlakom ali srčno-žilnimi boleznimi. Vse naštetu povečuje tveganje za nastanek diabetične ledvične bolezni.

Če najdemo albuminurijo ali proteinurijo, ob tem pa še diabetično retinopatijo, je verjetnost diabetične ledvične bolezni velika.

Prvi znak diabetične ledvične okvare je hiperfiltracija, ki ji sledijo albuminurija, zmanjšanje hitrosti glomerulne filtracije, nastanek arterijske hipertenzije in proteinurije. Posledica napredovanja bolezni je končna ledvična odpoved.

DIAGNOSTIČNE PREISKAVE

V anamnezi je pri bolniku s sladkorno boleznijo tipa 1 pomemben podatek o trajanju sladkorne bolezni. Če traja 5 ali več let, je že prisotno tveganje za začetno diabetično ledvično okvaro, zato po 5 letih vedno napravimo presejalne preiskave za odkritje diabetične ledvične bolezni.

Pri bolniku s sladkorno boleznijo tipa 2 pogosto ne vemo, kako dolgo je bolezen pred odkritjem

trajala, zato opravimo presejalne preiskave vedno takoj ob odkritju sladkorne bolezni.

Preiskave, s katerimi ocenimo morebitno prisotnost diabetične ledvične bolezni, so:

- običajna analiza seča,
- ocena proteinurije ali albuminurije v drugem jutranjem vzorcu seča;
- določitev serumske koncentracije kreatinina z oceno GF,
- UZ preiskava,
- meritev krvnega tlaka,
- pregled očesnega ozadja.

Analiza seča

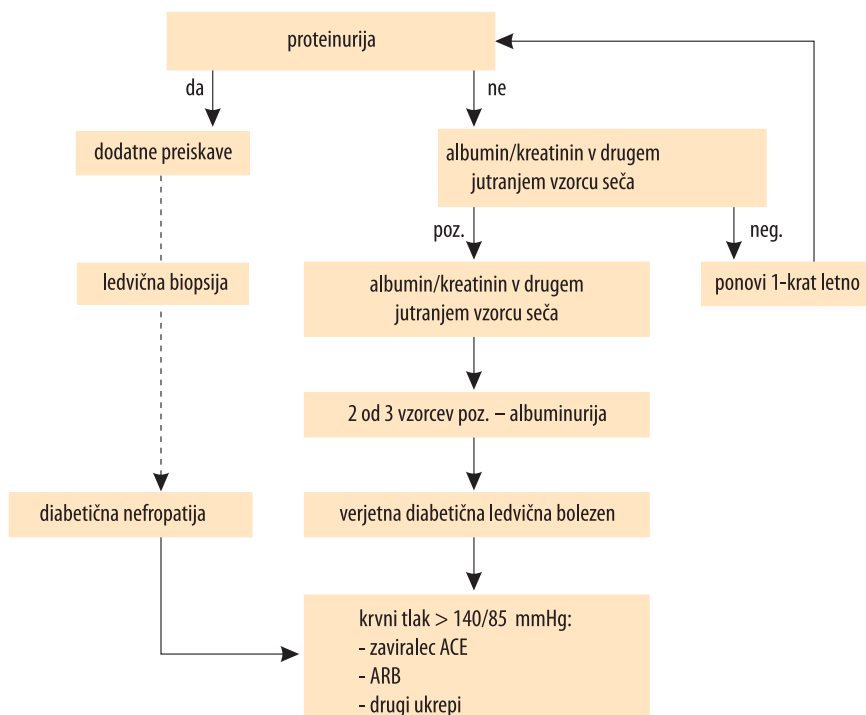
Lažno pozitivne izvide albuminurije ali proteinurije imajo bolniki po telesnem naporu, pri presnovni iztirjenosti, okužbi sečil, izraziti debelosti, srčnemu popuščanju (NYHA IV), akutnem srčnem infarktu, vročini, menstruaciji in obilnem izcedku iz nožnice, zato preiskav seča takrat ne opravljamo. Za določitev albuminurije ali proteinurije je diagnostičen drugi jutranji vzorec seča (glejte poglavje Preiskave seča). Najprej napravimo analizo seča z običajnim testnim lističem, s katerim določimo vse lastnosti seča in izključimo porenalno eritrociturijo. Običajen testni listič je občutljiv za albumine, manj pa na druge beljakovine. Kadar z njim ugotovimo proteinurijo, ocenimo velikost proteinurije z razmerjem beljakovine/kreatinin v seču. Kadar proteinurije s testnim lističem ne ugotovimo (slika 3), določimo razmerje med albumini in kreatininom (U-albumin/U-kreatinin) v drugem jutranjem vzorcu seča (slika 3). Bolezenska vrednost je > 3 g/mol. Za pozitivni izvid štejeta dva pozitivna vzorca od treh preiskanih v obdobju od 1 tedna do 3 mesecev. Kaj to v praksi pomeni? Če je v prvem vzorcu drugega jutranjega seča prisotna bolezenska albuminurija, moramo zaradi velike variabilnosti izločanja albuminov izsledok potrditi z analizo naslednjega vzorca (npr. čez 1 teden). Če je spet prisotna bolezenska albuminurija, je najdba potrjena. Če je drugi vzorec negativen, čez 1 teden analiziramo še tretjega; če je pozitiven, smo z dvema vzorcema od treh potrdili bolezensko albuminurijo, če je negativen, pa presejalne preiskave spet ponovimo čez 1 leto. Če smo bolezensko albuminurijo spregleda-

li, ker je bil izsledek analize lažno negativen, jo bomo verjetno našli čez eno leto. Glede na to, da prehod albuminurije v proteinurijo ni tako hiter, v vmesnem času zagotovo ne bomo spregledali pomembne proteinurije. Ker je določitev albuminurije in proteinurije vezana na določitev kreatinina v seču, upoštevamo tudi vse dejavnike, ki lahko vplivajo na koncentracijo kreatinina in zato vplivajo na izvid (glej poglavje Merjenje ledvičnega delovanja).

Albuminurija je značilna za žilno poškodbo in je znak okvare žilnega endotela, s tem pa organov, kot so ledvice. Je znak povečanega tveganja za ledvično bolezen, srčno-žilne zaplete in smrt. Pri bolniku s sladkorno boleznijo z dokazano albuminurijo (in v poznejšem obdobju bolezni s proteinurijo) moramo zato dejavno iskati druge specifične zaplete sladkorne bolezni, kot so nevropatija, retinopatija, in druge zaplete, kot so koronarna, cerebrovaskularna in periferna žilna bolezen, ker so pogostejši.

Če je z običajnim testnim lističem za analizo seča določena albuminurija 1 ali več, v drugem jutranjem seču izmerimo razmerje med beljakovinami in kreatininom (U-beljakovine/U-kreatinin), bolezenska je vrednost > 20 g/mol (slika 3). Tudi v primeru proteinurije jo je treba potrditi v dveh od treh vzorcev drugega jutranjega seča. Če proteinurijo potrdimo, jo natančneje opredelimo z določitvijo beljakovin v 24-urnem vzorcu seča. Večja kot je proteinurija, hitreje je napredovanje ledvične bolezni. Najslabšo prognozo imajo bolniki z nefrotsko proteinurijo. Seveda smo pozorni tudi na izsledke sedimenta seča, da ne spregledamo morebitne druge ledvične bolezni.

Za potrditev bolezenske albuminurije ali proteinurije preiskujemo drugi jutranji vzorec seča. Če sta dva od treh vzorcev v obdobju treh mesecev pozitivna, je bolezenska najdba potrjena.



Slika 3. Smernice za ugotavljanje albuminurije pri bolniku s sladkorno boleznijo.

Serumska koncentracija kreatinina in ocena glomerulne filtracije

Z določitvijo serumske koncentracije kreatinina in oceno GF z enačbo študije MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ali CKD-EPI ocenimo hitrost GF (oGF MDRD ali oGF CKD-EPI) in stopnjo kronične ledvične bolezni. V primeru znižane oGF preiskavo ponovimo v dveh tednih, da izključimo akutno ledvično okvaro, nato pa še enkrat v obdobju do treh mesecev, da ocenimo hitrost napredovanja kronične ledvične bolezni. Pri nezdravljenih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, proteinurijo in arterijsko hipertenzijo se hitrost GF zmanjšuje v povprečju za 10–12 ml/min na leto, pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 s proteinurijo pa povprečno za 7 ml/min na leto. Z ustreznim zdravljenjem lahko potek bolezni bistveno upočasnim. Če se oGF zmanjšuje hitreje od pričakovanega, so nujne dodatne preiskave za opredelitev vzroka.

Ultrazvočna preiskava ledvic

Za diabetično nefropatijo je značilna hipertrofijska ledvičnih struktur, zato so ledvice kljub kronični ledvični bolezni večje (celo za 15 %) ali normalno velike in parenhim normalnega videza. Zmanjšane ledvice ali ehogenejši parenhim nakazujejo prisotnost hipertenzivne ali nediabetične ledvične bolezni, vzrok pomagata opredeliti natančna anamneza in pregled sedimenta seča. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 so zmanjšane ledvice ali asimetrična velikost pogosto posledica ishemične bolezni ledvic zaradi pospešene ateroskleroze.

Pri kronični ledvični bolezni zaradi diabetične ledvične bolezni z UZ preiskavo najdemo normalno velike ali povečane ledvice z normalnim parenhimom.

Krvni tlak

Krvni tlak izmerimo ob vsakem obisku bolnika s sladkorno boleznijo v ambulantni. Manjšeto prilagodimo obsegu nadlahti. Meritev opravimo po 5-minutnem počitku v sedečem položaju na nadlahti v višini srca. Pri merjenju mora biti zgornja

okončina sproščena in naslonjena na podlago. Zaradi možnosti ortostatske hipotenzije zaradi avtonomne nevropatije opravimo meritve tudi v stoječem položaju; diagnostično je zmanjšanje sistoličnega krvnega tlaka v stoječem položaju za 20 mmHg. Pri prvem obisku izmerimo krvni tlak na obeh zgornjih okončinah, ob kontrolah pa na okončini z večjimi vrednostmi krvnega tlaka. Zaželena je vrednost krvnega tlaka do 140/85 mmHg. Za oceno prisotnosti arterijske hipertenzije so zanesljivejše meritve, ki jih bolnik opravi doma (samomeritve). Za izključitev fenomena bele halje in oceno nočnega zmanjšanja krvnega tlaka opravimo 24-urno ambulantno merjenje krvnega tlaka. Nočno povečanje krvnega tlaka napoveduje do 20-krat večjo smrtnost in hitrejši nastanek končne ledvične odpovedi. Zaradi kalcifikacij brahialne arterije se lahko pojavi psevdohipertenzija. Nanjo opozori nesorazmerje med višino krvnega tlaka in odsotnimi okvarami tarčnih organov.

Pregled očesnega ozadja

Pri opredelitvi bolezenskih najdb v seču (bolezenska albuminurija ali proteinurija) je pri bolniku s sladkorno boleznijo pomemben pregled očesnega ozadja, saj je neposredno »okno v ledvice«. Če ugotovimo diabetično retinopatijo, je bolezenska albuminurija verjetno odraz začetne diabetične ledvične bolezni. Pogosto ji je pridružen še tretji mikrovaskularni zaplet – diabetična nevropatija. Če ni diabetične retinopatije, ima lahko bolnik kljub temu začetno diabetično ledvično okvaro, vendar moramo izključiti še druge vzroke za pojav albuminurije. Za dokaz diabetične ledvične bolezni pri značilnem poteku bolezni ledvična biopsija ni potrebna.

Čas trajanja sladkorne bolezni in prisotnost diabetične retinopatije sta diagnostični pomagali pri opredeljevanju verjetnosti za diabetično ledvično okvaro.

NEDIABETIČNA LEDVIČNA BOLEZEN

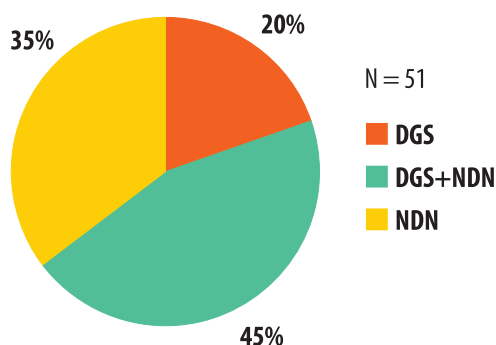
Dostikrat je vzrok za ledvično okvaro kombiniran in ni samo posledica diabetične ledvične

okvare. Na nediabetično ledvično bolezen pomislimo:

- če ima bolnik s sladkorno boleznijo tipa 1 proteinurijo prej kot 5 let po ugotovitvi sladkorne bolezni,
- pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, če nimajo retinopatije ali nevropatije,
- če se ledvična bolezen pojavi nenadoma,
- če se ledvična bolezen hitro slabša,
- pri nefrotskem sindromu,
- pri nefritičnem sedimentu seča z eritrocitnimi cilindri, dismorfni eritrociti in akantociti,
- pri sumu na sistemsko bolezen,
- pri odporni arterijski hipertenziji.

Za opredelitev ledvične bolezni je v tem primeru treba napraviti ledvično biopsijo.

Najpogostejši vzroki za nediabetično glomerulopatijo so: glomerulonefritis IgA, sistemski vaskulitis, membranska nefropatija, z okužbo povezani glomerulonefritis, vaskulitis IgA in drugi. Praviloma ugotovimo diabetično nefropatijo pri dveh tretjinah bolnikov, ki jim opravimo ledvično biopsijo (slika 4) – kot samostojno bolezen ali v kombinaciji z nediabetično ledvično boleznijo.



Slika 4. Odstotek bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 z diabetično glomerulosklerozo (DGS), nediabetično ledvično boleznijo (NDN) in kombinacijo diabetične glomeruloskleroze in nediabetične ledvične bolezni (DGS + NDN), ki so imeli opravljeno ledvično biopsijo na Kliničnem oddelku za nefrologijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana v letih 1999–2006. Indikacije za ledvično biopsijo so bile nefrotski sindrom, proteinurija z eritrociturijo, mikrohematurija, makrohematurija in sum na sistemsko bolezen.

Zdravljenje nediabetične ledvične bolezni je enako kot zdravljenje diabetične ledvične bolezni, glede na vrsto nediabetične ledvične bolezni pa tudi specifično, npr. z imunosupresivno terapijo pri sistemskih boleznih ali primarnih glomerulopatijah.

Med nediabetične ledvične bolezni spadajo tudi okužbe sečil, ki jih zdravimo po enakih principih kot pri bolnikih brez sladkorne bolezni. Pri bolniku z diabetično ledvično boleznijo lahko akutni pielonefritis ali toksična ledvična okvara zaradi zdravil, kot so aminoglikozidi in amfotericin B, privede do končne odpovedi ledvic. Bolnikom s sladkorno boleznijo odsvetujemo tudi jemanje nesteroidnih antirevmatikov, ki lahko povzročijo akutno hemodinamsko ledvično odpoved. Zaradi pogostosti srčno-žilnih bolezni imajo bolniki s sladkorno boleznijo pogosto interventne žilne preiskave s kontrastom – na takšen poseg jih je treba ustrezno pripraviti (glejte poglavje Kontrastna okvara ledvic).

Pri starejših bolnikih s sladkorno boleznijo in neprepoznano ishemično boleznijo ledvic se lahko po uvedbi zaviralca ACE poveča serumska koncentracija kreatinina in zmanjša oGF, tako da moramo zdravlilo ukiniti. Diagnostična preiskava za dokaz stenoze ledvičnih arterij je UZ dopler ledvičnega žilja ali CT angiografija. Za preiskavo se odločimo takrat, ko menimo, da bomo pri potrditvi suma na stenozo zagotovo opravili tudi interventni poseg za razrešitev stenoze ledvične arterije, npr. pri neurejenem krvnem tlaku kljub večinski terapiji ali zaradi nenadnih pljučnih edemov. Samo zaradi ugotovitve morebitne stenoze ledvične arterije pri bolniku s stabilnim ledvičnim delovanjem z urejenim krvnim tlakom preiskava ni indicirana.

Bolnikom s sladkorno boleznijo odsvetujemo jemanje nesteroidnih antirevmatikov zaradi možnega razvoja akutne, hemodinamsko povzročene ledvične okvare. Tudi kontrastne preiskave lahko povzročijo akutno ledvično okvaro, zato je potrebna predhodna priprava na preiskavo.

ZDRAVLJENJE

Cilji zdravljenja so zmanjšati tveganje za nastanek diabetične ledvične okvare ali upočasniti napredovanje diabetične nefropatije, optimalno urediti glikemijo, krvni tlak in zmanjšati srčno-žilno ogroženost.

Med splošnimi preventivnimi ukrepi je pomembno vzdrževanje normalne telesne teže in redna telesna dejavnost, ki naj traja vsaj 150 minut na teden (z doseganjem 50–70 % največje srčne frekvence) oziroma vsaj trikrat na teden, tako da počitek nikoli ni daljši od dveh dni. Priporočljivi so hoja, tek, kolesarjenje, plavanje. Vsaj dvakrat na teden je priporočljiva tudi uporovna vadba z utežmi.

Če govorimo o preventivi, mislimo na preprečevanje pojava albuminurije in proteinurije. Že dolgo je namreč znano, da je zmanjšanje albuminurije oziroma proteinurije skupaj z ureditvijo krvnega tlaka ključnega pomena za upočasnitev napredovanja diabetične ledvične bolezni.

Primarna preventiva. To je preprečevanje albuminurije. Dosežemo jo z ureditvijo sladkorne bolezni ($HbA1C < 7 \%$) in krvnega tlaka ($< 140/80$ mmHg) po ameriških smernicah in $\leq 140/85$ mmHg po evropskih smernicah). Če je prisotna arterijska hipertenzija, priporočajo zaviralec ACE ali antagonist angiotenzinskih receptorjev (ARB).

Sekundarna preventiva. To je preprečevanje napredovanja albuminurije do proteinurije oz. diabetične nefropatije. Uspešna so zdravila iz skupine zaviralcev ACE in ARB. Bolezenska albuminurija ali proteinurija se ob zdravljenju lahko zmanjšata za 50 %; učinkovitejši so višji odmerki zdravil od tistih, kot jih uporabljamo za zdravljenje povečanega krvnega tlaka.

Medsebojna kombinacija zdravil, ki vplivajo na reninsko-angiotenzinski sistem (zaviralcev ACE, ARB, direktnega inhibitorja renina, antagonistov aldosterona), sicer zmanjša albuminurijo ali proteinurijo, je pa povezana z večjim odstotkom zapletov, kot so poslabšanje ledvičnega delovanja in hiperkaliemija, in ne izboljša srčno-žilnega tveganja, zato medsebojnih kombinacij teh zdravil pri bolnikih s sladkorno boleznijo ne priporočajo več. Izjemoma se odločamo za spironolakton, največkrat pri bolnikih s srčnim popuščanjem in ohranjenim ledvičnim delovanjem, a le če je možen stalen nadzor s kontrolo serumske koncentracije kalija in kreatinina. Kombinacijsko zdravljenje ARB ali ACE z aliskirenom je kontraindicirano, ker poveča tveganje za cerebrovaskularni dogodek.

Terciarna preventiva. To je preprečevanje napredovanja diabetične nefropatije do končne ledvične odpovedi. Učinkoviti so zaviralci ACE in ARB, učinek zdravljenja je neodvisen od krvnega tlaka.

Nadzor glikemije. Ledvično delovanje se hitreje slabša pri tistih bolnikih, ki imajo višje vrednosti glikoziliranega hemoglobina. Intenzivna ureditev sladkorne bolezni zmanjša tveganje za nastanek diabetične nefropatije in mikrovaskularne zaplete. Zaželeno je vrednost $HbA1C \leq 7 \%$, pri mlajših bolnikih, ki nimajo hipoglikemij, pa celo pod 6,5 % (tabela 3).

Krvni tlak. Pri vsakem bolniku s sladkorno boleznijo je treba izmeriti krvni tlak v standardnih pogojih (leže, sede in stoje). Ob odkritju albuminurije je krvni tlak pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 največkrat še normalen, pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 pa povečan. Za zvečan krvni tlak opredelimo krvni tlak $> 140/85$ mmHg, saj je sistolični krvni tlak nad

Tabela 3. Priporočeni ukrepi in cilji za upočasnitev napredovanja ledvične bolezni pri bolnikih s sladkorno boleznijo.

ukrep	cilj
ureditev krvnega sladkorja	$HbA1C \leq 7,0 \%$
zavora reninsko-angiotenzinskega sistema	čim manjša albuminurija ali proteinurija
ureditev krvnega tlaka	krvni tlak $\leq 140/85$ mmHg
zdravljenje dislipidemije	LDL-holesterol $< 2,6$ mmol/l
	LDL-holesterol $< 1,8$ mmol/l pri anamnezi srčno-žilne bolezni

140 mmHg ali več povezan z večjo umrljivostjo. V tem primeru priporočamo spremembo življenjskega sloga (manjši vnos soli, vzdrževanje ustrezne telesne teže, redna telesna dejavnost) in takoj predpišemo tudi zdravila. Večinoma krvni tlak uredimo šele z večtirno ali vsaj dvo-
tirno terapijo.

Zaradi ugodnega učinka na albuminurijo oziroma proteinurijo kot zdravilo prve izbire predpišemo zaviralec ACE ali ARB. Zaviralci ACE so zdravila, ki pri ljudeh s sladkorno boleznijo dokazano zmanjšajo tveganje za srčno-žilne zaplete. Tudi za ARB so dokazali, da pri skupini bolnikov s sladkorno boleznijo s srčnim popuščanjem zmanjšajo tveganje za srčno-žilne zaplete. Pri predpisovanju teh zdravil moramo biti pozorni na hiperkalemijo in morebitno poslabšanje ledvičnega delovanja, zato pred zdravljenjem in 1 teden po začetku zdravljenja bolniku določimo serumsko koncentracijo kalija in kreatinina z oGF. Hiperkalemija je ob monoterapiji redka, po podatkih iz literature so zdravljenje zaradi hiperkalemije prenehali le pri 1,5 % bolnikov s sladkorno boleznijo. Zaviralec ACE ali ARB ukinemo, če serumski kreatinin poraste za več kot 30 %; pri manjšem porastu nadaljujemo z zdravljenjem in ponovimo določitev serumske koncentracije kreatinina čez 1 teden. V primeru stabilne koncentracije z zdravljenjem nadaljujemo, saj se kljub prehodnemu poslabšanju ledvičnega delovanja sčasoma upočasni napredovanje bolezni.

Pri bolniku s sladkorno boleznijo je povečan krvni tlak opredeljen kot $\geq 140/85$ mmHg. Zdravilo izbire je zaviralec ACE ali ARB, ki ga po potrebi kombiniramo z diuretikom.

Če kljub zdravljenju in povečevanju odmerka zdravil krvni tlak ni $\leq 140/85$ mmHg (tabela 3), dodamo diuretik (pri oGF ≥ 30 ml/min/1,73 m² nizek odmerek tiazidnega diuretika, pri oGF pod 30 ml/min/1,73 m² pa diuretik zanke). Nato dodajamo še druga antihipertenzijska zdravila, kot so kalcijevi antagonisti ali blokatorji receptorjev beta. Vsaj eno zdravilo naj bolnik jemlje zvečer, saj se je izkazalo, da večerna terapija zmanjša po-

gostost srčno-žilnih zapletov in smrtnost. Pri zmanjševanju krvnega tlaka smo previdni, krvni tlak zaradi nagnjenosti bolnikov k ortostatski hipotenziji vedno preverimo tudi sede in stoje. Če sistolični krvni tlak zmanjšamo pod 115 mmHg, je smrtnost zaradi srčno-žilnih zapletov večja.

Dislipidemija. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je pogosta. Zaželeno je vrednost serumskega LDL-holesterola pod 2,6 mmol/l (tabela 3), če bolnik nima drugega tveganja za srčno-žilne zaplete. Pri prisotnosti srčno-žilnih bolezni je ciljna vrednost LDL-holesterola pod 1,8 mmol/l. Zaželene vrednosti celokupnega holesterola so pod 4,5 mmol/l, trigliceridov pa pod 1,7 mmol/l. Poleg ustrezne diete in telesne dejavnosti je pogosto potrebno zdravljenje s statini. Za statine so dokazali, da pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo poleg zmanjšanja holesterola zmanjšajo tudi proteinurijo in ohranjajo glomerulno filtracijo.

Z vplivanjem na vse dejavnike, ki so naštet v tabeli 3, lahko bistveno zmanjšamo obolevnost in smrtnost zaradi srčno-žilnih vzrokov.

Antitrombotična terapija. Ta terapija ni renoprotektivna, je pa kardioprotektivna. V primarni preventivi srčno-žilnih bolezni svetujejo acetylsalicilno kislino v odmerku 75–162 mg na dan pri tistih bolnikih s sladkorno boleznijo, ki imajo 10-letno tveganje za srčno-žilne bolezni večje kot 10 %. To je večina moških nad 50. letom starosti in žensk nad 60. letom starosti, ki imajo vsaj še en dejavnik tveganja: pozitivno družinsko anamnezo srčno-žilnih bolezni, arterijsko hipertenzijo, dislipidemijo, albuminurijo ali proteinurijo ali kajenje. Pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo svetujejo kot sekundarno preventivo acetylsalicilno kislino v odmerku 75–162 mg na dan. Če so ti bolniki alergični na acetylsalicilno kislino, je primerna zamenjava klopido-
grel 75 mg.

Dieta. Vnos natrija naj bo čim manjši. Pri zmanjševanju proteinurije in upočasnitvi napredovanja kronične ledvične bolezni so včasih svetovali dieto z omejitvijo beljakovin na 0,8 do 1 g/kg telesne teže dnevno, kar pa se ni izkazalo kot uspešno, zato hipoproteinske diete ne priporočajo več.

Napredovanje diabetične ledvične bolezni upočasimo z ureditvijo glikemije, znižanjem krvnega tlaka $\leq 140/85$ mmHg, zmanjšanjem albuminurije ali proteinurije in hiperlipidemije.

Kajenje je neodvisni dejavnik tveganja za nastanek diabetične nefropatije. Prenehanje kajenja zmanjša tveganje za napredovanje diabetične ledvične bolezni za 30 %.

Kronična ledvična bolezen

Pri kronični ledvični bolezni stopnje 3, ko je oGF pod $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, je treba dejavno iskati in zdraviti ledvično anemijo, skrbeti za ustrezno prehranjenost in preprečevati ledvično kostno bolezen. Svetujejo tudi preventivno cepljenje proti hepatitisu B in pnevmokoku in vsakoletno cepljenje proti gripi. Napotitev k nefrologu je potrebna pri sumu na nediabetično ledvično bolezen ali pri bolniku s kronično ledvično boleznijo stopnje 4 zaradi vodenja zapletov in priprav na nadomestno zdravljenje z dializo ali presaditvijo ledvice, v primeru neobvladljivih zapletov kronične ledvične bolezni pa že prej.

Bolnik potrebuje zgodnjo timsko obravnavo diabetologa, dietetika in nefrologa. Diabetična dieta pri bolniku s kronično ledvično boleznijo je med najzahtevnejšimi. Ukrepi so usmerjeni v preprečevanje napredovanja kronične ledvične bolezni, zdravljenje njenih zapletov in zmanjšanje tveganja za srčno-žilne zaplete. Z ustrezno seznanitvijo z metodami nadomestnega zdravljenja bo bolnik tudi po nastopu končne ledvične odpovedi živel kakovostno življenje. Morebitnih razlik v preživetju pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s hemodializo ali peritonealno dializo, niso potrdili. Zaradi boljšega preživetja je presaditev ledvice za bolnika s sladkorno boleznijo tipa 2 izbirna metoda nadomestnega zdravljenja. Pri bolniku s sladkorno boleznijo tipa 1 je izbiran način zdravljenja presaditev trebušne slinavke in ledvice, če je za poseg primeren, saj tako ozdravimo tudi sladkorno bolezen.

Najboljši način zdravljenja končne odpovedi ledvic za bolnika s sladkorno boleznijo je presaditev ledvice, če zanj ni zadržkov in si jo želi.

PRIPOROČENA LITERATURA

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2014. *Diabetes Care* 2014; 37: Suppl 1: S14–80.

Fioretto P, Caramori ML, Mauer M. The kidney in diabetes: dynamic pathways of injury and repair. The Camillo Golgi Lecture 2007. *Diabetologia* 2008; 51:1347–55.

Floege J, Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive clinical nephrology*. 4th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2010.

Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 80–91.

Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and hearth failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421–6.

Graham UM, Magee GM, Hunter SJ, Atkinson AB. Diabetic nephropathy and chronic kidney disease at a busy diabetes clinic: A study of Outpatient Care and suggestions for improved care pathways at a subspecialty specialist diabetic renal clinic. *Ulster Med J* 2010: 57–61.

International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.

Mogensen CE, ed. *Diabetic nephropathy in type 2 diabetes*. London: Science Press, 2002.

Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 346: 1145–51.

Sharma K, Thomson SC, Goldfarb S, eds. *Diabetic kidney disease*. *NephSAP* 2012; 13: 303–72.

Baker D. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev* 2013; 93: 137–88.

Diabetes UK. New diagnostic criteria for diabetes (Jan 2011). Dostopno na: http://www.diabetes.org.uk/About_us/What-we-say/Diagnosis-prevention/New_diagnostic_criteria_for_diabetes.



ARTERIJSKA HIPERTENZIJA IN ŽILNE BOLEZNI



METODE MERJENJA KRVNEGA TLAKA

Primož Dolenc

Kakšen je normotenziven krvni tlak?

Kako in kolikokrat naj izmerimo krvni tlak v ambulant?

Kdaj se odločamo za celodnevno spremljanje krvnega tlaka?

Na kaj naj bomo poleg povprečij krvnega tlaka pozorni pri celodnevem spremljanju krvnega tlaka?

Kateri bolnik je primeren za samomeritve krvnega tlaka?

Kako pogosto naj bolniku priporočimo samomeritve krvnega tlaka?

Kdaj odsvetujemo samomeritve krvnega tlaka?

Za meritve krvnega tlaka je značilna velika spontana spremenljivost v dnevnem času in med dnevi, meseci in letnimi časi. Zato bi morala diagnoza hipertenzije temeljiti na več meritvah krvnega tlaka, ki jih izmerimo ob več priložnostih v določenem časovnem obdobju.

Če je krvni tlak le rahlo povečan, je primerno obdobje za ponavljanje meritev nekaj mesecev, da čim bolj natančno določimo bolnikov »običajni« krvni tlak. Če pa ima bolnik izrazite povečan krvni tlak, očitne znake prizadetosti organov zaradi hipertenzije ali visoko oz. zelo visoko tveganje za srčno-žilne bolezni, bi morali meritve ponavljati v krajših časovnih obdobjih – tednih ali dnevih. Na splošno bi morala diagnoza arterijske hipertenzije sloneti na vsaj dveh meritvah krvnega tlaka ob vsakem obisku pri vsaj 2 do 3 obiskih. Ob posebno resnih okoliščinah bi lahko zadoščali le meritvi ali meritvi pri enem obisku.

Krvni tlak lahko izmeri zdravnik, medicinska sestra ali tehnik v ambulant, samodejni merilnik v ambulant (krvni tlak v ambulant), bolnik ali njegov sorodnik doma ali samodejni merilnik v 24 urah. Normalne vrednosti krvnega tlaka so pri vseh treh metodah meritev različne (tabela 1).

Za diagnozo arterijske hipertenzije sta potrebni vsaj dve meritvi krvnega tlaka pri vsaj 2 do 3 obiskih.

Tabela 1. Razmejitvene vrednosti krvnega tlaka (mmHg) pri različnih metodah meritve krvnega tlaka.

metoda meritve	sistolični krvni tlak (mmHg)	diastolični krvni tlak (mmHg)
ambulantna	140	90
samomeritve	135	85
celodnevno spremljanje krvnega tlaka		
- povprečje	130	80
- podnevi	135	85
- ponoči	120	70

KRVNI TLAK V AMBULANTI

Krvni tlak v ambulant smo do pred kratkim običajno izmerili predvsem z živosrebrnim sfingomanometrom – njegovi sestavni deli morajo biti primerno vzdrževani (gumijaste cevke, ventili, količina živega srebra, itd.). Lahko uporabimo tudi druge neinvazivne merilnike (aneroidi, avskultatorni ali oscilometrični polavtomatski in avtomatski merilniki, hibridni merilniki) (tabela 2, slika 1). Njihova uporaba bo vse pomembnejša zaradi opuščanja živega srebra v medicinske namene. Te merilnike bi morali ocenjevati s standardiziranimi protokoli in njihovo natančnost občasno preverjati z živosrebrnimi vrednostmi.



Slika 1. Oscilometrični merilnik krvnega tlaka (levo) in živosrebrni merilnik krvnega tlaka (desno).

Pri meritvi krvnega tlaka zabeležimo čas meritve, lego preiskovanca (običajno merimo krvni tlak sede, lahko pa tudi leže in stoje), na kateri nadlakti je bil izmerjen (pri prvem pregledu krvni tlak izmerimo na obeh nadlaktah, da ne spregle-

damo morebitnih sistematskih razlik, tj. > 10 mmHg), obseg nadlakti in velikost uporabljene manšete, vrednost krvnega tlaka, posebnosti meritve (če preiskovanec ni bil sproščen oz. je bil zaskrbljen, v bolečinah, v stresnih okoliščinah,

Tabela 2. Meritev krvnega tlaka v ambulantni.

meritve krvnega tlaka v ambulantni

- pred meritvijo krvnega tlaka naj bolnik nekaj minut počiva v mirnem prostoru
- merjenje vsaj 2 meritve s presledkom 1–2 minut in dodatne, če se vrednosti obeh izraziteje razlikujeta (razlika več kot 10 mmHg)
- primerna velikost manšete: večinoma standardna velikost manšete (široka 12–13 cm in dolga 35 cm), velika in majhna za ustrezen obseg nadlakti; za otroke obstaja več majhnih manšet
- manšeta mora biti ne glede na bolnikov položaj v višini srca
- za določitev sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka uporabite fazo I (pojav) in V (izginotje) Korotkovovih tonov pri avskultacijskih meritvah
- pri prvem pregledu izmerite krvni tlak na obeh nadlaktah, da bi ugotovili morebitne razlike zaradi periferne žilne bolezni, in upoštevajte višje meritve
- ob kontrolah merite krvni tlak na nadlahti, kjer je krvni tlak višji
- krvni tlak izmerite stoje po 1 in 3–5 minutah stanja pri starejših preiskovancih, bolnikih s sladkorno boleznijo in v okoliščinah, kjer je ortostatska (posturalna) hipotenzija pogosta ali nanjo sumite
- izmerite srčni utrip s palpacijo (vsaj 30 sekund) po drugi meritvi sede

ipd.) in čas zaužitih zdravil. Avskultacijsko izmerjen krvni tlak izmerimo na 2 mmHg natančno, kar je natančnost merilnika, izognemo se priljubljenim številkam (zaokroževanje na 0 ali 5 mmHg).

V raziskavah se je izkazalo, da so meritve v ambulantni v primerjavi z drugimi načini spremljanja krvnega tlaka najbolj nenatančna metoda zaradi pogoste hipertenzije bele halje ali učinka bele halje. Trud, da bi izboljšali natančnost ročnih meritev pri rutinskem kliničnem delu, ni prinesel bistvenega izboljšanja stanja kljub več objavam smernic narodnih in mednarodnih organizacij o natančni tehniki merjenja. Zaradi tega so postale meritve krvnega tlaka doma in celodnevno spremljanje krvnega tlaka vse pomembnejše v diagnostiki in obravnavanju hipertenzije.

Pri prvem pregledu krvni tlak izmerimo na obeh nadlaktah. Avskultacijsko izmerimo krvni tlak na 2 mmHg natančno in vrednosti ne zaokrožujemo na 0 ali 5.

Možna rešitev za večjo natančnost meritev pri vsakdanjem delu zdravnika v ambulantni so samodejne meritve krvnega tlaka. Za samodejno merjenje krvnega tlaka potrebujemo miren prostor, v katerem je bolnik sam, brez prisotnega osebja. Samodejni merilnik preiskovancu večkrat zaporedoma sam izmeri krvni tlak ter upošteva povprečje meritev (običajno od tri do pet meritev).

Povprečja samodejnega merjenja krvnega tlaka so podobna povprečjem krvnega tlaka med budnostjo pri celodnevno spremljanju krvnega tlaka (CSKT) in se z njim bolje ujemajo kot z rutinskimi ročnimi meritvami krvnega tlaka v ambulantah zdravnikov splošne prakse, podobno velja tudi za ujemanje s spremembami na organih (razmerje debeline intime-medije na karotidnih arterijah ali masi levega prekata). Če bodo nadaljnje raziskave v rutinski praksi potrdile izsledke dosedanjih kliničnih raziskav, lahko postane samodejno merjenje krvnega tlaka pomemben postopek z večjo natančnostjo meritev v rutinski klinični praksi.

SAMODEJNO MERJENJE KRVNEGA TLAKA V AMBULANTI

Meritve krvnega tlaka v ambulantni zamenjuje samodejno merjenje krvnega tlaka (SMKT) v ambulantni, ki ima boljše napovedno vrednost od konvencionalnih meritev. SMKT je povprečje več meritev krvnega tlaka s povsem samodejnim merilnikom, ki izmeri krvni tlak preiskovancu med mirovanjem, ko je sam v ambulantni oziroma v prostoru, namenjenemu meritvam. V vsakodnevni klinični praksi se tako skoraj v celoti izognemo porastom krvnega tlaka v ambulantni, izboljšamo natančnost in odstranimo napake, ki jih povzroča opazovalec pri meritvi s standardizirano tehniko meritev z ustreznim samodejnim oscilometričnim merilnikom. Povprečje meritev s to tehniko se približuje povprečju krvnega tlaka podnevi pri CSKT in povprečju krvnega tlaka doma.

CELODNEVNO SPREMLJANJE KRVNEGA TLAKA

Nekateri samodejni merilniki krvnega tlaka (predvsem oscilometrični) omogočajo preiskovancu večino običajnih aktivnosti. Z njimi dobimo podatke o 24-urnem povprečju krvnega tlaka, podobno kot v omejenih obdobjih, npr. podnevi, ponoči ali zjutraj. CSKT ni zamenjava za konvencionalne meritve krvnega tlaka, ampak njihovo pomembno klinično dopolnilo (tabela 3). V idealnih okoliščinah bi bila preiskava ustrezna za vse novo odkrite preiskovance s povečanim krvnim tlakom v ambulantni. Presečne in prospektivne raziskave so pokazale, da ima krvni tlak v ambulantni omejeno povezavo s povprečjem krvnega tlaka pri CSKT oz. z vrednostmi, ki se pojavljajo pri vsakodnevnih okoliščinah. Povprečje CSKT se bolje ujema s srčno-žilnimi dogodki in bolje napoveduje srčno-žilno tveganje kot krvni tlak v ambulantni pri zdravljenih in nezdravljenih bolnikih s hipertenzijo. CSKT natančneje prikaže zmanjšanje krvnega tlaka pri zdravljenju zaradi večje ponovljivosti preiskave in odsotnosti ali zanemarljivega učinka »bele halje« in placeba.

Tabela 3. Okoliščine, pri katerih se odločamo za 24-urno merjenje krvnega tlaka.

ugotavljanje učinka bele halje
- hipertenzija bele halje pri nezdravljenih preiskovancih - učinek bele halje pri zdravljenih ali nezdravljenih preiskovancih - lažno odporna hipertenzija pri zdravljenih bolnikih
ugotavljanje prikrite hipertenzije
- prikrita hipertenzija pri nezdravljenih preiskovancih - prikrita neurejena hipertenzija pri zdravljenih bolnikih
ugotavljanje neobičajnega 24-urnega vzorca krvnega tlaka
hipertenzija podnevi - zmanjšanje med siesto/postprandialna hipotenzija
hipertenzija ponoči - zmanjšanje krvnega tlaka ponoči - jutranja hipertenzija in jutranji porast krvnega tlaka - obstruktivna apneja med spanjem - povečana spremenljivost krvnega tlaka
ocena zdravljenja
- povečana spremenljivost krvnega tlaka med zdravljenjem - ocena 24-urne urejenosti krvnega tlaka - ugotavljanje prave odporne hipertenzije
druge indikacije
- ocena hipertenzije pri starejših - ocena hipertenzije pri otrocih in mladostnikih - ocena hipertenzije med nosečnostjo - ocena hipertenzije pri bolnikih z velikim srčnožilnim tveganjem - ocena hipotenzije - ocena krvnega tlaka pri Parkinsonovi bolezni - endokrina hipertenzija

Čeprav lahko pridobimo večjo natančnost z večjim številom meritev v ambulantni, je CSKT uporabno v diagnostiki hipertenzije in pri spremljanju zdravljenja z različnimi intervali preiskave. Potruditi se moramo, da preiskava traja 24 ur, da pridobimo podatke o krvnem tlaku podnevi in ponoči, razliko med obema ter jutranji porast in spremenljivost krvnega tlaka. Krvni tlak ponoči

ima boljše napovedno vrednost kot krvni tlak podnevi.

Krvni tlak ponoči ima boljše napovedno vrednost kot krvni tlak podnevi.

Upadanje KT ponoči ima v populaciji normalno distribucijo, a ga vseeno razdelimo v nekaj kategorij. Pri CSKT pri večini preiskovancev, ki nimajo hipertenzije z zapleti ali posledicami na tarčnih organih in ki ne navajajo motenj spanja med preiskavo, med spanjem krvni tlak upade za 10–20 %. Smernice za obravnavanje hipertenzije 2013 so podrobneje razdelile spremembe krvnega tlaka ponoči v 4 kategorije:

- upadanje: upadanje krvnega tlaka ponoči za > 10 % vrednosti podnevi (razmerje ponoči/podnevi je < 0,9 in > 0,8)
- zmanjšano upadanje: upadanje krvnega tlaka ponoči za 1–10 % vrednosti podnevi (razmerje ponoči/podnevi je < 1,0 in > 0,9)
- neupadanje in poraščanje: brez spremembe ali večji krvni tlak ponoči kot podnevi (razmerje ponoči/podnevi $\geq 1,0$)
- izrazito upadanje: upadanje krvnega tlaka ponoči za > 20 % (razmerje ponoči/podnevi < 0,8).

Bolniki, pri katerih krvni tlak ponoči ne upada, imajo večjo pogostost okvar organov in slabšo prognozo. Pri nekaterih preiskovancih krvni tlak ponoči celo naraste, njihova srčno-žilna in možgansko-žilna prognoza je najslabša. Preiskovanci, pri katerih se krvni tlak ponoči pretirano zmanjša, imajo verjetno povečano tveganje za ishemično možgansko kap in nemo srčno-mišično ishemijsko, še posebno tisti, ki že imajo aterosklerozo in so neprevidno zdravljeni z antihipertenzivnimi zdravili – tudi z morebitnim pretiranim odmerjanjem zdravil zvečer.

Srčno-žilni in možgansko-žilni zapleti so najpogostejši zjutraj, kar bi bilo posledica izrazitega naraščanja krvnega tlaka zjutraj po zbujanju. Poslabševanje okvar na organih in incidenca srčno-žilnih zapletov se ujema tudi s standardno deviacijo povprečij meritev, s katero ocenjujemo spremenljivost krvnega tlaka.

Če se nočne vrednosti krvnega tlaka ne zmanjšajo, je pogostost okvar večja in prognoza slabša.

Hipertenzija bele halje

Pri hipertenziji bele halje je krvni tlak pri preiskovancih brez antihipertenzivnih zdravil vztrajno povečan pri meritvah krvnega tlaka v ambulantni, kjer krvni tlak meri zdravnik ali medicinska sestra oz. tehnik, medtem ko je krvni tlak pri CSKT ali meritvah doma normotenziven. Definicija hipertenzije bele halje smo postavili, če je bil krvni tlak v ambulantni $\geq 140/90$ mmHg, medtem ko je bilo povprečje pri CSKT med budnostjo $< 135/85$ mmHg. Po novih smernicah za obravnavanje hipertenzije iz leta 2013 je treba upoštevati tudi meritve ponoči, tako da sedaj upoštevamo celodnevno povprečje $< 130/80$ mmHg (oz. pri meritvah doma $< 135/85$ mmHg). Tveganje za srčno-žilne zaplete in spremembe na organih so pri preiskovancih s hipertenzijo bele halje podobni kot pri normotenzivnih. Hipertenzija bele halje je možna predstopnja hipertenzije, zato te preiskovance spremljamo in jim pri hipertenziji priporočimo spremembe življenjskega sloga. Odvisno od značilnosti populacije v ambulantni je njihov delež okrog 20–30 % preiskovancev, ki prihajajo v ambulantno zaradi spremljanja krvnega tlaka. Pri bolnikih z na novo ugotovljeno hipertenzijo bele halje je priporočljivo potrditi diagnozo po 3–6 mesecih, nato pa 1-krat na leto preverjati krvni tlak s CSKT ali meritvami krvnega tlaka doma.

Učinek bele halje je porast krvnega tlaka v zdravstvenem okolju. Pojavlja se pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo, ki imajo zaradi različnih okoliščin v ambulantni krvni tlak večji kot pri CSKT ali meritvah krvnega tlaka doma. Krvni tlak pri teh preiskovancih je večji oziroma navidezno rezistentno povečan v primerjavi s CSKT ali meritvami doma.

Če je krvni tlak v ambulantni $\geq 140/90$ mmHg, povprečje pri CSKT pa je $< 130/80$ mmHg, ima bolnik hipertenzijo bele halje.

Prikrita hipertenzija

Prikrita hipertenzija (normotenzija bele halje) je obraten pojav kot hipertenzija bele halje. Pri teh preiskovancih je krvni tlak v ambulantni normotenziven – običajno je sicer blizu meje za hipertenzijo – medtem ko je pri CSKT ali meritvah krvnega tlaka doma povečan. Pogostost normotenzije bele halje je v populaciji približno 10 %. Ti preiskovanci imajo pogosto spremembe na tarčnih organih zaradi hipertenzije in povečano srčno-žilno tveganje. Odkrivanje in obravnavanje teh bolnikov je velik klinični in epidemiološki problem. Izraz prikrita hipertenzija bele halje je rezerviran za nezdravljene preiskovance, pri katerih je krvni tlak v ambulantni $< 140/90$ mmHg, povprečje pri CSKT pa $\geq 130/80$ mmHg (oz. povprečje pri meritvah doma pa $\geq 135/85$ mmHg).

SPREMLJANJE KRVNEGA TLAKA DOMA

Spremljanje krvnega tlaka doma je metoda, pri kateri si preiskovanec meri krvni tlak zunaj ambulate - doma, v službi ali drugje. Običajno si krvni tlak meri preiskovanec sam – samomeritve krvnega tlaka. Spremljanje krvnega tlaka doma je primerno za vse bolnike z arterijsko hipertenzijo, ki so dovolj motivirani za sodelovanje pri obravnavanju svoje bolezni. Za samomeritve krvnega tlaka so neprimerni bolniki s fizičnimi omejitvami ali mentalnimi okvarami, ki si sami ne morejo izmeriti krvnega tlaka ali obvladati tehničnega postopka. Pri kronični urejeni atrijski fibrilaciji oscilometrični merilnik običajno zadovoljivo natančno izmeri krvni tlak.

Za ustrezno spremljanje krvnega tlaka doma so ustrezni natančni oscilometrični merilniki za krvni tlak, ki so enostavni za uporabo. Merilniki na nadlakti so ustrežnejši. Neodvisno je bila ocenjena le peščica merilnikov za podlaket – le-ti so običajno precej občutljivi na lego podlakti. Izjemoma jih priporočamo pri starejših ali debelih bolnikih, kjer naletimo na težave pri navezovanju merilnikov za nadlaket.

Izobraževanje bolnikov mora vsebovati informacije o arterijski hipertenziji in srčno-žilnem tveganju, postopku meritve, nasvete o opremi in

njihovi pravilni uporabi ter oceni podatkov. Bolnika poučimo, da lahko izmerjene vrednosti nihajo zaradi običajne spremenljivosti krvnega tlaka. Pri urejenem krvnem tlaku zadoščajo samomeritve enkrat tedensko do mesečno (po 2 zaporedni zjutraj in zvečer). Za pogostejše meritve pa se odločimo pri bolnikih pri diagnostiki arterijske hipertenzije ali ko spreminjamo režim zdravljenja. Po večini smernic je potrebnih 7 zaporednih dni meritev (2 zaporedni meritvi 2-krat na dan, zjutraj in zvečer). Meritve prvega dne zavrzemo, torej pri spremljanju krvnega tlaka upoštevamo povprečje 24 meritev za natančno opredelitev krvnega tlaka doma. Za diagnostično oceno bi moralo biti najmanjše število samomeritev vsaj 10. Pri uvajanju sprememb zdravljenja, npr. dodajanju ali uvajanju novega zdravila, naj bi ocenjevali njegov učinek šele po 3 ali 4 tednih (oz. 6 tednih pri diuretikih), saj se pri dolgodelujočih zdravilih dokončni terapevtski učinek pojavlja šele po tem času. Običajno prosimo bolnika, naj si meri krvni tlak v času pred predvidenim kontrolnim pregledom v ambulant. Če je pri obravnavi bolnika dosežen ciljni krvni tlak, ponavljamo postopek spremljanja krvnega tlaka na 9 do 12 mesecev. Če samomeritve pri preiskovancu sprožajo anksioznost, naj jih opusti.

Učinek na novo uvedenega antihipertenzivnega zdravila ocenjujemo šele po 3 ali 4 tednih, po uvedbi diuretika pa šele po 6 tednih.

Spremljanje krvnega tlaka doma ne more prikazati tako podrobnih podatkov o krvnem tlaku kot CSKT. Lahko pridobimo vrednosti ob različnih dnevih v okoliščinah, ki so blizu vsakdanjemu življenju. Povprečja meritev nekaj dni imajo nekatere prednosti, podobno kot velja za CSKT:

- v primerjavi z meritvami v ambulant pri samomeritvah ni večjega učinka bele halje,
- meritve so bolj ponovljive,
- bolje napovedujejo prisotnost in napredovanje okvar na organih in tveganje za srčno-žilne dogodke.

Spremljanje krvnega tlaka lahko zato uporabljamo pred in med zdravljenjem tudi zato, ker ta relativno poceni preiskava lahko izboljša vztrajanje

bolnika pri zdravljenju. Ko svetujemo spremljanje krvnega tlaka, upoštevamo priporočila, navedena v tabeli 4. Preiskovanci morajo biti seznanjeni s pravilno telesno lego pri meritvi: ne prekrizani spodnji okončini, stopala na tleh, podprt hrbet in sproščena podložena roka z manšeto. Čas meritev bi moral biti enoten, meritve pa dosledno v podobnih okoliščinah, upoštevaje jemanje zdravil, telesno aktivnost, kajenje, obroke in uživanje alkohola.

Tabela 4. Priporočila pri samomeritvah krvnega tlaka.

priporočila pri samomeritvah krvnega tlaka

- svetujemo nakup naprav, ki so ustrezno neodvisno ocenjene kot kakovostne
- le redki merilniki na podlakti so ustrezni – če ga bolnik uporablja, naj ima podlaket v višini srca
- samodejni ali delno samodejni merilniki so primernejši od živosrebrnih ali aneroidov
- bolnik naj si izmeri krvni tlak sede po nekaj minutah počitka, po možnosti zjutraj in zvečer, vsakič vsaj 2-krat zaporedoma
- krvni tlak naj bo izmerjen pred jemanjem zdravil, da pridobimo podatke o trajanju učinka zdravil
- bolnik naj si ne meri krvnega tlaka prepogosto
- normalne vrednosti samomeritev so nižje kot pri meritvah v ambulant
- bolnik naj prejme jasna navodila, kako naj ustrezno dokumentira vrednosti meritev in naj se izogiba samostojnih sprememb zdravljenja

Samomeritve krvnega tlaka bolje napovedujejo prisotnost okvar na organih in tveganje za srčno-žilne dogodke.

PRIHODNOST MERITEV KRVNEGA TLAKA

Meritve krvnega tlaka v ambulant ostajajo »zlati standard« za obravnavanje bolnika s hipertenzijo. Samomeritve krvnega tlaka in CSKT nam pomagajo pri vodenju bolnika s hipertenzijo, pri bolnikih s hipertenzijo bele halje, učinkom bele halje in pri prikriti hipertenziji. CSKT je zamudna, natančna in draga metoda, ki (še) ni dosegljiva za vse bolnike, a ima pri diagnostiki hiper-

tenzije bele halje dokazano ugodno razmerje med stroški in dobrobitjo.

Ob postopni ukinitvi živega srebra v medicini bodo pri vsakdanjem delu izginili klasični sfigmomanometri, ki so bili naš zanesljiv in nespremenjen spremljevalec več kot sto let. Tudi pri vsakdanjem kliničnem delu se vse bolj uporablja oscilometrične merilnike, ki pa imajo svoje posebnosti in hibe, tako da bo aneroid še vedno uporaben. Sodobna zamenjava za sfigmomanometer je hibridni merilnik, s katerim lahko izmerimo krvni tlak tudi z avskultacijsko metodo.

Predvidevamo, da bodo samomeritve krvnega tlaka vse pomembnejše pri spremljanju bolnikovega zdravljenja, vendar se moramo zavedati vseh ovir in težav, ki so pri teh meritvah možne.

Z razvojem telemedicine se bo še dodatno izboljšal sproti nadzor krvnega tlaka pri bolniku, ki bo lahko posredoval svoje meritve po sodobnih elektronskih poteh sproti ali obdobjno in bo tako porabil manj časa za obiske v zdravstveni ustanovi. Na enak ali podoben način bo lahko prejel tudi dodatna navodila svojega zdravnika, medicinske sestre ali tehnika.

PRIPOROČENA LITERATURA

Beckett I, Godwin M. The BpTRU automatic blood pressure monitor compared to 24 h ambulatory blood pressure monitoring in the assessment of blood pressure in patients with hypertension. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5: 18–23.

Dolenc P. Kako odčitati izvid celodnevne spremljanja krvnega tlaka. In: Dolenc P, ed. Zbornik XXII. strokovnega sestanka Sekcije za hipertenzijo. Ljubljana, 6. december 2013. Ljubljana: SZD, Sekcija za hipertenzijo, 2013. p. 79–91.

Erhartič A, Dolenc P. Diagnostična obravnava bolnika s hipertenzijo. In: Dolenc P, ed. Zbornik XXII. strokovnega sestanka Sekcije za hipertenzijo. Ljubljana, 6. december 2013. Ljubljana: SZD, Sekcija za hipertenzijo, 2013. p. 9–17.

Fan HQ, Li Y, Thijs L et al. International database on ambulatory blood pressure in relation to cardiovascular outcomes investigators. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens* 2010; 28: 2036–45.

Kikuya M, Hansen TW, Thijs L et al. International database on ambulatory blood pressure monitoring in relation to cardiovascular outcomes investigators. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation* 2007; 24: 2145–52.

Krakov LR. Cost-effectiveness of ambulatory blood pressure: a reanalysis. *Hypertension* 2006; 47: 29–34.

Mancia G, Bombelli M, Facchetti R et al. Long term prognostic value of blood pressure variability in the general population: result of the PAMELA study. *Hypertension* 2007; 49: 1265–70.

Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension* 2013, 31: 1281–357.

Myers MG, Valdivieso M, Kiss A. Use of automated office blood pressure measurement to reduce the white-coat response. *J Hypertens* 2009; 27: 280–6.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. Clinical guideline 127; 2011. www.nice.org.uk/guidance/CG127.

O'Brien E. Ambulatory blood pressure measurement. The case for implementation in primary care. *Hypertension* 2008; 51: 1435–41.

O'Brien E, Parati G, Stergiou G et al., on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertension* 2013, 31: 1731–68.

Parati G, Stergiou GS, Asmar R et al. ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertension* 2008; 26: 1505–26.

Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F et al. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomized controlled trial. Ambulatory blood pressure monitoring and treatment of hypertension investigators. *JAMA* 1997; 278: 1065–72.



PRIMARNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Jana Brguljan Hitij

Kakšna je definicija arterijske hipertenzije?

Kakšne so normalne vrednosti krvnega tlaka in stopnje arterijske hipertenzije?

Kako lahko delimo arterijsko hipertenzijo in kakšna je njena etiologija?

Ali je natančna meritev krvnega tlaka pomembna in kako jo izvedemo?

Ali je arterijska hipertenzija ozdravljiva?

Ali si lahko s telesnim pregledom pomagamo pri opredelitvi arterijske hipertenzije?

Katere preiskave priporočamo pred uvedbo zdravljenja arterijske hipertenzije?

Ali je pomembno, s katerim zdravilom zdravimo arterijsko hipertenzijo?

Kako lahko zdravila med seboj kombiniramo?

Ali je dovolj, da zdravimo le arterijsko hipertenzijo?

Arterijska hipertenzija je zelo pogost reverzibilen dejavnik tveganja za življenjsko ogrožajoče srčno-žilne bolezni: koronarno srčno bolezen, odpoved srca, končno odpoved ledvic in možgansko kap. Epidemiološke študije so potrdile, da obstaja linearna povezava med povprečnim krvnim tlakom in pojavnostjo srčno-žilnih dogodkov, ob tem pa je pojavnost srčno-žilnih dogodkov ob že prisotnem dodatnem obolenju oz. prizadetosti tarčnih organov še večja. Arterijska hipertenzija je velik klinični problem in približno ena tretjina celotne populacije ima krvni tlak povečan do te mere, da bi bilo potrebno zdravljenje. Okoli 13,5 % vseh smrti na svetu je pripisanih povečanemu krvnemu tlaku, od tega 53 % zaradi možganske kapi in 47 % zaradi ishemične srčne bolezni.

DEFINICIJA PRIMARNE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Esencialno, primarno ali idiopatsko arterijsko hipertenzijo definiramo kot krvni tlak nad normalno vrednostjo, pri čemer so bili izključeni sekundarni vzroki za nastanek arterijske hipertenzije. Esencialna arterijska hipertenzija predstavlja približno 95 % vseh primerov odkrite arterijske hipertenzije. Kot povečan krvni tlak lahko označimo tistega, ki povečuje srčno-žilno

tveganje za posameznika. Glede na linearno pozitivno odvisnost med višino krvnega tlaka in pojavom srčno-žilnih dogodkov je zelo težko opredeliti tisto vrednost krvnega tlaka, pri kateri lahko že govorimo o arterijski hipertenziji. Vendar pa je ta nujno potrebna za naše klinično delo in medsebojno sporazumevanje. V letu 2013 so izšle nove evropske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije, na katerih slonijo tudi slovenske smernice, ki so bile potrjene na strokovnem sestanku sekcije za arterijsko hipertenzijo. Tako je meja glede na opravljene študije določena na vrednosti 140/90 mmHg. Ob tem pa glede na velikost krvnega tlaka arterijsko hipertenzijo razvrstimo v različne stopnje, ki so podane v tabeli 1.

Smernice iz leta 2013 temeljijo na osnovi dokazov, pridobljenih s kliničnimi raziskavami, in upoštevajo dejstva, ki kažejo na to, da je ciljni krvni tlak za vso populacijo pod 140/90 mmHg, z izjemo bolnikov s sladkorno boleznijo, kjer je ciljni krvni tlak pod 140/85 mmHg. Pri ljudeh, starejših od 80 let, naj bi se krvni tlak prilagajal individualno glede na splošno bolnikovo psihofizično zmogljivost in dejavnosti, ki jih je še sposoben izvajati v svojem vsakdanjiku, in dosegal vrednosti 150/90 oz. pri ljudeh v dobri psihofizični kondiciji 140/90 mmHg. Pri starejši popu-

Tabela 1. Opredelitev in razvrstitev krvnega tlaka (mmHg).

razvrstitev	sistolični	diastolični
optimalen	< 120	in < 80
normalen	120–129	in/ali 80–84
visoko normalen	130–139	in/ali 85–89
arterijska hipertenzija		
- 1. stopnje	140–159	in/ali 90–99
- 2. stopnje	160–179	in/ali 100–109
- 3. stopnje	≥ 180	in/ali ≥ 110
sistolična arterijska hipertenzija	≥ 140	in < 90

laciji je potrebno zelo počasno zmanjševanje krvnega tlaka, merjenje krvnega tlaka tudi stoje in opazovanje pojavnosti morebitne ortostatske hipotenzije.

Ciljni krvni tlak je pri vseh bolnikih pod 140/90 mmHg, pri ljudeh s sladkorno boleznijo 140/85 mmHg, pri starejših nad 80 let individualno prilagojen med 150 oziroma 140/90 mmHg.

ETIOLOGIJA PRIMARNE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Etiologija primarne arterijske hipertenzije je heterogena. Približno 30–50 % variabilnosti krvnega tlaka lahko pojasnimo z genetsko zasnovo oziroma predispozicijo, preostalo je pripisati različnim patofiziološkim dejavnikom. Že pred leti je bila pri bolnikih s primarno arterijsko hipertenzijo opisana aktivacija simpatičnega živčnega sistema, zmanjšana občutljivost baroreceptorjev, sledil je opis vpletenosti ledvic s hipersekrecijo renina oz. zmanjšanim nastajanjem prostaglandinov ali obojega, nato še inzulinska rezistenca (slika 1). Zagotovo obstajajo še številna druga multifaktorska dogajanja, ki jih še niti ne poznamo. Med njimi ima velik pomen tudi občutljivost za sol. Žal zaenkrat še ne poznamo metod, s katerimi bi lahko zagotovo opredelili mehanizem dviga krvnega tlaka pri individualnem bolniku.

Kljub genetski predispoziciji seveda ni nujno, da se pri vsakem človeku razvije arterijska hiper-

tenzija. K razvoju dodatno lahko pripomorejo debelost, sedeči način življenja, stres in dislipidemija. Dejavniki tveganja za nastanek primarne arterijske hipertenzije so naštet v tabeli 2.

Tabela 2. Dejavniki tveganja za nastanek arterijske hipertenzije.

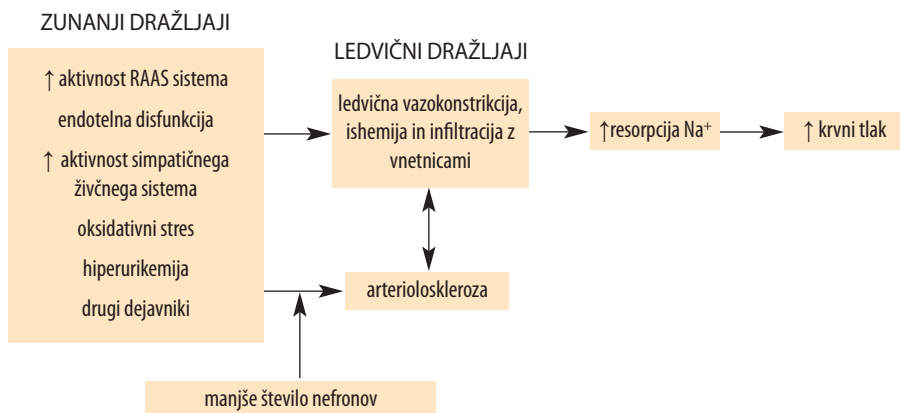
genetski dejavniki
- pozitivna družinska anamneza - polimorfizem (aduktin, endotelna NO sintaza, angiotenzinogen, beta-adrenoreceptor, protein beta-3)
prirojeni dejavniki
- majhna porodna teža - majhno število nefronov - materina hipertenzija - materina preeklampsija - materina podhranjenost
telesni dejavniki
- debelost - večja starost - povišana srčna frekvenca - večji psihični stres
dieta ali toksini
- velik vnos soli - majhen vnos kalija - majhen vnos mlečnih izdelkov - velik vnos alkohola - zastrupitev s kadmijem
presnovni dejavniki
- hiperurikemija - inzulinska rezistenca - zvišan hematokrit
slabši socialno-ekonomski položaj

DIAGNOZA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Kot v vsaki diagnostiki je tudi tukaj zelo pomembno, kako natančno odvezamemo pri bolniku anamnezo in opravimo telesni pregled.

Anamneza

Pri jemanju anamneze moramo vedno natančno povprašati po podatkih najbližjih sorodnikov: očeta, matere, bratov in sester. Predvsem nas zanima prisotnost arterijske hipertenzije, zgodnje- ga srčno-žilnega obolenja in sladkorne bolezni.



Slika 1. Shematični prikaz nastanka primarne arterijske hipertenzije. Okrajšava: RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sistem.

Pomembni so tudi podatki o otroških in prejšnjih boleznih, ki bi lahko kazali na morebitno sekundarno arterijsko hipertenzijo, kot so npr. ledvična obolenja.

Ob tem moramo povprašati tudi po simptomih bolnika, kot so:

- glavobol,
- motnje vida,
- epistakse,
- dispneja,
- klavdikacije,
- znaki angine pectoris,
- smrčanje,
- pridobitev telesne teže,
- nokturija in
- hematurija.

Pomemben podatek je jemanje kontraceptivov ali drugih zdravil, ki bi lahko povečevala krvni tlak, predvsem nesteroidnih antirevmatikov. Dobro moramo dokumentirati tudi prisotnost srčno-žilne bolezni, prisotnost sladkorne bolezni, natančno trajanje arterijske hipertenzije, vrednosti krvnega tlaka, jemanje antihipertenzivov in njihove morebitne stranske učinke. Povprašati moramo tudi o vseh drugih simptomih, ki jih bolnik ima, kajti povečan krvni tlak je lahko tudi odraz drugega obolenja, npr. endokrinih žlez. Važen je podatek o kajenju, o odvajanju blata in vode, uživanju alkohola, kofeina in življenjskem slogu bolnika.

Telesni pregled

Ko opravljamo telesni pregled, smo predvsem pozorni na tri specifične stvari, in sicer:

- natančno in pravilno izmerjen krvni tlak,
- izključitev morebitnega sekundarnega vzroka arterijske hipertenzije,
- ovrednotenje okvare organov.

Merjenje krvnega tlaka. Pred začetkom merjenja se mora človek umiriti in sprostiti in tik pred tem ne sme uživati kofeina oziroma kaditi. Živosrebrni merilniki so še vedno standard v merjenju krvnega tlaka, vendar pa se umikajo iz uporabe, saj jih nadomeščajo oscilometrični merilniki, ki so enostavnejši za uporabo. Pri izbiri merilnika moramo biti previdni in uporabljati le merilnike, ki imajo mednarodni certifikat. Priporočamo nadlahtno manšeto primerne velikosti.

Nadlahtna manšeta mora biti nameščena v višini srca. Krvni tlak moramo izmeriti ob prvem pregledu na obeh nadlahteh in tudi v stoječem položaju, pri mlajših osebah pa tudi na spodnjih okončinah zaradi izključitve koarktacije aorte. Če posumimo na hipertenzijo bele halje ali prikrito hipertenzijo, moramo opraviti še 24-urno neinvazivno merjenje krvnega tlaka. Pomagamo si lahko tudi s samomeritvami krvnega tlaka doma. Priporočamo, da bolniki ob začetku zdravljenja opravljajo meritve krvnega tlaka doma 2-krat v jutranjih urah in 2-krat v poznih popoldanskih urah 7 dni zapored, nato izračunamo povprečje,

kjer meritev prvega dneva izpustimo iz izračuna. Pravilno izmerjeni krvni tlak je zelo pomemben, saj je to osnova zdravljenja.

Antropometrične meritve. Ob pregledu moramo zapisati:

- telesno težo,
- višino,
- obseg pasu,
- izračunati indeks telesne mase.

To je pomembno tudi za poznejše spremljanje bolnika in je tudi del zdravljenja, saj psihično vpliva na bolnika.

Znaki sekundarne arterijske hipertenzije.

Najpogostejši vzroki sekundarne arterijske hipertenzije so endokrini, renovaskularni in renoparenhimski, koarktacija aorte in drugi. Pomembno je, da natančno opravimo avskultacijo nad vratnimi arterijami, nad ledvičnimi arterijami in palpacijo vseh perifernih pulzov. Ob tem je treba napraviti tudi palpacijo ledvic in poklep ledvic.

Fizikalni pregled srca in pljuč. Za klinično oceno prizadetosti srca je pomembna ocena ik-tusa srca, srčnih tonov in šumov ter iskanje znakov srčnega popuščanja.

V anamnezi in statusu je treba iskati kazalnike za izključitev sekundarne arterijske hipertenzije in iskati subklinično oziroma klinično okvaro organov.

Preiskave

Cilj laboratorijskih preiskav je odkriti možen sekundarni vzrok arterijske hipertenzije in oceniti okvaro organov. Svetujemo, da se med osnovnimi preiskavami krvi določi hemogram, krvni sladkor, serumsko koncentracijo K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , sečnine, kreatinina z oceno glomerulne filtracije, serumsko koncentracijo lipidov (na tešče), opravi osnovna preiskava seča in ocena proteinurije ali morebitne bolezenske albuminurije v drugem jutranjem vzorcu seča (glej poglavje o preiskavah seča).

V nadaljevanju je smiselno glede na klinično sliko in izvide prej omenjenih opravljenih laboratorijskih preiskav opraviti še določitev katehola-

minov in presnovkov v seču ter določitev plazemskih koncentracij renina in aldosterona in njenega razmerja.

Pri vsakem bolniku je treba posneti EKG, RTG pc, in če je mogoče, izvesti tudi 24-urno neinvazivno merjenje krvnega tlaka. Treba je opraviti UZ preiskavo trebuha z oceno morfologije ledvic in pregledati očesno ozadje. Glede na zmožnosti in EKG pa je smiselno opraviti tudi UZ srca za oceno morfologije in hipertrofije levega prekata.

Pri bolniku z arterijsko hipertenzijo določimo serumsko koncentracijo glukoze, K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , sečnine, kreatinina z oceno glomerulne filtracije, lipidov, osnovne preiskave seča, oceno proteinurije (U-beljakovine/kreatinin) ali albuminurije (U-albumin/kreatinin) v vzorcu seča; opraviti je treba EKG, UZ trebuha in glede na potrebo in možnost še UZ srca in pregled očesnega ozadja.

ZDRAVLJENJE ATRETIJSKE HIPERTENZIJE

Ko se odločamo o zdravljenju, moramo poleg ocene okvare organov oceniti tudi srčno-žilno tveganje bolnika (tabela 3). Na osnovi obojega lahko po tabeli ocenimo, kdaj je treba začeti s farmakološkim zdravljenjem. Zdravljenje – izbor in način zdravljenja, hitrost zmanjševanja krvnega tlaka – je vedno individualno prilagojeno.

Nefarmakološko zdravljenje

Sprememba življenjskega sloga je v zdravljenju arterijske hipertenzije zelo pomembna (tabela 4), vendar jo je v vsakdanjem življenju zelo težko doseči, zato je smiselno pri ljudeh, ki imajo večje tveganje za srčno-žilna obolenja, uvajati modifikacijo življenjskega sloga skupaj z medicamentoznim zdravljenjem. Ko dosežemo določene uspehe v spremembi življenjskega sloga, lahko ob tem znižamo odmerke zdravil ali število zdravil ali pa farmakološko zdravljenje celo opustimo, če smo na nefarmakološki način dosegli ciljni krvni tlak.

Tabela 3. Ukrepi pri različnih vrednostih krvnega tlaka in začetek antihipertenzijskega zdravljenja.

drugi dejavniki tveganja, asimptomatska okvara organa ali bolezen	krvni tlak (mmHg)			
	visoko normalen SKT 130-139 ali DKT 85-89	HP topnja 1 SKT 140-159 ali DKT 90-99	HP topnja 2 SKT 160-169 ali DKT 100-109	HP topnja 3 SKT ≥ 180 ali DKT ≥ 180
brez drugih dejavnikov tveganja		majhno tveganje	zmerno tveganje	veliko tveganje
1- 2 dejavnika tveganja	majhno tveganje	zmerno tveganje	zmerno do veliko tveganje	veliko tveganje
≥ 3 dejavnikov tveganja	majhno do zmerno tveganje	zmerno do veliko tveganje	veliko tveganje	veliko tveganje
okvara organov, KLB 3. stopnje ali SB	zmerno do veliko tveganje	veliko tveganje	veliko tveganje	veliko do zelo veliko tveganje
simptomatska SŽB, KLB ≥ 4 . stopnje ali sladkorna bolezen z OO/DT	zelo veliko tveganje	zelo veliko tveganje	zelo veliko tveganje	zelo veliko tveganje

Okrajšave: HT – arterijska hipertenzija, SKT – sistolični krvni tlak, DKT – diastolični krvni tlak, SŽB – srčno-žilna bolezen, KLB – kronična ledvična bolezen, OO – okvara organa, DT – dejavnik tveganja.

Tabela 4. Ukrepi za nefarmakološko zmanjšanje krvnega tlaka.

nefarmakološki ukrepi za zmanjšanje krvnega tlaka
omejitev vnosa soli na 5–6 g/dan
zmerno uživanje alkohola - moški do 20–30 g/dan - ženske do 10–20 g/dan
prehrana z veliko sadja, zelenjave in mlečnimi izdelki z odvzeto maščobo
zmanjšanje telesne teže na indeks telesne mase 25 kg/m^2 in ali - pri moških obseg pasu $< 102 \text{ cm}$ - pri ženskah obseg pasu $< 88 \text{ cm}$
redna telesna vadba 5–7 dni tedensko po vsaj 30 minut
opustitev kajenja

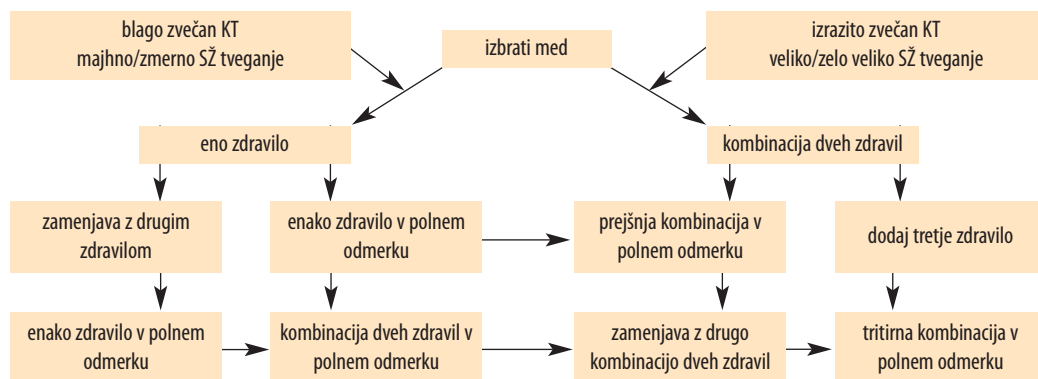
Najučinkovitejši nefarmakološki ukrep je znižanje telesne teže, ki lahko zmanjša krvni tlak tudi do $11/6 \text{ mmHg}$. Zelo pomembna je omejitev soli v prehrani. Hrana, kot so kruh, konzervirana hrana, suhomesnati izdelki ali pripravljene žitarice, lahko vsebujejo veliko soli. Pomembno je,

da bolniki hrane ne dosoljujejo in se izogibajo omenjenim izdelkom. Opozorimo jih, naj prenehajo kaditi, omejijo vnos kofeina in so redno telesno aktivni vsaj 5-krat tedensko najmanj pol ure na dan. Tudi pretirano uživanje alkohola lahko poveča krvni tlak. Seveda je stres pomemben faktor, na katerega jih moramo opozoriti; pomembna je tudi zadostna količina spanja.

Nefarmakološki učinkoviti ukrepi so: znižanje telesne teže, omejitev vnosa soli, povečanje telesne aktivnosti, omejitev uživanja alkohola in obvladovanje stresnih dejavnikov.

Farmakološko zdravljenje arterijske hipertenzije

Po najnovejših slovenskih in evropskih smernicah za zdravljenje arterijske hipertenzije sta na voljo dva načina zdravljenja. Lahko predpišemo monoterapijo ali pa kombinacijo dveh zdravil v nizkih odmerkih in sledimo algoritmu na sliki 2. Ko se moramo odločiti, kakšno zdravilo bomo predpisali, moramo pred očmi vedno imeti fiziološko stanje bolnika, njegovo telesno dejavnost, prisotnost morebitne okvare organov in



Okrajšave: KT – krvni tlak, SŽ – srčno-žilno.

Slika 2. Algoritem zdravljenja arterijske hipertenzije.

prisotnost dodatnega kliničnega zapleta oz. njegove dodatne bolezni. Ob tem moramo vedeti, da imajo zdravila lahko tudi stranske učinke. Želimo izbrati zdravilo, ki bo imelo 24-urni učinek in bo za bolnika dosegljivo.

Izbiramo lahko med petimi skupinami zdravil, ki so med seboj enakovredne. To so:

- zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE),
- antagonisti receptorjev angiotenzina II (sartani),
- kalcijevi antagonisti,
- diuretiki in
- blokatorji receptorjev beta.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze. Zaviralci ACE preprečijo pretvorbo angiotenzina I v njegovo aktivno obliko angiotenzin II, ki je glavna substanca sistema RAAS. Kaptopril je bil prvi v uporabi. V Sloveniji smo največ uporabljali enalapril, ki pa ima po navadi le 12-urni učinek, pozneje pa so se razvili še drugi, ki imajo boljšo farmakodinamiko in 24-urni učinek, kot so perindopril, trandolapril in drugi.

Najpogostejša stranska učinka zaviralcev ACE sta kašelj in hiperkaliemija.

Antagonisti receptorjev angiotenzina II (sartani). Prav zaradi pojava stranskih učinkov je bilo dobro, da se je razvila ta skupina antihipertenzivov, imenovana tudi sartani. Učinki angiotenzina so povezani s stimulacijo receptorjev AT1. Sartani direktno blokirajo receptorje AT1, ni pa še povsem jasno, kaj se dogaja z receptorji

AT2. Načeloma je delovanje obeh skupin podobno in tudi tu izbiramo zdravila z dolgotrajnim učinkom, kot so kandesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan, losartan. Po dosedanjih izkušnjah imajo zelo malo stranskih učinkov.

Kalcijevi antagonisti. So učinkoviti vazodilatatorji, zavirajo vstop zunajceličnih kalcijevih ionov v arterijah skozi kalcijeve kanalčke tipa L. Ločimo dve veliki skupini kalcijevih antagonistov: dihidropiridinsko in nedihidropiridinsko. Med dihidropiridinske spadajo amlodipin, lerkandipin, nifedipin, lacidipin in drugi. Najbolj potenten je amlodipin, vendar pa se stranski učinki tu žal pojavljajo v največji meri. Na celovit učinek moramo počakati en mesec. Stranski učinki so poleg oteklina goleni, ki so najpogostejše, še glavobol, rdečica, refleksna tahikardija in hipertrofija gingive.

Druga skupina so nedihidropiridinski kalcijevi antagonisti, kamor spadata verapamil in diltiazem. Oba imata lahko tudi antiaritmični učinek, zgoraj opisani stranski učinki so tu manj verjetni, moramo pa biti pozorni na morebitni pojav zaprtosti pri verapamilu in paziti, da jih po nepotrebnem ne kombiniramo z blokatorji receptorjev beta.

Tudi v skupini obstajajo razlike v pojavnosti perifernih edemov, zato je v primeru oteklina smiselna zamenjava zdravila znotraj skupine, predvsem pa svetujemo, da se zdravilo jemlje v večernih urah, ker je pojavnost edemov na ta način manjša.

Tabela 5. Izбира antihipertenziva na osnovi bolnikove okvare organov, kliničnega zapleta in pridruženega bolezenskega stanja.

asimptomatska prizadetost tarčnih organov	zdravilo
- hipertrofija levega prekata	zaviralec ACE, kalcijev antagonist, sartan
- asimptomatska ateroskleroza	kalcijev antagonist, zaviralec ACE
- bolezenska albuminurija	zaviralec ACE, sartan
- kronična ledvična bolezen	zaviralec ACE, sartan
klinični srčno-žilni zapleti	zdravilo
- predhodna možganska kap	katerokoli učinkovito zdravilo
- predhodni srčni infarkt	blokator receptorjev beta, zaviralec ACE, sartan
- angina pektoris	blokator receptorjev beta, kalcijev antagonist
- srčno popuščanje	diuretik, blokator receptorjev beta, zaviralec ACE, sartan, antagonist aldosterona
- anevrizma aorte	blokator receptorjev beta
- preventiva atrijske fibrilacije	sartan, zaviralec ACE, blokator receptorjev beta, antagonist aldosterona
- nadzor prekatnega odgovora pri atrijski fibrilaciji	blokator receptorjev beta, nedihidropiridinski kalcijev antagonist
- kronična proteinurična ledvična bolezen	zaviralec ACE, sartan
- periferna arterijska bolezen	zaviralec ACE, kalcijev antagonist
druga stanja	zdravilo
- izolirana sistolična hipertenzija	diuretik, kalcijev antagonist
- metabolični sindrom	zaviralec ACE, sartan, kalcijev antagonist
- sladkorna bolezen	zaviralec ACE, sartan
- nosečnost	metildopa, blokator beta receptorjev, kalcijev antagonist
- temnopolti	diuretik, kalcijev antagonist

Diuretiki. V zdravljenju hipertenzije posegamo po dolgo delujočih diuretikih, kot so klortalidon, indapamid in hidroklortiazid. Učinek furosemida je kratkotrajen in ga uporabimo, ko imamo pred seboj bolnika z napredovalo ledvično boleznijo, kjer prej naštet diuretiki niso več učinkoviti. Takrat uporabimo diuretik zanke, ki ga dajemo v deljenem odmerku zjutraj in nato okoli 14. ure.

Zelo velikokrat opazujemo odporne hipertenzije, kjer je najverjetneje nespoznan hiperaldosteronizem, in takrat ugotavljamo vrednost serumskega K^+ sicer še v normalnem območju, vendar proti spodnji meji. V takem primeru lahko dodatek že zelo majhnega odmerka spironolaktona, kot je 12,5 mg/dan, zelo pozitivno vpliva na krvni tlak.

Najpogostejši stranski učinki diuretikov so hipokaliemija, hiponatriemija, dislipidemija in poslabšanje putike, spironolaktona pa hiperkaliemija in erektilna disfunkcija.

Blokatorji receptorjev beta. Že dlje časa se krešejo mnenja o njihovi uporabi v zdravljenju arterijske hipertenzije. Njihova uporaba je smiselna pri večplastnem bolniku s pridruženno koronarno boleznijo ali aritmijo in pri bolniku z močno aktivnim adrenergičnim sistemom.

Kadar se odločamo za blokator receptorjev beta, imamo na razpolago bolj ali manj selektivne. Med prve spadajo bisoprolol, nebivolol, med druge pa karvedilol in metoprolol.

Stranski učinki blokatorjev receptorjev beta so poslabšanje astme in erektilna disfunkcija.

Pri predpisovanju zdravil enakovredno, a prilagojeno na posameznika izbiramo zaviralce ACE, antagonist receptorjev angiotenzina II, kalcijeve antagoniste, diuretike in blokatorje receptorjev beta.

Direktni inhibitorji renina. V zadnjem času so na tržišču na voljo tudi inhibitorji renina, ki so glede na dosedanje izsledke raziskav najverjetneje enako učinkoviti kot druge skupine zdravil, vendar pa jih trenutno v Sloveniji na zeleni recept lahko predpisujemo le z omejitvami. Goto-vo pomenijo še dodatno možnost zdravljenja, saj morda ne bodo predstavljali težave bolnikom, ki imajo težave s stranskimi učinki drugih dveh skupin, ki zavirata reninsko-angiotenzinski sistem.

Na osnovi fiziološkega stanja bolnika, ugotovljenih subkliničnih okvar tarčnih organov in predhodnih kliničnih zapletov oz. pridruženih bolezenskih stanj imajo določena zdravila pri predpisovanju prednost (tabela 5).

Kombinacijsko zdravljenje. Glede na rezultate mnogih študij in glede na klinične izkušnje lahko rečemo, da potrebuje velika večina bolnikov s povečanim krvnim tlakom za doseg ciljnih vrednosti krvnega tlaka kombinacijo dveh ali več zdravil. Nekatere kombinacije so bolj in druge

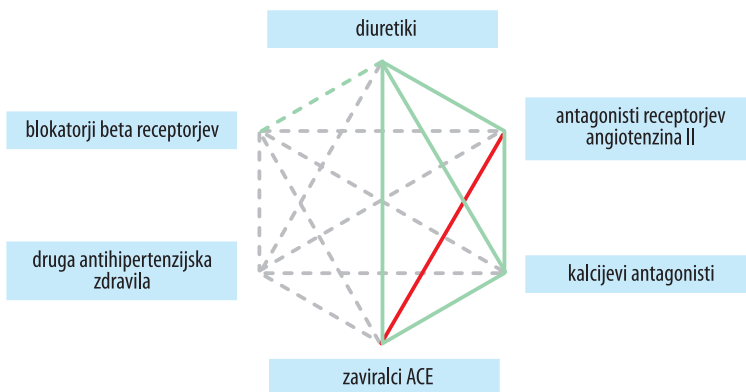
manj smiselne. Velja pravilo, da mora biti kot tretje zdravilo v kombinaciji po navadi dolgo delujoči diuretik v nizkem odmerku (pri nas na tržišču npr. hidroklortiazid, indapamid, klortalidon), če to ni mogoče, pa diuretik zanke v deljenem dnevnem odmerku. Pri predpisovanju spironolaktona bolnikom s kronično ledvično boleznijo stopnje 3 ali več moramo biti zelo previdni, ker lahko povzroči hiperkaliemijo, zato so potrebne pogostejše kontrole elektrolitov. Pri kronični ledvični bolezni stopnje 3 ali več spironolaktona večinoma ne predpisujemo.

V kombinacijskem zdravljenju se osnovni skupini petih zdravil pridružijo še blokatorji receptorjev alfa, po potrebi pa tudi centralno delujoča zdravila in ne nenazadnje tudi minoksidil.

Smiselnost kombinacij antihipertenzivov nam kaže slika 3.

Ob izboru zdravila moramo biti pozorni ne samo na višino krvnega tlaka, pač pa tudi na srčno frekvenco bolnika. Kadar je ta visoka, je po navadi treba v terapijo dodati blokator receptorjev beta. Posegamo po novejših blokatorjih receptorjev beta, kot so bisoprolol, nebivolol in karvedilol.

Kombinacije diuretika in blokatorja beta so manj zaželeni, ker lahko poslabšajo presnovni status



Zelena črta: prednostne kombinacije; zelena prekinjena črta: uporabne kombinacije (z omejitvami); črna prekinjena črta: možne, a ne z raziskavami preverjene kombinacije; rdeča črta: odsvetovana kombinacija. Verapamil in diltiazem le izjemoma predpisujemo v kombinaciji z blokatorjem receptorjev beta. Običajno z blokatorjem beta receptorjev kombiniramo dihidropiridinske kalcijeve antagoniste.

Slika 3. Smiselnost kombinacij antihipertenzivnih zdravil.

bolnika. Vedno moramo misliti tudi na ta zaplet in redno kontrolirati glikemijo in lipide v krvi.

Doseganje ciljnih vrednosti krvnega tlaka je po podatkih raziskav slabo. Vzrokov za to je gotovo več. Sodelovanje bolnika pri zdravljenju je zelo pomembno, zato so zelo dobrodošle stalne kombinacije antihipertenzivov, ki so dosegljive tudi pri nas. Pomembno je, da poznamo sestavine določene stalne kombinacije zdravil, da ne bi bolnik po nepotrebnem dobival prevelikega odmerka diuretika oz. da ne bi kombinirali blokatorja receptorjev beta in verapamila.

Kombinacijsko zdravljenje je zelo pomembno, izbiramo čim bolj smiselne kombinacije, kot tretje zdravilo v kombinaciji naj bo vedno diuretik.

UGOTAVLJANJE USPEŠNOSTI ZDRAVLJENJA

Ko uvedemo zdravila, moramo bolnike pogosteje nadzirati. Smiselno je, da bolniku ob prvem pregledu povemo, kakšen je njegov ciljni krvni tlak, ki ga bomo poskušali doseči. Spodbudimo ga k jemanju zdravil in mu priložimo brošure, iz katerih lahko prebere, kakšne posledice ima nezdravljena arterijska hipertenzija.

Ob zmanjšanju krvnega tlaka se lahko prehodno poslabša ledvično delovanje, zato je smiselna kontrola serumske koncentracije kreatinina in ocena glomerulne filtracije 2–3 tedne po začetku jemanja antihipertenzivov (odvisno od začetne stopnje ledvične okvare), nato pa ob dobrem in stabilnem ledvičnem delovanju vsaj enkrat na leto. Pomembno je tudi, da kontroliramo subklinične okvare tarčnih organov z UZ preiskavo srca in vratnih žil in spremljamo mikroalbuminurijo.

Po uvedbi zdravljenja moramo bolnikom v 2–3 tednih po začetku jemanja zdravil oceniti glomerulno filtracijo in serumsko koncentracijo K^+ , saj se ledvično delovanje lahko prehodno poslabša in nastane hiperkaliemija.

ZDRAVLJENJE VSEH DEJAVNIKOV TVEGANJA

Zavedati se moramo, da je izmed petih bolnikov z arterijsko hipertenzijo med njimi le eden, ki poleg povečanega krvnega tlaka nima še povečanega krvnega sladkorja, motene tolerance za glukozo ali povečane koncentracije maščob v krvi. Zato moramo vedno pomisliti tudi na zdravljenje teh dejavnikov, kajti le na ta način bomo zmanjšali tveganje za srčno-žilno obolenje našega bolnika. Obstajajo že fiksne kombinacije antilipemika in antihipertenziva. V prihodnosti lahko upamo na »polipilulo«, s katero bi verjetno izboljšali sodelovanje bolnika.

Na kaj pa moramo pomisliti in kaj storiti, če imamo pred seboj bolnika, ki mu krvnega tlaka ne moremo urediti?

Preverimo, ali je meritev krvnega tlaka pravilna. Ocenimo sodelovanje bolnika.

Spodbujajmo izgubo čezmerne telesne teže, omejitev vnosa soli (določimo izločanje Na^+ v 24-urnem seču) in izboljšanje življenjskega sloga.

Ukinemo zdravila, ki bi lahko povečevala krvni tlak (kontraceptive in nesteroidne antirevmatike).

Optimizirajmo medikamentozno terapijo s povečanjem odmerkov zdravil oziroma izboljšanjem kombinacije zdravil, poskušajmo uporabljati stalne kombinacije zdravil.

Tretje zdravilo v kombinacijskem zdravljenju naj bo vedno diuretik.

Ocenimo potrebo po morebitnih dodatnih preiskavah oz. napotitvi na bolnišnično zdravljenje.

PRIPOROČENA LITERATURA

Accetto R, ed. Arterijska hipertenzija, 6. izdaja, elektronska verzija. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo SZD, 2013. Dostopno na: http://www.hipertenzija.org/pdf/SH_2013.pdf.

- Accetto R, Brguljan Hitij J, Dobovišek J et al. Slovenske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije 2007. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 349–63.
- Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation* 2000; 25: 329–35.
- Johnson RJ, Bakris GL, Rodriguez-Iturbe B. Essential hypertension. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007. p. 391–412.
- Kaplan NM, Kaplan S. *Clinical Hypertension*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2002. p. 285.
- Linholtm LH, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet* 2008; 371: 2219–21.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013; 10: 1925–38.
- Mancia G, Grassi G, Kjeldsen SE. *Manual of hypertension of the European Society of Hypertension*. Boca Raton: Taylor Francis, 2008.



ENDOKRINI VZROKI ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Tomaž Kocjan

Katere endokrine bolezni lahko povzročijo povečanje krvnega tlaka?
 Katera endokrina bolezen je najpogostejši vzrok za arterijsko hipertenzijo?
 Kdaj je smiselno iskati primarni aldosteronizem?
 Katera je najboljša presejalna metoda ob sumu na primarni aldosteronizem?
 Katere pogoje je treba izpolniti pred določitvijo aldosterona in plazemske reninske aktivnosti?
 Kako postavimo diagnozo primarnega aldosteronizma?
 Kako ločimo različne oblike bolezni?
 Kakšno zdravljenje lahko svetujemo bolnikom s primarnim aldosteronizmom?
 Naštev stranske učinke spironolaktona!
 Kaj je paragangliom?
 Naštev pet tipičnih simptomov in znakov feokromocitoma!
 kateri je ključni presejalni test za feokromocitom?
 Katere morfološke in funkcijske preiskave za dokaz feokromocitoma poznaš?
 Kako bolnika s feokromocitomom pripravimo na operativni poseg?
 Kakšna je diferencialna diagnoza feokromocitoma?

Med sekundarne vzroke arterijske hipertenzije spadajo tudi nekatere endokrine bolezni. Če jih zdravnik prepozna, ima edinstveno priložnost, da bolnika z arterijsko hipertenzijo z operacijo dokončno ozdravi ali pa mu vsaj omogoči usmerjeno zdravljenje z zdravili, kar ima po navadi prav tako dramatično ugodne učinke. Povečan krvni tlak predstavlja osrednji del klinične slike primarnega aldosteronizma in feokromocitoma, medtem ko pri Cushingovem sindromu, akromegaliji, hipotirozi, hipertirozi in primarnem hiperparatiroidizmu večinoma prevladujejo drugi simptomi in znaki. Ker je primarni aldosteronizem poleg tega verjetno najpogostejša oblika sekundarne arterijske hipertenzije, sicer bistveno redkejši feokromocitom pa lahko pripelje do smrtno nevarnih porastov krvnega tlaka ali hipertenzivnih kriz, bomo na kratko predstavili ti dve z vidika arterijske hipertenzije vsekakor najpomembnejši endokrinopatiji.

PRIMARNI ALDOSTERONIZEM

Primarni aldosteronizem (PA) je skupina bolezni z neustrezno velikim in relativno avtonomnim izločanjem aldosterona, ki ga ni mogoče zavreti z obremenitvijo s soljo. To vodi do okvare srčno-žilnega sistema, zavore izločanja renina, povečanja krvnega tlaka, zadrževanja Na^+ in izgubljanja K^+ , kar lahko sčasoma pripelje do hipokaliemije. PA je pogosto posledica adenoma ali enostranske oziroma obojestranske hiperplazije nadledvičnic, redko pa gre za dedne oblike, kot je z glukokortikoidi ozdravljiv aldosteronizem (angl.: glucocorticoid-remediable aldosteronism – GRA). Presečne in prospektivne raziskave, narejene na primarnem in sekundarnem nivoju, kažejo, da ima PA 5–10 % bolnikov z arterijsko hipertenzijo. Po zadnjih podatkih ima le manjši del (9–37 %) teh bolnikov tudi hipokaliemijo.

PA ni pomemben le zaradi visoke prevalence, pač pa tudi zaradi tega, ker imajo ti bolniki višjo obolevnost in umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni ter hitrejši razvoj ledvične okvare kot njihovi vrstniki z enako hudo esencialno arterijsko hipertenzijo, na voljo pa je usmerjeno zdravljenje.

Odkrivanje bolnikov s primarnim aldosteronizmom

Najzanesljivejša presejalna metoda je določanje razmerja med plazemskim aldosteronom (nmol/l) in plazemsko reninsko aktivnostjo (PRA, $\mu\text{g/l/h}$) pri naslednjih skupinah bolnikov z arterijsko hipertenzijo, ki imajo relativno visoko prevalenco PA (navedena v oklepaju):

- bolniki z arterijsko hipertenzijo 2. ali 3. stopnje (8 % oz. 13 %),
- bolniki z odporno arterijsko hipertenzijo (17–23 %),
- bolniki z arterijsko hipertenzijo in spontano hipokaliemijo ali hipokaliemijo po zdravljenju z diuretiki (prevalenca ni znana, PA pogostejši),
- bolniki z arterijsko hipertenzijo in incidentalom nadledvičnice (približno 2 %),
- bolniki z arterijsko hipertenzijo in družinsko anamnezo zgodnje arterijske hipertenzije ali CVI v mladosti (< 40 let),
- najbližji sorodniki bolnikov s PA, ki imajo arterijsko hipertenzijo.

Razmerje aldosteron/PRA (angl.: aldosterone to plasma renin ratio - ARR) je le začetni test in ga ponovimo vedno, ko smo v dvomih. Pred odvzemom krvi moramo korigirati morebitno hipokaliemijo. Bolniki vsaj štiri tedne pred tem ne smejo jemati spironolaktona, eplerenona, triamterena in amilorida. Vnosa soli jim ne omejujemo. Le v dvomljivih primerih jim za vsaj dva tedna ukinemo še vsa druga zdravila, ki motijo določanje ARR. V to skupino spadajo nesteroide antihipertenzivi in večina antihipertenzivov, razen nedihidropiridinski kalcijevi antagonisti in blokatorji receptorjev alfa, ki lahko služijo kot nadomestna terapija.

Odvzem vzorcev krvi opravimo pri bolniku, ki je bil pred tem že vsaj dve uri pokonci, torej običajno okrog 10. ure dopoldan po 10-minutnem počitku v sedečem položaju.

Razlaga izvida ARR zaradi pomembnih razlik med laboratoriji, metodami in uporabljenimi enotami žal ni enostavna. Če uporabljamo naše enote (laboratorij UKC Ljubljana), na PA posumimo, ko znaša ARR več kot 1. Nekateri avtorji zahtevajo, da je istočasno povečana tudi koncentracija plazemskega aldosterona (v našem laboratoriju $> 0,44$ nmol/l), drugi pa temu nasprotujejo, saj so opisani številni primeri PA že z vrednostmi aldosterona več kot $0,25$ nmol/l. Smernice tu niso dorečene in dopuščajo možnost svobodne klinične presoje.

Potrditev diagnoze

Pri vseh bolnikih s pozitivnim ARR moramo avtonomnost izločanja aldosterona zaradi možnih lažno pozitivnih rezultatov šele potrditi z enim od funkcijskih testov. Zlati standard ne obstaja, pri nas pa v glavnem uporabimo supresijski test z infuzijo 0,9% NaCl, izjemoma test s kaptoprilom. Velja opozoriti, da je lahko izvajanje teh testov zaradi dodajanja raztopine NaCl pri bolnikih z neobvladanim krvnim tlakom ali srčnim popuščanjem nevarno.

Ker na PA večinoma pomislimo prepozno in le malokrat, večinoma obravnavamo starejše bolnike z dolgoletno, slabo urejeno ali zelo odporno arterijsko hipertenzijo, ki imajo že številne okvare na tarčnih organih. Druga značilna skupina so bolniki z močno izraženo obliko PA in hudo hipokaliemijo, ki naj bi bili vsaj teoretično v veliki manjšini. Zaradi tega smo v praksi prisiljeni opuščati funkcijske teste za potrditev diagnoze, saj so zaradi zelo izrazite klinične slike pogosto nepotrebni ali pa bi bili enostavno prenevarni. Pogosto se torej še vedno zanašamo na pragmatično priporočilo, da je diagnoza PA že potrjena, če znaša ob povečani plazemski koncentraciji aldosterona ($> 0,44$ nmol/l) izračunani ARR več kot 2,5.

Primarni aldosteronizem ima 5–10 % bolnikov z arterijsko hipertenzijo, pri čemer le pri manjšem delu teh bolnikov ugotovimo hipokaliemijo. Pri bolnikih z odporno arterijsko hipertenzijo in v drugih ogroženih skupinah je zato najzanesljivejša presejalna metoda določanje razmerja med plazemsko koncentracijo aldo-

sterona in plazemsko reninsko aktivnostjo (PRA).

Na primarni aldosteronizem posumimo, če to razmerje znaša več kot 1, plazemska koncentracija aldosterona pa je ob tem povečana ($>0,44$ nmol/l) ali vsaj v zgornjem normalnem območju. Diagnozo moramo nato še potrditi z dodatnimi testi.

Kako ločimo različne oblike bolezni

Zaradi različnih možnosti zdravljenja je pomembno razlikovati med obojestransko idiopatsko hiperplazijo skorje nadledvičnic (angl.: idiopathic hyperaldosteronism – IHA), ki jo ima približno 2/3 bolnikov, in enostranskim adenomom, ki izloča aldosteron (angl.: aldosteron producing adenoma – APA, oz. klasični Connov sindrom) ali enostransko hiperplazijo. Če smo potrdili PA; v ta namen napravimo CT nadledvičnic kot začetno preiskavo v diferencialni diagnostiki in za izključitev velikih tumorskih mas, ki bi lahko predstavljale karcinom skorje nadledvičnic. APA je večinoma manjši od 2 cm, pri IHA pa sta nadledvičnici lahko povsem normalni ali nodularno spremenjeni. Karcinom je običajno večji od 4 cm in ima vedno tipične morfološke značilnosti. Ker so APA zelo majhni in se na CT ne ločijo od hormonsko neaktivnih adenomov nadledvičnic (zelo pogosti pri starejših), CT za ločevanje med enostransko in obojestransko boleznijo ni odločilen, razen če je bolnik mlajši od 40 let in ima tipičen majhen, enostranski adenom. Enako velja za MR nadledvičnic, ki nima poleg odsotnosti sevanja nikakršnih prednosti pred CT. Če je bolnik z zanesljivo potrjenim PA kandidat za kirurško zdravljenje, je torej za dokaz enostranskega čezmernega izločanja aldosterona običajno treba opraviti selektivno kateterizacijo nadledvičnih ven (angl.: adrenal vein sampling – AVS).

Razlikovanje med APA in IHA je pomembno, saj uspešna enostranska adrenalektomija vedno odpravi hipokaliemijo in olajša vodenje arterijske hipertenzije, medtem ko je 30–60 % bolnikov dokončno ozdravljenih. Za dokaz enostranske bolezni je najprimernejša preiskava selektivna kateterizacija nadledvičnih ven. Preiskava je

draga, invazivna in tehnično zahtevna, zato jo mora izvesti izkušen radiolog. Rezultat preiskave pa je zelo zanesljiv, saj je občutljivost 95 %, specifičnost pa 100 %. Zapleti, kot so krvavitev v nadledvičnico, hematoma na vbodnem mestu in paroksizem atrijske fibrilacije, so redki (2,5 % ali manj). Obstaja več protokolov za izvedbo selektivne kateterizacije nadledvičnih ven s stimulacijo z ACTH in brez nje. V odvzetih vzorcih krvi poleg aldosterona določamo tudi kortizol, ki služi kot dokaz za uspešnost diagnostičnega posega. Sledi izračun razlike razmerij aldosterona in kortizola med nadledvičnimi venami in periferijo. Vrednost gradienta, ki pomeni prag za potrditev enostranske bolezni in napotitev na operacijo, je odvisna od protokola, ki smo ga uporabili.

Če dokažemo PA pri bolniku, ki je mlajši od 20 let ali ima pozitivno družinsko anamnezo za PA ali CVI pred 40. letom, priporočajo genetsko testiranje. Ugotovimo lahko z glukokortikoidi ozdravljiv aldosteronizem (GRA) oziroma familiarni hiperaldosteronizem tipa I (FH-I). Ta sindrom se deduje avtosomno dominantno in povzroči manj kot 1 % vseh primerov PA. Izraženost arterijske hipertenzije je zelo različna, bolniki pa so že zgodaj nagnjeni k pojavu hemoragičnih CVI. Pred kratkim odkrita dedna oblika PA je familiarni hiperaldosteronizem tipa II (FH-II), ki ga klinično sicer ni mogoče ločiti od običajnih APA ali IHA, se pa primeri kopičijo v določenih družinah. APA se lahko redko pojavi še v sklopu multiple endokrine neoplazije tipa 1 (MEN 1).

Zdravljenje

Če smo zanesljivo dokazali enostransko bolezen, bolniku kot terapijo prvega izbora svetujemo enostransko laparoskopsko adrenalektomijo. Končni učinek operacije na krvni tlak je razviden po 1–6 mesecih, redko pa tudi še nekoliko pozneje, do enega leta. Dolgoročno je operacija cenejša možnost kot dosmrtno zdravljenje z zdravili. Kadar bolnik operacije ne želi ali ima IHA, ga zdravimo z antagonistom mineralokortikoidnih receptorjev (AMR), ki je učinkovito zdravilo za zmanjšanje krvnega tlaka pri teh bolnikih, poleg tega pa jim nudi še dodatno, od vi-

šine krvnega tlaka neodvisno zaščito tarčnih organov. Cilja zdravljenja sta normokaliemija in normotenzija. Zdravilo prvega izbora je neselektivni AMR spironolakton v odmerku 12,5–25 mg na dan z možnostjo povečanja odmerka do 100 mg na dan ali več. Zdravilo je učinkovito, poceni in ga lahko dajemo enkrat na dan. Žal ima od višine odmerka odvisne moteče stranske učinke, zlasti ginekomastijo in zmanjšan libido pri moških ter motnje menstrualnega ciklusa pri ženskah. Alternativa je eplerenon, selektivni AMR brez zgoraj opisanih stranskih učinkov, ki je bistveno dražji in manj učinkovit od spironolaktona. Zaradi kratke razpolovne dobe ga je treba jemati dvakrat na dan. Še manj učinkovit, a včasih uporaben je amilorid, ki sicer nima motečih stranskih učinkov, vendar tudi ne nudi specifične zaščite tarčnih organov tako kot oba AMR. Z omenjenimi zdravili, ki zadržujejo kalij, smo posebno previdni pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo 3. stopnje (glomerulna filtracija < 60 ml/min), medtem ko jih ne dajemo pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo 4. stopnje (glomerulna filtracija < 30 ml/min). Bolniki s PA za ureditev krvnega tlaka pogosto potrebujejo dodatna zdravila. V poštev pridejo verjetno antagonisti kalcijevih kanalov, zaviralci angiotenzinske konvertaze in antagonisti receptorjev angiotenzina II, čeprav do sedaj ni bilo večjih raziskav s temi zdravili pri bolnikih s PA.

Bolnike z GRA zdravimo z najmanjšim še učinkovitim odmerkom deksametazona ali metilprednizolona z dodatkom AMR ali brez njega. Pri otrocih mora biti to eplerenon.

Če smo zanesljivo dokazali enostransko avtonomno izločanje aldosterona iz nadledvične žleze, bolniku kot zdravljenje prve izbire svetujemo enostransko laparoskopsko adrenaletomijo, vse druge bolnike s primarnim aldosteronizmom pa zdravimo z enim od antagonistov mineralokortikoidnih receptorjev, običajno s spironolaktonom.

FEOKROMOCITOM

Feokromocitom sintetizira, shranjuje, presnavlja in izloča kateholamine (adrenalin, noradrenalin), ki so odgovorni za tipično klinično sliko. Gre za redek tumor z letno incidenco 2–8 primerov na milijon prebivalcev in ocenjeno prevalenco približno 0,1 %. Verjetno ga ima 0,2–0,6 % bolnikov s povečanim krvnim tlakom. Običajno zraste iz celic sredice nadledvične žleze (85 %), lahko pa tudi iz celic simpatičnega živčevja oz. ganglijev (15 %). V tem primeru ga imenujemo paragangliom ali ekstraadrenalni feokromocitom. Feokromocitom se pojavlja večinoma sporadično (> 80 %), lahko pa tudi v sklopu različnih, večinoma avtosomno dominantnih dednih sindromov (< 20 %), kot so multipla endokrina neoplazija (MEN) tipov 2A ali 2B, neurofibromatoza tipa 1, sindrom von Hippel-Lindau, različni familiarni sindromi z mutacijami gena za suksinatno dehidrogenazo (angl.: succinate dehydrogenase subunit, A gene, B gene, C gene, D gene, AF2/5 gene; SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2/SDH5) in v zadnjem času odkriti mutaciji TMEM 127 ter MAX. V različnih raziskavah so ugotovili, da je okrog 10 % feokromocitomov malignih.

Klinična slika

Pri dobri polovici bolnikov s feokromocitomom se zaradi nenadzorovanega izločanja kateholaminov iz tumorja pojavljajo nenadni napadi zelo povečanega krvnega tlaka (hipertenzivne krize). Klasično sliko takšnega napada si lahko zapomnimo po pravilu 5 P:

- »*pressure*« – krvni tlak,
- »*pain*« – glavobol,
- »*palpitations*« – palpitacije,
- »*perspiration*« – znojenje,
- »*pallor*« – bledica.

Pri veliki večini ostalih bolnikov (90 %) je krvni tlak stalno povečan in težko obvladljiv. Značilna sta tudi ortostatska hipotenzija in izmenjevanje epizod povečanega in zmanjšanega krvnega tlaka. Glavobol se pojavlja pri 90 % bolnikov in je lahko podoben tenzijskemu. Čezmerno znojenje (60–70 % bolnikov) je prisotno predvsem na trupu. Bledica (25 %) je bistveno pogostejša od

rdečice (10 %). Tahiaritmije so prisotne pri dobri tretjini bolnikov in sestavljajo skupaj z glavobolom in znojenjem tipični klinični trias, ki mora pri bolniku s povečanim krvnim tlakom takoj spodbuditi sum na feokromocitom. Hude epizode anksioznosti, nerazumevanja in panike se pojavljajo pri tretjini bolnikov, še pogostejše pa ti hujšajo, imajo težave z vidom in utrujenostjo (40–50 %). Manj specifični simptomi so: tresenje, povišana telesna temperatura, sladkorna bolezen, zaprtje in srčno popuščanje. Tipični feokromocitomski napadi lahko trajajo od nekaj sekund do nekaj ur, pojavljajo pa se v različnih intervalih, včasih tudi le vsakih nekaj mesecev. Sprožijo jih lahko diagnostični postopki (endoskopije, kateterizacije), indukcija anestezije, različna zdravila (metoklopramid, fenotiazini, triciklični antidepresivi.) in zaužitje alkohola ali določene hrane, ki vsebuje tiramin (npr. čokolada, sir). Bolniki s feokromocitomom v sklopu MEN 2 imajo simptome le v dobri polovici primerov.

Feokromocitom je redek tumor iz celic sredice nadledvične žleze ali iz celic simpatičnega živčevja. Polovica bolnikov občasno nenadzorovano izloča kateholamine, kar pripelje do smrtno nevarnih porastov krvnega tlaka z glavobolom, bledico, potenjem in tahikardijo. Pri večini drugih bolnikov je krvni tlak stalno povišan in težko obvladljiv.

Diagnoza

Diagnozo lahko postavimo z ugotovitvijo povečane koncentracije kateholaminov (adrenalina, noradrenalina) v 24-urnem seču in njihovih presnovkov (metanefrini, normetanefrini) v 24-urnem seču ter plazmi. Pri bolnikih z majhno verjetnostjo feokromocitoma uporabimo za presejanje določitev kateholaminov in njihovih presnovkov v 24-urnem seču, saj je to test z največjo specifičnostjo (98 %) in istočasno veliko občutljivostjo (98 %). Pri bolnikih z velikim kliničnim sumom na feokromocitom določimo še koncentracijo plazemskih prostih metanefrinov in normetanefrinov, saj s tem zagotovimo najvišjo možno občutljivost (96–100 %). Napovedna

vrednost negativnega testa je zelo velika in negativni plazemski metanefrini zanesljivo izključijo feokromocitom z izjemo tistih tumorjev, ki izločajo le dopamin ali pa so v zgodnji predklinični fazi. Slabša je specifičnost, ki se giblje med 85–89 % in je pri bolnikih, starejših od 60 let, samo 77 %.

Preiskovanci v času zbiranja seča oz. 12 ur pred odvzemom krvi ne smejo kaditi, uživati prave kave, čaja, alkohola, banan in čokolade. Lažno pozitivne vrednosti lahko izmerimo tudi zaradi jemanja tricikličnih antidepresivov, antipsihotikov, fenoksibenzamina, simpatikomimetikov, teofilina, levodope in kokaina. Včasih motijo še nekateri blokatorji receptorjev alfa in beta ter paracetamol.

Poznamo tudi feokromocitome, ki izločajo le dopamin in jih z običajnimi testi ne zaznamo. V tem primeru svetujejo določitev dopamina v plazmi. V poštev pride tudi določitev kromogranina A v plazmi, ki se sicer ni uveljavil zaradi slabe občutljivosti in specifičnosti v primerjavi s kateholamini in njihovimi presnovki.

Zaradi skoraj 95 % verjetnosti, da je tumor v trebuhu ali medenici, najprej opravimo računalniško tomografijo (CT) trebuha s kontrastom. Feokromocitom ima na CT posnetkih heterogeno strukturo in visoke atenuacijske vrednosti (Hounsfieldove enote > 10) in se razlikuje od adenomov skorje nadledvičnic po vsebnosti lipidov. Ti imajo večinoma visoko vsebnost lipidov in nizke atenuacijske vrednosti (Hounsfieldove enote < 10). Pri kontrastnih sredstvih, ki jih trenutno uporabljamo, je pri feokromocitomih strah pred hipertenzivno krizo odveč. Slikanje z magnetno resonanco (MR) ima prednost pri otrocih, nosečnicah in bolnikih, ki so že imeli operativni poseg v trebuhu. Zaradi možnosti, da ima bolnik istočasno več tumorjev ali metastatski feokromocitom, večinoma ne glede na izvid CT oziroma MR sledi scintigrafija telesa z ^{123}I meta-jodo-benzil-gvanidinom (MIBG). Občutljivost te preiskave je okrog 80 %, specifičnost pa blizu 100 %. Pri paragangliomih in metastatski bolezni je še bolj kot scintigrafija občutljiva pozitronska emisijska tomografija s ^{18}F fluoro-deoksiglukoza (FDG-PET).

Glede na sorazmerno pogostost dednih oziroma genetskih oblik feokromocitoma je treba biti pozoren na morebitne pridružene simptome in znake familiarnih sindromov, v sklopu katerih se feokromocitom lahko pojavlja. Genetsko testiranje priporočajo, če je bolnik mlajši od 46 let ali če ima malignen feokromocitom ali tumor v obeh nadledvičnicah ali paragangliom ali pozitivno družinsko anamnezo glede feokromocitoma ali katerikoli pridružen pojav, ki govori v prid genetskemu vzroku (npr. medularni karcinom ščitnice, primarni hiperparatiroidizem, znamenja cafe-au-lait, angiome na mrežnici itd.). V primeru pozitivnih genetskih testov genetsko testiranje razširimo še na bolnikove sorodnike v prvem kolenu, če pa gre za sporadičen tumor, pri njih opravimo določitev kateholaminov in presnovkov v 24-urnem seču.

Diferencialna diagnoza

Pri bolnikih s sumom na feokromocitom le redko potrdimo diagnozo. V eni izmed raziskav so feokromocitom našli npr. le pri enem od 300 preiskanih. Pogosto na feokromocitom posumimo pri bolnikih z neprepoznanimi paničnimi napadi, pri katerih so številni simptomi posledica povečane dejavnosti simpatikusa. Pri bolnikih z labilno esencialno arterijsko hipertenzijo za razliko od feokromocitoma opazimo izrazito povezavo višine krvnega tlaka s stresom in razburjenjem. Paroksizmalna arterijska hipertenzija se lahko pojavi še pri anksioznosti, hipertirozi, renovaskularni arterijski hipertenziji, migreni ali glavobolu v rojih, karcinoidu, lezijah v centralnem živčevju, epilepsiji, koronarni insuficienci, zaužitju kokaina, amfetaminov, klopazina in tiramina v kombinaciji z zaviralci MAO.

Diagnozo feokromocitoma potrdimo z ugotovitvijo povečane koncentracije kateholaminov in njihovih presnovkov v 24-urnem seču in v plazmi. Tumor lokaliziramo s pomočjo CT in scintigrafije. Pogosto pri bolnikih s sumom na feokromocitom bolezni ne potrdimo, ampak ugotovimo le do tedaj neprepoznane panične napade.

Zdravljenje

Metoda prve izbire za tumorje, manjše od 8 cm, je laparoskopska, sicer pa klasična adrenalectomija, vendar šele po temeljiti, 2–3-tedenski predoperativni pripravi z zdravili, ki zavirajo delovanje kateholaminov. To je predvsem fenoksibenzamin, ki je dolgodelujoči blokator receptorjev alfa. Začnemo z odmerkom 10 mg 1–2-krat na dan. Končni odmerek običajno ne presega 1 mg/kg telesne teže, dosežemo ga postopno. Če normaliziramo krvni tlak in odpravimo ortostatsko hipotenzijo, smo povzročili zadostno vazodilatacijo in povečanje znotrajžilnega volumna. Bolniku naročimo, naj pije veliko tekočine, kar preverjamo s tehtanjem. Po doseženi blokadi adrenergičnih receptorjev alfa in še zlasti, če je bolnik tahikarden, po potrebi dodamo še enega od blokatorjev receptorjev beta. Če je blokator receptorjev beta prvo zdravilo, ki ga dobi bolnik s feokromocitomom, se poveča vazokonstrikcija in dodatno poraste krvni tlak, zato je tak način zdravljenja seveda kontraindiciran. Pri pripravi si lahko pomagamo tudi s kalcijevimi antagonisti, predvsem z nikardipinom v obliki s podaljšanim sproščanjem, v posebno odpornih primerih pa dodamo še metirozin, ki deluje kot zaviralec encima tirozinske hidrolaze in s tem sinteze kateholaminov. Morebitno akutno hipertenzivno krizo, ki se lahko pojavi pred operacijo ali med njo, uspešno obvladamo z nitroprusidom intravensko, medtem ko je fentolamin, ki se je tradicionalno uporabljal v ta namen, v Sloveniji slabše dostopen. Zdravljenje blažjih porastov krvnega tlaka se ne razlikuje od običajnega ukrepanja s peroralnimi hitro delujočimi antihipertenzivi. Pooperativna hipotenzija zahteva obilno nadomeščanje tekočine, hipoglikemijo po posegu (do 15 %) pa preprečimo z 10 % glukozo v infuziji.

Maligni feokromocitom je treba odstraniti, prav tako tudi zasevke, če je to le mogoče. Za nekatere bolnike z agresivnimi tumorji pride v poštev še kombinirana kemoterapija (ciklofosamid, vinkristin, dakarbazin). Simptome presežka kateholaminov blažimo z dolgotrajnim jemanjem blokatorjev receptorjev alfa in beta.

Proгноза

Večini bolnikov se po operaciji krvni tlak normalizira v nekaj dneh, če le stanje ni trajalo predolgo ali ni pridružena esencialna arterijska hipertenzija. Pri nekaterih bolnikih (15 %), zlasti tistih, ki so imeli feokromocitom v sklopu prirojenih bolezni oz. sindromov ali paragangliom, se tumor lahko ponovi. V vsakem primeru je potrebno dolgoletno spremljanje. V glavnem priporočamo biokemične presejalne preiskave enkrat na leto. Petletno preživetje bolnikov z malignim feokromocitomom je pod 50 %.

Zdravljenje je operativno, vendar šele po temeljiti 2–3-tedenski predoperativni pripravi z zdravili, ki zavirajo delovanje kateholaminov. To je predvsem dolgodelujoči blokator receptorjev alfa fenoksibenzamin, pozneje po potrebi dodamo še enega od blokatorjev receptorjev beta. Večini bolnikov se krvni tlak po

operaciji normalizira, potrebno pa je doživetjsko spremljanje, ker se tumor lahko ponovi.

Endokrini vzroki arterijske hipertenzije so med redkimi ozdravljivimi razlogi za povečan krvni tlak, zato jih je pomembno čim prej prepoznati in ustrezno zdraviti. Klinična slika je po navadi tako značilna, da diagnoza ne predstavlja večjega problema, če seveda pomislimo na te, z izjemo primarnega aldosteronizma, sorazmerno redke bolezni. Primarni aldosteronizem v zadnjem času doživlja pravo renesanso, kar je v celoti upravičeno, saj lahko z uporabo ARR kot nove presejalne metode odkrijemo do 6-krat več bolnikov, ki so kandidati za kirurško zdravljenje, kot nekoč. Ker so bolniki s primarnim aldosteronizmom bistveno bolj ogroženi za srčno-žilne zaplete in razvoj ledvične okvare kot bolniki z esencialno arterijsko hipertenzijo, jih bo treba iskati precej bolj dejavno kot do sedaj.

PRIPOROČENA LITERATURA

- De Wailly P, Oragano L, Radé F et al. Malignant pheochromocytoma: new malignancy criteria. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 239–46.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3266–81.
- Jafri M, Maher ER. The genetics of pheochromocytoma: using clinical features to guide genetic testing. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 151–8.
- Kudva YC, Sawka AM, Young WF. The Laboratory Diagnosis of Adrenal Pheochromocytoma: The Mayo Clinic Experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4533–9.
- Lumachi F, Marzola MC, Zucchetta P et al. Non-invasive adrenal imaging in primary aldosteronism. Sensitivity and positive predictive value of radiocholesterol scintigraphy, CT scan and MRI. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 683–8.
- Mulatero P, Stowasser M, Loh KC et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1045–50.
- Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H et al. International Symposium on Pheochromocytoma. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 92–102.
- Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4069–79.
- Ruilope L, Garcia-Robles R. Hypertension and endocrine disorders. In: Hansson L, ed. *Hypertension and concomitant disorders*. London: Science Press Ltd, 1997. p. 59–65.
- Young WF Jr. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8: 309–20.
- Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007; 356: 601–10.



RENOVASKULARNA HIPERTENZIJA IN ISHEMIČNA BOLEZEN LEDVIC

Damjan Kovač

Kateri so najpogostejši vzroki za nastanek renovaskularne hipertenzije in ishemične bolezni ledvic?

Na katerem delu ledvične arterije se najpogosteje pojavlja fibromuskularna displazija?

Kako pogosto ugotovimo zožitev ledvične arterije pri bolnikih z ishemično boleznijo srca in pri bolnikih s periferno arterijsko žilno boleznijo?

Kakšna stopnja zožitve ledvične arterije je hemodinamsko pomembna?

Opišite procese, ki privedejo do ireverzibilnih okvar parenhima ishemične ledvice!

Opišite patofiziološki mehanizem nastanka arterijske hipertenzije pri enostranski in pri obojestranski zožitvi ledvične arterije!

Ali je magnetnoresonančna angiografija ustrezna preiskava za dokončno diagnozo fibromuskularne displazije?

Kateri dejavniki napovedujejo slab uspeh revaskularizacije aterosklerotične zožitve ledvične arterije?

Kaj je reperfuzijska okvara?

Renovaskularna hipertenzija (RVH) je sindrom s povečanim krvnim tlakom, do katerega privedejo številni dejavniki, ki zmanjšajo arterijski tok krvi skozi eno ali obe ledvični arteriji ali skozi njune veje. Renovaskularna hipertenzija je najpogostejši vzrok sekundarne arterijske hipertenzije. Prevalenca RVH znaša 0,6–3 %, pri starostnikih pa celo do 30 %.

ETIOLOGIJA IN EPIDEMIOLOGIJA

Najpogostejša vzroka za zoženje glavne ledvične arterije sta fibromuskularna displazija (do 10 % zožitev) in ateroskleroza ledvične arterije (do 90 % zožitev). Poleg teh dveh bolezni lahko privedejo do RVH tudi drugi vzroki, ki so navedeni v tabeli 1.

Fibromuskularna displazija

Fibromuskularna displazija (FMD) je skupina bolezni, ki lahko prizadenejo intimo, medijo ali adventicijo žilne stene. Najpogosteje sta prizadeti ledvični arteriji (60–75 %) in notranji karotidni arteriji, vendar lahko prizadene tudi druge arterije (visceralne, periferne). Pri eni četrtini bolnikov so lahko prizadete arterije na več lokaci-

Tabela 1. Vzroki renovaskularne hipertenzije.

vzroki renovaskularne hipertenzije
- ateroskleroza ledvične arterije - fibromuskularna displazija - disekantna anevrizma ledvične arterije - embolija v ledvično arterijo - arterio-venska fistula v ledvici - po travmatska zapora ledvične arterije - zunanja kompresija ledvične arterije (npr. feokromocitom) - kompresija ledvičnega tkiva z metastatskim tumorjem - ateroembolična ledvična bolezen - sistemski vaskulitis (npr. Takayasu) - koarktacija aorte

jah. Pri ženskah je 2–10-krat pogostejša kot pri moških. Običajno jo ugotovimo med 15. in 50. letom starosti. Pogosteje je prizadeta desna ledvična arterija. Pri 35–50 % obolelih prizadene ledvični arteriji obeh ledvic. Običajno se pojavlja na distalnih dveh tretjinah glavne ledvične arterije in na intrarenalnih arterijah. Bolezen je napredujoča, vendar redko privede do poslabšanja ledvičnega delovanja ali do popolne zapore led-

vične arterije. Pogosto jo odkrijemo naključno. Bolezenske spremembe razdelimo v pet skupin glede na mesto prizadetosti žile:

- medijska fibroplazija je najpogostejša in predstavlja 75 % vseh FMD. Angiografsko se kaže kot zaporedje zažemkov na arteriji, kar je posledica fibroznih obročkov na arteriji z vmesnimi razširitvami (dilatacijami) (slika 1). Na mestu razširitev arterije je odsotna lamina elastika interna, kar je pri tej obliki FMD najverjetneje primarna okvara žile;
- intimalna fibroplazija je posledica kopičenja kolagena v intimi. Lamina elastika interna je lahko neokvarjena, lahko pa je fragmentirana ali celo podvojena;
- perimedijska fibroplazija, pri kateri večje dele medije zamenjuje kolagen, medija je iregularno zadebeljena;
- medijska hiperplazija je posledica hiperplazije gladkomišičnih celic brez fibroze;
- periarterijska hiperplazija je najredkejša oblika, pri kateri pride do razraščanja fibrozne adventicije v periarterijsko maščevje in posledično vnetje.

Patogeneza bolezni še ni povsem znana, najverjetneje so vpleteni genetski, hormonski in mehanski vzroki.



Slika 1. Fibromuskularna displazija.

Aterosklerotična zožitev ledvične arterije

Aterosklerotična zožitev ledvične arterije je vzrok za RVH v približno 90 % in je najpogostejši vzrok sekundarne rezistentne arterijske hipertenzije pri starejših od 50 let. Še vedno ostaja dilema, kako pogosto je aterosklerotična zožitev ledvične arterije posledica predhodne arterijske hipertenzije in ne njen vzrok. Zožitev ledvične arterije nastane najpogosteje ostialno na prvi tretjini ledvične arterije. Pri napredovali obliki lahko prizadene tudi segmentne in intrarenalne arterije. Običajno je odraz generalizirane ateroskleroze. Prevalenca aterosklerotične zožitve ledvične arterije narašča s starostjo, še posebno pri bolnikih s sladkorno boleznijo, hiperlipidemijo, pri kadilcih in bolnikih, ki imajo kronično ledvično bolezen zaradi drugih vzrokov. Aterosklerotično zožitev ledvične arterije ugotovimo pogosto pri bolnikih z ishemično boleznijo srca in periferno arterijsko okluzivno boleznijo. Zožitev ledvične arterije ima 18–20 % bolnikov z ishemično boleznijo srca, ki so imeli opravljeno koronarografijo, in 35–50 % bolnikov s periferno arterijsko okluzivno boleznijo. Aterosklerotična zožitev ledvične arterije je pogostejša pri bolnikih z aterosklerotično boleznijo karotidnih arterij. Obstaja tudi obratna povezava: bolniki z ugotovljeno aterosklerotično zožitvijo ledvične arterije imajo 2–3-krat večje tveganje za srčno-žilni dogodek kot bolniki brez zožitve. Več kot 50 % stopnjo zožitve ima več kot 40 % ljudi po 75. letu starosti.

Fibromuskularna displazija je skupina bolezni, ki lahko prizadenejo intimo, medijo ali adventicijo arterijske žilne stene. Najpogosteje sta prizadeti ledvični in notranji karotidni arteriji, lahko pa tudi visceralne in druge periferne arterije. Pri 35–50 % sta prizadeti obe ledvični arteriji, običajno v distalnih dveh tretjinah. Aterosklerotična zožitev ledvične arterije je običajno odraz generalizirane ateroskleroze. Zožitev nastane najpogosteje ostialno na prvi tretjini ledvične arterije, pri napredovali obliki lahko prizadene tudi segmentne in intrarenalne arterije.

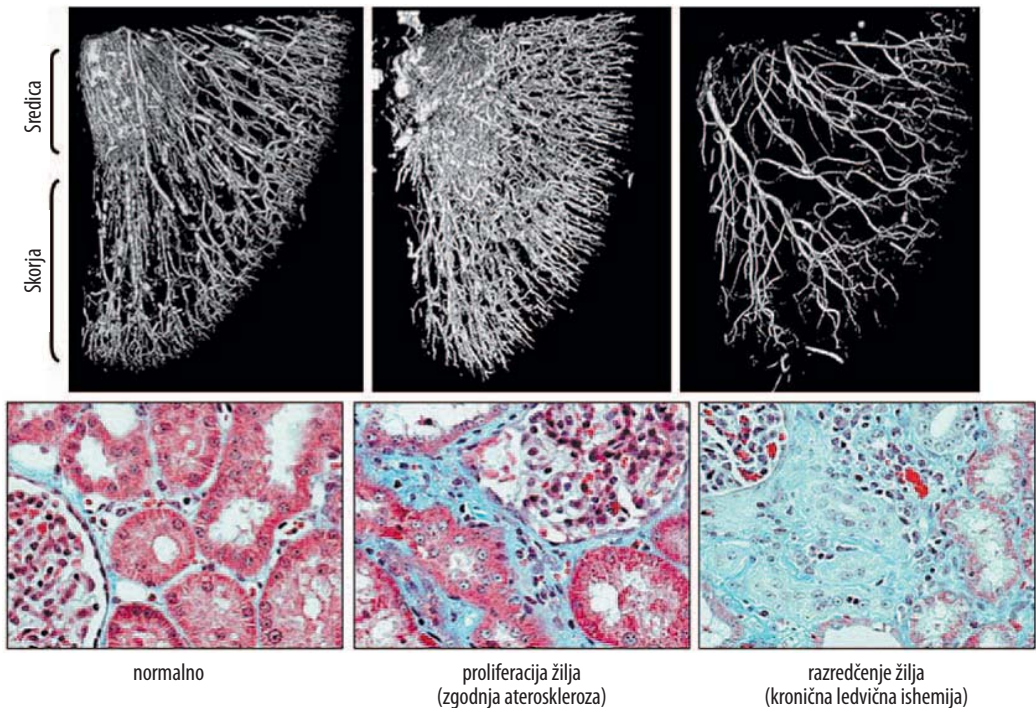
PATOGENEZA RENOVASKULARNE HIPERTENZIJE IN ISHEMIČNE BOLEZNI LEDVIC

Zoženje lumna ledvične arterije vsaj za 60–75 % je hemodinamsko pomembno in privede do zmanjšanja pretoka skozi ledvice. Manjše zožitve zaradi avtoregulacijskih mehanizmov še ne vplivajo na intrarenalno hemodinamiko. Ko doseže zožitev hemodinamsko pomembnost in se pretok krvi skozi ledvico kritično zmanjša, se aktivirajo mehanizmi za ohranitev arterijskega pretoka skozi ledvico. Glavni mehanizem je aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema. V jukstaglomerularnih celicah v aferentni arterioli se tvori prorenin, ki se pretvori v renin. Na njegovo tvorbo vplivata zmanjšan pretok skozi ledvice ne glede na vzrok (zožitev ledvične arterije, sistemska arterijska hipotenzija) in aktivacija simpatičnega sistema. Renin je encim, ki pretvarja angiotenzinogen, ki nastaja v jetrih, v angiotenzin I, ta pa se s pomočjo angiotenzinske konvertaze pretvori v angiotenzin II. Glavna učinka angiotenzina II sta sistemska vazokonstrikcija in retenca vode in Na^+ . Angiotenzin II učinkuje prek dveh vrst receptorjev: AT1 in AT2. Učinki na žile in ledvične tubule so posredovani z receptorji AT1. Angiotenzin II poveča zadrževanje Na^+ in vode direktno z učinkovanjem na reabsorpcijo Na^+ v proksimalnem tubulu in prek povečanja tvorbe aldosterona v skorji nadledvičnice, ki zveča reabsorpcijo Na^+ v kortikalnih zbiralcih. Angiotenzin II povzroča sistemsko vazokonstrikcijo arteriol, s tem se zveča krvni tlak in poveča pretok krvi skozi ledvice. Angiotenzin II ima pomembno vlogo tudi pri regulaciji glomerulne filtracije. Povzroči konstrikcijo eferentne in aferentne arteriole. Ker je premer eferentne arteriole manjši kot aferentne, je končni učinek večje zmanjšanje pretoka skozi eferentno kot aferentno arteriolo ter posledično zvečanje intraglomerulnega tlaka in povečanje glomerulne filtracije. Angiotenzin II dodatno učinkuje na intrarenalno hemodinamiko z aktivacijo sproščanja vazodilatatornih prostaglandinov.

K vzdrževanju arterijske hipertenzije pri stenozi ledvične arterije prispevajo še drugi mehanizmi, kot so:

- intrarenalna aktivacija simpatičnega živčnega sistema,
- zmanjšano nastajanje dušikovega oksida (NO),
- zvečano sproščanje endotelina,
- mikrovaskularna poškodba v ledvici brez zožitve ledvične arterije,
- povečana koncentracija aldosterona.

Zožitev ledvične arterije, ki privede do zmanjšanja glomerulne filtracije, ni edini dejavnik, ki privede do kronične ledvične okvare. Pri bolnikih s FMD redko ugotovimo fibrozne spremembe v ledvici. To kaže na verjeten vpliv dejavnikov, ki so tudi sicer udeleženi pri nastanku ateroskleroze na aktivacijo remodelacijskih mehanizmov v poststenotični ledvici. Poskusi na živalih kažejo, da se ob hipoperfuziji aktivirajo mehanizmi, ki privedejo do nastanka ireverzibilnih sprememb ledvičnega tkiva. Angiotenzin II ne povzroča zgolj konstrikcije arteriol, ampak povzroča tudi hipertrofijo in hiperplazijo številnih vrst celic. Zvečana koncentracija angiotenzina II privede do parenhimske okvare s fokalno in segmentno glomerulosklerozo. Angiotenzin II je udeležen pri rasti gladkomišičnih celic in agregaciji trombocitov ter pri tvorbi prostih radikalov, aktivaciji adhezijskih molekul in oksidaciji LDL-holesterola. Tudi učinek LDL-holesterola na tkivno fibrozo v ledvici je v ishemični ledvici pospešen. Zožitev ledvične arterije povzroči zmanjšano tvorbo NO in omogoči prevlado vazokonstriktornih učinkov angiotenzina II in tromboksana ter privede tudi do povečane tvorbe vazokonstriktornega endotelina. Ishemija ledvice privede torej do aktivacije številnih procesov, ki povzročijo ireverzibilno okvaro ledvičnega parenhima. Tudi aldosteron povzroča poleg zadrževanja Na^+ tudi nastajanje tkivne fibroze. Sčasoma se ob napredovanju fibrozirajočih procesov v ledvici razredči število žil v ledvičnem parenhimu (slika 2). Ta spoznanja so pomembna pri odločanju o revaskularizacijskem zdravljenju aterosklerotične zožitve ledvične arterije, saj razširitev zožitve ledvične arterije pri napredovali okvari ledvičnega parenhima ne bo pri-



Slika 2. Tridimenzionalna rekonstrukcija arhitekture drobnega ledvičnega žilja (z uporabo mikroračunalniške tomografije) in ledvična histomorfologija (barvanje trikrom), ki prikazuje pomnoženo drobno žilje ob zgodnji aterosklerozi in razredčitev žilja ob kronični ledvični ishemiji. Iz: Lerman LO, Chade AR. Angiogenesis in the kidney: a new therapeutic target? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 160-5. Objavljeno z dovoljenjem Lippincot Williams and Wilkins.

vedlo do izboljšanja arterijske hipertenzije in/ali ledvičnega delovanja. Na nekatere mehanizme, ki privedejo do parenhimskih sprememb ob stenozi ledvične arterije, lahko vplivamo. Zdravljenje s statini lahko vpliva na upočasnitev parenhimskih procesov pri aterosklerotični zožitvi ledvične arterije. Poskusi na živalih kažejo, da se z infuzijo autolognih endotelijskih progenitornih celic zvečata pretok skozi skozi ledvice in glomerulna filtracija tudi brez revaskularizacijskega posega.

Mehanizem nastanka RVH je drugačen, če gre za zožitev ene ledvične arterije ali za zožitev obeh ledvičnih arterij (oziroma zožitev ledvične arterije solitarne ledvice), kar je treba upoštevati pri zdravljenju RVH. Pri obeh je osnovni mehanizem aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema z zadrževanjem Na^+ . Če je zožitev ledvične arterije enostranska, zdrava ledvica z normalnim arterijskim pretokom izloča presežek Na^+ , kar povzroča stalno hipoperfuzijo ledvice

z zoženo ledvično arterijo in stalno izločanje renina in nastajanje angiotenzina II. To vodi v arterijsko hipertenzijo in hiperaldosteronizem s hipokaliemijo.

Pri obojestranski zožitvi in zožitvi ledvične arterije solitarne ledvice se v telesu Na^+ zadržuje, ker ni zdrave ledvice, ki bi ga izločila, kar vodi v hipervolemijo in privede do zmanjševanja izločanja renina. Aktivnost renina je pri tej obliki normalna in arterijska hipertenzija ni povzročena z angiotenzinom II, pač pa je volumska. Šele omejitve soli ali uporaba diuretika spremeni to obliko RVH v arterijsko hipertenzijo zaradi aktivacije angiotenzina II.

Pri enostranski zožitvi ledvične arterije zdrava ledvica izloča presežek Na^+ in vode, kar povzroči hipoperfuzijo prizadete ledvice in povečano izločanje renina. Arterijska hipertenzija je v tem primeru povzročena z angiotenzinom

om II, sočasno se pojavi hiperaldosteronizem s hipokaliemijo. Pri obojestranski zožitvi in zožitvi ledvične arterije solitarne ledvice se Na⁺ in voda zadržujeta, kar vodi v hipervolemijo in do zmanjševanja izločanja renina. Aktivnost renina je pri tej obliki normalna in arterijska hipertenzija ni povzročena z angiotenzinom II, ampak je volumsko pogojena. Razlika v patofizioloških mehanizmih pri eno- in obojestranski zožitvi ledvične arterije je pomembna za načrtovanje diagnostike in ustreznega zdravljenja.

KLINIČNA SLIKA

Načeloma se RVH kaže kot labilna arterijska hipertenzija z izgubo normalnega cirkadianega ritma z odsotnim nočnim zmanjšanjem krvnega tlaka. Anamneza družinske obremenitve s hipertenzijo je pogosto odsotna. Zaradi učinka angiotenzina II, ki spodbuja žej, se lahko pojavi polidipsija. Pri kliničnem pregledu lahko ugotovimo šum nad ledvično arterijo, v laboratorijskih izvidih pa zaradi sekundarnega hiperaldosteronizma pogosto hipokaliemijo. Pri mladem bolniku, še posebej pri ženskah pod 30. letom starosti, najprej pomislimo na FMD. Ta je verjetna tudi pri nejasni disekciji ali zapori karotidne arterije pri mladem bolniku, saj so pri FMD karotidnih arterij sočasno v 15 % prizadete tudi ledvične arterije.

Pri starejšem bolniku posumimo na RVH, če se:

- po 50. letu starosti nenadoma pojavi arterijska hipertenzija, ki postane težko vodljiva,
- pri bolniku s predhodno arterijsko hipertenzijo nenadoma poslabša ledvično delovanje,
- med zdravljenjem hipertenzije z zaviralci angiotenzinske konvertaze ali antagonisti receptorjev angiotenzina II pojavi akutna ledvična odpoved.

Nanjo posumimo tudi ob pojavljanju nepojasnjenih pljučnih edemov ob dobri srčni funkciji in nepojasnjene napredovanju ledvičnega popuščanja. Pridružen sistolično-diastolični šum v trebuhu, kajenje, čezmerna telesna teža in sladkorna bolezen zvečajo napovedno vrednost za aterosklerotično zožitev ledvične arterije (tabela 2).

Tabela 2. Klinični znaki zožitve ledvične arterije.

arterijska hipertenzija
- nenaden nastanek arterijske hipertenzije pred 50. letom (sum na fibromuskularno displazijo)
- nenaden nastanek arterijske hipertenzije po 50. letu (sum na aterosklerotično zožitev)
- akcelerirana ali maligna arterijska hipertenzija
- težko vodljiva arterijska hipertenzija
ledvične in laboratorijske nenormalnosti
- nepojasnjeno zmanjšanje glomerulne filtracije
- akutna ledvična okvara po zdravljenju z zaviralci angiotenzinske konvertaze ali antagonisti receptorjev angiotenzina II
- enostransko zmanjšana ledvica
- nepojasnjena hipokaliemija
druge najdbe
- šum v trebuhu
- huda hipertenzivna retinopatija (stopnja III–IV)
- ateroskleroza karotidnih, koronarnih ali perifernih arterij
- nepojasnjeno kongestivno srčno popuščanje
- nepojasneni pljučni edem, ki se ponavlja

Sodobna antihipertenzivna zdravila so spremenila izraženost RVH. Ob odkritju arterijske hipertenzije bolniki največkrat prejmejo antihipertenzivno terapijo in opravijo le najnujnejše laboratorijske preiskave. Če je ob tem krvni tlak urejen, se zdravnik pogosto ne odloči za nadaljnjo diagnostiko. Tako večino primerov RVH niti ne odkrijemo, razen če ne postane arterijska hipertenzija težko vodljiva.

Renovaskularna hipertenzija se običajno kaže kot labilna, težko vodljiva arterijska hipertenzija z izgubo normalnega nočnega zmanjšanja krvnega tlaka. Nanjo posumimo pri mlajšem bolniku, posebno pri ženskah pred 30. letom starosti (fibromuskularna displazija) in pri starejših bolnikih (aterosklerotična zožitev ledvične arterije), pri katerih se arterijska hipertenzija in/ali ledvično delovanje hitro slabša. Dodatno vodilo so nam sistolodiastolični šum v trebuhu, enostransko zmanjšana ledvica, generalizirana ateroskleroza in nepojasneni pljučni edemi ob dobri srčni funkciji.

DIAGNOSTIKA

Poznamo veliko testov za ugotavljanje RVH, ki pa zaradi majhne prevalence bolezni in sorazmerno slabe občutljivosti testov dajejo veliko lažno negativnih rezultatov. Napovedno vrednost testa zvečamo, če opravimo preiskavo le pri bolnikih z veliko predtestno verjetnostjo za RVH.

Periferna reninska aktivnost. Periferna (plazemska) reninska aktivnost (PRA) pod standardnimi pogoji uživanja soli in zvečanju reninske aktivnosti ob zaviralcu angiotenzinske konvertaze (kaptoprilni test) se ni izkazala kot uporabna, saj je napovedna vrednost sorazmerno nizka (negativna napovedna vrednost le 60–70 %). PRA je namreč povečana le pri okoli 50–80 % bolnikov z RVH in je odvisna od tako številnih dejavnikov (vnos soli, volumsko stanje, ledvično delovanje, številna zdravila), da je v vsakdanji klinični praksi kot presejalni test premalo zanesljiva.

Separatno določanje renina iz ledvičnih ven.

Preiskava se je izkazala za povedno v posameznih kliničnih situacijah. Če je izločanje renina iz ledvice z zožitvijo ledvične arterije vsaj 1,5-krat večje kot iz ledvice brez zožitve, je test pozitiven in govorimo o lateralizaciji, ki nakazuje uspešnost revaskularizacijskega posega. Zaradi sorazmerno slabe napovedne vrednosti pa se preiskava v klinični praksi redko uporablja. Izvid je lahko lažno negativen tudi zaradi načrtnega povečanja volemije zaradi angiografije. Največji klinični pomen ima separatno določanje renina pri odločanju o hipertenzivnem učinku npr. sfrknjene ledvice in pri odločitvi o njeni kirurški odstranitvi.

Kaptoprilaska renografija. Separatno funkcijo ledvic lahko izmerimo z uporabo izotopskih tehnik (glej poglavje Nuklearnomedicinske preiskave v nefrologiji). Pri tej tehniki uporabljamo različne radiofarmake (^{99m}Tc -DTPA in ^{99m}Tc -MAG3), s pomočjo katerih ocenimo pretok krvi in glomerulno filtracijo v posamezni ledvici ter spremembo teh dveh parametrov po zaužitju zaviralca angiotenzinske konvertaze – običajno kaptoprila (kaptoprilaska renografija). Občutljivost preiskave je med 65 in 96 % in specifičnost

med 62 in 100 %. Preiskava je najuporabnejša pri ljudeh z majhno predtestno verjetnostjo za zožitev. Normalen izvid preiskave z veliko verjetnostjo izključuje zožitev, saj dosega negativna napovedna vrednost testa 96–100 %. Preiskava je manj občutljiva pri zmanjšani glomerulni filtraciji (serumski koncentraciji kreatinina več kot 200 $\mu\text{mol/l}$). Manj je zanesljiva tudi pri bolnikih, ki jih na preiskavo ne moremo optimalno pripraviti (ukinitve diuretika in zaviralca angiotenzinske konvertaze 4–14 dni pred preiskavo). Kaptoprilska renografija ocenjujejo kot preiskavo z največjo učinkovitostjo glede na ceno (angl.: cost-benefit) za identifikacijo kandidatov za nadaljnjo diagnostiko zožitve.

Dvojni UZ dopler (duplex dopler). Prednost te preiskave je, da poda anatomske in funkcionalne značilnosti ledvičnih arterij (glej poglavje Ultrazvočna in doplerska preiskava ledvic). Parameter, ki najbolje korelira z zožitvijo ledvične arterije, je največja sistolična hitrost toka krvi v ledvični arteriji. Kriterij za pomembno zožitev je največja sistolična hitrost nad ledvično arterijo, ki je večja od 2 m/sek. Poleg neposrednega pregleda ledvičnih arterij lahko izmerimo nad ledvičnim parenhimom hemodinamske parametre (rezistenčni indeks (RI), akcelerijski indeks (AI), akcelerijski čas (AT)), ki so pomembni za odločanje o smiselnosti revaskularizacijskih posegov. Z napredkom UZ doplerske preiskave druge neinvazivne in invazivne preiskave izgubljajo na pomenu, saj kažejo le morfološke značilnosti arterije, ne pa tudi funkcionalnih sprememb ledvičnega parenhima, ki so odločilne za izhod posega. Glavne slabosti te preiskave so, da zahteva veliko časa, da je tehnično zahtevna in odvisna od preiskovalca. V rokah izkušenega preiskovalca je občutljivost te preiskave za zožitev ledvične arterije 97 %, specifičnost pa 99 %.

Magnetnoresonančna (MR) angiografija.

Občutljivost in specifičnost preiskave za opredelitev aterosklerotične zožitve ledvične arterije je 83–100 % in specifičnost 92–97 %. Prednost preiskave je, da ni izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju. Občutljivost preiskave se močno zmanjša pri distalnih zožitvah na ledvični arteriji, zato je nezanesljiva za opredeljevanje FMD.

Lahko preцени stopnjo zožitve arterije. Slabost preiskave je, da lahko gadolinij, ki ga uporabljamo kot kontrastno sredstvo, povzroči nefrogeno fibrozirajočo dermatopatijo, zato je preiskava z gadolinijem kontraindicirana pri bolnikih z očistkom kreatinina, manjšim od 30 ml/min.

CT angiografija. Občutljivost preiskave za opredelitev zožitve ledvične arterij znaša 98 %, specifičnost pa 94 %. Dobra ločljivost in možnost rekonstrukcije posnetkov zagotavlja tudi vpogled v manjše ledvične žile. Dobro prikaže tudi distalne zožitve pri FMD. Zanesljivost preiskave je manjša pri bolnikih s serumsko koncentracijo kreatinina, večjo od 200 $\mu\text{mol/l}$, najverjetneje zaradi zmanjšane toka krvi skozi ledvice. Slabost preiskave je obremenitev z nefrotoksičnim jodnim kontrastnim sredstvom.

Digitalna subtrakcijska angiografija. Preiskava že dolgo časa velja za zlati standard za opredelitev anatomije zožitve ledvične arterije. Je invazivna, zahteva punkcijo arterije, vbrizganje jodnega kontrastnega sredstva in hospitalizacijo bolnika. Običajno je ne uporabljamo kot primarno preiskavo pri iskanju zožitve ledvične arterije, pač pa jo izvedemo šele ob načrtovanem revaskularizacijskem posegu.

Klinični sum na zožitev in prisotnost ledvične okvare sta vodilo, ki ga upoštevamo, ko se odločamo o intenzivnosti in obliki diagnosticiranja zožitve ledvične arterije.

Opredelevanje zožitve je smiselno le takrat, ko se bomo odločili za interventni poseg na ledvični arteriji.

ZDRAVLJENJE RENOVASKULARNE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE IN ISHEMIČNE BOLEZNI LEDVIC

Zdravljenje z zdravili

Zdravljene RVH obsega zdravljenje arterijske hipertenzije in pri aterosklerotično povzročeni zožitvi ledvične arterije tudi intenzivno zdravljenje dejavnikov tveganja za napredovanje ateroskleroze, še posebno hiperholesterolemije, saj lahko zmanjšanje serumske koncentracije lipidov

zmanjša tudi aterosklerotične plake v ledvičnih arterijah. Bolniki potrebujejo tudi antiagregacijsko zdravljenje.

Za zdravljenje hipertenzije so prvo zdravilo izbora zaviralci angiotenzinske konvertaze ali antagonisti receptorjev angiotenzina II, če bolezen ni prizadela obeh ledvičnih arterij hkrati ali arterije solitarne ledvice. Alternativa so tudi direktni zaviralci renina, s katerimi pa še ni veliko kliničnih izkušenj. Če ciljni tlak ni dosežen, dodamo diuretik. Zdravila, ki posegajo v reninsko-angiotenzinski sistem, so tudi blokatorji receptorjev beta. Krvni tlak nam uspe normalizirati pri 90 % bolnikov. Glavna težava pri uporabi zaviralcev angiotenzinske konvertaze in/ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev je funkcionalna ledvična okvara. Z inhibicijo kompenzatornih mehanizmov (kontrakcije eferentne arteriole povzročene z angiotenzinom II) privedejo do zmanjšanja glomerulne filtracije in povečanja serumske koncentracije kreatinina. Pri uvedbi zdravljenja z zaviralcem angiotenzinske konvertaze in/ali antagonistom receptorjev angiotenzina II moramo biti zato previdni in moramo po od treh do petih dneh zdravljenja preveriti serumsko koncentracijo kreatinina in K^+ .

Pri povečanju serumskega kreatinina za 30 % ali več, kar kaže na obojestransko zožitev ledvične arterije ali solitarno delujočo ledvico z zožitvijo renalne arterije, je potrebna opustitev zdravljenja s temi zdravili. Ledvična okvara je, če jo prepoznamo dovolj zgodaj, reverzibilna. Do takšnega zmanjšanja glomerulne filtracije privede obojestranska zožitev ledvične arterije ali zožitev arterije solitarne ledvice. Pri enostranski zožitvi ne opazimo zmanjšanja glomerulne filtracije, ker druga neprizadeta ledvica z normalnim arterijskim pretokom kompenzira zmanjšanje glomerulne filtracije prizadete ledvice.

Pri uvedbi teh zdravil je pomembno upoštevati tudi pridružene bolezni in volumsko stanje bolnika. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je pred uvedbo teh zdravil treba zmanjšati odmerke ali ukiniti diuretik. Pri stanjih, ki privedejo do zmanjšanja volumna telesnih tekočin (bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura ipd.), je potrebna prehodna opustitev teh zdravil.

Pri obojestranski zožitvi ali zožitvi arterije solitarne ledvice so uspešna zdravila kalcijevi antagonisti.

Invazivno zdravljenje

Invazivno zdravljenje zožitve ledvične arterije zaobjema zdravljenje s perkutano transluminalno angioplastiko ledvične arterije (PTRA) in kirurško revaskularizacijo. PTRA je praktično povsem nadomestila kirurško revaskularizacijo.

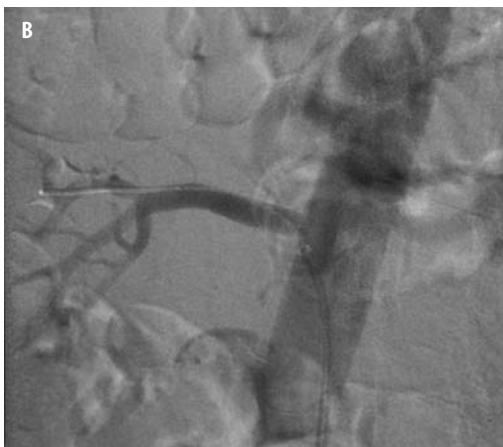
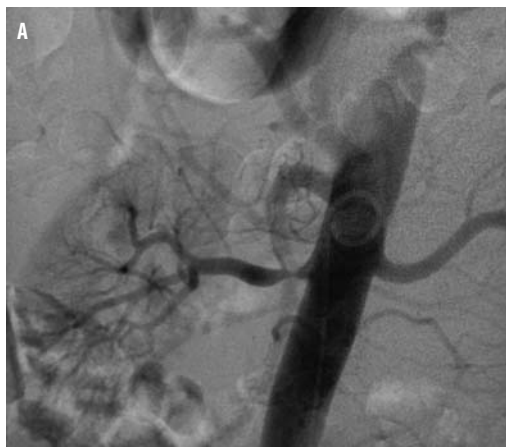
Pri fibromuskularni displaziji je na mestu zdravljenje s PTRA, čeprav so uspehi zdravljenja tudi pri tej obliki zožitve ledvične arterije omejeni. S posegom nam uspe ozdraviti arterijsko hipertenzijo pri manj kot 30 % bolnikov, izboljšamo jo pri okoli 80 % bolnikov. Stentiranje arterije običajno ni potrebno. Zožitev se lahko ponovi pri 34 % bolnikov, vendar ne povzroči vedno povečanja krvnega tlaka.

Pri aterosklerotični zožitvi so uspehi zdravljenja slabši. V sedaj največji randomizirani študiji CORAL (»The Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions«) so pri bolnikih z aterosklerotično stenozo ledvičnih arterij in arterijsko hipertenzijo ali kronično ledvično boleznijo primerjali optimalno konservativno zdravljenje in angioplastiko ter prednosti angioplastike pred optimalnim konservativnim zdravljenjem niso dokazali. Pri nekaterih bolnikih je angioplastika vseeno uspešna metoda zdravlje-

nja, ki lahko privede do izboljšanja arterijske hipertenzije in ledvičnega delovanja zato je pred odločitvijo o zdravljenju aterosklerotične zožitve s PTRA potreben zelo tehten premislek. Pri neustrezni indikaciji PTRA privede do slabih rezultatov zdravljenja in zapletov. Zavedati se moramo, da je zožitev ledvične arterije najpogostejše posledica dolgotrajne arterijske hipertenzije, ki je privedla tudi do kroničnih ireverzibilnih sprememb ledvičnega parenhima (slika 2), in ne njen vzrok.

Absolutna indikacija za PTRA so ponavljajoči se pljučni edemi ob dobri funkciji srca. Sicer je smiselni pristop k bolniku s pomembno aterosklerotično zožitvijo ledvične arterije in hipertenzijo obdobjno sledenje ledvičnega delovanja in ukrepanje s PTRA v primeru naglega poslabšanja ledvičnega delovanja ali poslabšanja arterijske hipertenzije, če ni prisotnih dejavnikov, ki napovedujejo slab učinek zdravljenja. Na odločitev vplivajo seveda še drugi dejavniki, kot so tehnična zahtevnost posega in pridružene bolezni.

Pomembno vlogo pri odločitvi o zdravljenju bolnika z angioplastiko ima UZ doplerska preiskava ledvičnih arterij in ledvičnega parenhima. S to preiskavo lahko izkušen preiskovalec poleg ocene hemodinamske pomembnosti zožitve opredeli tudi parenhimsko okvaro ledvic in predvidi uspeh angioplastike, zato ima ta preiskava prednost pred zgolj morfološki preiskavami, kot



Slika 3. Aterosklerotična zožitev ledvične arterije pred razširitvijo (A) in po razširitvi zožitve s PTRA in vstavljeno žilno opornico (B).

so digitalna subtrakcijska angiografija, CT angiografija ali MR angiografija. Pri bolnikih z RI > 80 %, se po PTRa arterijska hipertenzija, ledvično delovanje in preživetje ledvic ne bo izboljšalo. Drugi dejavnik, ki napoveduje slab učinek PTRa, je zmanjšanje velikosti ledvic na manj kot 8–9 cm. Velikost ledvic je sicer zelo groba ocena in je merjenje prostornine ledvice povednejše, najbolj povedna pa je pa ocena parenhima ledvice. Tudi tukaj pa so pasti, saj je lahko npr. pri diabetični ledvični bolezni volumen parenhima ohranjen tudi pri napredovali ledvični okvari. Pri bolnikih, ki so že izgubili več kot 60 % funkcijskega tkiva, se arterijska hipertenzija po PTRa najverjetneje ne bo izboljšala.

Na PTRa bolnika pripravimo z enakimi ukrepi kot za preprečevanje kontrastne okvare ledvic. Med PTRa se zaradi širitve zoženega predela poškoduje žilna stena, kar lahko povzroči nastanek strdka na tem področju. Po posegu morajo bolniki prejemati aspirin. Če ga jemljejo že prej, ga pred posegom ne ukinjamo. Pri ostialnih zožitvah je PTRa z vstavitvijo žilne opornice uspešnejša kot samo PTRa; v takšnem primeru bolnik poleg aspirina 4 tedne prejema tudi klopidogetrel (slika 3). Po uspešnem posegu se običajno pojavi prehodna poliurija, krvni tlak se zmanjša, bolnik potrebuje manjše odmerke antihipertenzivnih zdravil ali manj različnih zdravil.

Možni zapleti PTRa so disekcija ledvične arterije, tromboza ledvične arterije, kontrastna okvara ledvic, holesterolni embolizmi, krvavitev in poškodba femoralne arterije na mestu vstopa kateetra. Pogostost zapletov je okoli 20 %. Pomemben zaplet po revaskularizaciji je tudi reperfuzijska okvara. Reperfuzija lahko namreč paradok-

sno privede do nadaljnjega poslabšanja ledvičnega delovanja zaradi okvare žilnega endotela in aktivacije levkocitov, ki povzročijo zaporo kapilar po sprostitvi pretoka.

Ponovna zožitev ledvične arterije se v dveh letih po posegu pojavi pri 15–30 % bolnikov.

Po PTRa je priporočljivo obdobje spremljanje pretoka v ledvični arteriji z doplorsko preiskavo. Preiskavo je priporočljivo opraviti neposredno po posegu, po 6 in 12 mesecih in nato enkrat na leto ter vedno pri nepojasnjem zvečanju krvnega tlaka ali poslabšanju ledvičnega delovanja.

Kirurška revaskularizacija. Kirurška razrešitev zožitve ledvične arterije je smiselna samo v izkušenem specializiranem centru. Indicirana je, če PTRa ni izvedljiva, pri alergiji na kontrast, zožitvi, ki je posledica pritiska od zunaj, če je potrebna sočasna rekonstrukcija aortoiliakalnih žil in pri večkratnih ponovnih zožitvah ledvične arterije. Pri odločitvi o smiselnosti kirurške revaskularizacije upoštevamo enake kriterije kot za odločitev za PTRa.

S sodobno antihipertenzivno terapijo lahko uredimo krvni tlak pri veliki večini bolnikov z renovaskularno hipertenzijo. Glavni razlogi za revaskularizacijski poseg so neuspešnost večtirne antihipertenzivne terapije, hitro slabšanje ledvičnega delovanja in poskus ozdravitve arterijske hipertenzije pri bolniku s fibromuskularno displazijo.

Pri aterosklerotični zožitvi ledvičnih arterij je treba skrbno pretehtati korist in škodo revaskularizacijskega posega.

PRIPOROČENA LITERATURA

Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function. *Ann Int Med* 2009; 150: 999.

Buturović-Ponikvar J. Stenoza ledvičnih arterij. In: Dolenc P, ed. Zbornik. XVII. strokovno srečanje Sekcije za arterijsko hipertenzijo. Portorož, 27.–28. november 2008. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo, 2008: 19–26.

Cheung CM, Hegarty J, Kalra PA. Dilemmas in the management of renal artery stenosis. *British Medical Bulletin* 2005; 73 and 74: 35–55.

Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE et al, for the CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 13–22.

DeMaist Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic review. *J Hypertens* 2009; 27: 1333–40.

- Kaplan Pavlovčič S. Renovaskularna hipertenzija. In: Dobovišek J, Accetto R, eds. Arterijska hipertenzija. 5th ed. Sekcija za arterijsko hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo: Ljubljana, 2004. p. 195–212.
- Lerman LO, Chade AR. Angiogenesis in the kidney: a new therapeutic target? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 160–5.
- Mason C, Conlon P. Secondary hypertension. In: Greenberg A, ed. *Primer on kidney diseases*. Elsevier Soundres: Philadelphia, 2005. p. 573–83.
- Nordmann AJ, Woo K, Parkes R et al. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003; 114: 44–50.
- Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 431–42.
- Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 2004; 350: 1862–71.
- Textor SC, Greco BA. Renovascular hypertension and ischemic renal disease. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. St Louis: Elsevier Saunders, 2010. p. 451–68.
- Textor SC, Lerman L. State of the art: renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens* 2010; 23: 1159–69.
- The ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1953–62.
- Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal artery stenosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1007–14.



TROMBEMBOLIČNA IN ATEROEMBOLIČNA LEDVIČNA BOLEZEN

Andreja Aleš Rigler

S kakšnimi sindromi se kaže trombembolična ledvična bolezen v širšem smislu?

Kakšna je definicija trombembolizmov in ateroembolizmov?

Kateri so ugodni prognostični dejavniki pri reševanju trombembolične ishemične bolezni ledvic?

Kakšna je klinična slika in kdaj pride do ledvičnega infarkta?

Kateri organi poleg ledvic so v sklopu ateroembolične bolezni pogosto prizadeti?

S kakšno obliko ledvične okvare se kaže ateroembolična ledvična bolezen?

Kako zdravimo ateroembolično ledvično bolezen?

S kakšno klinično sliko se kaže tromboza ledvične vene?

Trombembolična ledvična bolezen zajema v širšem smislu različne klinične sindrome od akutnega infarkta ledvice do kronične ledvične bolezni zaradi kronične ishemije ledvic. Kakšna klinična slika oziroma sindrom se bo razvil, je odvisno od tega, katera vrsta žile je prizadeta (arterija ali vena), kakšna je velikost žile, kakšna je kolateralna cirkulacija in ali sta prizadeti ena ali obe ledvici (tabela 1).

Tabela 1. Klinični sindromi, ki so v širšem smislu povezani s trombembolično ledvično boleznijo.

klinični sindromi, povezani s trombembolično ledvično boleznijo
renovaskularna hipertenzija
ishemična bolezen ledvic (glej poglavje o ishemični bolezni ledvic)
infarkt ledvice
ateroembolična ledvična bolezen
tromboza ledvične vene
zožitev in tromboza arterije presajene ledvice

Zapora ledvičnih žil nastane zaradi tromboze *in situ* ali embolije. Ločimo dve vrsti embolusov. Trombemboli izvirajo iz srca ali strdka (tromba) na nestabilni aterosklerotični lehi. Zaustavijo se v velikih in srednje velikih arterijah in povzroča-

jo popolno zaporo le-teh. Takšne trombembolizme moramo razlikovati od ateroembolizmov. Ateroembolizmi oz. holesterolni embolizmi so majhni ateromatozni delci (20–100 µm), ki izvirajo iz razpočene aterosklerotične lehe in se zaustavijo v majhnih arterijah. Sprva ne povzročijo popolne zapore arterije, ampak ta nastane po dodatnem vnetnem odgovoru (na tujek oz. kristal) in zabrazgotinjenju male arterije.

Trombembolizme moramo razlikovati od ateroembolizmov. Trombembolija in ateroembolija sta obe posledici ateroskleroze aorte ter njenih vej, vendar se patogeneza ter klinična slika obeh močno razlikujeta.

TROMBEMBOLIČNA ISHEMIČNA BOLEZEN LEDVIC

Ishemična ledvična bolezen je posledica ateroskleroze ledvičnih arterij. Občasno se kronično zožena ledvična arterija akutno zapre (npr. spontana tromboza na mestu zoženja renalne arterije, iatrogeno ali spontano povzročena disekcija aterosklerotično spremenjene ledvične arterije ali embolija). V tem primeru zaradi dobro razvite kolateralne prekrvitve ne pride do akutnega in-

farkta ledvice, temveč do ishemije ledvice, ki je še reverzibilna, če terapevtsko ukrepamo.

Klinična slika

Klinično se akutna zapora že predhodno zožene ledvične arterije kaže s povečanjem krvnega tlaka (zaradi povečanega izločanja renina), poslabšanjem ledvične funkcije in oligurijo oziroma anurijo, če je prizadeto celotno funkcionalno ledvično tkivo (npr. pri solitarni ledvici ali če je na drugi ledvici že prisotna skoraj popolna zapora ledvične arterije). Bolniki so hipervolemični, lahko se razvije pljučni edem ali celo simptomi uremije.

Diagnoza in zdravljenje

Pred odločitvijo o nadaljnjem zdravljenju je treba ugotoviti, koliko ledvičnega tkiva je še živega – viabilnega. To lahko ugotovimo s prikazom nefrograma v venski fazi ledvične angiografije, računalniške angiografije (CTA), magnetnoresonančne angiografije (MRA) ali z dinamično scintigrafijo ledvic. Ob uporabi radiokontrastnih sredstev in gadolinija pri MRA moramo pretehtati koristi zaradi morebitne nefrotoksičnosti ob zmanjšani glomerulni filtraciji (glej ustrezna poglavja). Pred zdravljenjem moramo oceniti tveganja in zaplete ter potencialne koristi revaskularizacijskih posegov – perkutanega endovaskularnega ali kirurškega. Raziskave na živalih so pokazale, da je zaradi kolateralne cirkulacije ledvično tkivo viabilno do 3 ure po akutni zapori ledvične arterije. Pri aterosklerozi ledvičnih arterij so kolateralne žile že predhodno bolj razvite in ob akutni zapori ledvične arterije je lahko ledvično tkivo viabilno od več dni do tednov. Za revaskularizacijo se odločamo, če je velikost ledvice ohranjena, če opazimo akutno poslabšanje ledvičnega delovanja, če je bazalna vrednost serumskega kreatinina pod 280 $\mu\text{mol/l}$ ali če smo z angiografskimi preiskavami prikazali nefrogram. Pred revaskularizacijskim posegom moramo začeti s simptomatskim zdravljenjem srčnega popuščanja, pljučnega edema, akutne ledvične okvare, če je treba, tudi z dializo in drugih pridruženih bolezni.

INFARKT LEDVICE

Kadar se krvni pretok skozi ledvice akutno prekinemo brez predhodno dobro razvite kolateralne cirkulacije, nastane infarkt ledvice. Infarkt lahko zajame celo ledvico ali manjša področja skorje ali sredice. Infarkt ledvice lahko povzroči arterijska tromboza/embolija ali tromboza ledvične vene. Najpogostejši vzroki ledvičnega infarkta so:

- embolizmi v ledvično arterijo (najpogostejše trombembolizmi iz srca, redko tumorski ali maščobni embolizmi),
- iatrogeni zapleti endovaskularnih posegov in
- poškodba ledvičnih žil.

Spontana tromboza ledvične arterije je najpogostejše povezana z aterosklerozo, se pa pojavi tudi pri drugih žilnih anomalijah (fibromuskularna displazija, Marfanov sindrom – anevrizme in disekcija), v sklopu hiperkoagulabilnih stanj (nefrotski sindrom, antifosfolipidni sindrom ...), vnetnih bolezni (vaskulitisi, sifilis ...) in trombotičnih mikroangiopatij.

Klinična slika

V nasprotju s trombembolično ishemično ledvično boleznijo je infarkt ledvice po navadi simptomatski. Najpogostejše se kaže z ledveno ali trebušno bolečino, ki seva v dimlje, mikroskopsko hematurijo in prehodno proteinurijo. Predhodno se poveča krvni tlak ali pojavi pospešena arterijska hipertenzija. Občasno je infarkt ledvice klinično nem in ga ugotovimo le s slikovno diagnostiko. Kadar se pojavi embolija v obeh ledvičnih arterijah ali arteriji solitarne ledvice, pride do oligurične oziroma anurične akutne ledvične okvare. Od sistemskih znakov se lahko pojavi zvišana telesna temperatura.

Diagnoza in zdravljenje

V laboratorijskih izvidih najdemo levkocitozo, poviša se laktatna dehidrogenaza (LDH), kreatin kinaza (CK), transaminaze in alkalna fosfataza (AF), pojavi se makro- ali mikrohematurija, praviloma tudi proteinurija.

Diagnostične slikovne metode za ugotavljanje infarkta ledvice so enake kot pri trombemboli-

čni ishemični bolezni ledvic. Ko ugotovimo infarkt ledvice, moramo najprej ugotoviti, ali je vzrok tromboza ali embolija. Zdravljenje je po navadi simptomatsko: lajšanje bolečine in zdravljenje arterijske hipertenzije. Če je vzrok ledvičnega infarkta hiperkoagulabilno stanje ali embolija iz srca (atrijska fibrilacija, tromb v srčni steni po infarktu, spremembe na srčnih zaklopkah), uvedemo antikoagulantno zdravljenje. Akutno trombolitično zdravljenje po dosedanjih raziskavah ne zmanjša velikosti infarkta.

Trombembolična ishemična bolezen ledvic in infarkt ledvice nastaneta zaradi enakih vzrokov. Različna klinična slika nastane zaradi različno razvite kolateralne cirkulacije. Dobro razvita kolateralna cirkulacija omogoča, da z endovaskularnimi ali kirurškimi metodami še nekaj dni po akutni zaporu že prej spremenjene aterosklerotične ledvične arterije lahko še rešimo prizadeto ledvično tkivo.

ATEROEMBOLIČNA LEDVIČNA BOLEZEN

Ateroembolična bolezen (sinonimi: ateroembolizmi, holesterolni embolizmi) je posledica periferne embolizacije malih holesterolnih kristalov, ki se razpršijo iz razpočene aterosklerotične lehe v proksimalnem delu žilja – po navadi v aorti in njenih vejah. Kateri organi so prizadeti v sklopu ateroembolične bolezni, je odvisno od tega, na katerem nivoju aorte pride do razpoka (rupture) aterosklerotične lehe. Holesterolni kristali s tokom krvi potujejo v manjše arterije oziroma organe distalno od razpočene lehe.

Ateroembolična bolezen je zato po navadi sistemska bolezen, saj je lahko prizadetih več organov, ki jih oskrbujejo arterije, ki izvirajo iz aorte distalno od razpočene lehe. Največkrat so prizadeti trebušni organi in spodnje okončine, saj je ateroskleroza najhujša v predelu trebušne aorte. Kadar pride do prizadetosti ledvic in posledične ledvične okvare v sklopu ateroembolične bolezni, govorimo o ateroembolični ledvični bolezni. Kadar so prizadete samo ledvice, je ateroembolično ledvično bolezen težko prepoznati.

Ateroembolična ledvična bolezen je del sistemske ateroembolične bolezni, saj prha holesterolnih kristalov iz aterosklerotičnega plaka potuje s tokom krvi po aorti v več njenih vej, ki prehranjujejo različne organe. Prizadetost organov v sklopu ateroembolične bolezni je odvisna od mesta v aorti, kjer počí aterosklerotični plak.

Dejavniki tveganja in sprožilni dogodki

Pogoj za holesterolne embolizme je generalizirana ateroskleroza oz. ateroskleroza aorte. Vsi dejavniki tveganja za ateroskleroza so tudi dejavniki tveganja za holesterolne embolizme. To so:

- starost,
- moški spol,
- arterijska hipertenzija,
- sladkorna bolezen,
- hiperlipidemija in
- kajenje.

Kot dejavnik tveganja nekateri opisujejo tudi antikoagulacijsko zdravljenje, vendar je incidenca holesterolnih embolizmov pri bolnikih, ki prejemale antikoagulantna zdravila, majhna (0,7–1 %). Tri četrtnine primerov holesterolnih embolizmov se pojavi po interventnih angiografskih intravaskularnih in kirurških posegih na aorti in njenih vejah, ki povzročijo ali pospešijo razpok aterosklerotične lehe: 13–25 % primerov holesterolnih embolizmov je spontan. Pojavijo se lahko tudi po topih poškodbah trebuha.

Incidenca

Točna incidenca ateroembolične bolezni ni znana zaradi različnih kriterijev pri postavitvi diagnoze in zaradi različno neprimerljivo zastavljenih prospektivnih raziskav. Retrospektivne raziskave so v glavnem analize avtopsij in ledvičnih biopsij. Sistematične prospektivne raziskave, ki bi analizirala incidenco ateroembolične bolezni, ni.

V prospektivnih raziskavah po intervencijskih radioloških in kirurških posegih na žilju (koronarnih arterijah, aorti) je incidenca holesterolnih embolizmov 0,8–2,9 %.

V avtopsijskih raziskavah je incidenca holesterolnih embolizmov 0,7–4 %, v eni raziskavi pri starejših bolnikih, ki so umrli po operaciji trebušne aorte, pa kar 77 %.

V prospektivni raziskavi 60 bolnikov po akutnem miokardnem infarktu so holesterolne embolizme našli pri 12 %. Holesterolne embolizme so potrdili z biopsijo mišice oziroma kože, ki so jo opravili približno en mesec po akutnem miokardnem infarktu sočasno s premostitveno operacijo na srčnem žilju.

Tudi incidenca ateroembolične ledvične bolezni ni znana. Retrospektivne analize ledvičnih biopsij so ugotovile prisotnost ateroembolične ledvične bolezni v 1,1–1,6 %, pri bolnikih, starejših od 65 let, pa v 4,25 %. Ocenjujejo, da je ateroembolična ledvična bolezen v 2,7 % vzrok končne ledvične odpovedi, pri starejših od 65 let pa v 5–10 %. Po renalni angiografiji ugotovljena incidenca ateroembolične ledvične bolezni je 2 %, po kirurških posegih na ledvičnem žilju pa 30 %.

K majhni incidenci ateroembolične bolezni prispeva slaba prepoznavnost bolezni. Večji pomen ima tudi pri presaditvi ledvice, saj starost darovalcev in prejemnikov narašča, s tem pa tudi obseg ateroskleroze darovane ledvice. V zadnjem času je ateroembolične bolezni več, saj se število angiografskih posegov povečuje.

Klinična slika

Klinična slika ateroembolične bolezni je različna in je odvisna od tega, na katerem mestu aorte in njenih vej počí aterosklerotična leha in kateri organi so posledično prizadeti. Po navadi so prisotni splošni simptomi in znaki: hujšanje, vročina, mialgije in povečan krvni tlak.

Pogosto je prizadeta koža: tipični so modri palec na nogah (angl.: »blue toe«) (slika 1), livedo retikularis, ulkusi, gangrena distalnih delov okončin, predvsem nog, majhni infarkti pod nohti (»splinter« krvavitve). Prisoten je lahko miozitis.

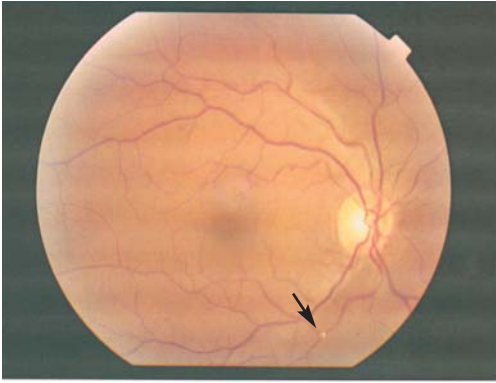
Prizadetost prebavil se kaže kot akutni pankreatitis, akalkulozni holecistitis, fokalni nekrozantni



Slika 1. Značilne spremembe na prstih nog pri bolniku s holesterolnimi embolizmi.

hepatitis, ishemični enterokolitis s krvavitvami iz prebavil. Redkeje kot pri trombembolizmi lahko nastane ishemični infarkt možganov, hrbtenjače, srčne mišice. Pogosto je prizadeta retina (Hollenhorstovi plaki), kar se kaže z motnjami vida (slika 2).

Pri avtopsijah so našli holesterolne embolizme tudi v nadledvičnih žlezah, prostati, testisih, ščitnici, vendar se prizadetost teh organov v času življenja ni kazala. Opisan je tudi primer aseptične nekroze glavnice stegenice kolka. V literaturi je tudi opis pljučne prizadetosti v sklopu holesterolnih embolizmov, ki se je kazala s sliko pljučnega edema, ki je bil odporen proti terapiji in brez drugih sprožilnih dejavnikov in se je končal s smrtjo. Ob avtopsiji so ugotovili prisotnost holesterolnih kristalov v malih pljučnih arteriolah. Patofiziologija holesterolnih embolizmov v pljuči ni znana. Ateroskleroza pljučne arterije je redka. Verjetno holesterolni kristali zaidejo v pljučni obtok zaradi levo-desnih šantov.



Slika 2. Hollenhorstov plak pri pregledu očesnega ozadja je znak holesterolne embolizacije.

Ledvična ateroembolična bolezen se kaže z ledvično okvaro, ki je lahko akutna, subakutna ali kronična.

Akutna ledvična okvara se pojavi nekaj dni po predhodnem sprožilnem dogodku, npr. po interventnem angiografskem posegu. Predvidoma traja več kot 7 dni, kar jo loči od pogostejše kontrastne ledvične okvare.

Najpogostejša je subakutna ledvična okvara, ki se pojavi 6–8 tednov po sprožilnem dogodku ali še nekaj mesecev po njem, kar si lahko razlagamo z razvojem vnetja ob holesterolnem kristalu in posledični popolni zavori male žile. Lahko pa se neposredno po angiografskem posegu razpršijo holesterolni kristali iz aterosklerotičnega plaka v manjšem obsegu in povzročijo manjša območja ishemije, nato pa jim pozneje sledijo še dodatne »plohe« holesterolnih kristalov.

Najtežje spoznamo kronično ledvično bolezen zaradi holesterolnih embolizmov, ki poteka relativno tiho in po navadi ni povezana s predhodnim sprožilnim dogodkom (spontani holesterolni embolizmi). Taki bolniki imajo pogosto stenozo ledvičnih arterij in hudo arterijsko hipertenzijo.

V literaturi so opisani tudi primeri ateroembolične bolezni presajene ledvice. Diagnozo so postavili takoj po presaditvi ali več let po njej. Bolezen je lahko imela subklinični potek ali pa se je kazala z odpovedjo presajene ledvice.

Diagnoza

Najpreprostejša je postavitve diagnoze, če je prisotna triada kliničnih dogodkov: sprožilni dogodek, subakutna ledvična odpoved ter kožne spremembe. Kožne spremembe so lahko zelo subtilne in zato je potrebno skrbno opazovanje bolnika.

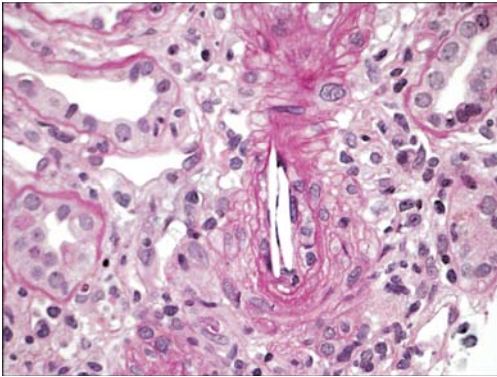
Bolniki z ateroembolično boleznijo imajo v laboratorijskih izvidih pogosto prisotne znake vnetja: povišano sedimentacijo, C-reaktivni protein, v diferencialni krvni sliki je pogosto prisotna eozinofilija. Pogosto je znižan komplement v krvi. Opisan je pojav protiteles ANCA, kar razlagajo z večjo izpostavljenostjo nevtrofilnih levkocitov ob predhodnem vnetju.

Pregled seča je lahko normalen, če so prisotne ishemične spremembe, brez vnetja, lahko pa je prisotna glomerulna ali tubulna proteinurija, eritrociturija, levkociturija in eozinofilurija (če je že razvito vnetje). Redko je možna tudi nefrotska proteinurija.

Prikaz holesterolnih kristalov na očesnem ozadju (Hollenhorstovi plaki) je ob sočasni ledvični okvari, ki je ne moremo pojasniti z drugimi vzroki, diagnostičen za ateroembolično ledvično bolezen (slika 2).

V 80% lahko diagnozo postavimo z biopsijo kožnih sprememb. Biopsija kože je varna tudi, če bolniki prejemajo antiagregacijsko terapijo. Opravimo lahko tudi biopsijo skeletne mišice ali črevesja.

Najzanesljivejše lahko diagnozo ateroembolične ledvične bolezni postavimo z dokazom holesterolnih kristalov v ledvičnem tkivu, pridobljenem z ledvično biopsijo (slika 3). V ledvicah se holesterolni kristali po navadi zasidrajo v arkuatnih arterijah, interlobularnih arterijah ali v aferentni arterioli glomerula. V vzorcu tkiva se vidijo prazne špranje v lumnu žile, saj se holesterolni kristali z obdelavo vzorca raztopijo (slika 3). Okoli holesterolnega kristala se lahko razvije vnetje, sprva se pojavijo nevtrofilni levkociti in eozinofili, ki jih pozneje zamenjajo mononuklearne celice in končno fibroza. Lahko najdemo tudi celice tujkovega tipa. Distalneje od mesta zapore se pojavijo ishemične spremembe, akutna tu-



Slika 3. Značilne špranje v obliki igle v drobni žili vzorca ledvičnega tkiva zaradi holesterolne embolizacije.

bulna nekroza, pri kroničnem poteku pa tubulointersticijska fibroza. Opisani so primeri fokalne glomerulne skleroze in membranskega glomerulonefritisa v sklopu ateroembolične ledvične bolezni. Tudi z ledvično biopsijo ateroembolične ledvične bolezni ne moremo vedno potrditi, saj holesterolni kristali ne prizadenejo vsega tkiva ledvice in so spremembe fokalne ter niso nujno prisotne v biopsijskem vzorcu. Zaradi večtirne antiagregacijske in antikoagulantne terapije ledvična biopsija velikokrat ni izvedljiva (npr. po predhodni koronarografiji in vstavitvi opornice v koronarno arterijo) in diagnozo postavimo z biopsijo kože ali s pregledom očesnega ozadja.

Z dokazom holesterolnih kristalov v biopsijskem vzorcu kože ali v drugih, za biopsijo dostopnejših organih, ali z dokazom holesterolnih kristalov na očesnem ozadju, lahko v primeru sočasne ledvične okvare sklepamo na ateroembolično ledvično bolezen.

Diferencialna diagnoza

V primeru več-organske prizadetosti moramo izključiti sistemske vezivno-tkivne bolezni, vaskulitise, bakterijski endokarditis in sistemske infekcijske bolezni (tuberkuloza).

Akutno ledvično okvaro zaradi holesterolnih embolizmov moramo razlikovati od kontrastne nefropatije in prerenalne akutne ledvične okvare.

Akutna ateroembolična ledvična okvara je dolgotrajnejša, bolniki lahko ostanejo trajno odvisni od dializnega zdravljenja.

Pri subakutnem poteku ledvične okvare in proliferativnem sedimentu seča moramo pomisliti na vaskulitise. V primeru eozinofilije in eozinofilurije je treba izključiti akutni intersticijski nefritis.

Diferencialno-diagnostično pri kronični ateroembolični ledvični bolezni pomislimo na hipertenzijsko okvaro ledvic in ishemično bolezen ledvic.

Kadar nekaj tednov po koronarografskem posegu zaradi holesterolnih embolizmov pride do ledvične okvare, se zaradi posledične hipervolemije in srčnega popuščanja razvije kardiorenalni sindrom tipa III. Velikokrat ledvično odpoved ravno obratno pripisujemo primarnemu srčnemu popuščanju (kardiorenalni sindrom tipa I). Ti dve stanji lahko razlikujemo že samo z analizo seča, saj je ta ob prerenalni ledvični odpovedi ob srčnem popuščanju normalen, ob holesterolnih embolizmih pa sta po navadi prisotni vsaj manjša proteinurija in eritrociturija.

Kadar se več tednov po angiografskem posegu pojavi srčno popuščanje, lahko z analizo seča ločimo med akutno intrinzično ledvično okvaro zaradi holesterolnih embolizmov in prerenalno akutno ledvično okvaro (normalen izvid seča).

Zdravljenje in preprečevanje

Specifičnega zdravljenja sistemske in ledvične ateroembolične bolezni ni. Opisano je izboljšanje ledvičnega delovanja po majhnih odmerkih metilprednizolona, aplikaciji iloprostu ter zdravljenju z LDL-aferezo. Primerov je malo, tako da algoritmov zdravljenja ni. Metilprednizolon se zdi smiselno uvesti ob povečanih kazalnikih vnetja. Velikokrat se sistemski znaki in ateroembolična ledvična bolezen vsaj do neke mere popravijo spontano oziroma ob simptomatskem zdravljenju.

Simptomatsko zdravljenje je hkrati sekundarna preventiva:

- predpišemo zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagonist receptorjev angiotenzina II (ARB),
- antilipemik, ki stabilizira aterosklerotični plak in deluje protivnetno,
- acetilsalicilna kislina.

Nujna je dobra ureditev krvnega tlaka in sladkorne bolezni in prenehanje kajenja. Pri starejših bolnikih z generalizirano aterosklerozo, če je le mogoče, odsvetujejo interventne posege na žilah.

Zaradi preventive ateroembolične ledvične bolezni svetujejo pri srčni kateterizaciji starejših bolnikov z generalizirano aterosklerozo brahialni pristop namesto femoralnega. S tem se izognejo manipulacijam s katetrom v predelu aorte. V primeru femoralnega pristopa

svetujejo menjanje kateterskih žic v aorti v predelu trebušne prepone in ne nižje, saj je v trebušnem predelu stopnja ateroskleroze največja.

Potek in prognoza

Prognoza ateroembolične bolezni je slaba. Smrtnost je 64–80 %, še posebno če so prizadeta prebavila in pljuča. Smrtnost je velika tudi zaradi srčno-žilnih zapletov ob generalizirani aterosklerozi. Pri 30 % bolnikov z akutno oziroma subakutno ateroembolično ledvično boleznijo nastopi končna ledvična odpoved. V redkih primerih se ledvično delovanje izboljša tudi po letu dializnega zdravljenja. Opisana je tudi uspešna presaditev ledvice pri bolniku z ateroembolično ledvično odpovedjo.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly Clinicopathological Exercises. Case 11-1996. A 69-year-old man with progressive renal failure and the abrupt onset of dyspnea. *N Engl J Med* 1996; 334: 973–9.
- Crosson JT, Modi KS, Vanikar A. Hystopathologic evaluation of atheroembolic renal disease (AERD). *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 534A.
- Elinav E, Chajek – Shaul T, Stern M. Improvement in cholesterol emboli syndrome after iloprost therapy. *BMJ* 2002; 324: 268–9.
- Greco BA, Dwyer JP, Lewis JB. Trombembolic renovascular disease. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. St. Louis: Elsevier Saunders; 2010. p. 260–9.
- Haqqie SS, Urizar RE, Singh J. Nephrotic – range proteinuria in renal atheroembolic disease: Report of four cases. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 493–501.
- Kaplan Pavlovčič S, Vizjak A, Vene N, Ferluga D. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in atheroembolic disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 3: 985–7.
- Meyrier A. Cholesterol crystal embolism: Diagnosis and treatment. *Kidney Int* 2006; 69: 1308–12.
- Mittal BV, Alexander MP, Rennke HG, Singh AK. Atheroembolic renal disease: A silent masquerader. *Kidney Int* 2008; 73: 126–30.
- Modi KS, Rao VK. Atheroembolic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1781–7.
- Polu KR, Wolf M. Needle in a haystack. *N Engl J Med* 2006; 354: 68–73.
- Scolari F, Ravani P, Pola SG et al. Predictors of Renal Patients Outcomes in Atheroembolic Renal Disease: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1584–90.
- Stabellini N, Rizzioli E, Trapassi MR et al. Renal cholesterol microembolism: is steroid therapy effective? *Nephron* 2000; 86: 239–40.



HIPERTENZIJSKA BOLEZEN LEDVIC

Jernej Pajek

Kateri dodatni bolezenski dejavniki pospešujejo razvoj hipertenzijske ledvične bolezni?

Naštejte mehanizme nastanka renoparenhimske arterijske hipertenzije!

Katere so klinične značilnosti, ki brez ledvične biopsije omogočajo postaviti dokaj zanesljivo diagnozo?

Katere so značilne patohistološke spremembe pri benigni hipertenzijski nefrosklerozi?

Za koliko moramo zmanjšati krvni tlak, da preprečimo napredovanje hipertenzijske ledvične bolezni?

Katera zdravila so najprej indicirana pri proteinurični obliki bolezni?

Na kaj moramo paziti pri predpisovanju zaviralcev reninsko-angiotenzinskega sistema?

Ali je dobro uporabljati kombinacije zaviralcev reninsko-angiotenzinskega sistema?

Katere okvare organov in simptome povzroči maligna arterijska hipertenzija?

Kako postavimo diagnozo maligne arterijske hipertenzije?

Kakšni so principi zgodnjega zdravljenja maligne arterijske hipertenzije?

Kakšna navodila moramo dati bolniku z maligno hipertenzijo po odpustu iz bolnišnice?

Hipertenzijska bolezen ledvic označuje ledvično okvaro, združeno s kronično ledvično boleznijo (KLB), ki nastane zaradi učinkov prevelikega krvnega tlaka. Zaradi dolgotrajne arterijske hipertenzije v ledvicah nastanejo sklerotične spremembe. Podobne spremembe nastanejo tudi zaradi staranja, le da so pri sočasni arterijski hipertenziji hujše, pa tudi zmanjševanje glomerulne filtracije je hitrejše, kot bi ga pričakovali zgolj zaradi staranja. Pri maligni arterijski hipertenziji so patohistološke spremembe še precej hujše. Prognoza neustrezno zdravljene bolezni je še vedno zelo slaba.

EPIDEMIOLOGIJA

Incidenca napredujoče KLB pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo ni velika, saj je arterijska hipertenzija pri večini blaga. Obstajajo ranljivejše skupine bolnikov z dodatnimi dejavniki tveganja za hitrejši nastanek končne ledvične odpovedi. Te skupine so:

- bolniki s slabo urejeno arterijsko hipertenzijo,
- bolniki s pridruženno drugo ledvično boleznijo (še posebno diabetično ledvično boleznijo),

- bolniki z večjo proteinurijo (nad 1 g na dan) in
- temnopolti ljudje.

Zanimivo klinično nasprotje je, da izolirana hipertenzivna ledvična bolezen napreduje zelo počasi, vendar pa je prav ta diagnoza navedena kot ena izmed pogostejših vzrokov končne ledvične odpovedi v nacionalnih registrih nadomestnega zdravljenja. V nekaterih opazovalnih raziskavah so poročali, da se je v petih letih koncentracija kreatinina klinično pomembno povečala le pri 1,4 % bolnikov. Ker je število bolnikov s povečanim krvnim tlakom zelo veliko, je seveda kljub majhnemu relativnemu deležu absolutno število teh bolnikov z napredujočo in končno ledvično boleznijo veliko. Žal narašča tudi pogostost bolezenskih dejavnikov, ki poslabšajo potek, predvsem debelosti in sladkorne bolezni. Verjetno je pri znatnem deležu bolnikov v ozadju tudi neka druga ledvična bolezen, saj pri relativno malo bolnikih opravijo ledvično biopsijo.

V Sloveniji je arterijska hipertenzija zavedena kot vzrok ledvične odpovedi pri 14 % bolnikov, ki začnejo z dializo. Med vsemi bolniki s KLB je delež tistih z izolirano hipertenzijsko ledvično okvaro manjši od 5 %.

Hipertenzijska bolezen ledvic napreduje počasi, če krvni tlak ni zelo neurejen.

Napovedni dejavniki hitrejšega slabšanja kronične ledvične bolezni so neurejen krvni tlak, večja proteinurija in temnopolta rasa.

Če se ledvično delovanje hitro slabša, moramo posumiti na drugo pridruženo ledvično bolezen.

PATOHISTOLOŠKE SPREMEMBE

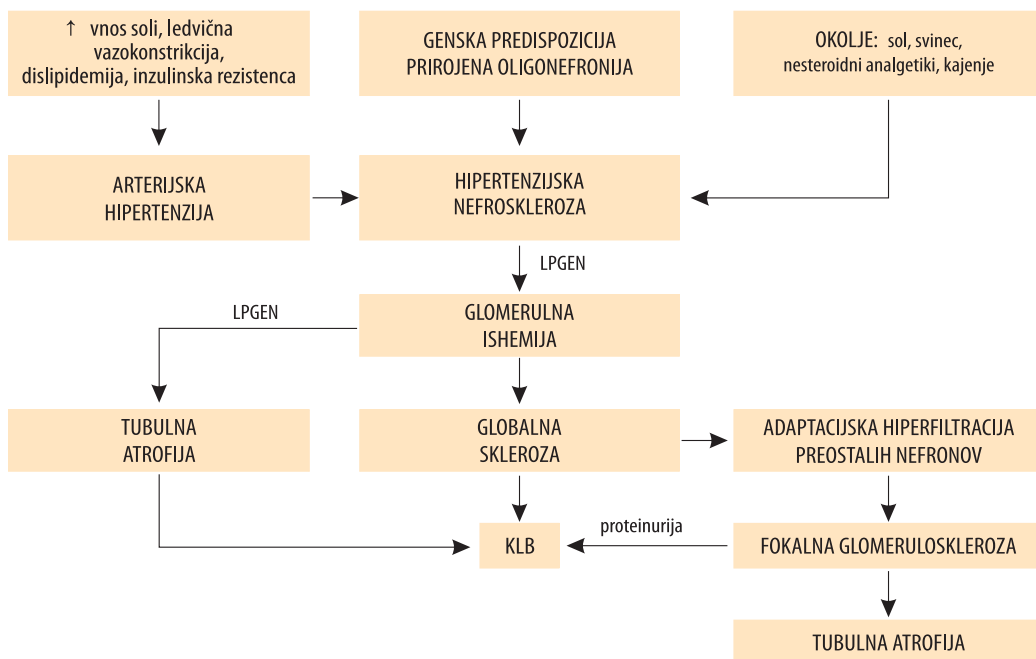
Patohistološke spremembe najdemo na žilah, v glomerulih, tubulih in intersticiju (slika 1). Žilne okvare prizadenejo arterije in arteriole. Značilna je hipertrofija medije, zadebelitev intime s hipertenzijo intimalnih miocitov in hialinoza. Hialinoza v stenah arteriol nastane zaradi odlaganja plazemskih beljakovin v poškodovanih žilnih stenah. Te spremembe ožijo lumen arterij in preglomerulnih arteriol. Posamezni glomeruli pri hipertenzijski bolezni ledvic kažejo globalno sklerozo, kar je odraz ishemije in pomeni izgubo

nefronov. Drugi glomeruli so lahko povečani (hipertrofirani), kar odraža povečano hemodinamsko in filtracijsko breme. Te spremembe vodijo v postopen nastanek fokalne (prizadene le posamezne glomerule) in segmentne glomeruloskleroze (v prizadetih glomerulih je sklerotičen le del kapilarnih zank). Taka okvara je klinično združena z večjo proteinurijo. Žilnim in glomerulnim spremembam se pridružujejo vnetne intersticijske spremembe z neenakomerno atrofijo tubulov in različno izraženo intersticijsko fibrozo.

PATOFIZIOLOŠKE SPREMEMBE

Mehanizmi ledvične okvare zaradi prevelikega krvnega tlaka

Prilagoditve preglomerulnih arteriol na povečan krvni tlak z oženjem svetline žil lahko povzroči premajhen pretok krvi in glomerulno ishemijo, ishemični kolaps glomerulnih zank in nazadnje globalno glomerulosklerozo. V distalnem ishemičnem povirju tega nefrona pride do atrofije tubula, intersticijskega vnetja in intersticijske



Okrajšave: LPGEN - ledvični predispozicijski gen, KLB - kronična ledvična bolezen

Slika 1. Nastanek hipertenzijske nefroskleroze (modificirano po Luke RG. *Nephrol Dial Transplant* 1999).

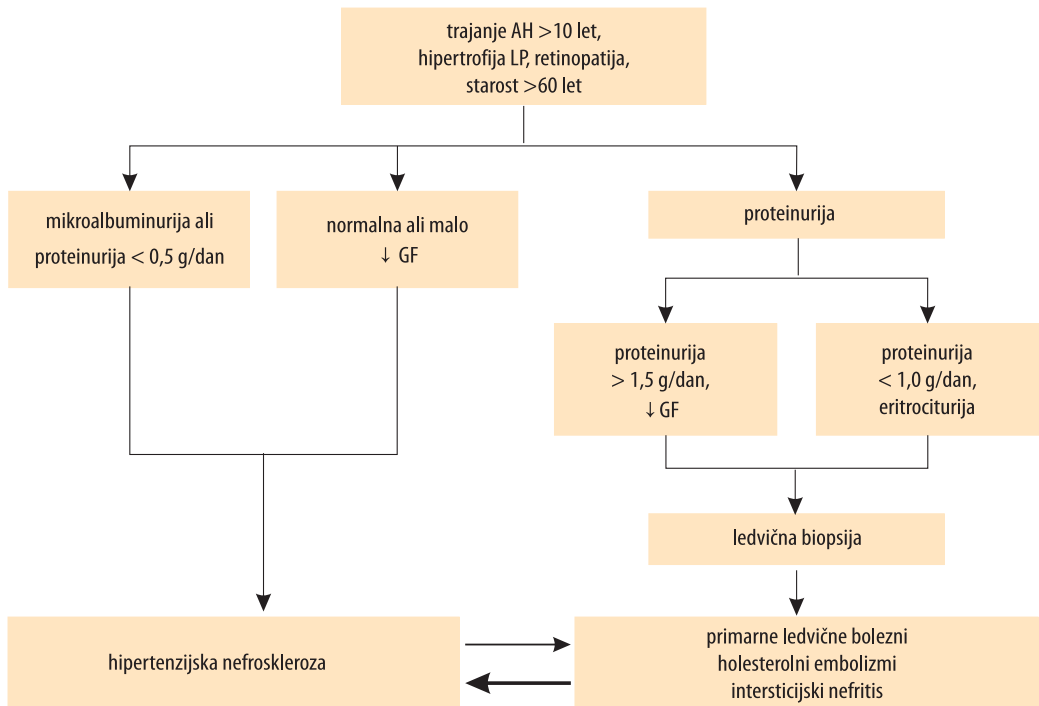
fibroze. Na izgubo dela nefronov se morajo drugi nefroni prilagoditi z glomerulno hipertrofijo in hiperfiltracijo, ki vodi v segmentno glomerulosklerozo. Do nje lahko pripelje tudi primarno nezadosten autoregulacijski odziv aferentne arteriole pri arterijski hipertenziji, ko se sistemski tlak prenese v glomerul. Glomerulna hipertenzija in hiperfiltracija namreč povzročata čezmerno obremenitev podocitov in njihov propad, pokanje kapilarnih zank, nastale vrzeli v filtracijski barieri pa prispevajo k večji proteinuriji, fibroplastičnemu odzivu mezangijskih celic in celjenju s segmentno brazgotino – segmentno glomerulosklerozo.

V to dogajanje se vpletajo dodatni bolezenski dejavniki. Najprej je treba omeniti genetski vpliv. Znano je, da imajo temnopolti bolniki z arterijsko hipertenzijo kar 8-krat večje tveganje za končno ledvično odpoved. To tveganje je pogojeno z dvema variantama gena za apolipoprotein 1 (APOL1), ki sta se ohranila, ker v Afriki predstavljata prednost pri okužbi s *Trypanosoma*

(akutna oblika spalne bolezni). Ti dve varianti gena APOL1 sta povezani z večjim tveganjem za nastanek in hitrejši potek hipertenzijske KLB, HIV-nefropatije in fokalne segmentne glomeruloskleroze pri Afroameričanih. Nekateri domnevajo, da variante v genu MYH9, ki se prav tako kot APOL1 nahaja na kromosomu 22, predstavljajo večje tveganje za diabetično in nediabetično KLB pri bolnikih evropskega izvora. Kako variante v teh genih prispevajo k ledvični okvari, še ni znano.

Dodatni bolezenski dejavniki, ki pospešujejo nastanek in progres hipertenzijske ledvične okvare, so:

- debelost: prispeva k hiperfiltraciji in slabše urejeni arterijski hipertenziji;
- prevelik vnos soli: poslabšuje arterijsko hipertenzijo in proteinurijo;
- škodljivi učinki nesteroidnih antirevmatikov, svinca in drugih snovi (npr. nefrotoksični antibiotiki, kontrastna sredstva, kokain);



Okrajšave: AH - arterijska hipertenzija, LP - levi prekat, GF - glomerulna filtracija

Slika 2. Diagnostični pristop k bolniku s kliničnim sumom na hipertenzijsko nefrosklerozo.

- slab socialno-ekonomski status, povezan s slabo prehrano matere med intrauterinim razvojem: majhna porodna teža, okvarjen razvoj ledvic, manjše število nefronov.

Hipotezo o nastanku hipertenzijske ledvične bolezni prikazuje slika 2.

Mehanizmi renoparenhimske arterijske hipertenzije

Poleg dejstva, da lahko arterijska hipertenzija sama povzroča ledvično okvaro in kronično ledvično bolezen, pa velja tudi obratno: ledvična bolezen (akutna ali kronična) povzroča arterijsko hipertenzijo. To je ena od najpogostejših sekundarnih oblik arterijske hipertenzije in jo imenujemo renoparenhimska arterijska hipertenzija. Mehanizmi njenega nastanka so:

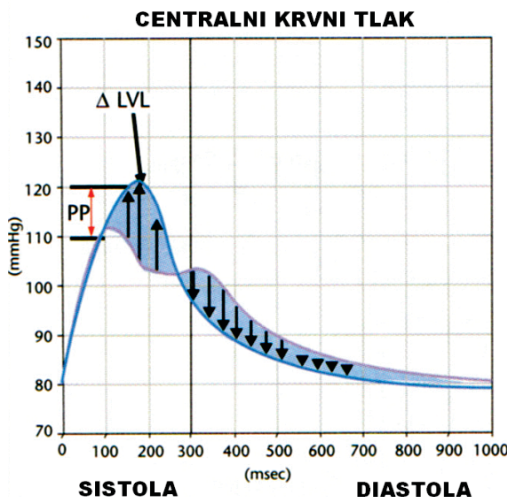
- pribitek soli in vode v telesu z nastankom hipervolemije, ki se stopnjuje z napredovanjem ledvične bolezni; pri bolnikih s KLB se s slabšanjem ledvičnega delovanja občutljivost na sol povečuje;
- aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron, vzroki so različni, eden je lahko sama is-

hemija določenih glomerulov zaradi preglomerulne fibroplastične zadebelitve arteriol;

- pri KLB je povečan tonus simpatičnega živčnega sistema. Signali, ki prožijo to neugodno bolezensko prilagoditev, lahko izvirajo iz samih ledvic, ki so okvarjene, se prenašajo po aferentnih ledvičnih živcih do vazomotoričnega centra in prožijo večjo simpatično aktivnost na centralnem nivoju. Centralno lahko povečuje aktivnost simpatičnega živčnega sistema tudi angiotenzin II;
- pri KLB je togost žil zaradi mediokalcinoze pogosta. Zaradi togih žil prihaja do hitrejšega pulznega vala, hitrejših odbojev zgodnjih delov tlačnega sistoličnega vala na razcepiščih arterij nazaj proti srcu, ki se nato seštevajo z anterogradnimi poznejšimi deli sistoličnega vala in skupaj ustvarjajo povečan centralni sistolični krvni tlak in manjši centralni diastolični krvni tlak. Posledice so večja poobremenitev srca, hujše spremembe možganskih in ledvičnih žil in manjša koronarna perfuzija (slika 3);
- pri KLB se kopiči asimetrični dimetil arginin (ADMA), ki je zaviralec sinteze dušikovega monoksida in povzroča povečanje krvnega tlaka.

Opisani mehanizmi so pomembni za razumevanje principov uspešnega zdravljenja arterijske hipertenzije pri KLB.

Če za večjo proteinurijo ni kriva druga ledvična bolezen, je pri hipertenzijski okvari ledvic zanj odgovorna segmentna glomeruloskleroza. Hitreje nastane pri debelih bolnikih. Med najpomembnejša mehanizma renoparenhimske hipertenzije spadata hipervolemija in hiperaktivnost simpatičnega živčnega sistema.



Slika 3. Shematski prikaz časovnega poteka pulznega vala v aorti. Z modro je prikazan vpliv togih žil in prehitro odbitih valov tlaka. Legenda: PP – povečanje pulznega tlaka zaradi seštevavanja s prehitro odbitim in nazaj prispelim valom tlaka, Δ LVL – označuje večjo obremenitev levega prekata.

KLINIČNA SLIKA IN POSTAVITEV DIAGNOZE

Značilna anamneza bolnika s hipertenzijsko ledvično boleznijo je dolgoletna prisotnost arterijske hipertenzije. Ključni klinični kazalniki, ki dovolj zanesljivo omogočajo postaviti diagnozo hipertenzijske ledvične bolezni, so:

- starejši bolnik (nad 60 let) z anamnezo arterijske hipertenzije več kot 10 let;
- zmanjšanje glomerulne filtracije, ki se je z leti počasi slabšala;
- v seču je blaga proteinurija, običajno manjša kot 1 g/dan, izvid pregleda sedimenta seča je normalen;
- pri ultrazvočnem pregledu ledvic so znaki kronične okvare z zvečanim rezistenčnim indeksom;
- pregled očesnega ozadja, EKG in ultrazvok srca pokažejo hipertenzivne okvare: hipertenzivno retinopatijo, hipertrofijo levega prekata;
- ni anamnestičnih, kliničnih, seroloških ali morfoloških znakov druge ledvične bolezni.

Pri bolnikih s tipično klinično sliko se po navadi ne odločamo za ledvično biopsijo.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Bolnika je treba vprašati o dolgoletnem uživanju analgetikov, še posebno kombiniranih analgetičnih preparatov, kar bi kazalo na možnost analgetične nefropatije. Pomembna je tudi anamneza uživanja določenih snovi, ki so strupene za ledvice (npr. kitajski tradicionalni zeliščni pripravki za hujšanje lahko vsebujejo strupeno aristolohično kislino, ki povzroča kronično tubulointersticijsko ledvično bolezen, ki je podobna balkanski nefropatiji).

Za dodatno uspešno ločevanje od drugih bolezni moramo poleg anamneze opraviti tri ključne preiskave: pregled seča, pregled očesnega ozadja in ultrazvočni pregled ledvic z znotraj ledvično doplersko preiskavo. Na osnovi značilnih ugotovitev lahko posumimo na prisotnost druge bolezni.

Če v seču najdemo večjo proteinurijo kot 1 gram na dan, še posebno če jo spremlja eritrociturija z dismorfnimi eritrociti ali eritrocitnimi cilindri, bodo potrebne dodatne serološke preiskave in ledvična biopsija. Pogosto bomo našli nefropatijo IgA ali drugo vrsto primarnega ali sekundarnega glomerulonefritisa.

Zmerna sterilna levkociturija prav tako zahteva dodatno opredelitev, saj je lahko znak aktivnega tubulointersticijskega nefritisa. Čeprav je za hi-

pertenzijsko ledvično bolezen značilna blaga proteinurija do 1 g na dan, je ta lahko v primeru razvoja sekundarne segmentne glomeruloskleroze tudi večja, vendar pa je to treba potrditi z ledvično biopsijo.

Če najdemo na očesnem ozadju krvavitve ali edem papile, bomo ob neurejeni arterijski hipertenziji postavili diagnozo maligne arterijske hipertenzije. Na očesnem ozadju lahko najdemo tudi holesterolne kristale in s tem postavimo diagnozo ateroembolične ledvične bolezni, h kateri so nagnjeni bolniki z razširjeno aterosklerozo. Po drugi strani pa anamneza aterosklerotičnega zapleta ali s tem skladni klinični znaki (npr. šum nad karotidno, ledvično ali femoralno arterijo pri bolniku z dejavniki tveganja za aterosklerozo) dopuščajo sum na ishemično bolezen ledvic in renovaskularno arterijsko hipertenzijo. Sum potrdi podatek o odporni arterijski hipertenziji, o nedavnem poslabšanju prej manj problematične arterijske hipertenzije, anamneza nenadno nastalega pljučnega edema brez vzročnega dejavnika, hitro slabšanje ledvičnega delovanja v zadnjem letu ali nekaj mesecih ob normalnem urinskem sedimentu. V tem primeru bo ustrezen naslednji korak ultrazvočni in doplerski pregled ledvic, kjer bomo morda našli izrazito asimetrijo v velikosti ledvic, tipične naplavitve abdominalne aorte v predelu izstopišč ledvičnih arterij ali znotrajledvične posredne doplerske znake stenoze ledvične arterije. Če je bolnik kandidat za interventni poseg, je utemeljena tudi dodatna slikovna diagnostika (glej poglavje o ishemični bolezni ledvic).

Pri vseh bolnikih z odporno arterijsko hipertenzijo moramo posumiti, da gre za sekundarno obliko arterijske hipertenzije. Med glavnimi boleznimi, ki jih moramo izključiti, sta primarni hiperaldosteronizem in že omenjeni renovaskularna in renoparenhimska arterijska hipertenzija. Pri čezmerno prehranjenem bolniku je pomembno pomisliti na možnost obstruktivne nočne apneje. Drugi redkejši vzroki so še Cushingov sindrom, primarni hiperparatiroidizem, feokromocitom, možganski tumor ter vpliv zdravlil.

Za hipertenzijsko ledvično okvaro je značilna dolgoletna anamneza arterijske hipertenzije, majhna proteinurija pod 1 g na dan in prisotnost hipertenzivne okvare mrežnice in srca. Ključne diagnostične preiskave so ocena ledvičnega delovanja, pregled seča, ultrazvočni pregled ledvic in srca ter pregled očesnega ozadja.

PROGNOZA

Napoved izida bolezni je možna s preprostimi, a dokaj zanesljivimi prognostičnimi dejavniki. Najprej velja, da trenutno ledvično delovanje napoveduje poznejše ledvično delovanje. To pomeni, da predstavlja manjša glomerulna filtracija večje tveganje za napredovanje bolezni do končne ledvične odpovedi. Pomembna negativna napovedna dejavnika tveganja sta tudi proteinurija nad 1 g na dan ter slabo urejen krvni tlak. Morebitna prisotnost sladkorne bolezni bistveno poslabša prognozo.

ZDRAVLJENJE

Nevarnost za napredovanje hipertenzijske ledvične bolezni je povezana z urejenostjo krvnega tlaka, zato je osnovni ukrep zdravljenje arterijske hipertenzije. Pri tem zdravljenju imamo na voljo moderne smernice o ciljnih vrednostih krvnega tlaka. Zdravnik se mora odločiti o izboru teh ukrepov in zdravil za ureditev krvnega tlaka. Dodatno moramo uporabljati tudi zdravljenja, ki spadajo v neimunološko obravnavo kronične ledvične bolezni in jih navajamo v posebnem poglavju v tej knjigi.

Ciljne vrednosti krvnega tlaka

Navedene ciljne vrednosti krvnega tlaka se našajajo na optimalno zmanjšanje tveganja za napredovanje KLB in srčno-žilne dogodke. To so splošna priporočila za urejanje arterijske hipertenzije pri KLB, vendar ni razloga, da jih ne bi uporabili tudi specifično za hipertenzijsko ledvično bolezen:

- pri bolnikih s KLB in arterijsko hipertenzijo svetujemo ciljni sistolični krvni tlak pod 140

mmHg in ciljni diastolični krvni tlak pod 90 mmHg.

- če je prisotna albuminurija ali proteinurija, je po smernicah KDIGO ciljni sistolični krvni tlak manjši od 130 mmHg in diastolični do 80 mmHg. Pri teh bolnikih svetujemo uporabo zaviralca angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagonist receptorjev angiotenzina II (ARB).

Ciljne vrednosti krvnega tlaka so natančno razložene tudi v poglavju o neimunološkem zdravljenju KLB.

Ukrepi za zmanjševanje krvnega tlaka

Nefarmakološki ukrepi. Na prvem mestu je treba poudariti nujne nefarmakološke ukrepe:

- uživanje do 5 g soli na dan,
- zmanjšanje čezmerne telesne teže v območje indeksa telesne mase 20–25 kg/m²,
- redna aerobna telesna aktivnost vsaj 30 minut 5-krat tedensko ter
- omejitev uživanja alkohola na največ dve enoti na dan za moške in eno enoto na dan za ženske.

Še posebno pomembna je omejitev soli, saj poleg neodvisnega učinka na zmanjšanje krvnega tlaka zmanjšuje proteinurijo in povečuje reno-protektivni učinek zaviralcev ACE.

Čeprav so nefarmakološki ukrepi lahko zelo učinkoviti, večina bolnikov ne zmore dovolj spremeniti življenjskega stila. Zato večina bolnikov potrebuje 2 ali več zdravil za ureditev krvnega tlaka. Za zmanjšanje števila potrebnih tablet so koristni dolgo delujoči in kombinirani preparati. Z izjemo uporabe zaviralcev ACE ali ARB pri bolnikih s proteinurično obliko KLB ni trdnih dokazov za preferenčni izbor katerega od drugih antihipertenzivnih zdravil pri KLB. V tem kontekstu označujemo kot proteinurično obliko KLB tisto, kjer je dnevna količina beljakovin v urinu večja kot 0,5–1 g. Vseeno moramo opozoriti na izkustveno in patofiziološko utemeljen nasvet za uporabo diuretikov, vsaj pri KLB stopnje 4 in 5. Ureditev krvnega tlaka je sicer pomembnejša od izbora specifičnih antihipertenzivnih zdravil. Večerno jemanje antihipertenzivov, ki poveča nočno zmanjšanje krvnega tlaka, zmanjša srčno-žilno tveganje pri populaciji z

esencialno arterijsko hipertenzijo. Ali je ta korist prisotna tudi pri specifični populaciji s hipertenzijsko boleznijo ledvic, še ni znano.

Zaviralci reninsko-angiotenzinskega sistema. Zaviralci ACE in ARB so koristna zdravila za zmanjšanje krvnega tlaka pri KLB in so posebno indicirani kot prvi izbor pri proteinurčni KLB zaradi hipertenzijske bolezni ledvic. Za obstoj pomembne razlike v učinkovitosti zmanjšanja proteinurije med zaviralci ACE in ARB ni dokazov. Učinkovitost teh zdravil pri proteinurčni bolezni še poveča omejevanje soli v prehrani in uporaba diuretikov. Dodatne specifične indikacije teh zdravil so srčno popuščanje, stanje po miokardnem infarktu ali možganski kapi in pri vseh bolnikih z velikim srčno-žilnim tveganjem za zaplete.

V nasprotju z ARB se veliko zaviralcev ACE izloča skozi ledvice in se lahko kopiči v telesu pri ledvični odpovedi. Če se pri zdravljenju z zaviralci ACE pojavi hiperkaliemija, lahko poleg uporabe diuretika, zmanjšanja vnosa kalija z dieto, korekcije presnovne acidoze in zmanjšanja odmerka zaviralca ACE pomislimo tudi na njegovo zamenjavo (prehod na fosinopril alitrandolapril, ki se deloma izločata skozi jetra).

Uporaba antagonistov aldosterona (spironolakton, eplerenon) je indicirana predvsem pri srčnem popuščanju, specifično pri hipertenzijski ledvični bolezni pa kot dodatek pri zdravljenju odporne arterijske hipertenzije in zmanjševanju proteinurije (kot dodatek k zaviralcu ACE ali ARB) (glej poglavje o neimunološkem zdravljenju KLB). Pri KLB je tako zdravljenje zelo zahtevno zaradi nevarnosti hiperkaliemije. Zahteva dobro sodelujočega bolnika, ki omejuje vnos kalija z dieto, razume pomen hkratne uporabe diuretikov zanke ali tiazidov, ki povečajo izplavljanje kalija, in zna prekiniti jemanje teh zdravil, ko pride do akutne bolezni s hipovolemijo (npr. driska, bruhanje, hujša okužba dihal, hipovolemija zaradi viskih zunanjih temperatur). Nujen je reden nadzor serumske koncentracije kalija. Če ti pogoji niso izpolnjeni, še posebno pri KLB stopnje 4 in 5, zdravljenje s spironolaktonom ali eplerenonom ni indicirano in ga odsvetujemo.

Neposredni reninski zaviralec aliskiren je dodatna možnost za zdravljenje arterijske hipertenzije. Je najmlajše zdravilo iz skupine zaviralcev reninsko-angiotenzinskega sistema, zato je na voljo malo dokazov o njegovi uporabi pri KLB in njegovo mesto v tem zdravljenju še ni jasno. Znano je, da hkratna uporaba ARB in aliskirena pri diabetikih poveča nevarnost stranskih učinkov, koristi pa ne prinaša. Zato odsvetujemo kombinacijo aliskirena z ARB oz. zaviralcem ACE. Odsvetujemo tudi kombinacijo zaviralca ACE in ARB, če ne gre za posebne indikacije pri proteinurčni obliki hipertenzijske ledvične bolezni.

Diuretiki. Slabše kot je delovanje ledvic, vse bolj pribitek soli in vode v telesu prispevata k arterijski hipertenziji. Poleg zaviralcev reninsko-angiotenzinskega sistema imajo zato diuretiki najpomembnejše mesto pri urejanju krvnega tlaka pri hipertenzijski ledvični bolezni, še posebno to velja pri napredovalih stopnjah KLB (stopnji 4 in 5). Čeprav pri napredovalih stopnjah KLB tiazidi in sorodni diuretiki distalnega tubula obdržijo nekaj antihipertenzivnega učinka, je treba zaradi boljšega izplavljanja soli, vode in kalija preiti na diuretike zanke. Še posebno je to pomembno pri bolniku z edemi. Pri začetnih stopnjah KLB so tiazidi in njim sorodni diuretiki (indapamid, klortalidon) dobro učinkoviti in jih večinoma uporabljamo pred diuretiki zanke. Njihova prednost je tudi v tem, da so pogosto vključeni v kombinirane preparate. Dodatne informacije o teh zdravilih so na voljo v posebnem poglavju o diuretikih v tej knjigi.

Blokatorji receptorjev beta. Blokatorji receptorjev beta so uporabna zdravila za zdravljenje arterijske hipertenzije pri KLB, vendar jih kot prva zdravila uporabljamo le pri posebnih indikacijah – pri srčnem popuščanju in po miokardnem infarktu. Pri teh stanjih dokazano zmanjšajo smrtnost. Bisoprolol in atenolol se kopičita pri KLB in prej povzročita bradikardijo kot karvedilol, metoprolol in propranolol, ki imajo drugačno farmakokinetiko.

Kalcijevi antagonisti. To je heterogena skupina zdravil. Dihidropiridinski kalcijevi antagonisti (amlodipin, nifedipin, lercanidipin, felodipin, la-

cidipin) so selektivnejši za gladke mišice žil, vendar povzročajo več oteklina spodnjih okončin. Nedihidropiridinski antagonisti kalcijevih kanalov (diltiazem, verapamil) imajo močnejši učinek na prevodni sistem srca, imajo negativni kronotropni in inotropni učinek. Kombinacije z blokatorji receptorjev beta so zato za nedihidropiridinske antagoniste kontraindicirane (verapamil) ali pa je potrebna velika previdnost (diltiazem). Za razliko od nekaterih dihidropiridinskih, ki dilatirajo predvsem aferentno arteriolo in zato lahko povečajo proteinurijo, imajo nedihidropiridinski kalcijevi antagonisti učinek na aferentno in eferentno arteriolo in zato zmanjšajo tlak v glomerulu in s tem potencialno tudi proteinurijo (glej poglavje o neimunološkem zdravljenju KLB).

Če bolnik ne prejema blokatorja receptorjev beta, je pri proteinurični KLB kot antihipertenziv dobro izbrati nedihidropiridinski antagonist kalcijevih kanalov. Če potrebujemo dodatni antihipertenziv in bolnik že prejema zaviralec ACE ali ARB in diuretik, je uporaba dihidropiridinskih kalcijevih zaviralcev tudi možna izbira. Ker je večina bolnikov s hipertenzijsko ledvično boleznijo brez pomembne proteinurije, je ta razlika med obema vrstama antagonistov kalcijevih kanalov manj pomembna.

Centralno delujoča antihipertenzijska zdravila. Predstavniki tega razreda zdravil (metildopa, klonidin in moksonidin) zmanjšajo aktivnost simpatičnega živčnega sistema in povzročajo vazodilatacijo. Ugodno je, da nimajo veliko interakcij z drugimi zdravili. Uporabljamo jih kot dodatna zdravila, predvsem pri odporni arterijski hipertenziji. Paziti je treba na stranske učinke, predvsem črevesne, vrtoglavico, utrujenost in glavobol. Moksonidina ne uporabljamo pri simptomatskem srčnem popuščanju ali bradikardiji (v eni od študij se je pri bolnikih s srčnim popuščanjem pojavila večja smrtnost). Posebna previdnost je potrebna pri starostnikih z napredovalo KLB, kjer je verjetnost stranskih učinkov največja.

Blokatorji receptorjev alfa. Prazosin, terazosin in doksazosin so najpogostejše uporabljena zdravila tega razreda. Delujejo vazodilatatorno.

Pri KLB jih uporabljamo kot dodatna zdravila, še posebno so ugodna pri moških s hiperplazijo prostate. Ker gre večinoma za starostnike, smo zaradi ortostatske hipotenzije, refleksne tahikardije in glavobola pri uvedbi posebno previdni in zdravljenje začnemo z majhnim odmerkom.

Neposredni vazodilatatorji. Predstavnika tega razreda sta hidralazin in minoksidil. Zdravila iz te skupine povzročajo neposredno vazodilatacijo žil z relaksacijo gladkih mišic žil. Kot peroralno zdravilo uporabljamo predvsem minoksidil, ki ga moramo kombinirati z blokatorji beta in diuretiki zanke, da omejimo stranske učinke (tahikardija, hipervolemija). Ta zdravila uporabljamo pri bolnikih z najodpornějšími oblikami arterijske hipertenzije za čim krajši čas.

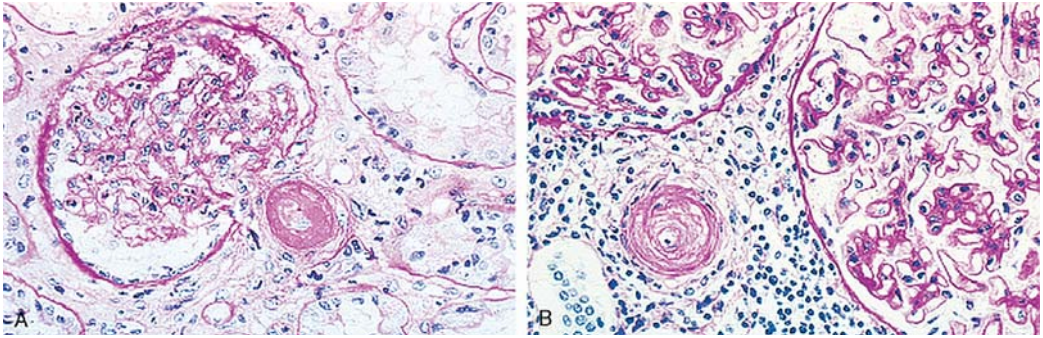
Osnovno zdravljenje hipertenzijske ledvične bolezni je zdravljenje arterijske hipertenzije. V praksi pogosto vidimo, da je največ neizkoriščenih terapevtskih možnosti na področju nefarmakoloških ukrepov. Zaviralci reninsko-angiotenzinskega sistema in diuretiki naj bodo prva izbira pri hipertenzijski ledvični bolezni.

OMEJITVE PRI ZMANJŠEVANJU KRVNEGA TLAKA

Zmanjšanje sistoličnega krvnega tlaka pod 120 mmHg ni priporočljivo. Še posebno je lahko problematično pri starostnikih in bolnikih s koronarno boleznijo, saj čezmerno zmanjšanje krvnega tlaka preveč zmanjša koronarni pretok krvi, ki poteka v diastoli. Redno je treba preverjati krvni tlak stoje, saj so predvsem starostniki in diabetiki nagnjeni k ortostatski hipotenziji in posledičnim padcem. V teh primerih zdravila predpisujemo glede na izmerjene vrednosti krvnega tlaka stoje.

MALIGNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Maligna arterijska hipertenzija je huda arterijska hipertenzija z mrežničnimi krvavitvami, eksudati in edemom papile optičnega živca ali brez nje. Klinično je združena s pojavom značilne



Slika 4. Maligna nefroangioskleroza. Levo - fibrinoidna nekroza arteriole ob glomerulu. Desno - hiperplastični arteriolitis.

ledvične okvare, ki jo imenujemo maligna nefroskleroza.

Patofiziološke spremembe

Maligna arterijska hipertenzija se pojavi pri hudem povečanju krvnega tlaka z vrednostmi diastoličnega krvnega tlaka nad 120–130 mmHg. Ključna bolezenska sprememba je odpoved žilne avtoregulacije ter neoviran prenos zelo povečanega sistemskega tlaka do arteriol in kapilar. Povečan krvni tlak poškoduje endotelij in v žilne stene se odlagajo sestavine plazme (fibrinoidni material). Insudacija materiala v žilne stene ter okvara endotelija spominjata na trombotične mikroangiopatije. Fibrin vdira v žilno steno, pojavi se fibrinoidna nekroza in svetline žil se ožijo. Značilen je hiperplastični arteriolitis s čebulnim svetlobno-mikroskopskim vzorcem (slika 4).

Oženje žil in mikrotromboze povzročajo ishemijo. Večina glomerulnih in tubulnih sprememb v ledvicah je posledica ishemije. Išemija je tudi vzrok za povečano sproščanje renina, arterijska hipertenzija postane hiperreninemična s sekundarnim hiperaldosteronizmom, zato ima lahko bolnik tudi hipokaliemijo in presnovno alkalozo, če ledvična bolezen še ni zelo napredovala. V možganih odpoved avtoregulacije povzroči možganski edem in klinično sliko hipertenzivne encefalopatije.

Maligna arterijska hipertenzija običajno nastane, ko vrednosti diastoličnega krvnega tlaka presežejo 120–130 mmHg. Zelo povečan krvni tlak poškoduje endotelij

žil, zato se pojavijo okvare, podobne trombotični mikroangiopatiji.

Posledice hudih okvar žil so ishemija glomerulov in hitro slabšanje ledvičnega delovanja, v možganih pa možganski edem in simptomi hipertenzivne encefalopatije.

Klinična slika

Maligna hipertenzija se najpogosteje pojavi pri bolniku z dolgotrajno arterijsko hipertenzijo (vsaj nekaj mesečno), najpogosteje po opustitvi zdravljenja. Dostikrat jo lahko srečamo tudi pri relativno mladih bolnikih, pri katerih je zaradi neprepoznanega in nezdravljenega glomerulonefritisa postopno napredovala renoparenhimska arterijska hipertenzija. Občasno so primarni razlogi tudi drugi vzroki sekundarne arterijske hipertenzije. Pri prej normotenzivnih bolnicah s preeklampsijo ali tistih z akutnim glomerulonefritsom, kjer se povečan krvni tlak hitreje razvije, lahko nastane hipertenzivna encefalopatija zaradi odpovedi avtoregulacije žil že pri manjših vrednostih krvnega tlaka (diastolični krvni tlak nad 100 mmHg). Tudi histološka slika maligne nefroskleroze se lahko razvije pri arterijski hipertenziji, ki še ni pospešena oziroma maligna.

Bolniki postanejo simptomatski s počasnim razvojem glavobola in klinično sliko hipertenzivne encefalopatije, ki se kaže kot slabost in bruhanje, motnje vida, nemir in zmedenost, nazadnje tudi krči in koma. Močno povečan krvni tlak je lahko združen s simptomi srčnega popuščanja in angio pectoris. Laboratorijsko lahko najdemo

zmanjšano glomerulno filtracijo, v primerjavi z vrednostmi izpred nekaj tednov ali mesecev pa lahko ugotovimo, da gre za hitro slabšanje ledvičnega delovanja. V seču po navadi najdemo nefrotsko proteinurijo in eritrociturijo. Prisotna je lahko tudi hipokaliemija in presnovna alkaloz. Pri napredovali okvari endotelija bomo našli tudi laboratorijske znake mikroangiopatske hemolitične anemije, ki napovedujejo tako hujšo ledvično okvaro in potrebo po dializnem zdravljenju kot tudi večjo možnost ledvičnega okrevanja.

Diagnoza

Napraviti moramo pregled očesnega ozadja. Diagnostična je najdba mrežničnih krvavitv in eksudatov. Arterijsko hipertenzijo s tema dvema najdbama sicer imenujemo tudi pospešena. Ker prognoza pri bolnikih s pospešeno hipertenzijo ni bistveno drugačna od tistih, ki imajo na očesnem ozadju viden edem papile, zadostujeta za diagnozo maligne arterijske hipertenzije tako najdba edema papile vidnega živca kot mrežnične krvavitve. Čeprav počasnejši nastanek glavobola in nevroloških sprememb pomaga ločiti klinično sliko od možganske kapi, je treba pri nevroloških simptomih napraviti CT glave in izključiti možgansko-žilni dogodek. MRI je koristen za potrditev diagnoze, saj lahko pokaže edem bele možganovine v parietalno-okcipitalnih regijah, kar imenujemo sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije.

Bolnik ima v EKG znake hipertrofije in obremenitve levega prekata. Pogosto bomo našli tudi znake srčne dekompenzacije.

Po sprejemu bolnika z maligno hipertenzijo, ledvično okvaro, proteinurijo in eritrociturijo se pogosto soočimo z vprašanjem, ali gre zgolj za posledice maligne nefroskleroze ali pa je v ozadju neka primarna ledvična bolezen. Pri tem nam pomagajo dobra anamneza in izvidi iz preteklosti, še posebno nekdanje vrednosti serumske koncentracije kreatinina z oceno glomerulne filtracije in laboratorijski izvidi seča. Pomaga tudi UZ pregled ledvic, kjer iščemo znake kronične okvare. Z UZ doplersko preiskavo poskušamo izključiti renovaskularno arterijsko hipertenzijo. V dvomljivih primerih se po navadi odločimo za

ledvično biopsijo, a šele potem, ko je krvni tlak urejen. Pomisliti moramo tudi na to, da lahko maligna hipertenzija zaplete praktično vse oblike sekundarne hipertenzije, razen koarktacije aorte.

Osnovna preiskava pri sumu na maligno hipertenzijo je pregled očesnega ozadja.

Če ima bolnik nevrološke simptome, je treba napraviti CT glave, da izključimo možgansko-žilni dogodek.

Pri bolnikih s patološkim izvidom seča načrtujemo po ureditvi krvnega tlaka še ledvično biopsijo.

Prognoza

Nezdravljena maligna arterijska hipertenzija je nevarna bolezen. Enoletno preživetje brez nadomestnega zdravljenja z dializo je približno 70%.

Zdravljenje

Bolnik mora biti sprejet v bolnišnico. Za simptomatske bolnike s hipertenzivno encefalopatijo velja, da je v začetni fazi zdravljenja v prvi uri cilj zmanjšati diastolični krvni tlak do vrednosti 100–110 mmHg. Začetno zmanjšanje krvnega tlaka naj ne presega 25 %. Razlog za to je premik ne samo zgornje, ampak tudi spodnje meje žilne avtoregulacije tlaka navzgor, zato lahko sprožimo ishemijo in hipoperfuzijo že pri precej večjih tlakih kot pri zdravem človeku.

Za začetno zdravljenje simptomatskih bolnikov uporabimo intravenska zdravila (npr. labetalol, enalaprilat, nitroprusid, fenoldopam) (tabela 1). Intravensko dajanje mora biti dobro hemodinamsko nadzorovano, da bi se izognili hipotenzijam. Oralno dajanje se pri simptomatskem bolniku na začetku ne priporoča, da ne bi nepovratno čezmerno zmanjšanje tlaka privedlo do ishemije organov. Po začetni fazi zdravljenja v prvih 2–6 urah nato postopno uvajamo peroralna zdravila in manjšamo krvni tlak v naslednjih dneh do normalnih oz. ciljnih vrednosti. Večinoma kot prvo zdravilo priporočajo kaptopril v majhnem odmerku 6,25–12,5 mg s preverjanjem odziva. Ob zdravljenju se lahko poslabša ledvi-

Tabela 1. Začetno odmerjanje intravenskih zdravil pri simptomatski maligni hipertenziji.

zdravilo	odmerjanje	kontraindikacije
labetalol	- začni z 20 mg i.v., - ponavljanje odmerka 20–40 mg na 10 minut po potrebi - alternativno: 2 mg/min i.v.	- sinusna bradikardija - AV-blok 2. in 3. stopnje - dekompenzirano srčno popuščanje - šok - astma
enalaprilat	- 0,625–1,25 mg i.v. na 6h - največ 5 mg i.v. na 6 ur	- anamneza angioedema - nosečnost - previdnost pri bilateralni stenozi ledvičnih arterij - hiperkaliemija - napredovala ledvična bolezen
nitroprusid	- začni z 0,3 µg/kg/min in titriraj do učinka - običajni odmerek 3–4 µg/kg/min - največ 10 µg/kg/min za 10 minut	- koarktacija aorte - arterio-venski šanti - hereditarne optične atrofije - srčno popuščanje z visokim minutnim volumnom - treba je nadzorovati raven tiocianata!
fenoldopam	- začni z 0,3 µg/kg/min in dviguj za 0,05–0,1 µg/kg/min na 15 minut - največ 1,6 µg/kg/min za največ za 48 ur	- previdnost pri glavkomu in zvečanem očesnem tlaku ali znotrajlobanjskem tlaku

čno delovanje in bolnik potrebuje nadomestno dializno zdravljenje. Včasih se nato žilne okvare dovolj dobro popravijo, da bolnik po nekaj mesecih dialize ne rabi več.

Kljub ureditvi krvnega tlaka imajo ti bolniki hude žilne okvare in so ogroženi zaradi koronarne in možgansko-žilne bolezni ter slabšanja ledvičnega delovanja. Zato je pomembno, da začetni bolnišnični obravnavi sledi obdobje okrevanja, ko mora bolnik še 2–3 mesece počivati. Nekateri po ureditvi krvnega tlaka svetujejo še daljši bolniški stalež 6–9 mesecev. V tem obdobju in tudi pozneje so nujne redne ambulantne kontrole ter dobra edukacija o spremembi življenjskega

sklega stila in nefarmakoloških antihipertenzivnih ukrepov.

Pri simptomih hipertenzivne encefalopatije z uporabo intravenskih zdravil v prvih urah zmanjšamo diastolični krvni tlak do 100–110 mmHg.

Izogibati se moramo hipotenzijam.

Tudi po ureditvi krvnega tlaka je prognoza resna, zato je po odpustu potrebno še večmesečno obdobje mirovanja s poudarkom na optimalni ureditvi krvnega tlaka v domačem okolju.

Ledvično delovanje se sčasoma lahko še izboljša.

V predhodni izdaji te knjige je bilo poglavje delo prof. dr. Staše Kaplan Pavlovčič, dr. med., svetnice, avtor se zahvaljuje za njen prispevek k sedanjí verziji poglavja.

PRIPOROČENA LITERATURA

Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004; 65: 1991–2002.

Buturovic J, Kandus A, Kapun S et al. Slovenian Renal Replacement Therapy Registry. Excerpts From the 2006 Annual Report. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 258–63.

Group KDIGO (KDIGO) BPW. KDIGO Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 337–414.

Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW SG. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 877–84.

Luke RG. Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence Essential hypertension is an important cause of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2271–8.

Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204–13.

Pollak MR, Genovese G, Friedman DJ. APOL1 and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypert* 2012; 21: 179–82.

Tobe SW, Clase CM, Gao P et al. Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk: results from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Circulation* 2011; 123: 1098–107.

Van den Born BJ, Honnebier UP, Koopmans RP van MG. Microangiopathic hemolysis and renal failure in malignant hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 246–51.

Vegter S, Perna A, Postma MJ, et al. Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol*: 2012; 23: 165–73.



CISTIČNE IN HEREDITARNE BOLEZNI



CISTIČNE BOLEZNI LEDVIC

Andreja Marn Pernat

Katera je najpogostejša cistična bolezen ledvic pri odraslih?
 Kakšne so ultrazvočne značilnosti benigne ciste?
 Kateri je najhujši zaplet pri pridobljeni cistični bolezni ledvic?
 Katera preiskava je diagnostična za potrditev medularno gobaste ledvice?
 Katera je najpogostejša policistična bolezen ledvic?
 Kateri so najpogostejši zapleti, ki jih lahko povzroči velika cista?

Ena tretjina ljudi, starejših od 50 let, ima ledvične ciste. Cista nastane v področju šibkega dela ledvičnega tubula, ki se razširi in napolni s tekočino. Razvoj ciste omogočijo proliferacija tubulnega epitelija, nenormalni tubulni ciliji in čezмерно izločanje tekočine. Ciste rastejo in odrivajo normalno ledvično tkivo, zato se ledvica na račun cist lahko zelo poveča. Čeprav gre v večini primerov za enostavne ciste, pa cistična bolezen ledvic lahko odraža različna stanja, ki se dedujejo ali so pridobljena. Pri večjih cistah pomislimo na pridobljene ciste, enostavne ciste in na avtosomno dominantno policistično bolezen ledvic, manjše ciste pa lahko predstavljajo avtosomno recesivno policistično bolezen ledvic, medularno cistično ledvično bolezen in juvenilno nefronoftizo ter medularno gobasto ledvico. Pri odraslih imajo cistične komponente tudi tumorji, kot sta cistični karcinom ledvičnih celic in ledvični angiomiolipom.

ETIOLOGIJA

Cistične bolezni ledvic so lahko pridobljene, prirojene ali podedovane. Razdelitev cističnih bolezni ledvic prikazuje tabela 1.

Enostavne ciste ledvic

Enostavne ciste so najpogostejše cistične spremembe v ledvicah. Število in velikost cist naraščata s starostjo, večinoma pa se nahajajo v ledvični skorji. Velike so 1–10 cm. Cista je lahko solitarna ali pa se razvija dve ali več cist. Pred

Tabela 1. Razdelitev cističnih bolezni ledvic glede na etiologijo.

nededne cistične bolezni ledvic
pridobljene ciste enostavne ciste ledvic pridobljena cistična ledvična bolezen - povezana s kronično ledvično boleznijo - povezana s hipokaliemijo prirojene cistične bolezni ledvic medularno gobasta ledvica (redko dedna) enostranska multicistična ledvična bolezen
dedne cistične bolezni ledvic
policistična bolezen ledvic avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic (ADPBL) - PBL tip 1 - PBL tip 2 avtosomno recesivna policistična bolezen ledvic (ARPBL) medularne cistične ledvične bolezni - družinska juvenilna nefronoftiza - medularna cistična bolezen ledvic ciste pri tuberozni sklerozi in pri sindromu von Hippel- Lindau

30. letom starosti so ciste redke, po 50. letu jih ima vsak drugi do tretji človek in so pogosto obojestranske.

Posamezne enostavne ciste po navadi ne delajo težav, niso klinično pomembne in ne zmanjšajo

ledvičnega delovanja. Če pa cista zraste na več kot 5 centimetrov, lahko povzroča občasno ali stalno bolečino (slika 1). Pritisk velike ciste na okolno ledvično tkivo povzroči arterijsko hipertenzijo prek aktivacije reninsko-angiotenzinskega sistema, lahko pa se pojavijo tudi ruptura in krvavitev v cisto, hematurija ali okužba v cisti in redkeje ledvični absces. Enostavna cista zelo redko povzroči zaporo v odtoku seča zaradi pritiska na votli sistem sečil.

Enostavne ciste pogosto naključno ugotovimo pri ultrazvočni preiskavi ledvic ali računalniški tomografiji. Večinoma imajo videz benigne ciste s tanko in gladko steno, ki je okrogla in dobro ločena od okolice s homogeno vodeno vsebino. Če teh značilnosti ni in je cista atipična oziroma so prisotne kalcinacije in pregrade v cisti, je potrebna računalniška tomografija brez intravenskega kontrasta in z njim, magnetnoresonančna preiskava ali celo perkutana punkcija ciste. Za malignom je sumljiva cista, ki se hitro veča. Poprečno povečevanje ciste je dobra 2 milimetra



Slika 1. Velika enostavna ledvična cista.

na leto. Če je cist veliko in so obojestransko, jih je težko ločiti od avtosomne dominantne polistične bolezni (družinska prizadetost, zelo povečane ledvice) ali od pridobljene cistične bolezni ledvic pri kronični ledvični bolezni oziroma kronični dializi, kjer so ledvice manjše ali normalno velike.

Enostavnih manjših cist ni treba zdraviti. Občasne bolečine blažimo z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili. Lažje krvavitve v cisto zaradi spontane rupture ali po udarcu v področje ciste zdravimo s počitkom in protibolečinskimi zdravili. Arterijsko hipertenzijo zdravimo v prvi vrsti z zaviralcem konvertaze ali antagonistom receptorjev angiotenzina II. Antibiotično zdravljenje okuženih cist je intravensko, običajno podaljšano. Izberemo tiste antibiotike, ki lažje prehajajo v cisto. Pri velikih cistah, ki povzročajo hujšo bolečino, arterijsko hipertenzijo, krvavitev ali okužbo, je potrebna perkutana izpraznitvena punkcija ciste ali kirurški poseg.

Enostavne ciste so pogosta najdba v normalnih ledvicah, še posebno po 50. letu starosti. Enostavnih cist ne zdravimo, pri ultrazvočno benignem videzu ciste nadaljnja diagnostika ni potrebna.

Pridobljena cistična bolezen ledvic

Pridobljena cistična bolezen je značilna za bolnike s kronično ledvično boleznijo ne glede na osnovno ledvično bolezen. Pogostost, število cist in njihova velikost naraščajo s trajanjem dializnega nadomestnega zdravljenja. Pred začetkom dialize jo ima ena desetina kroničnih ledvičnih bolnikov, po desetih letih dialize pa več kot 90 %. Značilna je prisotnost cist obojestransko, in sicer vsaj štirih cist na eno ledvico.

Čeprav natančen vzrok nastanka pridobljenih cist ni poznan, menijo, da kopičenje rastnih faktorjev in drugih stimulatornih snovi med uremijo sproži hiperplazijo tubulnih epitelnih celic in nastanek cist. Možno je tudi, da ciste rastejo zaradi obstrukcije ledvičnih tubulov s fibrozo in oksalatnimi kristali.

Klinično so pridobljene ciste navadno neme, lahko pa pride do rupture ciste z bolečino in krvavitvijo v cisto, v okolico ali hematurijo. Najhujši zaplet je razvoj ledvičnega adenokarcinoma v cistah, saj naj bi se pojavil kar v 5–25 %. Pogosto je obojestranski in metastazira v 15 %. Vsaj pri mlajših bolnikih na dolgoletnem dializnem zdravljenju ali če se ledvice povečajo oziroma se pojavita bolečina ali hematurija svetujejo redno letno sledenje z ultrazvočno preiskavo ali računalniško tomografijo.

Pridobljena cistična ledvična bolezen je povezana s kronično ledvično boleznijo in napreduje med dializnim nadomestnim zdravljenjem. V teh cistah se lahko razvije adenokarcinom, zato svetujejo letno sledenje z ultrazvočno preiskavo ali računalniško tomografijo vsaj pri mlajših bolnikih na dolgoletnem dializnem zdravljenju in v primeru novonastale bolečine ali hematurije.

Medularno gobasta ledvica

Za medularno gobasto ledvico so značilne do 8 milimetrov velike ciste v papilah, ki nastanejo večinoma obojestransko zaradi razvojne nenormalnosti zbiralc v ledvični sredici. Pogostost medularno gobaste ledvice ni natančno znana, pri natančnem pregledu intravenske urografije jo ugotovijo pri manj kot 1 % preiskovancev. Prisotna je pri približno vsakem petem bolniku s kalcijevimi sečnimi kamni. Bolezen je prirojena in je prisotna ob rojstvu. Večinoma ne najdemo družinske prizadetosti, le v redkih primerih so dokazali avtosomno dominantno dedovanje. Klinični potek je benignen, saj sama bolezen ne vodi v končno ledvično odpoved.

Bolniki z medularno gobasto ledvico pogosto nimajo težav in bolezni sploh ne prepoznamo. Lahko jo ugotovimo naključno pri intravenski urografiji zaradi drugega vzroka. Vodilna klinična znamenja so hematurija, sečni kamni in bakterijska okužba sečil. Zaradi motene reabsorpcije in acidifikacije prizadetih zbiralc pogosto spremljajo medularno gobasto ledvico hiperkalciorija, hiperurikozurija, hiperoksalaturija in hipocitratirija, kar vse vodi v tvorbo sečnih kamnov, ki



Slika 2. Intravenska urografija s tipičnim žarkastim kopičenjem kontrasta v ledvičnih papilah zaradi zastoja pretoka seča v razširjenih distalnih zbiralcih pri bolniku z medularno gobasto ledvico.

so pretežno iz kalcijevega fosfata (apatita) in kalcijevega oksalata. Sečni kamen sproži ledveno ali količno bolečino. Hematurija je lahko povezana s sečnimi kamni ali okužbo, lahko pa je edini simptom.

Značilne so kalcinacije ledvične sredice na pregledni sliki sečil in tomografiji, razvrščene žarkasto v papilah zaradi odlaganja apatita in kalcijevega oksalata v razširjena zbiralca. Diagnostična je intravenska urografija s tipičnim kopičenjem kontrasta v zbiralcih zaradi zastoja pretoka seča (slika 2). Težko jo je ločiti od avtosomno recesivne policistične bolezni ledvic, ki jo spremlja tudi jetrna prizadetost.

Preprečevati moramo nastanek sečnih kamnov in zdraviti bakterijsko okužbo sečil, saj lahko povzročita prehodno ali postopno kronično ledvično bolezen.

Medularno gobasto ledvico loči od drugih cističnih ledvičnih bolezni benigni klinični potek in je brezsimptomna, dokler se ne pojavijo zapleti, kot so sečni kamni, hematurija in bakterijska okužba sečil. Značilne so kalcinacije na pregledni sliki sečil in tipičen videz pri intravenski urografiji.

Enostranska multicistična ledvična bolezen

Približno pri enem na 1000–4000 živorojenih otrok se pojavi moten razvoj ene ledvice, katere oblika je zaradi številnih in različno velikih cističnih sprememb popolnoma razobličena in ne deluje. Druga delujoča ledvica ni prizadeta. Displastično ledvico pogosto prepoznajo že med prenatalno ultrazvočno preiskavo in je pogostejša pri fantkih.

Klinično jo ugotovimo kot tipno tumorsko maso v trebuhu. Povzroča bolečine in hematurijo. Če je prisotna zapora odtoka seča, se razvije pielonefritis. V primeru zapletov je potrebna kirurška odstranitev prizadete ledvice.

Multicistična bolezen ledvice je redka, enostranska in nastane zaradi motnje v razvoju ledvice, ki je cistično spremenjena in nedelujoča že ob rojstvu.

Policistična bolezen ledvic

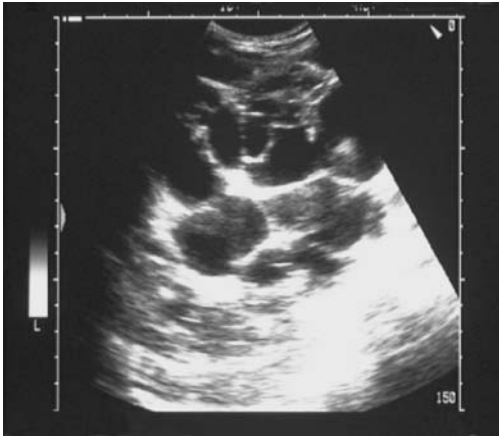
Policistična bolezen ledvic je najpogostejša med genetskimi cističnimi boleznimi, saj naj bi jo imelo dvanajst milijonov ljudi na svetu. Je četrti najpogostejši vzrok za kronično ledvično bolezen in predstavlja 10 % bolnikov na kroničnem dializnem nadomestnem zdravljenju. Ledvice se zelo povečajo zaradi številnih in različno velikih cist, ki se nahajajo v ledvični skorji in sredici. Bolezen se kaže v dveh oblikah. Večina ima avtosomno dominantno obliko.

Avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic (ADPBL). Značilno je nastajanje cist v obeh ledvicah in tudi v drugih organih, najpogostejše v jetrih in trebušni slinavki. Prizadene enega na 400–1000 živorojenih otrok in lahko

privede do končne ledvične odpovedi, najpogostejše med 40. in 60. letom starosti. Če ima eden od staršev ADPBL, ima vsak otrok 50 % verjetnost, da jo bo podedoval. Večina družin ima spremenjen gen na kratki ročici šestnajstega kromosoma (PBL tipa 1), preostale družine pa na dolgi ročici četrtega kromosoma (PBL tipa 2). V nekaj odstotkih se bolezen lahko pojavi na novo zaradi spontane mutacije. Omenjena gena kodirata nenormalni beljakovini v celični membrani policistin 1 in 2, kar vodi v nenormalno diferenciacijo epitelijskih tubulnih celic. Nastajajo fokalne cistične dilatacije tubulov. Po navadi je prizadetih manj kot 5 % tubulov, čeprav nosijo nenormalni genetski zapis vse celice. Bolezen se izrazi pri vseh nosilcih genske mutacije, pa čeprav pri nekaterih šele v osmem desetletju življenja.

Tvorba cist se lahko začne že v najzgodnejšem otroštvu, vendar je bolezen po navadi klinično dolgo brezsimptomna. Bolezen se najprej kaže z bolečino ledveno, občasno hematurijo, arterijsko hipertenzijo, okužbo sečil in ledvičnimi kamni. Približno pri polovici ledvično delovanje zaradi pritiska velikih cist na okolno ledvično tkivo začne upadati, a po navadi šele po 30. letu. Pri PBL tipa 1 je potek bolezni hitrejši. Ledvice se hitreje večajo, hipertenzija in končna ledvična odpoved se pojavita pri mlajših. Dializno nadomestno zdravljenje je pri PBL tipa 1 povprečno potrebno pri 54. letih, pri PBL tipa 2 pa po 70. letu. Policistični ledvici sta povečani in razokroženi zaradi številnih različno velikih cist po vsej ledvici (slika 3). Taka ledvica lahko doseže tudi 30–40 cm in tehta do pet kilogramov, zato je treba pred načrtovano presaditvijo napraviti nefrektomijo in narediti prostor za presajeno ledvico. Če velike ciste povzročajo stalne močne bolečine, jih poskušamo zmanjšati s perkutano aspiracijo in sklerozacijo ali celo s kirurško odstranitvijo.

Do nedavnega nismo poznali učinkovitega zdravljenja policistične bolezni ledvic. Z laboratorijskimi poskusi so ugotovili, da je za proliferacijo tubulnega epitelijskega potrebna aktivacija mTOR, vendar inhibicija le-tega s sirolimusom in everolimusom ni upočasnila rasti cist. Predklinične ra-



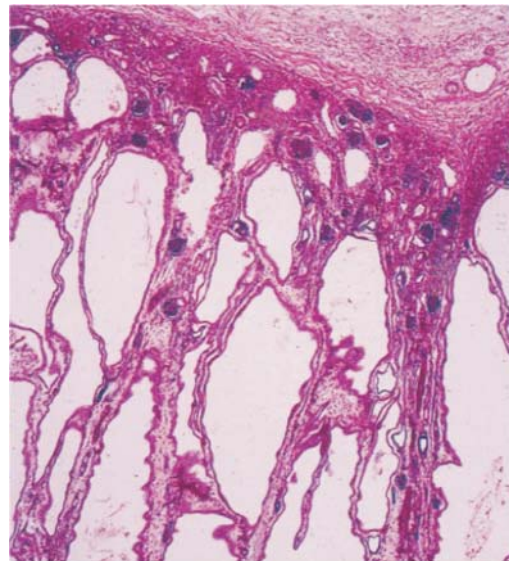
Slika 3. Ultrazvočna slika ledvice bolnika z avtosomno dominantno policistično ledvično boleznijo, kjer so vidne številne različno velike ciste.

ziskave so pokazale, da antagonisti vazopresinskih receptorjev V2, kot je tolvaptan, lahko inhibirajo rast cist in upočasnijo slabšanje ledvičnega delovanja. Pred kratkim so z multicentrično klinično raziskavo 3. faze na 1445 bolnikih z AD-PBL dokazali, da se je po treh letih zdravljenja s tolvaptanom dvakrat na dan celokupna prostornina ledvic bistveno manj povečala kot pri nezdravljenih bolnikih. Upočasnilo se je tudi slabšanje ledvičnega delovanja, manj pogosti so bili ledvična bolečina in drugi simptomi zaradi policističnih ledvic. Žal pa so bili prepogosti zapleti zaradi glavnega stranskega učinka izločanja proste vode in tudi hepatopatije, kar je vodilo v prekinitve jemanja tolvaptana v 23 %. Raziskovanje zdravila, ki bi upočasnilo rast cist, še naprej intenzivno poteka. Trenutno pa bolnikom s še dobrim ledvičnim delovanjem lahko le svetujemo, da dnevno zaužijejo dobre tri litre tekočine, kar zmanjša serumsko koncentracijo anti-diuretičnega hormona ali vazopresina in posledično morda le zavre rast ledvičnih cist.

Pri ADPBL so od zunajledvične prizadetosti najpogostejše jetrne ciste, ki naraščajo s starostjo. Lahko povzročijo bolečino, vendar ne jetrne odpovedi. Ciste so redkejša v trebušni slinavki, jajčniku, ščitnici, vranici, pljučih. Najnevarnejše so možganske anevrizme, ki spremljajo ADPBL v približno 15 %. Pri bolnikih s prisotno družinsko

anamnezo znotrajlobanjske krvavitve je potreben takojšen presejalni test z magnetnoresonančno angiografijo. Če je izvid negativen, ga je treba ponoviti vsakih pet let. Pogost je tudi prolaps mitralne zaklopke, redkejša so druge nenormalnosti srčnih zaklopk in aorte ter divertikli debelega črevesa in dimeljske ali trebušne kile.

Avtosomno recesivna policistična bolezen ledvic (ARPL). ARPL je vezana na šesti kromosom in nastane zaradi mutacije gena PKHD1. Ta veliki gen nosi zapis za fibrocistin-poliduktin, ki nadzoruje proliferacijo in sekrecijo epitelijskih celic ter tako razvoj ledvičnih tubulov in zbiralc ter žolčnih vodov v jetrih. Ledvični tubuli in zbiralca se zato cistično raztezajo v skorji in sredici obeh ledvic (slika 4). Pogostost heterozigotnih nosilcev je 1 na 70. Ker se deduje avtosomno recesivno, je bolezen redkejša in se pojavi pri enem na 6000–55000 živorojenih otrok. Če ima gen ARPL samo eden od staršev, otrok ne zbolí, če pa imata oba starša gen za ARPL, ima otrok 25 % verjetnost, da podeduje bolezen. Ena tretjina novorojenčkov umre zaradi hipoplastične prizadetosti pljuč in ledvične odpovedi. Izmed preživelih pa jih več kot polovica potrebuje dializo pred 20. letom sta-



Slika 4. Histološka slika avtosomne recesivne policistične ledvične bolezni z razširjenimi zbiralci, med katerimi so stisnjeni normalni glomeruli.

rosti. Pri otrocih je ARPBL vzrok za končno ledvično odpoved v 5 %.

Pri majhnih otrocih se najprej pojavita hipertenzija in zmanjšana koncentracijska sposobnost ledvic ter presnovna acidoza. Ledvično delovanje se hitro zmanjšuje. Pri starejših otrocih so ledvice manj prizadete in je v ospredju okvara jeter. Zaradi kongenitalne jetrne fibroze z zvišanim bilirubinom in jetrnimi encimi zgodaj nastaneta portalna hipertenzija z varicami želodca in požiralnika ter povečana vranica s posledično trombocitopenijo.

Ledvice so obojestransko povečane s številnimi žarkasto potekajočimi drobnimi cistami, ki se sčasoma večajo. Povečana so tudi jetra s cistami in dilatiranimi hepatičnimi vodi. Ultrazvočni pregled ledvic, lahko dopolnjen z računalniško tomografijo, je glavna diagnostična preiskava. Tipičen videz na intravenski urografiji so žarkaste črtice v sredici, kar predstavlja razširjena zbiralca.

Pri lažji otroški obliki ledvične bolezni zdravimo otekanje in hipertenzijo predvsem z diuretikom zanke, zmanjšanim vnosom soli in zaviralci konvertaze ali antagonisti receptorjev angiotenzina II. Končno ledvično odpoved zdravimo z dializo, lahko tudi s presaditvijo ledvice. Zaradi fibrozirajoče jetrne bolezni je možna presaditev jeter, zaradi hipersplenizma pa splenektomija.

Policistična ledvična bolezen je najpogostejša genetska cistična bolezen ledvic in predstavlja skoraj 10 % bolnikov na kronični dializi. Večina ima avtosomno dominantno obliko, ki se klinično izrazi v odraslem obdobju. Avtosomno recesivna oblika pa pogosto že v otroštvu privede do končne ledvične odpovedi in lahko prizadene brate in sestre, nikoli pa staršev.

Medularne cistične bolezni ledvic

Družinska juvenilna nefronoftiza in medularna cistična ledvična bolezen sta dedni bolezni z značilnimi številnimi majhnimi cistami v notranji ledvični sredici in na meji sredice z ledvično skorjo. Etiopatogeneza ni razjasnjena, morda gre

za segmentno antigensko nenormalnost bazalne membrane distalnih tubulov, ki vodi v tvorbo cist in difuzno tubulointersticijsko sklerozo. Od drugih cističnih bolezni ledvic se razlikujeta po zmanjšanih ledvicah in naglim prehodom v končno ledvično odpoved. Nefronoftizo ima 50 % bolnikov, nefronoftizo z displazijo mrežnice 15 %, medularno cistično ledvično bolezen 20 % in sporadično obliko bolezni preostalih 15 % bolnikov, pri katerih ni družinske prizadetosti.

Družinska juvenilna nefronoftiza. Deduje se avtosomno recesivno z dokazano genetsko okvaro na drugem kromosomu in se klinično predstavi v otroštvu ali zgodnji adolescenci. Prvi bolezenski znak je nefrogeni diabetes insipidus s posledično poliurijo in polidipsijo zaradi čezmernega izgubljanja soli s sečem, kar lahko privede do hiponatriemične izsušitve. Ko bolezen napreduje, se pojavijo zadrževanje soli in vode ter arterijska hipertenzija. Značilni sta huda slabokrvnost in osteodistrofija, zato sta rast in razvoj teh otrok zavrta. Ledvično odpovedovanje hitro napreduje, tako da je nadomestno dializno zdravljenje potrebno povprečno po 3–4 letih od odkritja bolezni. Ledvično bolezen lahko spremlja displazija mrežnice s slepoto.

Medularna cistična ledvična bolezen. Deduje se avtosomno dominantno, klinično se bolezen odkrije pozneje, najpogosteje do 30. leta starosti, ter poteka blažje kot juvenilna nefronoftiza.

Na obe bolezni moramo pomisliti predvsem pri kronični ledvični bolezni v otroštvu, še posebno če je družinska. Ker so ciste na začetku zelo majhne, je ultrazvočna in radiološka postavitev diagnoze težavna. Od drugih kroničnih ledvičnih bolezni z zmanjšanimi in atrofičnimi ledvicami ju lahko ločimo le z ledvično biopsijo.

Medularne cistične bolezni ali nefronoftize ne znamo zdraviti. V začetnem obdobju je potrebna slana hrana z dovolj tekočine, kar lahko ledvično delovanje prehodno izboljša. Kronično ledvično bolezen zdravimo simptomatsko, končno odpoved pa z dializo in presaditvijo ledvice.

Tabela 2. Klinične značilnosti najpogostejših cističnih bolezni ledvic.

bolezen	velikost ledvic	velikost cist	nahajanje cist	jetra
enostavne ledvične ciste	normalna	različno velike (nekaj mm – 10 cm)	povsod	normalna
pridobljena cistična bolezen	večinoma zmanjšana, včasih večja	0,5 cm – 2 cm	povsod	normalna
medularna gobasta ledvica	normalna ali blago povečana	nekaj mm	pred čašicami	normalna
ADPBL	povečana	različno velike (mm – 10 cm)	povsod	ciste (večinoma)
ARPBL	povečana	nekaj mm, naraščajo s starostjo	povsod	kongenitalna fibroza jeter
nefronoftiza	zmanjšana	nekaj mm – 2 cm	sredica	normalna

Okrajšave: ADPBL – avtosomna dominantna policistična bolezen ledvic, ARPBL – avtosomna recesivna policistična bolezen ledvic

Pri juvenilni nefronoftizi in medularni cistični bolezni so ledvice zmanjšane. Ledvično delovanje se hitro slabša, kar vodi v končno ledvično odpoved že v otroštvu ali do zgodnjega odraslega obdobja. Značilni so poliurija, polidipsija in hiponatriemična izsušitev zaradi izgubljanja soli in vode.

POSTAVITEV DIAGNOZE

Klinične značilnosti najpogostejših cističnih bolezni ledvic so prikazane v tabeli 2. Značilnosti

cističnih ledvičnih bolezni, ki jih vidimo s slikovnimi preiskovalnimi metodami, kot so ultrazvočna preiskava, računalniška tomografija in magnetna resonanca, nam ob poznani družinski anamnezi in kliničnem pregledu večinoma zadoščajo za postavitve diagnoze. Pri kalcinacijah je kot dodatna preiskava pomembna intravenska urografija. Le v redkih primerih je potrebna ledvična biopsija. Genetsko testiranje izvajamo, ko so slikovne metode negativne, a je diagnoza zaželeni zaradi kakšnega drugega vzroka, npr. pred morebitnim darovanjem žive ledvice ali genetskega svetovanja pred zanositvijo.

PRIPOROČENA LITERATURA

Grantham JJ, Winkhofer F. Cystic diseases of the kidney. In: Brenner BM, ed. Brenner and Rector's The kidney. 9th ed. Philadelphia: Saunders, 2012. p. 1626–67.

Marn Pernat A. Bolezni ledvic: Cistične bolezni ledvic. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M, eds. Interna medicina. Ljubljana: Littera picta, 2011. p. 1149–54.

Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive clinical nephrology. 4th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2010. p. 529–42.

Torres VE, Chapman AB, Devuyst O et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Eng J Med 2012; 367: 2407–18.

Guay-Woodford LM. Other cystic diseases. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive clinical nephrology. 4th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2010. p. 543–59.



ALPORTOV SINDROM IN BOLEZEN TANKE GLOMERULNE BAZALNE MEMBRANE

Željka Večerić Haler

Kako pogost vzrok končne ledvične odpovedi je Alportov sindrom?

Katere oblike Alportovega sindroma poznamo glede na način dedovanja?

Kakšen je mehanizem nastanka okvare bazalnih membran pri Alportovem sindromu?

Kateri so tarčni organi, ki jih bolezen prizadane?

Kako dokončno potrdimo Alportov sindrom?

Kako si razlagamo pojav protiteles proti glomerulni bazalni membrani (anti-GBM) po presaditvi ledvice bolniku s končno ledvično odpovedjo zaradi Alportovega sindroma?

Kaj je bolezen tanke glomerulne bazalne membrane?

V čem se bolezen tanke glomerulne bazalne membrane razlikuje od Alportovega sindroma?

Bazalne membrane so sestavljene iz mreže več gradnikov, med njimi kolagena tipa IV, laminina, nidogena ter sulfatnih proteoglikanov, ki s svojimi morfološkimi značilnostmi določajo usodo na njej ležečih epitelijskih celic, polarizacijo submembranskih struktur ter postavitev celičnih receptorjev in prenašalcev. Alportov sindrom in bolezen tanke glomerulne bazalne membrane (GBM) sta genetsko heterogeni bolezni, ki ju združujejo strukturne nenormalnosti GBM. Obe bolezni se značilno kažeta s klinično sliko hematurije, pri Alportovem sindromu pa tudi stopnjujoče se proteinurije in postopnim slabšanjem ledvičnega delovanja. Bolniki z Alportovim sindromom imajo pogosto tudi sistemsko prizadetost, ki je pri bolezni tanke GBM ne vidimo.

Alportov sindrom in bolezen tanke bazalne membrane se značilno kažeta s sliko mikrohematurije.

ALPORTOV SINDROM

Patogeneza in genetsko ozadje

Alportov sindrom je leta 1927 prvič opisal Cecil A. Alport, ki je povezal v sindrom do tedaj domnevno povezani bolezni, družinsko uremijo in

naglušnost. Bolezen je vzrok za končno ledvično odpoved (KOL) pri 0,3–2,3 % bolnikov. Danes vemo, da gre za genetsko izjemno heterogeno dedno bolezen z mutacijami v genih, ki kodirajo verige $\alpha 3$, $\alpha 4$ in $\alpha 5$ kolagena tipa IV s posledičnimi spremembami bazalnih membran glomerulov, notranjega ušesa in očesa.

Kolagen tipa IV pripada družini vsaj 25 kolagenskih proteinov, ki so nasledek genov, izraženih v parih na treh kromosomih. Geni za COL4A1 in COL4A2 na kromosomu 13 kodirajo kolagenske verige $\alpha 1$ in $\alpha 2$, geni COL4A3 in COL4A4 na kromosomu 2 kodirajo verige $\alpha 3$ in $\alpha 4$, geni COL4A5 in COL4A6 na kromosomu X kodirajo verige $\alpha 5$ in $\alpha 6$. Molekula kolagena IV je sestavljena iz treh verig α , ki tvorijo trojni heliks. Vsaka veriga je iz kolagenske in karboksi-terminalne nekolagenske domene. Verige kolagena IV se izbirno izražajo na celičnih membranah, kar odreja lokacijo bolezni in klinično sliko. Verigi $\alpha 1$ in $\alpha 2$ sta prisotni v vseh bazalnih membranah. Verigi $\alpha 3$ in $\alpha 4$ sta sestavna dela glomerulne bazalne membrane, Bowmanove kapsule, distalnega tubula, notranjega ušesa in očesa. Verigo $\alpha 5$ najdemo tudi v epidermalni bazalni membrani. Mutacije kolagenskih verig $\alpha 3$ – $\alpha 5$ onemogočajo normalno zvijanje in sestavljanje kolagenske molekule, okvarjene monomere pa

se hitro razgradijo. Čeprav izguba kolagenskih verig sama po sebi ni kritična za glomerulogenez, spodbuja povečano ekspresijo drugih verig, kot sta $\alpha 1$ in $\alpha 2$ (onemogočen je normalni razvojni preklap iz tripletov $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ v triplete $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$), in sčasoma privede do glomeruloskleroze.

V približno 85 % primerov imajo bolniki z Alportovim sindromom mutacijo gena COL4A5 na kromosomu X in posledično okvaro kolagenske verige $\alpha 5$. Pri moških, ki imajo samo eno kopijo kromosoma X, se razvije progresivna ledvična okvara, ki vodi v končno ledvično odpoved (KOL) pred štiridesetim letom starosti. Pri ženskah, ki so heterozigotne za mutacijo – imajo dve kopiji kromosoma X, mutacija ene kopije COL4A5 povzroči lažjo obliko bolezni, ki običajno poteka s spremembami seča (v 95 % je prisotna hematurija z blago proteinurijo ali brez nje). Večina bolnikov iz te skupine ima pozitivno družinsko anamnezo v pogledu Alportovega sindroma, 10–15 % mutacij gena COL4A5 pa se pojavlja na novo. V preostalih primerih bolnikov z Alportovim sindromom gre za avtosomno recisivno, redko tudi avtosomno dominantno mu-

tacije lokusov COL4A3 in COL4A4 na kromosomu 2. V nasprotju z X-vezanim Alportovim sindromom v primeru avtosomnega dedovanja ne opazimo razlike v klinični sliki glede na spol. Avtosomno dominantna bolezen je običajno blaga in ne povzroči KOL, medtem ko je avtosomno recisivna oblika Alportovega sindroma progresivna nefropatija, ki pri obeh spolih običajno privede do KOL že pred 30. letom starosti. Klasifikacija Alportovega sindroma glede na genetsko ozadje je prikazana v tabeli 1.

Klinična slika

Večina bolnikov z Alportovim sindromom ima trajno mikrohematurijo, ki se pojavi že ob rojstvu ali kmalu po njem. Hematurija je lahko tudi samo občasna. Pri okoli dveh tretjinah bolnikov se zlasti v mladostniškem obdobju pojavljajo epizode makrohemauije, značilno v nekajdnevnem zamiku po okužbi zgornjih dihal ali fizični aktivnosti. Proteinurija se navadno pojavi v odrasli dobi, s starostjo se postopoma povečuje ter pri mnogih preide v nefrotski sindrom. Arterijska hipertenzija je značilna v kasnejšem obdobju, ko so razviti tudi drugi znaki KLB.

Tabela 1. Molekularno genetska razdelitev Alportovega sindroma.

način dedovanja	mutirani gen	značilnosti
X-vezani Alportov sindrom	COL4A5	Najpogostejši (do 85 % bolnikov). Fenotip je v sorazmerju z resnostjo mutacije. Pri vseh moških napreduje do končne odpovedi ledvic do 30. leta starosti, vsi postanejo naglušni. Eritrociturija je prisotna pri 95 % žensk prenašalk, napredovanje do končne ledvične odpovedi v višji starosti (30 % do 60. leta starosti). Pozitivna družinska anamneza.
avtosomno recisivni Alportov sindrom	COL4A3 COL4A4	Klinična slika je huda in neodvisna od spola. Večina napreduje do končne odpovedi ledvic do 30. leta starosti. Anamneza eritrociturije je pogosta pri obeh starših, pogosta konsangvinost.
avtosomno dominantni Alportov sindrom	COL4A3 COL4A4	Redek. Klinična slika je blažja (pogosto le asimptomatska hematurija). Končna odpoved ledvic je redka.
Alportov sindrom z difuzno leiomiomatozo	COL4A5 + COL4A6	Prisotnost leiomiomatoze, zlasti genitalne pri ženskem spolu. Pojav ponavljajočega se bronhitisa, katarakte, disfagije, kašlja že v otroštvu. Pogosto negativna družinska anamneza.
Alportov sindrom z mentalno retardacijo	COL4A5	Mentalna retardacija in nefritis. Hipoplazija osrednjega dela obraza. Eliptocitoza v krvnem razmazu. Pogosto negativna družinska anamneza.

Načelno so vsi opisani klinični znaki v večji meri izraženi pri moškem spolu, ko gre za dedovanje prek X kromosoma ter enakomerno po spolih, ko gre za druge oblike dedovanja.

Pri vseh moških z na kromosom X-vezanim Alportovim sindromom je KOL neizogibna. Verjetnost za njen nastop do 30. leta starosti je pri moških 70 %. Razlike v kronologiji nastanka so pogojene s tipom mutacije gena za kolagensko verigo. Pri bolnikih z »nonsense« in »missense« mutacijami, preklapi bralnega okvirja ali večjimi delecijami nastopita huda ledvična okvara in senzorinevralna naglušnost do 30. leta starosti. Pri bolnikih z mutacijami, kot so zamenjave glicina v kolagenski verigi ali preskok eksona, se bolezen izrazi po 30. letu starosti, naglušnost pa je običajno blaga. Pred kratkim je bilo prikazano, da tudi ženske z X-vezanim Alportovim sindromom napredujejo v KOL. Do 60. leta starosti je nastop KOL opisan pri kar 30 % žensk oziroma v 40 % do 80. leta starosti. Makrohematurija, nefrotski sindrom, difuzna zadebelitev GBM, opazna pod elektronskim mikroskopom, kakor tudi senzorinevralna naglušnost in anteriorni lentikonus so vsi prepoznani kot neugodni prognostični dejavniki za nastop KOL. Oba spola z avtosomno recesivno podedovanim Alportovim sindromom razvijeta naglušnost in KOL do 30. leta starosti, bolniki z avtosomno dominantno boleznijo imajo blažji in počasnejši klinični potek do nastopa KOL.

Za Alportov sindrom je značilna tudi senzorinevralna izguba sluha, ki jo ugotovimo pri večini moških in približno tretjini žensk. Naglušnost se pojavi šele v poznem otroštvu, nekoliko kasneje in v blažji obliki pri ženskah. Napredovanje izgube sluha v grobem sledi napredovanju ledvične bolezni. Na začetku zasledimo izgubo sluha le v območju visokih frekvenc (2000-8000 Hz), kasneje se okvara sluha razširi tudi v druga frekvenčna območja.

Prizadetost oči se pojavi pri 40 % moških in 15 % žensk z X-vezanim in avtosomno recesivnim Alportovim sindromom. Značilne spremembe na očeh so anteriorni lentikonus, makulopatija s pojavom belkasto-rumenkastih točk in granulacij na področju makule in posteriorna polimorf-

na kornealna distrofija, ki nastopi kot posledek okvare Descemetove membrane. Anteriorni lentikonus (protruzija centralnega dela leče v obliki konusa) je patognomonični pojav pri Alportovem sindromu. Razvije se postopoma, skoraj izključno pri dečkih. Ob prisotnem sprednjem lentikonusu so vedno opazne tudi spremembe na mrežnici.

Pri približno 30 prizadetih družinah je bila opisana tudi leiomiomatoza požiralnika in traheobronhialnega sistema, pojavljajo se lahko tudi genitalni leiomiomi ter subkapsularna katarakta. Vsi prizadeti bolniki imajo mutacijo lokusov COL4A5 in COL4A6.

V nekaj družinah so bile opisane tudi nenormalnosti trombocitov, ki so lahko asimptomatske ali se kažejo s klinično sliko nagnjenosti h krvavitvam. Danes sta poznani dve obliki Alportovega sindroma, opisani kot Fechtnerjev in Epsteinov sindrom, ki združujeta makrotrombocitopenijo, nefritis, senzorinevralno naglušnost, pojav katarakte, slednji pa tudi polimorfonuklearne trombocitne inkluzije.

Otroci z Alportovim sindromom imajo običajno normalen psihomotorični razvoj. V literaturi zasledimo zelo redek sindrom, imenovan Alportov sindrom in mentalna retardacija z delecijo na kromosomu Xq22.3.

Alportov sindrom se kaže s hematurijo že od rojstva, proteinurija se pojavi v odrasli dobi, arterijska hipertenzija pa se pojavi šele v poznejšem obdobju, ko so že tudi drugi znaki kronične ledvične bolezni. Naglušnost se pojavi v poznem otroštvu, pogostejše pri moških kot pri ženskah.

Diagnostika

Diagnoza Alportovega sindroma temelji na odkritju hematurije, s proteinurijo ali brez nje, arterijske hipertenzije in ledvične odpovedi v povezavi z naslednjimi kriteriji:

- družinska anamneza hematurije,
- senzorinevralna izguba sluha pri obolenem družinskem članu ali enem izmed prizadetih sorodnikov,

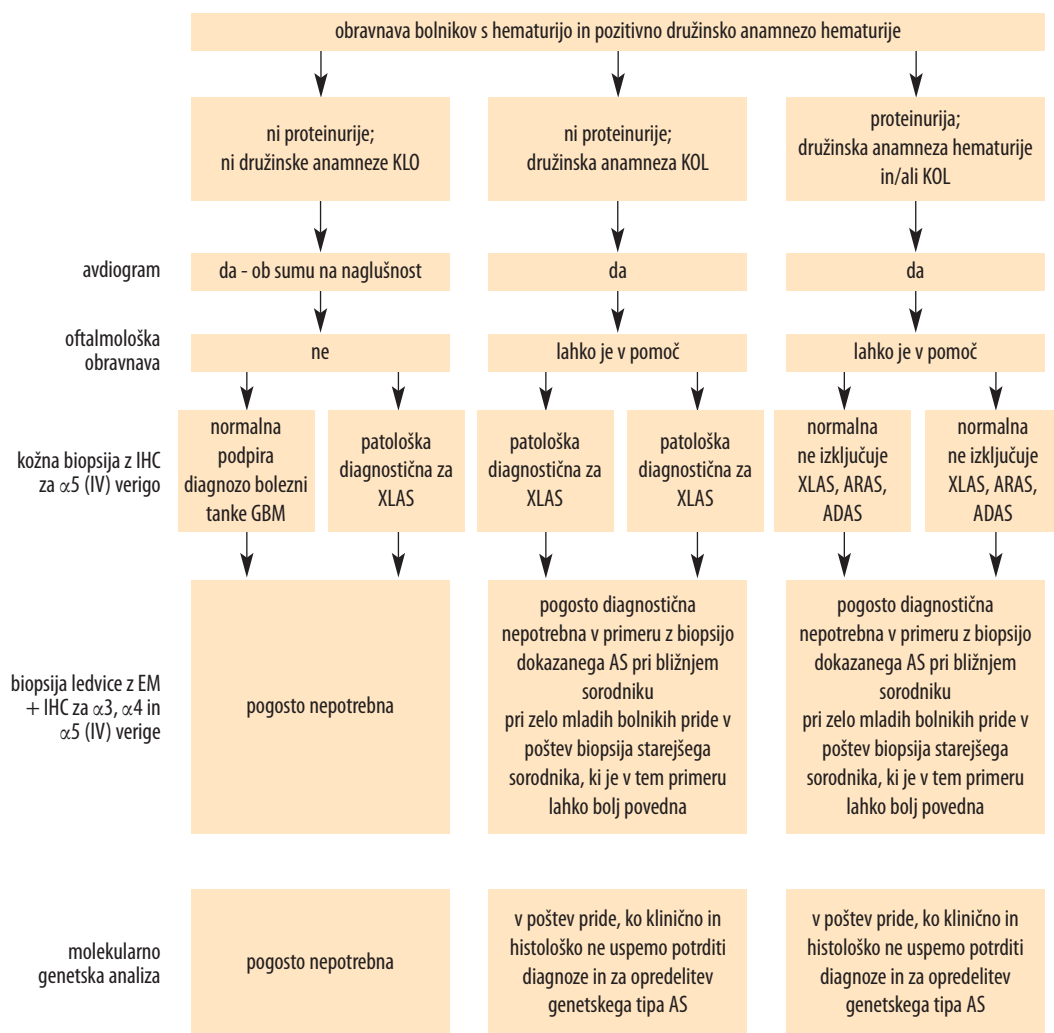
- progresija v ledvično odpoved pri najmanj dveh družinskih članih,
- značilne očesne spremembe (anteriorni lenti-konus, posteriorna subkapsularna katarakta, makulopatija, posteriorna polimorfna distro-fija),
- tipične elektronskomikroskopske spremembe GBM,
- imunohistokemično dokazana odsotnost Al-portovega epitopa (verige $\alpha 3-5$ kolagena tipa IV),
- potrditve mutacije COL4A3, COL4A4, COL-4A5 z genetsko analizo,
- difuzna leiomiomatoza,
- makrotrombocitopenija.

Pri bolniku s hematurijo in z družinsko anam-nezo jasno dokazanega Alportovega sindroma je diagnostični postopek možno zaključiti takoj po izključitvi morebitnega urološkega vzroka he-maturije. Pri preostalih bolnikih s postavljenim sumom na Alportov sindrom je najzanesljivejše orodje za potrditve suma ledvična biopsija z elektronskim mikroskopskim pregledom in imu-nohistokemijo. Svetlobnomikroskopsko so led-vične spremembe namreč nespecifične, pri čemer so na začetku glomeruli videti normalno ali najdemo le minimalne spremembe, medtem ko vidimo pri napredovali bolezni segmentno sklerozo in hialinozo z intersticijskimi spre-membami in žarišči z lipidi naloženih penastih celic. Elektronskomikroskopska analiza razkrije ti-pične spremembe zgradbe GBM. Značilna je di-fuzna ali segmentna nepravilna zadebelitev GBM (od 800–1200 nm) s cepljenjem in lamela-rizacijo lamine dense z vmesnimi praznimi pro-steri z mikrogranulacijami (t.i. videz pletene košare), ki se izmenjujejo s stanjšanimi segmen-ti ali segmenti normalne debeline. Pri 10–20 % bolnikov odkrijemo le difuzno stanjšanje GBM. S konvencionalno imunohistokemično analizo ugotovimo le fokalne depozite IgG, IgM in C3. Za ugotovitev izražanja kolagena v GBM upo-rabimo monoklonska protitelesa proti verigam $\alpha 3-5$ kolagena IV. Odsotnost teh verig je karakte-ristična za Alportov sindrom. Moški z X-veza-nim Alportovim sindromom imajo v GBM in distalni TBM popolno odsotnost kolagenskih

verig $\alpha 3-5$, medtem ko imajo ženske izraženo segmentno izgubo obarvanja. Ker je veriga $\alpha 5$ navzoča tudi v bazalni membrani epidermisa, služi kožna biopsija kot pomoč pri diagnostiki. Normalna razporeditev kolagenskih verig $\alpha 5$ v epidermisu ne izključi Alportovega sindroma, njihova odsotnost pri bolniku s sumom na X-ve-zani Alportov sindrom pa bolezen potrjuje in odpravi potrebo po izvedbi ledvične biopsije. Genetska analiza se izvaja z namenom genetskega svetovanja za ugotovitev nosilstva pri ženskah pred zanositvijo ali doniranjem ledvice ter v smi-slu prenatalne diagnostike. Pri X-vezanem Al-portovem sindromu prizadeti moški prenesejo mutiran gen vsem hčeram in nobenemu sinu. Polovica otrok kateregakoli spola matere prenašalke bo prizadetih. V avtosomno dominantnem Alportovem sindromu prizadeti starši prenesejo bolezen na polovico svojih potomcev. V tem pri-meru lahko sinovi od očetov podedujejo bole-zen. Trenutno so možnosti molekularno genet-ske analize še vedno močno omejene, poleg te-ga pa je časovno zamudna in draga. Od trenut-ka odkritja ključnega gena COL4A5 do danes je bilo namreč opisanih že več kot 300 različnih mutacij v tem genskem lokusu in vsaka prizade-ta družina prenaša svojstveno mutacijo. Genet-ska analiza je smiselna v primeru nejasne diagno-ze ali načina dedovanja in kadar gre za prenatal-no diagnostiko. V diagnostiki Alportovega sin-droma je treba opredeliti prizadetost preostalih tarčnih organov, zato je treba čim prej opraviti tudi oftalmološki pregled in avdiometrijo. Obravnava bolnika s hematurijo in družinsko anamnezo KOL je prikazana na sliki 1.

Zdravljenje

Pri zdravljenju Alportovega sindroma se zanaša-mo na izsledke raziskav, opravljenih na živalskih modelih bolezni, saj kliničnih raziskav praktično ni. Pri zdravljenju upoštevamo splošna načela preprečevanja napredovanja KLB. Predvsem je pomembna skrbna ureditev krvnega tlaka, ki do-kazano korelira z zmanjšanjem proteinurije in stopnjo napredovanja KLB. Najustreznejša prva izbira zdravljenja so zdravila iz skupine zaviral-cev ACE, v primeru neuspeha ali delnega uspe-ha oziroma stranskih pojavov so na voljo tudi



Okrajšave: ADAS – avtosomno dominantni Alportov sindrom, ARAS – avtosomno recesivni Alportov sindrom, XLAS – X-vezani Alportov sindrom, AS – Alportov sindrom, EM – elektronska mikroskopija, IHC – imunohistokemija, bolezen tanke GBM – bolezen tanke glomerulne bazalne membrane, KOL – končna ledvična odpoved

Slika 1. Obravnavajo bolnikov s hematurijo in pozitivno družinsko anamnezo končne ledvične odpovedi.

antagonisti receptorjev angiotenzina II (ARB) in zaviralci aldosterona. Terapija s ciklosporinom je sprva obetala veliko, v manjši raziskavi je pri moških z Alportovim sindromom prišlo do zmanjšanja proteinurije in stabilizacije ledvične funkcije, vendar se je pozneje izkazalo, da je s ciklosporinom povzročena nefrotoksičnost resna ovira v dolgoročnem predpisovanju ciklospori-

na. Pri živalskem modelu Alportovega sindroma se je za uspešno pokazala tudi presaditev kostnega mozga.

Trenutno je presaditev ledvice edina prava možnost zdravljenja bolnikov z Alportovim sindromom. Postransplantacijsko preživetje je enako drugim skupinam bolnikov. Možno nevarnost, opisano v 2–5 % transplantiiranih bolnikov z Al-

portovim sindromom, predstavlja pojav anti-GBM glomerulonefritisa, ki klinično poteka podobno kot s protitelesi anti-GBM povzročen bolezen. z izjemo pljučne prizadetosti. Bolezen se pojavi nekaj mesecev po prvi presaditvi in že po nekaj tednih po ponovni presaditvi in skoraj neizogibno vodi v odpoved presadka. Avtoprotitelesa, ki so navzoča pri tej obliki protiteles anti-GBM, so v mnogih primerih usmerjena proti kolagenski verigi $\alpha 5$ in ne proti $\alpha 3$, kot je to običajno pri klasični obliki glomerulonefritisa zaradi anti-GBM. To dejstvo je zelo pomembno v smislu pravilne diagnostike, saj so imunski testi za določanje protiteles anti-GBM optimizirani za detekcijo protiteles, usmerjenih proti verigi $\alpha 3$ kolagena tipa IV, ter je edina zanesljiva diagnostična metoda ledvična biopsija z imunohistokemijo.

BOLEZEN TANKE GLOMERULNE BAZALNE MEMBRANE

Izolirana glomerulna hematurija se pojavlja v družinski ali sporadični obliki ter jo označuje najdba stanjšane GBM ob ledvični biopsiji. V preteklosti je bil ravno zaradi opazovanja pojava le-te v več generacijah ene družine brez napredovanja v KOL v veljavi izraz »benigna družinska hematurija«. Natančna prevalenca bolezni ni poznana (po nekaterih izračunih med 1 in 10 % populacije), kar pomeni, da gre za najpogostejši vzrok trajne hematurije. Deduje se avtosomno dominantno. Bolezen običajno prvič zaznamo že v otroštvu. Od Alportovega sindroma se razlikuje v več pogledih: ni zunajledvične prizadetosti, običajno tudi ni proteinurije, hipertenzije ali napredovanja v KOL, ni opaznih razlik v klinični sliki glede na spol. Bolezen ima za razliko od Alportovega sindroma ugodno prognozo. Pomembna razlika je normalna razporeditev verig α kolagena tipa IV v ledvicah. GBM je stanjšana in takšna tudi ostane, zadebeljevanja GBM in multilamelacije ne vidimo.

Pri bolezni tanke glomerulne bazalne membrane v poteku ni pojava proteinurije, hipertenzije ali končne ledvične odpovedi.

Patogeneza in genetsko ozadje

Bolezen tanke GBM je avtosomno dominantna, genetsko heterogena bolezen. Družinske oblike so v mnogih rodovih povezane z obstojem mutacij na lokusih COL4A3 in COL4A4. To spoznanje ponuja nov pristop k diagnostiki, obenem pa ne izključuje avtosomno dominantne oblike Alportovega sindroma, pri katerem najdemo podobne mutacije. Ta odkritja nakazujejo tudi možnost, da je bolezen tanke GBM pravzaprav avtosomno recesivna oblika Alportovega sindroma. V večini primerov je bila omenjena mutacija izključena, kar dokazuje veliko genetsko heterogenost bolezni tanke GBM.

Klinična slika

Za bolnike z boleznijo tanke GBM je značilna trajna mikroskopska hematurija, ki jo odkrijemo v otroštvu. Pri nekaterih je intermitentna ter jo odkrijemo šele v odrasli dobi. Podobno kot pri Alportovem sindromu se tudi pri bolezni tanke GBM v povezavi z okužbami zgornjih dihal pojavljajo epizode makrohaturije. Proteinurija in arterijska hipertenzija sta pri tej bolezni neobičajni, čeprav sta bili v literaturi v sklopu bolezni tanke GBM že opisani.

Diagnostika

Pri bolniku z družinsko anamnezo hematurije brez nastopa KLB, pri katerem so izsledki slikovnih preiskav sečil v mejah normalnega, lahko sklepamo na bolezen tanke GBM. Ledvična biopsija v tem primeru ni nujna, potrebno je redno spremljanje bolnika. V primeru negativne ali neznane družinske anamneze, še zlasti ob sopojavih, kot sta proteinurija in naglušnost, je treba opraviti ledvično biopsijo. Svetlobnomikroskopsko ne najdemo pomembnejših odstopanj, značilna pa je elektronskomikroskopska slika, ki kaže na difuzno stanjšanje GBM in lamine dense. Tipična debelina GBM 250 nm zanesljivo ločuje osebe z normalno GBM od tistih z boleznijo tanke GBM. Imunohistokemično najdemo normalno razporeditev verig α kolagena tipa IV v ledvici, kar podpira diagnozo bolezni tanke GBM. Pomembna najdba je tudi odsotnost variabilnosti debeline GBM, kar je sicer značilnost Alportovega sindroma.

Zdravljenje

Bolnike z boleznijo tanke GBM redno spremljamo, saj obstaja majhno tveganje za napredovanje KLB. Potrebne so redne ambulantne kontrole v razmiku 1–2 let.

PRIPOROČENA LITERATURA

Haas M. Alport syndrome and thin glomerular basement membrane nephropathy: a practical approach to diagnosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2009; 133: 224–32.

Haložan K, Marčun Varda N, Gregorič A. Alportov sindrom. *Medicinski mesečnik* 2007; 60–4.

Kashtan CE. Familial hematuria. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1951–8.

Kashtan CE. Alport's and other familial glomerular syndromes. In: Floege J, Feehally J, Johnson RJ. *Comprehensive clinical nephrology*. 4th edition, St. Louis: Elsevier Saunders, 2000. p. 260–72.

Kashtan CE, Ding J, Gregory M. Clinical practice recommendation for the treatment of Alport syndrome: a statement of the Alport syndrome research collaborative. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 5–11.

Vizjak A, Ferluga D. Spectrum of collagen type IV nephropathies: from thin basement membrane nephropathy to Alport syndrome. *Srp Arh Celok Lek* 2008; 136: Suppl 4: 323–6.



FABRYJEVA BOLEZEN

Bojan Vujkovic

Kaj je Fabryjeva bolezen?

Kakšen je mehanizem nastanka bolezni?

Kateri so tarčni organi, ki jih bolezen najbolj prizadene?

Ali lahko zbolijo tudi ženske?

Kakšna je tipična kožna sprememba pri Fabryjevi bolezni?

S katerimi preiskavami dokončno potrdimo diagnozo?

Ali je nadomestno encimsko zdravljenje učinkovito?

Fabryjevo bolezen uvrščamo med redke dedne lizosomske bolezni. Vzrok je mutacija gena na X-kromosomu, ki je odgovoren za lizosomski encim α galaktozidazo A (α Gal A), zato je zmanjšana ali odsotna aktivnost tega encima v celicah in v serumu. Posledično prihaja do progresivnega kopičenja sfingolipidov, še posebno globotriaoilceramida (GL-3), v celicah različnih tkiv.

Pri tipični obliki bolezni je kopičenje najizrazitejše v žilnem endoteliju, ledvičnih in srčnih celicah in tudi v celicah centralnega živčnega sistema. Kopičenje substrata pa povzroči tudi proliferacijo gladkomišičnih celic arterij, kar je po zadnjih raziskavah pomemben patofiziološki mehanizem okvare.

Bolezen je panetnična, saj v enaki meri prizadene vse rase. Incidenca bolezni je med 1:40.000 in 1:170.000 oseb. V zadnjih letih opravljena testiranja novorojenčkov kažejo, da je bolezen veliko pogostejša, saj se je pojavnost mutacij gibala celo okoli 1:3.000, vendar je večina teh mutacij drugačno smiselnih (angl.: missence), pri katerih je klinični potek praviloma blažji ali pa celo asimptomatski. Fabryjeva bolezen prizadene predvsem moške, pri katerih je običajno tudi aktivnost encima zelo nizka ali popolnoma odsotna, obolevajo pa tudi ženske, pri katerih bolezen poteka zelo heterogeno, saj je aktivnost encima praviloma zelo različna. Vzrok za različno ekspresijo gena za encim α Gal A je v ne-

predvidljivi inaktivaciji X-kromosoma (lionizaciji). Do danes je bilo odkritih že več kot 600 različnih mutacij, večina pa je »privatnih«, ki se pojavljajo le v posameznih družinah.

Podobno kot pri drugih redkih dednih boleznih tudi Fabryjeve bolezni pogosto ne prepoznamo dovolj zgodaj. Običajno traja več kot deset let od prvih znakov bolezni do trenutka, ko se bolezen tudi dokaže.

Fabryjeva bolezen je redka dedna lizosomska bolezen.

Vzrok je mutacija gena na X-kromosomu.

Zaradi zmanjšane aktivnosti encima α galaktozidaze A se progresivno kopičijo sfingolipidi v celicah različnih tkiv.

Obolevajo vsi moški, zaradi inaktivacije X-kromosoma pa tudi ženske.

KLINIČNA SLIKA

Fabryjeva bolezen je progresivna bolezen, ki prizadene številne organske sisteme in povzroči zgodnjo obolevnost in slabo kakovost življenja ter zgodnjo umrljivost. Prvi bolezenski znaki se pri moških bolnikih pojavijo običajno v starosti okoli 6–10 let, in sicer v obliki močnih, pekočih (nevropatičnih) bolečin v okončinah. V začetku se pojavljajo pri zvišani telesni temperaturi in pri fizičnem naporu, pozneje pa tudi spontano v obliki napadov, ki lahko trajajo tudi po več dni.

Praviloma se te bolečine ne zmanjšajo pri uporabi običajnih analgetikov, ampak šele po uporabi karbamazepina. V hudih primerih je treba uporabiti celo morfine. Zgodaj se pojavijo tudi motnje znojenja (hypohidroza, anhidroza), zaradi česar je otežena regulacija telesne temperature. Že v otroštvu se po koži pojavijo tipične spremembe (angiokeratoma corporis) v ingvinalnem področju, okoli spolovila, popka, precej redkeje pa na drugih področjih (vzorec »kopalnih hlačk«). Kožne spremembe so v obliki drobnih makulopapuloznih privzdignjenih sprememb, ki so modro-vijoličaste barve (slika 1).



Slika 1. Angiokeratomi v dimljah. Fotografija: Jožica Kotnik, dr. med.

Postopoma se bolezenski znaki pojavijo tudi na drugih organih, ki običajno ostajajo neprepoznani še več let. Eden od najpogostejših zgodnjih simptomov je pojav postprandialnih drisk in krčevitih bolečin v trebuhu. Zanimivo je, da se bolniki hitro navadijo na te težave in jih niti ne motijo. Patognomonične so motnje na ro-

ženici (cornea verticillata), ki so prav tako zgodnji in pogost znak bolezni. Sicer pa te motnje ne vplivajo na ostrino vida. Po 20. letu se pojavijo prvi znaki ledvične prizadetosti, najprej kot proteinurija, pozneje pa pride do hitrega poslabšanja ledvičnega delovanja in končne odpovedi ledvic, tako da je potrebno nadomestno dializno zdravljenje. Sfingolipidi se kopičijo v vseh srčnih celicah, zato se pojavljajo vedno pogostejše motnje srčnega ritma, okvare zaklopk in postopoma težka oblika hipertrofične kardiomiopatije. Zaradi sprememb na koronarnih arterijah se razvije ishemična bolezen srca in posledično miokardni infarkti. Po 40. letu se pridružijo še znaki okvare centralnega živčnega sistema. Pogosto so izražene motnje ravnotežja, redkeje tudi sluha. Že zgodaj se lahko pojavijo ishemični možganski infarkti ali krvavitve, kar je tudi pogost vzrok smrti. Moški s Fabryjevo boleznijo živijo povprečno okoli 50 let.

Za ženske bolnice je dolgo veljalo, da so samo prenašalke mutiranega gena. Danes jih obravnavamo kot bolnice, saj ima večina vsaj nekaj simptomov bolezni. Bolezenski znaki se običajno pojavijo 10–20 let pozneje kot pri moških. Tudi klinična slika je pri ženskah zelo različna, od tipične težke oblike bolezni (enako kot pri moških), ki se razvije že zelo zgodaj, pa do zelo blage, skoraj asimptomatske oblike v visoki starosti.

Hude pekoče (nevropatične) bolečine v okončinah se običajno pojavijo že v otroštvu.

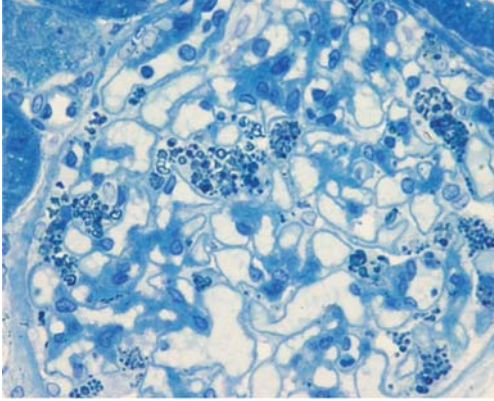
Angiokeratomi so značilne kožne spremembe, ki nas lahko pripeljejo do zgodnje in hitre diagnoze.

Tarčni organi pri Fabryjevi bolezni so ožilje, ledvice, srce in možgani.

Nezdravljena ali neprepoznana bolezen povzroča hude zaplete in zgodnjo smrt.

DIAGNOZA

Samo na osnovi klinične slike se bolezen zelo težko in redko prepozna. Če ima bolnik po koži značilne spremembe (angiokeratomi), nam te lahko pomagajo, da pomislimo na Fabryjevo bo-



Slika 2. Glomerul v poltanki eponski rezini, obarvan z Azur II, pri bolniku s Fabryjevo boleznijo. Značilni modro obarvani koncentrično lamelarni (mieloidni) in granularni citoplazemski vključki so posebno številni v podocitih (vir: Inštitut za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani).

lezen. Več izkušenj je potrebnih, da prepoznamo patognomonične motnjave na roženici (cornea verticillata), najpogosteje pa bolezen odkrijemo z biopsijo kože ali ledvice (slika 2). V raznih celicah, še posebno v endotelih celicah žil, so vidne značilne intracelularne inkluzije.

Diagnozo je treba potrditi z merjenjem aktivnosti encima α galaktozidaze A (α Gal A) ter z gensko analizo in identifikacijo genske mutacije. Pri moških bolnikih je praviloma zelo znižana aktivnost encima α Gal A, ki jo merimo v plazmi, kulturi fibroblastov ali v perifernih levkocitih, pri ženskih bolnicah pa je v približno 70 % aktivnost encima celo normalna, zato lahko bolezen potrdimo šele z gensko analizo.

Ker se kopičenje GL-3 začne že intrauterino, je možna tudi prenatalna diagnostika ploda v primeru, da je mati znana nosilka mutiranega gena.

Pri odkrivanju novih bolnikov je izjemnega pomena družinsko presejanje, saj s tem odkrijemo še številne obolele družinske člane.

S prepoznavanjem kožnih sprememb lahko hitro postavimo sum na bolezen. Pogoste in značilne so motnjave na roženici. Pri nenadnem poslabšanju ledvičnega delo-

vanja, nepojasneni hipertrofični kardiomiopatiji ali zgodnjih možganskih infarktih je treba kot možen vzrok izključiti tudi Fabryjevo bolezen.

Diagnozo je treba potrditi z dokazom znižane aktivnosti encima α Gal A in z gensko analizo.

ZDRAVLJENJE

Dolgo je bilo zdravljenje omejeno le na simptomatske ukrepe. Bolniki so zaradi bolečin že zelo zgodaj prejemali velike odmerke analgetikov, z leti in z razvojem bolezni pa so bile pogosto potrebne srčne operacije in tudi dializno zdravljenje. Kljub temu zdravljenju pa je bila kakovost njihovega življenja zelo slaba in bolniki so zgodaj umirali.

V zadnjih letih imamo na voljo nadomestno zdravljenje z rekombinantnim encimom. Zdravilo se daje v obliki intravenske infuzije vsaka dva tedna. Tak način zdravljenja se je pokazal kot učinkovit, še posebno če zdravljenje začnemo dovolj zgodaj, ko še ni hujših okvar tarčnih organov. Stranski učinki zdravljenja so zelo pogosti, še posebno na začetku zdravljenja, vendar so večinoma blagi in kratkotrajni (utrujenost, slabost in višja telesna temperatura). Običajno zdravimo vse moške s klasično mutacijo in ženske, pri katerih se ugotavlja napredovanje bolezni. V zadnjih letih se je pokazal pomen adjuvantne terapije, predvsem za zniževanje stopnje proteinurije. Običajno predpisujemo inhibitorje konvertaze in/ali sartane, ki so se izkazali za učinkovite. Za uporabo acetilsalicilne kisline in statinov zaenkrat še ni sprejetega enotnega stališča.

Ker bolezen prizadene več organskih sistemov, je pri obravnavi in zdravljenju potreben multidisciplinarni pristop. Zaradi tega se v svetu organizirajo specializirani, referenčni centri za zdravljenje redkih bolezni, tudi Fabryjeve bolezni, ki zagotavljajo visok strokovni nivo obravnave teh bolezni. Pri nas je center za Fabryjevo bolezen v Slovenj Gradcu.

Nadomestno encimsko zdravljenje je učinkovito, če zdravljenje začnemo dovolj zgodaj, ko še ni hujših okvar tarčnih organov.

Pri obravnavi in zdravljenju je potreben multidisciplinarni pristop. Bolezen ni tako redka, zato moramo nanjo pomisliti pogosteje.

PRIPOROČENA LITERATURA

Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG et al. Natural history of Fabry disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutation on clinical course. *Medicine* 2002; 81: 122–38.

Desnick RJ, Brady R, Barranger J et al. Fabry's disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 338–46.

Eng CM, Germain DP, Banikazemi M et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 2006; 8: 539–48.

Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 22: 5–30.

Hollak CE, Vedder AC, Linthorst GE et al. Novel therapeutic targets for the treatment of Fabry disease. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 821–33.

Jain G, Warnock DG. Blood pressure, proteinuria and nephropathy in Fabry disease. *Nephron Clin Pract* 2011; 118: 43–8.

Lidove O, Joly D, Barbey F et al. Clinical results of enzyme replacement therapy in Fabry disease: a comprehensive review of literature. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 293–302.

Warnock DG, Ortiz A, Mauer M et al. Fabry Registry. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1042–9.

Weidemann F, Niemann M, Sommer C et al. Interdisciplinary approach towards female patients with Fabry disease. *Eur J Clin Invest*. 2012; 42: 455–62.



OKUŽBE IN INTERSTICIJSKE LEDVIČNE BOLEZNI



BAKTERIJSKE OKUŽBE SEČIL

Jelka Lindič

Kateri bolniki imajo nezapleteno in kateri zapleteno okužbo sečil?
 Kako dokažemo okužbo sečil?
 Kdaj pri bolnikih z okužbo opravimo UZ preiskavo sečil?
 Kaj pomeni empirično zdravljenje in kateri podatki so za izbiro odločilni?
 Kateri kemoterapevtiki so primerni za zdravljenje okužb sečil?
 Kako dolgo zdravimo akutni nezapleteni cistitis in akutni nezapleteni pielonefritis?
 Pri kakšnih okužbah pred zdravljenjem poleg preiskav seča odvezamemo še urinokulturo?
 Pri katerih bolnikih tudi po zdravljenju odvezamemo urinokulturo?
 Kdaj pri kateteriziranih bolnikih odvezamemo urinokulturo?
 Kako dolgo zdravimo akutni in kronični prostatitis?
 Kakšna so splošna priporočila pri okužbah sečil?

Okužba sečil pomeni vdor mikroorganizmov v sečila, kjer se razmnožijo in povzročijo vnetje. Najpogostejši povzročitelji so bakterije, redkeje glive, virusi in paraziti. Okužbe sečil spadajo med najpogostejše bakterijske okužbe. Pojavnost je največja pri ženskah v rodnem obdobju, kar pogojuje predvsem aktivno spolno življenje. Zaradi okužbe sečil zboli ena od treh žensk do 24. leta starosti in kar 50 % vseh žensk.

ETIOPATOGENEZA IN POVZROČITELJI OKUŽB SEČIL

Okužba sečil nastane, ko je porušeno ravnovesje med obrambnimi sposobnostmi telesa in virulenco povzročitelja. Običajno prodrejo bakterije v sečila ascendentno med spotano mikcijo zaradi turbulentnega toka seča in refluksa seča v sečni mehur, lahko pa tudi iatrogeno pri endoskopskih preiskavah ali kateterizaciji. Redkokdaj je okužba sečil povzročena hematogeno – tako zbolevalo hudo bolni ali imunsko kompromitirani ljudje. Izolacija zlatega stafilokoka (*Staphylococcus aureus*) ali salmonеле v seču vedno pomeni hematogeno širjenje v sečila (sepsa).

Najpogostejše povzroči nezapleteno bakterijsko okužbo *E. coli* (v približno 80 %), ki kolonizira debelo črevo, perianalno področje in vhod v

nožnico. Pri mladih spolno aktivnih ženskah je pogost tudi saprofitni stafilokok. Glavnino zapletenih okužb sečil povzročijo po Gramu negativne bakterije, med katerimi prevladuje *E. coli*, drugi povzročitelji pa so še *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.* in drugi.

Povzročitelji spolno prenesenih okužb spodnjih sečil, ki se klinično kažejo kot uretritis in/ali cistitis, so opisani v posebnem poglavju.

Pri kateteriziranih ali bolnikih s sladkorno boleznijo je pogosta glivična kolonizacija sečil s *Candida albicans*, ki lahko privede do simptomatske okužbe. Pri imunsko zavrtih bolnikih (npr. po presaditvi) lahko invazivno okužbo sečil povzroči *Candida*, *Aspergillus* in *Cryptococcus*.

Najpogostejše okužbo sečil pri ženskah v rodnem obdobju povzroči *E. coli*.

KLINIČNA SLIKA IN LOKALIZACIJA OKUŽBE SEČIL

Glede na mesto (lokalizacijo) vnetja sečil ločimo okužbe spodnjih sečil (akutni uretritis, akutni cistitis) in okužbo zgornjih oz. spodnjih sečil s pri-

Tabela 1. Značilni klinični simptomi in znaki pri bolnikih z okužbo sečil.

akutno vnetje	klinični simptomi/znaki	komentar
uretritis	postopen nastanek, pogosta in pekoča mikcija, nožnični izcedek ali krvavitev (vaginitis), izcedek iz sečnice (moški)	najpogostejša spolno prenešena bolezen, nedavna menjava spolnega partnerja
cistitis	nenaden nastanek, izrazite težave, pogosta in boleča mikcija, manjše porcije seča, bolečina nad sramno kostjo, makrohematurija	najpogostejša okužba sečil pri ženskah
pielonefritis	vročina, mrzlica, ledvene bolečine, slabost in bruhanje, driska, dizurične težave	pri moških sum na obstrukcijo (prostata, sečni kamni)
prostatitis	vročina, mrzlica, slabost in bruhanje, bolečine pri odvajanju blata, tanjši curek seča, oligo/anurija, driska	možen je sočasni akutni pielonefritis zaradi obstrukcije

zadetostjo parenhimskih organov (pielonefritis, prostatitis). Med posebne entitete spadata ledvični ali obledvični absces. Okužbe sečil potekajo z značilnimi kliničnimi simptomi in znaki, navedenimi v tabeli 1.

Okužbo sečil lahko s pomočjo simptomov in znakov opredelimo kot akutni pielonefritis, akutni cistitis, akutni uretritis ali akutni prostatitis.

NEZAPLETENE IN ZAPLETENE OKUŽBE SEČIL

Pri obisku bolnice ali bolnika z okužbo sečil moramo presoditi, ali bomo okužbo zlahka ozdravili, ker je verjetno nezapletena, ali pa bomo morali opraviti več laboratorijskih in morfoloških preiskav in zdravljenje podaljšati, ker sumimo na zapleteno okužbo sečil. Pri tem nam pomagajo podatki iz anamneze in dosedanja medicinska dokumentacija.

Nezapletena okužba sečil. Zaradi nezapletenih okužb sečil praviloma zboleვაjo ženske v rodnem obdobju, ki niso noseče in ki predstavljajo tudi največji odstotek tistih, ki zboleვაjo zaradi okužb sečil. Nezapleten potek imata pri ženskah lahko tako akutni cistitis kot akutni pielonefritis.

Zapletena okužba sečil. S starostjo pogostost zapletenih okužb sečil pri ljudeh obeh spolov narašča zaradi anatomskih in funkcijskih motenj,

še posebno pri moških. Skupine ljudi in dejavnike tveganja za zapleteno okužbo sečil prikazuje tabela 2. Zapletene okužbe potekajo s klinično sliko okužbe spodnjih in/ali zgornjih sečil; zaradi ustreznega zdravljenja je pred uvedbo kemoterapevtika poleg pregleda seča nujen odvzem urinokulture in antibiogram. Zapletene okužbe spodnjih sečil najpogosteje nastanejo pri zapori toka seča zaradi hiperplazije ali karcinoma prostate pri moških in pri strikturi sečnice ali descensusu maternice z zastankom seča pri ženskah. Kot zapleteni akutni pielonefritis opredelimo vsak akutni pielonefritis, kjer kljub zdravljenju v 48–72 urah ni izboljšanja bolnikovega stanja. Pri

Tabela 2. Skupine ljudi in dejavniki tveganja, pri katerih je verjetnejša zapletena okužba sečil.

skupine ljudi
- nosečnice - moški - starostniki - bolniki s sladkorno boleznijo - bolniki z s kronično ledvično boleznijo - imunsko zavrti bolniki (transplantacija, kemoterapija, rak) - simptomi okužbe sečil več kot 7 dni
dejavniki tveganja
- funkcijske in anatomske nepravilnosti sečil - trajni urinski kateter - nedavna urološka endoskopska preiskava - nedavno zdravljenje z antibiotiki - hospitalizacija

polovici takšnih bolnikov najdemo sečne kamne, zaporo toka seča ali vezikoureteralni refluks, pri drugih pa so med vzroki striktura ali tumor sečnice, papilarna nekroza pri bolniku s sladkorno boleznijo ali analgetično nefropatijo, prirojene nenormalnosti sečil, kot je ureterokela, nevrogeni sečni mehur in predhodne ginekološke ali urološke operacije. Akutni pielonefritis je pri bolniku z avtosomno dominantno policistično boleznijo ledvic zapleten zaradi razširitve okužbe v ciste in nastanka ognjokov. Okužbe enostavnih cist v ledvicah so redke. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko akutni pielonefritis poteka brez posebnih bolečin zaradi prizadetosti živčevja ob diabetični nevropatiji. Potek je običajno težji, pogostejše nastanejo ledvični ognjoki in papilarna nekroza. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je pogost emfizematozni pielonefritis s tvorbo plinov v ledvičnem tkivu, ki ima brez nefrektomije veliko smrtnost. Redki obliki ledvične okužbe sta ledvična malakoplakija, ki je granulomatozno vnetje ledvic zaradi bakterijske okužbe, in ksantogranulomatozni pielonefritis – pri obeh je pogosto nujen kirurški poseg z nefrektomijo ali delno nefrektomijo.

V praksi zelo pogosto uporabljan izraz »uroinfekt« ali zgolj okužba sečil ne pove ničesar ne o lokalizaciji ne o zapletenosti okužbe, še manj pa o s tem povezani ustreznosti diagnostiki in zdravljenju, zato ga ne uporabljamo. Okužbo vedno opišemo kot akutno nezapleteno ali zapleteno okužbo spodnjih ali zgornjih sečil in čim natančneje opredelimo mesto okužbe, npr.: akutni nezapleteni cistitis, akutni zapleteni cistitis, akutni nezapleteni pielonefritis, zapletena okužba zgornjih sečil. Že na osnovi postavljene diagnoze vemo, kakšni so nadaljnji diagnostični in terapevtski ukrepi.

LABORATORIJSKE PREISKAVE PRI OKUŽBAH SEČIL

Vodilo pri izboru preiskav za potrditev okužbe in zdravljenju nam je vedno:

- klinična slika z lokalizacijo okužbe sečil, s katero opredelimo invazivnost okužbe, in

- opredelitev zapletenosti okužbe, na osnovi katere lahko sklepamo, ali so prisotni dejavniki, zaradi katerih bo bolnik potreboval daljše zdravljenje, morebiten interventni poseg ali poznejšo profilakso.

Najcenejši in najhitrejši preiskavi sta pregled seča s testnim lističem in pregled sedimenta seča s svetlobnim ali faznokontrastnim mikroskopom pri 400-kratni povečavi.

Za dobro analizo seča je ključnega pomena pravilen odvzem seča, ki je opisan v poglavju o preiskavah seča. V primeru kliničnih težav po navadi preiskujemo naključni vzorec seča. Prvi curek seča izpere sečnico in s tem morebitne kontaminante distalnega dela sečnice, srednji curek pa je tisti seč, ki prihaja iz ledvic in sečnega mehurja. Če je odvzem seča opravljen v drugačnih pogojih, se moramo zavedati, da so izsledki lahko drugačni. V razredčenem seču je zagotovo manj levkocitov in bakterij, kar ne pomeni, da okužbe sečil ni. Pri daljšem ali nepravilnem shranjevanju seča je izsledek testiranja lahko pozitiven, kar ne pomeni, da okužba sečil res obstaja. Pri starejših ženskah je lažno pozitivnih izsledkov zaradi nepravilnega odvzema seča največ, zato je pri njih najpogostejše potrebna pri odvzemu seča pomoč medicinske sestre.

Za potrditev bakterijske okužbe sečil sta značilni najdbi bakteriurija in levkociturija (piurija). Potrdimo ju lahko s pregledom nativnega seča s testnimi lističi in preiskavo sedimenta seča.

Preiskava seča s testnimi lističi. Levkociturijo lahko posredno kvalitativno dokažemo z levkocitnim esteraznim testom s pomočjo barvne reakcije na testnem lističu. Dokazujemo prisotnost encima esteraze nevtrofilnih levkocitov v seču.

Najuporabnejši hitri test za dokaz bakteriurije je nitritni test. Z njim ugotovimo prisotnost nitrita v seču, ki nastane iz dietnega nitrata ob prisotnosti bakterijskega encima nitratne reduktaze. Encim sintetizirajo enterobakterije, ne pa *Pseudomonas spp.* ali po Gramu pozitivne bakterije, zato negativni test ne izključuje okužbe sečil.

Tabela 3. Pomembne ugotovitve pri okužbi sečil in pregledu nativnega seča s testnimi lističi.

preiskava	pomen/vrednost	komentar
videz seča	prosojne slamnate barve	levkociturija povzroči motnost
relativna gostota	razredčeni seč < 1.008 koncentrirani seč > 1.020	razredčeni ali koncentrirani seč vpliva na izsledke testnih lističev
pH	običajni pH 5-6 kisli pH 4,5-5,5 alkalni pH 6,5-8	bakterijska ureaza razgradi sečnino v amonijak in alkalizira seč, zato pospešuje tudi nastajanje sečnih kamnov
levkocitna esteraza	encim v levkocitih	pozitiven izvid je skladen z > 5 levkocitov v vidnem polju sedimenta seča pri 400-kratni povečavi; senzitivnost 75-90%; nezanesljiv pri nevtropeniji, prisotnosti glukoze ali kemoterapevtikov v seču in veliki relativni gostoti
nitriti	nadomestni marker bakteriurije	zanesljiv test pri koncentriranem seču (jutranji vzorec) ali vsaj eno uro po zadnji mikciji zaradi časa pretvorbe nitrata v nitrite; nezanesljiv pri hematuriji in proteinuriji; ni diagnostičen pri okužbi z enterokoki in po Gramu pozitivnimi povzročitelji
beljakovine	testni listič je občutljivejši za albumine	lažna proteinurija pri vročini, pri prisotnosti krvi, bakterij in sluzi; pri okužbi običajno 1, redko > 0,1 g/l
eritrociti	mikrohaturija makrohaturija	pri okužbi pogosta mikrohaturija; makrohaturija pri hemoragičnem cistitisu in sečnih kamnih

Pozitivni nitritni in esterazni test z veliko gotovostjo potrjujeta, da okužbo povzroča po Gramu negativni povzročitelj (*E. coli*, *Proteus spp.* ali *Klebsiella pneumoniae*). Nekatere pomembne ugotovitve pri preiskavi seča s testnimi lističi prikazuje tabela 3.

Za opredelitev okužbe sečnega mehurja in ledvic je diagnostičen pravilno odvzet srednji curek seča, v katerem dokažemo levkociturijo in bakteriurijo. Uporabljamo testne lističe ali pregledamo sediment seča.

Preiskava sedimenta seča. Levkociturija pomeni prisotnost več kot enega levkocita v vidnem polju pri mikroskopskem pregledu centrifugiranega seča pri 400-kratni povečavi. Referenčne vrednosti se med laboratoriji razlikujejo. Za dokaz bakteriurije je najcenejša in najhitrejša mikroskopska preiskava sedimenta seča s svetlobnim ali faznokontrastnim mikroskopom pri 400-kratni povečavi, pri kateri najdemo bakterije v vidnem polju, vendar z njo ne moremo

opredeliti vrste bakterij. Preiskava je nezanesljiva, kadar je pri simptomatskem bolniku v seču majhno število bakterij ali pri asimptomatski osebi, ko seč dlje časa čaka na preiskavo in zato pride do namnožitve bakterij, ki jih sicer ne bi bilo videti.

Izvid pH seča. pH seča nam je lahko v pomoč pri opredeljevanju povzročitelja okužbe – pri *E. coli* je pH v kislem območju, če je povzročitelj bakterija z ureazo, pa bo pH alkalen. Pri vegetarijancih je pH seča običajno alkalen.

Opredelitev povzročitelja okužbe. Pri simptomatskih ženskah v rodni dobi z znaki okužbe spodnjih sečil, ki trajajo manj kot 7 dni, in niso noseče, odvzem urinokulture pred prvim zdravljenjem in po njem ni potreben. Pri vseh moških in pri drugih bolnicah z akutnim cistitisom in vedno pri akutnem pielonefritisu je treba pred začetkom zdravljenja napraviti urinokulturo.

Bakteriurijo lahko dokažemo s semikvantitativnimi testi. Na tržišču so številni tovarniški pripravki, ki so poceni in dovolj zanesljivi za uporabo. Pri teh testih je testna ploščica na eni

strani prekrita z gojiščem za po Gramu negativne bakterije, na drugi strani pa z neselektivnim gojiščem, na katerem poraste večina bakterij, tudi po Gramu pozitivne. Testno ploščico pri najdbi bakterijskih kolonij pošljemo v laboratorij za opredelitev vrste bakterij, števila bakterijskih kolonij in antibiogram.

Samo s kvantitativno urinokulturo natančno opredelimo vrsto bakterij in število bakterijskih kolonij v mililitru seča. Pomenljiva (signifikantna) bakteriurija v srednjem curku seča pomeni 10^5 ali več bakterijskih kolonij v mililitru seča, kar naj bi ob kliničnih znakih okužbe zanesljivo dokazovalo okužbo sečil, ki jo moramo zdraviti. Za simptomatske ženske in moške z levkociturijo velja, da imajo okužbo sečil, ki jo moramo zdraviti, že pri 10^2 ali več koliformnih bakterijskih kolonij v mililitru seča.

Mešana (polimikrobna) bakteriurija je največkrat odraz onesnaženja (kontaminacije) seča pri odvzemu. Prava polimikrobna bakteriurija je redka: imajo jo lahko bolniki s trajnimi urinskimi katetri in bolniki s sečnimi kamni ali tujki v sečilih.

Asimptomatska bakteriurija je najdba 10^5 ali več bakterijskih kolonij v mililitru seča v dveh zaporedno vzetih jutranjih vzorcih seča pri osebi brez levkociturijske ali kliničnih simptomov za okužbo sečil. Pri odraslih bolnikih je ne zdravimo, razen pri nosečnicah in pri bolnikih s sečnimi kamni ali trajnimi urinskimi katetri pred načrtovanim operativnim posegom. Zdravljenje priporočajo jo tudi pri bolnikih s presajeno ledvico v prvih 6 mesecih po presaditvi ledvice.

V veliko pomoč pri zdravljenju nam je tudi antibiogram, še posebno pri zapletenih ali ponavljajočih se okužbah sečil.

Preiskave seča so poceni, preproste in hitre, zato jih kljub značilni klinični sliki ne opuščamo, saj je napačno zdravljenje bistveno dražje od »pričakovanega prihranka«.

Preiskave krvi. Pri sistemskih znakih okužbe vedno določimo število levkocitov v krvi in C-reaktivni protein. Pri prizadetem bolniku in sumu na urosepsa pred začetkom antibiotičnega zdravljenja odvzamemo hemokulture, kar opra-

vimo običajno ob sprejemu v bolnišnico. Odvzem hemokultur je pomemben predvsem pri sumu na zapleteno okužbo sečil, pri sumu na odpornega povzročitelja okužbe ali pri neučinkovitem zdravljenju. Ledvično delovanje pri okužbi zgornjih sečil okvirno opredelimo s serumsko koncentracijo kreatinina in oceno glomerulne filtracije po enačbi MDRD (oGF MDRD), morebitno anemijo ob kronični ledvični bolezni pa z določitvijo rdeče krvne slike.

Morfološke preiskave sečil. Napravimo jih pri sumu na zapleteno okužbo sečil, pri moških ne glede na lokalizacijo okužbe in pri ženskah pri ponavljajočih se okužbah. Najpogosteje se odločimo za ultrazvočno preiskavo sečil, redkeje za nuklearnomedicinske, rentgenske kontrastne preiskave ali računalniško tomografijo.

Pri ženskah v rodni dobi tudi nezapleteno okužbo sečil pred zdravljenjem vedno dokažemo s testnimi lističi ali pregledom sedimenta seča; kemoterapevtika »na pamet« ne predpisujemo.

Pri akutnem pielonefritisu poleg preiskav seča z urinokulturo opravimo tudi preiskave krvi: določitev serumske koncentracije kreatinina, levkocitov in C-reaktivnega proteina..

UZ preiskavo sečil vedno opravimo pri moškem s simptomi in znaki okužbe sečil in pri bolnicah s sumom na zapleteno okužbo sečil. Pri ženskah v rodnem obdobju, ki niso noseče, pri prvem akutnem pielonefritisu UZ sečil še ni potreben, razen če je zdravljenje neupešno in nakazuje zapleten potek.

ZDRAVLJENJE OKUŽB SEČIL

Pri zdravljenju moramo upoštevati, da imajo nezapletene okužbe sečil samo zdrave ženske v rodni dobi, vsi drugi imajo zapletene okužbe. Empirična izbira kemoterapevtika in trajanje zdravljenja sta odvisna od znane bakterijske odpornosti na izbrani kemoterapevtik in možnosti za povzročitev kolateralne škode. Kolateralna škoda pomeni ekološki stranski učinek predpisanega zdravila: naraščanje odpornosti drugih mikroorganizmov in povečano tveganje za nastanek večkratno odpornih bakterij.

Zdravljenje nezapletenih okužb sečil je empirično, zato postane slabo učinkovito, ko poraste odpornost povzročitelja proti uporabljenemu kemoterapevtiku. Stopnja odpornosti *E. coli*, ki še omogoča empirično zdravljenje z nekim zdravilom, je najbolje poznana za trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX). Ugotovili so jo na osnovi kliničnih, in vitro in matematičnih študij in znaša manj kot 20 %. Za druge kemoterapevtike ti podatki niso na voljo, priporočila so osnovana na ekspertnih mnenjih. Pri zdravljenju akutnega pielonefritisa je predlagana meja odpornosti povzročitelja za uporabo fluorokinolonov do 10 %. Pri tem analiza odpornosti povzročiteljev temelji na osnovi analize urinokultur, odvzetih pri ljudeh z zapletenimi okužbami sečil, saj v primeru nezapletenih okužb urinokultur ne jemljemo. Na osnovi tega se je pokazalo, da je v svetu in pri nas zaradi pogoste uporabe TMP-SMX odpornost *E. coli* nanj porasla in da je učinek empiričnega zdravljenja zato vprašljiv. Sočasno z naraščanjem odpornosti *E. coli* na TMP-SMX naj bi se povečala tudi odpornost na fluorokinolone. Po zadnjih podatkih iz leta 2009 znaša v Sloveniji odpornost *E. coli* proti fluorokinolonu 13–19 %, proti TMP-SMX 21–43 % in proti amoksicilinu s klavulansko kislino 14–36 %. Kljub temu so manjše raziskave v naših regijah pokazale, da je bakterijska odpornost na TMP-SMX pri ženskah s prvo okužbo sečil še vedno zelo majhna.

Nezapleteni akutni cistitis. Na osnovi podatkov o povečani odpornosti *E. coli* proti TMP-SMX je trenutno prva izbira za zdravljenje prvega akutnega nezapletenega cistitisa nitrofu-

rantoin, saj je odpornost nanj zelo majhna. Njegova kolateralna škoda je majhna, vseeno pa moramo biti pri predpisovanju previdni, saj lahko pri ljudeh s pomanjkanjem 6-fosfat-dehidrogenaze povzroči anemijo. Pri očistku kreatinina pod 60 ml/min/1,73 m² ali zvečani serumski koncentraciji kreatinina ga ne smemo predpisati. Nitrofurantoin monohidrat v obliki makrokristalov predpisujemo za 5 dni (tabela 4). Nitrofurantoin se dobro izloča s sečem, zaradi slabega kopičenja v ledvičnem parenhimu ga uporabljamo le za zdravljenje okužb spodnjih sečil.

Če je lokalna odpornost *E. coli* proti TMP-SMX manjša od 20 % ali če vemo, da je povzročitelj nanj občutljiv, lahko predpišemo 3-dnevno terapijo s TMP-SMX (tabela 4). Tveganje za odpornost je povečano pri tistih ženskah, ki so bile v zadnjih 3–6 mesecih že zdravljene s TMP-SMX.

Pri zdravljenju akutnega nezapletenega cistitisa redkeje uporabljamo ciprofloksacin, ofloksacin ali levofloksacin, po navadi izberemo norfloksacin in ga dajemo 7 dni. Zdravljenje s kinoloni je povezano z naraščanjem števila na meticilin odpornih mikroorganizmov (MRSA) in jih zato predpisujemo le, če druge izbire nimamo.

Betalaktamske antibiotike za zdravljenje cistitisa predpisujemo za 3–7 dni, so pa slabše učinkoviti in povzročajo več stranskih učinkov, zato se zanje odločamo le izjemoma, ko nimamo druge možnosti. Tudi kolateralna škoda ni zanemarljiva, saj je zdravljenje z njimi povezano z naraščanjem odpornosti proti ESBL.

Ampicilina ali amoksicilina samostojno zaradi velike odpornosti empirično ne predpisujemo

Tabela 4. Nekateri priporočeni kemoterapevtiki in peroralni dnevni odmerki pri zdravljenju okužb sečil ob normalnem ledvičnem delovanju.

zdravilo	priporočeni dnevni odmerek
nitrofurantoin makrokristali	100 mg/12 ur p.o.
trimetoprim-sulfametoksazol	160/800 mg/12 ur p.o.
ciprofloksacin	500 mg/12 ur p.o.
levofloksacin	500 mg/24 ur p.o.
norfloksacin	400 mg/12 ur p.o.
amoksicilin	500 mg/8 ur p.o.
amoksicilin s klavulansko kislino	1000 mg/12 ur p.o.

več. Na žalost fosfomicina pri nas še vedno nimamo, čeprav je odpornost nanj zelo majhna, enako velja za pivmecilinam.

Zapleteni akutni cistitis. Pri zapletenem akutnem cistitisu zdravimo bolnice običajno 7 dni (npr. pri bolnicah s sladkorno boleznijo), enako ravnamo pri tistih bolnicah, kjer kratkotrajno zdravljenje ni bilo učinkovito ali so imele simptome več kot 1 teden. Moški z akutnim cistitisom so prej izjema kot pravilo, saj gre običajno za sočasno vnetje prostate (glej spodaj).

Nezapleteni akutni pielonefritis. Pred začetkom zdravljenja vedno odvzamemo urinokulturo in po prejemu antibiograma prilagodimo zdravljenje.

V primeru odpornosti *E. coli*, ki je manjša od 10 %, kot zdravilo izbire pri empiričnem zdravljenju nezapletenega akutnega pielonefritisa predpišemo fluorokinolon s sistemskim učinkom (npr. ciprofloksacin, levofloksacin). Prvi odmerek lahko damo tudi intravensko.

V primeru odpornosti *E. coli*, ki je večja od 10 %, do prejema izvida urinokulture in antibiograma peroralnemu ciprofloksacinu (tabela 4) na začetku parenteralno dodamo en dnevni odmerek gentamicina, le izjemoma pa cefuroksim ali cefalosporin 3. generacije. Po prejemu antibiograma lahko nadaljujemo z ustrezno monoterapijo (npr. ciprofloksacin p.o.), če je klinično stanje boljše. Akutni nezapleteni pielonefritis pri ženskah zdravimo 14 dni, v primeru blage oblike pa s ciprofloksacinom samo 7 dni.

V primeru enterokokne okužbe zdravimo glede na antibiogram z ampicilinom ali kombinacijo amoksicilina s klavulansko kislino.

Zapleteni akutni pielonefritis. Pri zapletenih okužbah zgornjih sečil uporabljamo poleg naštetih kemoterapevtikov še imipenemcistatin, tazobaktam in druge kemoterapevtike.

V bolnišnico napotimo vsakogar s hujšo klinično sliko akutnega pielonefritisa, nosečnice, tiste, ki bruhaajo, imajo drisko ali če zdravljenje po 48–72 urah ni učinkovito. Druge lahko zdravimo ambulantno. Zdravljenje vedno prilagodimo antibiogramu. V prvem tednu po končanem zdravljenju ponovimo preiskavo seča in urino-

kulturo, še posebno če potek ni bil blag. V primeru popolne odsotnosti znakov okužbe to ni potrebno.

Pri izbiri kemoterapevtika se opiramo na lokalne podatke o odpornosti bakterij.

Uspešnost zdravljenja

Največkrat bolnico ozdravimo že pri prvem zdravljenju s kemoterapevtiki. Po uspešno končanem zdravljenju se občasno kljub izginotju simptomov in bakteriurije težave in bakteriurija ponovijo po nekaj dneh ali tednih (rekurenca). Glede na čas nastanka ponovnih simptomov ločimo relaps ali reinfekcijo.

Relaps. Nastane v prvih dveh tednih po končanem zdravljenju zaradi nepopolno ozdravljene okužbe sečil. V urinokulturi izoliramo isto bakterijo kot pri predhodni okužbi sečil. Relaps je posledica neozdravljenega žarišča v sečilih, zato so vedno potrebne dodatne morfološke preiskave zaradi iskanja funkcijskih ali anatomske nepravilnosti in podaljšano zdravljenje s kemoterapevtikom.

Reinfekcija. Reinfekcija pomeni okužbo z istim ali drugim povzročiteljem po dveh tednih ali več po končanem zdravljenju okužbe sečil. Je najpogostejši vzrok rekurence pri mladih spolno aktivnih ženskah in ženskah, ki uporabljajo za kontracepcijo diafragma ali kemična spermicidna sredstva z nonoksinolom, ker omogočajo razrast uropatogenih bakterij. Priporočimo jim drugačen način kontracepcije in svetujemo, da po spolnem odnosu izpraznijo sečni mehur. Že ti ukrepi bistveno zmanjšajo možnost ponovitve bolezni. Reinfekcijo lahko preprečimo s preventivno (profilaktično) uroantiseptično terapijo. Pri ženskah v menopavzi se pogosti cistitisi pojavljajo zaradi sprememb v nožnični flori ob pomanjkanju estrogena, kar povzroči povečano kolonizacijo z *E. coli*. Dodaten vzrok je lahko zastajanje seča v sečnem mehurju (rezidualni seč) pri prolapsu maternice ali sečnega mehurja.

Profilaktično zdravljenje

Za profilaktično zdravljenje se odločimo, kadar ženska v zadnjem letu vsaj trikrat preboli akutni

cistitis. Odločimo se lahko za postkoitalno profilakso ali neprekinjeno profilakso z majhnimi odmerki kemoterapevtikov (slika 1). Začnemo jo po končanem uspešnem zdravljenju akutnega nezapletenega cistitisa z ustreznim kemoterapevtikom. Zdravljenje traja šest mesecev, lahko tudi več let, stranski učinki takšnega dolgotrajnega zdravljenja pa so izjemno redki. Največkrat uporabljamo TMP-SMX in nitrofurantoin, ker se pri pogosti uporabi norfloksacina poveča odpornost bakterij na sistemske fluorokinolone. Kemoterapevtike za postkoitalno in neprekinjeno profilakso s priporočenimi odmerki zdravil prikazuje tabela 5. Če kljub profilaktičnemu zdravljenju bolnica zboli zaradi akutnega cistitisa, s profilakso začasno prenehamo, pred začetkom zdravljenja odvzamemo urinokulturo in uvedemo antibiotik iz druge skupine, po prejemu antibiograma pa prilagodimo zdravljenje. Čas zdravljenja je enak kot za akutni nezapleteni cistitis. Po uspešnem zdravljenju akutne epizode cistitisa lahko nadaljujemo z enako profilakso ali pa kemoterapevtik zamenjamo glede na antibiogram.

Učinkovito in preprosto je intermitentno samozdravljenje. Primerno je za mlajše ženske z dvema epizodama akutnega cistitisa na leto ali manj. Bolnico poučimo, da ob prvih znakih akutnega cistitisa doma začne tridnevno zdravljenje. Kontrola pri zdravniku je potrebna samo, če zdravljenje ni učinkovito.

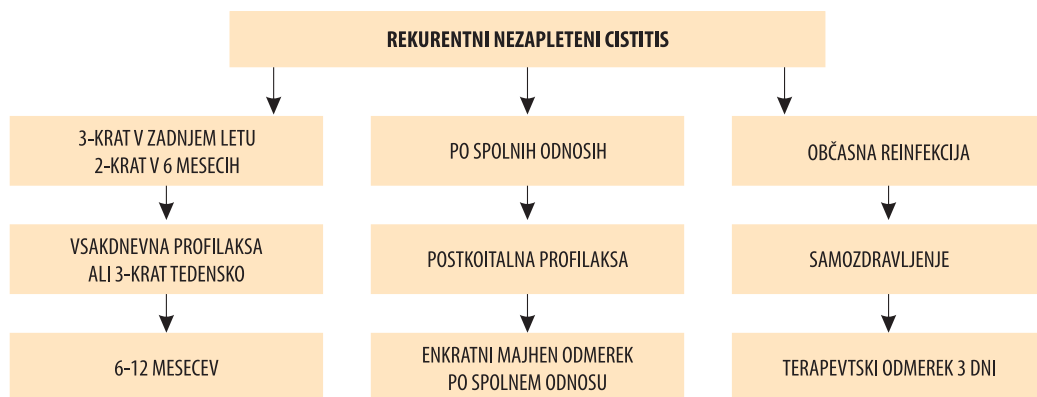
Pri pomenopavzalnih ženskah za zdravljenje uporabljamo estrogensko vaginalno kremo in večmesečno ali včasih celo trajno neprekinjeno profilakso z majhnimi odmerki kemoterapevtikov (tabela 5).

Za neprekinjeno profilakso z majhnimi odmerki kemoterapevtikov se včasih odločamo tudi pri moških s kroničnim prostatitisom, pri katerih ne moremo odstraniti žarišča okužbe.

Splošna navodila za preprečevanje okužb sečil

Najpomembnejša je zadostna količina izločenega seča (pri sicer zdravih ljudeh vsaj 2 litra na dan), zato je treba popiti dovolj tekočine. Uroantiseptično delovanje imajo brusnice, kapsule z brusnico in zeliščni čaj »Ursi«. Uspešna je lahko tudi imunoterapija.

Poleg tega svetujemo, naj po spolnih odnosih ženska čim prej izprazni seči mehur, po defekaciji pa naj se nikoli ne očisti s potegom od zadaj navzpred, ampak vedno od spredaj nazaj. Pripomočki za urogenitalno higieno ne smejo vsebovati razkužil; odsvetujemo tudi penete kopeli in izpiranje nožnice s pripravki za intimno higieno. Včasih težave poslabša neizprani pralni prašek, s katerim je oprano perilo ali mehčalec perila, ali sedenje na hladnih klopeh.



Slika 1. Načini profilaktičnega zdravljenja ponavljajočih se okužb sečil pri ženskah.

Tabela 5. Kemoterapevtiki za postkoitalno in neprekinjeno profilakso s priporočenimi odmerki zdravil pri normalnem ledvičnem delovanju. Pri postkoitalni profilaksi bolnica vzame odmere neposredno po spolnem odnosu, pri neprekinjeni profilaksi pa vsak večer.

kemoterapevtik	dnevni odmerek
trimetoprim-sulfametoksazol	40/200 mg
norfloksacin	200 mg
nitrofurantoin	100 mg

Relaps nastane v prvih dveh tednih po končanem zdravljenju in pomeni, da nismo pozdravili primarne okužbe, povzročitelj je isti. Reinfekcija nastane več kot 2 tedna po zdravljenju primarne okužbe zaradi okužbe z novim povzročiteljem. Pri pogostih reinfekcijah lahko predpišemo profilaktično terapijo.

POSEBNOSTI PRI OKUŽBAH SEČIL

Nosečnice. V nosečnosti se pri 20–40 % žensk z bakteriurijo razvije akutni pielonefritis. Pri nosečnicah z okužbo sečil je treba pred začetkom zdravljenja vedno napraviti preiskave seča in odvzeti urinokulturo. Akutni cistitis zdravimo 7 dni peroralno s cefalosporini ali penicilini. Nosečnice z akutnim pielonefritisom zdravimo v bolnišnici parenteralno s cefalosporini ali penicilini 14 dni, ker je tveganje za zaplete pri plodu in materi povečano (splav, prezgodnji porod, sepsa). Zdraviti je treba tudi asimptomatsko bakteriurijo, ki jo v prvem trimestru aktivno iščemo. Običajno zadošča 3–7-dnevno peroralno zdravljenje.

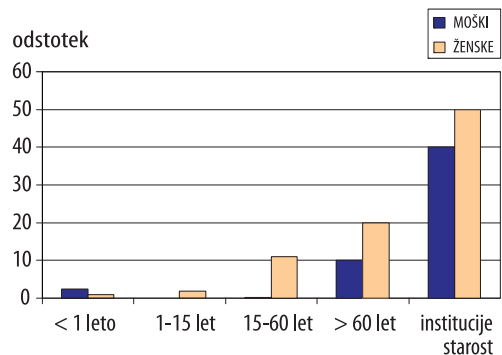
Moški. Pri moških vedno pomislimo na zapleteno okužbo sečil, saj po navadi ne zboleajo. Zaradi možnega žarišča v prostati ali ledvičnem parenhimu jim vedno odvezamemo urinokulturo in jih zdravimo dlje časa: akutni zapleteni cistitis pri mlajših moških, ki je zelo redek pojav, 14 dni, akutni zapleteni pielonefritis pa 2–4 tedne, kolikor sicer zdravimo tudi akutni prostatitis, saj gre običajno za sočasno okužbo prostate. Bolnika napotimo k urologu in z morfološki preiska-

vami vedno izključimo anatomske ali funkcijske motnje. Kronični prostatitis zdravimo 6–12 tednov.

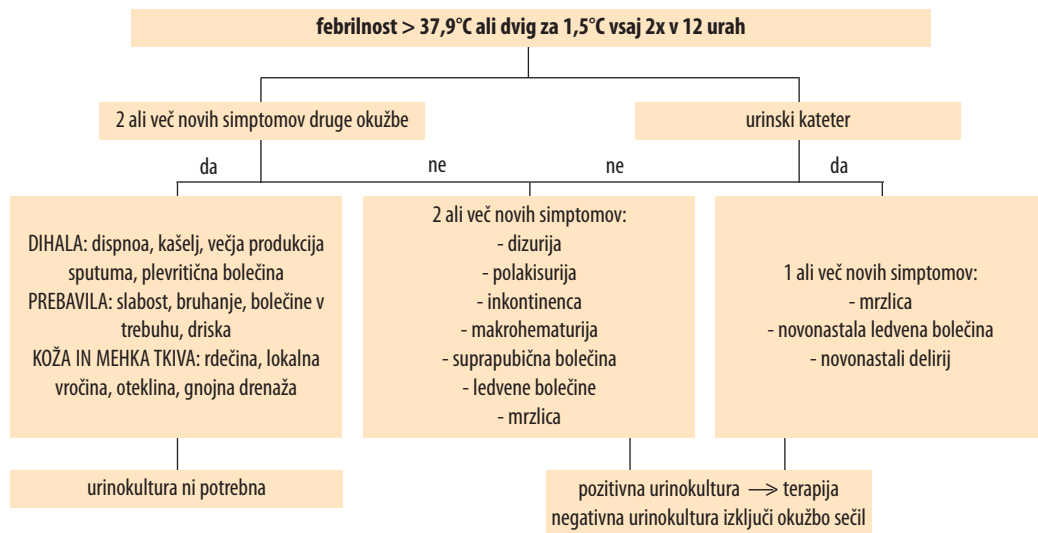
Starostniki. S starostjo nastajajo v sečilih hormonske in druge spremembe, zaradi katerih so starostniki dovzetnejši za okužbe sečil. Pri starostnikih je pogosta bakteriurija, ki ji je lahko pridružena tudi levkociturija, čeprav simptomov okužbe sečil pri tem ni (slika 2).

Kot vzroke za bakteriurijo navajajo telesno oslabelost, demenco, inkontinenco za seč, inkontinenco za blato, nevrogeni mehur in vstavljeni trajni urinski kateter. Ker zdravljenje takšne bakteriurije pri starostnikih ne zmanjša incidence simptomatskih okužb sečil, ampak celo povzroči več okužb z odpornimi povzročitelji, zdravljenja bakteriurije ne priporočamo in je tudi aktivno ne iščemo. Preiskave seča opravimo samo pri asimptomatskih bolnikih in tistih, ki imajo sečne kamne in se pripravljajo na operacijo ali cistoskopijo. V primeru bakteriurije napravimo urinokulturo in antibiogram in pred posegom apliciramo odmerek ustreznega kemoterapevtika. Tudi levkociturija pri starostnikih ni diagnostična za okužbo sečil, saj jo ima več kot 90 % starostnikov z bakteriurijo in kar 30 % starostnikov brez bakteriurije. Nasprotno pa ima odsotnost levkociturije kar 80–90 % napovedno vrednost za izključitev okužbe sečil.

Po zdravljenju simptomatske okužbe sečil je zgodnja rekurenca bakteriurije pravilo, pojavi se že po 4–6 tednih pri kar 50–70 % zdravljenih



Slika 2. S starostjo se povečuje odstotek bolnikov z bakteriurijo, še posebno pri tistih, ki živijo v institucijah, kot so domovi za starejše.



Slika 2. Pristop k febrilnemu kateteriziranemu bolniku.

starostnikov. Odvzem kontrolne urinokulture in seča za preiskave po zdravljenju okužbe sečil pri starostnikih zato ni indiciran.

Kateteriziran bolnik. Pri starostnikih in motnjah odvajanja seča je pogosto potrebna vstavitve trajnega urinskega katetra. Indikacija za to je predvsem retenca seča (npr. zaradi hiperplazije prostate ali nevrogenega mehurja); kateterizacija zaradi inkontinence ni upravičena, razen če je dodaten vir obolenosti, saj ni nadomestilo dobre nege. Vedno vstavimo najtanjši kateter, ki služi svojemu namenu (npr. Ch. 14 do 16). Po enomesečni trajni urinski kateterizaciji je bakteriurija pravilo in postane kronična, saj se vsak dan poveča za 5 %, zato rutinske preiskave seča in urinokulture pri kateteriziranih bolnikih brez kliničnih znakov okužbe sečil niso upravičene. Zdravimo samo febrilne bolnike, pri katerih izključimo okužbo dihal in prebavil, če imajo novonastale simptome (slika 2). Samo 12 % bolnikov z bakteriurijo in urinskim katetrom ima namreč okužbo sečil; če je prisotna še levkociturija, je okužba prisotna pri 43 % kateteriziranih bolnikov. Treba se je zavedati, da so simptomi lahko neizraziti in febrilnost zaradi oslabelosti imunskega sistema ni vedno prisotna. Dobro poznavanje starostnika in sprememb v vedenju je

marsikdaj ključnega pomena pri prepoznavi bolezni. Blago prizadete bolnike lahko zdravimo doma, bolj prizadete pa napotimo v bolnišnico. Po prejemu urinokulture izbiro kemoterapevтика prilagodimo antibiogramu. Ob začetku zdravljenja je treba zaradi biofilma odstraniti ali vsaj zamenjati urinski kateter in seč za urinokulturo odvzeti iz novega katetra, ker bi sicer ugotovili polimikrobno bakteriurijo zaradi kolonizacije in ne bi vedeli, kateri povzročitelj je pravi. Čas trajanja zdravljenja kateteriziranih bolnikov ni dorečen. Običajno zdravimo blago prizadete bolnike 7–14 dni, v primeru urosepse zdravljenje podaljšamo.

Jasnega odgovora, kako pogosto je pri trajno kateteriziranem bolniku potrebno menjavati urinski kateter, ni. Zagotovo ga je treba zamenjati pri simptomatski okužbi, ko je zamašen, če ne drenira dobro in pri bolnikih, ki se jim maši zelo pogosto (tako imenovani »blokerji«) – tudi na 3–7 dni, če je potrebno. Mašenje lahko povzročajo precipitirani kristali zaradi premajhnega vnosa tekočine ali alkalnega pH. V alkalnem seču nastajajo okužbeni sečni kamni. Kislost seča povečamo z uživanjem temno zelene zelenjave ali brusnice.

Večina starostnikov ima bakteriurijo, ki je ne iščemo in zdravimo, če ni simptomov za okužbo sečil. Ker je rekurenca bakteriurije hitra, kontrolne preiskave seča in urinokulture pri

starostnikih, ki po zdravljenju nimajo simptomov, niso indicirane.
Urinski kateter ni nadomestek za dobro nego.

PRIPOROČENA LITERATURA

Čižman B, Beović B. Kako predpisujemo antibiotike v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva, 2013.

Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J* 2011; 5: 316–22.

Franz M, Hoerl WH. Common errors in diagnosis and management of urinary tract infection. I: Pathophysiology and diagnostic techniques. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2746–53.

Franz M, Hoerl WH. Common errors in diagnosis and management of urinary tract infection. II: Clinical management. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2754–62.

Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H et al. Guidelines on urological infections. European Association of Urology, 2013.

Gupta K, Hooton TM, Naber KG et al. international clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *CID* 2011; 52: e103–20.

Hooton T. Urinary tract infections in adults. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. 4rd ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2010: 603–14.

Krieger JN. Urinary tract infections: what's new? *J Urol* 2002; 168: 2351–8.

Lindič J. Okužbe sečil. *Krka Med Farm* 2003; 24: Suppl 1: 11–62.



SPOLNO PRENOSLJIVE OKUŽBE SEČIL

Mojca Matičič

Katere skupine prebivalstva so najbolj izpostavljene spolno prenosljivim okužbam sečil?

Katere so najpogostejše spolno prenosljive okužbe sečil?

Kakšna je značilna klinična slika?

Kateri so najpogostejši povzročitelji spolno prenosljivih okužb sečil z izcedkom in kateri tistih z razjedo?

Kakšen je diagnostičen pristop?

Kako zdravimo posamezne spolno prenosljive okužbe sečil?

Spolno prenosljive okužbe (SPO) (angl. sexually transmitted infections, okr. STI) sečil so okužbe, ki se praviloma ali lahko prenašajo s spolnim odnosom, bodisi genitalnim, analnim ali oralnim. Lahko so brezsimptomne ali simptomatske in so različnega kliničnega pomena.

EPIDEMIOLOŠKI PODATKI

Spolno prenosljive okužbe že stoletja spadajo med najpogostejše zaznane okužbe, zato je leta 2001 Svetovna zdravstvena organizacija ocenila, da se pojavljajo v pandemični obliki. Danes ocenjujemo, da se na svetu vsak dan s SPO okuži vsaj milijon ljudi. V Sloveniji jih zakonsko obvezno prijavljamo po posebnem sistemu, ki štiti identiteto okuženega, vendar pa so uradni podatki najverjetneje precej podcenjeni, bodisi zaradi nedoslednega prijavljanja okuženih kot tudi zaradi velikega deleža brezsimptomnih oz. ne-spoznanih okužb.

Spolno prenosljive okužbe se najpogostejše pojavljajo v starostnem obdobju med 15 in 45 letom, posebno pomembno pa je njihovo pojavljanje v mladostniškem obdobju med 15. in 24. letom. Večjo težo patologije SPO nosijo ženske, saj je večja verjetnost, da se okuži zdrava ženska od okuženega moškega kot obratno. Zaradi pogostejših brezsimptomnih okužb žensk, ki tudi pozneje iščejo zdravniško pomoč, je odkrivanje bolezni pri njih težje, kronične oblike in zapleti bolezni pa so pogostejši.

ETIOLOGIJA

Poznamo 30 mikrobov, ki se lahko prenašajo s spolnim stikom in povzročajo najmanj 25 različnih kliničnih sindromov, nekatere pa so povezane tudi z rakom (tabela 1). Okužbe, ki se praviloma prenašajo s spolnim stikom, razdelimo na:

- klasične: sifilis, gonoreja, klamidijski limfogranulom, mehki čankar, dimeljski granulom;
- moderne: negonokokni uretritis/cervicitis, genitalni herpes, genitalne bradavice.

Medtem ko je pojavnost prvih zelo velika predvsem v endemičnih, tropskih predelih in v našem geografskem področju zasledimo le sifilis in gonorejo, so druge pogoste tako v razvitem kot v nerazvitem svetu in danes predstavljajo najpogostejše SPO.

Spolno prenosljive okužbe se najpogostejše pojavljajo med 15. in 45. letom starosti, posebno pomembno pa je njihovo pojavljanje v obdobju med 15. in 24. letom. Večjo težo patologije nosijo ženske. Najpogostejše SPO sečil v našem geografskem področju so gonoreja, negonokokni uretritis/cervicitis, genitalni herpes, sifilis in genitalne bradavice.

PATOGENEZA

Patogenetski mehanizmi so pri posameznih povzročiteljih različni glede na to, ali gre za SPO se-

Tabela 1. Razvrstitev spolno prenosljivih okužb po povzročiteljih.

povzročitelj	spolno prenosljiva okužba
virusi	
virus herpesa simpleksa tipov 1 in 2 (HSV-1/2)	genitalni herpes
humani papilomski virusi (HPV)	genitalne bradavice
virus hepatitisa A*, B, C in D (HAV, HBV, HCV, HDV)	hepatitisi A, B, C, D
humani virus imunske pomanjkljivosti tipov 1 in 2 (HIV-1/2)	HIV/aids
humani T limfotropni virus tipa 1 (HTLV-1)	T-limfoblastna levkemija
citomegalovirus	citomegalija
virus Epstein-Barr	infekcijska mononukleoz
virus <i>mollusci contagiosi</i>	<i>molluscum contagiosum</i>
bakterije	
<i>Treponema pallidum</i>	sifilis
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	gonoreja
<i>Chlamydia trachomatis</i> , sevi D - K	negonokokni uretritis/cervicitis
<i>Chlamydia trachomatis</i> sevi L1 - L3	klamidijski limfogranulom
<i>Mycoplasma hominis</i>	negonokokni uretritis/cervicitis
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	negonokokni uretritis/cervicitis
<i>Mycoplasma genitalium</i>	negonokokni uretritis/cervicitis
<i>Haemophilus ducreyi</i>	mehki čankar
<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>	ingvinalni granulom
<i>Gardnerella vaginalis</i>	bakterijska vaginoza
<i>Shigella</i> spp.*	šigeloza
glive	
<i>Candida</i> spp.	kandidna vaginoza
<i>Histoplasma capsulatum</i>	histoplazmoza
prazivali	
<i>Trichomonas vaginalis</i>	trihomonoza
<i>Entamoeba histolytica</i> *	ameboza
<i>Giardia intestinalis</i> *	giardiaz
ektoparaziti	
<i>Phthirus pubis</i>	sramna ušivost
<i>Sarcoptes scabiei</i>	garje

Legenda: *okužba pri analnih spolnih odnosih

čil z vnetjem v sluznici spodnjega urogenitalnega trakta s posledično hipertrofijo in hiperplazijo epitelijskih celic ter izcedkom različnih značilnosti ali za papulo s posledično razjedo različnih značilnosti na mestu vdora povzročitelja s povečanimi področnimi bezgavkami. Pri nekaterih nezdravljenih SPO lahko se lahko pojavijo kronična vnetna reakcija s posledičnim brazgotinjenjem (npr. *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*), imunopatogenetsko pogojene spre-

membe na različnih organskih sistemih (npr. *C. trachomatis*, *Treponema pallidum*) ali celo kancero- geneza (humani papilomski virusi, okr. HPV).

KLINIČNA SLIKA

Okužba sečil s spolno prenosljivimi mikrobi lahko poteka z značilno klinično sliko, lahko pa povsem brezsimptomno in okužbo razkrijejo šele njene posledice. Nezdravljene SPO lahko vodijo

Tabela 2. Najpogostejši povzročitelji izcedka iz spolovila in anatomska umeščenost zapletov, ki jih povzročajo. X – anatomska umeščenost zapleta.

spodnji del urogenitalnega trakta	zgornji del genitalnega trakta	sistemska okužba
vaginitis		
<i>Candida</i> spp.		
<i>Trichomonas vaginalis</i>		
<i>Gardnerella vaginalis</i>		
Drugi anaerobi	X	
cervicitis		
<i>Chlamydia trachomatis</i>	X	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	X	X
<i>Mycoplasma genitalium</i>	X	
<i>Trichomonas vaginalis</i>		
humani papilomski virusi		
virus herpesa simpleksa tipov 1 in 2		X
uretritis		
<i>Chlamydia trachomatis</i>	X	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	X	X
<i>Mycoplasma genitalium</i>	X	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>		
<i>Trichomonas vaginalis</i>		
<i>Candida</i> spp.		
humani papilomski virusi		
virus herpesa simpleksa tipov 1 in 2		X

do številnih, tudi življenje ogrožajočih zapletov, ki se klinično odražajo na organskih sistemih zunaj spolovila (tabela 2). Značilni klinični simptomi in znaki SPO sečil so izcedek iz spolovila, ki so mu lahko pridruženi pogosto in/ali pekoče mokrenje (uretritis, vaginitis, cervicitis) in razjede na spolovilu s povečanimi področnimi bezgavkami (sindrom genitalnega ulkusa z adeno-patijo). Različni mikrobi okužijo razne dele urogenitalnega trakta, vendar pa lahko različni mikrobi povzročijo enako klinično sliko in zato iz kliničnih simptomov in znakov ne moremo vedno sklepati o pravem povzročitelju bolezni. Zato je poznavanje posameznih kliničnih sindromov in diagnostičnih algoritmov pri sumu na SPO sečil ključnega pomena pri odkrivanju in zdravljenju posameznih SPO.

Izcedek iz sečnice pri moškem

Uretritis. Izcedek iz sečnice po tveganem spolnem stiku pri moškem, lahko s pridruženim pogostim in/ali pekočim mokrenjem, je značilen klinični znak vnetja sečnice – uretritisa. Etiološko uretritis razdelimo na specifični oz. gonokokni (povzročitelj *N. gonorrhoeae*) in nespecifični oz. negonokokni (NGU), katerega najpogostejši povzročitelj je *C. trachomatis*, preostali pa so prikazani v tabeli 3. Najnovejše raziskave kažejo na klinični pomen uretritisa, ki ga pri moških povzroča *Ureaplasma parvum*, še posebno pri moških, ki imajo spolne odnose z moškimi (MSM).

Izcedek se pojavi bodisi spontano, pri napenjanju ali masaži prostate. Diferencialnodiagnostično so pomembni: njegova količina, videz (prozoren, vlečljiv, serozno-gnojav, gnojav) in čas pojavljanja (pred prvim jutranjem mokrenjem, med mokrenjem, brez povezave z mokrenjem).

Tabela 3. Najpogostejši povzročitelji nespecifičnega uretritisa moških.

povzročitelj	prisotnost (%)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	15–40
<i>Mycoplasma genitalium</i>	15–25
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	10–20
<i>Trichomonas vaginalis</i>	10–20
virus herpesa simpleksa tipov 1 in 2 (brez vezikul)	2–3
adenovirusi (oralno-genitalni odnosi)	2–4
neznano	25–40

Vnetne spremembe na spolovilu so znak balanopostitisa (vnetje glansa in/ali prepucija).

Zapleti uretritisa so najpogostejše epididimoorhitis, prostatitis, reaktivni artritis in Reiterjev sindrom ter ponavljajoči se ali dolgotrajni uretritis (zaradi nedoslednega upoštevanja navodil, ponovne okužbe, okužbe s sevom *N. gonorrhoeae*, odpornim na protimikrobno zdravljenje, ali okužbe s *Trichomonas vaginalis*).

Izcedek iz spolovil pri ženskah

Po tveganem spolnem stiku je izcedek lahko posledica vaginitisa, cervicitisa in/ali uretritisa. S pregledom zunanjih in notranjih spolovil lahko makroskopsko ugotovimo mesto vnetnega dogajanja, ob tem pa tudi videz (npr. bister, serozno-gnojav, gnojav, »sirast«), količino in vonj izcedka (npr. zaudarjajoč po ribah).

Vaginitis. Vaginitis kot posledica SPO je vnetje nožnice, ki ga najpogostejše povzročajo:

- bakterijska vaginoza – anaerobi: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp. itd,
- trihomonoza: *T. vaginalis* in
- kandidoza: v 90 % *Candida albicans*, lahko *C. glabrata*, *C. tropicalis*.

Na normalne anatomske, fiziološke in mikrobiološke razmere v nožnici močno vpliva starost žensk, zato so povzročitelji vaginitisa pri novorojenkah, deklicah, odrasčajočih dekletih in odraslih ženskah pred menopavzalnim obdobjem in po njem različni. Za nožnično floro je značilno dinamično ravnovesje med bakterijo *Lactobacillus acidophilus* in drugo endogeno mikrofloro nožnice ter estrogeni, glikogeni in metaboličnimi stranskimi proizvodi mikroflora. Laktobacili z izločanjem vodikovega peroksida vzdržujejo izra-

zito kislo okolje (pH med 3,8 in 4,2), ki zavira razrast številnih mikroorganizmov. Pri porušitvi tega ravnovesja se razraščata normalna nožnična mikroflora in postane patogena. Bolnice običajno navajajo srbenje in pekočo bolečino v predelu zunanjega spolovila in nožnice, pekoče in/ali boleče mokrenje, lahko pa tudi rdečino in otekline zunanjega spolovila ali za posameznega povzročitelja značilen izcedek.

Cervicitis. Izcedek iz endocerviksa kot posledica SPO je vodilni klinični znak cervicitisa, vendar je pri več kot polovici bolnic odsoten. Najpogostejša povzročitelja sta *N. gonorrhoeae* in *C. trachomatis*, preostali pa so prikazani v tabeli 2. Nenormalen izcedek je lahko različnega značaja (komaj zaznaven, obilen; prozoren, serozno-gnojav, gnojav), pojavi se lahko tudi postkoitalna ali zunajciklična krvavitev. Nezdravljen cervicitis lahko vodi v številne zaplete, odvisne od vrste povzročitelja: vnetje rodir, kronične bolečine v križu in spodnjem delu trebuha zaradi prizadetosti parametrov, disparevnija (bolečine pri spolnem odnosu) in dismenoreja, neplodnost, zunajmaternična nosečnost, spontani splav, rak materničnega vratu, predčasni razpoki jajčnih ovojov, prezgodnji porod, perinatalna in neonatalna okužba s posledicami na novorojencu.

Uretritis. Pri bolnici s spolno prenosljivim uretritisom je glavni klinični znak pekoče in/ali pogosto mokrenje, ki se mu lahko po tveganem spolnem stiku pridruži še izcedek iz sečnice. Najpogostejša povzročitelja sta *C. trachomatis* in *N. gonorrhoeae*, med preostalimi pa *M. genitalium*, *T. vaginalis*, virus herpesa simpleksa tipov 1 in 2 (HSV-1/2) in *Candida* spp.

Tabela 4. Klinične značilnosti spolno prenosljivih okužb z razjedo na spolovilu.

značilnosti	sifilis	genitalni herpes	mehki čankar	klamidijski limfogranulom	ingvinalni granulom
povzročitelj	<i>Treponema pallidum</i>	virus herpesa simpleksa tipov 1 in 2	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i> (L1, L2, L3)	<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>
inkubacija	2–4 tedne	2–7 dni	1–14 dni	3 dni–6 tednov	1–4 tedne
lezije					
- primarna	papule	vezikule	papule, pustule	papule, pustule, vezikule	papule
- število	po navadi 1	več, lahko združene	več, lahko združene	po navadi 1	različno
- premer (mm)	5–15	1–2	2–20	2–10	različno
- robovi	ostri, privzdignjeni okrogli ali ovalni	eritematozni	nepravilni, spodkopani	privzdignjeni, okrogli ali ovalni	privzdignjeni, nepravilni
- globina	povrhnje ali globoke	povrhnje	ekskavirane	povrhnje ali globoke	privzdignjene
- dno	gladko, čisto	serozno, eritematozno	gnojno	različno	rdeče in grobo
- čvrstost	čvrste	enako kot okolica	mehke	lahko čvrste	čvrste
bolečina	odsotna	običajno	zelo boleče	različno	odsotna
bezgavke	čvrste, neboleče, obojestransko	čvrste, boleče, pogosto obojestransko	boleče, lahko zagnojene, po navadi enostransko	boleče, lahko zagnojene, po navadi enostransko	psevdo-adenopatija

Razjede na spolovilu s povečanimi področnimi bezgavkami

Klinične značilnosti in povzročitelji posameznih SPO z razjedami so prikazane v tabeli 4. Predvsem za tropske kraje so značilne hkratne okužbe z več povzročitelji, ki se klinično odražajo z razjedo na spolovilu in jih lahko povzročajo tudi *Phthirus pubis*, *Entamoeba histolytica*, *Sarcoptes scabiei*, *T. vaginalis* in druge spirohete.

Spolno prenosljive okužbe sečil lahko potekajo brezsimptomno ali z značilno klinično sliko izcedka iz spolovil (uretritis, vaginitis, cervicitis), ki mu je lahko pridruženo pogosto in/ali pekoče mokrenje ali razjede na spolovilu s povečanimi področnimi bezgavkami. Različni mikrobi okužijo razne dele urogenitalnega trakta, vendar pa lahko različni mikrobi povzročijo enako klinično sliko.

DIAGNOZA

Diagnostika temelji na anamnezi s poudarkom na spolni in epidemiološki anamnezi ter kliničnem pregledu zunanjega spolovila (po potrebi tudi zadnjika), pri ženskah pa tudi ginekološkem pregledu. Sledi mikroskopski pregled brisov sečnice (zadnjika) moških ter brisa nožnice, cerviksa in sečnice žensk, barvanih po Gramu ali z metilenskim modrilom, kakor tudi mikroskopski pregled brisa razjede oz. kužnine področnih bezgavk.

Uretritis. Pri moških nam ga potrdi mikroskopski pregled (1000-kratna povečava) brisa sečnice, barvanega po Gramu, s prisotnostjo petih ali več polimorfonuklearnih celic v vidnem polju. Prikaz po Gramu negativnih znotrajceličnih diplokokov govori za gonokokno okužbo, ki jo potrdimo še z ustrezno mikrobiološko preiskavo.

Tabela 5. Priporočila za odkrivanje spolno prenosljivih okužb.

klinični sindrom (povzročitelji/bolezni)	povzročitelj/preiskave
urethritis/cervicitis <i>(Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum, virus HSV-1/2)</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>: bris z vseh mest penetracije: - sečnice/cerviksa za direktno mikroskopiranje, kulturo, PCR - žrela/zadnjika za direktno mikroskopiranje, kulturo <i>Chlamydia trachomatis</i>: bris z vseh mest penetracije: - sečnice/cerviksa za kulturo, PCR - žrela/zadnjika za kulturo in/ali prvi jutranji seč za PCR <i>Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum</i>*: bris sečnice/cerviksa za izolacijo <i>Mycoplasma genitalium</i>*: bris sečnice/cerviksa za PCR <i>Trichomonas vaginalis</i>: - mikroskopiranje prvega jutranjega seča - bris sečnice/cerviksa za izolacijo HSV-1/2*: bris sečnice/cerviksa za PCR, izolacijo, antigeni test Serološki testi na druge SPO: <i>Treponema pallidum</i>: - serološki testi: netreponemalni (VDRL, RPR) in treponemalni (TPHA, FTA-ABS) - po zelo tveganem odnosu: ponoviti čez 2–4 tedne - po manj tveganem odnosu: ponoviti čez 12, 24 tednov HIV: - anti-HIV izhodiščno, ponoviti 6, 12, 24 tednov po odnosu HBV: - če ni cepljen: HBsAg, anti-HBc - če je cepljen: anti-HBs HCV: ob krvavitvi med odnosom ali če je i.v. uživalec drog - anti-HCV izhodiščno - anti-HCV in PCR 12 in 24 tednov po odnosu HAV: IgM, IgG anti-HAV (če analno-oralni odnos)
Razjeda na spolovilu s povečanimi bezgavkami ali brez njih (sifilis, genitalni herpes, mehki čankar, klamidijski limfogranulom, ingvinalni granulom)	<i>Treponema pallidum</i>: - mikroskopiranje brisa razjede v temnem polju ali DIF - serološki testi: netreponemalni (VDRL, RPR) in/ali treponemalni (TPHA, FTA-ABS) HSV-1/2: - bris razjede za PCR, izolacijo ali antigeni test - serološki testi: IgM, IgG HSV-1/2 (če ni razjed ali je kužnina neprimerna) <i>Chlamydia trachomatis</i> (L1-3): - bris razjede ali gnoja iz bezgavk za PCR ali izolacijo <i>Haemophilus ducreyi</i>: - bris razjede ali kužnine iz obodnih bezgavk za izolacijo ali PCR (redki laboratoriji) <i>Calymmatobacterium granulomatis</i>: - mikroskopiranje tkiva razjede ali granulacijskega tkiva za Donovanova telesca - izolacija iz kužnine (težko!) Testiranje na anti-HIV in druge SPO

Okrajšave: DIF – direktna imunofluorescenca, VDRL – angl. venereal diseases research laboratory, RPR – angl. rapid plasmin reagin, TPHA – angl. *Treponema pallidum* hemagglutination assay, FTA-ABS – angl. fluorescent treponemal antibody absorbed, PCR – angl.: polymerase chain reaction, SPO – spolno prenosljive okužbe, HIV – humani virus imunske pomanjkljivosti, HBV – virus hepatitisa B, HCV – virus hepatitisa C, * v določenih primerih

Mikroskopski pregled brisa **sečnice** s prisotnimi nad 10 polimorfonuklearnimi levkociti v vidnem polju ob 1000-kratni povečavi potrjuje vnetje, po Gramu negativni znotrajcelični diplokokci pa nakazujejo možnost gonoreje.

Cervicitis. V diagnostično pomoč nam je odvzem in mikroskopiranje brisa cerviksa pri ženskah.

Vaginitis. Pri vaginitisu nam je v diagnostično pomoč direktno mikroskopiranje brisa nožnice pri 1000-kratni povečavi, barvanega po Gramu (prikaz laktobacilov, polimorfonuklearnih levkocitov, *C. albicans*, *T. vaginalis*, za bakterijsko vaginozo značilnih celic »*clue*«), in sedimenta seča (*C. albicans*, *T. vaginalis*) ter določitev vrednosti pH nožnice (bakterijska vaginosa, kandidoza).

Dokončno diagnozo SPO potrdimo z dokazom prisotnosti povzročitelja v kužnini z ustreznimi mikrobiološkimi preiskavami (tabela 5). Zaradi možne hkratne okužbe z različnimi spolno prenosljivimi mikrobi je pri vsakem sumu na SPO ali ob že potrjeni diagnozi določenega kliničnega sindroma treba opraviti še razširjene mikrobiološke preiskave za druge SPO.

Izcedek iz moškega ali ženskega spolovila s pridruženim pekočim/pogostim mokrenjem ali brez njega lahko povzročajo različni mikrobi, ki jih moramo upoštevati v diferencialni diagnozi (tabela 2) hkrati z možnimi neinfekcijskimi povzročitelji posameznega sindroma, kot so rak, poškodba, dražeče snovi (spermicidi, učinkovine za izpiranje nožnice), sistemska vnetja (npr. Behçetov sindrom). Pri sumu na uretritis pri ženskah gre diferencialnodiagnostično lahko tudi za akutni bakterijski cistitis ali vulvitis in ne za SPO.

Nekateri spolno prenosljivi mikrobi lahko okužijo tudi zgornji del genitalnega trakta oz. povzročijo sistemske okužbe, ki jo moramo ločiti od drugih okužb.

Diferencialnodiagnostične možnosti razjed na spolovilu s pridruženimi povečanimi področnimi bezgavkami so prikazane v tabeli 4. Upoštevati je treba tudi druge infekcijske in neinfekcijske vzroke, kot so posledica uživanja zdravil, Behçetov in Reiterjev sindrom, poškodba in rakavo obolenje.

Mikroskopski pregled brisa sečnice s prisotnimi nad 5 polimorfonuklearnimi levkociti pri moških in nad 10 polimorfonuklearnimi levkociti pri ženskah v vidnem polju pri 1000-kratni povečavi potrjuje vnetje, po Gramu negativni znotrajcelični diplokokci pa nakazujejo možnost gonoreje. Dokončno diagnozo SPO potrdimo z dokazom prisotnosti enega ali več povzročiteljev v kužnini z ustreznimi mikrobiološkimi preiskavami.

PROGNOZA

Zgodnje odkrivanje SPO sečil in pravočasno protimikrobno zdravljenje bolnika/ce in njegovega spolnega partnerja/ice pomenita v večini primerov ugodno napoved poteka bolezni. Pozno odkrite ali nezdravljene SPO pa lahko vodijo v razširitev okužbe v organe male medenice oz. do sistemskega razvoja okužbe ali do sprožitve imunopatogenetsko pogojenih mehanizmov; SPO se lahko prenese tudi na spolnega partnerja in veriga prenosov in njenih posledic se s tem nadaljuje. Pri okuženi noseči ženski lahko SPO vpliva na razvoj plodu in povzroči spontani splav, nizko porodno težo ali vrsto malformacij in kliničnih sindromov novorojenca oz. otroka.

ZDRAVLJENJE

Spolno prenosljive okužbe sečil zdravimo usmerjeno v skladu s priporočili glede na osamljenega povzročitelja iz kužnine in njegovo občutljivost na protimikrobna zdravila (tabela 6). Izkustveno zdravljenje posameznih kliničnih sindromov pride v poštev le tedaj, ko nimamo možnosti mikrobiološke diagnostike. Pri zdravljenju gonoreje vedno zaradi zelo pogoste sočasne pojavnosti hkrati zdravimo tudi klamidijsko okužbo.

PREPREČEVANJE

Spolno prenosljive okužbe sečil preprečujemo z varnim spolnim vedenjem (dosledno zaščiteni spolni odnosi zunaj stalne partnerske zveze dveh neokuženih zvestih partnerjev). Vsak pregled na

Tabela 6. Priporočila za zdravljenje spolno prenosljivih okužb.

Spolno prenosljiva okužba (povzročitelj)	Zdravljenje
gonokokni uretritis/cervicitis (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)	ceftriakson 1x250 mg i.m. ali 1x500 mg i.m.* plus azitromicin 1x1 g p.o. ali 1x2 g p.o.* alternativa: - če ceftriakson ni na voljo: gentamicin 1x240 mg i.m.* plus azitromicin 1x2 g p.o.* plus nadzorni bris čez 7 dni - če obstaja alergija na ceftriakson: spektinomycin 1x2 g i.m.* plus azitromicin 1x2g p.o.* plus nadzorni bris čez 7 dni
razsejana gonokokna okužba	ceftriakson 1x1 g i.m. vsaj 7 dni alternativa: spektinomycin 2x2 g i.m. vsaj 7 dni*
negonokokni uretritis/cervicitis (<i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i>)	azitromicin 1x1 g p.o. ali doksiciklin 2x100 mg p.o. 7 dni alternativa: eritromicin 4x500 mg p.o. 7 dni ali ofloksacin 2x300 mg 7 dni ali levofloksacin 1x500 mg 7 dni
sifilis (<i>Treponema pallidum</i>)	benzatin penicilin G 1x2,4 milij. E i.m. ali doksiciklin 2x100 mg p.o. 14 dni ali tetraciklin 4x500 mg p.o. 14 dni ali ceftriakson 1x1 g i.m. 8-10 dni alternativa: azitromicin 1x2 g p.o.**
mehki čankar (<i>Haemophilus ducreyi</i>)	azitromicin 1x1 g p.o. ali ceftriakson 1x250 mg i.m. ali ciprofloksacin 2x500 mg p.o. 3 dni ali eritromicin 3x500 mg p.o. 7 dni
klamidijski limfogranulom (<i>Chlamydia trachomatis</i> L1-3)	doksiciklin 2x100 mg p.o. 21 dni alternativa: eritromicin 4x500 mg 21 dni ali azitromicin 1 g/teden p.o. 21 dni***
ingvinalni granulom (<i>Calimmato bacterium granulomatis</i>)	doksiciklin 2x100 mg p.o. vsaj 21 dni alternativa: azitromicin 1 g/teden p.o. vsaj 21 dni ali ciprofloksacin 2x750 mg p.o. vsaj 21 dni ali eritromicin 4x500 mg p.o. vsaj 21 dni ali TMP/SMX 2x160mg/800mg p.o. vsaj 21 dni
trihomonoza (<i>Trichomonas vaginalis</i>)	metronidazol 1x2 g p.o. ali 2x500 mg p.o. 5 dni
genitalni herpes (HSV-1/2)	prvi zagon: aciklovir 5x200 mg p.o. ali 3x400 mg p.o. 7-10 dni ali valaciclovir 2x1 g p.o. 7-10 dni ali famciclovir 3x250 mg p.o. 7-10 dni ponavljajoči se zagoni: aciklovir 3x400 mg p.o. ali 2x800 mg p.o. 5 dni ali aciklovir 3x800 mg p.o. 2 dni ali valaciclovir 2x500 mg p.o. 3 dni ali valaciclovir 1x1 g p.o. 5 dni ali famciclovir 2x125 mg p.o. 5 dni ali famciclovir 2x1000 mg p.o. 1 dan

*ob prisotnosti odpornih sevov ali če ni možna opredelitev občutljivosti na antibiotike

izjemoma (*T. pallidum* ni dobro občutljiva); *izjemoma, ni ustreznih kliničnih raziskav

Okrajšave: HSV-1/2 = virus herpesa simpleksa tip1 in 2

prisotnost SPO mora vključevati tudi ustrezno svetovanje glede varnejšega spolnega vedenja. Po tveganem spolnem odnosu ne priporočamo rutinskega predpisovanja poekspozicijske profilakse. Rutinsko jo priporočamo znotraj omejenega časa po tvegani izpostavitvi *T. pallidum* (do 3 mesece) in tudi po posilstvu, ko je ob kliničnem pregledu potrebna takojšnja uvedba kombinirane kemoprofilakse: ceftriakson 1x250 mg i.v. skupaj z metronidazolom 1x2 g p.o., azitromicinom 1x1 g p.o., hiperimunimi B gamaglobulini (HBIG) in cepljenjem proti hepatitisu B (pri še necepljenih) po shemi 0, 1–2, 4–6 mesecev, skupaj s štiritedensko protiretrovirusno kemoprofilakso.

Na voljo imamo cepivo proti dvema SPO, hepatitisu B in okužbi s HPV.

Spolno prenosljive okužbe sečil le izjemoma zdravimo izkustveno. Praviloma jih zdravimo usmerjeno glede na povzročitelja in njegovo občutljivost na protimikrobno zdravilo. Preprečujemo jih z varnim spolnim vedenjem, v določenih primerih pa predpišemo poekspozicijsko kemoprofilakso.

NAJPOMEMBNEJŠE SPOLNO PRENOSLJIVE OKUŽBE SEČIL

Gonoreja

V Sloveniji je bila leta 2010 letna incidenca prijavljenih primerov gonoreje 2/100 000 prebivalcev in je večja pri moških, vendar je delež najverjetneje podcenjen. Gonorejo povzroča po Gramu negativen diplokok oblike kavinega zrna *N. gonorrhoeae*, ki raste le na posebno obogatnih bakterioloških gojiščih, kot je čokoladni agar. Povzroča gnojno vnetje sluznice z nizkim epitelijem.

Klinična slika in zapleti. Gonoreja se običajno klinično odraža kot uretritis in cervicitis, pri polovici okuženih žensk in pri 10 % moških pa je brezsimptomna. V večini primerov je omejena na mukozni epitelij vratu maternice, sečnice, zadnjika, žrela in oči ter na nožnični epitelij pred puberteto. Po inkubacijski dobi od treh do sedmih

dni pri okuženih moških pride do nenadnega vnetja sluznice sprednjega dela sečnice s srbežem, pekočo bolečino pri mokrenju in sprva s serozno-gnojnim, nato pa z gostim temno rumenim izcedkom. Nezdravljeno akutno vnetje po približno dveh tednih preide v kronično z minimalnim izcedkom in nepretrdnim tiščanjem na vodo, bolečim mokrenjem in bolečimi erekcijami ter včasih s hematurijo ob zaključku mokrenja. Pri ženskah se po kratki inkubacijski dobi pojavita akutni cervicitis in uretritis, večinoma brez izrazitih subjektivnih težav, lahko pa se pojavi gnojav izcedek. Kronična gonoreja je pogostejša kot pri moških. Orofaringealna gonoreja kot posledica oralno-genitalnih tveganih odnosov je klinično skopa, a dokaj pogosta in velikokrat spregledana (predstavlja 10–25 % gonoroičnih okužb pri MSM in 10–20 % pri ženskah).

Zapleti gonoreje pri moških so: prostatitis, lahko s pridruženim spermatocistitisom, redkeje epididimitis, ki nezdravljen lahko vodi v neplodnost. Nezdravljena okužba pri ženskah lahko povzroči bartolinitis in salpingitis, ki ima lahko za posledico neplodnost ali zunajmaternično nosečnost, kronično bolečino v spodnjem delu trebuha, pelvični peritonitis, perihepatitis ali perisplinitis. Pri nosečnicah se okužba lahko prenese na novorojenca.

Najpogostejši sistemski zaplet akutne gonoreje, ki se pojavi zaradi gonokokne bakteriemije pri 0,5–3 % bolnikov z nezdravljeno genitalno gonorejo, je t.i. razsejana gonokokna okužba (RGO), ki se po navadi kaže kot akutno vročinsko stanje s spremembami po koži in sklepih (»sindrom dermatitis-artritis«). Značilna kožna sprememba je boleča, nekrotična pustula na distalnih delih okončin s pridruženimi bolečinami v sklepih in razvojem artritisa pri 30–40 % zbolelih. Razsejana gonokokna okužba je pogostejša pri ženskah kot pri moških. Pomembna, a dokaj redka zunajgenitalna zapleta sta gonokokni endokarditis in gonokokni meningitis.

Diagnoza. Osamitev *N. gonorrhoeae* ali prikaz njene nukleinske kisline (polymerase chain reaction, PCR) v kužnini (tabela 5); mikroskopsko opazovanje značilnih, po Gramu negativnih znotrajceličnih diplokokov v brisu sečnice moškega.

Zdravljenje. Do osemdesetih let 20. stoletja je bilo zdravlilo izbire penicilin. S pojavom sevov gonokokov, odpornih proti penicilinu, tetraciklinom, makrolidom in celo spektinomycinu, ter v novem tisočletju izredno pogosto odpornim proti kinolonom (ciprofloksacin) in celo že proti nizkim odmerkom ceftriaksona in cefiksima, je od leta 2013 zdravlilo izbire ceftriakson v enkratnem odmerku 250 mg i.m. v kombinaciji z azitromicinom 1 g p.o.; če opredelitev občutljivosti bakterije na antibiotike ni možna oziroma gre za odporno bakterijo, so odmerki večji (tabela 6). Opisujejo tudi primer izolata gonokoka z Japonske, ki je odporen proti vsem običajno testiranim antibiotikom, vključno s ceftriaksonom in cefksimom. V Sloveniji sta bili leta 2011 kar dve tretjini izolatov gonokokov odporni proti ciprofloksacinu, dokumentiran pa je bil tudi drugi primer neuspešnega zdravljenja gonoreje s ceftriaksonom v Evropi. Hkrati z gonorejo pa zdravimo tudi klamidijsko okužbo, ki ji je pridružena pri 30–60% bolnikov. Razsejano gonokokno okužbo zdravimo s ceftriaksonom v enkratnem dnevnem odmerku 1 g vsaj sedem dni.

Gonorejo zdravimo s ceftriaksonom v enkratnem odmerku 250 mg i.m. hkrati z enkratnim odmerkom azitromicina 1 g oralno.

Klamidijski uretritis in cervicitis

V Sloveniji je bila leta 2010 letna incidenca prijavljenih primerov klamidijskega uretritisa/cervicitisa 8/100 000 prebivalcev. Delež okuženih v starostnem obdobju od 20 do 24 let je za ženske 5,1 % in za moške 4,6 %. Povzročiteljica je znotrajcelična bakterija *C. trachomatis*, serotipov D-K, z značilnim celičnim tropizmom za epiteljske in sluznične celice. Poleg urogenitalnih okužb povzroča še nekatere druge klinične sindrome.

Klinična slika in zapleti. Pri moških povzroči uretritis in proktitis, saj je kar 40 % negonokoknih okužb sečnice klamidijskega izvora, 25–59 % le-teh pa poteka brezsimptomno. Značilen je vlečljiv prozoren izcedek iz sečnice ali zadnjika. Razširitev okužbe lahko povzroči epididimitis, pri MSM pa lahko pride do hude oblike prokto-

kolitisa. Znana je tudi povezava klamidijske okužbe s prizadetostjo sklepov, saj kar 1 % moških z negonokoknim uretritisom zboli za akutnim reaktivnim artritisom, tretjina teh pa razvije popolno klinično sliko Reiterjevega sindroma (artritis, negonokokni uretritis, konjunktivitis). Pri nosilcih antigena HLA-B27 se pojavlja reaktivni artritis po nespecifičnem vnetju sečnice s *C. trachomatis* celo v 20 %.

Pri ženskah sta značilna cervicitis in uretritis. Klamidija je v 60 % povzročiteljica negonokoknih cervicitisov, kar 70 % pa jih poteka brez izraženih simptomov. *C. trachomatis* je tudi eden od glavnih povzročiteljev piurije spolno aktivnih žensk, kjer je urinkultura sterilna (»akutni uretralni sindrom«). Posledice ascendentne razširitve okužbe so endometritis in salpingitis s posledičnimi zapleti, pelvični peritonitis, perihepatitis in perisplenitis. Klamidijski endometritis in klinično pogosto prikrit salpingitis najpogosteje sledita brezsimptomni okužbi, posledice nezdravljene okužbe pa so lahko neprehodni jajcevodov in periadneksalne zarastline. Po eni sami epizodi akutnega salpingitisa ostane 10–20 % žensk neplodnih zaradi vnetnih okvar jajcevodov. Možnost zunajmaterične nosečnosti je šestkrat večja. Približno 20 % bolnic ima po prebolelem vnetju notranjih rodil kronične bolečine v spodnjem delu trebuha, 10 % bolnic pa bo pozneje zbolelo za tuboovarijskim abscesom. Razširitev salpingitisa v trebušno votlino se lahko odraža z lokaliziranim peritonitisom v obliki periapendicitisa, perisplenitisa in perihepatitisa (sindrom Fitz-Hugh-Curtis). Ta se v obliki adhezij parietalnega in visceralnega hepatičnega peritoneja pogosteje pojavlja pri mladih spolno aktivnih ženskah, opisan pa je tudi pri moških, saj okužba s *C. trachomatis* doseže peritonej najverjetneje tudi prek krvnega ali limfatičnega obtoka. Imunopatogenetsko pogojeno vnetje in brazgotinjenje prizadaneja predvsem jetrno ovojnico. Klinično se perihepatitis odraža z vročino in bolečino pod desnim rebrom, ki ji lahko, ni pa nujno, prednjačita bolečina v spodnjem delu trebuha in izcedek iz nožnice.

Pri osebah z oslabljenim imunskim odzivom *C. trachomatis* lahko povzroči pnevmonitis, klamidijski endokarditis in meningoencefalitis.

Okužba s *C. trachomatis* v nosečnosti lahko pomembno vpliva na plod oz. novorojenca.

Diagnoza. Postavimo jo z osamitvijo *C. trachomatis* iz brisa sečnice in cerviksa na celični kulturi ali prikazom *C. trachomatis* v kužnini (seč ali bris sečnice/cerviksa) z detekcijo nukleinske kisline z molekularno biološkimi testi (PCR) (tabela 5). Serološke metode uporabljamo le pri ugotavljanju zapletov kroničnih okužb s klamidijo.

Zdravljenje. Zdravilo izbire je azitromicin v enkratnem odmerku 1 g oralno ali doksiciklin 100 mg 2-krat dnevno oralno 7 dni (tabela 6). V akutni fazi reaktivnega artritisa je učinkovita uporaba antibiotikov (doksiciklin, azitromicin, klaritromicin), v kronični fazi pa je njihova uporaba nedorečena. Klamidijski perihepatitis zdravimo z doksiciklinom ali azitromicinom.

Nad 70 % klamidijskih okužb sečnice in cerviksa žensk poteka brezsimptomno, posledice nezdravljene okužbe pa so lahko neplodnost, zunajmaternična nosečnost in kronična bolečina v spodnjem delu trebuha. *C. trachomatis* je tudi eden od glavnih povzročiteljev piurije spolno aktivnih žensk, pri kateri je urinokultura sterilna (»akutni uretralni sindrom«).

Okužbe sečil z urogenitalnimi mikoplazmami

Mikoplazme so se v zadnjih letih izkazale za pogoste povzročiteljice okužbe spolovil in sečil moških in žensk s tveganim spolnim vedenjem, predvsem *M. genitalium* in *U. urealyticum*, pa tudi *M. hominis*. *U. urealyticum* najdemo v cerviksu in nožnici pri 40–80 % zdravih spolno aktivnih žensk in pri 20 % zdravih moških. Prenaša se s tveganim spolnim stikom in tudi z matere na novorojenca. Klinični pomen bakterije *Ureaplasma parvum*, tudi prisotne na spolovilih, še ni pojasnjen.

Klinična slika in zapleti. Za okužbo je značilen serozen belkast izcedek s pridruženim pekočim občutkom v predelu spolovila, lahko pa okužba poteka brezsimptomno. Značilna klinična sindroma sta uretritis pri moških in cervicitis pri ženskah. *Ureaplasma* spp. in *M. genitalium* etiološko povezujejo tudi s prostatitisom, prvo

tudi z epididimitisom. Pri MSM se lahko pojavi huda oblika proktokolitisa. Nezdravljena okužba pri ženskah lahko privede do medenične vnetne bolezni in neplodnosti. Poročajo tudi o vplivu okuženih nosečnic na plod.

Diagnoza. Diagnozo postavimo z osamitvijo urogenitalnih mikoplazem iz različnih kužnin ali z detekcijo nukleinske kisline z molekularnobiološkimi testi (PCR), *M. genitalium* pa dokazujemo predvsem z molekularno metodo PCR, saj raste zelo počasi (tabela 5).

Zdravljenje. Mikoplazme niso občutljive na beta-laktamske antibiotike. Zdravilo izbire je azitromicin v enkratnem odmerku 1 g oralno ali doksiciklin 2x100 mg oralno 7 dni (tabela 6).

Genitalni herpes

Pogostejše (70–95 %) ga povzroča HSV-2, pri 10–30 % pa HSV-1. Za oba tipa velja splošna značilnost virusov herpes: dosmrtna okužba, prikritost in ponavljanje zagonov bolezni. Več kot polovica se okuži v času, ko njihov spolni partner brezsimptomno izloča virus. Pogostost brezsimptomnega izločanja HSV-2 je večja v prvem letu po okužbi in pri osebah s pogostejšimi zagoni genitalnega herpesa.

Klinična slika in zapleti. Petina okuženih nima nikoli izraženih bolezenskih znakov. Tudi primarna okužba pogosto ostane brezsimptomna. Pri izraženi klinični sliki se bolezen začne s splošnim slabim počutjem in zvišano telesno temperaturo, lahko s pridruženimi bolečinami v mišicah in sklepah, ki jim sledijo pekoče mokrenje, prozoren izcedek iz nožnice ali sečnice, povečane dimeljske bezgavke in značilen izbruh bolečih kožnosluzničnih sprememb, ki so lahko na spolovilu, presredku, ob zadnjični odprtini, na glutealnih predelih, nad sramno kostjo, v dimljah ali na zgornjem delu stegna. Značilne so gručice mehurčkov, iz katerih lahko nastanejo plitve ali globoke razjede, ki se popolnoma zacelijo. Po primarni okužbi kar 60–90 % okuženih žensk in 30–70 % okuženih moških trpi za ponavljajočimi se zagoni bolezni, ki po navadi potekajo blažje. Predhodna okužba z enim tipom HSV po navadi omili simptome primarne okužbe z drugim tipom HSV.

Zapleti genitalnega herpesa se kažejo predvsem v osrednjem živčevju (različni nevrološki sindromi) in na koži (multiformni eritem, lahko celo sindrom Stevens-Johnson). Pri bolnikih z motnjami v imunskem odzivu se genitalni herpes lahko razširi v razsejano obliko bolezni. Primarna okužba s HSV-2 v nosečnosti lahko pomeni razsejano okužbo nosečnice, tveganje za spontani splav ter prizadetost plodu oz. novorojenca.

Diagnoza. Pri simptomatskih bolnikih genitalni herpes potrdimo z osamitvijo virusa iz kužnin lezij, z imunofluorescenčno metodo detekcije antigena v kužnini ali z dokazom virusne DNK s PCR (tabela 5). Serološka diagnostika z dokazovanjem specifičnih protiteles je smiselna pri brezsimptomnih bolnikih s sumom na SPO, nosečnicah in imunsko oslabljenih osebah.

Zdravljenje. Zdravilo izbire je aciklovir, valciklovir in famciklovir (tabela 6). Sheme zdravljenja so različne glede na to, ali zdravimo primarno okužbo, ponavljajoči se zagon bolezni ali gre za dolgotrajno kemoprofilakso ponavljajočih se zagonov genitalnega herpesa (šest na leto ali več) ali za nevrološke zaplete, razsejano okužbo, neonatalni herpes ali za herpes pri okuženih s HIV oz. imunsko oslabljenih. Problem predstavlja zdravljenje genitalnega herpesa v nosečnosti, saj varnost sistemske uporabe aciklovira v nosečnosti še ni dorečena, dosedanja prospektivno in retrospektivno opazovalni podatki pa ne navaja-

jo znanih škodljivih učinkov zdravila na plod. Zdravljenje nosečnic z aciklovirom priporočajo le pri primarnem genitalnem herpesu in razsejani okužbi.

Preprečevanje. Osnovni način preprečevanja okužbe s HSV je izogibanje neposrednemu stiku s kužnimi izločki ustne votline in/ali spolovil, vendar se virus izloča tudi brez prisotnih sprememb na koži in sluznici. Zelo pogoste in moteče zagone genitalnega herpesa, ki se pojavljajo šestkrat na leto ali več, lahko preprečujemo z uvedbo dolgotrajne kemoprofilakse (tudi več let), hkrati pa s tem lahko skoraj za polovico zmanjšamo tveganje prenosa HSV-2 na še neokuženega spolnega partnerja. Partnerju z anamnezo ponavljajočih se zagonov genitalnega herpesa svetujemo uporabo kemoprofilakse v zadnjem tromesečju nosečnosti partnerke, če leta ni okužena s HSV. Zaradi nevarnosti okužbe novorojenca pri vaginalnem porodu bolnicam s svežim zagonom genitalnega herpesa priporočamo porod s carskim rezom.

Zelo pogoste in moteče zagone genitalnega herpesa, ki se pojavljajo šestkrat na leto ali več, lahko preprečujemo z uvedbo dolgotrajne kemoprofilakse (tudi več let), s katero skoraj za polovico zmanjšamo tudi tveganje prenosa HSV-2 na še neokuženega spolnega partnerja. Nosečnice s svežim zagonom genitalnega herpesa v času poroda rodijo s carskim rezom.

PRIPOROČENA LITERATURA

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2010. MMWR 2010; 59: 1–110.
Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE et al, eds. Sexually Transmitted Diseases. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2008. p. 853–1174.



AKUTNI INTERSTICIJSKI NEFRITIS

Miha Arnol

S katerim sindromom ledvične okvare se kaže akutni intersticijski nefritis?
 Kateri so najpogostejši vzroki akutnega intersticijskega nefritisa?
 Katera zdravila najpogosteje povzročijo akutni intersticijski nefritis?
 Katera zdravila lahko povzročijo akutni intersticijski nefritis in nefrotski sindrom?
 Na osnovi katerih kliničnih in laboratorijskih znakov posumimo na akutni intersticijski nefritis?
 Kakšen je diagnostičen pomen eozinofilurije?
 Kdaj se pri sumu na akutni intersticijski nefritis odločimo za ledvično biopsijo?
 Kateri je najpomembnejši ukrep pri zdravljenju akutnega intersticijskega nefritisa?
 Kdaj se odločimo za zdravljenje z glukokortikoidi?

Akutni tubulointersticijski nefritis ali akutni intersticijski nefritis (AIN) je z imunološkimi mehanizmi posredovano vnetje ledvic, ki prevladujoče prizadene ledvične tubule in intersticij. Klinično se kaže kot akutna ledvična okvara (ALO). Najpogostejši vzrok AIN so preobčutljivostne reakcije na zdravila.

EPIDEMIOLOGIJA

Podatki o pogostosti AIN so različni. V populaciji mladih odraslih na Finskem, pri katerih je bila zaradi brezsimptomne eritrociturije ali proteinurije opravljena ledvična biopsija, je bil AIN prisoten v 1 % biopsijskih vzorcev. Pogostnost AIN je večja v bolnišničnem okolju, kar je povezano z naraščanjem uporabe antibiotikov in drugih zdravil. Po podatkih enocentrične raziskave, kjer so opravili ledvično biopsijo pri bolnikih z ALO nejasnega vzroka, je bil AIN vzrok ledvične okvare v 27 %. Po zadnjih ocenah je v bolnišničnem okolju 10–15 % ALO posledica AIN.

ETIOLOGIJA

Vzroke AIN lahko razvrstimo v pet glavnih skupin (tabela 1):

- preobčutljivostne reakcije na zdravila,
- okužbe,
- sistemske avtoimunske bolezni,

V bolnišničnem okolju je 10–15 % primerov ALO posledica AIN.

- glomerulonefritisi in
- idiopatski vzroki.

V prispevku ni obravnavan AIN, ki je posledica akutnega bakterijskega pielonefritisa (glej poglavje Okužbe sečil).

Preobčutljivostne reakcije na zdravila so najpogostejši vzrok AIN (70 %, od tega antibiotiki ena tretjina). Zdravila lahko delujejo kot hapteni, ki se vežejo na beljakovine tubulnih celic. S hapteni spremenjene tubulne celice prepozna imunski sistem, ki prek aktivacije limfocitov sproži tubulointersticijsko vnetje. Nastanek AIN je neodvise od odmerka zdravila. ALO se lahko razvije nekaj dni ali pa več tednov po začetku jemanja zdravila. V preteklosti je bil AIN pogost pri zdravljenju z meticilinom (do 17 % bolnikov, ki so prejeli meticilin več kot 10 dni), ki je bil zaradi tega neželenega učinka umaknjen iz klinične rabe. Zdravila, ki najpogosteje povzročijo AIN, so antibiotiki (penicilini, cefalosporini, rifampin, trimetoprim-sulfametoksazol), vsi nesteroidni antirevmatiki (vključno s selektivnimi inhibitorji ciklooksigenaze-2), diuretiki zanke (furosemid, bumetanid), antagonisti histaminskih receptorjev H₂ (cimetidin), inhibitorji protonске črpalke (omeprazol, lansoprazol) ter alopurinol. Čeprav

Tabela 1. Vzroki akutnega intersticijskega nefritisa.

zdravila	
- antibiotiki/ virostatiki	penicilini* (metilicilin, ampicilin, nafcilin, penicilin), cefalosporini*, sulfonamidi*, rifampin*, kinoloni (ciprofloksacin), makrolidi (azitromicin), tetraciklini, vankomicin, aciklovir
- nesteroidni antirevmatiki	vsii* (indometacin, ibuprofen, diklofenak, ketoprofen)
- diuretiki	furosemid*, bumetanid*, tiazidi*
- druga zdravila	alopurinol*, omeprazol*, lansoprazol*, cimetidin*, amlodipin, azatioprin, kaptopril, diazepam
okužbe	
- bakterijske	streptokoki, stafilokoki, legionela, bacil davece
- virusne	CMV, EBV, virus polioima BK, hantavirusi, HSV, HIV
- druge	leptospira, mikobakterije, mikoplazma, rikcije, toksoplazma
avtoimunske/sistemske bolezni	
- sistemski lupus eritematozus - Sjögrenov sindrom - sarkoidoza - esencialna krioglobulinemija - akutna zavrnitev presajene ledvice	
glomerulonefritisi	
- večina*	
idiopatski	
- sindrom TINU (tubuloIntersticijski nefritis in uveitis)	

* pogosti ali klinično pomembni vzroki

obstajajo številna poročila kliničnih primerov, ki opisujejo povezanost med zdravili in AIN, je bila vzročna povezanost redko zanesljivo dokazana. Za dokaz vzročne povezanosti morata biti izpolnjena dva kriterija:

- bolnik ne sme sočasno prejemati drugih zdravil, ki so lahko povezana z nastankom AIN;

- diagnoza AIN mora biti potrjena histološko z ledvično biopsijo.

AIN lahko povzroči okužbe z bakterijami, virusi, glivami ali paraziti. Za razliko od akutnega pielonefritisa, pri katerem je tubulointersticijsko vnetje posledica neposredne bakterijske okužbe, je pri nekaterih sistemskih okužbah (tabela 1) okvara tubulointersticija predvsem posledica imunske reakcije, ki jo posredujejo aktivirani limfociti. Med bakterijskimi povzročitelji AIN so najpogostejši stafilokoki, streptokoki in legionele. Pri našem kliničnem delu pogosteje srečujemo virusni AIN pri bolnikih po presaditvi ledvice. Zaradi oslabiljenega imunskega sistema se razvije primarna okužba ali reaktivira virus polioima BK (nefropatija BK) ali citomegalovirus (CMV-nefritis). Takšne oblike virusnega AIN so neredko vzrok odpovedi presajene ledvice.

AIN se lahko razvije v sklopu sistemskih avtoimunskih bolezni, najpogosteje sistemskega lupusa eritematozusa, Sjögrenovega sindroma in sarkoidoze. AIN je neredko pridružen glomerulonefritisom. Čeprav je v izvidih biopsijskih vzorcev tubulointersticijsko vnetje pogosto opisano, praviloma ne prispeva k opredelitvi glomerulne bolezni. Kljub temu je podatek o pridruženem AIN pomemben, saj stopnja ledvične okvare bolje sovпада z intenzivnostjo tubulointersticijskega vnetja kot z obsegom glomerulnih sprememb.

Včasih je imunsko dogajanje omejeno le na ledvični tubulointersticij, ob tem pa vzroka ne moremo ugotoviti. Govorimo o idiopatskem AIN. Nekateri bolniki imajo prisotna protitelesa proti tubulni bazalni membrani. Posebna oblika idiopatskega AIN je sindrom TINU – tubulointersticijski nefritis in uveitis, pri katerem se poleg tubulointersticijskega vnetja ledvic razvije tudi vnetje šarenice in ciliarnika.

Najpogostejši vzrok AIN so preobčutljivostne reakcije na zdravila.

Zdravila, ki najpogosteje povzročijo AIN, so antibiotiki in nesteroidni antirevmatiki.

Nastanek AIN je neodvisen od odmerka zdravila. ALO se lahko razvije nekaj dni ali več tednov po začetku jemanja zdravila.

KLINIČNA SLIKA

AIN se klinično kaže kot sindrom ALO: nenadno zmanjšanje ledvičnega delovanja, kar ugotovimo z zvečanjem serumske koncentracije kreatinina ali zmanjšanja diureze (glej poglavje Akutna okvara ledvic). Bolniki so pogosto asimptomatski ali navajajo nespecifične simptome in znake ALO: oslabelost, slabo počutje, slabost in bruhanje. Oligurija je prisotna le pri 20 % bolnikov.

Klinična slika AIN ni značilna. Ker AIN ni med najpogostejšimi vzroki ALO, na to diagnozo pogosto ne pomislimo. Na AIN moramo pomisliti predvsem pri bolniku, ki je začel zdravljenje z enim ali več novimi zdravili, in kadar so ALO pridruženi znaki preobčutljivostne reakcije:

- zvišana temperatura,
- makulopapulozni izpuščaj,
- artralgija,
- eozinofilija ali eozinofilurija.

Znake preobčutljivostne reakcije so najpogostejše opisovali pri AIN, povzročenim z beta-laktamskimi antibiotiki (zlasti meticilinom). Pri AIN, povzročenim z drugimi antibiotiki in zdravili, so znaki preobčutljivostne reakcije redki: zvišana temperatura pri 30 %, izpuščaj pri 15 % in eozinofilurija pri 25 % bolnikov; vsi trije znaki sočasno le pri 10 % bolnikov. Odsotnost znakov preobčutljivostne reakcije nam zato ne more biti v pomoč pri izključevanju AIN.

Tudi časovni razvoj AIN, povzročenega z zdravili, je različen. V prvotnih poročilih z meticilinom povzročenega AIN se je ALO razvila 10–20 dni po začetku jemanja zdravila. Danes je znano, da se AIN lahko razvije že v 2–3 dneh, običajno ob ponovnem stiku z zdravilom, ki je predhodno povzročil senzibilizacijo, lahko pa se razvije več mesecev ali let po začetku jemanja zdravila (značilno za nesteroidne antirevmatike).

AIN, povzročen z zdravili, se lahko odrazi tudi z drugačnimi klinično-patološkimi sindromi. Z nesteroidnimi antirevmatiki povzročen AIN se v 80 % primerov izrazi kot ALO z nefrotsko proteinurijo oziroma polno izraženim nefrotskim sindromom. To je posledica sočasne okvare glo-

merulnih podocitov. Bolniki so običajno starejši, znaki preobčutljivosti so redko prisotni.

AIN se lahko razvije pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo. Pri tej skupini bolnikov moramo pomisliti na AIN, kadar gre za akutno poslabšanje kronične ledvične bolezni ali nepričakovano hitro slabšanje ledvičnega delovanja. Tudi pri teh bolnikih je AIN najpogostejše posledica preobčutljivostnih reakcij na zdravila. Ker so zunajledvični znaki preobčutljivostne reakcije redki, je v odsotnosti ledvične biopsije težko izključiti druge vzroke ALO, ki jih lahko povzročijo zdravila (npr. prerenalna ALO zaradi hemodinamskih vzrokov, akutna tubulna nekroza).

Pri AIN v sklopu sistemskih ali na ledvico omejenih avtoimunskih bolezni je klinična slika odvisna od osnovne bolezni. Na prizadetost ledvičnega tubulointersticija pomislimo, kadar se v sklopu osnovne bolezni razvije ALO ali gre za nepojasnjeno hitro slabšanje ledvičnega delovanja.

AIN se klinično kaže s sindromom ALO.

Na AIN pomislimo predvsem pri tistih bolnikih, ki so začeli zdravljenje z novimi zdravili. Pri AIN, povzročenim z zdravili, lahko ALO spremljajo znaki preobčutljivostne reakcije. Nesteroidni antirevmatiki lahko povzročijo AIN z nefrotskim sindromom.

DIAGNOZA

Laboratorijske preiskave

Spremembe, ki jih ugotavljamo pri laboratorijskem pregledu krvi in seča bolnikov z AIN, prikazuje tabela 2. V sklopu ALO opazimo povečane serumske koncentracije sečnine in kreatinina. Temu sta lahko pridruženi hiperkalemija in hiperkloremična presnovna acidoza. V sedimentu seča najdemo eritrociturijo, sterilno levkociturijo ter levkocitne, lahko pa tudi eritrocitne cilindre.

Eozinofilija v diferencialni krvni sliki in eozinofilurija v seču sta nam lahko v diagnostično pomoč, vendar sta redko prisotni. Poleg tega so

Tabela 2. Laboratorijska diagnostika akutnega intersticijskega nefritisa.

kri	značilen izvid
biokemija	zvišana koncentracija sečnine in kreatinina*, hiperkaliemija*
plinska analiza krvi	presnovna acidoza (hiperkloremična)*
krvna slika	eozinofilija* (beta-laktamski antibiotiki) anemija
hepatogram	zvišana koncentracija AST, ALT (sočasna okvara jeter)
imunološke preiskave	zvišana koncentracija IgE
seč	značilen izvid
sediment	eritrociturija*, levkociturija (eozinofilurija)*, levkocitni cilindri*, tubulne epitelne celice
proteinurija	< 1 g/dan, > 1 g/dan (nesteroidni antirevmatiki)
frakcijsko izločanje Na ⁺	> 1*
proksimalna tubulna motnja	glukoziurija, aminoacidurija, bikarbonaturija, fosfaturija (Fanconijev sindrom)
distalna tubulna motnja	zmanjšano izločanje K ⁺ , izguba Na ⁺ , distalna tubulna acidoza
okvara sredice	izguba Na ⁺ , izostenurija*

* pogoste ali klinično pomembne spremembe

raziskave pri bolnikih s histološko potrjenim AIN pokazale, da ima eozinofilurija nizko občutljivost (40 %) in specifičnost (72 %) ter majhno pozitivno napovedno vrednost (30 %). Eozinofilurijo lahko odkrijemo tudi pri akutnem prostatitisu, hitro napredujočem glomerulonefritisu, raku sečnega mehurja in ateroembolični boleznii ledvic. Iz tega razloga so nekateri pri sumu na AIN opustili določanje eozinofilcev v seču.

Stopnja proteinurije je različna, običajno ne preseže 1 g na dan. Izjema je AIN, povzročen z nesteroidnimi antirevmatiki, kjer proteinurija pogosto preseže nefrotski prag.

Motnje delovanja proksimalnih in distalnih tubulov niso tako izrazite kot pri kroničnih tubulointersticijskih nefritisih. Najpogosteje ugotovimo zmanjšano koncentracijsko sposobnost

ledvic z izostenurijo, frakcijsko izločanje Na⁺ je večje od 1.

Pri bolnikih z AIN v sedimentu seča najdemo mikroskopsko hematurijo, sterilno levkociturijo, eritrocitne in levkocitne cilindre.

Eozinofilurija nam je v diagnostično pomoč, vendar je redko prisotna.

Proteinurija običajno ne preseže 1 g na dan. Izjema je AIN, povzročen z nesteroidnimi antirevmatiki, kjer proteinurija pogosto preseže nefrotski prag.

Slikovne preiskave

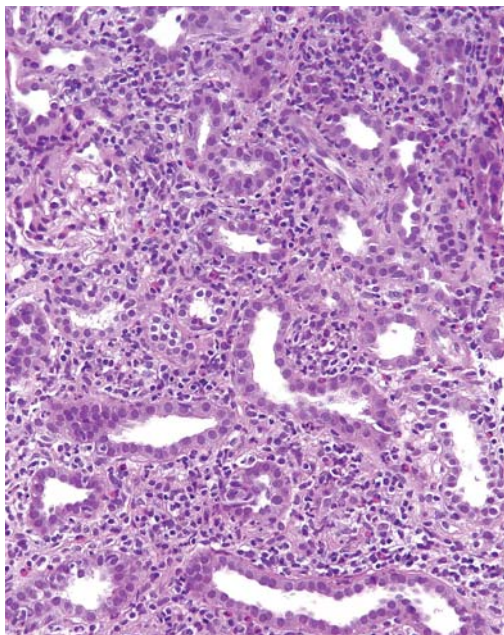
Pregled ledvic z ultrazvokom pokaže normalno veliki ali povečani ledvici. Skorja ima pogosto zvečano chogenost. Ta izvid ni specifičen za AIN. Uporabna je scintigrafija z galijem, ki se kopiči v intersticijskem vnetnem infiltratu. Čeprav je izvid lahko pozitiven pri nekaterih drugih boleznih ledvic (pielonefritis, nekateri glomerulonefritisi, malignom), je pri ALO zaradi akutne tubulne nekroze praviloma negativen. Preiskava nam je zato lahko v pomoč pri diferencialni diagnozi nejasnih primerov ALO.

Scintigrafija z galijem je lahko razlikovalni test med intersticijskim nefritsom in akutno tubulno nekrozo.

Ledvična biopsija

Diagnozo AIN lahko dokončno potrdimo le histološko s perkutano biopsijo ledvic. Kljub temu se pri kliničnem delu za ledvično biopsijo redko odločimo. Potrebna je predvsem pri nejasnih primerih ALO, ki se poslabšuje ali ne popravlja po ukinitvi zdravlil, ki lahko povzročijo AIN.

Značilen histološki izvid pokaže edem in vnetni infiltrat v tubulointersticiju (slika 1). Vnetni infiltrat sestavljajo pretežno mononuklearne celice (limfociti T in monociti), pogosto so prisotni tudi eozinofilci, plazmatke in nevtrofilci. Vnetni infiltrat lahko tvori granulome. To je značilno predvsem za AIN v sklopu sarkoidoze. Ob intenzivnem vnetju se granulomi razvijejo tudi pri drugih povzročiteljih AIN. Praviloma glomeruli



Slika 1. Svetlobnomikroskopska slika (barvanje s hematoksilinom in eozinom) akutnega intersticijskega nefritisa kaže obsežen intersticijski vnetni infiltrat s posameznimi eozinofilci (vir: Inštitut za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani).

pri AIN zaradi okužbe ali zdravil niso prizadeti. Nesteroidni antirevmatiki lahko povzročijo spremembe, ki so značilne za glomerulonefritis z minimalnimi spremembami z zlitjem nožic podocitov, vidnim pri elektronskomikroskopski preiskavi.

Diagnozo AIN dokončno potrdi le histološki izvid ledvične biopsije.

ZDRAVLJENJE

Algoritem pristopa k bolniku s sumom na AIN povzema slika 2. Zdravljenje AIN je izkustveno in ni podkrepljeno z randomiziranimi ali večjimi kontroliranimi kliničnimi raziskavami. Priporočila temeljijo na osnovi poročil manjših nekontroliranih kliničnih raziskav, kliničnih primerov in teoretičnih oziroma živalskih modelov tubulointersticijske okvare, povzročene s preobčutljivostnimi mehanizmi.

Splošni ukrepi

Ukinitev zdravila ali zdravljenje okužbe predstavlja osnovna ukrepa zdravljenja. Sicer je zdravljenje AIN usmerjeno v simptomatsko in podporno zdravljenje ALO. Če ukrepamo zgodaj, je tubulointersticijska okvara praviloma reverzibilna. Pogosto mine več tednov, da se koncentracija serumskega kreatinina vrne na predhodne vrednosti.

Večjo težavo predstavljajo primeri, ko bolnik sočasno jemlje več zdravil, ki lahko povzročijo AIN. V takšnih primerih poskušamo najprej ukiniti ali zamenjati tista zdravila, za katere obstaja večja verjetnost povezave z AIN ali za katere je znano, da lahko povzročijo dodatno okvaro ledvičnega delovanja (tudi prek drugih mehanizmov).

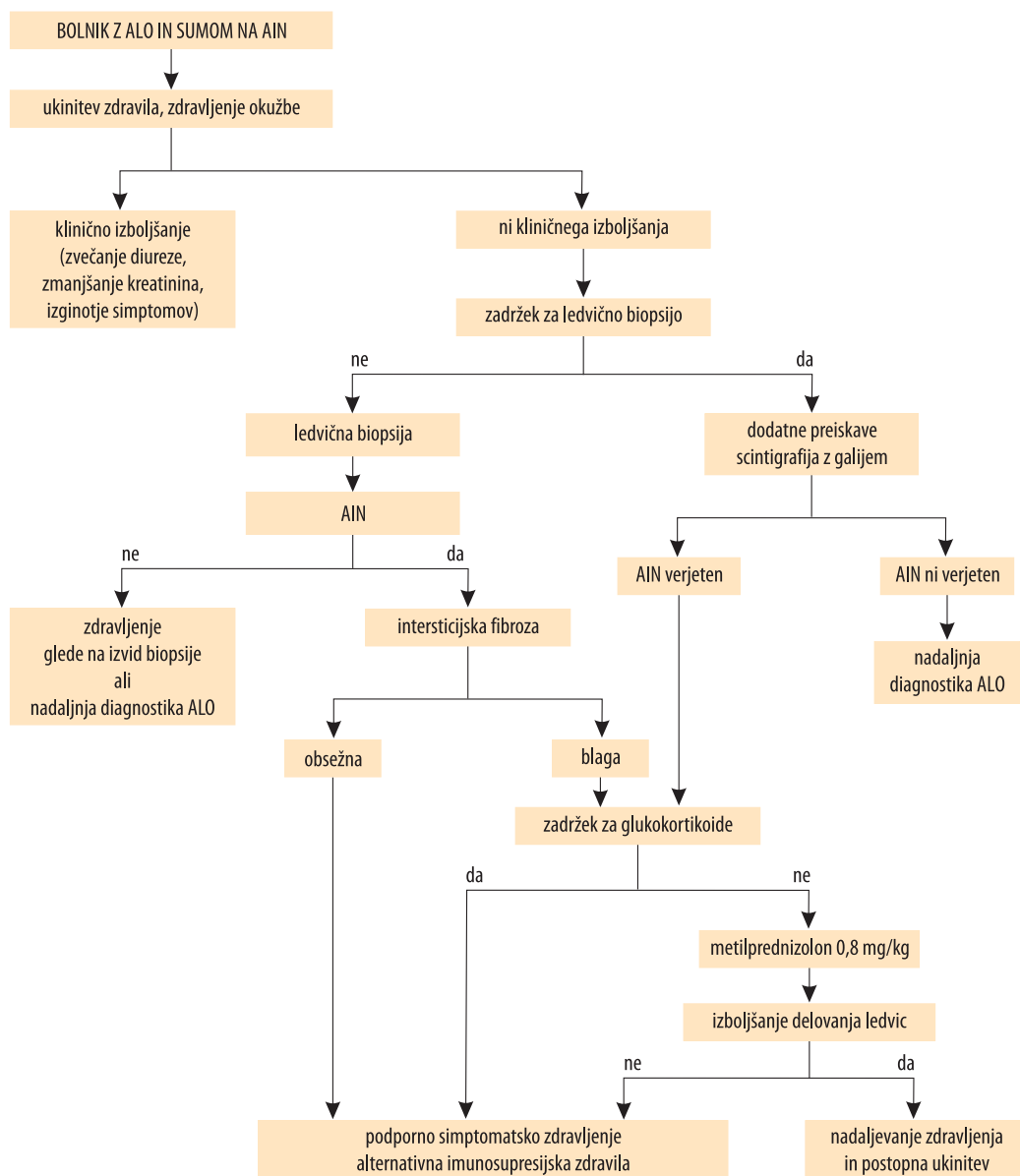
Večina AIN, ki so posledica zdravil, se izboljša po ukinitvi zdravila.

Pri bolnikih z blago obliko ALO ali pri tistih z izboljšanjem ledvičnega delovanja v sedmih dneh po ukinitvi zdravila dodatni ukrepi niso potrebni. Pri tistih, ki ne izpolnjujejo teh kriterijev, je priporočena ledvična biopsija za histološko potrditev diagnoze.

Specifično protivnetno/imunosupresijsko zdravljenje

Za zdravljenje s specifičnimi protivnetnimi/imunosupresijskimi zdravili se odločimo, kadar kljub ukinitvi enega ali več zdravil in podpornemu zdravljenju po enem tednu ni izboljšanja ledvičnega delovanja ali če je zaradi ALO potrebno zdravljenje s hemodializo. Indicirano je, kadar gre za hujšo obliko AIN s hitrim slabšanjem ledvičnega delovanja ali pa histološki izvid ledvične biopsije pokaže obsežno tubulointersticijsko vnetje. Prav tako je takšno zdravljenje potrebno pri AIN v sklopu sistemskih avtoimunskih bolezni ali glomerulonefritisov. Pri infekcijskih vzrokih AIN se za imunosupresijsko zdravljenje redko odločimo.

Po današnjih priporočilih je pred uvedbo specifičnega imunosupresijskega zdravljenja treba opraviti ledvično biopsijo. Namen biopsije je



Slika 2. Algoritem ukrepov pri sumu na akutni intersticijski nefritis. ALO – akutna ledvična okvara, AIN – akutni intersticijski nefritis

dvojen: histološka potrditev diagnoze ter ocena prisotnosti in obsega intersticijske fibroze. Zlasti pri odloženi diagnozi AIN je delež intersticijske fibroze lahko velik. Takšnim bolnikom zdravljenje z imunosupresivi ne bo koristilo.

Najpogostejša zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju AIN, so glukokortikoidi, pri nas predvsem metilprednizolon. Kadar se odločimo za zdravljenje z metilprednizolonom, ga moramo uvesti vsaj 7–14 dni po nastanku ALO. Poznejša uvedba zdravljenja je zaradi razvoja

intersticijske fibroze manj učinkovita. Bolniki običajno prejmejo metilprednisolon peroralno v odmerku 0,8 mg/kg telesne teže. Zdravljenje traja 2–4 tedne, nato zdravilo postopno v nekaj tednih ukinemo. Pri hudih oblikah AIN zdravljenje lahko začnemo s tridnevnim intravenskim pulzom metilprednisolona v odmerku 500–1000 mg na dan.

Zdravljenje z glukokortikoidi se priporoča tudi pri bolnikih, pri katerih obstaja velika verjetnost z zdravili povzročenega AIN, ledvične biopsije pa ni mogoče varno opraviti. To priporočilo ne velja za AIN, povzročen z nesteroidnimi anti-revmatiki, ker je verjetnost neodzivnosti na zdravljenje z glukokortikoidi velika.

Izkušnje zdravljenja AIN z drugimi imunosupresivi so maloštevilne. Nekateri so v primeru neučinkovitosti zdravljenja z glukokortikoidi (predvsem pri AIN, povzročenim z nesteroidni-

mi antirevmatiki) poročali o uspešnem zdravljenju z uporabo mikofenolat mofetila, ciklospolina ali ciklofosfamida.

Pri bolnikih z biopsijo s potrjenim AIN, ki nimajo obsežne intersticijske fibroze in se ledvično delovanje ne popravlja, je priporočeno zdravljenje z glukokortikoidi.

PROGNOZA

Pri večini bolnikov se stanje izboljša po 6–8 tednih, največkrat z ukinitvijo zdravila. Pogosto ostane blaga okvara ledvičnega delovanja, ki je tem večja, čim dlje je trajala ALO. Napovedni dejavniki slabe prognoze so ALO, ki traja več kot tri tedne, histološko pa obsežen vnetni infiltrat, prisotnost nevtrofilcev in intersticijska fibroza.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 8–11.
- Kodner CM, Kudrimoti A. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. *Am Fam Physician* 2003; 67: 2527–34.
- Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 506–15.
- Schetz M, Dasta J, Goldstein S, Golper T. Drug-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 555–65.



KRONIČNE TUBULOINTERSTICIJSKE BOLEZNI LEDVIC

Miha Arnol

S katerim sindromom ledvične okvare se kaže kronični intersticijski nefritis?
 Kateri so najpogostejši vzroki kroničnega intersticijskega nefritisa?
 Katere spremembe v seču kažejo na tubulointersticijsko ledvično okvaro?
 Katere vrste analgetikov najpogosteje povezujemo z analgetično nefropatijo?
 Katere so glavne slikovne (UZ, CT) značilnosti analgetične nefropatije?
 Kateri zaplet je pogost pri bolnikih z analgetično nefropatijo ali balkansko nefropatijo?
 Katere bolezenske spremembe ledvic lahko nastanejo zaradi motenj v presnovi sečne kisline?

Z izrazom kronični tubulointersticijski nefritis ali pogosteje kronični intersticijski nefritis označujemo strukturne in funkcijske spremembe, ki prevladujejo prizadenejo ledvične tubule in intersticij. Delimo jih na primarne in sekundarne.

Primarne kronične tubulointersticijske bolezni nastanejo zaradi škodljivega vpliva različnih eksogenih snovi (zdravil, toksinov, antigenov) ali v poteku nekaterih sistemskih bolezni, ki primarno okvarijo ledvični tubulointersticij (tabela 1). Klinično se kaže kot počasi napredujoča kronična ledvična bolezen.

Kronična oblika bolezni nastane zaradi ponavljajočega se ali dolgotrajnega vpliva škodljivih dejavnikov, ki lahko na začetku povzročijo akutno obliko intersticijskega nefritisa, pogosteje pa bolezen napreduje počasi, brez jasnega akutnega zagona.

Sekundarne kronične tubulointersticijske spremembe nastanejo kot spremljajoče bolezensko dogajanje v sklopu napredovanja primarnih glomerulnih in žilnih bolezni ledvic ter nekaterih sistemskih bolezni s prizadetostjo ledvic. Obseg sekundarnih kroničnih tubulointersticijskih sprememb pomembno vpliva na prognozo primarne ledvične bolezni.

Kronične tubulointersticijske bolezni nastanejo zaradi škodljivega vpliva eksogenih snovi

(zdravil, toksinov, antigenov) ali v poteku nekaterih sistemskih bolezni, ki primarno okvarijo ledvične tubule in intersticij. Kronični intersticijski nefritis lahko spremlja tudi primarne glomerulne in žilne bolezni ledvic.

EPIDEMIOLOGIJA

Prevalenco in incidenco primarnih kroničnih tubulointersticijskih bolezni je težko natančno oceniti. Domnevajo, da so kronične tubulointersticijske bolezni vzrok končne ledvične odpovedi v 15-30 %. Na Škotskem so ocenili, da je incidenca kroničnega intersticijskega nefritisa kot razlog za končno ledvično odpoved kar pri 42 % dializnih bolnikov, v ZDA le pri 6 % in v Avstraliji le pri 3 %. Glavni razlogi za veliko variabilnost v ocenah o incidenci in prevalenci kroničnega intersticijskega nefritisa so razlike v vzrokih, diagnostiki, zdravljenju in ponekod tudi v aktivnejšem pristopu k preprečevanju škodljivih učinkov na ledvice.

ETIOPATOGENEZA

Intersticijski matriks, ki je pomemben element strukturne in funkcijske celosti ledvic, sestavljajo kolagen (predvsem tip I in tip III), proteoglikani in intersticijska tekočina. Vanj so vpete celice, ki so stalno prisotne, pa tudi celice, ki jih

Tabela 1. Vzroki kroničnih tubulointersticijskih bolezni ledvic.

dedne/ genske bolezni
- avtosomna dominantna policistična bolezen ledvic* - kompleks medularne cistične bolezni in nefronoftize - medularna gobasta ledvica - hereditarni nefritis
zdravila/eksogeni toksini, antigeni
- analgetična nefropatija* - kemoterapevtiki (cisplatin) - ciklosporin - litijska nefropatija - svinčeva nefropatija - druge težke kovine (kadmij, živo srebro, baker, železo)
kronična zapora sečil, refluks
- obstruktivna nefropatija - vezikoureteralni refluks
imunske/sistemske bolezni
- Sjögrenov sindrom - sistemski lupus eritematosus - kronična zavrnitev ledvičnega presadka - amiloidoza - granulomatoza s poliangiitisom - kriglobulinemija
krvne/maligne bolezni
- plazmocitom* - imfoproliferativne bolezni (levkemije, limfomi) - bolezen odlaganja lahkkih verig - nefropatija pri anemiji srpastih eritrocitov
presnovne bolezni
- urična nefropatija* - hiperkalcemična nefropatija - hipokaliemična nefropatija - hiperoksalurija - cistinoza
okužbe
- kronični pielonefritis* - okužbe z mikobakterijami - glivične ali virusne okužbe
drugi vzroki
- balkanska nefropatija - sarkoidoza - radiacijski nefritis

* pogosti ali klinično pomembni vzroki

običajno na tem mestu ne najdemo. Stalnost sestave in debeline intersticijskega matriksa je ključna za difuzijo kisika iz peritubulnih kapilar do ledvičnih tubulov in tudi za transport različnih topljencev in vode v obeh smereh. Vsaka sprememba, ki poruši celost intersticijskega matriksa, lahko pomembno vpliva na tekočinsko in elektrolitno bilanco ter posredno tudi na ledvično delovanje.

Na ledvični tubulointersticij lahko vplivajo številni škodljivi dejavniki (tabela 1). Ne glede na začetni vzročni mehanizem je odgovor ledvičnega intersticija na škodljivi učinek stalen in zajema proliferacijo tubulnih in intersticijskih celic, predvsem fibroblastov. Pride do dilatacije tubulov in nastajanja tubulnih čepov ter pozneje do tubulne atrofije in apoptoze. Zaradi povečanega nastajanja kolagena žariščno izginjajo kapilare. Povečanje intersticijskega matriksa je odgovorno tudi za zadebelitev tubulne bazalne membrane. Vse opisano običajno spremlja tudi infiltracija mononuklearnih vnetnih celic, predvsem limfocitov T in makrofagov.

V patogenezi intersticijskega vnetja imajo pomembno vlogo citokini in rastni dejavniki, ki jih sproščajo mononuklearne vnetne celice. Vnetni citokini in rastni dejavniki privabljajo nove vnetne celice ter izzovejo fenotipsko preobrazbo tubulointersticijskih celic v fibroblaste in gladke mišične celice. Pri fibrogenezi in nastanku intersticijske fibroze je najdejavnejši transformirajoči rastni dejavnik beta (TGF-beta). Spodbuja tvorbo kolagena in drugih sestavin zunajceličnega matriksa (proteoglikanov, fibronektina). Istočasno zavira delovanje encimov razgradnje zunajceličnega matriksa: kolagenaz in metaloproteinaz. Končni rezultat je kopičenje vezivnega tkiva, ki sčasoma postane ireverzibilno. Pri nastanku tubulointersticijske fibroze so pomembni tudi drugi rastni dejavniki (npr. trombocitni rastni dejavnik - PDGF, ki deluje fibrogeno), citokini (npr. interleukini, ki uravnavajo vnetje in imunski odziv) ter angiotenzin II (povezan je z ireverzibilnostjo tubulointersticijske fibroze).

Pri fibrogenezi in nastanku intersticijske fibroze je najdejavnejši transformirajoči rastni de-

javnik beta (TGF-beta). Spodbuja tvorbo kolagena in drugih sestavin zunajceličnega matriksa (proteoglikanov, fibronektina). Končni rezultat je kopičenje vezivnega tkiva, ki sčasoma postane ireverzibilno.

KLINIČNA SLIKA

Kronični intersticijski nefritis se klinično kaže kot kronična ledvična bolezen. Pogosto jo odkrijemo naključno pri asimptomatskem bolniku na osnovi analize krvi (povečana serumska koncentracija kreatinina), seč (mikroskopska hematurija, tubulna proteinurija) in/ali ultrazvočne preiskave ledvic (zmanjšane ledvice z znaki kronične okvare parenhima).

Klinična slika tubulointersticijskih bolezni je predvsem posledica motenj delovanja ledvičnih tubulov (tabela 2). Odvisna je od obsega ledvične prizadetosti (fokalna, difuzna), tubulnega odseka, ki je najbolj prizadet (proksimalni, distalni), in stopnje kompenzacije manj prizadetih delov ledvic.

Poškodbe proksimalnih tubulov se odražajo s povečanim izločanjem snovi, ki se v tem odseku nefrona reabsorbirajo ali metabolizirajo (Na^+ , HCO_3^- , fosfat, glukoza, aminske kisline, sečna kislina in beljakovine majhne molekulske mase). Okvare distalnejših tubulnih odsekov spremljajo nezmožnost izločanja koncentriranega ali razredčenega seča (poliurija, izostenurija) ter motnje v acidifikaciji seča (ledvična tubulna acidoza).

Kronični intersticijski nefritis se klinično kaže kot počasni napredujoča kronična ledvična bolezen z zmanjšanim ledvičnim delovanjem in znaki okvare ledvičnih tubulov. Pomembne ugotovitve so glukozurija in motnje v izločanju koncentriranega ali razredčenega seča, ki se kažejo kot poliurija ali izostenurija.

DIAGNOZA

Pri diagnostiki vzroka bolezni so nam v pomoč anamnestični podatki o izpostavljenosti škodljivi-

Tabela 2. Klinični znaki tubulointersticijskih bolezni ledvic.

zmanjšana glomerulna filtracija*
- obstrukcija tubulov - obliteracija malih krvnih žil
Fanconijev sindrom
- motnja proksimalne tubulne reabsorpcije glukoze, aminokislin, fosfata in bikarbonata
hiperkloremična presnovna acidoza*
- zmanjšana reabsorpcija HCO_3^- (proksimalna ledvična tubulna acidoza tipa 2) - zmanjšana tvorba amonijevega iona, zmanjšana acidifikacija tekočine v zbiralcih (distalna ledvična tubulna acidoza tipa 4)
tubulna proteinurija*
- zmanjšana reabsorpcija beljakovin majhne molekulske mase (< 40.000–50.000 Da) v proksimalnih tubulih (npr. β_2 -mikroglobulin, N-acetil-beta-D-glukozaminidaza, retinol-vezalna beljakovina)
poliurija, izostenurija*
- poškodba tubulov in žilja ledvične sredice
hiperkaliemija*
- zmanjšana distalna tubulna sekrecija K^+ in odpornost na učinke aldosterona
izguba soli
- zmanjšana tubulna reabsorpcija Na^+

* pogoste motnje

vim snovem (npr. jemanje analgetikov) ali sistemskih boleznih, ki lahko povzročijo kronično tubulointersticijsko vnetje (tabela 1).

V osnovni analizi seča praviloma odkrijemo proteinurijo. Ta je največkrat blage do zmerne stopnje (semikvantitativno 1+ do 3+), količina izločenih beljakovin redko preseže 1 g na dan. V sedimentu seča so pogosto prisotni levkociti, včasih tudi levkocitni in granulirani cilindri. Eritrociturija je redka. Pomembna je diagnostika motenj v delovanju tubulov (tabela 2), ki so v nesorazmerju z zmanjšanjem glomerulne filtracije. Z običajnimi testi, s katerimi ocenjujemo delovanje tubulov, ugotovimo zmanjšano koncentracijsko in dilucijsko sposobnost ledvic ter zmanjšano zmožnost izločanja kislin. Z analizo izloče-

nih beljakovin potrdimo tubulno naravo proteinurije. V seču se v povečani meri izločajo Tamm-Horsfallov glikoprotein in beljakovine majhne molekulske mase (< 40.000 Da). Najpogostejše se določajo N-acetil-beta-D-glukozaminidaza (NAG), alfa-1-mikroglobulin, beta-2-mikroglobulin in retinol-vezalna beljakovina. Določanje specifičnih encimov (npr. alanin aminopeptidaze, intestinalne alkalne fosfataze) in antigenov (monoklonskih protiteles), ki izvirajo iz poškodovanih tubulnih epitelnih celic, se uporablja v raziskovalne namene. Raziskave kažejo, da je z njihovim določanjem mogoče kvantitativno ovrednotiti obseg in mesto tubulointersticijske poškodbe ter s tem njeno pomembnost.

Za dokončno potrditev diagnoze je vedno potrebna ledvična biopsija in patohistološka analiza tkiva. Histološka diagnoza temelji na prisotnosti tubulointersticijskih vnetnih infiltratov, ki jih spremlja intersticijska fibroza. Značilen je tubulointersticijski mononuklearni vnetni celični infiltrat s prevlado limfocitov T in posameznimi plazmatkami. V akutni fazi vnetja celično infiltracijo spremljajo intersticijski edem, poškodba tubulne bazalne membrane, žariščne nekroze tubulnih celic in porušenje normalne tubulointersticijske arhitekture. Prehod v kronični vnetni proces označuje intersticijska fibroza, ki jo spremljajo razširitev in atrofija tubulov ter množenje zunajceličnega matriksa. Spremembe končno zajamejo tudi glomerulne in žilne strukture s fibrozo in sklerozo celotnih ledvic. Zaradi nespecifične narave kroničnih patohistoloških sprememb sama patohistološka analiza le redko omogoči ugotovitev specifičnega vzroka tubulointersticijske bolezni.

Pri iskanju vzroka tubulointersticijskega nefritisa so nam v pomoč anamnestični podatki o izpostavljenosti škodljivim snovem (npr. jemanje analgetikov) ali sistemskih boleznih, ki lahko povzročijo kronično tubulointersticijsko vnetje.

V analizi seča odkrijemo proteinurijo, ki je blaga do zmerna, količina izločenih beljakovin redko preseže 1 g na dan. V sedimentu seča so prisotni levkociti, lahko levkocitni cilindri. Eritrociturija je redka.

NAJPOGOSTEJŠE KRONIČNE TUBULOINTERSTICIJSKE BOLEZNI

Analgetična nefropatija

Analgetična nefropatija je kronična tubulointersticijska ledvična bolezen, ki nastane zaradi dolgotrajnega (praviloma večletnega) jemanja analgetikov, predvsem nesteroidnih antirevmatikov. Nastanek kronične ledvične okvare je najpogostejše posledica jemanja analgetskih mešanic, ki vsebujejo nesteroidni antirevmatik in kodein ali kofein. V preteklosti je bil nastanek analgetične nefropatije povezan predvsem z jemanjem fenacetina. Ker danes fenacetina ni več na tržišču in se analgetske mešanice predpisujejo le na recept, se je v zadnjih dveh desetletjih pogostost analgetične nefropatije v razvitem svetu zmanjšala.

Za postavitev diagnoze je ključnega pomena anamneza ali heteroanamneza dolgotrajnega jemanja analgetikov ali analgetskih mešanic, ki vsebujejo nesteroidni antirevmatik. Zbolevajo predvsem ženske, starejše od 40 let, s kroničnim bolečinskim sindromom (npr. glavobol, bolečina v križu). V anamnezi pogosto navajajo dispeptične težave, ulkusno bolezen želodca ali dvanajstnika in ponavljajoče se okužbe sečil. Ledvena bolečina (lahko renalna kolika) ali makroskopska hematurija je posledica papilarne nekroze, ki je značilen zaplet analgetične nefropatije. Bolniki imajo pogosto pridruženo arterijsko hipertenzijo.

V laboratorijskih izvidih ugotovimo povečano serumsko koncentracijo kreatinina, v seču pa blago proteinurijo, sterilno levkociturijo in mikroskopsko hematurijo. Značilna je tudi anemija, ki je zaradi pridružene krvavitve iz prebavil pogosto mikrocitna hipohromna in je nesoraz-



kalcifikacije papil

neravne konture in zmanjšanje ledvic

Slika 1. Značilne spremembe ledvic pri analgetični nefropatiji so kalcifikacije papil, zažemki in neravne konture ledvic, ki se postopoma manjšajo.

merna stopnji kronične ledvične bolezni. Za postavitev diagnoze so pomembne tudi slikovne preiskave sečil, predvsem ultrazvočna in računalniška tomografija (CT) brez kontrasta (slika 1). Ledvice so zmanjšane, izrazito neravnih obrob s številnimi zažemki, značilne so kalcificirane papile. CT preiskavo brez kontrasta, ki je občutljivejša, opravimo v primeru nediagnostične UZ preiskave. V primeru suma na zaporo sečil zaradi papilarne nekroze je lahko diagnostična tudi intravenska urografija, ki pokaže znake delne ali popolne papilarne nekroze z odščipnjenimi ledvičnimi čašicami. V primeru jasne anamneze in značilnih radioloških znakov ledvična biopsija za dokončno potrditev analgetične nefropatije ni potrebna.

V diferencialni diagnozi moramo pomisliti na druge vzroke kronične intersticijske bolezni ledvic in papilarne nekroze, kot so kronični pielonefritis, ledvična tuberkuloza in diabetična ledvična bolezen. Podobne radiološke znake, predvsem kalcificirane papile, imajo tudi bolniki z medularno-gobastimi ledvicami.

Prognosa bolezni je odvisna od stopnje ledvične okvare ob odkritju bolezni in popolnega prenehanja jemanja analgetikov. Znana zapleta analgetične nefropatije, ki vplivata na bolnikovo prognozo, sta karcinom prehodnega epitelija in pospešena ateroskleroza z večjo pogostostjo srčno-žilnih dogodkov.

Nastanek analgetične nefropatije je najpogostejše posledica jemanja analgetskih mešanic, ki vsebujejo nesteroidni antirevmatik in kodein ali kofein.

Za postavitev diagnoze je ključnega pomena anamneza dolgoletnega jemanja analgetikov. Pomembne so tudi slikovne preiskave sečil, predvsem ultrazvok ali računalniška tomografija brez kontrasta, ki pokažeta zmanjšane ledvice z neravnimi obrobami in zažemki ter kalcificirane papile.

Balkanska (endemska) nefropatija

Balkanska nefropatija je kronična tubulointersticijska bolezen, ki je endemska na območjih reke Donave in njenih pritokih, Save, Morave in Dri-

ne (območje nekdanje Jugoslavije, Romunije in Bolgarije). Etiologija bolezni dolgo ni bila znana. Vzrok bolezni so iskali v mikroorganizmih (bakterije, virusi, leptospire, rikecije), težkih kovinah in rastlinskih strupih, pa tudi z dedno nagnjenostjo. Zdaj je dokazano, da je vzrok za nastanek dolgotrajno uživanje izdelkov iz okužene moke z ostanki semena plevla, ki vsebuje aristolohično kislino (*Aristolochia clematitis*). Skoraj sočasno so ugotovili, da kronični tubulointersticijski nefritis lahko nastane tudi pri uživanju kitajskih zelišč v mešanici shujševalnih čajev. V njih so prav tako dokazali aristolohično kislino.

Bolezen najpogostejše prizadene odrasle med 20. in 50. letom (nekoliko pogostejše obolevajo ženske), ki živijo na podeželju endemskih področij. Bolezen dolgo nima simptomov. Prvo znamenje je po navadi tubulna proteinurija, ki redko preseže 1 g na dan. Bolezen je lahko že ob odkritju napredovala tudi do končne ledvične odpovedi. Pri večini je ob odkritju prisotna normocitna normohromna anemija, 40 % bolnikov ima arterijsko hipertenzijo. Izvid sedimenta seča je boren, najpogostejše je prisotna mikroskopska hematurija. Ta je lahko povezana s prehodnoceličnimi karcinomi sečnih izvodil, ki se pojavljajo pri 1/3 obolelih in so etiološko povezani z uživanjem aristolohične kisline.

Ultrazvočno so ledvice zmanjšane, gladkih obrisov, s hiperehogenim stanjšanim parenhimom. Patohistološke spremembe so obojestranska atrofija ledvičnega parenhima, atrofija tubulov in intersticijska fibroza. Zdravljenje je simptomatsko, odvisno od stopnje ledvične okvare.

Balkanska endemska nefropatija je kronična tubulointersticijska ledvična bolezen na območjih reke Donave in njenih pritokih, Save, Morave in Drine. Nastane zaradi uživanja izdelkov iz kontaminirane moke z ostanki semena plevla, ki vsebuje aristolohično kislino.

Urična nefropatija

Bolezenske spremembe ledvic, ki nastanejo zaradi motenj v presnovi sečne kisline, imenujemo urična nefropatija. Nastanejo zaradi povečane

tvorbe ali zmanjšane izločanja soli sečne kisline. Klinično opisujemo štiri oblike urične nefropatije:

- hiperurikemična akutna ledvična okvara,
- kronična urična nefropatija,
- hiperurikemija pri kronični ledvični bolezni in
- tvorba uratnih sečnih kamnov.

Kronična urična nefropatija lahko nastane pri bolnikih z manj izrazito, vendar dolgotrajno povečano koncentracijo sečne kisline (urata) v krvi. Naraščanje koncentracije sečne kisline je praviloma prisotno pri povečevanju serumske koncentracije kreatinina le pri začetni kronični ledvični bolezni. Zaradi povečevanja frakcioniranega izločanja sečne kisline s sečem serumska koncentracija sečne kisline tudi ob zelo zmanjšanem ledvičnem delovanju redko preseže dvakratne normalne vrednosti. Do večjega porasta pride le pri nenadnem zmanjšanju znotrajžilnega volumna (npr. uporaba diuretikov) ali hitrem zmanjšanju glomerulne filtracije.

Obstoja kronične urične nefropatije del strokovnjakov še vedno ne priznava, čeprav v zadnjem času znova opozarjajo na možnost, da ima sečna kislina pomembno vlogo pri napredovanju tubulointersticijskih sprememb. Mehanizem ni odvisen od nastanka kristalov, ampak je povezan z aktivacijo reninsko-angiotenzinskega sistema, stimulacijo ciklooksigenaze-2 in inhibicijo lokalnega nastajanja endotelnega dušikovega oksida, kar privede do kronične ledvične okvare. Pri že razviti kronični ledvični bolezni je težko opredeliti, kolikšen je bil vpliv sečne kisline na slabšanje ledvičnega delovanja, še posebno ob sočasno ugotovljeni arterijski hipertenziji, hiperlipidemiji, okužbah sečil in spremembah, ki nastanejo zaradi staranja. Ne glede na to razvrščajo nekateri avtorji histološke tubulointersticijske spremembe v ledvični sredici in ledvičnih papilah, kjer izstopajo predvsem kristali sečne kisline in njenih soli, s spremljajočo znotrajledvično obstrukcijo, intersticijskim vnetjem z limfocitno infiltracijo, reakcijo tujka in fibrozo, v posebno obliko kroničnega intersticijskega nefritisa.

Bolezen se klinično kaže kot arterijska hipertenzija z blago ledvično okvaro, neznačilnimi spremembami v sedimentu seča in motnjo v tubul-

nem delovanju (zmanjšana koncentracijska sposobnost ledvic – izostenurija). Nastanek simptomov in znamenj putike je v poteku kronične ledvične bolezni redek zaplet. Na kronično urično nefropatijo pomislimo pri najdbi neprimerne večje serumske koncentracije sečne kisline, kot bi jo pričakovali glede na stopnjo zmanjšane glomerulne filtracije. Dolgoročno zdravljenje z alopurinolom (200–300 mg na dan) je učinkovito pri pridruženih putiki in uratnih ledvičnih kamnih; ni še dokazano, ali pri asimptomatski hiperurikemiji zdravljenje morda upočasni tudi napredovanje kronične ledvične bolezni.

Klinično razlikujemo štiri oblike urične nefropatije: hiperurikemična akutna ledvična okvara, kronična urična nefropatija, hiperurikemija pri kronični ledvični bolezni in tvorba uratnih sečnih kamnov.

Nefropatija zaradi izpostavljenosti svincu

Najpogostejše nastane zaradi poklicne izpostavitve svincu (npr. proizvodnja akumulatorjev in barv), ki se kopiči in okvari proksimalne tubulne epitelne celice, ki ob dolgotrajni izpostavitvi degenerirajo in atrofirajo. Poleg tega so za nefropatijo ob izpostavljenosti svincu značilne tudi ishemične spremembe glomerulov, fibroza adventicije malih krvnih žil in kortikalne brazgotine. V seču se v povečani meri poleg svinca izločajo tudi presnovki porfirinov (delta-aminolevulininska kislina, koproporfirin) in urobilinogen. Značilna je povečana reabsorpcija sečne kisline in hiperurikemija. Polovica bolnikov doživi v poteku bolezni enega ali več napadov uričnega artritisa. Arterijska hipertenzija je pogost zaplet.

Na preveliko izpostavljenost svincu posumimo na osnovi povečane koncentracije svinca v serumu in seču ter povečanega izločanja svinca po dodatku CaNa_2EDTA ($> 0,6$ mg/dan). Zdravljenje temelji na prekinitvi nadaljnjega stika in stimulaciji izločanja svinca z uporabo vezalca CaNa_2EDTA .

Na preveliko izpostavljenost svincu posumimo na osnovi poklicne anamneze izpostavitve

svincu (proizvodnja akumulatorjev in barv) ter povečane koncentracije svinca v serumu in seču ter povečanega izločanja svinca po dodatku CaNa_2EDTA .

Nefropatija pri zdravljenju z litijem

Uporaba litijevih soli je pogosta v psihiatriji pri zdravljenju manično-depresivnih bolezni. Litij se prosto filtrira, reabsorbira vzdolž več segmentov nefrona in koncentrira v ledvični sredici. Njegova uporaba najpogosteje izzove nastanek nefrogenega diabetesa insipidusa. Dolgotrajno jemanje lahko povzroči kronični intersticijski nefritis. Novejše raziskave opisujejo tudi nastanek distalne ledvične tubulne acidoze in nefrotskega sindroma. Akutna zastrupitev z litijem lahko povzroči akutno ledvično okvaro. Bolnike zdravimo z zmanjšanjem odmerka ali ukinitvijo zdravlila. Pri zdravljenju z litijem je treba spremljati ledvično delovanje.

Litijeve soli se uporabljajo v psihiatriji pri zdravljenju manično-depresivnih bolezni. Najpogosteje izzove nastanek nefrogenega diabetesa insipidusa. Dolgotrajno jemanje lahko povzroči kronični intersticijski nefritis.

Hiperkalcemična nefropatija

Pri akutni hiperkalcemiji lahko nastane akutna ledvična okvara. Kronična hiperkalcemija (npr. pri hiperparatiroidizmu, plazmocitomu, kostnih metastazah, sarkoidozi ali zastrupitvi z vitaminom D) lahko povzroči tubulointersticijsko okvaro in kronično ledvično bolezen. Fokalne degenerativne spremembe epitelijskih celic nastanejo sprva v zbiralcih, distalnih zvitihi tubulih in Henleyjevi zanki. Nekroza in odlusčenje tubulnih celic vodi v znotrajledvično zaporo, zastoj seča, precipitacijo kalcijevih soli in okužbe. Pri napredovanju bolezni se tubuli razširijo in atrofirajo, razvije se intersticijska fibroza z depoziti kalcija (nefrokalcinosa). Kalcij se odlaga tudi v steno glomerulov in arteriol.

V ospredju klinične slike je zmanjšana zmožnost koncentriranja seča s poliurijo, polidipsijo in nik-

turijo. Ščasoma se glomerulna filtracija in pretok krvi skozi ledvice zmanjšata. Pojavijo se distalna tubulna acidoza ter ledvična izguba Na^+ in K^+ . Stopnja zmanjšanja ledvičnega delovanja je različna. Na pregledni sliki sečil pogosto ugotovimo nefrokalcinozo in sečne kamne.

Zdravljenje je usmerjeno v odpravo temeljnega vzroka hiperkalcemije in normalizacijo serumске koncentracije Ca^{2+} . Prognoza ledvične bolezni je odvisna od trajanja hiperkalcemije in napredovanja intersticijske fibroze.

Kronično tubulointersticijsko ledvično okvaro lahko povzroči kronična hiperkalcemija, npr. pri primarnem hiperparatiroidizmu, plazmocitomu, kostnih metastazah, sarkoidozi ali zastrupitvi z vitaminom D.

Tubulointersticijske spremembe v sklopu sistemskih in imunskih bolezni s prizadetostjo ledvic

Kronični intersticijski nefritis se kot spremljajoče bolezensko dogajanje pojavlja predvsem pri sistemskem lupusu eritematozusu in Sjögrenovem sindromu in napoveduje slabšo prognozo ledvične bolezni. Diagnoza je zgolj patohistološka. Zdravimo osnovno bolezen. Pomembno je tudi podporno, simptomatsko zdravljenje, ki je usmerjeno v preprečevanje dodatnih okvar zaradi zvečanega krvnega tlaka ter proteinurije.

Tubulointersticijske spremembe v sklopu primarnih glomerulnih in žilnih bolezni ledvic

Pri primarnih glomerulnih ali žilnih ledvičnih boleznih obstaja obratno sorazmerna zveza med obsegom tubulointersticijske okvare in glomerulno filtracijo. Ta opažanja so bila osnova za številne raziskave, ki so proučevale ključno vlogo tubulointersticijskih sprememb pri napredovanju in prognozi kronične ledvične bolezni.

Tubulointersticijske poškodbe v sklopu primarnih glomerulnih bolezni nastanejo iz več razlogov. Vnetnim glomerulnim spremembam so lahko pridruženi akutni mononuklearni vnetni celični infiltrati, ki pozneje preidejo v kronično intersticijsko fibrozo. Novejše raziskave poudar-

jajo vlogo glomerulne proteinurije. Trajanje in stopnja proteinurije sta povezana z napredovanjem ledvične bolezni ter nastankom tubulointersticijskega vnetja in fibroze. Beljakovine plazme prehajajo skozi okvarjeno glomerulno bazalno membrano v tubulno tekočino in so neposredno toksične za tubulne epitelne celice. V tubulni svetlini precipitirajo in motijo odtok tu-

bulne tekočine. Med njimi so tudi vnetni citokini, ki po vezavi na tubulne celice aktivirajo komplement in tako sprožijo tubulointersticijsko vnetje in poškodbo. V patogenezi tubulointersticijskega vnetja in fibroze so udeležene tudi reaktivne kisikove spojine, presnovki arahidonske kisline, angiotenzin II in druge spojine.

PRIPOROČENA LITERATURA

DeBroe ME, Elseviers MM. Analgesic nephropathy. *New Engl J Med* 1998; 338: 446–52.

Grollman AP, Shibutani S, Moriya M et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *PNAS* 2007; 29: 12129–34.

Meyers CM. Acute and chronic tubulointerstitial disease. In: Greenberg A, ed. *Primer on kidney diseases*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2009. p. 366–75.

Nangaku M, Fujita T. Chronic interstitial nephritis. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. 4th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2010. p. 282–92.

Rastegar A, Kashgarian M. The clinical spectrum of tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 1998; 54: 313–27.



VEZIKOURETERNI REFLUKS IN REFLUKSNA BOLEZEN LEDVIC

Bojan Tršinar

Kaj je vezikoureterni refluks (VUR) in kakšna je njegova pogostost?

Kateri so vzroki za nastanek VUR?

Kakšen je klinični pomen VUR?

Kakšna je klinična slika bolnikov z VUR?

Katere preiskave so najpomembnejše pri otrocih, pri katerih sumimo, da imajo VUR?

Kakšni so načini zdravljenja VUR?

Kakšna so priporočila Evropskega urološkega združenja za zdravljenje VUR?

Vezikoureterni refluks (VUR) pomeni retrogradno zatekanje seča iz sečnega mehurja v zgornja sečila (sečevod, ledvico). Je anatomsko in/ali funkcionalna motnja s potencialno resnimi posledicami, kot so brazgotinjenje ledvičnega parenhima, razvoj arterijske hipertenzije in končna ledvična odpoved. Na srečo večina otrok z VUR pozneje nima ledvičnih brazgotin in ne potrebuje specifičnega zdravljenja. VUR je zelo pogosta anomalija pri otrocih z incidenco pri novorojenčkih med 0,5 in 1 %. Pri otrocih z dokazanimi febrilnimi okužbami sečil je incidenca VUR med 30 in 40 %, z razmerjem 4 : 1 v škodo deklic. Pri otrocih, ki so mlajši od enega leta, je VUR pogostejši pri dečkih. Pri odraslih bolnikih s ponavljajočimi se okužbami sečil dokažemo VUR le v 5 %.

ETIOLOGIJA

Primarni ali kongenitalni VUR. Nastane zaradi primarne okvare končnega dela sečevoda, zaradi česar se skrajša v steni sečnega mehurja ležeči del sečevoda, njegovo ustje pa se pomakne bolj lateralno. Osnovna napaka za nastanek primarnega VUR je hipoplazija longitudinalne ureterotrigonalne mišice. Velikost refluksa je tako odvisna predvsem od stopnje mišične hipoplazije. Primarni VUR je lahko eno- ali obojestranski. Pogosto spontano izgine, saj se z rastjo otroka submukozni del sečevoda podaljša, do-

zori in začne delovati kot prava zaklopka. Na osnovi opazovanj pogostosti VUR med sorojenci in dvojčki danes vemo, da se kongenitalni VUR deduje avtosomno dominantno in je poligen z različno penetranco in ekspresivnostjo. Za primarni VUR štejemo tudi VUR, ki se pojavlja pri podvojitvi sečevoda in tudi VUR pri otrocih s paraureteralnim divertiklom.

Sekundarni VUR. Povzročajo ga številna bolezenska stanja spodnjega dela sečil, zaradi katerih se delovanje prvotno normalne ureterovezikalne zaklopke spremeni, tako da seč zateka retrogradno v sečevod in ledvico. Najpogostejši vzroki sekundarnega VUR so:

- zapora pod sečnim mehurjem (valvula v sečnici in zožitev sečnice pri dečkih, distalni fibrozni obroč sečnice pri deklicah),
- vnetje sluznice sečnega mehurja,
- nevrogeni mehur,
- zmanjšana kapaciteta sečnega mehurja,
- ureterokela,
- disfunkcionalna mikcija pri čezmerno aktivnem sečnem mehurju in
- iatrogeni vzroki (kirurški posegi v predelu ureterovezikalnega odseka).

KLINIČNI POMEN VUR

Pri otrocih z VUR je znana predvsem povezava med VUR in okužbo sečil. Ti bolniki imajo pogosto brazgotine ledvičnega parenhima, pri njih

se večkrat pojavi arterijska hipertenzija, pri nekaterih pa tudi končna ledvična odpoved.

Vpliv VUR na okužbo sečil. Okužba sečil se pogosto pojavlja v otroštvu. Njena povezava z VUR ni povsem pojasnjena. Ponavljajoče se okužbe naj bi bile posledica nepopolnega praznjenja sečnega mehurja z zastajanjem seča zaradi VUR, z nevarnostjo za bakterijsko kolonizacijo in bakterijsko ascendenco iz sečnega mehurja v ledvico. Tako kot VUR se tudi okužba sečil zmanjšuje z leti in je manj pogosta pri starejših bolnikih. VUR ima dokazan 70 % otrok z rekurentnimi okužbami sečil, mlajših od enega leta, in le 5 % odraslih.

Vpliv VUR na brazgotinjenje ledvičnega parenhima. Povezava med VUR in brazgotinjenjem ledvičnega parenhima ni povsem jasna. Ledvične brazgotine predstavljajo atrofijo ledvične skorje z retrakcijo papile in s stanjšanjem medularne cone. Dolgo je veljalo, da je VUR v kombinaciji z okužbo sečil glavni vzrok za brazgotinjenje ledvičnega parenhima in da sterilni VUR ni nevaren. Danes mislimo, da so za pojav ledvičnih brazgotin pomembni tudi drugi različni dejavniki, kot so odtočne motnje – anatomske ali funkcionalne, dedna predispozicija, kamni v sečilih ipd. Seveda pa nekatere brazgotine nastanejo zaradi intrarenalnega refluksa okužene seča. To je pogostejše pri otrocih do 4. leta starosti, ko so ledvične papile še nezrele. Približno 10–40 % otrok s simptomatskim VUR ima znake ledvičnih brazgotin, ki nastanejo zaradi kongenitalne displazije in/ali pridobljenih poinfekcijskih poškodb. VUR višje stopnje pogosteje povzroča ledvične brazgotine. Brazgotinjenje lahko negativno vpliva na ledvično rast in funkcijo, obojestranske brazgotine pa povečujejo nevarnost za nastanek ledvične okvare. Ledvične brazgotine se pojavljajo predvsem na ledvičnih polih, predvsem v zgornjem, lahko pa je z brazgotinami zajeta tudi cela ledvica.

Vpliv VUR na arterijsko hipertenzijo. Arterijska hipertenzija se pojavlja pri 10–20 % otrok z eno- ali obojestranskimi ledvičnimi brazgotinami, zlasti po 15. letu starosti. Zasledimo jo lahko šele 10 ali več let po ozdravljenem VUR ali po njegovem spontanem izginotju.

Vpliv VUR na nastanek končne ledvične odpovedi. Brazgotinjenje ledvičnega parenhima lahko vodi v slabšanje ledvičnega delovanja in je v približno 8 % vzrok končne ledvične odpovedi.

Najpomembnejša posledica VUR pri otrocih je brazgotinjenje ledvičnega parenhima, kar lahko vodi v razvoj arterijske hipertenzije in končno ledvično odpoved.

KLINIČNA SLIKA

Klinične težave bolnikov z VUR niso značilne. Največkrat bolniki navajajo znake akutne okužbe sečil (visoko temperaturo z mrzlico, bolečine v ledvenem predelu in trebuhu). Pri bolnikih z napredujočo refluksno nefropatijo so lahko v ospredju simptomi in znaki ledvične okvare ali povečanega krvnega tlaka. Včasih pri bolnikih ugotovimo le bakteriurijo brez izraženih simptomov. Pri majhnih otrocih lahko pogosta vnetja srednjega ušesa ali upočasnen razvoj otroka zakrijejo navzočnost VUR. Pri starejših kontinentalnih otrocih se VUR lahko kaže kot nenaden pojav urgentnega mokrenja in urgentne inkontinence z motnjami v iztrebljanju ali brez njih.

Asimptomatski znaki za VUR so lahko tudi familiarna anamneza o navzočnosti VUR pri družinskih članih ali pa z ultrazvokom (UZ) odkriti hidronefroza, hidroureter, renalna displazija ali hipoplazija, spremembe renalnega parenhima. Pri parenhimskih defektihi pogosto nastane dilema, ali gre v tem primeru za pridobljene parenhimske poškodbe – brazgotine ali pa le za prirojeno ledvično displazijo.

DIAGNOSTIKA

V diagnostičnem postopku ocenjujemo splošno zdravstveno stanje otroka, njegovo razvitost, prisotnost okužbe sečil, stanje ledvic, navzočnost morebitnega VUR, seveda pa nas zanima tudi delovanje spodnjega dela sečil.

Anamneza

Sprašujemo o navzočnosti VUR pri drugih članih družine, zanimajo nas tudi podatki o otro-

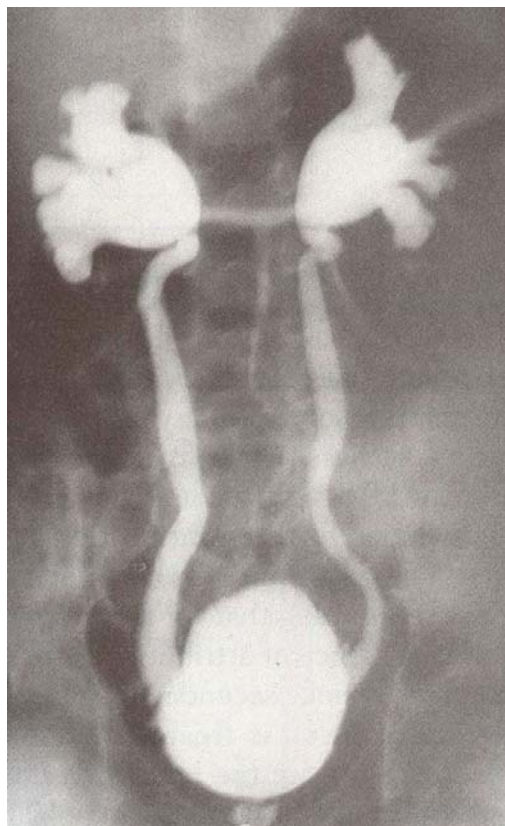
kovem mokrenju, o morebitnih nepojasnjenih temperaturah z mrzlico, o pogostosti bolečin v trebuhu, ledveno ipd.

Klinični pregled

Pri kliničnem pregledu otroka izmerimo njegovo težo in višino ter krvni tlak. Določimo vrednosti kreatinina v serumu, napravimo nativni pregled seča in urinokulturo. Zaradi pomembnosti motenj mokrenja v etiologiji VUR je važno tudi, da napravimo zapis mikcije, izmerimo pretok seča in ugotovimo morebitni zastanek seča z UZ.

Slikovna diagnostika

Ta je osnova v diagnostičnem postopku pri bolnikih, pri katerih sumimo, da imajo VUR. Ultrazvok je neinvazivna preiskava, ki nam daje informacije o strukturi obeh ledvic, o njihovi velikosti in obliki, o ledvičnem parenhimu in vot-



Slika 1. Klasični rentgenski mikcijski cistogram prikazuje obojestranski VUR III.–IV. stopnje.

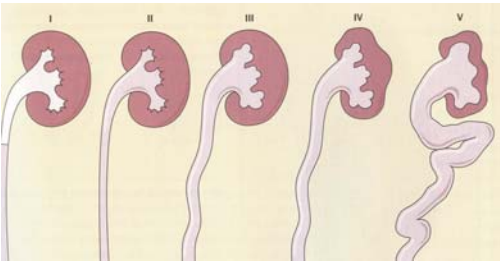
Tabela 1. Stopnje VUR na rentgenskem MCUG po priporočilu Mednarodnega odbora za študij refluksa.

stopnja VUR	opis
I	refluks ne doseže ledvičnega meha; navzoča je različna razširitev sečevoda
II	refluks doseže ledvični meh; votli sistem ni razširjen, forniksi so normalni
III	blago do zmerno razširjen sečevod, ki je lahko zvijugan ali pa ne; zmerna razširitev votlega sistema: normalni ali minimalno deformirani forniksi
IV	zmerno razširjen sečevod, ki je zvijugan ali pa ne; zmerno razširjen votli sistem; zaobljeni forniksi, vendar so papile še vidne
V	močno razširjen in zvijugan sečevod, s poudarjeno razširitvijo votlega sistema; papile niso vidne, navzoč je intraparenhimski refluks

lem sistemu, prikaže nam tudi sečni mehur. Z UZ lahko dobimo tudi podatke o drugih patoloških spremembah sečil.

VUR najlažje odkrijemo z mikcijskim cistogramom, ki je invazivna in boleča metoda, saj zahteva vstavev urinskega katetra v sečni mehur.

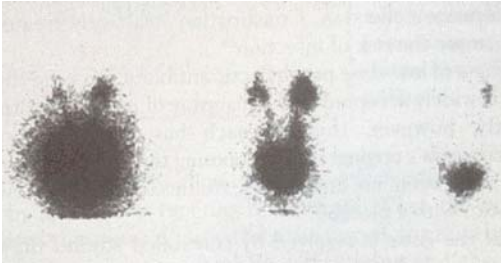
Klasični rentgenski mikcijski cistouretrogram (Rtg MCUG) še vedno ostaja zlati standard v diagnostičnem postopku VUR, saj nam prikaže točno stopnjo refluksa, daje nam tudi informacijo o sečnem mehurju in sečnici (slika 1). Je standardizirana metoda, s katero ugotavljamo tako VUR kot tudi različne spremembe sečnega mehurja ali sečnice, ki so pomembne za nastanek VUR (paraureteralni divertikel, valvula sečnice ...). Preiskava ni odvisna od preiskovalca. Napravimo jo tako, da preko vstavljenega urinskega katetra napolnimo sečni mehur z jednim kontrastnim sredstvom in nato slikamo pri polnem mehurju, med mokrenjem in po njem. Glavna pomanjkljivost Rtg MCUG je velika izpostavljenost bolnika rentgenskemu obsevanju. Klasični Rtg MCUG nam omogoča delitev VUR v pet stopenj (po priporočilu Mednarodnega odbora za študij refluksa) (slika 2, tabela 1).



Slika 2. Pet stopenj VUR po priporočilu Mednarodnega odbora za študij VUR.

Neposredni radioizotopni MCUG ima manjše žarčenje, vendar so anatomske podrobnosti sečil bistveno slabše prikazane. Omogoča nam nepretrgano spremljanje gibanja radioizotopa med preiskavo, zato je tudi večja možnost, da refluks odkrijemo. Radioizotopni MCUG deli VUR v tri stopnje (slika 3).

Neposredni ultrazvočni MCUG (UMCUG) je edini cistogram, kjer bolnik ni izpostavljen rentgenskemu sevanju (slika 4). Je varna in zelo občutljiva preiskavna metoda za odkrivanje VUR. Z njim dokažemo več refluksov kot z rentgenskim ali radioizotopnim cistogramom. Njegova občutljivost je 90 %, specifičnost 92 % in diagnostična natančnost več kot 90 %. Preiskava zahteva posebno znanje otroškega radiologa, vstavev urinskega katetra z vbrizganjem ultrazvočno vidnega kontrasta, urologu pa ne zagota-



Slika 3. Direktni radioizotopni mikcijski cistogram z obojestranskim VUR višje stopnje.

vlja popolnoma jasne slike glede anatomske specifičnosti sečil. Glede na UMCUG delimo VUR predvsem v VUR nizke ali visoke stopnje (tabela 2).

V diagnostičnem postopku VUR se počasi uveljavljajo tudi neinvazivne metode, pri katerih bolnika ni treba kateterizirati.

Posredni radioizotopni MCUG sledi dinamičnemu renogramu. Ob spontanem mokrenju otroka vsako ponovno povečanje sevanja v področju ledvic govori o navzočnosti VUR. Metoda je uporabna za aktivno diagnostiko VUR pri tistih otrocih, ki so že kontinentni in pri katerih je iz različnih razlogov treba narediti dinamično renografijo.

Posredni UZ MCUG je tudi neinvazivna, posredna preiskava brez sevanja in brez urinskega katetra, pri kateri vsako ultrazvočno povečanje ledvičnega meha med mokrenjem ali po njem govori v prid prisotnosti VUR. Tudi ta preiskava se lahko uporablja za odkrivanje VUR visoke stopnje, kjer je njena občutljivost 87 %, pri VUR nizke stopnje pa le 49 %. Je časovno zamudna.

UZ merjenje razdalje od sredine sečnega mehurja do ustja sečevoda (angl. midline to orifice distance) je prav tako neinvazivna in varna preiskava, pri kateri uporabljamo UZ. Osnova te preiskave je znano dejstvo, da bolj lateralno položeno ustje sečevoda lahko pomeni, da je to ustje refluksno. Pomanjkljivost metode je predvsem v tem, da danes še ni znana tista mejna razdalja, ki bi pomenila tudi to, da ima bolnik VUR. Preiskava je primerna za vse starosti.

Barvni UZ dopler (color flow Doppler US) je neinvazivna neposredna preiskavna metoda, ki

Tabela 2. Stopnje VUR na ultrazvočnem MCUG.

stopnja VUR	opis
I	kontrast viden z UZ le v sečevodih
II	kontrast viden v blago do zmerno razširjenem ledvičnem mehu (A-P premer 5–10 mm z ali brez kalikalne razširitve ali 10–15 mm brez kalikalne razširitve) in v normalnem ali rahlo razširjenem sečevodu (do 5 mm)
III	pomembno razširjen ledvični meh (A-P premer več kot 10 mm) in razširjeni kaliksi z razširjenim sečevodom (premer več kot 5 mm)



Slika 4. Direktni ultrazvočni mikijski cistogram z levostanskim VUR višje stopnje.

temelji na spoznanju, da vsak retrogradni tok seča iz sečnega mehurja v distalni sečevod na UZ vidimo kot spremembo v barvi. Občutljivost metode je med 70 in 100 %. Metoda je primerne predvsem za dokazovanje VUR pri kontinentnih otrocih.

Doplerjeva krivulja ureternih curkov (angl. ureteric jet Doppler waveform) je tudi neinvazivna posredna preiskava za dokazovanje VUR. S pomočjo te metode ločimo monofazne, nezrele oblike doplerjeve krivulje ureternega curka (govore za VUR), kompleksne oblike (ne govore za VUR) in mešane oblike (VUR je navzoč, kadar gre za določeno razmerje med monofaznimi in kompleksnimi oblikami doplerjeve krivulje ureternih curkov) (slika 5). Občutljivost je 88,5 %, specifičnost pa 82,3 %. Uporablja se lahko za odkrivanje VUR pri otrocih, starejših od treh let.

3-D UZ virtualna cistoskopija (angl.: three-dimensional ultrasonography – based virtual cystoscopy) je tudi neinvazivna metoda, ki uporablja 3D-ultrazvok sečnega mehurja, in omogoča rekonstrukcijo virtualne cistoskopije za preiskavo notranje površine sečnega mehurja.

Znane so tudi eksperimentalne raziskave o uporabi zunanje mikrovalovne energije za segrevanje seča v sečnem mehurju. Merijo temperaturo v predelu ledvic pred spremembo temperature v sečnem mehurju in po njej, pri čemer je dvig temperature v predelu ledvic znak za VUR.

Biološki označevalci za prikaz VUR (npr. procalcitonin, interleukin 8 in 6) so še vedno v fazi



Slika 5. Monofazna nezrela oblika doplerjeve krivulje ureternih curkov, ki govori v prid navzočnosti VUR.

raziskovanj in danes še niso klinično pomembni. Ledvični statični scintigram s tehnecijem Tc 99 m dimercaptosukcinski kisline (DMSA) je izotopna preiskava za prikaz kortikalnega ledvičnega tkiva in razlike v delovanju obeh ledvic. Izotop se resorbira v proksimalnih ledvičnih tubulih in je dober indikator delovanja ledvičnega parenhima. V predelu akutnega vnetja ali brazgotine je resorpcija radioizotopa slaba in se kaže kot hladno področje. DMSA scintigram se zato uporablja za dokazovanje ledvičnih brazgotin (slika 6).

Videourodinamske preiskave svetujemo le pri bolnikih, pri katerih sumimo na sekundarni VUR zaradi nevrogenega mehurja, in pri otrocih s sumom na valvulo posteriorne sečnice. V primeru motenj mikcije v diagnostičnem postopku otrok s sumom na VUR svetujemo le neinvazivne preiskave, kot so zapis mikcije, UZ sečil in pretok seča.



Slika 6. Prikaz ledvičnih brazgotin s statičnim scintigramom z DMSA.

Cistoskopija je indicirana le v diagnostiki in zdravljenju infravezikalne obstrukcije, prav tako pa je potrebna v primeru suma na ektopijo sečevoda in podvojitve sečevoda.

V diagnostičnem postopku otrok s sumom na VUR so najpomembnejše preiskave UZ sečil (za anatomske spremembe na sečilih), mikcijski cistogram (za dokaz VUR) in ledvični statični scintigram z DMSA (za dokaz ledvičnih brazgotin).

ZDRAVLJENJE VUR

Namen zdravljenja otrok z VUR je predvsem preprečevanje ponavljajočih se febrilnih okužb sečil in ledvičnih poškodb ter zagotavljanje čim manjših težav zaradi zdravljenja in sledenja. Za kakšno vrsto zdravljenja se bomo odločili, je odvisno predvsem od starosti in spola bolnika, stopnje VUR, kliničnih težav, lateralnosti VUR, ledvičnega delovanja, morebitnih ledvičnih poškodb, pridruženih težav z mokrenjem in iztrebljanjem, sodelovanja otroka v procesu zdravljenja in seveda tudi od želja staršev.

VUR lahko zdravimo konservativno (čakamo, da spontane izgine) ali pa aktivno z minimalnimi invazivnimi posegi oz. kirurško. Spontano izginotje VUR od I. do III. stopnje je v 4–5 letih sledenja okrog 80 %, za VUR IV. stopnje 30 %, zelo redko pa za VUR V. stopnje. Hitrejša izginotje VUR lahko pričakujemo, kadar smo ga odkrili v starosti do enega leta, če je bil nizke stopnje in ni povzročal kliničnih težav. Ledvične brazgotine, večje ledvične abnormalnosti, motnje mokrenja in febrilne okužbe so negativni napovedni dejavniki za izginotje VUR.

Priporočila Evropskega urološkega združenja glede zdravljenja VUR pri otrocih iz leta 2012 so prikazana v tabeli 3.

Konservativno zdravljenje

Med konservativno zdravljenje štejemo nadzorovano opazovanje bolnikov brez zdravil ali dodatnega zdravljenja in tudi zdravljenje z antiseptično ali antibiotično profilakso skupaj z zdravljenjem motenj mokrenja ali iztrebljanja. Profi-

laktično antiseptično ali antibiotično zdravljenje temelji na hipotezi, da VUR pri bolnikih, ki nimajo okužbe sečil in imajo normalno delovanje spodnjega dela sečil, praviloma ne poškoduje ledvic. Šele VUR v kombinaciji z okužbo sečil predstavlja nevarnost za brazgotinjenje ledvičnega parenhima.

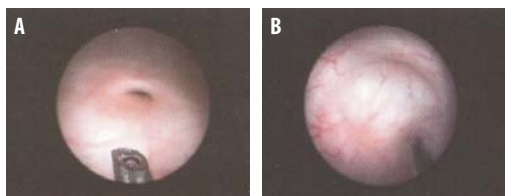
Uporaba dolgotrajne antibiotične profilakse pri bolnikih z VUR je še vedno področje z veliko nasprotujočimi si mnenji. Nekatere najnovejše randomizirane kontrolirane raziskave sicer dokazujejo, da antibiotična zaščita ne ponuja nobene prednosti pred intermitentno antibiotično terapijo ob klinični okužbi sečil – prednosti niti za preprečevanje ponavljajočih se okužb niti za tvorbo novih brazgotin ledvičnega parenhima. Švedska prospektivna randomizirana raziskava je v nasprotju s temi trditvami dokazala nasprotno, in sicer, da lahko pri otrocih do enega leta starosti z uporabo antiseptične profilakse preprečimo nove okužbe sečil. Pri otrocih nad enim letom starosti naj bi imele korist zaradi take profilakse predvsem deklice z VUR. Uporaben je praktičen nasvet, da se antibiotična oz. antiseptična zaščita uporablja pri otrocih z VUR toliko časa, da postane otrok kontinenten in nima več nepravilnega delovanja spodnjega dela sečil.

Od starosti otrok z VUR je odvisno, za kakšno antiseptično ali antibiotično profilakso se bomo odločili. Za mlajše od treh mesecev svetujejo cefaklor 15 mg/kg telesne teže ali trimetoprim 2 mg/kg telesne teže na dan, najbolje zvečer. Za starejše od treh mesecev pa svetujejo nitrofurantoin 2 mg/kg telesne teže ali trimetoprim 2 mg/kg telesne teže enkrat na dan, tudi zvečer. Trimetoprim ima sicer visoko rezistenco na *E. coli* – skoraj 33 %.

Znana je tudi povezava med nepravilnim delovanjem sečnega mehurja in večjo pogostostjo okužbe sečil ter ledvičnega brazgotinjenja. Zato imamo za te otroke posebna priporočila glede pitja in mokrenja ob določenem času: svetujemo dvojno mokrenje, trening mišic medeničnega dna, antiholinergike v primeru čezmerno aktivnega sečnega mehurja, zdravo prehrano in ukrepe za redno prebavo.

Tabela 3. Zdravljenje in sledenje bolnikov z VUR glede na različne skupine tveganja.

tveganje	bolnik	začetno zdravljenje	pripombe	sledenje
veliko	simptomatski bolnik (m/ž), kontinenten, z VUR visoke stopnje (IV.–V.), z nenormalnimi ledvicami in motnjami mokrenja	zdravljenje motenj mokrenja, s kontinuirano antibiotično profilakso, aktivno posredovanje ob manifestnih okužbah oz. vztrajnega VUR	večja verjetnost zgodnjega posredovanja	agresivno spremljanje okužbe sečil in motenj mokrenja; ponovna ocena sečil po 6 mesecih
veliko	simptomatski bolnik (m/ž), kontinenten, z VUR visoke stopnje (IV.–V.), z nenormalnimi ledvicami in brez motenj mokrenja	predvideno je intervентno zdravljenje	odprti kirurški posegi imajo boljše rezultate od endoskopskih	postoperativni MCUG le ob indikaciji, spremljanje stanja ledvic le do pubertete
zmerno	simptomatski bolnik (m/ž), inkontinenten, z VUR visoke stopnje (IV.–V.), z nenormalnimi ledvicami	kontinuirana antibiotična zaščita; intervентno zdravljenje predvideno ob manifestnih okužbah sečil ali vztrajnem VUR	spontano izginotje VUR je večje pri dečkih	spremljanje okužb sečil in/ali hidronefroze; ponovna ocena sečil po 12.–24. mesecih
zmerno	asimptomatski bolnik (sorojenec ali dvojček), z VUR visoke stopnje (IV.–V.), z nenormalnimi ledvicami	kontinuirana antibiotična zaščita; intervентno zdravljenje predvideno v primeru manifestnih okužb sečil ali vztrajnega VUR	-	spremljanje okužb sečil in/ali hidronefroze; ponovna ocena sečil po 12.–24. mesecih
zmerno	simptomatski bolnik (m/ž), kontinenten, z VUR visoke stopnje (IV.–V.), z nenormalnimi ledvicami in motnjami mokrenja	zdravljenje motenj mokrenja z nepretrgano antibiotično profilakso; aktivna intervencija v primeru manifestnih okužb oz. vztrajnega VUR	pri vztrajnih motnjah mokrenja kljub uroterapiji je predvideno aktivno posredovanje	spremljanje okužb sečil, motenj mokrenja in ocenjevanje stanja ledvic; popolna ocena ledvic po uspešni uroterapiji
zmerno	simptomatski bolnik (m/ž), kontinenten, z VUR nižje stopnje, z nenormalnimi ledvicami, z motnjami mokrenja ali brez njih	izbira zdravljenja si je nasprotujoča: ena od možnosti je endoskopsko zdravljenje; zdravljenje motenj mokrenja	-	spremljanje okužb sečil, motenj mokrenja in ocenjevanje stanja ledvic do pubertete
zmerno	vsi simptomatski bolniki z normalnimi ledvicami in VUR nižje stopnje, z motnjami mokrenja	zdravljenje motenj mokrenja z antibiotično profilakso ali brez nje	-	spremljanje okužb sečil in motenj mokrenja
majhno	vsi simptomatski bolniki z normalnimi ledvicami in VUR nižje stopnje, brez motenj mokrenja	brez zdravljenja	starši morajo biti obveščeni o možnosti okužbe sečil	spremljanje okužb sečil
majhno	vsi asimptomatski bolniki z normalnimi ledvicami in VUR nižje stopnje	brez zdravljenja pri dojenčkih	starši morajo biti obveščeni o možnosti okužbe sečil	spremljanje okužb sečil



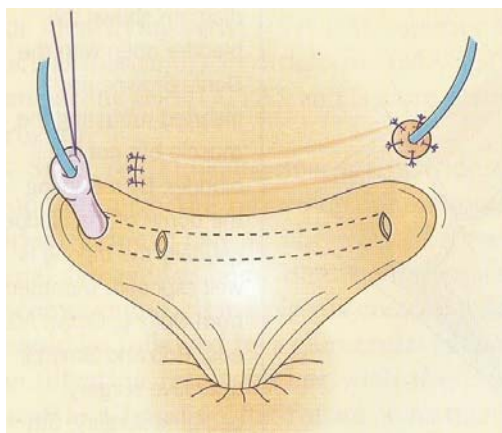
Slika 7. Prikaz ustja sečevoda (a) pred injiciranjem umetne snovi in (b) po njem.

Največja nevarnost konservativnega zdravljenja otrok z VUR je predvsem v njihovem slabem sodelovanju – le 40 % otrok sledi našim priporočilom.

Pri sekundarno nastalem VUR moramo najprej odpraviti vzrok za njegov nastanek, nato pa zdravljenje nadaljevati z uroantiseptiki kot pri primarnem refluksu. Za nekirurško zdravljenje se odločimo tudi takrat, ko dolgotrajna ledvična okužba s povečanim krvnim tlakom in motnjo v rasti brazgotinaste ledvice vodi v napredujočo ledvično bolezen. Pri takih bolnikih je bolje najprej napraviti začasen odtok seča nad mehurjem (nefrostomo) in šele pozneje pristopiti k morebitni protirefluksni operaciji.

Endoskopsko zdravljenje

Endoskopsko zdravljenje VUR s periureteralnim injiciranjem umetne snovi je prvi opisal Matouschek v letu 1981, tri leta pozneje pa sta metoda popularizirala Puri in O'Donnel. Periureteralno sta injicirala politetrafluoroetilen (teflon). Pozneje so študije na živalih pokazale oddaljeno migracijo in granulomatozne reakcije na teflon, zato so njegovo uporabo ukinili. Nato so za endoskopsko zdravljenje VUR uporabljali številne nove materiale, kot so kolagen, avtologna maščoba, hondrociti in mioblasti. Danes največ uporabljamo deflux (mikrodelci dekstranamera s hialuronsko kislino) in macropastique (silikon-ski elastomer v vodni raztopini gela). Obe snovi sta dovolj stabilni in ostaneta na injiciranem mestu. Na Kliničnem oddelku za urologijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana smo lani z dobrimi začetnimi rezultati začeli injicirati vantris (sintetični material, ki ga sestavljajo poliakrilatni/polialkoholni polimerni delci v 40 % glicerolu).



Slika 8. Prikaz intravezikalne transtrigonalne reimplantacije sečevodov po Cohenu.

Zgoraj omenjene materiale injiciramo s pomočjo cistoskopa submukozno pod intramuralni del sečevoda. Injicirana snov privzdigne ustje sečevoda. To povzroči preprečevanje retrogradnega toka seča nazaj v sečevod (slika 7), medtem ko je tok seča navzdol še vedno neoviran.

Uspešnost endoskopskega zdravljenja VUR pri otrocih je med 70 in 85 % in nikoli ne doseže uspešnosti zdravljenja s klasičnimi kirurškimi metodami.

Kirurško zdravljenje

S kirurškim zdravljenjem VUR tvorimo antirefluksni valvularni mehanizem tako, da podaljšamo submukozni del sečevoda v sečnem mehurju. To lahko napravimo intra- ali ekstravezikalno, odprto kirurško ali laparoskopsko ali z uporabo robota. Uspešnost kirurškega zdravljenja VUR je večja od 95 %. Velika prednost kirurškega zdravljenja VUR je v tem, da se pomembno zmanjšajo epizode pogostosti okužbe sečil.

Glavne indikacije za kirurško zdravljenje VUR pri otrocih so recidivne okužbe sečil, okvara ledvičnega delovanja, prisotne anatomske anomalije sečil (podvojitev sečevoda, paraureteralni divertikel), nesodelovanje otrok pri konservativnem zdravljenju in seveda tudi želje staršev. Priporočeno je, da vztrajni VUR IV.–V. stopnje operiramo šele po 18. mesecu starosti.

Najpogosteje uporabljana kirurška tehnika za korekcijo VUR je intravezikalna transtrigonalna reimplantacija sečevodov po Cohenu (slika 8). Za implantacijo sečevoda je odlična tudi tehnika po Politano-Leatbetterju, vendar pa je odstotek zapletov po tej operaciji višji. »Psoas-hitch« implantacija sečevoda je rezervirana le za bolnike, pri katerih je potrebna recidivna operacija. Ekstravezikalna implantacija sečevoda po Lich-Gregoiru je odlična metoda predvsem za VUR nižje stopnje. Intravezikalna transtrigonalna in ekstravezikalna reimplantacija sečevoda se lahko uspešno izvaja tudi laparoskopsko. Opisani so tudi dobri rezultati operacij, pri katerih so uporabili z robotom asistiranje laparoskopske tehnike.

Zdravljenje otrok z VUR je odvisno od njihove starosti in spola, od stopnje in lateralnosti VUR, klinične simptomatike, ledvičnega delovanja, ledvičnih poškodb, od pridruženih težav z mokrenjem in iztrebljanjem, od sodelovanja otrok v procesu zdravljenja in od želja njihovih staršev. Zdravljenje VUR je lahko konservativno (čakamo, da VUR spontano izgine), z

antibiotično zaščito ali brez nje ali intervencijsko (minimalno invazivno – endoskopsko ali kirurško).

Pomembno je vedeti, da so za nastanek VUR možni različni vzroki, ki jih moramo odkriti v diagnostičnem postopku. Uporaba UZ sečil, mikcijskega cistograma, DMSA-scintigrafije ter zapisa mokrenja in iztrebljanja nam omogoča pot do prave diagnoze. Pri zdravljenju bolnikov z VUR moramo upoštevati njihov spol, starost, lateralnost in stopnjo refluksa, prisotnost motenj mokrenja in ledvične poškodbe. Danes menimo, da je endoskopsko zdravljenje VUR alternativa dolgotrajni profilaktični terapiji. Kirurška korekcija mora biti rezervirana le za bolnike z refluksi visoke stopnje, ki vztrajajo. O tem, kdaj bolnika operirati in s kakšno vrsto operacije, ni enotnega mnenja. V prvem letu življenja dečkom priporočamo antiseptično ali antibiotično zaščito, pozneje pa je glede zdravljenja potreben individualen pristop, saj se večina otrok z VUR spontano pozdravi.

PRIPOROČENA LITERATURA

Austin C, Cooper SC. Vesicoureteral reflux: Who benefits from correction. *Urol Clin N Am* 2010; 37: 243–52.

Bogaert AG, Slabbaert K. Vesicoureteral reflux. *Eur Urol Suppl* 2012; 11: 16–24.

Ključevšek D. Echo-enhanced voiding urosonography in children: state of the art. *Paediatr Croat* 2012; 56: Suppl 1: 147–50.

Tekgul S, Riedmiller H, Dogan HS et al. Vesicoureteric reflux in children. In: *Guidelines on pediatric urology. EAU Guidelines* 2012; 61–72. Dostopno na: http://www.uroweb.org/gls/pdf/21_Paediatric_Urology_LR_August%202012.pdf.



LEDVIČNI KAMNI IN NEFROKALCINOZA

Andrej Škoberne

Kako prepoznamo bolnika z ledvičnimi kamni?

Katere so najpogostejše bolezni, ki lahko potekajo s podobno klinično sliko?

Katero slikovno diagnostiko moramo opraviti pri vseh bolnikih z ledvičnimi kamni?

Katere druge preiskave moramo opraviti pri vseh bolnikih z ledvičnimi kamni?

Kakšno je začetno zdravljenje bolnikov z ledvično koliko?

Kako kamne iz sečil odstranimo?

Pri katerih bolnikih lahko pričakujemo spontano izločitev kamna, katere pa moramo napotiti k urologu za aktivno odstranitev kamna?

Kateri so najpogostejši ukrepi za preprečevanje kamnov?

Katere bolnike z ledvičnimi kamni naj bi napotili na presnovno obravnavo?

Kaj je nefrokalcinoza in kateri so najpogostejši vzroki za to najdbo?

Ledvični kamni so ena izmed najpogostejših bolezni, ki jih poznamo v sodobni medicini. Ocenjujejo, da naj bi v zahodnem svetu približno 5 % ljudi vsaj enkrat v življenju zbolelo zaradi ledvičnih kamnov. V zadnjem času številni avtorji opozarjajo na skokovit porast incidence ledvičnih kamnov, predvsem pri otrocih in mlajših bolnikih. Povečanje incidence povezujejo s povečano incidenco metabolnega sindroma in sladkorne bolezni, ki sta dejavnika tveganja za nastanek kamnov. Podatki so skrb vzbujajoči, saj se hkrati vedno bolj izkazuje, da ledvični kamni niso samo »nadležna« bolezen, ki povzroča hude bolečine, temveč so povezani tudi s kronično ledvično boleznijo (v smislu oslabiljenega ledvičnega delovanja) in celo z akutnim miokardnim infarktom. Slednja povezava etiološko še ni povsem pojasnjena in je neodvisna od sladkorne bolezni, arterijske hipertenzije in drugih pogostejših dejavnikov tveganja za kronično ledvično bolezen in srčno-žilne bolezni.

Z morda ne najbolj posrečenim skupnim imenom ledvični kamni oz. nefrolitiaz se označujejo vsi kamni, ki se tvorijo primarno na ledvičnih papilah in v ledvičnem mehu, pozneje v poteku bolezni pa lahko potujejo in se posledično lahko nahajajo tudi v sečevodu, mehurju in tik pred izločanjem v sečnici. V ekonomsko manj razvitih

državah se srečujejo tudi z drugačno vrsto sečnih kamnov. To so kamni, ki primarno nastajajo v mehurju in se pojavljajo skorajda izključno pri bolnikih, ki so izrazito podhranjeni ter zahtevajo drugačen pristop k zdravljenju in preprečevanju. V pričujočem prispevku se bomo osredotočili izključno na »klasično« nefrolitiaz, ki jo poznamo pri nas in v nam podobnih državah.

VRSTE LEDVIČNIH KAMNOV

Glede na sestavo poznamo več vrst ledvičnih kamnov. Daleč najpogostejši so kalcijevi kamni (okoli 80 % vseh ledvičnih kamnov), ki večinoma vsebujejo kalcijev oksalat, redkeje pa kalcijev fosfat. Drugi najpogostejši naj bi bili struvitni kamni (okoli 15 %), ki nastajajo zaradi nekaterih okužb sečil. Preostali bolniki imajo večinoma uratne ali pa cistinske kamni. Druge vrste kamnov so izjemno redke, na primer ksantinski kamni in kamni, ki nastajajo zaradi obarjanja nekaterih zdravil (npr. indinavir, triamteren).

Približno 5 % ljudi v zahodnem svetu bo vsaj enkrat v življenju zbolelo zaradi ledvičnih kamnov.

Najpogostejši so kalcijevi kamni, redkejši pa struvitni, uratni in cistinski kamni.

KAKO NASTAJAJO LEDVIČNI KAMNI

Osnovna naloga ledvic je na videz zelo enostavna. Vsak dan morajo izločiti natanko toliko vode in topljencev, kot jih je bilo tisti dan v telo vnesenih oziroma ustvarjenih v metabolizmu telesa, pri tem pa upoštevati še neledvične izgube vode in topljencev. Na ta način ledvice v telesu vzdržujejo vodno in elektrolitno ravnovesje. Ker uživamo raznoliko hrano in tekočino ob različnem času dneva, se tudi sestava seča lahko v različnih trenutkih zelo razlikuje. Odvisna je tudi od drugih dejavnikov, na primer klimatskih. Kadar je zelo vroče in se zelo potimo, izgubljammo s potenjem veliko vode, zato bodo ledvice izločile bistveno manjše količine vode kot običajno, še posebej če nismo spili dovolj. V takih pogojih bo seč zelo nasičen s topljenci. Seveda pa v majhnih količinah vode ni mogoče izločiti neomejene količine topljencev. To lahko ponazorimo z enostavnim poizkusom dodajanja soli v kozarec vode. Če to počnemo dovolj dolgo, bomo slej ko prej dosegli trenutek, ko se bo na dnu kozarca začela nabirati usedlina soli. Dosegli smo namreč zgornjo mejo topnosti soli v vodi. Več soli se v vodi enostavno ne more raztopiti. V takih pogojih nastajajo tudi ledvični kamni. Zato nas ne bi smelo presenetiti, da je v toplejših krajih bistveno večja incidenca ledvičnih kamnov in da so ti tudi veliko pogostejši v določenih poklicih, na primer pri livarjih, ki so med delom izpostavljeni zelo visoki zunanji temperaturi. Na Arabskem polotoku naj bi kar 20–30 % prebivalstva enkrat v življenju zbolelo zaradi ledvičnih kamnov.

Na topnost različnih topljencev v seču vpliva tudi pH seča. Urat in cistin sta slabo topna v kislem seču in dobro topna v alkalnem. Nasprotno je kalcijev fosfat slabo topen v alkalnem seču in dobro v kislem. Tudi struvitni kamni nastajajo v alkalnem seču. V zadnjem času so bili objavljeni tudi podatki, ki povezujejo nizek pH seča z intenzivnejšim nastajanjem kamnov kalcijevega oksalata.

V seču se izločajo tudi različni inhibitorji nastajanja ledvičnih kamnov. Najbolj znan je citrat, ki se dobro veže s kalcijem in tako povečuje top-

nost kalcijevega oksalata in drugih kalcijevih soli, posredno pa vpliva tudi na nastajanje drugih kamnov. Kot inhibitorje omenjajo še magnezij, pirofosfat, nefrokalcin, osteopontin, Tamm-Horsfalov protein in nekatere druge snovi.

Na nastanek ledvičnih kamnov torej vplivajo številni dejavniki:

- prehrana,
- vnos tekočin,
- klimatski pogoji,
- pH seča,
- prisotnost inhibitorjev v seču,
- koncentracija topljencev v seču, ki so glavni gradniki ledvičnih kamnov (kalcij, oksalat, urat ...).

Če potemtakem nekoliko poenostavimo patogenezo ledvičnih kamnov, je v ozadju njihovega nastajanja v večini primerov povečana koncentracija topljencev v seču, zmanjšana koncentracija inhibitorjev, majhna količina seča ali pa spremenjena vrednost pH seča. To so najpogostejši, tako imenovani *presnovni vzroki* za nastajanje ledvičnih kamnov. Raziskave na večjem številu bolnikov z ledvičnimi kamni so pokazale, da lahko v kar 97 % primerov odkrijemo jasen razlog za nastajanje kamnov. Ledvični kamni so torej le simptom ene od zgoraj naštetih presnovnih motenj in ne bolezen sama po sebi. Če odkrijemo presnovno motnjo, ki kamne povzroča, in jo tudi zdravimo, bomo s tem tudi preprečevali nastajanje ledvičnih kamnov.

Na nastanek ledvičnih kamnov bistveno vpliva sestava seča.

Ledvični kamni nastajajo predvsem v seču, ki vsebuje malo vode in veliko topljencev, kot se na primer zgodi v vročih dnevih, ko spijemo premalo tekočin.

Na topnost nekaterih kamnov vpliva tudi pH seča. Uratni in cistinski kamni nastajajo predvsem v kislem seču, ki naj bi vplival tudi na hitrejše nastajanje kamnov kalcijevega oksalata, kamni iz kalcijevega fosfata in struvita pa nastajajo predvsem v alkalnem seču.

Zelo pomembni pri nastajanju kamnov so tudi inhibitorji v seču (npr. citrat, magnezij, pirofosfat).

Ledvični kamni so simptom presnovne mot-

nje oziroma bolezn. Z zdravljenjem presnovne bolezni preprečujemo nastanek kamnov.

KLINIČNA SLIKA IN DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Ledvični kamni se običajno kažejo z naslednjimi simptomi in znaki:

- tipična ledvična kolika s hematurijo ali brez,
- bruhanje,
- povišana temperatura,
- anurija in
- dizurija.

Za prisotnost kamnov tipična bolečina je zelo huda, neznosna bolečina v ledvenem predelu, ki je količnega značaja, in se postopoma stopnjuje in pojenja v intervalih. Imenujemo jo tudi ledvična kolika. Bolniki se običajno zvijajo od bolečine. Za razliko od bolnikov s peritonitisom, ki se skušajo čim manj premikati, bolniki z ledvičnimi kamni ne morejo ležati pri miru. Kadar začne bolečina sevati od ledvenega področja navzdol proti spolovilu, je to znak, da se je kamen premaknil iz ledvičnega meha proti sečevodu in mehurju. Seveda pa bolečina ni vselej tako tipična, zato moramo na ledvične kamne pomisliti tudi v diferencialni diagnozi nejasnih bolečin v trebuhu, ledvenem predelu ali spolovilu. Skupaj z ledvično koliko je lahko prisotna tudi makro- ali mikrohematurija, vendar ne nujno. Prisotni sta lahko tudi slabost in blago povišana temperatura. Ob povišani temperaturi moramo vselej pomisliti na sočasno okužbo sečil in jo tudi izključiti. Okužbe sečil ob prisotnih kamnih lahko hitro povzročijo sepsa, še posebno če je zaradi kamna pridružena motnja v odtoku seča (obstrukcija) in posledični pionefros. Potrebno je tudi opozoriti, da je lahko zaradi popolne zapore toka seča v sečevodu mikroskopski pregled seča povsem normalen, brez levkociturije, hematurije ali bakteriurije, ker se niti kaplja seča ne izloči v mehur. Ob popolni zapori odtoka seča iz mehurja ali pa iz sečevoda ob solitarni ledvici lahko nastopi tudi anurija. Dizurija je lahko znak sočasne okužbe sečil ali prisotnosti kamna v mehurju. Ledvični kamni so lahko tudi asimpto-

matski in so naključna najdba ob slikovnih preiskavah, opravljenih zaradi drugih razlogov.

Diferencialna diagnoza

Čprav velja, da je klinična slika ledvične kolike tipična, pa nas to ne sme zavesti v prepričanje, da podobnih težav ne morejo povzročati tudi druga obolenja. Kot najpogostejše bolezni, ki potekajo s podobno klinično sliko, omenjajo naslednje:

- nekroza ledvične papile, na primer v sklopu analgetične ali diabetične nefropatije (kaže se z makrohaturijo in ledvično koliko),
- makrohaturija drugega vzroka, ki povzroči nastanek koagulov, ti pa posledično zaradi zapore odtoka seča ledvično koliko (redko, npr. pri hipernefromu),
- tromboza ledvične vene, največkrat v sklopu nefrotskega sindroma (makrohaturija in tope ledvene bolečine),
- ektopična nosečnost,
- akutna zapora črevesja (ileus),
- ruptura anevrizme abdominalne aorte.

Z zgornjega seznama obolenj je hitro razvidno, da gre praviloma za zelo resna, v nekaterih primerih tudi življenje ogožujoča stanja. Nepravilno sklepanje, da so v ozadju hudih ledvenih bolečin nedvomno ledvični kamni, lahko vodi v prepozno postavitev pravilne diagnoze, kar je za bolnika lahko usodno. Tako so v večji študiji, ki je potekala v eni od intenzivnih enot v ameriški bolnišnici, analizirali 136 zaporednih bolnikov z diagnozo rupture anevrizme abdominalne aorte. Kar pri 26 bolnikih (18 %) je bila sprva postavljena napačna diagnoza ledvične kolike. Ocenili so, da je polovica teh bolnikov umrla zaradi zamude v postavitvi pravilne diagnoze. Na podlagi takšnih in podobnih izkušenj izhaja ugotovitev, da je tudi ob »tipični« klinični sliki ledvičnih kolik prisotnost ledvičnih kamnov vselej treba potrditi z objektivnimi, slikovnimi preiskavami.

Ledvični kamni se običajno kažejo z ledvično koliko, ki jo lahko spremljajo slabost, povišana temperatura in makrohaturija.

Vedno moramo izključiti sočasno okužbo sečil, ki lahko poteka ob ledvičnih kamnih s hitro napredujočo klinično sliko.

Vedno moramo izključiti sočasno akutno ledvično okvaro.

Tudi nekatere druge bolezni lahko potekajo s povsem enako klinično sliko, zato moramo diagnozo ledvičnih kamnov vselej potrditi še z objektivnimi, slikovnimi preiskavami.

OSNOVNE DIAGNOSTIČNE PREISKAVE

Preiskave ob odkritju bolezni

Ko se prvič srečamo z bolnikom z ledvično koliko, običajno napravimo več preiskav, ki jih lahko razdelimo na preiskave krvi, preiskave seča (tabela 1) in slikovne preiskave.

Tabela 1. Preiskave ob prvem odkritju ledvičnih kamnov.

kri
- kalij, natrij, klor, sečnina, kreatinin, kalcij, fosfat, urat, bikarbonat
- krvna slika, C-reaktivni protein
- testi hemostaze (kadar je predviden urološki poseg)
seč
- osnovna preiskava s testnim lističem
- urinokultura

Preiskave krvi. Ob pojavu ledvične kolike so med krvnimi preiskavami najpomembnejše določitev serumske koncentracije kreatinina z oceno glomerulne filtracije, s katero izključimo akutno ledvično okvaro, že ob najmanjšem sumu na okužbo pa tudi krvna slika in CRP. Glavni namen določanja kalcija, fosfata in urata je izključitev morebitnega primarnega hiperparatiroidizma in protina, ki zahtevata posebno zdravljenje, seveda pa je potrebno protin izključiti tudi z anamnezo, saj serumski urat ni vselej povišan. Serumsko koncentracijo bikarbonata določimo predvsem zato, da izključimo renalno tubulno acidozo tip 1, v sklopu katere lahko nastajajo tudi ledvični kamni. Na to motnjo posumimo, kadar ugotovimo presnovno acidozo s hipokaliemijo in povišano vrednostjo klora.

Preiskave seča. Od preiskav seča nas zanima predvsem pH seča. Kadar je pH izrazito zvišan ali znižan, nas opozori na določene vrste kam-

nov, ki se pojavljajo ob teh ekstremnih vrednostih, predvsem na struvitne kamne pri zelo visokem pH in na uratne kamne pri konstantno nizkem pH. Urinokultura je smiselna zaradi diagnostike sočasne okužbe sečil in morebitne najdbe bakterij, ki povzročajo struvitne kamne. Po drugi strani pa je treba pred vsakim urološkim posegom izključiti morebitno asimptomatsko bakteriurijo, ker je lahko vzrok za zapleteno okužbo sečil po posegu.

Slikovna diagnostika. Kot smo že omenili, je ob vsaki ledvični koliki potrebna tudi ustrezna slikovna diagnostika, ki bo bodisi potrdila bodisi ovrgla diagnozo ledvičnih kamnov.

Usmerjeni CT abdomna brez kontrasta. Smernice za dalj časa kot zlati standard slikovne diagnostike omenjajo usmerjeni CT abdomna brez kontrasta. Več različnih raziskav je pokazalo, da ima preiskava odlično občutljivost (94–100 %) in specifičnost (92–100 %) za odkrivanje kamnov, poleg tega pa lahko odkrije tudi zaplete ledvičnih kamnov (npr. hidronefrozo) ali druge vzroke za ledvene bolečine. CT preiskava prikaže vse najpogostejše vrste ledvičnih kamnov, nekateri kamni po zdravlilih pa niso vidni (npr. kamni iz indinavirja). Velika slabost te preiskave pa je, da ne prikaže anatomskih razmer v votlem sistemu sečil (npr. morebitnih stenoz sečevoda ipd.), tako da ne podaja nekaterih ključnih informacij, potrebnih za pravilno načrtovanje uroloških posegov.

Intravenska urografija (IVU). To je prejšnji zlati standard za obravnavo ledvične kolike, ki ima v primerjavi s CT preiskavo enako specifičnost (92–100 %), obenem pa bistveno nižjo občutljivost (51–87 %) za odkrivanje ledvičnih kamnov. Slabost preiskave je tudi uporaba kontrastnega sredstva, ki ima dobro poznane stranske učinke. Velika prednost preiskave pa je, da poda informacije tudi o anatomskih razmerah v votlem sistemu sečil in je zato praviloma potrebna pred izvedbo kateregakoli urološkega posega za odstranjevanje kamnov. Zanimiva je tudi primerjava v odmerku prejetega sevanja med obema preiskavama. Pri IVU je povprečni odmerek prejetega sevanja okoli 3 mSv, pri usmerjenem CT abdomna po protokolu za ledvične kamne pa je

odmerek le nekoliko višji (4,5–5,0 mSv). Pri osebah, ki niso debele ($BMI < 30 \text{ kg/m}^2$), je večinoma možna izvedba nizkodozne usmerjene CT preiskave, kjer je povprečni odmerek sevanja celo nižji kot pri IVU (1–2 mSv). V praksi sta obe preiskavi relativno težko dosegljivi v urgentnih ambulantah, kjer se običajno srečujemo z bolniki z ledvično koliko.

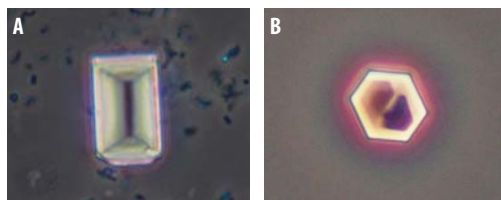
UZ trebuha. V praksi je najpogostejše opravljena slikovna preiskava UZ trebuha, ki je bistveno lažje dostopna. Preiskava ima za kamne velikosti $> 5 \text{ mm}$, ki so v ledvičnem mehu ali proksimalnem delu uretra, kjer ledvične kamne najpogostejše najdemo, odlično občutljivost (96 %) in specifičnost (skoraj 100 %), za vse možne lokacije ali velikosti kamnov pa so karakteristike preiskave bistveno slabše (občutljivost 78 %, specifičnost 31 %), tako da so vsekakor možne tudi lažno negativne ali lažno pozitivne najdbe. V praksi UZ abdomna pogosto kombiniramo tudi z RTG pregledno sliko sečil, pri kateri pa sta občutljivost (44–77 %) in specifičnost (80–87 %) v primerjavi z drugimi preiskavami relativno nizki. Dobro poznano dejstvo je tudi, da nekateri kamni niso radiopačni in torej na RTG sliki niso vidni. Predvsem to velja za uratne kamne in nekatere druge redkejšje kamne. Ne smemo pa spregledati dejstva, da je povprečni odmerek prejete sevanja pri običajni pregledni RTG sliki sečil relativno visok (0,5–1 mSv) in je le malo nižji od nizkodozne usmerjenega CT abdomna.

Preiskave, ki jih opravimo v nadaljevanju zdravljenja

Poleg osnovnih preiskav, ki jih opravimo ob pojavu ledvične kolike, moramo v nadaljnji obravnavi napraviti še naslednje preiskave:

- mikroskopski pregled sedimenta seča,
- določitev cistina v seču,
- analiza izločenega kamna.

Mikroskopski pregled sedimenta seča. Smiselno je predvsem zato, ker lahko najdemo specifične kristale. Najdba cistinskih in struvitnih kristalov (iz tripelfosfata) je patognomonična za te kamne (slika 1), medtem ko kristale kalcijevega oksalata in urata najdemo tudi pri osebah, ki nimajo kamnov. V seču bi morali vselej in pri vseh bolnikih tudi kvantitativno določiti cistin,



Slika 1. Značilni kristali v sedimentu seča. A - v alkalnem seču se obarjajo kristali iz tripel-fosfata, ki tvorijo struvitne kamne. B - cistinski kristal.

saj cistinski kamni zahtevajo posebno zdravljenje, ki je nemalokrat zahtevno in dolgotrajno. Na prisotnost ledvičnih kamnov opozarjajo tudi globoke uroepitelne celice v sedimentu seča.

Analiza kamna. Najpomembnejša preiskava, ki bi jo morali opraviti pri vseh bolnikih z ledvičnimi kamni, pa je analiza samega kamna, saj je to edini zanesljiv način, da ugotovimo vrsto kamna. Informacija je bistvena za učinkovito preprečevanje kamnov. Zato moramo vse bolnike poučiti o pomembnosti te preiskave, da bodo motivirani, saj bodo morali sami prestreči kamen, če ga bodo spontano izločili. Analizo kamnov opravljajo različni laboratoriji, med drugim tudi Urinski laboratorij Kliničnega inštituta za klinično kemijo in biokemijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, ki opravlja tudi analize za zunanje izvajalce.

Kamne moramo potrditi ali ovreči s slikovno diagnostiko, ki lahko prikaže tudi nekatere zaplete zaradi kamnov.

V vsakdanji praksi običajno najprej opravimo ultrazvočno preiskavo trebuha, ki jo pogosto kombiniramo tudi z rentgensko pregledno sliko sečil. V diagnostiki kamnov nam pomagajo tudi nekatere osnovne krvne preiskave in preiskave seča.

Za učinkovito obravnavo bolnikov z ledvičnimi kamni je treba opraviti analizo izločenega kamna.

ZAČETNO ZDRAVLJENJE LEDVIČNE KOLIKE

Lajšanje bolečine. Prva prioriteta zdravljenja ledvične kolike je seveda lajšanje bolečine. Kot

zdravilo prvega izbora smernice priporočajo nesteroidne antirevmatike (NSAR) bodisi per os, v obliki svečk ali pa intramuskularno. NSAR imajo v primerjavi z drugimi analgetiki dokazano boljši analgetični učinek in tudi olajšajo prehod kamna skozi sečevod, kar je verjetno posledica protivnetnega delovanja zdravila. Priporočajo redno jemanje zdravila, vsaj določeno obdobje po ledvični koliki, saj je ta pristop dokazano učinkovitejši kot jemanje po potrebi. Pomisliti moramo na kontraindikacije, predvsem na alergijo na NSAR in nosečnost. Strah pred morebitnimi škodljivimi učinki NSAR na ledvično delovanje v tem primeru običajno ni potreben, razen če s preiskavami ne ugotovimo povečane serumske koncentracije kreatinina ali zmanjšane hitrosti glomerulne filtracije. Ob kontraindikacijah za NSAR ali kadar ti niso učinkoviti predpišemo opiate. Kot zdravilo tretjega izbora smernice navajajo še spazmolitike.

Olajšanje izločanja kamna. V zadnjem času veliko raziskujejo vpliv nekaterih zdravil na olajšanje izločanja kamna iz sečevoda v mehur. Raziskave in metaanalize potrjujejo, da so najučinkovitejši v tem oziru antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa, ki povzročajo relaksacijo gladkih mišic v sečevodu in s tem olajšajo prehod kamna. Dodaten ugodni učinek takšnega zdravljenja je tudi dokazano manjša potreba oziroma boljša urejenost analgetične terapije. V raziskavah se je največkrat uporabljal tamsulozin (0,4 mg/dan), vendar pa so primerljive učinke dosegli tudi z drugimi antagonisti alfa (terazosin, doksazosin). Smernice priporočajo uporabo antagonistov alfa pri vseh bolnikih z ledvično koliko, pri katerih pričakujemo spontano izločenje kamnov, in tudi pri bolnikih, ki so zdravljeni z zunajtelesnim ultrazvočnim drobenjem kamnov (angl.: extracorporeal shock wave lithotripsy – ESWL). V enake namene lahko uporabljamo tudi kalcijeve antagoniste (nifedipin).

Ledvične kolike praviloma lajšamo z nesteroidnimi antirevmatikami, če za to ni kontraindikacije.

V primeru kontraindikacij ali neučinkovitosti NSAR uporabljamo opiate.

Priporoča se tudi zdravljenje z blokatorji receptorjev alfa ali kalcijevimi antagonisti, ki olajšujejo prehod kamna skozi sečevod.

NAPOTITEV K UROLOGU

Odločitev o tem, kdaj je potrebna napotitev bolnika z ledvično koliko k urologu, je odvisna od sledečih dejavnikov:

- možnosti izvedbe ustrezne slikovne diagnostike na primarni ravni,
- prisotnosti hidronefroze,
- prisotnosti neobvladljive makrohematurije ali neobvladljive bolečine,
- velikosti kamna.

Kot smo že omenili, je ustrezna slikovna diagnostika v trenutku prezentacije ledvične kolike bistvenega pomena za pravilno postavitev diagnoze in tudi za izključitev drugih bolezni, ki bi lahko potekale s podobno klinično sliko. Na žalost na primarnem nivoju zdravstvene dejavnosti to v mnogih primerih ni mogoče. V takih primerih je treba bolnike napotiti na nujni pregled k urologu, ki bo lahko opravil osnovne preiskave in predvidel tudi nadaljnje zdravljenje.

Nujno obravnavo potrebujejo tudi bolniki, pri katerih je kamen povzročil obstrukcijo v odtoku seča in posledično hidronefrozo. Pri teh bolnikih je potrebna razrešitev obstrukcije, kar najpogosteje naredimo z vstavitvijo perkutane nefrostome.

Posebno urgentna je razrešitev obstrukcije pri bolnikih s sovpadajočo okužbo sečil in pri bolnikih, ki so anurični (npr. zaradi obstrukcije, ki jo je povzročil kamen v sečevodu enostransko delujoče ledvice). V prvem primeru se lahko namreč brez razrešitve obstrukcije kljub antibiotični terapiji pojavi življenje ogrožujoča urosepsa. Pri anuričnih bolnikih pa z razrešitvijo obstrukcije seveda razrešimo akutno ledvično okvaro. Nekoliko manj urgentna se zdi razrešitev enostranske hidronefroze brez sovpadajoče okužbe sečil ob dobro delujoči drugi ledvici. V tem primeru seveda ne bo prisotne anurije, tudi koncentracija serumskega kreatinina se v večini primerov ne bo povečala ali pomembno zmanjšala.

šala hitrost glomerulne filtracije. Ob vztrajanju obstrukcije pa bo prizadeta ledvica v nekaj tednih povsem in ireverzibilno odpovedala. Raziskave na živalskih modelih so pokazale, da je že 24 ur trajajoča popolna zavora v odtoku seča povzročila jasne in ireverzibilne okvare, vidne na histološkem pregledu ledvice. Na podlagi teh podatkov se zdi smotrno, da tudi v teh primerih stremimo k čimprejšnji razrešitvi obstrukcije. Nujno obravnavo pri urologu potrebujejo tudi bolniki z neobvladano bolečino (običajno je v ozadju hidronefroza) in bolniki z neobvladano makrohematurijo.

Za pravilno načrtovanje nadaljnjega zdravljenja bolnikov z ledvično koliko je bistvenega pomena tudi velikost kamna. Ledvični kamni velikosti pod 5-7 mm se bodo v veliki večini primerov z diurezo spontano izločili iz sečil. Če ni drugih vzrokov za nujno obravnavo pri urologu, lahko te bolnike sprva zdravimo konservativno z analgetično terapijo in zdravili, ki pospešujejo prehod kamna skozi sečevod. Če se po približno 2 tednih konservativne obravnave kamen spontano ne odstrani, bo predvidoma potreben urološki poseg. Kamni, ki so večji od 10 mm, se praviloma ne bodo spontano izločili, zato bo pri večini teh bolnikov urološki poseg potreben. Pri velikosti kamna med 7 in 10 mm pa je možnost spontane izločitve, posebno ob primernih anatomskega pogojih, še vedno dovolj velika, da lahko poskusimo s konservativno terapijo, seveda če ni ob tem obstrukcije ali kakšnega drugega razloga za nujno obravnavo pri urologu.

Urolog se bo glede na različne dejavnike odločil za enega od sledečih posegov:

- drobljenje kamnov s pomočjo ultrazvočnih valov (ESWL),
- perkutano nefrolitotomijo,
- odstranitev kamna z ureteroskopom ali
- v zelo redkih primerih za klasični operativni poseg.

Ne glede na to, za katero metodo se bo urolog odločil, veljajo pred posegom sledeča priporočila:

- bolniki s pozitivno urinokulturo morajo v času posega prejemati ustrezen antibiotik,
- testi hemostaze morajo biti normalni,

- 10 dni pred postopkom bolniki ne smejo prejemati antiagregacijskih zdravil (razen če bi opustitev antiagregacijske terapije bolnika življenjsko ogrožala),
- priporoča se, da tri dni pred postopkom ne jemljejo NSAR.

Kamni premera manj kot 5–7 mm se po navadi izločijo spontano. Bolniki z večjimi kamni običajno potrebujejo urološki poseg.

Urgentni pregled pri urologu potrebujejo vsi bolniki ne glede na velikost kamna, ki imajo sočasno z ledvičnimi kolikami znake okužbe sečil ali sepse, so anurični ali masivno in nenadzorovano krvavijo.

Na čimprejšnji pregled je smotrno napotiti vse bolnike z obstrukcijo sečil zaradi kamna kljub dobro delujoči drugi ledvici.

Indikacija za napotitev je tudi neobvladana bolečina ob analgetični terapiji.

Bolnike je treba na urološki poseg ustrezno pripraviti.

KAKO PREPREČUJEMO NOVE KAMNE

Ledvični kamni se zelo pogosto ponavljajo. Ocenjujejo, da ima približno 50 % bolnikov vsaj eno ponovitev kamna, približno 10 % bolnikov pa ima zelo pogoste ponovitve ledvičnih kamnov, ki se lahko ponavljajo tudi enkrat ali celo večkrat na leto. Osnova preprečevanja ledvičnih kamnov je odkrivanje presnovnih motenj, ki so vzrok za nastajanje kamnov in jih lahko najdemo pri skorajda vseh bolnikih z ledvičnimi kamni. Večinoma so presnovne motnje prirojene, zato je tudi njihovo zdravljenje oziroma preprečevanje kamnov načeloma doživljensko. Verjetno je to eden od vzrokov, da je ta način obravnave bolnikov, ki jo imenujemo tudi presnovna obravnava, v preteklosti v strokovni javnosti občasno doživljal kritike. Večina kritikov se je spraševala o smiselnosti doživljenskega jemanja zdravil z namenom preprečevanja bolezenskih dogodkov, ki bi se brez terapije verjetno dogodili vsakih nekaj let. Očitno pa teh dvomov ne delijo tudi bolniki sami. V zanimivi raziskavi, ki je bila opravljena pred nekaj leti, je kar 88 % bolnikov, ki so že imeli težave s kamni v preteklosti, odgovorilo, da

so pripravljeni redno jemati zdravila samo zato, da bi preprečili ponoven napad kamnov. Več raziskav je tudi potrdilo, da je presnovna obravnava stroškovno učinkovita oziroma stroškovno upravičena, saj je bil strošek rednega jemanja zdravil nižji kot strošek pogostejših uroloških posegov, ki so jih potrebovali bolniki, ki zdravil niso jemali. Ob tem pa je treba še poudariti, da je zdravljenje presnovnih motenj nedvomno učinkovito, saj dokazano zmanjšuje pogostost nastajanja novih kamnov, kar potrjujejo številne randomizirane klinične raziskave. Ukrepe za preprečevanje kamnov lahko delimo na osnovne in ciljane.

Osnovni ukrepi za preprečevanje ledvičnih kamnov

Osnovni ukrepi za preprečevanje ledvičnih kamnov so tisti, ki pri vseh ali pa vsaj pri veliki večini zmanjšajo možnost za ponovitev kamna in jih načeloma svetujemo vsem bolnikom z ledvičnimi kamni. Delimo jih v tri sklope.

Vnos tekočin. To je najpomembnejši ukrep. Priporoča se vnos približno 3 litrov tekočin na dan oziroma toliko, da bo izločanje seča vsaj 2,0–2,5 litra na dan.

Priporoča se pitje vode ali naravnih pijač, odsvetuje se pitje umetno sladkanih pijač, ker povečujejo tveganje za debelost in metabolni sindrom, ki sta dejavnika tveganja za nastajanje kamnov.

Prehrana. Svetuje se uravnotežena prehrana:

- čim več sadja in zelenjave,
- omejitev vnosa soli (NaCl) na največ 5 g dnevno,
- zmeren vnos živalskih beljakovin (do 0,8–1,0 g/kg/dan),
- omejitve vnosa kalcija brez presnovne obravnave ne priporočamo, saj lahko s tem povečamo izločanje oksalatov v seču, in paradokсно, še povečamo tvorbo kamnov.

Življenjski slog. Potrebno je vzdrževanje primerne telesne teže (BMI 18–25 kg/m²) in redna telesna dejavnost.

Ciljani ukrepi za preprečevanje ledvičnih kamnov

O ciljanih ukrepih govorimo takrat, ko z zdravili poskušamo omiliti ali odpraviti presnovno motnjo, ki je povzročila kamne.

Glavne presnovne motnje, ki povzročajo ledvične kamne, so:

- hiperkalciurija,
- hiperoksalurija,
- hiperurikozurija,
- hipocitratirija in
- cistinurija.

Če želimo izvajati ciljane ukrepe, moramo opraviti presnovno obravnavo bolnika, ki temelji na meritvah 24-urnega seča in nekaterih krvnih preiskavah. Presnovna obravnava verjetno ni potrebna pri bolnikih s prvo epizodo enega kamna, ki nimajo dejavnikov tveganja za ponavljanje

Tabela 2. Bolezni in stanja, kjer priporočamo presnovno obravnavo oziroma ciljane ukrepe za preprečevanje ledvičnih kamnov.

presnovna obravnava
ponavljajoče se epizode ledvičnih kamnov oziroma prisotnost več kamnov že ob prvem pojavu bolezni
prva epizoda enega kamna, kadar so prisotni sledeči dejavniki tveganja za ponavljajoče se kamne
- starost < 25 let,
- pozitivna družinska anamneza kamnov,
- solitarna ledvica (ne ker bi bili kamni pogostejši, ampak ker so lahko zapleti usodnejši),
- malabsorpcijski sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen, stanje po obsežni resekciji črevesja (vsi ti bolniki imajo lahko hiperoksalurijo),
- bolezni, ki povzročajo hiperkalciurijo (primarni hiperparatiroidizem, hipertiroidizem, Cushingov sindrom, sarkoidoza, ledvična tubulna acidoza tipa 1),
- sočasna nefrokalcinoza,
- protin,
- znane urološke bolezni, ki povečajo možnost za nastanek kamna (obstruktivna uropatija, refluksna nefropatija, ciste in divertikli v sečilih, podkvasta ledvica, medularno gobasta ledvica ...),
- kamen iz kalcijevega fosfata, urata, struvita, cistinski kamen ali kamni zaradi drugih genetskih obolenj, kamni po zdravlilih.

kamnov, v drugih primerih (tabela 2) pa je vse-kakor priporočljiva.

Ledvični kamni se praviloma ponavljajo (pri 50 % bolnikov vsaj enkrat v življenju, pri 10 % zelo pogosto).

Preprečevanje kamnov je dokazano učinkovito.

Poznamo osnovne ukrepe za preprečevanje in ciljane ukrepe.

Pri vsakem bolniku pomislimo, ali je primeren kandidat za presnovno obravnavo, s katero bomo določili ciljane ukrepe za preprečevanje kamnov.

Dovolj velik vnos tekočin je daleč najpomembnejši ukrep za preprečevanje katerekoli vrste kamna.

PREPREČEVANJE OZIROMA PRESNOVNO ZDRAVLJENJE SEČNIH KAMNOV

Kalcijevi kamni

Za preprečevanje kalcijevih kamnov načeloma priporočamo zgoraj opisane osnovne ukrepe, poleg teh pa priporočamo še ciljane ukrepe glede na motnjo, ki smo jo odkrili:

- hiperkalcemija: največkrat zdravimo s tiazidi oziroma tiazidom podobnimi diuretiki in s kalijevim citratom;
- hipocitraturija: zdravljenje s kalijevim citratom;
- hiperurikozurija: dieta, zaviralec encima ksantinske oksidaze, kalijev citrat;
- primarna hiperoksalurija: piridoksin, transplantacija jeter;
- sekundarna hiperoksalurija: dodatek kalcijevih nadomestkov s hrano, natrijev hidrogenkarbonat.

Struvitni kamni

Struvitne kamne (ali kamne iz tripelfosfata) je običajno težko preprečevati. Struvitni kamni namreč nastajajo zaradi okužb sečil z bakterijami, ki izločajo ureazo. To so predvsem nekatere vrste proteusov, klebsiel in pseudomonasa, *Staphylococcus saprophyticus* in *Ureaplasma urealyticum*. Ureaza cepi sečnino, v tem procesu pa nastaja amonijev

ion. Ta se v alkalnem seču, ki je posledica obilice amoniaka, z magnezijem in fosfatom veže v struvitni kamen. Ker imajo ti bolniki običajno anatomske ali fiziološke motnje sečil, ki povzročajo ponavljajoče se okužbe, se velikokrat sočasno ponavljajo tudi kamni. Priporoča se velik vnos tekočin in hitro zdravljenje okužb ter čim bolj popolno kirurško odstranitev kamna. Redko se uporabljajo zdravila, ki inhibirajo ureazo, ali pa zdravila za acidifikacijo seča.

Uratni kamni

Uratni kamni običajno nastajajo le v kislem seču, nasičenem z dovolj veliko količino urata. Zato so za preprečevanje učinkoviti naslednji ukrepi:

- alkalizacija seča, največkrat s kalijevim citratom,
- povečano pitje tekočine,
- omejitev vnosa hrane z veliko vsebnostjo uratov,
- zaviralec encima ksantin-oksidaze.

Cistinski kamni

Cistinski kamni so izrazito trdovratni in se kljub najboljšim namenom lahko ponavljajo. Nastanejo zaradi cistinurije. To je avtosomna recesivna genetska bolezen zaradi mutacije v genu za prenašalec v ledvičnih tubulih, ki omogoča reabsorpcijo cistina iz seča. Posledično imajo bolniki v seču zelo velike koncentracije cistina. Cistinske kamne poskušamo preprečevati:

- s povečanim vnosom tekočine – običajno je treba zaužiti več kot 3,5 litra na dan,
- z alkalizacijo seča s kalijevim citratom (cistinski kamni so bolj topni v alkalnem seču),
- včasih uporabljamo tudi zdravila, ki vežejo cistin: penicilamin, tiopronin, kaptopril.

Kalcijeve kamne največkrat preprečujemo s povečanim vnosom tekočin, prilagoditvijo prehrane, s tiazidi in kalijevim citratom.

Struvitne kamne preprečujemo s povečanim vnosom tekočin, pravočasnim zdravljenjem okužb sečil in čim popolnejšo odstranitvijo kamna.

Uratne kamne preprečujemo s povečanim vnosom tekočin, alkalizacijo seča, prilagojeno prehrano in zaviralcem encima ksantin-oksidaze.

Cistinske kamne preprečujemo s povečanim vnosom tekočin, alkalizacijo seča in nekaterimi zdravili, ki vežejo cistin.

OBRAVNAVA ASIMPTOMATSKEGA BOLNIKA Z NAKLJUČNO ODKRITIM KAMNOM

Bolnika, pri katerem smo naključno odkrili ledvični kamen, ki ne povzroča težav, ni treba takoj napotiti k urologu, saj odstranitev asimptomatskega kamna ni nujno potrebna. Nedvomno pa je velika verjetnost, da bo kamen rasel in bo nekoč v prihodnosti povzročal težave. Zato je smiselno obdobjno opraviti slikovno diagnostiko in oceniti dinamiko nastajanja oziroma rasti kamnov. Pri rasti ali nastajanju novih kamnov je priporočljiva presnovna obravnava. Podobno velja, če so prisotne druge, že prej omenjene indikacije za presnovno obravnavo. V zadnjih uroloških smernicah priporočajo pri rasti kamna, četudi je ta še vedno asimptomatski, elektivno odstranitev kamna, na primer z ultrazvočnim drobljenjem, saj bi se tako lahko predvidoma izognili invazivnejšim načinom odstranjevanja, ko bi bil kamen še večji.

Bolniki z naključno odkritimi asimptomatskimi kamni ne potrebujejo takojšnje urološke obravnave. Smiselno je obdobjno sledenje s slikovnimi preiskavami. V primeru rasti ali nastajanja novih kamnov je potrebna presnovna obravnava in tudi napotitev k urologu, ki bo precenil potrebo po elektivni odstranitvi kamna.

NEFROKALCINOZA

Nefrokalcinoza je po definiciji povečana količina kalcija v ledvičnem parenhimu. Glede na anatomsko lokacijo jo lahko delimo na medularno in kortikalno nefrokalcinozo. Razlikovanje nam lahko pomaga pri iskanju vzroka za nastanek nefrokalcinoze, saj se le ti pri različnih anatomskih lokacijah kalcija razlikujejo (tabela 3).

Tabela 3. Vzroki za nefrokalcinozo.

medularna nefrokalcinoza
- motena presnova kalcija - hiperparatiroidizem - sarkoidoza - idiopatska hiperkalciurija - hitro napredujoča osteoporoza
- motnja v delovanju ledvičnih tubulov - distalna renalna tubulna acidoza (tip 1) - primarna oksaloza - na X vezana hiperkalciurična nefrolitiaz (Dentova bolezen) - na X vezan hipofosfatemični rahitis - Bartterjev sindrom - sindrom hipomagneziemije in hiperkalciurije
- anatomska motnja - medularno gobasta ledvica - papilarna nekroza
- zdravila - acetazolamid - amfotericin B - triamteren
kortikalna nefrokalcinoza
- kortikalna nekroza - kronični glomerulonefritis - zavrnitev presadka - travma - tuberkuloza - primarna oksaloza

Veliko pogostejša od kortikalne je medularna nefrokalcinoza. Najpogostejše je povezana s primarnim hiperparatiroidizmom, distalno ledvično tubulno acidozo in medularno gobasto ledvico, ki je obširneje predstavljena v poglavju o cističnih boleznih ledvic. Večina omenjenih bolezni lahko povzroča tudi nefrolitiaz, zato ne prese- neča, da sta obe bolezni velikokrat povezani.

Patološki pomen nefrokalcinoze za zdaj še ni do- cela pojasnjen. Obsežnost nefrokalcinoze ne ko- relira dobro s stopnjo ledvičnega odpovedo- vanja. Glede na patogenezo in histološko sliko razlikujemo med intratubulno in intersticijsko nefrokalcinozo.

Intratubulna oblika lahko vodi v obstrukcijo tu- bulov in posledično v postopno poslabševanje ledvičnega delovanja ter kronično ledvično bo-

lezen. Ta oblika je pogostejše povezana z ledvičnimi kamni iz kalcijevega fosfata. Intersticijska nefrokalcinoza pa ni povezana s histološko okvaro tubulointersticijskega dela ledvičnega parenhima, zato običajno ni povezana z ledvičnim odpovedovanjem. Na žalost s trenutnimi laboratorijskimi in slikovnimi preiskavami ne moremo zanesljivo razlikovati med tema dvema patogenetsko zelo različnima procesoma. S slabšanjem ledvičnega delovanja so običajno povezani tudi genetski vzroki za nefrokalcinozo (npr.

primarna oksaloza), ki pa se povečini pojavijo že v otroštvu.

Največkrat je nefrokalcinoza odkrita naključno ob slikovnih preiskavah trebuha. Pri obravnavi bolnika z ugotovljeno nefrokalcinozo se zdi smiselno izključiti vsaj pogostejše vzroke za njen nastanek, predvsem stanja z moteno presnovo kalcija. V teh primerih so namreč možni oziroma potrebni terapevtski posegi, ki lahko uredijo presnovo kalcija.

PRIPOROČENA LITERATURA

Bren A, Škoberne A. Sečni kamni. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Koželj M, Čermelč P, eds. *Interna medicina*. 4th ed. Ljubljana: Littera picta, 2011. p. 1081–84.

McMahon GM, Seifter JL. Challenges in the diagnostic and therapeutic approach to nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21: 183–8.

Monk RD, Bushinsky DA. Nephrolithiasis and Nephrocalcinosis. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2010. p. 687–701.

Rule AD, Krambeck AE, Lieske JC. Chronic Kidney Disease in Kidney Stone Formers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2069–75.

Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. Kidney Stones 2012: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1847–60.

Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Straub M, Seitz C. Guidelines on urolithiasis. Dosegljivo na: http://www.uroweb.org/gls/pdf/20_Urolithiasis_LR%20March%2013%202012.pdf



POMEN IN OBRAVNAVA BOLNIKOV Z OBSTRUKCIJO SEČIL

Andrej Kmetec

Kakšna je pogostost pojavljanja obstrukcije glede na življenjska obdobja?

Razmejitev med obstruktivno uropatijo in obstruktivno nefropatijo.

Kakšno vlogo igra čas pri zapori sečil?

Kakšen je vpliv akutne in kronične obstrukcije?

Kako delimo obstrukcijo glede na mesto in vrsto zapore?

Kaj se dogaja v posameznih fazah obstrukcije v ledvici?

Kakšne spremembe opazimo v delovanju tubulov?

Kateri so temeljni diagnostični postopki?

Kako razlikujemo obstruktivno dilatacijo od neobstruktivne?

Kakšna je vloga kontrastnih rentgenskih preiskav?

Katera preiskava je priporočljiva pri razpoznavanju obstrukcije?

Kateri posegi so priporočljivi za sprostitev obstrukcije?

Katera metoda je najpogostejša za sprostitev obstrukcije?

Kaj so notranje opornice ali stenti JJ?

Kdaj se odločimo le za začasno sprostitev obstrukcije?

Kateri zapleti so možni pri vstavljenih umetnih materialih v telesu?

Kateri so najpogostejši vzroki zapore pri presajeni ledvici?

Obstrukcija (zapora) sečil je pogost vzrok akutne ali kronične ledvične okvare, zato je pravočasno prepoznavanje in hitro ukrepanje pri obstrukciji odločilno za ohranitev ledvične funkcije. Znaki obstrukcije se lahko v akutni fazi jasno pokažejo, pri kronični obstrukciji pa so manj izraziti in se dlje časa najavljajo.

Sečna izvodila so povezani sistem, ki poteka od ledvičnih zbiralnih tubulov prek sečevoda in mehurja do sečnega izvodila. Ovira v spodnjih delih sečil povzroči povečan tlak seča pred oviro, ki se sčasoma prenese na zgornji del sečil vse do ledvičnih tubulov. Obstrukcija je lahko popolna ali delna, enostranska ali obojestranska, akutna ali kronična.

V življenjskem obdobju opazujemo dva ali celo tri vrhove, ko se obstrukcija pogostejše pojavlja. Prvi vrh opazujemo v otroštvu kot posledico prirojenih nepravilnosti v razvoju sečil, ki so v 30–50 % vzrok končne ledvične odpovedi pri

otročih. Drugi, manjši vrh, se pojavlja v srednji življenjski dobi med 30. in 50. letom kot posledica obstrukcije zaradi sečnih kamnov ali pritiska bolezenskih procesov od zunaj, kot so povečane bezgavke, retroperitonealna fibroza in poškodbe. V tem obdobju je obstrukcija pogostejša pri ženskah zaradi malignih ali benignih procesov v mali medenici, pomisliti je treba zlasti na endometriozo. Tretji vrh se pokaže po 60. letu, pogostejši je pri moških, vzrok je najpogostejše obstrukcija v spodnjih sečilih, zlasti na vratu mehurja, in rakasti procesi na sečilih ali v njihovi okolici.

V življenjskem obdobju so trije starostni vrhovi, ko se pojavlja obstrukcija sečil: v otroštvu, med 30. in 50. letom in po 60. letu starosti.

Pri obstrukciji uporabljamo dva pojma: obstruktivna uropatija in obstruktivna nefropatija. Ob-

strukturna uropatija pomeni motnjo v odtoku seča, pri kateri je ledvično delovanje lahko celo normalno, navadno pa je slabše. Po navadi je obstrukcija akutna, delna in enostranska. Če jo pravočasno spoznamo in odpravimo, se ledvično delovanje popolnoma normalizira. Pri obstruktivni nefropatiji odtočna motnja privede do zmanjšanja ledvičnega delovanja, ki se po odstranitvi obstrukcije ne popravi.

Če traja obstrukcija 24 ur, se ledvično delovanje po razrešitvi obstrukcije normalizira šele po 7–10 dneh (akutna obstrukcija). Po 2–3 tednih obstrukcije je tubulna funkcija trajno prizadeta in lahko govorimo o prehodu iz obstruktivne uropatije v nefropatijo (kronična obstrukcija). Po 4–8 tednih trajanja obstrukcije ledvica ne deluje več in govorimo o afunkciji ledvice. Najpogostejše se to dogaja pri postopno nastali tihi kronični obstrukciji v spodnjih sečilih s kroničnim zastajanjem seča in večanjem pritiska v mehurju, ki se prenaša na zgornji del sečil, ali pa kot posledica retroperitonealne fibroze, ki postopoma stiska sečevoda.

Obstrukcija je akutna ali kronična. Obstruktivna uropatija po 2–3 tednih preide v obstruktivno nefropatijo.

VZROKI OBSTRUKCIJE

Vzroke za nastanek obstrukcije sečil razdelimo na infravezikalne in supavezikalne (tabela 1). Obstrukcija je posledica zapore svetline ali jo povzroča pritisk od zunaj.

Obstrukcija je infravezikalna ali supavezikalna. Zajema svetlino ali jo povzroča pritisk od zunaj. Lahko nastane po operaciji in bolezenskih procesih v mali medenici.

Patoanatomske spremembe

Okvara, ki jo povzroča obstrukcija, se najprej pokaže v tubulih in intersticiju, kjer nastanejo mehanske in imunološke spremembe. Sproščajo se vazoaktivni mediatorji, kot so prostaglandini, tromboksan, angiotenzin II, atrijski natriuretični

Tabela 1. Vzroki obstrukcije sečil.

infravezikalna obstrukcija
- uretralne striktуре - zadajšnje uretralne valvule - benigna hipertrofija prostate - absces prostate - rak prostate
supravezikalna obstrukcija
- zunanja (ekstrinzična) obstrukcija - anomalije ven in arterij (retrokavlen ureter, anevrizme aorte), - ginekološki procesi - bolezni prebavil (Crohnova bolezen, rak prebavil, pankreatitis) - retroperitonealni procesi – fibroza, krvavitve, tumorji, bezgavke
obstrukcije svetline izvodil (intraluminalna)
- pieloureterna stenoza - kamni v sečilih - krvni strdki - nekrotične papile - rak urotelija - striktуре ureterja
iatrogene poškodbe
- pri ginekoloških operacijah ali operacijah debelega črevesja
obstrukcija pri presajeni ledvici
- krvni strdki - kamni - nekroza in stenoza ureterja - stenoza in edem ostija ureterja - limfokela

peptid, dušikov oksid (NO), endotelin, transformirajoči rastni faktor beta (TGF-β). Pojavijo se makrofagi, T-limfociti in fibroblasti. Zlasti kronična obstrukcija povzroči neravnovesje med nastankom in razgradnjo intersticijskega beljakovinskega matriksa, ki ga uravnava TGF-β in se vse bolj razrašča. Povzroča atrofijo tubulov in pritiska na peritubulne kapilare. V matriksu se poleg limfocitov pojavijo še levkociti in makrofagi, razrastejo se fibroblasti, zlasti okoli Bowmanove kapsule. Ta pojav lahko opazimo že po 28 dneh obstrukcije. Okvare tubulov nastanejo predvsem zaradi močne vazokonstrikcije in ishemije. Tubulne celice sproščajo mediatorje, ki privlačijo makrofage in levkocite. Zlasti citokin

TGF- β ima važno vlogo pri razvoju intersticijske fibroze in vpliva na reninsko-angiotenzinski sistem. Ledvično tkivo se postopoma tanjša – atrofira. Razraščanje fibroblastov in odlaganje kolagena opazujemo ob ledvičnih tubulih že po 2 tednih, ko se zadebeli tubulna bazalna membrana.

Patofiziološke spremembe

Bolezenske spremembe se kažejo v prvih 18. urah po začetku obstrukcije v treh fazah kot sprememba:

- ureternega pritiska,
- ledvičnega krvnega pretoka,
- glomerulne filtracije (GF) in tubulne funkcije.

V prvi fazi obstrukcije, ko se sproščajo vazodilatatorni prostaglandini, nastane vazodilatacija in povečan ledvični pretok krvi; v poznejši fazi se sprošča tromboksan, ki sproži vazokonstrikcijo. Vse te spremembe so zlasti v prvi fazi usmerjene v povečano izločanje seča, zaradi česar se poveča tlak seča v izvodilih z namenom premagati nastalo oviro. Povečan intrarenalni tlak aktivira reninsko-angiotenzinski sistem, ki sprošča vazokonstriktorne snovi, zlasti tromboksan, kar zmanjša ledvični krvni pretok. Angiotenzin II pospešuje prehod v obstruktivno nefropatijo zaradi nastanka TGF- β , ki pospešuje fibrozo in razgradnjo NO. Ta namreč ščiti ledvico pred vdorom makrofagov, razraščanjem matriksa in preprečuje čezmerno vazokonstrikcijo. V naslednjih fazah pa poskuša ledvica zmanjšati škodo, ki jo povzroča obstrukcija. Dogajanje med akutno ledvično obstrukcijo je prikazano v tabeli 2.

Tubulna funkcija pri akutni in kronični obstrukciji je prikazana v tabeli 3. Koncentracijska sposobnost ledvic je pri obstrukciji najprej prizadeta, kar se kaže kot nastajanje velike količine hipotoničnega seča. V tej fazi je to reakcija organizma z namenom premagati oviro. Pri obstrukciji se namreč sproščajo prostaglandini, ki zavrejo delovanje antidiuretičnega hormona (ADH). Poleg tega pride do pomanjkljive acidifikacije in ledvične tubulne acidoze. Sprva se reabsorpcija K^+ zmanjša, po 24 urah pa se poveča, kar vodi do nastanka hiperkaliemije. Poveča se tudi prepustnost tubulov.

Tabela 3. Tubulna funkcija pri obstrukciji.

funkcija	akutna obstrukcija	kronična obstrukcija
reabsorpcija Na^+	zvišana	znižana
reabsorpcija K^+	znižana	zvišana
koncentracijska sposobnost	zmanjšana ali normalna	zmanjšana
izločanje kislin	normalna ali nekoliko zmanjšana	zmanjšana

Po sprostitvi obstrukcije, ki je prizadela ledvično uravnavanje vode in elektrolitov, nastane obilna diureza, ker tubuli niso sposobni resorbirati vode. Z vodo se izgubljajo še fosfati in natrij, bolniku grozi hipofosfatemija, hipokaliemija in hiponatriemija.

Najzgodnejša ledvična okvara pri obstrukciji je zmanjšana koncentracijska sposobnost ledvic.

Tabela 2. Ledvični odgovor na akutno obstrukcijo. Povzeto po: Leahy AL et al. J Urol 1989; 142: 199–203.

faza	ureterni tlak	glomerulna filtracija	ledvični krvni pretok
faza 1 (0 - 90 min)	se poveča na 50-70 mmHg	se hitro zmanjša	sprva poraste zaradi preglomerulne vazodilatacije
faza 2 (90 min - 5 h)	doseže plato	po 4 h se zmanjša na 52%	zmanjšan zaradi poglobulnega povečanja upornosti
faza 3 (5 - 18 h)	postopno znižanje vzporedno z manjšanjem krvnega pretoka	po 12 h zmanjšana na 23% in po 48 h na 2%	postopno zmanjšanje zaradi preglomerulne vazokonstrikcije

DIAGNOSTIKA OBSTRUKCIJE SEČIL

Osnovni preiskavni metodi sta anamneza in telesni pregled. Znamenja praznjenja in shranjevanja seča kažejo motnje v spodnjih sečilih. Količina bolečine v ledvenem predelu govori o nenadno nastali obstrukciji, ker se bolečina pojavi pri hitri raztegnitvi votlega sistema, in poteka s hematurijo ali brez nje. Zmanjšana količina seča ali odsotnost seča, nekontrolirano uhajanje seča, pogoste okužbe sečil, arterijska hipertenzija, lahko pa tudi začetna ledvična okvara so pogosti znaki, ki nas opozorijo na obstruktivno motnjo. Značilno je, da bolniki z ledvično okvaro izgubijo sposobnost koncentracije seča ponoči in izločajo večje količine seča ter zato pogostejše urinirajo ponoči. Nočno uriniranje (nokturija) pri starejših ljudeh, zlasti moških, ni vedno znak težav zaradi povečane prostate.

Zaradi manjše koncentracijske sposobnosti ledvic imajo bolniki z obstruktivno nefropatijo nokturijo.

Pri telesnem pregledu ugotovimo spremembe v trebušni votlini, kot so povečan in napet mehur, hidronefrozo ali velike policistične ledvice ter druge tumorje zunaj sečil.

S slikovnimi preiskavnimi metodami ugotavljamo vrsto, mesto in stopnjo obstrukcije. Glavni kazalnik obstrukcije v sečilih je razširjen votli sistem sečil ali velik zastanek seča v mehurju. Namen preiskavnih metod je ne le prepoznati obstruktivno dilatacijo votlega sistema, ampak jo ločiti od neobstruktivne – funkcionalne dilatacije (slika 1). Kar 22 % hidronefroz ni obstruktivne narave. Slednjo lahko opazimo pri ektopični ledvici, po predhodnih operativnih posegih na ledvici, ekstrarenalnem ledvičnem mehu, prirojениh megakaliksih, divertiklih kaliksov in vezikoureteralnem refluksu visoke stopnje. Prvi diagnostični preiskavi sta rentgenska pregledna slika sečil in ultrazvočna preiskava (UZ). Prva lahko pokaže kamne (razen uratnih) in tujke, druga pa razširjen votli sistem, vendar pa mesta obstrukcije ni možno natančneje določiti nižje od pieloureternege ustja.



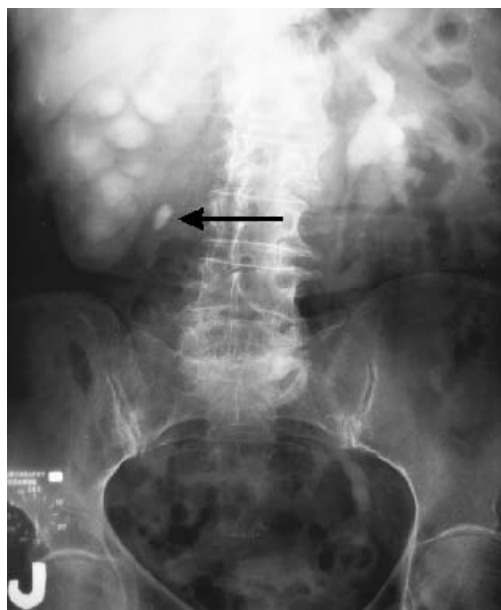
Slika 1. Neobstruktivna dilatacija ledvice.

Na podlagi subjektivne interpretacije preiskovalca so možni lažno pozitivni izvidi UZ v 20 %. Zlasti v akutni fazi, ko je dilatacija votlega sistema še manjša, nam lahko ultrazvočna doplerska preiskava z določanjem rezistenčnih indeksov omogoča razlikovanje med obstrukcijo in funkcionalno dilatacijo. Pri obstrukciji so rezistenčni indeksi povečani nad mejno vrednostjo 0,7. Poleg tega nam preiskava poda tudi oceno prekrvljenosti ledvičnega tkiva in višino pretoka v ledvični arteriji.

S preiskavami moramo ločiti obstruktivno od neobstruktivne dilatacije.

Z ultrazvočno doplersko preiskavo in merjenjem rezistenčnih indeksov ločimo med obstruktivno in neobstruktivno dilatacijo votlega sistema.

Dodatne informacije nam poda izotopska scintigrafija ledvic, ki ima 90 % občutljivost pri ugotavljanju hidronefroze oziroma obstrukcije, vendar ne more določiti mesta zastoja. Pri akutni obstrukciji nam pogosto lahko pokaže slabšo funkcijo ledvice, kot je, zlasti če je preiskava narejena v drugi in tretji fazi akutne obstrukcije.



Slika 2. Intravenska urografija: hidronefroza zaradi kamna v sečevodu.

Intravenska kontrastna urografija je z urološkega stališča še vedno koristna preiskava, ker nam pokaže anatomske in funkcionalne spremembe pri ugotavljanju mesta obstrukcije, zlasti pri kamnih v sečilih (slika 2). Kontrastno sredstvo, ki ga uporabljamo pri urografiji, je nefrotoksično, zlasti če gre za obstruktivno nefropatijo z oslABLjeno ledvično funkcijo. Poleg tega kontrast lahko sproži alergično reakcijo.

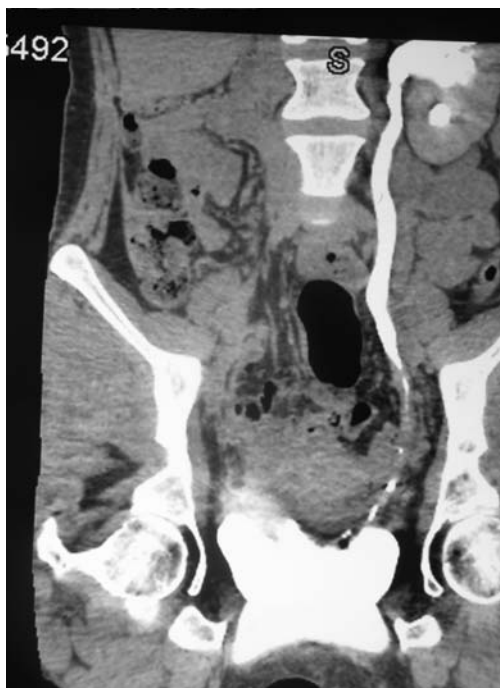
Tudi retrogradna pielografija je kljub večji invazivnosti uporabna zlasti pri ugotavljanju nejasnih polnitvenih defektov v sečevodu in votlem sistemu ledvic, vendar pa lahko neposredno iz votlega sistema ledvic odvzamemo seč za citološko preiskavo (slika 3).

Čeprav jo ponekod nadomešča kontrastna UZ preiskava je kontrastno rentgensko slikanje sečnice, še vedno metoda, ki nam jasno prikaže mesto, dolžino zožitve sečnice ali druge nepravilnosti v poteku sečnice.

Računalniška tomografija (CT) je danes izbirna metoda pri akutni obstrukciji, zlasti spiralni CT brez kontrasta. Je enako učinkovita pri hitrem ugotavljanju obstrukcije kot urografija (slika 4).



Slika 3. Retrogradna pielografija – rak urotelija.



Slika 4. Obstrukcija spodnjega dela sečevoda.

Pri obstruktivni nefropatiji je kontrast toksičen. Danes priporočajo spiralni CT s kontrastom kot temeljno metodo pri ugotavljanju obstrukcije. Pomožni metodi sta sekvenčna scintigrafija in doplerska ultrazvočna preiskava.

SPROSTITEV OBSTRUKCIJE

Ukrepe pri obstrukciji delimo na tiste, s katerimi le začasno razbremenimo zastoj v votlem sistemu in čakamo, da se ledvično delovanje normalizira in upade razširjeni votli sistem sečil, in na dokončne ukrepe za razrešitev obstrukcije.

Ko speljemo seč po umetni poti navzven, zmanjšamo tlak seča v votlem sistemu, ledvična funkcija se izboljša, lažje pozdravimo morebitne okužbe in se v naslednji fazi po dodatnih preiskavah odločamo o dokončni razrešitvi obstrukcije. Za urološko diagnostiko in zdravljenje je bil pomemben napredek treh področij oziroma tehnologij: intervencijske radiourologije, razvoj raznih opornic – stentov – in razvoj novih tehnologij pri endoskopiji in kirurški tehniki.

Obstrukcijo v sečnici, zlasti zožitve, lahko odpravimo z vstavitvijo drobnega katetra ali z bužiranjem, sicer je najboljša rešitev začasna suprapubična cistostoma. Obstrukcijo na vratu mehurja, ki po navadi nastane zaradi povečanja prostate, razrešimo z vstavitvijo urinskega katetra, dokončna rešitev pa je po navadi operativni poseg, ki sprosti in zmanjša mehanično oviro na izhodu iz mehurja. Vstavev raznih protez opornic na izhod iz mehurja in v prostatično sečnico, kar naj bi preprečevalo obstrukcijo, se ni izkazalo kot ugodna rešitev, ker lahko izpadejo iz svoje lege, bodisi zdrknejo v mehur ali pa ovirajo sfinkter in povzročijo uhajanje seča. Tudi razne proteze (opornice), vstavljene na mesto striktуре sečnice, se dolgoročno niso izkazale kot ugodna rešitev, ker lahko dodatno sprožijo razraščanje vezivnega tkiva na tem mestu, odstranitev proteze pa je zelo težavna.

Obstrukcija v sečevodih zaradi zastoja in hitrega povečanja tlaka v votlem sistemu povzroča močne količne bolečine. Najpogosteje jih povzročijo kamni, ki se v 80–90 %, če niso večji kot 5–7

mm, izločijo spontano. Ustrezna rešitev v akutni fazi, če so prisotne močne bolečine in zastoj v sečilih z okužbo, je vstavev notranje opornice – JJ ali ureternega katetra – mimo ovire v sečevodu do ledvice (slika 5).



Slika 5. Vstavljena JJ-opornica.

Dolgotrajna obstrukcija, zlasti zaradi kamnov, je po navadi združena z okužbo, zato je vstavev perkutane nefrostome varnejša in boljša metoda sprostitve obstrukcije kot retrogradno vstavljanje ureternih katetrov ali opornic. Ko naredimo dodatne diagnostične preiskave, nadaljujemo ustrezno zdravljenje. Vstavev JJ-opornice je primerna rešitev, če ugotavljamo pritisk na sečevod od zunaj zaradi bezgavk, vnetja ali fibroze v okolici. Če zastoj povzroča ginekološki rak ali rak črevesja, ki se razrašča v okolico, pa je svetlina sečevoda po navadi neprehodna zaradi preraščanja procesa v svetlino in je treba vstaviti nefrostomo. Po operaciji raka na črevesju pogosto naletimo na hidronefrozo, ki je nastala postopno. Gre za kronično obstrukcijo, ki je že povzročila trajno okvaro ledvičnega delovanja, zato je pred vstavitvijo nefrostome treba oceniti delovanje ledvice s scintigrafijo. Slabo delovanje ledvice z obstrukcijo, pod 25 %, ne opravičuje vstavljanja nefrostome. Tudi pri retroperitonealni fibrozi ali aterosklerozi aorte z anevrizmo, ki v okolici se-

čevodov povzroča razraščanje veziva, je v začetku bolezni vstavev nefrostome lažja in bolj priporočljiva metoda razbremenitve kot JJ-opornica. Ledvično delovanje se po vstavitvi nefrostome hitreje popravi, manj je okužb sečil, ni vezikoureteralnega refluksa kot pri JJ-opornici, ki poleg tega povzroča na sluznici stisnjenih sečevodov motnje prekrvitve. Nefrostomski kateter je rešitev in ostane na mestu, dokler se sečevodi ne sprostijo in gladke mišice ponovno ne pridobijo kontraktilnosti. Po vstavitvi nefrostome preverimo prehodnost sečevodov in ugotavljamo mesto obstrukcije s kontrastnim slikanjem – anterogradno pielografijo. Seveda pa vstavljene nefrostome pomenijo za bolnika poslabšanje kakovosti življenja, saj so usodno odvisni od prehodnosti cevki, ki se pogosto mašijo. Vzroki so predvsem okužbe in nastajanje kalcinacij na cevkah. Pozneje lahko vstavimo notranje opornice anterogradno prek nefrostome ali endoskopsko retrogradno in z njimi nadomestimo nefrostome (slika 6).

Vstavev katetrov, opornic in nefrostom je navadno le začasen poseg, s katerim sprostimo obstrukcijo in ohranimo ledvično funkcijo. Le v

redkih primerih, kot je pri bolnikih z rakasto boleznijo v končni fazi in slabo napovedjo ter dodatnimi boleznimi, je tak poseg lahko dokončna rešitev. Obstrukcijo lahko razrešimo bodisi z endoskopskim posegom (incizija striktur v sečnici, resekcija prostate, odstranitev kamnov v sečevodu ali ledvici), sicer pa kirurško. Sečevoda sprostimo iz veziva, lahko izrežemo vzrok obstrukcije in sečevod napeljemo ponovno v mehur. Če je prekratek za napeljavo v mehur, ga izpeljemo na drugo stran in povežemo s preostalim sečevodom (slika 7). Pri zapori obeh sečevodov v spodnjem delu je treba naredi izpeljavo seča prek izolirane črevesne vijuge na kožo (Brickerjev mehur), le redko pa sečevoda izpeljemo neposredno na kožo trebuha.

Zaporo v sečilih moramo čim prej sprostiti. Pri zapori v spodnjem delu sečil vstavimo kateter ali suprapubično cistostomo. Pri zapori zgornjih sečil vstavimo uretteri kateter, notranjo opornico ali nefrostomo. Kontrastno slikanje prek nefrostome pokaže mesto in naravo zapore.



Slika 6. Retroperitonealna fibroza – vstavljena nefrostoma v desni ledvici in opornica v levem sečevodu.



Slika 7. Napeljavo levega sečevoda v desnega.

Zapleti pri sprostitvi obstrukcije

Zastoj v sečilih lahko hitro sproži razvoj okužbe ali celo urosepse. Že s samimi posegi, kot je vstavev nefrostome ali opornice, lahko dodatno vnesemo okužbo v zaprti votli sistem. Urinski kateter že po treh dneh povzroči vnos bakterij v spodnji del sečil. Ureterni kateter ali splinti vnesejo okužbo v zgornji del sečil in ledvico. Opor-nica v sečevodu lahko povzroči zaplet, kot je premik opornice v zgornji del sečil ali izpad v mehur, pojavijo se lahko tope bolečine v ledvenem predelu zaradi refluksa seča, hematurija, draženje mehurja in nehotno uhajanje seča. Tudi z vstavitvijo nefrostome se bakterije lahko vnesejo v razširjen votli sistem ledvic, pojavi se lahko krvav seč in pozneje kalcijeve obloge na nefrostomi, kar povzroča pogoste zamašitve svetline cevke. Bolnike je treba redno nadzorovati in drenažne sisteme redno menjavati zaradi oblog in kolonizacije z bakterijami s posledično okužbo (slika 8).



Slika 8. Uporaba lastnega sečevoda pri zožitvi sečevoda na presajeni ledvici.

Pri mehanski sprostitvi obstrukcije je možen vnos okužbe v telo. Na umetnih materialih se lahko naberejo kalcinacije, se poškodujejo ali izpadejo.

Presajena ledvica

Bolniki s presajeno ledvico prejemajo imunosupresivno terapijo in so občutljivejši za okužbe. Razširjeni votli sistem presajene ledvice se pojavlja lahko še ob normalnih vrednostih serumske koncentracije kreatinina. Pogosto ugotavljamo stenozo sečevoda v spodnji tretjini, ki sega do mesta implantacije v mehur, ali pa stenozo na samem všitem ustju. Retrogradna vstavev ureternega katetra ali notranje opornice je redko uspešna, zato je treba vstaviti perkutano nefrostomo in pozneje s kontrastom prikazati mesto in dolžino zapore. Stenoza ureterja je po navadi posledica slabe prekrvitve tega dela sečevoda, redkeje pritiska na sečevod od zunaj. Stenoza povzroči popolno zaporo svetline, zato je dokončna rešitev zapore kirurška. Vstavev notranje opornice anterogradno prek nefrostome lahko obstrukcijo sprostijo le začasno, lahko pa še dodatno okvari prekrvitev sečevoda zaradi pritiska na sluznico. Pri kirurškem posegu se sprostijo sečevod, odreže neprekrvljeni del, nato pa ponovno napelje sečevod, po navadi v podaljšan režnj mehurja, da se premosti skrajšanje sečevoda. Če je presajen sečevod zožen ali odmrl več kot tretjino, lahko uporabimo lasten sečevod, ki ga priključimo k presajeni ledvici (slika 8). Obstrukcijo sečevoda presajene ledvice lahko povzroči tudi pritisk napete večje limfokele. Drenaža limfokele povzroči dolgotrajno iztekanje limfe z izgubo beljakovin in vnosom bakterij. Limfno vsebino je treba operativno izpeljati prek okna v trebušni steni v trebušno votlino, kjer se limfa resorbira. Obstrukcijo v sečevodu presajene ledvice povzročajo lahko tudi kamni in krvni strdki. Če zapore traja dalj časa in se delovanje ledvice slabša, je treba vstaviti nefrostomo, vsaj dokler se zapore ne sprostijo in se kamni ali strdki spontano izločijo.

Obstrukcijo sečil je treba hitro prepoznati in omogočiti neoviran odtok seča, da preprečimo

trajno poškodbo ledvic in okužbo sečil. Vstavitve notranjih opornic, ureternih katetrov, nefrostom in urinskih katetrov je po navadi le začasen poseg, ki odpravi akutno bolezensko stanje in bolnika pripravi na dokončno rešitev, ki je izpeljava seča po naravni poti. Nefrostome ali opornice kot trajne rešitve so mogoče le v izjemnih primerih pri bolnikih s slabo prognozo, ko bi ki-

rurška rešitev poslabšala bolnikovo stanje. Pri vsaki dalj časa trajajoči zapori se lahko razvije okužba, lahko pa jo vnesemo še sami z vstavitvijo umetnih materialov za premostitev obstrukcije. Preudarna kombinacija med načinom sprostitve akutne obstrukcije in dokončno rekonstrukcijo sečnih poti zagotavlja najboljši izid bolezni.

PRIPOROČENA LITERATURA

Catell RW. Renal function and obstructive nephropaty. In: Webster G, Kirby R, King L, Goldwasser B, eds. *Reconstructive urology*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1993. p. 5–13.

Ekici S, Sahin A, Ozen H. Percutaneous nephrostomy in the management of malignant ureteral obstruction secondary to bladder cancer. *J Endourol* 2001; 15: 827–9.

Janež J. Patofiziologija zapore sečil. In: Smrkolj V, ed. *Zbornik predavanj XXVIII. podiplomskega tečaja kirurgije za zdravnike splošne medicine*. Ljubljana: Univerzitetni klinični center, 1992. p. 153–63.

Kmetec A, Oblak C. Najpogostejši vzroki zapore zgornjih sečil in naši diagnostični postopki. In: Smrkolj V, ed. *Zbornik predavanj XXVIII. podiplomskega tečaja kirurgije za zdravnike splošne medicine*. Ljubljana: Univerzitetni klinični center, 1992. p. 164–9.

Kmetec A. Ultrazvok v klinični diagnostiki obstrukcije sečil. Doktorska disertacija. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; Ljubljana, 1999.

Li Marzi V, Filocamo MT, Dattolo E et al. The treatment of fistulae and ureteral stenosis after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 2516–7.

Micali S, De Carliu P, Miano R et al. Double-J Ureteral Stents: An alternative to external urinary stents in orthotopic bladder substitution. *Europ Urol* 2001; 39: 575–9.

Platt JF. Urinary obstruction. *Radiol Clin N Amer* 1996; 34: 1113–29.

Ryan CP, Maher KP, Murphy B et al. Experimental partial ureteric obstruction: pathophysiological changes in upper tract pressures and renal blood flow. *J Urol* 1987; 138: 674–8.

Sansalone CV, Maione G, Aseni P et al. Advantages of short-time ureteric stenting for prevention of urological complications in kidney transplantation: an 18-year experience. *Transplant Proc* 2005; 37: 2511–5.



TUMORJI



TUMORJI SEČIL

Breda Škrbinc

Kaj v klinični praksi pomeni diagnoza rak ledvic?

Kateri so znani dejavniki tveganja za raka ledvic, sečnega mehurja in sečevoda?

Kdaj moramo v klinični praksi pomisliti na raka ledvic oz. raka sečnih izvodil?

Kako diagnostično opredelimo raka ledvic, sečnega mehurja in sečevoda?

Kakšne so sodobne metode zdravljenja lokalno omejenega in metastatskega raka ledvic?

Kakšne so sodobne metode zdravljenja lokalno omejenega in metastatskega raka sečnega mehurja in pa raka ledvičnega meha ter sečevoda?

RAK LEDVIC

Rak ledvic s pojavnostjo 2–3 % vseh vrst raka v odrasli dobi spada med redke vrste raka. Pri moških se pojavlja 2-krat pogostejše kot pri ženskah, najvišjo incidenco raka ledvic pa beležimo v starostni skupini od 50 do 70 let.

Dejavniki tveganja za razvoj raka ledvic so:

- čezmerna telesna teža,
- kajenje,
- arterijska hipertenzija,
- pogosta raba nesteroidnih analgetikov,
- analgetična nefropatija,
- družinsko pogojene bolezni (sindrom von Hippel-Lindau).

Čezmerna telesna teža, kajenje, arterijska hipertenzija in uživanje nesteroidnih antirevmatikov so dejavniki tveganja za razvoj raka ledvic.

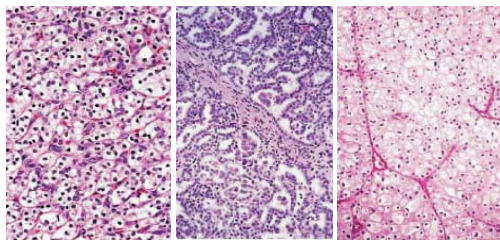
Patologija

Klinično s pojmom primarni rak ledvic označujemo samo raka ledvičnega parenhima, raka ledvičnega meha skupaj z rakom sečevodov in sečnega mehurja pa uvrščamo v rak votlega sistema sečil. Gre za biološko različni vrsti raka sečil, kar posledično pomeni tudi razliko v načinu zdravljenja.

Primarnega raka ledvic delimo na več histopatoloških različic:

- svetlocelični adenokarcinom (slika 1 A),
- papilarni adenokarcinom (slika 1 B),
- kromofobni adenokarcinom (slika 1 C),
- sarkomatoidni karcinom ledvic in še nekatere.

Približno 80 % raka ledvic predstavlja svetlocelični adenokarcinom ledvic, ki izhaja iz proksimalnih ledvičnih tubulov.



Slika 1. Različne histopatološke vrste primarnega ledvičnega raka. A – svetlocelični karcinom, B – papilarni adenokarcinom, C – kromofobni karcinom ledvic.

S pojmom rak ledvic v klinični praksi označujemo raka ledvičnega parenhima. Rak ledvičnega pielona, sečevodov in sečnega mehurja biološko predstavlja drugo vrsto raka. Ta biološka različnost med rakom ledvic in rakom votlega sistema sečil se odraža tudi v drugem načinu zdravljenja obeh vrst raka sečil.

Klinična slika

Pogosta uporaba slikovnih diagnostičnih preiskav (rentgenogram pljuč (RTG pc), ultrazvok

trebuha (UZ), računalniška tomografija (CT), nuklearna magnetna resonanca (NMR)) in v povprečju dobra preventivna naravnost ljudi vse pogostejše privedejo do naključnega odkritja zgodnjih stopenj raka ledvic, ko bolezen klinično še ni očitna.

Klasični znaki sicer lokaliziranega, večinoma pa že obsežnega raka ledvic so:

- hematurija,
- ledvena bolečina in
- tipna tumorska masa v trebuhu v predelu ledveno.

Z napredovanjem bolezni se lahko dodatno pojavijo še splošni, nespecifični simptomi, kot so slabo počutje s hujšanjem, porast telesne temperature in anemija. Z razvojem razširjene metastatske bolezni se pridružijo še bolezenski znaki s strani prizadetih organov, kot so kašelj, bolečine v kosteh, izguba apetita, slabost, bruhanje, hujšanje in še nekateri drugi.

Pogosto pri bolnikih z rakom ledvic odkrijemo tudi paraneoplastično simptomatiko, ki je lahko zelo raznolika. V sklop endokrinih paraneoplastičnih sindromov raka ledvic štejemo arterijsko hipertenzijo, policitemijo, hiperkalcemijo, nemetastatsko jetrno disfunkcijo, Cushingov sindrom in motnje presnove glukoze. Med najpogostejše neendokrine sindrome pa štejemo amiloidozo in anemijo, nekatere nevromiopatije, vaskulopatije, nefropatije in koagulopatije.

Če ima bolnik hematurijo, ledveno bolečino in tipno tumorsko maso v predelu ledvic v trebuhu, je rak po navadi že obsežen.



Slika 2. Adenokarcinom leve ledvice (CT preiskava).

Diagnostika

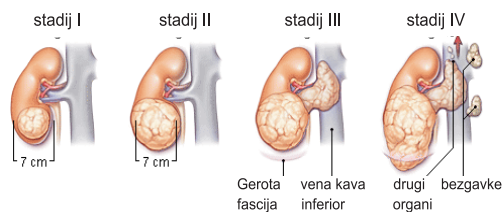
Pri kliničnem pregledu bolnikov s karcinomom ledvic lahko odkrijemo znake lokalno omejene ali tudi metastatske bolezni. Klinični znaki, ki jih lahko odkrijemo pri teh bolnikih, so:

- tumorska masa ledveno,
- povečane obodne bezgavke,
- otekline spodnjih okončin,
- varikokela,
- povečana jetra,
- skeletne bolečine in še nekateri drugi.

Ob sumu na raka ledvic sta bistveni preiskavi UZ in CT abdomna (slika 2). Ti dve preiskavi, s katerima ocenimo lokalno razširjenost primarnega tumorja ledvic in ugotavljamo morebitne zasevke v abdominalnih organih, sta potrebni za potrditev bolezni, za njeno zamejitev in za načrtovanje zdravljenja (slika 3). UZ abdomna sicer ni dovolj zanesljiva metoda za razlikovanje med benignimi in malignimi solidnimi tumorji ledvic, je pa dovolj zanesljiva preiskava za razlikovanje tipičnih benignih cističnih lezij od solidnih tumorjev. Zato je v primeru ultrazvočno ugotovljenega solidnega tumorja ledvic treba opraviti še CT abdomna s kontrastom. Na nativnih CT posnetkih so adenokarcinomi ledvic izo-, hipo- ali hiperdenzne lezije, ob dodatku intravenskega kontrasta pa postanejo tipično hiperdenzne z nekrotičnimi predeli znotraj tumorja. V času sodobne CT diagnostike angiografija, ki je bila še pred dobrimi 10 leti preiskava izbora za potrditev karcinoma ledvic, diagnostično nima več veljave, v poštev prihaja le, če se v načrtovanju zdravljenja odločimo za preoperativno ali paliativno embolizacijo primarnega tumorja, lahko tudi oddaljenih zasevkov.

Med osnovne preiskave za zamejitev karcinoma ledvic spada tudi RTG pc. Morebitne druge preiskave načrtujemo usmerjeno, glede na obstoječo klinično sliko. V primeru metastatske bolezni je pred odločitvijo o specifičnem zdravljenju vedno potrebna histološka ali vsaj citološka potrditev bolezni.

Ob sumu na raka ledvic je prva diagnostična preiskava UZ pregled trebuha.



Slika 3. Razvrstitev raka ledvic v stadije glede na velikost tumorja, preraščanje v okolico, žile in zasevanje v druge organe.

Diferencialna diagnoza tumorjev ledvic

Vsaka radiološko odkrita tumorska formacija ledvice seveda ni karcinom ledvic, 10–15 % tumorjev ledvic je benignih. Diferencialnodiagnostično prihajajo v poštev veliko benignih tumorjev, ki jih v grobem glede na histogenezo in histopatologijo delimo na štiri skupine:

- tumorji ledvičnih celic,
- metanefrični tumorji,
- mezenhimski tumorji,
- mešani epitelni in mezenhimski tumorji.

Onkocitom. Med benignimi tumorji ledvičnih celic se najpogosteje pojavlja onkocitom, ki predstavlja 5 % vseh tumorjev ledvic odraslih in ima najvišjo incidenco med 60. in 70. letom starosti. Onkocitom je tumor s praviloma dokaj homogeno strukturo, vendar ga radiološko v večini primerov ni možno razločevati od adenokarcinoma ledvic, neredko se obe histološki različici pojavita tudi v kombinirani obliki.

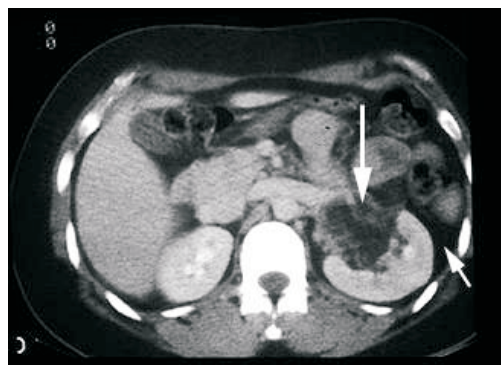
Papilarni adenom. Papilarni adenom ledvičnih celic je po nekaterih poročilih naključno odkrit kar pri 40 % obduciranih po 70. letu stosti. Pogosteje ga odkrijemo tudi pri bolnikih s pridobljeno policistično boleznijo ledvic in pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo. Po definiciji so papilarni adenomi ledvic tumorji premera 5 mm ali manj, večinoma so solitarni in ležijo subkapsularno.

Metanefrični tumor. Metanefrični tumorji so z izjemo metanefričnega adenoma, ki se najpogosteje pojavlja med 40. in 60. letom starosti, pretežno tumorji otroške dobe. Metanefrični adenom se niti klinično niti radiološko zanesljivo ne loči od karcinoma ledvic.

Angiomiolipom. Med benignimi mezenhimskimi tumorji ledvic relativno pogosto odkrijemo angiomiolipome. To so tumorji, sestavljeni iz variabilnih deležev krvnih žil, gladkomišičnih struktur in maščobnega tkiva. Klasični angiomiolipom se pojavlja naključno ali v okviru kompleksa tuberozne skleroze. Naključni angiomiolipomi so pri ženskah 4-krat pogostejši kot pri moških, praviloma so solitarni, pogosto povzročajo klinično simptomatiko, ki je enaka kot pri adenokarcinomu ledvičnih celic. Radiološka slika klasičnega angiomiolipoma je dokaj tipična, odvisna sicer od relativnega deleža maščobe, muskulature in krvnega žilja. Manjši angiomiolipomi so običajno tumorji enakomerne hiperehogene strukture, večji angiomiolipomi pa so strukturno precej raznoliki. Tvorijo jih areali maščobnega tkiva, hemoragična področja in hipervaskularizirane mehkotkivne komponente (slika 4).

Drugi tumorji. Med benignimi mezenhimskimi tumorji ledvic občasno srečujemo tudi hemangiome, limfangiome, leiomiome in še nekatere druge benigne tumorje. Zelo redko med tumorji ledvic odkrijemo tudi maligne mezenhimske tumorje, limfome, karcinoid, izjemoma tudi zasevke drugih vrst raka.

Na splošno sicer velja, da je »večina« tumorjev ledvic, ki so manjši od 1,5 cm, benignih, »večina« tumorjev, večjih od 1,5 cm, pa malignih. Vendar je to pravilo v praksi absolutno nezanesljiv kazalnik biološke narave tumorja, še zlasti, ker so pri majhnih tumorjih potencialne radiološke značilnosti posameznih histoloških različic redko

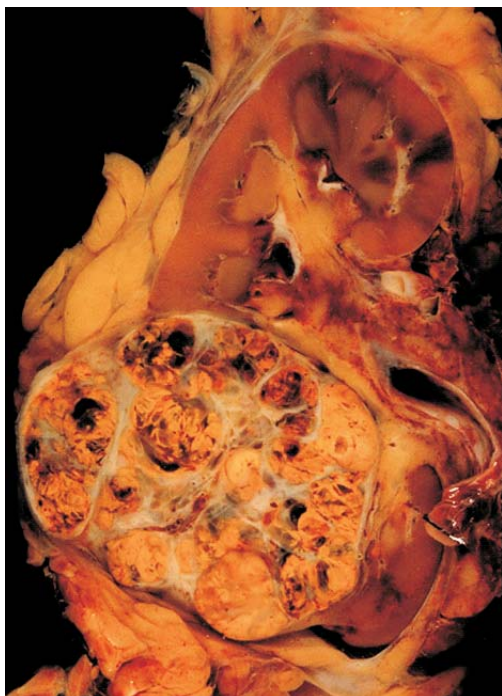


Slika 4. Angiomiolipom leve ledvice (CT preiskava).

očitne. Pravila, kako obravnavati majhne tumorje ledvic, žal ni. Možne so pogoste UZ ali CT kontrole v nekajmesečnih intervalih, možna je citološka ali histološka opredelitev tumorja s tanko- oz. debeloigelnno biopsijo, lahko se odločimo za operativno odstranitev tumorja ali pri starejših bolnikih, ki za operacijo niso primerni, za enega od interventnih radioloških posegov.

Zdravljenje bolnikov z rakom ledvic

Ob postavitvi diagnoze ima približno 50 % bolnikov z rakom ledvic lokalno omejeno bolezen (omejeno na ledvico), 15 % lokalno razširjeno bolezen (razširjeno prek Gerotove fascije in v področne bezgavke), 25 % pa napredovalo – metastatsko bolezen. Približno 50 % bolnikov razvije metastatsko bolezen pozneje, tudi več let po uspešnem operativnem zdravljenju lokalno omejene bolezni. Pri 85 % bolnikov, pri katerih se razvije metastatska bolezen, jo odkrijemo v prvih 3 letih po operaciji lokalno omejenega raka ledvic.



Slika 5. Makroskopski videz adenokarcinoma pri prerezu ledvice.

Operativno zdravljenje. Prvi korak v zdravljenju bolnikov z lokalno omejenim rakom ledvic in tudi z metastatskim rakom ledvic je operacija. V primeru lokalno omejene bolezni je potrebna radikalna operacija primarnega tumorja (slika 5). Radikalna operacija primarnega tumorja in odstranitev vseh vidnih zasevkov je indicirana tudi pri bolnikih z metastatskim rakom ledvic, ker na ta način lahko dosežemo dolgotrajne zazdravitve metastatske bolezni. Tudi če operativna odstranitev primarnega tumorja in zasevkov ni možna v celoti, je pri zadovoljivo psihofizično zmogljivih bolnikih z metastatskim rakom ledvic indicirana citoredukcijska operacija, s katero želimo zagotoviti možnost učinkovitejšega obvladovanja preostale metastatske bolezni s sistemskim zdravljenjem s tarčnimi zdravili.

Pri manjših, lokalno omejenih tumorjih z negativnimi področnimi bezgavkami je možnost ozdravitve z radikalno operacijo 90 %, s povečevanjem primarnega tumorja, njegovim preraščanjem v okolna tkiva in pojavom zasevkov v področnih bezgavkah pa se možnosti ozdravitve zmanjšujejo. Pomembno je tudi dejstvo, da je pri nekaterih bolnikih z manjšim obsegom metastatske bolezni z radikalno operacijo primarnega tumorja in zasevkov mogoče doseči dolgotrajno remisijo.

Kadar bolniki s karcinomom ledvic zaradi spremljajočih bolezni niso primerni za operativno zdravljenje oziroma ga odklanjajo, imamo na voljo nekatere interventne radiološke metode, kot so embolizacija, visokofrekvenčna radioablacija (HFRA; angl.: high frequency radio ablation), krioterapija in termoterapija primarnega tumorja in/ali zasevkov.

Sistemsko zdravljenje metastatskega raka ledvic. Rak ledvic je praktično neobčutljiv na kemoterapijo, pa tudi na hormonsko zdravljenje. Na podlagi kliničnih opažanj, da se pri 1–6 % bolnikov z manjšim obsegom metastatske bolezni zasevki spontano zmanjšajo, so bile izvedene številne klinične raziskave imunomodulatornega zdravljenja brez klinično pomembnih rezultatov. Kljub temu sta bila v klinični praksi dobri 2 desetletji uveljavljena kot standardni zdravili za sistemsko zdravljenje metastatskega raka ledvic

interferon alfa (IF-alfa) in interleukin 2 (IL-2), vendar pa sta bili obe zdravili učinkoviti le pri zelo majhnem številu bolnikov z manjšim obsegom metastatskega raka ledvic (10–15 %).

Tarčna zdravila. Nova spoznanja na področju biologije rakave celice so šele po letu 2000 s tarčnimi zdravili v zdravljenje metastatskega raka ledvic prinesla prva učinkovita zdravila. Razlog za razvoj tarčnih zdravil za zdravljenje bolnikov z rakom ledvic je bilo odkritje biološke vloge gena von Hippel – Lindau (VHL), ki je mutiran pri večini bolnikov s sporadično obliko svetloceličnega adenokarcinoma ledvic. Proteinski produkt gena VHL je sicer eden od ključnih dejavnikov uravnavanja odziva ledvičnega parenhima na stanje tkivne oksigenacije. V razmerah normoksemije deluje proteinski kompleks VHL inhibitorno na sistem transkriptorskih proteinov za številne rastne dejavnike, ki med drugim spodbujajo tudi tkivno proliferacijo in angiogenezo (žilni endotelijski rastni dejavnik – VEGF, iz trombocitov izhajajoči rastni dejavnik – PDGF, transformirajoči rastni dejavnik alfa – TGF-alfa, eritropoetin). V primeru hipoksije inhibitorno delovanje proteinskega kompleksa VHL popusti, stimulirani rastni dejavniki pa omogočijo prilagoditev ledvičnega parenhima hipoksičnemu okolju. Enak učinek, torej stimulacijo številnih rastnih dejavnikov, ima ob pojavu raka ledvic tudi mutirani gen VHL, le da v tem primeru ni regulatornega mehanizma, ki bi zamejil nenadzorovano stimulacijo rastnih dejavnikov, kar se končno odraža v malignem fenotipu RCC. Tarčna zdravila, kot so zaviralci encimov tirozin kinaz (TKI) sunitinib, pazopanib, aksitinib, sorafenib, zaviralci mTOR kompleksa temsirolimus, everolimus in monoklonsko protitelo bevacizumab, ki jih danes uporabljamo v zdravljenju metastatskega raka ledvic, se na različnih nivojih vpletajo v te patološke signalne celične poti.

Tarčna zdravila so učinkovitejša pri bistveno večjem deležu bolnikov kot citokini, tako npr. delne remisije v prvi liniji zdravljenja z najpogosteje uporabljanima zdraviloma sunitinib in pazopanib ugotavljamo pri približno 40 % bolnikov, večmesečne stagnacije bolezni pa pri nadaljnjih

30 % bolnikov. Sunitinib in pazopanib sta multitarčna TKI, ki ju uporabljamo v zdravljenju bolnikov z metastatskim karcinomom ledvic z dobro in srednje dobro prognozo. V prognostične skupine bolnike sicer razvrstimo s pomočjo kombinacije nekaterih kliničnih in laboratorijskih dejavnikov (angl.: Memorial Sloan Kettering Cancer Center kriteriji – MSKCC). Kot merilo učinka zdravljenja pri bolnikih z metastatsko boleznijo v onkologiji pogosto štejemo čas do napredovanja bolezni. Srednji čas do napredovanja bolezni, dosežen z zdravljenjem s sunitinibom in s pazopanibom, je približno 11 mesecev. Zdravili sta v peroralni obliki, zdravljenje poteka ambulantno in traja do napredovanja bolezni oziroma do morebitno čezmerno izraženih neželenih učinkov zdravljenja.

Potencialni neželeni učinki zdravljenja s TKI so splošni ali pa vezani na posamične organske sisteme. V okviru zdravljenja s sunitinibom se lahko pojavijo utrujenost, anoreksija, pekoča ustna sluznica, lahko tudi stomatitis, slabost, disfagija, diareja, palmoplantarni eritem, kožni eritem, arterijska hipertenzija, hipotireoza, epistaksa, srčno popuščanje in še nekateri drugi. Pazopanib povzroča nekoliko manj neželenih učinkov in ga bolniki na splošno lažje prenašajo, pogostejše pa povzroča motnje delovanja jeter. Drugi laboratorijski odkloni, ki jih opazamo pri obeh zdravilih, so klinično manj pomembni.

Bolnike z dobro in srednje dobro prognozo lahko zdravimo tudi s kombinacijo monoklonskega protitelesa proti VEGF (bevacizumab) in IF-alfa. To zdravljenje ima enak čas do napredovanja bolezni in podoben objektivni odgovor na zdravljenje kot sunitinib in pazopanib, slabost tega zdravljenja pa je, da predstavlja kombinacijo infuzij bevacizumaba v 14-dnevnih intervalih in 3-krat tedenskih podkožnih injekcij IF-alfa. Neželeni učinki zdravljenja so praviloma prehodna gripozna simptomatika, ki jo povzroča IF-alfa, pogosto arterijska hipertenzija, epistaksa, proteinurija in trombembolični zapleti, zdravljenje pa je tudi nekoliko dražje od zdravljenja s TKI in se zanj redko odločimo.

Bolnike s slabo prognozo po kriterijih MSKCC zdravimo z mTOR inhibitorjem temsirolimu-

som. Zdravljenje poteka v obliki tedenskih intravenskih infuzij neprekinjeno do napredovanja bolezni. Neželeni učinki zdravljenja so pretežno presnovni – hiperglikemija, hiperlipidemije, pa tudi arterijska hipertenzija, anemija, intersticijski pnevmonitis, pogostejše okužbe in še nekateri drugi.

Bolnike, ki so bili predhodno že zdravljeni s citokini, ob ponovnem progresu bolezni lahko zdravimo s sorafenibom, s pazopanibom in s suinitinibom, pričakovan srednji PDF pri takih bolnikih je nekoliko krajši kot pri bolnikih brez predhodnega zdravljenja.

Bolnike, pri katerih bolezen napreduje po primarnem zdravljenju s TKI ali z bevacizumabom, lahko zdravimo z drugim zdravilom iz skupine TKI ali z everolimusom iz skupine zaviralcev mTOR kompleksa.

Iz navedenega je razvidno, da je zdravljenje bolnikov z metastatskim karcinomom ledvic s tarčnimi zdravili zelo specifično, in ker ga spremlja kopica bolj ali manj trajnih neželenih učinkov, je zahtevno tako za bolnika kot za terapevta, pogosto pa zahteva tudi vključevanje strokovnjakov drugih specialističnih dejavnosti.

Zdravljenje z obsevanjem. Obsevanje bolnikov z rakom ledvic je praviloma omejeno na paliativno obsevanje večinoma kostnih zasevkov in zasevkov centralnega živčnega sistema. Smiselnost pooperativnega obsevanja ledvene lože ob preraščanju karcinoma v perirenalno maščevje ali v primeru R1/R2 resekcije ni jasno opredeljena.

Primarno bolnike z rakom ledvic v vseh stadijih bolezni zdravimo operativno. V primeru lokalno omejene bolezni je cilj operativnega zdravljenja radikalna operacija. Tudi v primeru metastatske bolezni je naš cilj radikalna operacija primarnega tumorja in vseh zasevkov, če je to tehnično izvedljivo, sicer pa čim boljša citoredukcija.

RAK SEČNEGA MEHURJA, LEDVIČNEGA MEHA IN SEČEVODA

Rak sečnega mehurja spada med najpogostejše vrste raka moških, medtem ko se rak ledvičnega

meha in rak sečevoda na splošno pojavljata bistveno redkeje (razmerje 50:3:1). Rak sečnega mehurja se pri moških pojavlja 3-krat pogostejše kot pri ženskah, največjo incidenco raka sečnega mehurja pa ugotavljamo v starostni skupini 50 do 79 let.

Najpomembnejši dejavniki tveganja za razvoj raka sečnega mehurja so:

- kajenje,
- dolgotrajna raba nekaterih nesteroidnih analgetikov in
- izpostavljenost karcinogenom, pri čemer so posebno ogroženi zaposleni v določenih poklicih, npr. delavci v kemični, lesni, usnjarski, gumarski industriji ter v industriji plastičnih mas.

Sicer med dejavnike tveganja raka sečnega mehurja spadajo tudi kronični cistitis in stalno draženje sečnega mehurja zaradi trajnega urinskega katetra ali kamna.

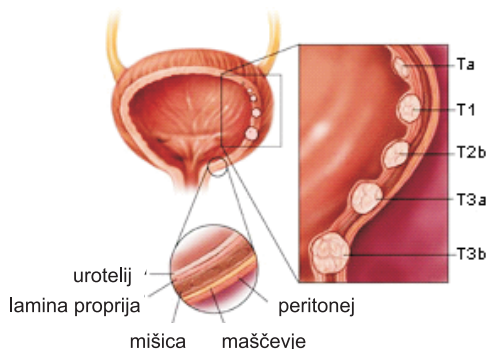
Za razvoj raka sečnega mehurja so posebno ogroženi zaposleni v določenih poklicih, npr. delavci v kemični, lesni, usnjarski, gumarski industriji ter v industriji plastičnih mas.

Patologija

Patohistološko je rak votlega sistema sečil v več kot 90 % prehodnocelični karcinom, bistveno redkeje pa se pojavljata ploščatocelični karcinom in adenokarcinom (v 6 %, 8 % oz. v 2 %). Glede na morebitno invazijo v globino karcinome sečnega mehurja delimo na površinske, ki ne preraščajo lamine proprije, in na invazivne, ki se vraščajajo v mišični sloj ali tudi globlje v perivezikalno maščevje in tudi v okolne organe (slika 6).

Prehodnocelični karcinom votlega sistema sečil sicer nadalje diferenciramo še po stopnji malignosti v dobro, srednje dobro in slabo diferenciran karcinom oz. v novejšem času v papilarno urotelno neoplazmo nizke stopnje malignosti, urotelni karcinom nizke stopnje malignosti in urotelni karcinom visoke stopnje malignosti.

Patohistološko je rak votlega sistema sečil v več kot 90 % prehodnocelični karcinom.



Slika 6. Razvrstitev raka mehurja v stadije glede na vrašča-nje v steno sečnega mehurja in okolico.

Klinična slika

V večini primerov (> 80 %) se rak sečnega mehurja pokaže z nebolečo mikro- ali makrohema-turijo, redkeje so prisotne pogoste pekoče ali pogoste neboleče mikcije. Ko se tumor lokalno razširi, se lahko pojavi tudi suprapubična boleči-na oziroma bolečina v področju medeničnega dna, v primeru zapore izstopišč sečevodov tudi bolečina ledveno kot posledica hidronefroze. Z zasevanjem bolezni v področne in retroperito-nealne bezgavke se pojavijo tudi oteklina spod-njih okončin, ob katerih je diferencialno-diagnostično treba upoštevati tudi možnost glo-boke venske tromboze. Z zasevanjem bolezni v oddaljene organe se razvije simptomatika s strani prizadetih organov.

V večini primerov je prvi znak raka votlega si-stema sečil hematurija, občasno tudi bolečine v poteku sečnih izvodil.

Diagnostika

Ob sumu na karcinom votlega sistema sečil lah-ko naredimo citološko preiskavo seča, vendar je zaradi zelo slabe občutljivosti te preiskave (10% občutljivost za karcinome nizkega gradusa in 60% za karcinome visokega gradusa) bolnika ob negativnemu izvidu in sumu na tumor sečnega mehurja nujno treba napotiti na cistoskopijo (slika 7).



Slika 7. Makroskopski videz polipoidne rakave rašče pri cistoskopskem pregledu sečnega mehurja.

Citološka preiskava seča je za izključitev raka votlega sistema sečil premalo zanesljiva dia-gnostična metoda. Negativni izvid citološke-ga pregleda seča namreč ne izključi prisot-nosti karcinoma votlega sistema sečil.

Ob sumu na tumor ledvičnega meha oz. sečevod-ov med osnovne preiskave spadajo tudi intra-venska urografija ali retrogradna ureterografija in UZ oz. CT preiskava trebuha, po možnosti tudi endoskopska ureteroskopija z biopsijo. V primeru cistoskopsko vidnega tumorja sečnega mehurja je za histopatološko opredelitev in za oceno globine invazije tumorja treba opraviti še biopsijo tumorja ter za oceno velikosti in pre-makljivosti tumorja tudi palpacijo sečnega mehurja. Dodatne preiskave za zamejitev bolezni so CT ali NMR preiskava trebuha in v primeru mi-šično invazivnega karcinoma tudi RTG pc. V primeru suma na metastatsko bolezen dodamo še glede na klinično sliko smiselne preiskave.

Ob sumu na raka sečnega mehurja je potreb-na cistoskopija, ob sumu na raka ledvičnega meha in sečevodov pa intravenska urografija v kombinaciji z UZ- ali CT-preiskavo trebuha. Za načrtovanje zdravljenja znanega tumorja vot-lega sistema sečil je potrebna biopsija tumor-ja, dodatno pa tudi preiskave za zamejitev bolezni.

Zdravljenje

Ob postavitvi diagnoze ima približno tri četrtine bolnikov površinski karcinom, četrtna bolnikov pa mišično invazivni karcinom sečnega mehurja.

Kirurško zdravljenje. Zdravljenje izbora pri bolnikih s površinskim karcinomom sečnega mehurja je transuretralna resekcija (TUR) oz. elektrokoagulacija tumorja, ki ji v primeru multiplih tumorjev sledi še intravezikalna imunoterapija ali pa kemoterapija (BCG, mitomicin). Bolnike je treba po zaključenem zdravljenju zaradi možnosti ponovitve površinskega karcinoma in napredovanja v invazivno obliko spremljati z rednimi cistoskopijami. V primeru zelo obsežnih ali pa kljub dopolnilni intravezikalni terapiji ponavljajočih se površinskih tumorjev je zdravljenje izbora radikalna cistektomija.

Radikalna cistektomija z odstranitvijo področnih bezgavk je tudi standardna oblika zdravljenja invazivnega karcinoma sečnega mehurja. Gre za obsežno operacijo, pri kateri ženskam poleg sečnega mehurja in bezgavk odstranijo še maternico, prednjo steno nožnice, ovarijske in sečnico, možkima pa prostato in semenske mešičke.

Pri bolnikih s karcinomom ledvičnega meha in sečevoda je standardna operacija nefroureterektomija oz. v primeru površinskega karcinoma distalne tretjine sečevoda delna resekcija sečevoda.

Prognosa bolnikov s površinskim karcinomom ledvičnega meha in sečevoda je enaka kot pri bolnikih s površinskim rakom sečnega mehurja (10-letno preživetje > 90 %), pri bolnikih z invazivnim karcinomom ledvičnega meha in sečevoda pa bistveno slabša kot pri bolnikih z invazivnim karcinomom sečnega mehurja (10-letno preživetje 10–15 %).

Zdravljenje z obsevanjem. V določenih primerih je s kombinacijo TUR, sistemske kemoterapije in obsevanja sečnega mehurja ter področnih bezgavk možno ohranitveno zdravljenje bolnikov z lokalno omejenim invazivnim karcinomom sečnega mehurja. Preživetje teh bolnikov je enakovredno preživetju po radikalni kirurgiji. S sodobnimi obsevalnimi tehnikami po ohranitvenem kombiniranem zdravljenju večina bolnikov ohrani relativno normalno delovanje

sečnega mehurja, kar pa je v primeru samo radikalnega obsevanja, kjer so potrebni večji odmerki obsevanja, prej izjema kot pravilo.

Sistemsko zdravljenje. Karcinom sečnega mehurja je kemosenzitiven rak, zato pri bolnikih z metastatsko boleznijo s kombinirano kemoterapijo, ki temelji na citostatiku cisplatinu, dosežemo tudi večletne zazdravitve oz. mirovanje bolezni. Glede na dober uspeh zdravljenja metastatske bolezni je podaljšanje preživetja pričakovati tudi z uporabo kemoterapije v obliki neoadjuvantnega (preoperativnega) ali pa adjuvantnega (pooperativnega) sistemskega zdravljenja bolnikov z lokalno omejenim rakom sečnega mehurja. Metaanalize kliničnih raziskav so pokazale 5% relativno izboljšanje celokupnega preživetja bolnikov z invazivnim karcinomom sečnega mehurja, če so bili ti pred radikalno cistektomijo zdravljeni tudi z preoperativno (neoadjuvantno) kemoterapijo. Metaanalize kliničnih raziskav adjuvantne (dopolnilne, pooperativne) kemoterapije pa niso pokazale zanesljive dobrote preživetja bolnikov z lokalno omejeno obliko raka sečnega mehurja. Glede na omenjene izsledke kliničnih raziskav zdravljenja bolnikov z rakom sečnega mehurja s perioperativno kemoterapijo je neoadjuvantna kemoterapija postala standardna metoda zdravljenja teh bolnikov, za adjuvantno kemoterapijo pa se še vedno odločamo individualno na podlagi tehtnega konziliarnega razmisleka.

Bolnike z metastatskim rakom votlega sistema sečil zdravimo s kombinirano kemoterapijo, s katero zaradi kemosenzibilnosti prehodno celičnega raka sečnega mehurja lahko dosežemo tudi večletne zazdravitve metastatske bolezni, medtem ko je prognoza bolnikov z metastatskim rakom ledvičnega meha in sečevoda kljub zdravljenju s kombinirano kemoterapijo bistveno slabša.

Standardna metoda zdravljenja lokalno omejenega raka votlega sistema sečil je radikalna operacija. Pri posameznih bolnikih z lokalno omejenim rakom sečnega mehurja je možno ohranitveno zdravljenje s kombinacijo sistemske kemoterapije in obsevanja sečnega

mehurja. Za radikalno obsevanje sečnega mehurja se zaradi poznih posledic obsevanja z

okrnjeno funkcijo sečnega mehurja odločimo le izjemoma.

PRIPOROČENA LITERATURA

Advanced meta-analysis collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 1927–34.

Brugarolas J. Renal-cell carcinoma - molecular pathways and therapies. *N Engl J Med* 2007; 356: 185–7.

Burger M, Oosterlinck W, Konety Bet al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. International consultation on urologic disease - European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012. *Eur Urol* 2013; 63: 36–44.

Cervek J, Cufer T, Zakotnik B et al. Invasive bladder cancer: our experience with bladder sparing approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 273–8.

Claire LV, ed, Advanced bladder cancer (ABC). Meta-analysis collaboration. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19: CD006018.

Dalbagni G. The management of superficial bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4: 254–60.

Droller MJ. Bladder cancer: Current diagnosis and treatment. Totowa: New Jersey, 2001.

Escudier B. Advanced renal cell carcinoma: current and emerging management strategies. *Drugs* 2007; 67: 1257–64.

Kragelj B. Phase II study of radiochemotherapy with vinblastine in invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* 2005; 75: 44–7.

Leow JJ¹, Martin-Doyle W, Rajagopal PS et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol*. 2013; 63: doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.033.

Linehan WM, Bates S, Shipley et al. Cancers of genitourinary system. In: Lenhan WM, Bates SE, Yang JC, De Vita V, eds. *Principles & Practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 1139–268.

Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JCO* 2006; 24: 16–24.

Salmovski EW, Vogelzang E. Emerging drugs for the treatment of metastatic renal cancer. *NJ, Expert Opin. Emerging Drugs* 2007; 12: 605–18.

Sedmak B. Maligni tumorji mehurja. *Zdrav Vestn* 2003; 72: 27–31.

Stein JP, Lieskovsky G, Cote R et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 666–75.

Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of Randomized Phase III Trial. *JCO* 28: 1061–8.



GERIATRIČNA NEFROLOGIJA



STAROSTNIK Z LEDVIČNO BOLEZNIJO

Nuša Avguštin, Jelka Lindič

Kakšne anatomske in fiziološke spremembe se razvijajo s staranjem?

Kaj je značilno za glomerulno filtracijo pri starostnikih?

Zakaj so starostniki občutljivejši za motnje vodnega in elektrolitskega ravnovesja?

Zakaj je hiponatriemija pogostejša pri starejših ljudeh in v kakšnem primeru?

Naštete najpogostejše vzroke hiperkalcemije v starosti.

Navedite najpogostejše vzroke za akutno ledvično okvaro v starosti.

Katere glomerulne bolezni so v starosti najpogostejše?

Kako pri starostniku obravnavamo bakteriurijo?

Kateri so najpogostejši vzroki inkontinence pri starostniku?

Zaradi katerih bolezni najpogosteje nastane kronična ledvična bolezen pri starejših ljudeh?

Naštete klinične in laboratorijske kazalce za hipertenzivno, ishemično in diabetično bolezen ledvic?

S kakšnimi ukrepi preprečimo nastanek in napredovanje kronične ledvične bolezni pri starostniku?

Navedite najpogostejši vzrok umrljivosti pri starostnikih s kronično ledvično boleznijo.

Kdaj napotimo starostnika k nefrologu?

Katere metode nadomestnega zdravljenja končne ledvične odpovedi so primerne za starostnika?

Za zadnjo polovico dvajsetega stoletja je bilo značilno podaljševanje pričakovane življenjske dobe in povečanje števila starejših ljudi, predvsem v razvitem svetu. Največ starejših prebivalcev je na Japonskem, pa tudi v Evropi. Vzrok za povečevanje števila starostnikov je izboljšanje življenjskih pogojev, dostopnejše zdravljenje in posledično večje preživetje. Po podatkih Statističnega urada Republike Slovenije je bilo leta 2010 število starejših od 65 let v Evropi 17,4 %, v Sloveniji pa 16,5 %. Statistika Organizacije združenih narodov (OZN) napoveduje, da se bo delež starejših od 60 let v naslednjih desetletjih povečal z 11 % svetovne populacije v letu 2009 na 22 % v letu 2050. Po srednji oceni OZN naj bi bilo leta 2050 v Sloveniji že kar 33,1 % prebivalcev, starih 65 let in več, mediana starosti pa bi naj bila 52,2 leta. Starostna meja 65 let je v statističnih poročilih izbrana arbitrarno, populacijo loči na tiste, ki so se upokojili, in tiste, ki so še delovno aktivni. Vemo pa, da je veliko ljudi, ki so stari 65

let in več, še zelo vitalnih in dejavnih in da jih pravzaprav težko uvrstimo v kategorijo starostnikov, zato ta izraz v zadnjih letih uporabljamo za starejše od 75 let.

Staranje populacije je povezano s številnimi fiziološkimi spremembami organov, zaradi katerih so starejši bolj podvrženi različnim boleznim. Tako kot v drugih organih se tudi v ledvicah s staranjem pojavijo strukturne in funkcionalne spremembe. Kronična ledvična bolezen je med starejšimi pogosta in predstavlja predvsem dodatno tveganje za srčno-žilne bolezni in njene zaplete, dosti manjše pa je tveganje za končno ledvično odpoved s potrebo po nadomestnem dializnem zdravljenju.

ANATOMSKE SPREMEMBE LEDVIC V STAROSTI

Strukturno in funkcionalno spreminjanje levic je morda celo najobsežnejše v primerjavi z drugimi

telesnimi organi. Teža ledvic se v povprečju od rojstva do 40. oziroma 50. leta povečuje, v četrtem desetletju doseže največjo težo, približno 400 g (in dolžino 12 cm), nato pa progresivno upada in znaša po 70. letu le še 300 g. Izguba tkiva je večja v predelu ledvične skorje kot sredice, kar je povezano z žilnimi spremembami, ni pa sprememb v predelu votlega sistema. Sočasno nastajajo enostavne ledvične ciste, ki so z leti številnejše in večje.

Spremembe ledvičnih telesc (glomerulov) v starosti

Število glomerulov je individualno zelo variabilno in znaša 620.000 +/- 250.000 glomerulov na vsako ledvico. Število glomerulov je neposredno povezano s težo ob rojstvu in obratno povezano s srednjim arterijskim tlakom. Večje kot je število glomerulov ob rojstvu, počasnejši je upad ledvičnega delovanja v starosti. Staranje ledvičnega telesa je posledica postopnega upada števila normalnih glomerulov, povečanja števila globalno sklerotičnih glomerulov (predvsem v ledvični skorji), pojava nenormalnih glomerulov z nastankom šanta med aferentno in eferentno arteriolo zaradi propada glomerulov, hipertrofije preostalih normalnih glomerulov, fokalne ali difuzne zadebelitve glomerulne bazalne membrane in pomnožitve mezangijskega volumna in matriksa z mezangijsko sklerozo. Glomeruloskleroza se običajno začne pojavljati že po 30. letu starosti.

Patofiziologija. Globalna skleroza glomerulov v starosti je multifaktorska in še ne natančno pojasnjena. Segmentna glomeruloskleroza je najverjetneje posledica motene avtoregulacije aferentne in eferentne arteriole glomerulov, zaradi česar se povečata pretok plazme in znotrajkapilarni glomerularni tlak, ki privedeta do poškodbe glomerulov in pomnožitve mezangijskega matriksa. Prilagoditvene žilne spremembe so posledica strukturnih sprememb v ledvici zaradi izgube nefronov ter s hiperperfuzijo in hiperfiltracijo omogočajo ohranitev glomerulne filtracije v preostalih zdravih nefronih. S časom te spremembe povzročijo pomnožitev mezangijskega matriksa s posledično fokalno segment-

no glomerulosklerozo, ki povzroči glomerulno in sistemsko hipertenzijo. Na podoben način nastanejo spremembe pri diabetični ledvični okvari, debelosti in refluksni nefropatiji.

Tubuli in ledvični intersticij v starosti

Ledvično delovanje, ki ga ocenjujemo s serumskim kreatininom, očistkom kreatinina in osmolarnostjo seča, bolje korelira s tubulointersticijskimi spremembami kot s spremembami ledvičnih telesc in žilja. V starosti so ugotovili naslednje spremembe:

- zmanjšan volumen, dolžina in število tubulov,
- povečanje števila tubulnih divertiklov, predvsem v distalnem delu,
- tubulna atrofija z zadeblitvijo tubularne bazalne membrane,
- povečanje intersticijskega volumna in
- intersticijska fibroza.

Patofiziologija. V literaturi so opisane tri oblike tubulne atrofije (klasična, endokrinska in tiroideozacijska oblika, ki se ločijo po patohistološkem videzu). Pojavijo se zaradi nepopolne regeneracije tkiva po ledvični okvari. Večina starostnikov ima divertikle distalnega dela tubula in zbiralc, ki so predhodniki zelo pogostih enostavnih cist, zaradi zadrževanja mikroorganizmov v njih pa tudi možen dejavnik tveganja za ponavljajoče okužbe sečil v starosti.

Žilne spremembe v starosti

Pri starostniku lahko najdemo različne vrste žilnih sprememb, ki same po sebi niso patognomonične in so pri posameznikih različno intenzivne. Najpogostejše opisujejo:

- fibroelastično hiperplazijo arkuatnih in subarakuatnih arterij,
- fibroplazijo intime interlobularnih arterij,
- arterijsko sklerozo s tortuoznimi lobarnimi arterijami,
- hialino arteriolosklerozo aferentnih arteriol in
- povezave (šante) med aferentno in eferentno arteriolo.

Patofiziologija. Arterijska skleroza (zadebelitev arterijske stene z zoženjem arterijskega lumna) je poleg staranja značilna še za spremembe v sklopu arterijske hipertenzije in sladkorne bole-

zni. Fibroplazija intime arterij predvsem prizadene interlobularne žile (premera 80–300 μm) in je v starosti prisotna ne glede na sočasno arterijsko hipertenzijo ali srčno-žilno obolenje, ob katerih je vedno prisotna. Takšne arterije so toge, ne kolabirajo niti se ne raztezajo. Značilno so prizadete arterije, ki so anatomsko »bližje« srcu. Vanje se pulz zaradi rigidnosti žilne stene nenormalno prenese, kar lahko povzroči dodatne morfološke spremembe žilne stene. Hialina arterioskleroza pomeni vrivanje plazemskih proteinov v steno aferentnih arteriol (premera 10–30 μm) zaradi endotelijske poškodbe in povečanega krvnega tlaka in je značilna sprememba v ledvicah starostnikov. Povzroči zmanjšanje tortuoznosti arterij s prefuzijsko fiksacijo brez zožitve žilnega lumna. Značilna je za bolnika z napredovalo sladkorno boleznijo, z arterijsko hipertenzijo ali brez nje. Nefroskleroza se makroskopsko kaže z granularno ledvično površino in je posledica žilne okvare, ki vodi do globalne glomeruloskleroze, tubulne atrofije in intersticijske fibroze v zunanjem delu ledvične skorje. Za starostno spremenjeno ledvico so značilni tudi šanti med aferentno in eferentno arteriolo, ki so posledice izgube glomerulov in motene avtoregulacije med aferentno in eferentno arteriolo.

Zanimivo je, da vsak mmHg povečanja krvnega tlaka nad 140/80 mmHg »doda« 1 leto starosti več arterijam »bližje« srcu (premera 300 μm) in 2 leti manjšim arterijam. Interlobularne arterije ledvic starostnikov so podvržene arterijski sklerozi, ki je prej predhodnik kot posledica sistemske arterijske hipertenzije. Krvni tlak se za vsako zadebelitev žilne intime za 1 μm (področje arterij debeline 100 μm) zveča za 1,6 mmHg.

FIZIOLOŠKE SPREMEMBE ZDRAVE LEDVICE V STAROSTI

Spremembe v ledvicah v sklopu staranja nastanejo pričakovano in jih zato lahko označujemo kot fiziološke. Tudi ledvice starostnika učinkovito vzdržujejo ravnovesje tekočinske bilance v stanju zdravja, težje pa se prilagodijo na tekočinsko preobilje ali tekočinsko omejitve. Če poznamo spremembe v delovanju ledvice starost-

nika v sklopu vseh njenih funkcij, bomo potencialne probleme zaznali in zdravili pravočasno, starejši bolniki pa bodo v naši oskrbi varnejši.

Glomerulna filtracija

Pretok krvi skozi ledvico je približno 1200 ml/min, kar predstavlja pretok plazme 660 ml/min. Glomeruli tvorijo na minuto 125 ml glomerulnega filtrata, ki predstavlja 19 % pretoka plazme. Glomerulna filtracija znaša ob rojstvu 20 ml/min, nato se počasi povečuje na vrednost 120 ml/min v starosti 30 let, nato pa zmanjšuje za 0,8–1,0 ml/min letno in znaša v starosti 90 let 65 ml/min.

Čeprav se glomerulna filtracija s starostjo zmanjšuje, pa ne pride do porasta serumske koncentracije kreatinina in so normalne vrednosti kreatinina enake pri starosti 20 in 80 let. Omenjeni paradoks je posledica manjšega nastajanja kreatinina zaradi zmanjšanja mišične mase in tubulne sekrecije kreatinina. Popolne enačbe, s katero bi lahko točno izračunali glomerulno filtracijo, v starosti ni, tudi najpogostejše uporabljena enačba za oceno GF študije Modification of Diet in Renal Disease (oGF MDRD) ni ustrezna pri ljudeh, starejših od 70 let, in lahko podcenjuje ledvično delovanje. V raziskavi, kjer so pri dveh moških, starih 80 let, z enakim serumskim kreatininom primerjali očistek kreatinina, oGF MDRD in radioizotopski očistek s Cr-EDTA, so ugotovili, da sta se glomerulni filtraciji razlikovali pri meritvi čistka kreatinina (99 ml/min in 56 ml/min), oGF MDRD je bila enaka, podobno, a znižan pa je bil očistek s Cr-EDTA (76 ml/min in 60 ml/min).

Za oceno ledvičnega delovanja pri starejših od 65 let ni enotnega pravila in idealne enačbe. Številne raziskave so prišle do različnih zaključkov, vendar še vedno velja, da je najbolje določiti očistek kreatinina v 24-urnem seču, kot približek pa lahko do dopolnjenih 70 let uporabimo oGF MDRD. Cistatin C, ki ni odvisen od vrednosti serumskega kreatinina, se kaže kot obetajoč marker merjenja ledvičnega delovanja v starosti, vendar še ni v pogosti uporabi. Tudi na cistatin C vrednost v serumu lahko vpliva starost.

Tubulno uravnavanje elektrolitov in tekočine pri zdravem starostniku

V proksimalnem segmentu tubula pri starostnikih ni razlik v uravnavanju natrija, bikarbonata in vode. V debelem ascendirajočem delu Henleyjeve zanke, kjer je glavni kotransporter Na-K-2Cl, na katerega poleg elektrokemičnega gradienta vpliva tudi antidiuretični hormon (ADH) in se zaradi reabsorpcije topljencev tvori le »prosta voda«, pa je kapaciteta za reabsorpcijo natrija (Na^+) manj učinkovita pri starejših od 65 let. V zbiralcih, kjer se sicer absorbira le 3 % Na^+ , prisotnega v glomerulnem filtratu, a so ključna za nadzor zunajcelične prostornine in fiziološke potrebe po soli, mora biti absorpcija Na^+ aktivna in jo uravnava aldosteron. Sintezo aldosterona uravnavajo adrenokortikotropni hormon (ACTH), serumska koncentracija Na^+ , kalija (K^+) in angiotenzin II. Zmanjšanje zunajcelične prostornine in ledvična simpatična stimulacija povzroči sekrecijo renina, angiotenzina II in aldosterona. Serumska koncentracija Na^+ neposredno skoraj ne vpliva na sintezo aldosterona, ima pa velik vpliv K^+ . Večji vnos K^+ in posledično povečanje koncentracije K^+ v zunajcelični tekočini direktno stimulira produkcijo aldosterona, ki povzroči večjo sekrecijo K^+ v zbiralcih (mehanizem preprečevanja hiperkaliemije). Dokazali so, da so imeli starejši z neomejenim vnosom soli in vode manjše vrednosti aldosterona v plazmi in manjši odziv na omejitev soli kot mlajša populacija. Zbiralca so v medularnem delu udeležena v pasivno absorpcijo sečnine prek dveh transporterjev, na enega izmed njiju vplivata aldosteron in ADH. Ledvica zdravega starostnika izloča več sečnine v primerjavi z mlajšo, razlog pa ni natančno pojasnjen.

Koncentracija in dilucija seča

Za koncentracijo in dilucijo seča je najpomembnejša vzpostavitev hiperosmolarne ledvične ga intersticija. Ledvica zdravega starostnika imajo zmanjšano možnost za maksimalno koncentracijo seča. Vsakih 10 let se zmanjša za 5 %. Dokazali so, da se med 60 in 80 letom poveča nočno izločanje Na^+ , vode in K^+ , kar pa ni le posledica manjše zmožnosti koncentriranja seča,

temveč tudi motenj v izločanju natrija in aldosterona.

Uravnavanje vodne in elektrolitne bilance v starosti

Zdravi starostniki lahko v bazalnih pogojih dobro uravnavajo vodno in elektrolitsko ravnotežje, medtem ko zlahka izgubijo to sposobnost v posebnih okoliščinah (npr. sepsa, močno znojenje ...). Pri obravnavi starejšega bolnika z ledvično okvaro moramo poznati različne motnje v regulaciji, ki so:

- disavtonomija ledvičnega žilja: zmanjšanje odziva renalnega žilja, ki ščiti ledvico pred stanji hipo- ali hipertenzije,
- senilna hipofiltracija: progresivno zmanjšanje GF se začne že pri 40. letu in znaša približno 1 ml/min na leto,
- tubulna disfunkcija: zmanjša se tubulna kapaciteta za absorpcijo ali sekrecijo elektrolitov (npr. zmanjša se sekrecija K^+ in reabsorpcija Na^+),
- občutljivost tubulnih celic: renalne tubulne celice so v starosti občutljivejše na hipoksično ali nefrotoksično poškodbo in potrebujejo daljši čas za okrevanje po akutni tubulni nekrozi,
- medularna hipotonija: nižja osmolarnost ledvične sredice pripomore k zmanjšanju učinka ADH s posledično manjšo reabsorpcijo vode. V kombinaciji z zmanjšanim občutkom žeje v starosti lahko nastane huda dehidracija.

Uravnavanje koncentracije Na^+ v starosti.

Sposobnost odziva ledvic na večji ali manjši vnos natrija je v starosti zmanjšana. Ledvice starostnikov potrebujejo več časa za izločanje vnesene povečane količine Na^+ , prav tako pa potrebujejo v primeru manj slane prehrane dlje časa za ponovno vzpostavitev ravnovesja, kar vpliva na spremembo znotrajžilne prostornine. Poleg manjše absorpcije Na^+ v ascendentnem delu Henleyjeve zanke (pri starejših je 75 %, mlajših pa 85 %), na manjše zadrževanje Na^+ v ledvici starostnika vpliva tudi manjša vrednost aldosterona in oslabljen odziv reninsko-angiotenzinskega sistema in omejitev soli. Pomembni posledici tega sta večje izločanje Na^+ s sečem in nezmožnost popolne koncentracije seča (medularna hipoosmolarnost). Pri starostnikih so torej

pogoste hiponatriemije zaradi večjih izgub Na^+ prek seča, še posebno ob sočasnem uživanju diuretikov in upoštevanju manj slane diete ter manjšega vnosa hranil. Striktna omejitev vnosa Na^+ zato lahko pri starostnikih, ki jemljejo diuretik, privede do hiponatriemije. V zahodnem razvitem svetu je vnos natrija s hrano po navadi velik (10–15 g soli na dan) in lahko starostnikovo podaljšano izločanje Na^+ skozi ledvice povzroči tudi porast krvnega tlaka. Ob omejitvi soli se bo pri 85 % starostnikov krvni tlak zmanjšal za vsaj 10 mmHg.

S starostjo se zmanjšuje sposobnost izločanja presežka Na^+ , kar privede do arterijske hipertenzije. Zmanjšana je tudi sposobnost zadrževanja Na^+ , kar pri zdravljenju z diuretiki in striktni omejitvi vnosa soli poveča možnost za razvoj hiponatriemije.

Urnvananje koncentracije K^+ v starosti.

Kljub zmanjšanemu vnosu kalija s hrano v starosti normalne vrednosti serumske koncentracije K^+ niso nič drugačne. Izločanje K^+ s sečem je v starosti manjše tudi zaradi zmanjšanja glomerulne filtracije. Ob jemanju diuretikov pri starejših pogostejše pride do hipokaliemije kot pri mlajših. Do hiperkaliemije v starosti lahko pride v fizioloških razmerah zaradi manjših vrednosti aldosterona in zdrževanja K^+ , še posebno ob sočasnem jemanju zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II (ARB) ali antialdosteronskih zdravil. V starosti je zmanjšano tudi ledvično izločanje kislin, kar lahko privede do presnovne acidoze in posledične hiperkaliemije.

Urnvananje vodne bilance v starosti. Celotna vsebnost vode v telesu se s starostjo zmanjšuje, tako da predstavlja le približno 54 % celotne telesne teže, predvsem na račun znotrajcelične tekočine. To je najverjetneje posledica večjega deleža telesnih maščob. Raziskave niso pokazale sprememb v prostornini plazme ali krvi pri zdravem starostniku, zato so omenjene spremembe vedno posledica bolezni. V starosti se zmanjšata občutek za žejo in vnos tekočine, posledično se poveča osmolarnost plazme, izloča se več antidiuretski hormone (ADH), na kate-

rega pa se zbiralca zaradi zmanjšane tvorbe cAMP in medularne hipoosmolarnosti slabše odzovejo. K zmanjšanemu občutku žeje pripomorejo slabši okus, suha usta, spremembe kognitivnih funkcij in morda tudi zmanjšana senzitivnost osmoreceptorjev za regulacijo žeje. Sočasno z motenim občutkom žeje je spremenjen tudi odziv na hipovolemijo s strani baroreceptorjev in posledično izločanje ADH ter zmanjšane serumske vrednosti angiotenzina II kot generatorja žeje. Za stimulacijo žeje je torej potrebna hipovolemija ali hipotenzija težje stopnje. Okrnjena mobilnost je v starosti pogosto problem zaradi številnih pridruženih bolezni, slabšanja mišične moči, degenerativnih sprememb skeleta in drugih fizioloških strukturnih telesnih sprememb, kar povzroči zadrževanje vode v telesu. Zmanjšana glomerulna filtracija z manjšim izločanjem Na^+ s sečem je po navadi posledica zmanjšane srčnega iztisnega volumna in posledične renalne hipoperfuzije pri slabše pokretnih ljudeh.

Zaradi manjšega občutka žeje so starostniki nagnjeni k nastanku hipovolemije, še posebej, če so nepokretni in sami ne morejo do tekočine.

Urnvananje magnezija v starosti (Mg^{2+}).

To je glavni znotrajcelični divalentni kation, saj je v 99 % v znotrajceličnem prostoru. V bazalnih pogojih se ga 30–50 % absorbira v tankem črevesu, v pogojih pomanjkanja magnezija pa celo do 80 %. Intestinalna absorpcija magnezija je odvisna tudi od 1,25-dihidroksi vitamina D. Pri starejših pogosto ugotovimo pomanjkanje vitamina D zaradi manjšega izpostavljanja soncu in podhranjenosti, posledično pa je prisotna tudi manjša absorpcija magnezija iz črevesa. 20 % serumskega Mg^{2+} je vezanega na albumin, ki ne prehaja v glomerularni filtrat, zato se ga le 3 % izloči s sečem. Presnova Mg^{2+} je opisana v posebnem poglavju. Njegovo ledvično izločanje je določeno s hitrostjo filtracije in tubulne reabsorbcije, medtem ko je tubulna sekrecija zanemarljiva. Izločanje Mg^{2+} s sečem povečajo natriureza, osmolarno breme in presnovna acidoza. V starosti v

fizioloških pogojih se izločanje magnezija s sečem ne razlikuje od mlajše populacije. Pozorni moramo biti v primeru volumnske obremenitve, saj takrat lahko starejši s sečem izločajo več magnezija in lahko nastane hipomagneziemija. Kot pri uravnavi drugih elektrolitov je ascendirajoči del Henleyjeve zanke v starosti pri uravnavanju Mg^{2+} manj učinkovit kot pri mlajši populaciji. V starosti je razlog za hipomagneziemijo torej podhranjenost, izgube prek gastrointestinalnega trakta (npr. malabsorpcija), izgube s sečem (npr. zaradi diuretikov, oliurična faza akutne ledvične okvare, postobstruktivna diureza) in znotrajcelični prehod (npr. sindrom lačnih kosti). Tudi velike koncentracije ioniziranega Ca^{2+} lahko prek ascendirajočega dela Henleyjeve zanke stimulirajo izločanje magnezija s sečem. Hipomagneziemija lahko povzroči tahikardne motnje srčnega ritma, potencira kardiotsičnost digoksina ali sproža znake nevromuskularne iritabilnosti. V primeru hipomagneziemije moramo pomisliti tudi na hipokalcemijo ali hipokaliemijo. Do hiperparatiroidizma pride med drugim tudi pri starostnikih s slabšim ledvičnim delovanjem (oGF pod 20 ml/min) in prevelikim vnosom magnezija (npr. anatacidi).

Uravnavanje fosfata v starosti. Približno 1 % vsega fosfata se nahaja zunaj celic. Metabolizem fosfata poteka prek ledvic in intestinalnega epitelija in je opisan v posebnem poglavju. V starosti ni razlike v serumski koncentraciji fosfata ali frakcijski ekskreciji s sečem. Hiperfosfatemijo lahko zasledimo pri paraproteinemiji, hiperlipidemiji, hiperbilirubinemiji, predvsem pa pri povečanem vnosu v primeru hujše okrnjenega ledvičnega delovanja (GF pod 25 ml/min). Večina kliničnih prezentacij hiperfosfatemije je posledica sočasne hipokalcemije. Hipofosfatemija lahko nastane v sklopu hiperparatiroidizma kot posledica hiperfosfaturije, lahko pa tudi v primeru povečane diureze iz kateregakoli drugega vzroka ali podhranjenosti, ki v starosti ni redka.

Uravnavanje kalcija (Ca^{2+}) v starosti. 99 % telesnega kalcija najdemo v kosteh in zobeh, le 1 % ga najdemo v plazmi in celicah, saj je ključen pri več pomembnih funkcijah in procesih v telesu. Pri njegovem metabolizmu sodeluje več organov,

predvsem pa kosti, prebavni trakt in ledvice. Presnova Ca^{2+} je opisana v posebnem poglavju. Ledvice starostnika v povsem fizioloških pogojih nimajo spremenjenega metabolizma Ca^{2+} , fosfata ali vitamina D v primerjavi z mlajšo populacijo. Najpogostejši vzroki hiperkalcemije v starosti so primarni hiperparatiroidizem, adrenalna insuficienca, hiperkalcemija, povezana z malignomi, kostne metastaze, multipli mielom, granulomatozna obolenja in nekatera zdravila.

Renin-angiotenzin-aldosteronski sistem in arterijska hipertenzija v procesu staranja

Arterijska hipertenzija je najpogostejša kronična bolezen, zaradi katere ljudje poiščejo zdravniško pomoč, in hkrati v veliki meri pripomore k najpogostejšim vzrokom smrti v razvitih državah. Pri geriatrični populaciji je arterijska hipertenzija pomemben dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni. Čeprav v starosti opazimo naraščanje krvnega tlaka, ne gre za fiziološki proces in je zvečan krvni tlak enako nevaren za starejše kot za mlajše ljudi. Definicija povečanega krvnega tlaka je pri starejših od 60 let, ki imajo KLB ali sladkorno bolezen ali oboje opredeljena kot sistolični krvni tlak, večji od 140 mmHg, in distolični tlak, večji od 90 mmHg, razen pri bolnikih s sladkorno boleznijo in kronično ledvično boleznijo, je ciljni krvni tlak do 140/85 mmHg. Staranje povzroči spremembe tako na kardiovaskularnem kot na renalnem sistemu. Kot posledica dolgoletne arterijske hipertenzije nastanejo hipertrofične spremembe srčne mišice in razvoj srčnega popuščanja z manjšim srčnim iztisom ter zmanjšano perfuzijo krvi skozi ledvice. Pri starejših je kardiovaskularno tveganje povezano s povečanim sistoličnim krvnim tlakom v centralni ascendntni aorti, ki bolj vpliva na iztis levega prekata kot simultano izmerjen krvni tlak na perifernih arterijah. V ledvicah zaradi povečanja perifernega upora (in tudi zmanjšanja podajnosti žil v starosti) nastane vazokonstrikcija in pozneje okluzija aferentne arteriole z izgubo glomerulov ter mehanična dilatacija neprizadetih nefronov zaradi redistribucije renalnega pretoka, ki dolgoročno lahko povzroči glomerularne poškodbe z vedno slabšo glomerulno filtracijo.

Omenjene spremembe ledvic spremlja tudi nepravilno uravnavanje bilance Na^+ .

Renin-angiotenzin-aldosteronski sistem (RAAS) je kaskada, pri kateri se angiotenzinogen s pomočjo renina cepi v angiotenzin I, ta pa s pomočjo angiotenzinske konvertaze (ACE) v angiotenzin II. Angiotenzin II poveča izločanje aldosterona iz nadledvične žleze in tubulno reabsorpcijo Na^+ ter tako pomembno vpliva na krvni tlak. RAAS postane v starosti manj učinkovit zaradi manjšega izločanja renina, angiotenzina II in manjše tvorbe aldosterona. Vendar se starostniki dobro odzovejo na zdravljenje z zaviralci ACE ali antagonisti receptorjev angiotenzina II (ARB), kar dokazuje, da je tudi v starosti RAAS vključen v mehanizem arterijske hipertenzije. Kljub zmanjšanim vrednostim renina, aldosterona in angiotenzina II v krvi je formacija angiotenzina II v ledvicah povečana in pripomore k od cirkulatornega sistema neodvisni uravnavi krvnega tlaka in nastanku starostnih sprememb ledvice.

Starostniki so včasih tudi občutljivi na sol, ki dodatno povzroča porast krvnega tlaka, saj se izloča manj natriuretičnih substanc (prostaglandin E_2 , dopamin), vendar omenjeno ne spremeni dejstva, da hkrati zaradi manjše glomerulne filtracije potrebujejo dlje časa za izločanje Na^+ ob preveliki obremenitvi s soljo. Pri zdravljenju arterijske hipertenzije starostnika najprej priporočamo omejitev soli na 4–6 g/dan, saj se antihipertenzivna pomembnost tega ukrepa z leti stopnjuje. Ovira za ta ukrep v starosti je navadno manjša gustativna senзитivnost s posledično večjim vnosom soli in uživanje manufakturno kuhane hrane, ki je navadno bogata s soljo. Pri čezmerno prehranjenih lahko kot konservativni ukrep zmanjšanja krvnega tlaka predlagamo tudi redukcijo telesne teže z zmerno telesno dejavnostjo vsak dan po vsaj 35 minut.

Pri uvedbi medikamentozne antihipertenzijske terapije pri starostniku moramo biti pozorni na njihovo klinično zapletenost zaradi številnih komorbidnosti, fizične oslabelosti in motenj kognitivnega statusa. Tendencia pri farmakološki obravnavi arterijske hipertenzije starostnika upošteva izogibanje nenadnim spremembam

krvnega tlaka, tudi zaradi pogosto pridružene ledvične okvare in okvar drugih organov. Zaradi zmanjšane aktivnosti baroreceptorjev lahko pogosteje zasledimo ortostatsko hipotenzijo, ob spremembah cerebralne autoregulacije pride ob zmanjšanju tlaka do cerebralne ishemije, zaradi zmanjšane znotrajžilne prostornine do hipovolemije in hipotenzije, ob diuretični terapiji je večja občutljivost za hipokaliemijo, ob polifarmaciji lahko pride do številnih interakcij med zdravili, zaradi pogosto pridruženo okrnjene ledvične in jetrne funkcije do akumulacije odmerkov zdravil ter poslabšanja drugih morebitnih pridruženih bolezni, kot so demenca, depresija, kronična obstruktivna pljučna bolezen in inkontinenca urina. Zato je pri starostnikih priporočljivo začeti s čim nižjim odmerkom antihipertenzijskega zdravila, počasi in previdno ter varno, s spremljanjem kliničnega učinka. Uporabne so kombinacije zaviralca ACE ali ARB z diuretikom, saj kompenzatorno aktivacijo RAAS ob uporabi diuretika lahko zavirata zaviralca ACE ali ARB, hkrati pa imata nasproten učinek na metabolizem K^+ . Uporabne so tudi kombinacije zaviralca ACE in kalcijevega antagonist ter bisoprolola in hidroklorotiazida. Uporaba zaviralca ACE poleg zmanjšanja krvnega tlaka (in zmanjšanja zapletov, povezanih z arterijsko hipertenzijo) dokazano zmanjša starostne kardiovaskularne in renalne spremembe (ščiti pred oksidativnim stresom s povečanjem števila in funkcije mitohondrijev), hrati pa naj bi vplivala tudi na izboljšanje kognitivne funkcije (dokazano na živalih). V ledvicah zmanjša mezangijsko ekspanzijo, upočasni proces glomeruloskleroze s starostno izgubo glomerulov (zmanjša intraglomerularni tlak s spremembo rezistence eferentne arteriole), zmanjša proteinurijo ter albuminurijo ter prek zmanjšanja vnetnih mediatorjev zmanjša vpliv lokalno proizvedenega angiotenzina II na nastanek tubulointersticijske fibroze. Za tip antihipertenzijskega zdravila se vedno odločimo individualno. Pri starejših od 75 let so zaradi možnega zmanjšanja oGF in hiperkaliemije po uvedbi zaviralca ACE varnejši kalcijevi antagonisti in diuretiki.

S staranjem se sočasno z zmanjševanjem glomerulne filtracije zmanjšuje tudi koncentrijska sposobnost ledvic. Zaradi skleroze glomerulov, žilja in tubulointersticijske fibroze zato se velikost ledvic zmanjša.

POSEBNOSTI BOLEZNI SEČIL V STAROSTI

Akutna ledvična okvara

Definicija akutne ledvične okvare (ALO) je enaka ne glede na starost. Podatki kažejo, da so že manjše akutne spremembe v zvečanju koncentracije serumskega kreatinina povezane z večjo umrljivostjo bolnikov, kar je pri obravnavi starostnika z ledvično okvaro zelo pomembno. Ledvice starejše populacije so občuljivejše na neugodne spremembe fiziološkega stanja telesa zaradi motene autoregulacije renalnega žilja, zmanjšanja ledvične rezerve (zmanjšanje števila glomerulov in glomerulnih kapilar) in motene bilance soli in vode. Starostniki imajo poleg tega zmanjšano sposobnost za presnovo zdravil in so izpostavljeni polifarmaciji z možnostjo napak pri jemanju zdravil zaradi kognitivnega upada in slabšanja vida ter sluha, pogosteje potrebujejo operativne posege, zaradi slabega imunskega sistema so bolj izpostavljeni okužbam, hipovolemiji zaradi okoljskih dejavnikov tveganja (poletna vročina ...) in imajo pogosteje sistemske bolezni, kot sta arterijska hipertenzija in sladkorna bolezen.

Najpogostejši vzrok ALO pri starejših je prerenalni. Autoregulatorni mehanizmi krvnega pretoka skozi ledvice in glomerulna filtracija so pri starejših spremenjeni, dodatno pa nanje vplivajo v starosti pogosto predpisana zdravila: nesteroidni antirevmatiki, zaviralci ACE, ARB, antagonisti aldosterona. Prerenalna etiologija ALO lahko pri geriatrični populaciji hitreje vodi v akutno tubulno nekrozo s počasnim okrevanjem in morda tudi potrebo po nadomestnem dializnem zdravljenju. Ledvični tubuli so namreč občutljivejši na ishemične spremembe zaradi zmanjšane obrambe proti oksidativnemu stresu in nagnjenosti k vazokonstrikciji ledvičnega žilja

(pomanjkanje vazodilatatorjev in prevlada vazokonstriktorjev) in posledično tudi večje toksičnosti zdravil.

Med vzroki prerenalne ALO je najpogostejše vodno ali elektrolitsko neravnovesje, saj po nekaterih podatkih prizadene 1 % hospitaliziranih starostnikov in je vzrok za 25 % geriatričnih sprejemov. Najpogostejše pride do dehidracije zaradi hipodipsije, gastrointestinalnih izgub, vročinskih napadov, visoko povišane telesne temperature in izgube vode prek ledvic zaradi diuretične terapije ali glukozurije. V to skupino lahko uvrstimo tudi geriatrične bolnike s sepsom (lahko tudi z že prisotno multiorgansko odpovedjo na enoti intenzivne terapije), hudo krvavitvijo, srčnim popuščanjem, jetrno cirozo in hemodinamskim vplivom farmakološke terapije.

Med pogostimi prerenalnimi vzroki za poslabšanje ledvičnega delovanja je tudi akutno in kronično srčno popuščanje oziroma kardiorenalni sindrom, ki je opisan v posebnem poglavju.

Neredko se ledvično delovanje poslabša zaradi jemanja nesteroidnih antirevmatikov, ker zavrejo sintezo prostaglandina, kar povzroči vazokonstrikcijo ledvičnega žilja in hemodinamsko akutno ledvično odpoved. Zanj je značilen nastanek oteklina zaradi zadrževanja Na^+ in vode s poslabšanjem srčnega popuščanja, v laboratorijskih izvidih pa poleg zmanjšanja GF najdemo še hiponatremijo in hiperkaliemijo. Če nesteroidni antirevmatiki povzročijo tudi akutni intersticijski nefritis z glomerulonefritisom z minimalnimi spremembami ali membransko nefropatijo (z nefrotskim sindromom), je v seču prisotna tudi nefrotska proteinurija z levkociturijo, v krvi pa hipoalbuminemija in hiperholesterolemija.

Intrinzična ledvična ALO je najpogostejše ishemična ali nefrotoksična zaradi prejemanja aminoglikozidov in kontrastnih sredstev. Pogosta je tudi prizadetost ledvic v sklopu sistemskega ANCA vaskulitisa. Možni vzroki so tudi akutni intersticijski nefritis po zdravlilih (alopurinol, nesteroidni antirevmatiki) in intratubulna obstrukcija zaradi depozicije snovi (npr. rabdomioliza, čepna nefropatija). V starosti sta pogostejši ishemična in ateroembolična bolezen ledvic, ki sta opisani v posebnem poglavju.

Porenalno ALO v geriatrični populaciji najpogostejše predstavlja obstrukcija na nivoju spodnjih in zgornjih sečil (hipertrofija prostate, karcinom prostate, pelvični malignomi, uretralna obstrukcija, po obsevanju trebuha zaradi malignoma rodil ali prebavil ipd.). Nanjo pomislimo pri motnjah v odvajanju seča, ki se kaže s tanjšim curkom, ki lahko prekinja, občutkom nepopolno izpraznjenega mehurja in pri nepojasneni inkontinenci. Količino rezidualnega seča lahko ocenimo s pomočjo UZ preiskave ali z vstavitvijo urinskega katetra po mikciji.

Najpogostejši vzroki akutne prerenalne ledvične okvare so pri starostnikih premajhen vnos tekočine, gastrointestinalna izguba tekočine, zvišana telesna temperatura ob okužbah in diuretična terapija.

Klinična slika. Pri starejših je lahko prvi znak ALO atipičen, kot npr.: izguba apetita, splošna oslabeleost, slabša mobilnost, zmedenost, okužba sečil. Anamnestični podatki so pogosto kaotični, s poudarkom na trenutno klinično nepomembnih dejstvih in zdravniških pregledih izpred vrsto let. Zato nam je v veliko pomoč pri obravnavi starostnika lahko heteroanamneza. Tudi pri kliničnem pregledu pogosto naletimo na ovire. Ocena volumnskega statusa, kot so suha usta in koža, ortostatska hipotenzija in zmanjšan turgor kože, je pogosto nepravilna in neznačilna. Eдеми pri nepokretnem bolniku niso nujno posledica tekočinske preobremenitve, kakor tudi odsotnost žeje ni nujno posledica hipovolemije. Med najbolj zanesljivimi znaki določanja volemije pri starejših je vlažnost pazduh. Znaki uremije so pri starostniku prav tako lahko zabrisani v sliko splošne oslabelosti. Prisotnosti uremije pa pri starejšem bolniku ne smemo ovreči na osnovi ne tako povečane serumske vrednosti sečnine in kreatinina, saj starejši zaradi zmanjšane vnosa beljakovin tvorijo manj sečnine, imajo tudi zmanjšano tubulno reabsorpcijo in manjšo mišično maso.

Za preprečevanje oziroma za boljši nadzor nad pojavom akutne ishemične in toksične ledvične okvare starostnika se je pomembno izogniti de-

hidraciji pred aplikacijo kontrastnega sredstva v sklopu diagnostičnih preiskav in pred operativnimi posegi, nefrotoksičnim substancam oziroma nesteroidnim antirevmatikom in polifarmaciji. Boljše je predpisovanje zdravil v manjših odmerkih, ki jih je treba prilagoditi ledvičnemu delovanju ter pred uvedbo potencialno toksičnih zdravil in po njej spremljati ledvično delovanje.

Zdravljenje. Zdravljenje ALO je simptomatsko, ukrepi pa enaki kot pri drugih, mlajših bolnikih. Upoštevati pa je treba zgoraj naštetih značilnosti starejše populacije, predvsem pri uravnavanju volumnskega statusa. Hipovolemijo moramo zaradi rigidnosti srčnih votlin in žilja ter zmanjšane glomerulne filtracije popravljati previdno, upoštevajoč možnost prehitre korekcije z nastankom pljučnega edema. Indikacije za dializno zdravljenje so enake ne glede na starost, odločitev o načinu nadomestnega dializnega zdravljenja pa vedno individualna z upoštevanjem bolnikovih želja in njegovega splošnega zdravstvenega stanja.

Zaradi reverzibilnosti nekaterih vzrokov akutne ledvične okvare sama starost ni kontraindikacija za ledvično biopsijo in ne predstavlja večjega tveganja za njene zaplete. V 80–95 % lahko pridobimo adekvatne vzorce, vendar pa je zaradi starostnih sprememb ledvic interpretacija vzorcev nekoliko zahtevnejša. Najpogostejše indikacije za ledvično biopsijo pri starejših so nefrotski sindrom, sum na sistemski vaskulitis in neopredeljena akutna ledvična okvara.

Zdravljenje akutne ledvične okvare pri starostnikih je simptomatsko in etiološko, tako kot pri mlajših ljudeh. Za izvedbo ledvične biopsije starost ni kontraindikacija.

Glomerulonefritis

Nepričakovano hitro zmanjševanje glomerulne filtracije pri starostniku in proliferativen urinski sediment (proteinurija z eritrociturijo in cilindurijo) so tiste najdbe, ki nas usmerijo v diagnostiko glomerulonefritisa, saj govorijo za aktivno glomerulno bolezen in predstavljajo indikacijo za ledvično biopsijo. Zdravi starostniki z

oGF pod 60 ml/min/1,73 m² namreč večinoma nimajo proteinurije, še manj pa eritrociturije (seveda pod pogojem, da je vzorec seča odvzet pravilno). Najpogostejša glomerulna bolezen, ki lahko poteka kot ALO, hitro napredujoči glomerulonefritis ali redkeje kot kronični nefritični sindrom, je v starosti imunsko borni glomerulonefritis v sklopu ANCA vaskulitisa. Najpogostejši vzrok nefrotskega sindroma, ki se ga v klinični praksi pogosto zamenjuje s srčnim popuščanjem, ker se ne opravi preiskav seča, je membranski glomerulonefritis, ki je običajno sekundaren ob maligni bolezni, kronični okužbi, sistemski bolezni ali jemanju zdravil (npr. nesterooidnih antirevmatikov, zlata ipd.); tudi pojavnost glomerulonefritisa z minimalnimi spremembami je v starosti večja kot pri mlajših. Pogosta vzroka nefrotskega sindroma sta tudi amiloidoza in plazmocitoma, med drugimi glomerulopatijami pa tudi membranoproliferacijski glomerulonefritis in zaradi večjega števila okužb pri starostnikih poinfekcijski glomerulonefritis. Zdravljenje je enako kot pri mlajših bolnikih in je opisano v drugih poglavjih, moramo pa vedeti, da je imunosupresivno zdravljenje (npr. pri vaskulitisu) za starostnika potencialno nevarnejše in lahko celo 5,3-krat bolj ogrozi njegovo življenje v primerjavi z mlajšo populacijo, predvsem zaradi okužb. Odmerke imunosupresivnih zdravil zato pri starosti nad 70 let pogosto zmanjšamo.

Najpogostejši vzrok glomerulonefritisa pri starostnikih je prizadetost ledvic v sklopu sistemskega ANCA vaskulitisa.

Okužbe sečil

S starostjo nastajajo v sečilih hormonske in druge spremembe, zaradi katerih so starostniki dovzetnejši za okužbe sečil. Pri starostnikih je praviloma prisotna bakteriurija, ki ji je lahko pridružena tudi levkociturija, čeprav simptomov okužbe sečil pri tem ni. Kot vzroke za bakteriurijo navajajo telesno oslabelost, demenco, inkontinenco za seč, inkontinenco za blato, nevrogeni mehur in vstavljeni trajni urinski kateter. Ker zdravljenje takšne bakteriurije pri starostnikih ne zmanjša incidence simptomatskih

okužb sečil, temveč celo povzroči več okužb z odpornimi povzročitelji, zdravljenja bakteriurije ne priporočamo in je tudi aktivno ne iščemo. Preiskave seča opravimo zato samo pri asimptomatskih bolnikih in pri tistih, ki imajo sečne kamne in se pripravljajo na operacijo ali na cistoskopijo. Pri teh bolnikih napravimo preiskavo seča in urinokulturo z antibiogramom in pred posegom apliciramo odmerek ustreznega kemoterapevtika.

Po zdravljenju simptomatske okužbe sečil je zgodnja rekurenca bakteriurije pri starostnikih pravilo, pojavi se že po 4–6 tednih pri kar 50–70 % zdravljenih starostnikov. Kontrolni odvzem seča in urinokulture po zdravljenju okužbe sečil pri starostnikih zato ni indiciran.

Večina starostnikov ima bakteriurijo (in levkociturijo), ki je asimptomatska, zato je ne iščemo in ne zdravimo.

Obstrukcija in inkontinenca

Obstrukcija je v starosti pogosta in nastane predvsem pri starejših moških zaradi hiperplazije in karcinoma prostate, pri ženskah pa zaradi ginekoloških operacij ali malignomov ter po obsevanju trebuha. Nanjo pomislimo pri motnjah v odvajanju seča, ki se kaže s tanjšim curkom, ki lahko prekinja, občutkom nepopolno izpraznjenega mehurja, pri nepojasnjeni inkontinenci (prelivna inkontinenca), oliguriji ali anuriji in novonastali »oteklini« trebuha. Klinično je nad simfizo tipna rezistenca (povečan sečni mehur). Enaki simptomi nastanejo tudi pri zamašitvi trajno vstavljenega urinskega katetra. Količino rezidualnega seča in stopnjo obstrukcije lahko ocenimo s pomočjo UZ preiskave ali z vstavitvijo urinskega katetra neposredno po mikciji. Vedno določimo serumsko koncentracijo kreatinina in K⁺, saj sta posledici obstrukcije akutna ledvična okvara in v primeru zapore toka seča hiperkaliemija. Obstrukcijo akutno razrešimo z vstavitvijo urinskega katetra, moramo pa vedeti, da se zaradi dolgotrajne obstrukcije sčasoma zadebeli tudi stena sečnega mehurja, kar povzroči supravvezikalno obstrukcijo, ki se ne razreši po

vstavitvi urinskega katetra. V tem primeru je za razrešitev obstrukcije potrebna vstavev perkutanih nefrostom ali notranjih opornic. Obstruktivne motnje uriniranja so opisane v posebnem poglavju.

Inkontinenca

S staranjem pride v sečilih do različnih sprememb, ki se odražajo z neprijetnimi težavami, kot so nehotno uhajanje seča, kar izrazito vpliva na kakovost življenja starostnika in njegovo psihično počutje. Sečni mehur se s starostjo zmanjša, s tem pa tudi njegova kapaciteta, kar povzroči pogost poziv na uriniranje. Detruzorske mišice oslabijo in se stanjšajo, zato nastane inkontinenca. Kontraktilnost mehurja se zmanjša, kar vodi k nastanku zastanka seča, ki običajno znaša 50–100 ml, zato se lahko pogostejše pojavljajo okužbe, še posebno pri ženskah. Zaradi zmanjšane koncentracijske sposobnosti ledvic, starostne spremembe pri izločanju antidiuretičnega hormona in atrijskega natriuretičnega hormona, prisotnega srčnega popuščanja ali kronične ledvične bolezni ter starostne nespečnosti nokturija še poslabša stanje.

Najpogostejša motnja pri starostnikih je čezmerna aktivnost detruzorja, ki se kaže z nujnim pozivom na uriniranje, še preden starostnik prispe do stranišča, pa mu »uide« nekaj seča. Vzrok za to so nehotene kontrakcije sečnega mehurja, ki jih ni možno nadzirati. Takšne motnje uriniranja se pojavijo tudi po boleznih, kjer je motena centralna inhibicija uriniranja ali je povečana aferentna stimulacija iz sečnega mehurja, npr. pri možganski kapi, demenci, parkinsonovi bolezni, multipli sklerozi in po poškodbah. Pri vseh teh bolnikih je zastanek seča majhen (pod 50 ml), medtem ko je pri stanjih s sočasno moteno kontraktilnostjo (moški s povečano prostato, diabetična nevropatija, stenoza spinalnega kanal) zastanek več kot 100 ml.

Pri pomenopavzalnih ženskah je najpogostejša motnja stresna inkontinenca, ki je najpogostejše posledica poškodbe internega sfinktra zaradi ohlapnih medeničnih mišic po porodih ali uroloških posegih. Kaže se kot nehotno uhajanje seča pri povečanem intraabdominalnem tlaku, npr. kašlju, kihanju, smenjanju, priklanjanju, dviganju

bremen ali telesni dejavnosti. Stresno inkontinenca lahko povzročajo tudi antagonisti alfa-adrenergičnih receptorjev.

Za prelivno inkontinenca sta značilna nepopolna mikcija in občutek nepopolno izpraznjenega sečnega mehurja in je posledica zapore toka seča (hiperplazija ali karcinom prostate, hud prolaps maternice) ali motnje v kontrakciji mehurja (diabetična ali alkoholna nevropatija, poškodba hrbtenice, jemanje antiholinergičnih zdravil: nevroleptikov, narkotikov, nekaterih tricikličnih antidepressivov, mišičnih relaksantov).

Z izrazom funkcionalna inkontinenca opišemo stanje, povezano z upadom kognitivne funkcije, ki ji je lahko pridružena tudi motnja v pokretnosti, zaradi česar oseba potrebuje pomoč. O tem lahko govorimo šele, če smo izključili vse druge vzroke inkontinence.

Pri obravnavi opredelimo vrsto inkontinence in izključimo morebitna bolezenska stanja v sečilih. Preverimo tudi, kakšna zdravila starostnik prejema, vpliv drugih bolezni na opisano motnjo uriniranja in ocenimo njegovo mentalno in telesno sposobnost. V anamnezi je pomembno vedeti, kakšne so njegove navade glede vnosa tekočine, uriniranja, odvajanja blata, kako skrbi zase in v kakšnih razmerah živi. Po potrebi opravimo dodatne preiskave in starostnika po potrebi napotimo k urologu.

Zdravljenje inkontinence je odvisno od vzroka, ki ga opredeli urolog. Zdravljenje vključuje vedenjsko terapijo s spremembo navad pri odvajanju seča, vaje za krepitev pelvičnih mišic pri stresni inkontinenci in vaje za sečni mehur v kombinaciji z antiholinergiki pri urgentni inkontinenci, kar je lahko zelo učinkovito. Učinkovita so lahko tudi zdravila za preprečevanje spazmov in adrenergični agonisti alfa. Včasih pomaga kirurški poseg. V pomoč pri zagotavljanju osebne higiene so tudi številni higienski pripomočki.

Urinska inkontinenca je pogosta pri starostnikih in močno poslabša kakovost življenja, še posebno, ker le redki starostniki poiščejo zdravniško pomoč.

Kronična ledvična bolezen

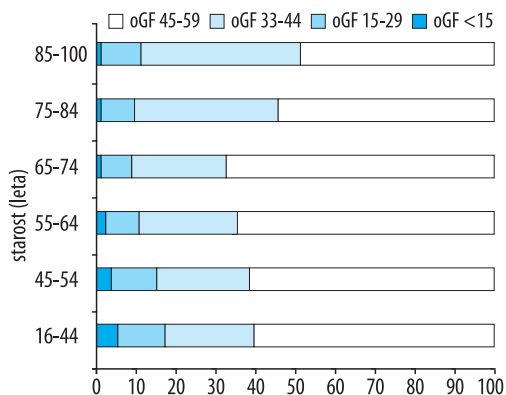
Kronična ledvična bolezen (KLB) je opredeljena kot zmanjšanje ocenjene glomerulne filtracije na manj kot < 60 mL/min in/ali prisotnost ledvične okvare s proteinurijo ali albuminurijo, ledvično eritrociturijo ali morfološki spremembami ledvic, če spremembe trajajo vsaj 3 mesece. V Evropi je KLB pri starejših od 75 let v primerjavi s starimi od 20–39 let kar 7-krat pogostejša, v primerjavi s starimi od 40–59 let pa 2-krat.

Etiologija

Večina starostnikov ima zaradi starostnih sprememb KLB stopnje 3 brez proteinurije ali albuminurije, zato ni za pričakovati hitrega slabšanja ledvičnega delovanja (slika 1). Med najpogostejšimi vzroki za zmanjšanje glomerulne filtracije in nastanek KLB so pri starostnikih stanja, povezana z boleznimi sodobnega sveta:

- sladkorna bolezen: pri sladkorni bolezni tipa 2 je KLB največkrat posledica več vzrokov, ki so poleg sladkorne bolezni še kajenje, debelost, hipertenzivna in ishemična bolezen ledvic; proteinurija je lahko tudi nefrotska ali pa se pojavi celo nefrotski sindrom;
- arterijska hipertenzija: s starostjo se povečuje možnost nastanka renovaskularne arterijske hipertenzije, ki je posledica ateroskleroze. Zdravljenje je medikamentozno, saj se invazivni postopki z dilatacijo in vstavitvijo opornic niso izkazali za boljše, število zapletov pa je bilo večje;
- aterosklerotična srčno-žilna bolezen: privede lahko do ishemične bolezni in povzroči kronično ledvično hipoperfuzijo; v primeru invazivnih preiskav pri starostnikih z aterosklerozo pogosteje nastanejo holesterolni embolizmi, pri katerih se postopoma in progresivno poslabšuje ledvično delovanje. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem se razvije kardiorenalni sindrom z ledvično hipoperfuzijo.

Za vse te bolezni je značilna zmanjšana glomerulna filtracija in prisotnost blage proteinurije brez eritrociturije, z značilnim kliničnim potekom in UZ videzom ledvic, na osnovi česar lahko v odsotnosti suma na druge bolezni postavimo di-



Slika 1. Ocena glomerulne filtracije (oGF) pri starostnikih različne starosti. Največ starostnikov ima kronično ledvično bolezen stopnje 3, ki praviloma ne napreduje. Z višjimi stopnjami KLB se število bolnikov zmanjšuje (povzeto po: O Hare AM. J Am Soc Nephrol 2007).

agnozo diabetične, hipertenzivne ali ishemične bolezni ledvic (tabela 1). Najpogostejši dejavniki tveganja za nadaljnje slabšanje ledvičnega delovanja pri starostnikih so: prav sladkorna bolezen in arterijska hipertenzija, predvsem sistolična, proteinurija in oGF, < 30 mL/min/1,73 m².

Najpogostejši vzroki KLB v starosti so sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija in aterosklerotična srčno-žilna bolezen.

Zdravljenje

Zdravljenje je podobno kot pri mlajših ljudeh in je natančno opisano v poglavju o neimunološkem zdravljenju KLB in pri opisu posameznih ledvičnih bolezni.

Neproproteinurična KLB je pri starostnikih najpogostejša. Za upočasnitev napredovanja KLB je ključna ureditev krvnega tlaka, glikemije pri sladkorni bolezni, hiperlipidemije in v primeru proteinurije zmanjšanje na čim manjšo vrednost (pod 0,3 g dnevno).

V primeru arterijske hipertenzije ali proteinurije se tako kot pri mlajših bolnikih najprej odločimo za zdravljenje z zaviralci ACE ali ARB. Zaviralci ACE in ARB lahko poslabšajo KLB, saj imajo starostniki pogostejše okvaro ledvične mi-

Tabela 1. Značilnosti diabetične, hipertenzivne in ishemične bolezni ledvic, na osnovi katerih lahko postavimo diagnozo.

diabetična ledvična bolezen	
klinične značilnosti tip 1	- značilen potek je albuminurija s prehodom v proteinurijo, zmanjšanje oGF in arterijska hipertenzija
	tip 2 - ni značilnega poteka - kombinacija sladkorne bolezni, arterijske hipertenzije, ateroskleroze, kajenja, debelosti
glomerulna filtracija in proteinurija	tip 1 in 2 - proteinurija, tudi nefrotska - možen je nefrotski sindrom
	tip 2 - pri tretjini samo izolirano zmanjšanje oGF brez proteinurije ali albuminurije
UZ ledvic	- normalno velike ledvice (!) - hiperehogenost parenhima pri sočasni arterijski hipertenziji
dodatne značilnosti	- diabetična retinopatija in nevropatija
hipertenzivna ledvična bolezen	
klinične značilnosti	- trajanje arterijske hipertenzije > 10 let - prizadetost tarčnih organov: hipertenzivna retinopatija, hipertenzivna okvara srca
oGF in proteinurija	- počasno zmanjševanje oGF - proteinurija < 0,5–1,0 g/dan
UZ ledvic	- normalni do simetrično zmanjšani ledvici - hiperehogen parenhim, povečan rezistenčni indeks
ishemična bolezen ledvic	
klinične značilnosti	- sistemska ateroskleroza, kajenje, sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija - poslabšanje funkcije po uvedbi ACE-zaviralca ali sartana, nenadni pljučni edem brez vzroka (renovaskularna hipertenzija)
oGF in proteinurija	- progresivno zmanjševanje oGF - proteinurija < 0,5–1 g/dan
UZ ledvic	- asimetrija v velikosti ledvic, zmanjšani ledvici, - hiperehogen parenhim - povečan rezistenčni indeks ali znižan pri hemodinamsko pomembni stenozi

Okrajšave: oGF – ocena glomerulne filtracije po enačbi MDRD, ACE – angiotenzinska konvertaza, UZ – ultrazvočna preiskava

krocirkulacije. Po uvedbi teh zdravil zato po 1 tednu ponovno določimo serumsko koncentracijo kreatinina in K^+ . Če ugotovimo porast serumske koncentracije kreatinina, ki je manjši od 25 %, in če ni hiperkaliemije, z zdravljenjem nadaljujemo, hkrati pa preverimo, ali morda ni drugih dejavnikov za poslabšanje ledvičnega delovanja, kot so npr. jemanje nesteroidnih anti-

revmatikov (ki jih ukinemo), bruhanje, driska, okužba, hipovolemija, srčno popuščanje, ki jih poskušamo odpraviti. V primeru nagnjenosti k hiperkaliemiji svetujemo ustrezno dieto in zaviralce ACE ali ARB kombiniramo z diuretiki, paziti pa moramo tudi na popravo presnovne acidoze ali hiperglikemije, ki lahko poslabšata hiperkaliemijo. Izvide znova kontroliramo čez 1 te-

den. Če se ob kontroli ledvično delovanje še slabša ali vztraja hiperkalemija, ta zdravila ukinemo in jih ne uvajamo več. Za dober nadzor krvnega tlaka je pogosto potrebno večkratno antihipertenzijsko zdravljenje, ki ga med seboj kombiniramo glede na sočasne druge bolezni.

Starostniki imajo pogostejše okvaro ledvične mikrocirkulacije, zato 1 teden po uvedbi zdravil, ki vplivajo na reninsko-angiotenzinski sistem, preverimo serumsko koncentracijo kreatinina in K^+ .

Pri starostnikih smo z zmanjševanjem krvnega tlaka previdni, saj imajo pogoste ortostatske hipotenzije. Pomisliti moramo tudi na sočasno prisotno okluzijo karotidnih arterij, ki lahko ob prevelikem zmanjšanju krvnega tlaka povzroči cerebralno ishemijo. Pri starostnikih, mlajših od 80 let, priporočajo zmanjšanje sistoličnega krvnega tlaka na 150–140 mmHg, enako pri starejših od 80 let, če so v dobri telesni in psihični kondiciji, pri drugih se odločamo glede na pridružene bolezni in tveganja za morebitne zaplete. Optimalne vrednosti diastoličnega krvnega tlaka so do 90 mmHg, razen pri starostnikih s sladkorno boleznijo, kjer je priporočena vrednost do 85 mmHg.

Pri starostnikih, mlajših od 80 let, in tistih, ki so starejši od 80 let in v dobri kondiciji, priporočajo zmanjšanje sistoličnega krvnega tlaka na 150–140 mmHg.

Za starostnike je izjemnega pomena ugotovitev, da se za vsako zmanjšanje GF za 5 ml/min/1,73 m² kar za 11 % poveča tveganje za smrt zaradi srčno-žilnih zapletov. Večina starostnikov s KLB zato ne dočaka nastanka KOL in je zato pri njih še toliko bolj ključna preventiva srčno-žilnih bolezni.

Starostnike s KLB najbolj ogrožajo zapleti zaradi srčno-žilnih bolezni, ki so pri njih bistveno pogostejši kot pri ljudeh brez KLB. Zato so ključnega pomeni ukrepi, ki zmanjšajo tveganje za srčno-žilne zaplete.

KLB je povezana s srčno-žilno boleznijo, pa tudi z upadom kognitivne sposobnost starostnikov in manjšo telesno zmogljivostjo, kar pripisujejo kroničnemu vnetnemu stanju. Z zmanjšanjem oGF se pri ženskah povečuje tudi tveganje za zlom kolka.

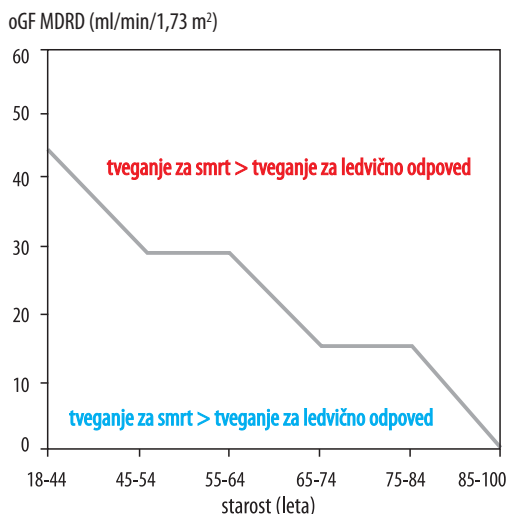
Napotitev k nefrologu

Glavni znani dejavniki, ki povečajo tveganje za nastanek ledvične odpovedi, so pri starostnikih:

- prisotnost sladkorne bolezni,
- sistolična arterijska hipertenzija,
- proteinurija ali albuminurija in
- oGF < 30 ml/min/1,73 m².

Ti bolniki zato potrebujejo večji nadzor v ambulantni družinskega zdravnika. Simptomatsko zdravljenje sladkorne bolezni, arterijske hipertenzije in ateroskleroze, ki so najpogostejši vzroki KLB pri starostnikih, se pri družinskem zdravniku ali nefrologu ne razlikuje (ureditev arterijske hipertenzije, sladkorne bolezni, zmanjšanje proteinurije, opustitev nefrotoksičnih zdravil, pozornost na morebitno obstrukcijo toka seča, prilagajanje odmerkov zdravil oGF), s pogostim pošiljanjem starostnika na specialistične preglede pa mu lahko povzročimo več težav kot koristi. Kriteriji za pošiljanje starostnikov s KLB k nefrologu namreč ne morejo biti enaki kot za mlajše ljudi, saj so starostniki posebna populacija s svojimi posebnimi značilnostmi. V primerjavi z mlajšimi bolniki z oGF, < 45 ml/min/1,73 m², se namreč pri starostnikih z enako oGF ledvično delovanje slabša dosti počasneje. Pri napotitvah k nefrologu je zato pomemben dejavnik ocena tveganja za nastanek končne odpovedi ledvic (KOL) glede na starost bolnika in oGF. Pri starejših od 85 let je namreč tveganje za nastanek KOL v primerjavi s tveganjem za smrt izjemno majhno, pri starostnikih, starih od 65 do 85 let, je tveganje za nastanek KOL večje od tveganja za smrt le v primeru, če je njihova oGF ≤ 15 ml/min/1,73 m² (slika 2).

Tista stanja, kjer je pri starostniku s KLB potrebna intervencija nefrologa, v literaturi in priporočilih niso posebej opredeljena, in od uvedbe nove klasifikacije KLB veljajo enaka priporočila kot za ostale bolnike. Posledica tega je, da je v svetu in pri nas veliko starostnikov zaradi slučaj-



Slika 2. Primerjava tveganja za nastanek KOL ali smrt glede na oGFR MDRD. Pri starejših od 85 let je tveganje za nastanek KOL v primerjavi s tveganjem za smrt izjemno majhno, pri starostnikih, starih od 65 do 85 let, pa je tveganje za nastanek KOL večje od tveganja za smrt le v primeru, če je njihova oGFR ≤ 15 ml/min/1,73 m² (povzeto po O Hare AM. J Am Soc Nephrol 2007).

no ugotovljene zmanjšane oGFR napotenih k nefrologu, ne da bi bilo potrebno v njihovi obravnavi karkoli spremeniti. Z leti smo vsi pridobili dragocene izkušnje, kdaj je napotitev smiselna. Na osnovi kliničnih izkušenj bi rekli, da so to stanja, kjer ugotovimo:

- ALO ali hitro slabšanje ledvičnega delovanja ne glede na oGFR,
- oGFR < 30 ml/min/1,73 m², ki se slabša ali je povezana s proteinurijo ali neurejeno arterijsko hipertenzijo ali sladkorno boleznijo,
- neurejen krvni tlak kljub večtirni terapiji in manj slani prehrani,
- sum na sistemski vaskulitis (v starosti je najpogostejši glomerulonefritis zaradi ANCA vaskulitisa),
- sočasno proteinurijo in eritrociturijo s sumom na glomerulonefritis,
- perzistentno proteinurijo, ki presega 1 g dnevno,
- nefrotski sindrom,
- presnovne zaplete zaradi prisotnosti KLB: renalna anemija (drugi vzroki za anemijo so izključeni), hiperfosfatemija, presnovna acidoza.

Pri starostnikih s hitrim slabšanjem ledvičnega delovanja ali novo odkrito KLB je vedno treba čim prej z UZ preiskavo izključiti obstrukcijo! Pri moških je ta najpogostejša posledica hiperplazije ali karcinoma prostate, pri ženskah pa malignoma v predelu rodir ali poobsevalne fibroze sečevodov. V primeru nejasnosti ali dvoma glede napotitve ali nadaljnje obravnave starostnika je najbolje, da se družinski zdravnik in nefrolog pred tem posvetujeta po telefonu ali e-pošti in dogovorita o nadaljnji obravnavi.

Pri napotitvah starostnikov s KLB k nefrologu je pomemben dejavnik ocena tveganja za nastanek KOL glede na starost bolnika in oGFR. Le redki starostniki namreč doživijo nastanek KOL, saj se ledvično delovanje slabša počasi in prej umrejo zaradi srčno-žilnih bolezni.

NADOMESTNO ZDRAVLJENJE KONČNE LEDVIČNE ODPOVEDI

Starostniki s KOL trenutno že predstavljajo največjo skupino ljudi na nadomestnem zdravljenju KOL. Mediana starosti novo vključenih bolnikov v nadomestno zdravljenje z dializo je bila v letu 2010 že 69 let. Absolutnih kontraindikacij za izvajanje nadomestnega zdravljenja pri starostniku ni, je pa za starostnika ključnega pomena, da mu zagotovimo kakovostno življenje.

Pri starejšem bolniku, ki potrebuje nadomestno zdravljenje KOL, moramo oceniti njegovo kakovost življenja, potencialno stopnjo umrljivosti, upoštevati njegove želje in socialno-ekonomski status. Glede na to so v razvitem svetu možne vse oblike nadomestnega zdravljenja: peritonealna dializa, hemodializa in presaditev ledvice. Poročano preživetje starostnikov je v povprečju relativno kratko: pri 80–84 starih ljudeh je opisano preživetje 16 mesecev, pri 85–89 let starih pa 1 leto. Tudi pri tem se starostniki razlikujejo in nekateri umrejo že v 6 mesecih po začetku dializnega zdravljenja, drugi pa živijo še več let. Ugotovili so, da je vzrok za to razliko v komorbidnosti: večjo smrtnost imajo tisti, ki so starejši od 65 let in imajo še dve ali več drugih sočasnih bolezni. Pri sicer zdravih starostnikih dializno zdra-

vljenje omogoča dobro kakovost življenja, pri tistih, ki imajo že v osnovi slabo kakovost življenja zaradi številnih sočasnih bolezni in so tudi fizično slabo pokretni, pa je izhod dializnega zdravljenja slab tako glede kakovosti življenja kot preživetja.

Peritonealna dializa. Do nedavne je bila ena od večjih omejitev za zdravljenje starostnikov s peritonealno dializo (PD) ta, da sami ali njihovi svojci niso bili sposobni izvajati PD na domu, čeprav je glede na način življenja v domačem okolju in dieto, pri kateri ni posebnih omejitev pri vnosu hranil in tekočine, ta za starostnike najprijaznejša. Z razvojem asistiranе PD v Sloveniji se je ta problem razrešil. Asistirana PD pomeni, da jo izvaja na domu starostnika osebje lokalne patronažne službe, pri starostnikih v domovih starejših občanov pa zdravstveno osebje. Bolniki prihajajo na kontrole 1-krat mesečno oziroma po potrebi pogostejše. PD je še posebno primerna za bolnike s hudim kroničnim srčnim popuščanjem in hipervolemijo, ki je neodzivna na terapijo, pa čeprav še ni prišlo do KOL. Na ta način se dobro kontrolira volumsko stanje bolnika in omili simptome. Izvajanje PD pri starejših od 70 let ne predstavlja večjega tveganja za pojav peritonitisa, vendar pa je težje potekajoč in ima večjo smrtnost. Možne so vse oblike PD, ki so opisane v posebnem poglavju o peritonealni dializi.

Hemodializa. Hemodializa je enakovreden način zdravljenja KOL pri starostnikih in omogoča enako preživetje. Pridobitev žilnega pristopa za začetek hemodialize je pri starejših zaradi ateroskleroze žil, pogostejše prisotnosti sladkorne bolezni z zapleti in srčnega popuščanja lahko težavno. Neugodna žilna kakovost lahko onemogoči konstrukcijo ali poveča tveganje za motnje v delovanju arterio-venske fistule in bolnika prepusti dologoročni uporabi katetrskega žilnega pristopa. Ta potrebuje skrb za svojo intaktnost in pri starejši ter polimorbidni populaciji predstavlja večje tveganje za katetrske dislokacije, za stenozе centralnih ven, okužbe in poveča število hospitalizacij. V času hemodialize se pri starostnikih večkrat pojavljajo arterijska hipotenzija, motnje srčnega ritma in stenokardije, ki so po-

sledica disfunkcije vegetativnega živčevja in spremljajočih srčnih bolezni. Več o hemodializnem zdravljenju je napisano v posebnem poglavju.

Presaditev ledvice. Odločitev za uvrstitev starejšega bolnika z napredovalo ledvično okvaro na seznam za presaditev ledvice zahteva individualen klinični pristop. V Sloveniji smo se leta 2010 priključili seniorskemu programu Evrotransplanta, v sklopu katerega se bolnikom, stari 65 let ali več, dodeljuje ledvice umrlih darovalcev, starih 65 let ali več. Takšen program je skrajšal čas čakanja starejših na presaditev ledvice in ne prizadene preživetja presajenih ledvic ter prejemnikov. Za transplantacijo ledvice ni uradno določene zgornje starostne meje, čeprav je biološka meja pri starosti 80 let. Neposredno po presaditvi je tako kot pri mlajših bolnikih smrtnost večja zaradi oboperativnih in srčno-žilnih zapletov. Dolgoročno preživetje starostnikov in presadka po transplantaciji ledvice je boljše od preživetja starostnikov na čakalni listi za presaditev ledvice. Starejši prejemniki imajo večjo smrtnost zaradi srčno-žilnih zapletov, trajanje začetne hospitalizacije je lahko daljše, akutnih zaprtitev presadka pa je manj. Po presaditvi je večje tveganje za okužbe in maligna obolenja zaradi imunosupresivne terapije.

Glavni namen nadomestnega zdravljenja končne odpovedi ledvic je ohranjanje ali izboljšanje kakovosti življenja starostnika. Tudi za starostnike so primerni vsi načini zdravljenja: presaditev ledvice, peritonealna dializa in hemodializa. Izbira zdravljenja mora biti individualna in pravočasna, prilagojena željam in zmožnostim bolnika, zato je zgodnja edukacija starostnika in svojcev pri tem ključnega pomena.

Nefrologija se je ob staranju populacije vedno bolj razvila tudi v obsežno geriatrično smer. Starost sicer poskušamo objektivizirati s številkami, vendar je kronološka meja vedno manj pomembna pri določanju aktivnosti in biološke starosti. Na obravnavo v nefrološko ambulantno je napotenih vedno več starejših bolnikov, tako zaradi vodenja kronične ledvične bolezni, kot za-

radi opredelitve etiologije ledvične bolezni. Kljub napredku medicinske vede in tehnologije pa je še vedno pri večini bolezni starostnikov ključno ohranjanje kakovosti življenja bolnikov.

PRIPOROČENA LITERATURA

Cheung M, Ponnusamy A, Anderton J. Management of acute renal failure in the elderly patient, a clinician's guide. *Drugs Aging* 2008; 25: 455-76.

Coca S.G. Acute kidney injury in elderly persons; *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 122–31.

Cohen J, Harrington J, Madias N. The aging kidney. *Kidney Int* 1998; 54: 2247–65.

Duarte D, Santos-Araujo C, Leite-Moreira AF. Hypertension and angiogenesis in the aging kidney: a review. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2011; 52: e93–102.

Elliott MJ, Tam-Tham H, Hemmelgarn BR. Age and treatment of kidney failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013; 22: 344–50.

O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2758–65.

Peters R, Beckett N, Poulter R et al. Kidney function in the very elderly with hypertension: data from the hypertension in the very elderly (HYVET) trial. *Age and Ageing* 2013; 42: 253–8.

Roderick P, Atkins R, Smeeth L et al. Detecting chronic kidney disease in older people. *Int Urol Nephrol* 2006; 38: 759–65.

Ronsberg F, Isles C, Simpson K et al. Renal replacement therapy in the over-80s. *Age and Ageing* 2005; 34: 148–52.

Stevens L, Viswanathan G. CKD and ESRD in the elderly: current prevalence, future projections, and clinical significance. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 293–301.

Van Pottelbergh G, Van Heden L, Mathei C et al. Methods to evaluate renal function in elderly patients: a systematic literature review *Age and Ageing* 2010; 39: 542–8.

what are the implications? *Age and Ageing* 2008; 37: 179–86.



AKUTNA LEDVIČNA OKVARA



AKUTNA OKVARA LEDVIC

Rafael Ponikvar

Ali lahko intenzivna rehidracija pomembno zmanjša incidenco akutne okvare ledvic?

Katero infuzijsko tekočino bi uporabili pri rehidraciji: 0,9 % NaCl, 5% albumine ali Ringer laktat?

Ali hiperhidracija lahko poveča diurezo in izboljša delovanje ledvic pri razviti akutni okvari ledvic?

Ali kontinuirne metode v primerjavi s hemodializo zmanjšajo smrtnost pri akutni okvari ledvic?

Ali se CVVH pri septični akutni okvari ledvic priporoča zaradi odstranjevanja citokinov?

Ali dopamin v ledvičnem odmerku vpliva na potek akutne okvare ledvic?

Ali hemodializa po rentgenski kontrastni preiskavi prepreči kontrastno nefropatijo?

Ali je pri akutni ledvični okvari v nosečnosti toksemiji indiciran porod oz. prekinitev nosečnosti?

Pri 70 kg težkem človeku steče skozi obe ledvici (0,4 % telesne teže) v mirovanju 1200 ml krvi v minuti (21 % minutnega volumna srca), dnevno okrog 1730 litrov krvi oz. 1000 litrov plazme, ki se filtrira v glomerulih. Nastane okrog 180 litrov primarnega filtrata, ki se praktično v celoti (v 99 %) v tubulih reabsorbira. Le majhen del pa se izloči kot seč (1–1,5 litra na dan). Ledvični tubuli so zelo obremenjeni z resorpcijo vode in elektrolitov in drugimi presnovnimi funkcijami, zaradi česar se ledvice uvrščajo med presovno najaktivnejše organe. Za opravljanje svojega dela porabijo veliko kisika in energije (srce 11, ledvice 6,8, možgani 3,7, jetra 2,2 ml/O₂/ min/100 g tkiva), zato je razumljiva velika ranljivost ledvic pri motnjah v prekrvljenosti (s posledično ishemijo) ali toksičnim delovanjem različnih endo- in eksotoksinov. Oboje namreč poseže v presovne procese ledvičnih celic (predvsem tubulnih), pri čemer je usodna zmanjšana oz. prekinjena tvorba energije v celici.

Normalno ledvično delovanje zagotavlja stalno sestavo in volumen telesnih tekočin, tako da v daljšem časovnem obdobju vzdržuje ničelno bilanco vode, elektrolitov in nekaterih endogenih snovi, ki nastajajo pri presnovi (npr. sečnine in kreatinina). Normalno ledvično delovanje opredeljujejo:

- glomerulna filtracija (GF): normalne vrednosti pri moških 120 ± 25 ml/min/1,73 m², pri ženskah 95 ± 20 ml/min/1,73 m²,
- koncentracijska sposobnost: sposobnost ledvic spreminjati osmolalnost seča, od 50 do 1200 mOsm/kg, in
- acidifikacijska sposobnost: sposobnost spreminjanja kislosti seča od pH 4,5 do pH 8.

DEFINICIJA IN KLASIFIKACIJA AKUTNE LEDVIČNE OKVARE

Akutna okvara ledvic (angl.: acute kidney injury – AKI) je sindrom hitrega (od nekaj ur do nekaj tednov) zmanjševanja ledvičnega delovanja zaradi zmanjševanja glomerulne filtracije, ki se kaže s povečevanjem serumske koncentracije sečnine in kreatinina. Izraz »akutna okvara ledvic« namesto »akutna odpoved ledvic«, je bil uveden pred nekaj leti in naj bi bolj subtilno zajel tudi blage akutne ledvične okvare, ki so, kar se je pokazalo v zadnjem času, napovednik slabšega izida zdravljenja osnovne bolezni, čeprav bolnik ni potreboval dialize.

Akutno okvaro ledvic zaradi posebnosti v diagnostiki in zdravljenju delimo v 3 skupine.

Akutna okvara ledvic zaradi ledvične hipoperfuzije. Sinonimi so prerenalna, prerenalna azotemija, funkcijska akutna okvara ledvic. Za-

jema 55–60 % bolnišničnih akutnih okvar ledvic.

Intrinzična akutna okvara ledvic zaradi poškodbe ledvičnega parenhima. Sinonimi so parenhimska akutna okvara ledvic, renalna azotemija. Zajema približno 35–40 % bolnišničnih akutnih ledvičnih okvar in obsega:

- akutno tubulno nekrozo (ATN) (akutna okvara ledvic v ožjem smislu, parenhimska akutna okvara ledvic) kot posledico akutne okvare tubulov zaradi ledvične ishemije ali delovanja nefrotoksičnih snovi. ATN zajema v skupini intrinzične akutne okvare ledvic 90 % primerov;
- boleznj majhnih ledvičnih žil (vaskulitisi) in/ali glomerulov (glomerulonefritis);
- akutne procese v tubulointersticiju;
- boleznj velikih ledvičnih žil (npr. tromboza ledvične arterije ali vene).

Porenalna akutna okvara ledvic zaradi akutne obstrukcije votlega sistema sečil. Sinonimi so obstruktivna akutna okvara ledvic, postrenalna azotemija. Zajema manj kot 5 % akutnih okvar ledvic.

Akutna ledvična okvara je lahko preledvična, intrinzična ledvična in poledvična.

Količina seča je pogosto zmanjšana na manj kot 400 ml/dan (oligurična akutna okvara ledvic), lahko pa je normalna, več kot 400 ml/dan (neoligurična akutna okvara ledvic). Diurezo, manjšo od 100 ml/dan, imenujemo anurija.

V preteklosti so akutno ledvično okvaro definirali s porastom serumske koncentracije sečnine za 3,3–6,6 mmol/l/dan oz. v katabolnih stanjih za 33 mmol/l/dan in kreatinina za 44–88 µmol/l/dan. Od leta 2004 se vse bolj uveljavlja in uporablja klasifikacija RIFLE. RIFLE je akronim za:

- »*risk*« – tveganje za okvaro, ki jo označuje povečanje serumske koncentracije kreatinina za 1,5-krat ali zmanjšanje GF za > 25 %, z diurezo < 0,5 ml/kg/h v 6 urah;
- »*injury*« – okvara, ki jo označuje povečanje serumske koncentracije kreatinina za 2-krat ali

zmanjšanje GF za > 50 %, z diurezo < 0,5 ml/kg/uro v 12 urah;

- »*failure*« – odpoved, ki jo označuje povečanje serumske koncentracije kreatinina za 3-krat oz. zmanjšanje GF za > 75 % ali serumska koncentracija kreatinina > 350 µmol/l, oz. porast serumske koncentracije kreatinina za > 44 µmol/dan, z diurezo < 0,3 ml/kg/uro v 24 urah ali anurijo, ki traja 12 ur;
- »*loss*« – izguba ledvične funkcije, ki traja več kot 4 tedne;
- »ESKD« (angl.: end stage kidney disease) – končna odpoved ledvic, ki traja več kot 3 mesece.

Klasifikacija RIFLE na eni strani zagotavlja primerljivost akutne ledvične okvare pri kliničnem raziskovanju, po drugi strani pa omogoča odkrivanje zgodnejših faz akutne ledvične okvare in nam pomaga pri zgodnejši uvedbi ustreznih preventivnih in terapevtskih ukrepov.

V letu 2012 so mednarodna priporočila KDIGO in tudi ERBP uveljavila novo klasifikacijo akutne ledvične okvare, ki je opredeljena kot:

- porast serumskega kreatinina $\geq 26,5$ µmol/l v 48 urah,
- porast serumskega kreatinina $\geq 1,5$ -krat od znane ali verjetne osnovne vrednosti,
- diureza < 0,5 ml/kg/uro v zadnjih 6-12 urah.

Ledvična odpoved je opredeljena kot zmanjšanje glomerulne filtracije pod 15 ml/min/1,73 m², pri čemer je treba poudariti, da je lahko že prej potrebno nadomestno zdravljenje z dializo. Ta klasifikacija po analogiji s klasifikacijo kronične ledvične bolezni glede na serumsko koncentracijo kreatinina, oceno glomerulne filtracije in diurezo akutno ledvično okvaro razvršča na tri stopnje (tabela 1).

Predlagana klasifikacija akutne okvare ledvic omogoča ovrednotenje tveganja za smrt in potrebo po nadomestnem zdravljenju ledvične odpovedi. Tveganje se povečuje z naraščanjem stopnje akutne okvare ledvic in predstavlja tudi v primeru, ko le-ta izzveni, večje dolgoročno tveganje za nastanek kronične ledvične bolezni,

Tabela 1. Stopnje akutne ledvične okvare.

stopnja	serumski kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	diureza (ml/kg/uro)
1	1,5–1,9-kraten porast ali porast za $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$	$< 0,5$ v 6–12 urah
2	2,0–2,9-kraten porast	$< 0,5 \text{ ml/kg/uro} \geq 12 \text{ ur}$
3	3,0-kraten porast ali porast za $\geq 353,6 \mu\text{mol/l}$ ali začetek nadomestnega zdravljenja	$< 0,3 \text{ ml/kg/uro} \geq 24 \text{ ur}$ ali anurija $\geq 12 \text{ ur}$

srčno-žilnih bolezni in s tem povezane večje umrljivosti.

INCIDENCA

Po grobi oceni razvije akutno okvaro ledvic 3–7 % hospitaliziranih bolnikov, v enotah intenzivne terapije pa 25–30 % bolnikov, od teh jih 5–6 % potrebuje dializno zdravljenje. Po nekaterih podatkih potrebuje dializo v intenzivnih enotah celo dve tretjini bolnikov z akutno okvaro ledvic. Razlogi so visoka starost, komorbidnost in preeksistentna ledvična okvara. Ker so ocene o incidenci odvisne od uporabljene definicije, so v literaturi podatki o tem zelo različni. Bolj konsistentni so podatki o tem, kakšen del bolnikov z akutno okvaro ledvic potrebuje nadomestno zdravljenje. Tveganje za akutno okvaro ledvic s potrebo po nadomestnem dializnem zdravljenju se povečuje z izhodno stopnjo morebitne kronične ledvične bolezni (KLB). V primeru akutne okvare ledvic imajo bolniki s KLB stopnje 3a v primerjavi z bolniki s KLB stopnje 2 skoraj 2-krat večje tveganje za potrebo po dializnem zdravljenju. Pri bolnikih, ki imajo izhodno oGF, manjšo kot 15 ml/min , se to tveganje kar 40-krat poveča.

PRERENALNA AKUTNA OKVARA LEDVIC

Prerenalna akutna okvara ledvic je najpogostejša oblika ledvične okvare in je ustrezen fiziološki odgovor na zmanjšano prekrvitev (hipoperfuzijo) ledvic. Ledvični parenhim ostane patomorfološko intakten, neprizadet, zmanjšana GF se normalizira takoj, ko je odstranjen vzrok za hipoperfuzijo in ko se glomerulni ultrafiltracijski tlak normalizira. Huda in dlje časa trajajoča ledvična hipoperfuzija pa vodi v ishemično ATN.

Prerenalna akutna okvara ledvic in ishemična ATN sta dve skrajni manifestaciji istega spektra dogodkov pri ledvični hipoperfuziji. Ledvice, ki jih od oseb s prerenalno akutno okvaro ledvic presadijo prejemnikom z normalnim kardiocirkulatornim sistemom, delujejo normalno.

Prerenalno akutno okvaro ledvic povzročijo bolezni in stanja, ki povzročijo hipovolemijo, majhen minutni volumen srca, sistemsko vazodilatacijo ali ledvično vazokonstrikcijo (tabela 2). Hipovolemija vodi v zmanjšanje srednjega sistemskega arterijskega tlaka in v posledično stimulacijo arterijskih (karotidni sinus) in srčnih baroreceptorjev in sproži nevrogene in humoralne odgovore, kot npr. stimulacijo simpatičnega živčnega sistema, renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema in izločanje antidiuretičnega hormona. Noradrenalin, angiotenzin II (AT II) in antidiuretični hormon naj bi zagotovili zadostno prekrvavitev srca in možganov, predvsem z vazokonstrikcijo v vitalno manj pomembnih tkivih oz. organih, kot so koža, sluznice in prebavila. Zmanjša se izguba soli z znojenjem in izguba vode in soli skozi ledvice. Med blago hipoperfuzijo ledvic ostaneta glomerulni filtracijski tlak in GF ohranena zaradi delovanja kompenzacijskih mehanizmov: receptorji za napetost v arterioli aferens ob zmanjšanju krvnega tlaka (perfuzije) povzročijo vazodilatacijo aferentne arteriole (avtoregulacija), v ledvicah sintetizirani vazodilatatorni prostaglandini (prostagliclin, prostaglandin E₂), kalikrein, kinini in dušikov oksid pa ta učinek še ojačajo. AT II povzroči večjo konstrikcijo eferentne arteriole (eferentna arteriola ima več receptorjev za AT II kot aferentna arteriola). Vse to omogoča ohraniti ustrezn intraglomerulni kapilarni tlak in GF. Avtoregulatorna dilatacija aferentne arteriole je največja pri srednjem arterij-

Tabela 2. Najpomembnejši vzroki prerrenalne akutne okvare ledvic.

hipovolemija (zmanjšan intravaskularni volumen cirkulirajoče krvi)
- krvavitve - po poškodbi, po kirurškem posegu, iz prebavil, po porodu - izguba prek prebavil - bruhanje, driska, nazogastrična sukcija - izguba skozi ledvice - obilna diureza zaradi uporabe diuretikov, osmotska diureza, diabetes insipidus, hipofunkcija nadledvične žleze - izguba prek kože in sluznic - opekline, znojenje ipd.
izgube v tretji prostor
- pankreatitis - crush sindrom - hipoalbuminemija
zmanjšan minutni volumen srca
- bolezen miokarda, zaklopk, perikarda ali prevodnega sistema srca - pljučna hipertenzija, pljučni embolizmi, mehanična ventilacija s pozitivnim tlakom
sistemska vazodilatacija
- zdravila - antihipertenzivi, anestetiki - sepsa - anafilaksija - jetrna insuficienca
ledvična vazokonstrikcija
- noradrenalin - ergotamin - jetrna bolezen - sepsa - hiperkalciemija
zdravila, ki akutno okvarijo avtoregulacijo in zmanjšajo GF
- zaviralci ACE pri stenozi ledvičnih arterij ali pri hudi ledvični hipoperfuziji - inhibicija sinteze prostaglandinov z nesteroidnimi antirevmatiki pri KLB

skem tlaku 70–80 mmHg. Pri zmanjševanju tlaka pod to mejo se zmanjšata glomerulni filtracijski tlak in GF. Pri starejših in pri bolnikih s patološkimi spremembami aferentne arteriole (hipertenzivna nefroskleroza, diabetična nefropatija) pa nastane prerrenalna akutna okvara ledvic že prej, pri srednjem arterijskem tlaku, večjem od 80 mmHg. Velike koncentracije AT II, ki so značilne za bolnike s popuščanjem cirkulacije, izgubijo selektivnost in povzročijo hudo

vazokonstrikcijo tako aferentne kot eferentne arteriole.

Tudi nesteroidni antirevmatiki, vključno selektivni zaviralci COX-2, zavirajo sintezo vazodilatatornih prostaglandinov, ki vzdržujejo hiperfiltracijo v preostalih nefronih in lahko zato sprožijo nastanek prerrenalne akutne okvare ledvic pri dehidriranih in bolnikih s predhodno ledvično, srčno ali jetrno okvaro.

Prav tako zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) in antagonisti receptorjev angiotenzina II (ARB) lahko povzročijo prerrenalno akutno okvaro ledvic pri bolnikih, pri katerih je glomerulni filtracijski tlak odvisen od vpliva AT II. Običajno se to zgodi pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvičnih arterij ali z zožitvijo ledvične arterije pri solitarni ledvici (npr. po presaditvi ledvice). AT II vzdržuje filtracijski tlak v glomerulih z dvigom sistemskega arterijskega tlaka in s konstrikcijo eferentne arteriole. Zaviralci ACE ali ARB kompenzatorne mehanizme motijo ali odpravijo in povzročijo prerrenalno akutno okvaro ledvic pri približno 30 % takih bolnikov.

Zaviralci ACE, ARB in nesteroidni antirevmatiki lahko povzročijo prerrenalno akutno okvaro ledvic tudi pri bolnikih s kompenzirano ledvično hipoperfuzijo. Nekatere vazoaktivne snovi, zdravila in diagnostična sredstva povzročijo hudo vazokonstrikcijo s posledično hipoperfuzijo, ki lahko pripelje do prerrenalne azotemije (npr. hiperkalciemija, endotoksini, rentgenska kontrastna sredstva, ciklosporin, amfotericin B, adrenalin, noradrenalin, ergotamin in dopamin v velikih odmerkih).

Značilni izvid seča je pri prerrenalni azotemiji visoka relativna gostota ($> 1,018$) oz. osmolalnost (> 500 mOsm/kg), majhna koncentracija Na^+ v vzorcu seča (< 10 mmol/l) in neznatilen sediment.

Zaviralci ACE, ARB in nesteroidni antirevmatiki lahko povzročijo prerrenalno akutno okvaro ledvic pri bolnikih s KLB, nefrotskim sindromom, srčnim popuščanjem ali cirozo jeter.

AKUTNA TUBULNA NEKROZA OZIROMA PARENHIMSKA AKUTNA OKVARA LEDVIC

V skupini intrinzične renalne azotemije zajema ATN, ki jo bomo obravnavali v nadaljevanju, večino akutnih okvar ledvic. Vaskulitisi, glomerulonefritisi, tubulointersticijske bolezni in prizadetost velikih žil, ki tudi privedejo do akutne ledvične okvare, so zaradi obširnosti obravnavani drugje.

Za ATN je značilno, da se kljub popolni odpovedi delovanja ledvic ta popolnoma obnovi (restituira). Vzrok za akutno okvaro ledvic je huda ishemija ali nefrotoksična okvara, ki pripelje do okvare ledvičnega tkiva, predvsem tubulov. V skrajni obliki se ledvična hipoperfuzija izrazi s kortikalno nekrozo in nepopravljivo (ireverzibilno) ledvično odpovedjo.

Potek akutne tubulne nekroze

Klinični potek ATN sestavljajo 3 faze. V začetni je bolnik izpostavljen škodljivemu delovanju ledvične ishemije ali nefrotoksina. Drugo, vzdrževalno fazo akutne okvare ledvic, pri kateri je že prisotna okvara parenhima in običajno traja od 1 do 2 tedna, do neke mere lahko še preprečimo oz. omilimo. Običajno jo označujeta GF 5–10 ml/min in oligoanurija. Če traja vzdrževalna faza 4–6 tednov, je treba ponovno oceniti vzroke za akutno okvaro ledvic in morda napraviti ledvično biopsijo. Dejavniki, ki delujejo med vzdrževalno fazo akutne okvare ledvic, so intrarenalna vazokonstrikcija zaradi poškodbe endotelnih celic (zmanjšanje znotrajkapilarnega glomerulnega tlaka in pretoka plazme), tubulna obstrukcija in zatekanje filtrata prek poškodovanih tubulnih celic v intersticij. Tretja faza je faza regeneracije okvarjenega parenhima in restitucije ledvičnega delovanja. Čim dlje traja oligurija, tem slabša je restitucija parenhima in ledvičnega delovanja. Redko nastane končna ledvična odpoved.

Patomorfologija

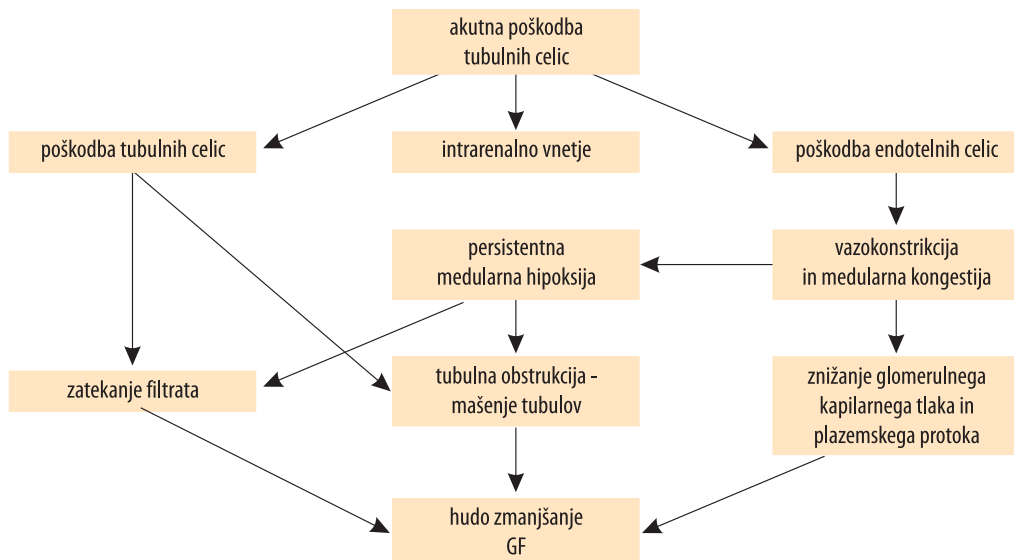
Tubulna okvara je glavni znak ATN. Najbolj prizadeti so v zunanjem delu ledvične sredice ležeči ravni del proksimalnih tubulov (pars recta,

segment S3) in zadebeljeni ascendentni krak Henleyjeve pentalje (mTAL). Svetlobnomikroskopsko je vidna izguba resic na površini tubulnih celic, različne stopnje njihove okvare (od apoptoze do nekroze) in mestoma denudirana bazalna membrana. V tubulnem lumnu odluščene (še žive in že nekrotične) celice in celični drobci v kombinaciji s Tamm-Horsfallovim glikoproteinom tvorijo značilne umazano rjave granularne cilindre. Ti cilindri lahko povsem zaprejo lumen tubula. Tkivo, pridobljeno pri ledvični biopsiji, kaže tako znake sveže tubulne okvare kot tudi tubulno regeneracijo, kar opozarja na ponavljajoče se delovanje škodljivih dejavnikov, ki prekinjajo regeneracijo. Patomorfološke spremembe so podobne tako pri ishemični kot pri nefrotoksični ATN.

Patofiziologija

Vazokonstrikcija v ledvicah in motnja v delovanju tubulov sta osnovna vzroka za hudo zmanjšanje GF pri akutni okvari ledvic (slika 1). Eksperimentalno so po ishemiji ledvic pri živalih, pa tudi pri ljudeh, ugotovili zmanjšanje krvnega pretoka skozi ledvice na 40–50 %. Četudi so povečali pretok s plazmaekspanderji in vazodilatatorji (npr. dopaminom, acetilholinom), se GF ni povečala. Ultrafiltracijski koeficient (Kf) se pri nefrotoksičnih akutnih okvarah ledvic zaradi kontrakcije mezangijskih celic zmanjša, pri ishemični pa se le malo spremeni. V zadnjem času so ugotovili, da so motnje v krvnem pretoku in preslaba oskrba s kisikom v zunanjem delu ledvične sredice lahko vzdrževalni dejavnik akutne ledvične okvare. Že normalno je zunanja sredica slabše oksigenirana: pO_2 je v skorji okrog 50 mmHg, v zunanji sredici pa samo 10–20 mmHg, zato tudi majhno zmanjšanje krvnega pretoka pripelje v anoksično okvaro.

Hipoksija podaljšuje okvaro celic presnovno najzahtevnejših proksimalnih tubulov (pars recta) in medularnega zadebelenega ascendentnega kraka Henleyjeve zanke. Intrarenalna vazokonstrikcija je posledica endotelina, ki se sprošča iz poškodovanih endotelnih celic. Pri eksperimentalni ATN, povzročeni z ishemijo, rhabdomiolizo, ciklosporinom in rentgenskimi kontrastnimi



Slika 1. Patogeneza akutne tubulne nekroze.

sredstvi so z blokado učinka endotelina z endotelinskim receptorskim antagonistom omilili funkcijske in histološke nenormalnosti. Vazokonstrikcijo povzroča tudi zmanjšano nastajanje in sproščanje dušikovega oksida (NO) iz hipoksično okvarjenih endotelnih celic. Možno je tudi, da endotelne celice sproščajo še druge vazokonstriktorne snovi, ki sodelujejo pri akutni ledvični okvari. Slabši pretok krvi v ledvični mikrocirkulaciji je lahko tudi posledica »zagozditve«
eritrocitov v kapilarah (kongestija), ki je posledica interakcije med eritrociti in okvarjenimi endotelnimi celicami. Pretok se izboljša z zmanjšanjem hematokrita. Krvni pretok se nazadnje normalizira v peritubulnih kapilarah. Vdor ionov natrija in vode v poškodovane celice makule denze aktivira tubuloglomerulno povratno zvezo s posledično konstrikcijo aferentne arteriole.

Okvara tubulov (tubulna obstrukcija in zatekanje filtrata skozi tubulno steno v intersticij) ima osrednjo vlogo pri zmanjšanju GF. Tubuli se zamašijo z odluščenimi epitelnimi celicami in s celičnim drobirjem, ki preprečujejo pretok filtrata. Pri hujši okvari postane tubulna stena prehodna za filtrat, ki zateka v intersticij in se resorbira v sistemske cirkulacijo.

Zmanjšanje koncentracije celičnega ATP povzroči vdor prostega kalcija v celice in njihovo okvaro in smrt. Zmanjša se aktivnost kalcijeve ATP-aze s posledično okvaro aktivnega odstranjevanja kalcija iz celic. Kalcij vdira tudi v mitohondrije, kjer se prekine oksidativna fosforilacija. Pomemben je učinek blokatorjev kalcijevih kanalov: diltiazem in verapamil sta zmanjšala incidenco akutne okvare ledvic po presaditvah kadavrske ledvice. Blokatorji kalcijevih kanalov so med redkimi zdravili, ki so bili pri ljudeh do določene mere učinkoviti pri preprečevanju akutne okvare ledvic.

Znotrajcelična acidoza je značilna za hipoksijo in v hudih oblikah pospešuje ishemično okvaro. Zmerna znotrajcelična acidoza pa najverjetneje ščiti celice pred škodljivim učinkom ishemije. Zato nagla poprava celičnega pH ob vzpostavitvi krvnega pretoka s posledično izboljšano oskrbo tkiv s kisikom lahko prispeva k »reperfuzijski«
okvari. Mehanizem protektivnega učinka acidoze zajema več dejavnikov in ni povsem jasn. Acidoza zmanjša metabolizem AMP in ohranja ustrezno količino nukleotidov v celici. Zmanjša se aktivnost nekaterih encimov (fosfolipaza A2) in reakcij, odvisnih od kalcija, ki vodijo v celično okvaro.

Aktivacija fosfolipaz povzroči spremembe v sestavi membran celic in celičnih organelov. Aktivacija lizosomskih proteaz ima verjetno pomembno vlogo pri okvarjanju celic, inhibicija ene od teh (calpain) je zmanjšala hipoksično okvaro v poskusnem modelu. Aktivacija cistinskih proteaz ima osrednjo vlogo pri apoptozi poškodovanih celic.

Reperfuzijska okvara ishemičnih tubulov je posledica nastanka kisikovih radikalov ob ponovni oksigenaciji hipoksičnega tkiva. Med hipoksijo in pomanjkanjem ATP se ksantin-dehidrogenaza konvertira v ksantin-oksidozo, sočasno se ATP metabolizira v hipoksantin. Med reperfuzijo in reoksinacijo nastaja pod vplivom ksantin oksidaze iz hipoksantina ksantin, ob tem pa nastaja superoksid. Le-ta se spremeni v vodikov peroksid (encim superoksid dismutaza), ta pa v hidroksilni ion (Fentonova reakcija, ki jo katalizira Fe^{2+}), ki okvarja celično membrano, celične proteine in DNK s posledično celično disfunkcijo, okvaro in nekrozo. Med zelo učinkovitimi oksidanti sta poleg hidroksilnega radikala pri okvari celic pomembna še peroksinitrit in hiperklorna kislina. Zadnja nastaja v aktiviranih levkocitih (katalizator je mieloperoksidaza), ki z oksidacijsko okvaro neposredno poškodujejo endotelne in tubulne celice. Nevrofilci imajo važno vlogo pri vnetju, ki sledi ishemični okvari: delujejo tako pritrjeni na endotelne celice kot infiltrirani v ledvično tkivo. Presenetljivo je odkritje, da celice T infiltrirajo peritubulne kapilare. Fenotip celic Th1 deluje destruktivno, fenotip Th2 pa deluje protektivno.

Pri večini tubulnih celic pride po poškodbi do regeneracije, manj poškodovane se same odstranijo z apoptozo, najhujše prizadete pa nekrotizirajo. Različni deli nefrona so različno prizadeti: kortikalni ascendentni krak Henlejeve pentlje, zbiralca in tubuli v notranjem delu medule so najmanj poškodovani. Kritično zmanjšanje ATP povzroči porušenje strukture aktinskega »cito-skeleta« v tubulni celici, zaradi česar se Na^+/K^+ -ATPaza iz normalne lokalizacije v bazolateralnem delu membrane premakne v apikalno (sprememba celične polarnosti). Izguba polarnosti celice pa vodi v moten enosmerni transport

vode in topljencev iz tubulne tekočine v kri. »Odpadanje« resic s površine celic, okvara tesnih vezi (»tight junction«) med celicami in okvara pritrjenosti (adherence) celic med seboj in celic na bazalno membrano povzroči obstrukcijo tubulov in zatekanje filtrata v intersticij. Tubuli se zamašijo z odpadlimi resicami in odluščenimi tubulnimi celicami, ki se zlepljajo med seboj (cilindri), in s celicami, ki so še »in situ«. Zatekanje filtrata omogoči okvara tesne vezi in odlusčenje živih in nekrotičnih tubulnih celic z razgaljanjem bazalne membrane.

Nekroza in apoptoza sta pomembna mehanizma smrti ledvičnih tubulnih celic neposredno po hudi poškodbi. Nekroza, ki nastane zaradi hudega zmanjšanja celične energije (oz. koncentracije ATP), se kaže z zgodnjim nabrekanjem celice, s spremembami mitohondrijev in razpadom celične membrane s posledičnim izlitjem proteolitičnih encimov v okolico. Neposredna poškodba okolice celice in začetek vnetnega odgovora dodatno poškoduje okolico nekrotične celice. Apoptoza se od nekroze pomembno razlikuje in predstavlja od energije odvisni proces celične smrti, ki ne okvari okolice in ne inducira vnetnega odgovora. Epitelne celice se najprej odluščijo od podlage in od sosednjih celic. Celično jedro se skrči in razdrobi v kromatinske fragmente, celica razpade v mehurčke, ki so obdani z intaktno membrano, v katerih je celična vsebina (apoptotična telesca), ki se naglo fagocitirajo. Apoptoza nastane običajno 24–48 ur po krajši ishemiji (5–10 minut). Dlje časa trajajoča ishemija vodi v nekrozo. Apoptoza je pomembna tudi v fazi regeneracije, 5–7 dni po poškodbi, ker omogoča pravilno razporeditev (remodeliranje) celic v tubulih v primerih, ko je regeneriranih celic preveč ali pa so neustrezno nameščene. Z zaviranjem apoptoze so na živalskih modelih zmanjšali reperfuzijsko okvaro. Zaviralec apoptoze je tudi epoetin.

Zelo pomembna lastnost toksične in ishemične ATN je regeneracija poškodovanega tkiva in restitucija ledvičnega delovanja. Ledvične tubulne celice imajo po ishemični ali toksični okvari izjemno zmogljivost strukturne in funkcionalne obnove. Ko dejavniki, ki so povzročili okvaro,

izzvenijo, se manj poškodovane celice lahko obnovijo brez procesov dediferenciacije. Huje poškodovane celice pa morajo skozi to stopnjo obnove (prepoznamo jih kot stanjšane tubulne celice z okvarjenim apikalnim delom). Ugotovili so, da se po obnovitvi zaloga ATP v teh celicah mikrosesice na apikalni strani celic lahko obnovijo že v 24 urah; celotna funkcionalnost in zgradba tubulne epitelijske celice pa naj bi se obnovila v 10 dneh.

Tudi poškodovane endotelne celice imajo pomembno vlogo pri nastanku akutne okvare ledvic: ni več ustrezne regulacije toka krvi, ni vpliva na migracijo celic v tkivo in ni preprečevanja koagulacije. Poškodba endotelnih celic vzdržuje tubuloglomerulno povratno informacijo in onemogoča avtoregulacijo. Endotelne celice pomembno prispevajo k začetku akutne okvare ledvic in določajo njen obseg. Ciljno poseganje v te mehanizme bi lahko predstavljalo pomemben element terapevtskih ukrepov pri akutni okvari ledvic na področju intenzivne medicine.

Pri restituciji tkivnih poškodb naj bi, kot kažejo živalski poskusi, določeno vlogo igrale tako ledvične progenitorske/matične celice kot tudi hematopoetske matične celice oziroma mezenhimske matične celice, ki pridejo v ledvico iz kostnega mozga, od koder jih mobilizira ishemična ledvična okvara. Hematopoetske matične celice naj bi se diferencirale v tubulne celice, mezenhimske matične celice pa naj bi imele bolj parakrini učinek prek sproščanja raznih rastnih dejavnikov. V zadnjem času pridobiva na pomenu razlaga, da nastane v ledvičnih celicah dediferenciacija in nato transformacija v celico, ki jo je treba nadomestiti.

VPLIV AKUTNE OKVARE LEDVIC NA DRUGE ORGANE

Akutna okvara ledvic je sistemska motnja in prizadene tudi druge, oddaljene organe, kar se kaže v nesorazmerno veliki obolevnosti in smrtnosti ob sočasno blagi ledvični okvari. Vpliv ledvične okvare na okvaro drugih organov (t.i. »organ cross talk«) so preučevali na pljučih, srcu, črevesju, jetrih in kostnem mozgu. Eksperimentalna akutna okvara ledvic pri podganah poveča

permeabilnost pljučnega žilja. Ko so sočasno prizadeti ledvice in pljuča, se smrtnost poveča s 50 na 80 %. V kulturi celic medularnega dela zadbeljenega ascendentnega kraka Henlejeve pentalje (mTAL) so našli nastajanje granulocitnega stimulirajočega dejavnika, ki stimulira kostni mozeg. V okvarjeni ledvici nastaja IL-6, ki spodbuja Kupfferjeve celice k sintezi in izločanju IL-10, ki ima protektivni učinek na ledvično tkivo. Akutna okvara ledvic spodbuja nastajanje IL-6 tudi v možganih, mišicah in črevesju. Število receptorjev za IL-10 se v okvarjenem ledvičnem tkivu poveča. Pri miših akutna okvara ledvic povzroči apoptozo srčne mišice.

Tako kot akutna okvara ledvic lahko vpliva na druge organe, lahko tudi drugi organi vplivajo na ledvice in se vpletajo v ishemično okvaro. Ventilacijska okvara zadržanih pljuč lahko povzroči apoptozo ledvičnih epitelijskih celic. Pomemben primer takšne povezave je tudi vpliv možganske smrti na ledvice potencialnega darovalca ledvice. Možganska smrt sproži močan vnetni in ciotokinski odgovor, ki prizadene tudi ledvice. Tega ni pri ledvicah sorodniških darovalcev.

ETIOPATOGENEZA AKUTNE OKVARE LEDVIC

Ishemična akutna okvara ledvic je največkrat posledica velikih operativnih posegov, poškodb, hude hipovolemije, neobvladljive sepe in opeklin. Kadar so ledvice zdrave, pri dehidraciji oziroma hipovolemiji ali krajši hipoperfuziji (zastoj srca, zažem aorte) ATN običajno ne nastane.

Verjetnost nastanka akutne okvare ledvic po operaciji srca je sorazmerna dolžini trajanja kardiopulmonalnega obkroga; dodatni dejavniki so še hemoliza in hipotenzija zaradi osnovne bolezenske in stopnje okvare srca.

Pogosto je akutna okvara ledvic posledica operacije razpočenja abdominalne aorte, kjer je potrebna instrumentalna zapora aorte (> 60 min) nad izstopišči renalnih arterij. Vseeno pa je 50 % pooperativnih akutnih ledvičnih okvar brez dokumentirane hipotenzije.

Operacije za razrešitev obstruktivnega ikterusa imajo 2-krat večjo incidenco zmanjšanja GF kot

druge abdominalne operacije. Vzrok je verjetno v absorpciji endotoksinov iz črevesa, ki jo pri zdravih preprečuje detergentni učinek žolča na lipopolisaharidno molekulo endotoksina. Preliminarne raziskave so pokazale, da dodajanje žolčnih soli pri takih bolnikih lahko prepreči endotoksemijo in vazokonstrikcijo v ledvici.

Pri akutni okvari ledvic po poškodbah so pomembni dejavniki hipovolemija, mioglobin in druge toksične snovi, ki se sproščajo iz poškodovanih tkiv.

Akutna okvara ledvic nastane pri 20–40 % bolnikov z več kot 15 % opečene površine kože. Pri nastanku akutne okvare ledvic so pomembni hipovolemija, rhabdmioliza, sepsa in nefrotoksični antibiotiki.

Pri sepsi endotoksinemija pripelje do hipoperfuzije zaradi sistemske vazodilatacije in znotrajledvične vazokonstrikcije. Endotoksini še dodatno povečajo ranljivost ledvičnega tkiva za ishemijo. Sproščajo se citokini, aktivirajo se nevtrofilci, ki s sproščanjem elastaze in kisikovih radikalov dodatno okvarjajo tubulne celice. Pri neobvladljivi sepsi lahko nastane kortikalna nekroza, ki je posledica tromboze glomerulnih kapilar zaradi endotoksične okvare endotelnih celic.

Nefrotoksične snovi (mnoga zdravila in strupi) povzročijo vazokonstrikcijo v ledvicah, delujejo pa tudi neposredno toksično na tubulne celice in povzročijo tubulno obstrukcijo. Ranljivost ledvic je velika predvsem zaradi njihove dobre prekrvitve in sposobnosti koncentriranja strupov v intersticiju. Zelo se poveča toksični učinek strupov med ishemijo in v okviru sepe.

Rentgenska kontrastna sredstva povzročijo znotrajledvično vazokonstrikcijo in so neposredno toksična za tubulne celice (kontrastna nefropatija). Običajno se 24–48 ur po aplikaciji kontrastnega sredstva zmanjša GF, ledvična funkcija se slabša še nekaj dni, nato pa se izboljšuje in je po 7 dneh spet normalna. Podrobneje je kontrastna ledvična okvara opisana v posebnem poglavju.

Ciklosporin povzroči znotrajledvično vazokonstrikcijo, s kontrakcijo mezangijskih celic pa še dodatno zmanjša glomerulno filtracijsko površino. Hiperkalcemija, prosti hemoglobin in pro-

sti mioglobin v serumu povzročijo vazokonstrikcijo in perfuzijsko ledvično okvaro.

Med zdravila, ki so neposredno toksična za tubulne celice, spadajo aminoglikozidi, amfotericin B, aciklovir, pentamidin, foskarnet in kemoterapevtiki, kot sta cisplatin in ifosfamid.

Pri 10–30 % bolnikov, ki jih zdravimo z aminoglikozidi, nastane neoligurična akutna okvara ledvic. Aminoglikozidi so polikationi, ki se v ledvicah filtrirajo in akumulirajo v lizosomih proksimalnih tubulnih celic. Motijo sintezo proteolitičnih encimov in s tem normalno presnovo fosfolipidov celične membrane. Pomemben dejavnik nefrotoksičnosti je število skupin NH_3 v molekuli: najbolj toksičen je neomicin (6 skupin), sledijo gentamicin, tobramicin, netilmicin (5 skupin), amikacin (4 skupine) in najmanj nefrotoksičen streptomycin (3 skupine). Poskusi na živalih in preliminarne raziskave na ljudeh kažejo, da je nefrotoksičnost najmanjša pri dajanju polnega odmerka aminoglikozida enkrat dnevno: transportni mehanizmi za prehod v tubulno celico se namreč zasitijo, tako da se višek filtriranega aminoglikozida izloči s sečem. Nefrotoksičnost pa lahko zmanjšamo tudi s sočasnim dajanjem kationskih molekul, kot npr. blokatorjev kalcijevih kanalčkov, verapamila in nitrendipina, ki tekmuje za vezalno mesto na fosfolipidnih anionih celične membrane. Dajanje polianionske poliaspartične kisline povzroči nastanek netoksičnega kompleksa z aminoglikozidom v lizosomih, ne moti pa akumulacije zdravila v celicah. Alkalizacija seča zmanjša pozitivni naboj aminoglikozidov in s tem zmanjša njihov prehod v celice. Prehod v celice zmanjša tudi penicilin tikarcilin. Pri 80 % bolnikov, ki dobivajo amfotericin B, nastane funkcijska okvara ledvic; GF se običajno zmanjša za polovico. Hujša ledvična okvara je redka, razen če gre za sočasno dehidracijo ali uporabo nefrotoksičnih antibiotikov. Verjetnost ledvične okvare je majhna pri dnevnem odmerku 0,5 mg/kg oz. pri kumulativnem odmerku < 1 g. Mehanizem delovanja je vazokonstrikcija (aktivacija tubuloglomerulne povratne zveze zaradi vdora ionov natrija v celice makule denze zaradi povečane prepustnosti celične membrane) in neposredna toksičnost za

tubulne celice (toksičen je deoksiholat, ki v sklopu zdravila deluje kot detergent za povečanje topnosti amfotericina). Nefrotoksičnost zmanjšamo tudi z infuzijami fiziološke raztopine – 0,9 % NaCl (poprava volemije in vsebnosti soli). V zadnjem času priporočajo uporabo amfotericina v fosfolipidnih vezikulah (liposomih). Liposomi se manj razporedijo v tubulne celice, večinoma se razporedijo v retikuloendotelni sistem, kjer amfotericin učinkuje na »ujete« glive.

Veliki intravenski odmerki aciklovirja pri 10–30 % bolnikov v 1–2 dneh povzročijo neoligurično akutno okvaro ledvic, ker se v tubulih precipitirajo kristali aciklovira. Ranljivost za nastanek akutne okvare ledvic povečata dehidracija in aplikacija aciklovira v bolusu.

Precipitacija kristalov nastaja tudi pri uporabi antiretrovirusnega zdravila indinavira. Adefovir, zaviralec nukleotidne reverzne transkriptaze, je toksičen za mitohondrije tubulnih celic. Nefrotoksična sta tudi tenofovir in cidofovir. Penta-midin povzroči akutno okvaro ledvic običajno v drugem tednu zdravljenja pri 25–90 % bolnikov, mehanizem je verjetno imunski. Foskarnet povzroči neoligurično ATN in intersticijsko fibrozo, ki se popravlja več mesecev. Cisplatin okvarja mitohondrije, zavira ATP-azno aktivnost in okvarja membrano s prostimi radikali. Metotreksat povzroča akutno okvaro ledvic z depozicijo metotreksata v tubulih. Akutna okvara ledvic po intravenozni aplikaciji imunoglobulinov je posledica ozmotske okvare tubulnih celic s filtriranim disaharidom (glukoza in fruktoza) sukrozo. Vankomicin ne povzroča hude ledvične okvare: le pri 5–15 % bolnikov pride do blagega zmanjšanja ledvičnega delovanja. Lahko pa poveča nefrotoksičnost sočasno uporabljenih aminoglikozidov.

Akutna okvara ledvic nastane pri približno 30 % rabdomioliz. Število akutnih ledvičnih okvar zaradi delovanja prostega hemoglobina je manjše. Oba pigmenta zaradi zmanjševanja dušikovega oksida v ledvični mikrocirkulaciji povzročita vazokonstrikcijo, tubulno obstrukcijo in toksično tubulno okvaro (stimulirata lokalno nastajanje kisikovih radikalov). V acidozi nastaja ferihemat, ki blokira tubulni transport, zato acidoza kot de-

hidracija povečujeta nevarnost za pigmentno nefropatijo. Podrobneje je rabdomioliza predstavljena v posebnem poglavju.

Osnovni mehanizem nastanka kutne ledvične okvare pri plazmocitomu, hiperurikemiji in hiperoksaluriji (nastane tudi zaradi zastrupitve z etilenglikolom) je zamašitev tubulov z lahkimi verigami imunoglobulinov oz. s kristali sečne ali oksalne kisline. Poleg vzročnega zdravljenja osnovne bolezni je pomembna tudi dobra hidriranost in vzdrževanje normalne diureze.

Anestetiki, ki vsebujejo fluor, lahko pri dolgotrajnejši anesteziji povzročijo neoligurično, nefrotoksično akutno ledvično okvaro (poškodba zadebeljenega ascendentnega kraka Henleyjeve pentlje zaradi sproščanja večje količine fluoridov). To velja predvsem za metoksifluran, delno za efluran, redko za izofluran. Za halotan to ne velja. Po uporabi omenjenih anestetikov pride tudi do povečane oksalurije in precipitacije kristalov kalcijevega oksalata, kar je lahko dodaten vzrok ledvične okvare.

V praksi sta najpogostejša vzroka preledvične akutne ledvične okvare hipovolemija in dehidracija.

Nefrotoksičnost aminoglikozida je najmanjša pri aplikaciji odmerka aminoglikozida enkrat na dan. Pri bolnikih z okrnjeno GF je treba skrbno nadzorovati serumsko koncentracijo aminoglikozida v krvi.

Aciklovir povzroči akutno okvaro ledvic zaradi kristalizacije v ledvičnem parenhimu.

DIAGNOSTIKA AKUTNE OKVARE LEDVIC

Diagnostika akutne okvare ledvic sloni na skrbni anamnezi, telesnem pregledu, pregledu uporabljenih zdravil, na laboratorijskih testih, prikazu sečil z ultrazvokom in drugimi tehnikami, pa tudi na ledvični biopsiji. Diagnoza je preprosta, kadar pride do naglega porasta serumske koncentracije sečnine in kreatinina. Na kronično ledvično okvaro kažejo anemija, hiperparatiroidizem in majhne ledvice, čeprav so ledvice kljub kronični okvari lahko včasih normalno velike (diabetična nefropatija, policistične ledvice, amiloidoza).

Anamneza nam je v pomoč pri ugotavljanju preksistentne kronične ledvične bolezni pri boleznih, kot so: kronični glomerulonefritis, vaskulitis, analgetična nefropatija, diabetična nefroskleroza, in trenutnih okoliščin, ki so pripeljale do akutne okvare ledvic, kot npr. dehidracija (hujše krvavitve, driska, hudo znojenje, pretirana uporaba diuretikov, hujše opekline, akutni pankreatitis; simptomi in znaki dehidracije se pojavijo šele, ko se zunajcelična prostornina zmanjša za 10–20 %), odpovedovanje srca kot črpalke (akutni miokardni infarkt, tamponada osrčnika, akutna huda motnja v delovanju zaklopk), povečanje kapacitete žilja (sistemska vazodilatacija pri sepsi ali anafilaktični reakciji) in hipertrofija prostate pri starejših moških ter radioterapija malignoma rodil pri ženskah (retroperitonealna fibroza) s posledično porenalno akutno okvaro ledvic.

Akutna okvara ledvic pri zdravljenju malignomov je posledica sindroma razgradnje tumorja (angl.: tumor lysis syndrome) in uratne nefropatije.

Pigmentna ATN je posledica rhabdmiolize po krčih, po hudem telesnem naporu, po zlorabi alkohola in ishemiji okončin ali hemolize po nekompatibilni transfuziji. Nanjo je treba pomisliti tudi pri uporabi zdravil, npr. statinov.

Ledvena bolečina je lahko vodilni simptom pri trombozi ledvičnih arterij in ven. Bolečina je prisotna pri vseh stanjih, kjer se poveča napetost

(raztegnjenost) kapsule: intersticijski edem pri intersticijskem nefritisu, akutnem pielonefritisu in včasih pri nekrotizantnem glomerulonefritisu.

Pomemben je tudi podatek o jemanju zaviralcev ACE ali ARB ter nesteroidnih antirevmatikov ob že znani predhodni kronični ledvični bolezni.

Še vedno je praktično precej uporaben kazalnik ledvičnega delovanja porast serumske koncentracije kreatinina ($> 44 \mu\text{mol/l/dan}$). Diureza, ki je lahko tudi normalna, je nezanesljiv kazalnik akutne okvare ledvic.

Laboratorijski pregled seča je pomembna in zelo uporabna preiskava. Osnovne podatke lahko dobimo že s testnim lističem. Diagnostiko je treba nadgraditi vsaj s pregledom urinskega sedimenta. Izostenuričen seč z relativno gostoto 1010 je značilen za ATN. Za ATN govori najdba umazano rjavih širokih granuliranih cilindrov in tubulnih epitelijskih celic. Proteinurija je pri ishemični ali nefrotoksični ATN običajno manjša kot 1 g/dan. Večjo proteinurijo ugotovimo pri glomerulnih boleznih ali boleznih odlaganja. Pri prerrenalni akutni ledvični okvari je sediment običajno normalen (»prazen«), najdemo lahko le hialine cilindre.

S tako imenovanimi urinskimi indeksi ločimo prerrenalno od parenhimske akutne okvare ledvic (tabela 3).

Ultrazvočna preiskava sečil je zaradi neinvazivnosti in neškodljivosti za parenhim (v primerja-

Tabela 3. Diferencialnodiagnostični indeksi za razlikovanje prerrenalne in parenhimske akutne okvare ledvic.

parameter	prerrenalna akutna okvara ledvic	parenhimska akutna okvara ledvic
frakcijsko izločanje Na^{+} *	< 1	> 1
Na^{+} v seču (mmol/l)	< 10	> 20
U-kreatinin/S-kreatinin	> 40	< 20
U-sečnina/S-sečnina	> 8	< 3
relativna gostota seča	> 1.018	< 1.012
indeks ledvične insuficience**	< 1	> 1

$$\text{*frakcijsko izločanje } \text{Na}^{+} = \frac{\text{U-}\text{Na}^{+} \times \text{S-kreatinin}}{\text{S-}\text{Na}^{+} \times \text{U-kreatinin}}$$

$$\text{**indeks ledvične insuficience} = \frac{\text{U-}\text{Na}^{+} \times \text{S-kreatinin}}{\text{U-kreatinin}}$$

Označbe: U- Na^{+} – koncentracija Na^{+} v vzorcu seča, S-kreatinin – serumska koncentracija kreatinina, U-kreatinin – koncentracija kreatinina v vzorcu seča, U-sečnina – koncentracija sečnine v vzorcu seča, S-sečnina – serumska koncentracija sečnine

vi s kontrastnimi preiskavami, kot so intravenska urografija in ledvična angiografija), izbirna slikovna preiskava. Zaradi nefrotoksičnosti kontrastnega sredstva je intravenska urografija škodljiva, zaradi slabega izločanja kontrastnega sredstva pa je pri zelo okrnjenem ledvičnem delovanju neuporabna. Z ultrazvočno preiskavo lahko hitro potrdimo ali izključimo obstrukcijo (porenalno akutno okvaro ledvic), kronično ledvično bolezen (majhne ledvice) ali (pri anuričnem bolniku) trombozo renalnih arterij ali ven. Lep prikaz ledvic omogočata tudi računalniška tomografija in magnetnoresonančna preiskava. Pri zadnji se kot kontrast uporablja gadolinij, ki ga pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo povezujejo z nefrogeno sistemsko sklerozo. Z doplerjem, magnetno resonanco in spiralno računalniško tomografijo pa izključujemo trombozo ledvičnih arterij in ven. V nejasnih stanjih naredimo ledvično biopsijo, predvsem takrat, ko sumimo na hitro potekajoč glomerulonefritis, hemolitično-uremični sindrom (HUS), trombotično trombocitopenično purpuro (TTP), akutni intersticijski nefritis in na zavrnitveno reakcijo presajene ledvice.

Simptomi in znaki dehidracije se pojavijo šele, ko se zunajcelična prostornina zmanjša za 10–20 %.

Ledvena bolečina je lahko vodilni simptom pri trombozi ledvičnih arterij in ven.

Z indeksi (Na^+ v seču, frakcijska ekskrecija Na^+) ločimo prerenalno akutno okvaro ledvic od parenhimske; za analizo je primeren vzorec seča, ki ga bolnik odda še pred zdravljenjem z infuzijo ali diuretikom.

PREVENTIVA IN ZDRAVLJENJE

Tveganje za razvoj akutne okvare ledvic je odvisno od dejavnikov, ki povečajo dovzetnost za razvoj, kot so dehidracija, genetska predispozicija, druge akutne in kronične bolezni in zdravljenje (tabela 4), ter dejavnikov, ki lahko povzročijo akutno okvaro ledvic. Če jih poznamo, lahko dostikrat preprečimo njen nastanek, saj se na primer lahko izognemo nefrotoksični

Tabela 4. Stanja, ki povečajo dovzetnost za nastanek akutne okvare ledvic.

akutne bolezni/stanja
- dehidracija ali hipovolemija - sepsa - septični šok - cirkulatorni štok - opekline - travma - srčno-žilne operacije
toksične snovi
- nefrotoksična zdravila - rentgenska kontrastna sredstva - strupene rastline ali živali
kronične bolezni/stanja
- kronična ledvična bolezen - sladkorna bolezen - srčna bolezen - jetrna bolezen - pljučna bolezen - rak - anemija
druga stanja
- visoka starost - ženski spol - črna rasa

terapiji ali radiološki diagnostiki ali jo preložimo na čas, ko se bolnikovo stanje z našo intervencijo popravi. Glede na znano dovzetnost in stopnjo akutne okvare ledvic lahko pravočasno in preventivno ukrepamo (slika 2).

Preventiva in zdravljenje prerrenalne akutne okvare ledvic

Prerenalna okvara ledvične funkcije se popravi takoj, ko se normalizira perfuzija ledvic. Največkrat je vzrok hipoperfuziji hipovolemija. Kadar gre za krvavitev z zelo majhno koncentracijo hemoglobina v krvi, je transfuzija koncentriranih eritrocitov najboljši ukrep. Pri cirkulatorno stabilnih bolnikih, ki ne krvavijo več, zadošča 0,9 % NaCl (fiziološka raztopina). Fiziološka raztopina oz. raztopine kristaloidov so najboljši izbor za začetno nadomeščanje tekočin in korekcijo volumna pri kritično bolnih bolnikih z grozečo ali že razvito akutno okvaro ledvic, še

tveganje	sdtopnja akutne ledvične okvare		
	1	2	3
	- spremljanje serumskega kreatinina, oGF in diureze - ukinitve vseh nefrotoksičnih snovi, če je mogoče - normalizacija volumenskega statusa in tkivne perfuzije - hemodinamski nadzor - preprečevanje hiperglikemije - opustitev kontrastnih radioloških preiskav		
	- neinvazivna diagnostika akutne okvare ledvic - invazivna diagnostika akutne okvare ledvic po potrebi		

		- prilagajanje odmerkov zdravil - nadomestno zdravljenje akutne okvare ledvic - sprejem v intenzivno enoto po potrebi

Slika 2. Ukrepi pri bolnikih pri različnih stopnjah akutne okvare ledvic.

posebno pri tistih s sepsa, septičnim šokom ali po poškodbah. Poročila randomiziranih kontroliranih raziskav so pokazala več stranskih učinkov pri uporabi koloidnih raztopin kot pri uporabi kristaloidov. Plazmaekspanderji z vsebnostjo škroba (npr. »hydroxyethylstarch«, HES) so se pokazali kot neodvisni dejavnik tveganja za nastanek akutne okvare ledvic. V raziskavi SAFE, kjer so primerjali intenzivno infuzijsko zdravljenje (»fluid resuscitation«) kritično bolnih, med 4 % albuminom in fiziološko raztopino niso našli razlik v trajanju akutne okvare ledvic, enomesečni smrtnosti oz. v prizadetosti organov in tudi ne v dolžini hospitalizacije.

Pomembno vodilo pri rehidraciji in vodenju vodne bilance pri zapletenih bolnikih je merjenje centralnega venskega tlaka (CVP), ne pa, kot kažejo nedavne raziskave, tudi zagozditvenega tlaka.

Posebno občutljivo je vodenje tekočinske bilance pri akutni okvari ledvic in cirozi. Poleg hude intrarenalne vazokonstrikcije je za razvoj akutne okvare ledvic pomembna tudi hipovolemija (zmanjšana arterijska cirkulirajoča prostornina), pri čemer pa je prostornina plazme v splahnjenem

področju povečan. Hipovolemijo lahko ugotovljamo s »hidracijskim poskusom«, ki mora biti izpeljan s počasno infuzijo, da pravočasno opazimo preobremenitev s tekočino in grozeči pljučni edem. Spontani bakterijski peritonitis lahko pri bolnikih s cirozo povzroči hepatorenalni sindrom (HRS). Ta sindrom je sicer podrobneje predstavljen v posebnem poglavju.

Preventiva in zdravljenje intrinzične akutne okvare ledvic

Ključni ukrepi pri bolnikih z akutno ledvično okvaro (ATN) so usmerjeni v zagotovitev optimalnega delovanja srčno-žilnega sistema in normalizacijo prostornine cirkulirajoče krvi. Odločna in nagla poprava znotrajžilne prostornine (izključno do stanja normovolemije) pomembno zmanjša incidenco akutne okvare ledvic po velikih operacijah, poškodbah, opeklinah in izgubah tekočine skozi prebavila. Dobra hidriranost lahko v veliki meri prepreči nastanek akutne okvare ledvic zaradi rentgenskih kontrastnih sredstev, aciklovirja, aminoglikozidov, amfotericina B, cisplatin, uradne nefropatije, rabdomiolize, hemolize, plazmocitoma, hiperkalcemije in drugih toksinov.

Pri bolnikih z akutno okvaro ledvic, ki je posledica sepse, je smrtnost 80 %. V zadnjem času se je pokazalo, da je zgodnje (pravočasno) in intenzivno nadomeščanje tekočin pomembno zmanjšalo funkcijsko prizadetost organov in tudi smrtnost. V ta namen uporabimo infuzije kristaloidnih raztopin skupaj s koncentriranimi eritrociti in vazopresorje (najpriporočljivejši je noradrenalin). Začetni ciljni srednji arterijski krvni tlak (MAP) naj bi bil večji od 65 mmHg, CVP 10–12 cm H₂O, diureza > 0,5 ml/h in saturacija Hb z O₂ > 75 %.

Kontrastna nefropatija je pomemben vzrok za nastanek akutne okvare ledvic, predstavlja 11 % hospitalnih akutnih ledvičnih okvar in je obravnavana v posebnem poglavju. Poudariti je treba, da randomizirane kontrolirane klinične raziskave niso pokazale učinkovitosti dializnih metod pri preventivi kontrastne nefropatije in se zato njihova uporaba ne priporoča. Celo več, poleg tega, da je dializa invazivna zunajtelesna metoda, lahko tudi sama povzroči akutno okvaro ledvic.

Sicer je nadomestno zdravljenje z dializo potrebno le pri 1–3 % kontrastnih nefropatij.

Pri hipovolemičnih ali dehidriranih bolnikih in pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo nesteroidnih antirevmatikov, zaviralcev ACE in ARB v času akutne ledvične okvare ne smemo uporabljati.

Dopamin v »ledvičnem odmerku« (1–3 µg/kg/min) poveča pretok krvi skozi ledvice in v manjši meri GF. Prospektivne kontrolirane klinične raziskave niso pokazale, da bi dopamin preprečil ali spremenil potek ishemične ali nefrotoksične akutne okvare ledvic. Pri kritično bolnih lahko povzroči celo tahiaritmije, ishemijo miokarda in ishemijo črevesja. Pri zadnji lahko pride do vdora črevesnih bakterij v kri zaradi ishemične poškodbe črevesne stene. Zaradi povečane natriureze se poveča tudi delo tubulnih celic s posledično večjo porabo kisika in medularno ishemijo. Eksperimentalni in klinični podatki ne opravičujejo rutinske uporabe dopamina pri bolnikih z oligurično akutno okvaro ledvic.

Fenoldopam, ki je selektivni agonist ledvičnih dopaminskih receptorjev D1, za razliko od neselektivnega dopamina deluje samo na ledvice. Poveča krvni pretok skozi ledvice in natriurezo, ni pa še kliničnih podatkov, ki bi lahko podprli njegovo uporabo pri preprečevanju ali zdravljenju akutne ledvične okvare.

Atrijski natriuretični peptid (ANP) je polipeptid (28 aminskih kislin), ki nastaja v mišicah atrijev. Deluje tako, da sproži vazodilatacijo aferentnih arteriol in kontrakcijo eferentnih, zaradi česar se poveča GF. Dodatno tudi zmanjša transport natrija s posledičnim zmanjšanjem potreb po kisiku v različnih delih nefrona. Sintetični analog (anaritide) v veliki multicentrični, randomizirani, s placebom podprti kontrolirani raziskavi pri bolnikih z akutno okvaro ledvic ni pokazal klinično pomembnega izboljšanja glede potrebe po dializnem zdravljenju in tudi ne glede smrtnosti akutne okvare ledvic.

Urodilatin je ledvični pronatriuretični peptid, ki se sintetizira v tubulnih celicah in se secernira v distalnih tubulih. Povzroča vazodilatacijo v ledvicah in natriurezo, podobno kot ANP. Randomizirana, s placebom kontrolirana raziskava ni

pokazala zmanjšanja potrebe po hemodializi pri bolnikih z akutno okvaro ledvic, ki so dobivali urodilantin.

Manitol se v glomerulih filtrira in deluje v tubulih kot osmotski diuretik. Teoretično »izpira« celični drobir v tubulih in preprečuje njihovo zamašitev. Poveča tudi pretok krvi skozi ledvice in deluje kot vezalec prostih kisikovih radikalov, ki se sproščajo po ishemični okvari. V živalskih poskusih jim je uspelo preprečiti oligurijo in omiliti ledvično okvaro, klinične študije pa tega niso potrdile. Trenutno ni racionalne osnove za uporabo manitola za preventivo ali zdravljenje akutne ledvične okvare. Uporaba pri oligoanuričnih bolnikih je lahko nevarna, saj lahko povzroči povečanje volumna zunajcelične tekočine z nastankom pljučnega edema ali nastanek hude hiponatremije zaradi osmotskega premika vode iz znotrajceličnega prostora v zunajceličnega.

Diuretiki Henleyjeve pentlje (npr. furosemid), ki zmanjšajo potrebo tubulnih celic po kisiku in z vazodilatacijo povečajo krvni pretok v ledvicah, sicer lahko prevesijo oligurično v neoligurično akutno okvaro ledvic, kar olajša vodenje vodne bilance, ni pa dokazov o zmanjšanju potrebe po hemodializi in o zmanjšanju smrtnosti bolnikov z akutno okvaro ledvic. Vsekakor pa se je intraoperativna preventivna uporaba furosemda pokazala kot škodljiva. Furosemid je v velikih odmerkih ototoksičen in povzroči ireverzibilno gluhost. Kontinuirna infuzija je varnejša in učinkovitejša od aplikacije v bolusu. Priporočljiv je le pri konservativnem zdravljenju hipervolemije.

Hitra poprava znotrajžilne prostornine pomembno zmanjša incidenco akutne okvare ledvic po velikih operacijah, poškodbah, operklinah in izgubah tekočine prek prebavil.

Zdravljenje zapletov akutne ledvične okvare

Najpogostejši zapleti pri akutni okvari ledvic so: hiperhidracija, hiperkaliemija, hiperfosfatemija, presnovna acidoza, pomanjkljiva prehrana in neprilagojeni odmerki zdravil.

Hiperhidracija. Že med rehidracijo bolnika je treba vedeti, da pretirana hidracija ne vzpostavi

diureze ali popravi ledvičnega delovanja, temveč pozneje naredi bolniku več škode kot koristi. Edem tkiv namreč poveča transportno razdaljo med kapilarami in celicami in spodbuja sindrom »bolne celice« v sklopu uremičnega sindroma, ki se pri akutnih bolnikih, kjer ni adaptacije, razvije prej kot pri kroničnih. Pomemben vpliv ima edem tudi na steno črevesja, ki izgubi funkcijo pregrade za črevesne bakterije, ki z vdorom v kri pripeljejo do sepe in multiorganske odpovedi.

Hiperkaliemija. Pri serumski koncentraciji K^+ , ki je na zgornjem območju normalne vrednosti ($< 5,5$ mmol/l), je treba omejiti vnos kalija v telo in ukiniti diuretike, ki čuvajo kalij. Pri blagi hiperkaliemiji (serumska koncentracija K^+ 5,5–6,5 mmol/l) brez EKG-sprememb je treba ukiniti razlog, ki je pripeljal do hiperkaliemije, ter aplikacija 15–30 g natrijevega polistiren sulfonata per os na 3–4 ure, skupaj z odvajalom. Serumska koncentracija $K^+ > 6,5$ mmol/l, predstavlja ogrožujočo hiperkaliemijo, pri kateri je treba aplicirati kalcijev glukonat, inzulin, 40 ali 50 % glukozo v bolusu (če ni hiperglikemije) in pri presnovni acidozi $NaHCO_3$. Če ni ustreznega zmanjšanja koncentracije K^+ , je potrebna urgentna dializa.

Presnovna acidoza. Presnovna acidoza s povečano anionsko vrzeljo je pogost zaplet akutne okvare ledvic. Presnovne acidoze ni treba zdraviti, dokler je serumski bikarbonat > 15 mmol/l. Pri manjših vrednostih se nadomešča primanjkljaj, pri čemer je treba paziti, da korekcija ni prevelika, da ne pride do presnovne alkalozе in njenih posledic: hipokalcemije, hipokaliemije in preobremenitve s tekočino.

Hiperfosfatemija in hipokalcemija. Pri hiperfosfatemiji se omeji vnos hrane s fosfati, dodajo se lahko še vezalci fosfatov s hrano (kalcijev karbonat, aluminijev hidroksid, sevelamer), če je trajanje akutne ledvične okvare podaljšano. Le hudo hipokalcemijo je treba korigirati. Po navadi se pojavi pri rabdomiolizi ali akutnem pankreatitisu in pri pretirani korekciji presnovne acidoze.

Prehrana. Bolnikom z akutno ledvično okvaro je treba zagotoviti 25–30 kcal/kg telesne teže (TT), odsvetujejo več kot 35 kcal/kg TT. Če pri-

čakujemo hitro restitucijo ledvičnega delovanja, lahko z omejitvijo beljakovin v hrani ($< 0,8$ g/kg TT/dan) zaviramo tvorbo sečnine in nastanek uremičnega sindroma, kadar pa je zdravljenje dolgotrajno, morajo bolniki dobivati več kot 1,4 g beljakovin/kg TT/dan.

Anemija. Hudo anemijo običajno korigiramo s transfuzijami koncentriranih eritrocitov. Korekcija je vedno potrebna pri koncentraciji Hb < 70 g/l. Uporaba epoetinov pri akutni ledvični okvari še ni dobro raziskana. Pogosto so bolniki zaradi številnih vzrokov odporni proti zdravljenju s temi zdravili. V randomiziranih kontroliranih raziskavah je uporaba epoetina sicer zmanjšala potrebo po transfuzijah krvi, ni pa v ničemer vplivala na druge izide.

Odmerjanje zdravil. Pri uporabi zdravil, ki se izločajo skozi ledvice, je treba odmerjanje natančno prilagajati stopnji ledvične okvare. Če je le mogoče, je treba uporabiti tudi farmakokinetično nadziranje, predvsem pri zdravilih, ki imajo majhno terapevtsko okno.

Pretirana hidracija ne vzpostavi diureze ali popravi ledvičnega delovanja, temveč naredi bolniku več škode kot koristi. Nevaren zaplet oligurične akutne okvare ledvic je hiperkaliemija.

Dializno zdravljenje

Nadomestno ledvično zdravljenje z eno od dializnih metod olajša zdravljenje nekaterih pomembnih zapletov akutne okvare ledvic, kot so elektrolitne in acidobazne motnje, korekcija hipervolemije in odstranjevanje uremičnih toksinov. Temu navkljub se je pri analizi dosedanje uporabe takšnega zdravljenja pokazalo, da dializno zdravljenje niti ne pospeši zdravljenja akutne ledvične okvare niti ne vpliva na prognozo, četudi ga začnemo zgodaj. Trenutno ni dokazov, da bi kontinuirne metode zagotavljale boljše preživetje kot intermitentna hemodializa.

Hemodializa. To je postopek z zunajtelesnim krvnim obtokom, ki potrebuje žilni pristop (femorolni ali jugularni kateter), antikoagulacijo (heparin, nizkomolekularni heparin, citrat ali prosta-

ciklin), hemodializni monitor in dializator s krvnimi linijami za enkratno uporabo. Uporabljajo se dializatorji z umetno membrano, ki je »biokompatibilna« (t.j. z majhno aktivacijo komplemента pri stiku krvi z umetno membrano) in teoretično primernejša za zdravljenje od celuloznih. Randomizirane kontrolirane raziskave pa prednosti niso mogle dokazati. Vsakodnevna hemodializa, ki traja 4 ure in več, s pretokom krvi od 200 do 300 ml/min in pretokom dializata ≥ 500 ml/min, je v primerjavi s hemodializo vsak drugi dan pomembno povečala preživetje. Cirkulatorna stabilnost se povečuje z različnimi ukrepi, kot so znižanje temperature dializata, spreminjanje osmolarnosti dializata s povečevanjem koncentracije Na^+ in večjo koncentracijo Ca^{2+} .

Kontinuirne metode (angl.: continuous renal replacement therapy, CRRT). To so kontinuirna venovenska hemofiltracija (CVVH), kontinuirna venovenska hemodializa (CVVHD) in kontinuirna venovenska hemodiafiltracija (CVVHDF). Potekajo neprekinjeno, dan za dnem in omogočajo odlično vodenje vodne bilance, kar je posebno pomembno pri najtežjih bolnikih z multiorgansko prizadetostjo. Cirkulatorna stabilnost je velika zaradi majhnih in postopnih sprememb v osmolarnosti seruma in volemiji, pa tudi stalnega hlajenja krvi, kar povečuje aktivnost adrenergičnega sistema in stabilizira krvni tlak. Priporočljiva ultrafiltracija oz. nadomeščanje infuzata je okrog 35 ml/kg/uro. CRRT-postopki ne odstranjujejo citokinov v klinično pomembnih količinah.

»Slow low-efficiency daily dialysis« (SLEDD). Metoda je nekje vmes med hemodializo in CRRT. To je hemodializa, ki teče do 12 ur z majhnim pretokom krvi (okrog 175 ml/min) in majhnim pretokom dializata (< 350 ml/min). V dializnih centrih, ki so zadosti veliki, da obvladujejo vse tri procedure, jih pri zdravljenju ves čas komplementarno uporabljajo skladno s potrebami zdravljenja.

Peritonealna dializa. Je manj učinkovita kot hemodializa in je manj primerna za zdravljenje hiperkatabolnih bolnikov z akutno okvaro ledvic. Absolutna kontraindikacija so tudi operacije v trebuhu in prsnem košu. Uporabljajo jo tam,

kjer so slabše možnosti za hemodializo. Prednost peritonealne dialize je, da ne povzroča cirkulatorne nestabilnosti in da ni potrebe po antikoagulaciji, slaba plat pa so zapleti pri vstavitvi peritonealnega katetra in peritonitisi.

PROGNOZA

Smrtnost pri intrinzični akutni okvari ledvic je 50 % in se v zadnjih treh desetletjih ni bistveno spremenila kljub pomembnemu izboljšanju možnosti zdravljenja. Vzrok je najverjetneje v zmanjševanju izoliranih akutnih ledvičnih okvar na račun akutne okvare ledvic, ki je del multiorganske disfunkcijskega sindroma. Vse več je starih bolnikov, ki se zdravijo intenzivno kirurško in z zdravili ter ob tem preživijo toliko časa, da razvijejo akutno ledvično okvaro. Smrtnost je različna pri različnih vzrokih za akutno okvaro ledvic: 15 % v zvezi z zapleti v nosečnosti, 30 % pri toksični akutni ledvični okvari in 60–90 % v sklopu sepse. Nekdanje mnenje, da dializno zdravljenje pomembno izboljša prognozo pri akutni okvari ledvic, ne drži. Videti je, da akutna ledvična okvara neposredno prispeva k slabi prognozi. Dejavniki, ki označujejo slabšo prognozo, so višja starost, moški spol, oligurija in porast serumske koncentracije kreatinina na > 265 $\mu\text{mol/l}$. Celo blago poslabšanje ledvičnega delovanja je povezano s slabšo prognozo. Pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, je smrtnost višja kot pri primerljivih bolnikih brez akutne ledvične okvare, daljša je tudi hospitalizacija in z njo povezani stroški.

V zadnjih letih se je tudi pokazalo, da akutna okvara ledvic ni povezana zgolj s povečano zgodnjo smrtnostjo, temveč tudi z dolgoročnojšo povečano obolevnostjo in umrljivostjo. Po akutni ledvični okvari se vzpostavi ledvično delovanje, ki pa je pri 50 % bolnikov okrnjeno (zmanjšana GF, motnje v izločanju H^+ in koncentriranju seča). Ledvična biopsija pokaže tubulointersticijsko fibrozo. Bolniki, ki so preboleli akutno ledvično okvaro, imajo večje tveganje za ponovni razvoj ishemične ali nefrotoksične akutne ledvične okvare, kar je z daljšanjem življenjske dobe lahko pomembno. V treh velikih raziskavah so ugotovili, da je bila po zaključenem zdra-

vljenju akutne ledvične okvare potreba po dializnem zdravljenju od manj kot 10–40 %. Razlogov za takšne variacije zaenkrat še niso pojasnili. Nove epidemiološke raziskave so tudi pokazale, da predstavlja prebolela akutna ledvična okvara pomembno tveganje za pozneje nastalo kronično ledvično bolezen in celo končno ledvično odpoved. Velja pa tudi obratno, kronična ledvična bolezen je pomemben dejavnik tveganja za nastanek akutne ledvične okvare in poznejše progresivno poslabševanje kronične ledvične bolezni.

Za oceno prognoze se uporabljajo različni točkovni sistemi (npr. APACHE II), ki pa so slabi napovedniki prognoze posameznega bolnika. Za celostno oceno smrtnosti bi bilo treba bolnike spremljati še 2 meseca po odpustu iz bolnišnice.

Dializno zdravljenje ne pospeši zdravljenja akutne ledvične okvare in ne vpliva na prognozo, čeprav z njim začnemo zgodaj. Kontinuirne metode so glede preživetja bolnikov enakovredne intermitentni hemodializi.

AKUTNA OKVARA LEDVIC PRI NEKATERIH DRUGIH BOLEZNIH

Najpogostejša stanja so obravnavana v posebnih poglavjih. Omejili se bomo le na akutno ledvično okvaro v nosečnosti, po kardiovaskularnih operacijah in po presaditvah solidnih organov in kostnega mozga.

Akutna ledvična okvara v nosečnosti

V razvitem svetu je akutna ledvična okvara v povezavi z nosečnostjo, ki potrebuje dializo, redka, 1 na 20.000 porodov. Nestrokovno opravljene abortusi, ki se zapletejo s sepsa in akutno ledvično okvaro, so značilnost nerazvitih dežel. Pozneje v nosečnosti so najpogostejši vzroki za akutno ledvično okvaro nosečnostna toksemija, poporodni HUS ali TTP in ishemična ATN kot posledica poporodne krvavitve ali abrupcije placente, manj pa embolije z amnijsko tekočino ali sepe.

Pri blagi do zmerni preeklampsiji je ledvično delovanje normalno, pri hudi obliki pa se kot po-

sledica znotrajledvične vazokonstrikcije razvije akutna okvara ledvic, ki jo spremlja še huda arterijska hipertenzija, nevrološke motnje (krči), laboratorijski znaki motenj v delovanju jeter, trombocitopenija in motnje v koagulaciji. Varianta preeklampsije je sindrom HELLP (angl.: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets), pri katerem lahko benigni potek preide v hude motnje koagulacije in v jetrno odpovedovanje ter akutno okvaro ledvic. Pri zdravljenju je prvi ukrep takojšnji porod oz. prekinitev nosečnosti.

Akutna maščobna degeneracija jeter v nosečnosti (angl.: acute fatty liver of pregnancy – AFLP) se pojavlja pri 1 od 7.000 nosečnosti in povzroči tudi ATN zaradi hude intrarenalne vazokonstrikcije. Natančnega vzroka bolezni še ne poznamo, je pa pogostejša pri bolnicah, ki nosijo otroka z genetsko mutacijo, ki moti oksidacijo maščobnih kislin v mitohondrijih, ali če so nosečnice same nosilke omenjene genske napake. Akutno ledvično okvaro lahko povzroči tudi obojestranski akutni pielonefritis, kjer je prvi ukrep antibiotično zdravljenje in dobra hidriranost.

Akutna okvara ledvic po srčno-žilnih operacijah

Akutno poslabšanje ledvičnega delovanja je po srčno-žilnih operacijah zelo pogosto in so ga opisali pri 7,7–42 %, odvisno od definicije akutne ledvične okvare. Pri 1–5 % bolnikov po koronarnih obvodih nastane akutna ledvična okvara, ki potrebuje zdravljenje z dializo. Že pred operacijo na srcu imajo bolniki kompenzirano ledvično hipoperfuzijo zaradi sočasne diabetične nefropatije, hipertenzivne nefroskleroze, ishemične bolezni ledvic in drugih ledvičnih bolezni. K prerrenalnemu zmanjšanju ledvičnega delovanja pripomore tudi slabo srčno delovanje ali pa je odraz celo prave ATN. Pooperativna akutna ledvična okvara je lahko posledica hipoperfuzije med operacijo, ateroembolične poškodbe ali poškodbe z radiokontrastnim sredstvom pred operacijo. Zaradi pretirane uporabe diuretikov in sistemskih vazodilatatorjev nastane pri starejših prerrenalna akutna ledvična okvara: zaradi ateroskleroze ledvičnih žil in okvarjene avtoregulacije je za dobro ledvično funkcijo potreben večji

sistemiški krvni tlak. Neodvisni preoperativni dejavniki tveganja za nastanek akutne ledvične okvare po srčno-žilnih operacijah so: visoka starost, $GF < 60 \text{ ml/min}$, periferna žilna bolezen, kardiomegalija in iztisna frakcija $< 35 \%$, pooperativni dejavniki tveganja pa so urgentna operacija, trajanje operacije obkroga $> 100 \text{ minut}$, uporaba aortne črpalke in kombinirana operacija zaklopk in koronarnih žil. Nekatere raziskave so pokazale manjše tveganje za akutno ledvično okvaro pri operacijah brez uporabe zunajtelesnega krvnega obtoka.

Pooperativna akutna okvara ledvic je lahko posledica hipoperfuzije med operacijo, aterombolične poškodbe ali poškodbe z radiokontrastnim sredstvom pred operacijo.

Akutna okvara ledvic po presaditvi solidnih organov in kostnega mozga

Presaditve solidnih organov, če izvajamo ledvice, predstavljajo veliko tveganje za nastanek akutne ledvične okvare zaradi okvare in poslabšanja delovanja srca, pljuč in jeter oz. nefrotoksičnosti antimikrobnih sredstev in imunosupresivnih zdravil. Akutna okvara ledvic se razvije pri 25 % vseh bolnikov po presaditvi solidnih organov, 8 % od teh potrebuje dializo; pri teh se

smrtnost poveča za 9–12-krat. Akutna ledvična okvara se pojavi pri 35 % bolnikov po presaditvi srca, pri 15 % po presaditvi pljuč in pri 20–30 % bolnikov po presaditvi jeter. Trenutno ni jasno, ali preeksistentna kronična ledvična bolezen vpliva na izhod presaditve jeter, znano pa je, da je hospitalizacija daljša kot pri bolnikih z zdravimi ledvicami.

Pri mieloablativni homologni presaditvi kostnega mozga je incidenca akutne ledvične okvare 50 %. Od teh jih 20–31 % potrebuje dializo, prognoza pa je zelo slaba, smrtnost je več kot 80 %. Pri avtologni presaditvi kostnega mozga je incidenca akutne ledvične okvare 21 %, smrtnost pa 18 %. Vzroki za akutno ledvično okvaro so: hipovolemija, sepsa, sindrom tumorske lize, direktna toksična okvara tubulov z antibiotiki, citotoksičnimi zdravili, kalcinevrinskimi inhibitorji. Najpogostejši vzrok akutne ledvične okvare pri mieloablativni homologni presaditvi je hepatorenalni sindrom kot posledica venookluzivne bolezni jeter po iradiaciji vsega telesa in aplikaciji ciklofosfamida in/ali busulfana. Smrtnost je 100 %.

Akutna ledvična okvara se razvije pri 25 % vseh bolnikov po presaditvi solidnih organov, 8 % od teh potrebuje dializo.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204–12.
- Clarkson MR, Friedewald JJ, Eustace JA. Acute kidney injury. In: Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's The Kidney*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. p. 943–86.
- Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R et al. Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 361–71.
- Group KDIGOAKIW. KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 1–138.
- Hoste EA, Kellum JA. Acute renal failure in the critically ill: impact on morbidity and mortality. *Contrib Nephrol* 2004; 144: 1–11.
- Hoste EAJ, Kellum JA, Bellomo R et al. What is acute kidney injury? In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, eds. *Critical Care Nephrology*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009. p. 67–71.
- Macedo E, Mehta RL. Clinical approach to the diagnosis of acute kidney injury. In: Gilbert SJ, Weiner DE, Gipson DS, Perazella MA, Tonelli M, eds. *National Kidney Foundations Primer on Kidney Diseases*, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014. p. 294–303.
- Molitoris BA, Sharfuddin A, Alpern RJ. Pathophysiology of acute kidney injury. In: Moe OW, Caplan M, eds. *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 5th edition. London: Academic Press, Elsevier, 2013. p. 2527–75.
- Nadeau-Fredette AC, Bouchard J. Fluid management and use of diuretics in acute kidney injury. *Advan Chr Kidney Dis* 2013; 20: 45–55.

Palevsky PM. Renal replacement therapy in acute kidney injury. *Adv Chr Kidney Dis* 2013; 20: 76–84.

Ponikvar R. Akutna odpoved ledvic. In: Ponikvar R, Buturović Ponikvar J, eds. *Dializno zdravljenje*. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center, 2004. p. 37–52.

Sharfuddin AA, Weisbord SD, Palevsky PM et al. Acute kidney injury. In: Taal MW, Brenner BM, eds. *Brenner&Rector's The Kidney*, 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. p. 1044–99.

Sort P, Navasa M, Arroyo V et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403–9.



KONTRASTNA OKVARA LEDVIC

Miha Arnol

S katerim sindromom ledvične okvare se kaže kontrastna okvara ledvic?

Kako je opredeljena kontrastna okvara ledvic?

Kateri je najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek kontrastne okvare ledvic?

Kateri so drugi dejavniki tveganja za nastanek kontrastne okvare ledvic?

Katere ledvične bolezni spadajo v diferencialno diagnozo kontrastne okvare ledvic?

Katera kontrastna sredstva lahko zmanjšajo verjetnost kontrastne okvare ledvic?

Katere so primerne infuzijske raztopine za preprečevanje kontrastne okvare ledvic in kako jih nadomeščamo pri načrtovanih in nujnih posegih?

Kako uporabljamo N-acetilcistein za preprečevanje kontrastne okvare ledvic?

Ali je dializno zdravljenje učinkovito za preprečevanje kontrastne okvare ledvic?

Ali je pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo magnetnoresonančna angiografija z uporabo gadolinijevih kontrastnih sredstev varna diagnostična alternativa?

Kontrastna okvara ledvic (kontrastna nefropatija) je z radiološkimi kontrastnimi sredstvi povzročena okvara ledvičnega delovanja. V prispevku je opisana kontrastna okvara ledvic, ki nastane po znotrajžilnem vbizganju jodnih kontrastnih sredstev pri angioloških diagnostičnih in terapevtskih posegih. Klinično se kaže kot sindrom akutne ledvične okvare (ALO).

OPREDELITEV

Kontrastna okvara ledvic je opredeljena kot zvečanje serumske koncentracije kreatinina za 44 $\mu\text{mol/l}$ ali za $\geq 25\%$ od izhodiščne vrednosti v 48 urah po vbizganju kontrastnega sredstva.

EPIDEMIOLOGIJA

Kontrastna okvara ledvic je pogost vzrok ALO v bolnišničnem okolju. Incidenca je po podatkih v literaturi različna in znaša od 2 % do več kot 50 %. To je posledica neenotne opredelitve kontrastne nefropatije, različnih vrst uporabljenih kontrastnih sredstev in radioloških posegov ter razlik v proučevani populaciji z različnimi dejavniki tveganja. Po eni od raziskav je bila incidenca kontrastne nefropatije pri zgoraj opisani

opredeliti 14,5 %. Znatno večja je pri bolnikih s sladkorno boleznijo in diabetično ledvično boleznijo (10–40 % pri kronični ledvični bolezni 2. do 3. stopnje in več kot 50 % pri napredovali diabetični ledvični bolezni 4. stopnje). Pogostost kontrastne nefropatije je v splošni populaciji brez znane ledvične bolezni majhna, incidenca je manjša od 2 %.

V bolnišničnem okolju je več kot 10 % ALO posledica kontrastne nefropatije.

ETIOLOGIJA IN PATOGENEZA

Vzrok nastanka kontrastne okvare ledvic ni razjasnjen. Eksperimentalne raziskave na živalskih modelih kažejo, da je kontrastna nefropatija posledica hemodinamskih sprememb zaradi:

- ledvične vazokonstrikcije in
- neposrednega toksičnega učinka jodnih kontrastnih sredstev na ledvične tubule.

Po vbizganju kontrastnih sredstev nastane ledvična vazokonstrikcija in posledična ishemija zaradi zvečanega sproščanja vazokonstriktornih snovi (vazopresin, angiotenzin II, endotelin,

adenozin) in pomanjkanja ledvičnih vazodilatatorjev (dušikov oksid in prostaglandini). Pretok krvi skozi ledvice zmanjšuje tudi večja viskoznost kontrastnih sredstev in zvečana agregacija eritrocitov. Najbolj prizadeta je ledvična sredica, ki je za ishemično okvaro najbolj občutljiva. Hemodinamsko posredovana okvara je izrazitejša pri zmanjšani znotrajžilni prostornini (hipovolemiji).

Patohistološke spremembe (vakuolizacija tubulnih epitelnih celic, vnetje in celična nekroza) kažejo na neposreden toksičen učinek kontrastnih sredstev na ledvične tubule. Poleg celične nekroze pride tudi do apoptoze tubulnih epitelnih celic. Raziskave na živalskih modelih kažejo, da kontrastna sredstva zmanjšujejo aktivnost celičnih antioksidantnih encimov. Citotoksičen učinek je zato tudi posledica zvečanega nastajanja reaktivnih kisikovih spojin.

Vsi opisani mehanizmi ledvične okvare so izrazitejši pri uporabi hiperosmolalnih kontrastov kot pri uporabi hipo- ali izo-osmolalnih kontrastov.

Kontrastna okvara ledvic je posledica ledvične vazokonstrikcije ter neposrednega toksičnega učinka kontrastnih sredstev na ledvične tubule.

DEJAVNIKI TVEGANJA

Dejavnike tveganja, ki povečujejo tveganje za nastanek kontrastne okvare ledvic, prikazuje tabela 1. Dejavniki tveganja so najbolj raziskani pri bolnikih po perkutanih koronarnih intervencijah. Raziskave kažejo, da so najpomembnejši dejavniki, ki povečujejo tveganje za kontrastno okvaro ledvic:

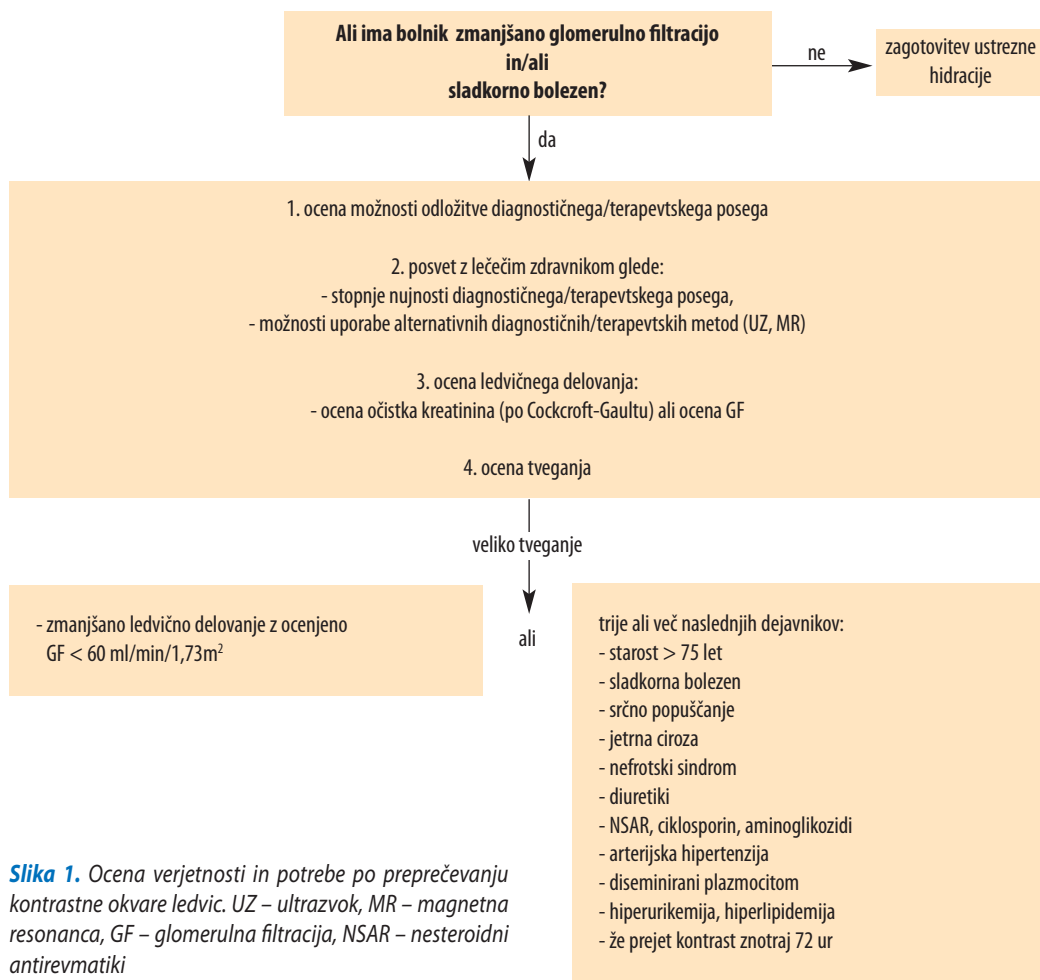
- zmanjšano ledvično delovanje z glomerulno filtracijo $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$,
- sladkorna bolezen (zlasti diabetična ledvična bolezen s proteinurijo),
- srčno popuščanje (zlasti potreba po intraaortni balonski črpalki),
- diseminirani plazmocitom,
- hipotenzija,

Tabela 1. Dejavniki tveganja za kontrastno okvaro ledvic.

dejavniki tveganja za kontrastno okvaro ledvic
zmanjšana glomerulna filtracija
sladkorna bolezen
zmanjšan znotrajžilni volumen
- srčno popuščanje
- jetrna ciroza
- nefrotski sindrom
- zdravljenje z diuretiki
- bruhanje, driska
hipotenzivna stanja
presnovne motnje
- hiperurikemija
- hiperlipidemija
- hiperkalcemija
diseminirani plazmocitom
nefrotoksična zdravila
- nesteroidni antirevmatiki
- aminoglikozidi
- amfotericin B
- ciklosporin
- sulfonamidi
večja starost
arterijska hipertenzija
proteinurija
sepsa
atopija oz. alergija
kontrastna sredstva
- večja količina
- hiperosmolalnost
- ponovno injiciranje znotraj 72 ur

- nujen interventni poseg,
- starost > 75 let,
- količina kontrasta $> 200 \text{ ml}$.

Tveganje za nastanek kontrastne okvare ledvic so poskušali oceniti z različnimi prognostičnimi modeli. Večina raziskav kaže, da zmanjšano ledvično delovanje z glomerulno filtracijo $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ali prisotnost treh ali več drugih dejavnikov tveganja (tabela 1) pomembno zveča verjetnost kontrastne okvare ledvic. Poleg tega so raziskave jasno pokazale, da se tveganje za kontrastno okvaro ledvic strmo povečuje z večanjem števila pridruženih dejavnikov tveganja. Zato je pomembno oceniti tveganje za nastanek kontrastne nefropatije pri vsakem bolniku, preden bo izpostavljen kontrastnemu sredstvu. Dia-



Slika 1. Ocena verjetnosti in potrebe po preprečevanju kontrastne okvare ledvic. UZ – ultrazvok, MR – magnetna resonanca, GF – glomerulna filtracija, NSAR – nesteroidni antirevmatiki

gram za oceno tveganja in potrebe po preprečevanju kontrastne okvare ledvic prikazuje slika 1.

Najpomembnejši dejavniki tveganja za kontrastno okvaro ledvic so zmanjšano ledvično delovanje, sladkorna bolezen, disseminirani plazmocitom, srčno popuščanje, hipotenzija, višja starost, nujen interventni poseg in večja količina kontrastnega sredstva.

KLINIČNE ZNAČILNOSTI

Akutna ledvična okvara, ki je posledica kontrastne nefropatije, je pri večini bolnikov blaga, prehodna in neoligurična. Ponovno izboljšanje

ledvičnega delovanja lahko pričakujemo po treh do petih dneh. Rezultati velikih retrospektivnih raziskav so pokazali, da je zaradi poslabšanja delovanja ledvic potrebno hemodializno zdravljenje pri 1–10 % bolnikov. Incidenca je odvisna od stopnje predhodne ledvične okvare in pridruženih bolezni. Potreba po nadomestnem zdravljenju s hemodializo je verjetnejša pri bolnikih z izhodiščno serumsko koncentracijo kreatinina nad 350 µmol/l. Tudi pri večini teh bolnikov se ledvično delovanje izboljša. Končna ledvična odpoved je bila opisana pri bolnikih z napredovalo kronično ledvično boleznijo, zlasti pri diabetični ledvični bolezni.

Pomembno je dejstvo, da kontrastna okvara ledvic podaljša bolnišnično zdravljenje in je pove-

zana z večjo obolenostjo in umrljivostjo bolnikov. Umrljivost v bolnišnici je največja pri bolnikih, ki zaradi kontrastne nefropatije potrebujejo nadomestno zdravljenje s hemodializo (tudi do 30 %). Večja umrljivost je deloma povezana s težjo naravo akutne bolezni in pridruženih boleznih. Ne glede na to razvoj ALO zaradi kontrastne nefropatije, zlasti potreba po hemodializi, predstavlja neodvisni napovedni dejavnik zvečane umrljivosti.

Kontrastna okvara ledvic je povezana z večjo obolenostjo in umrljivostjo bolnikov.

DIAGNOZA IN DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Diagnozo kontrastne okvare ledvic postavimo na osnovi akutnega poslabšanja ledvičnega delovanja z značilnim zvečanjem serumske koncentracije kreatinina, ki nastane v 48 urah po intravenskem vbrizganju kontrastnega sredstva. V diferencialni diagnozi moramo razlikovati med:

- ishemično akutno tubulno nekrozo,
- akutnim intersticijskim nefritisom in
- ateroembolično boleznijo ledvic.

Zlasti pri bolnikih z napredovalo aterosklerozo je treba po invazivnih angiografskih posegih kontrastno nefropatijo razlikovati od ledvičnih ateroembolizmov. Za ateroembolično bolezen ledvic je značilna prisotnost drugih emboličnih lezij (npr. na konicah prstov), livedo reticularis, sindrom modrega prsta, prehodna eozinofilija, eozinofilurija in hipokomplementemija, pri pregledu očesnega ozadja pa so značilni Hollenhorstovi kristali. Ledvična okvara je subakutna, razvije se več dni ali tednov po posegu in ima kroničen potek. Ledvično delovanje se po ateroembolizmihi pogosto bistveno ne popravi.

V diferencialni diagnozi kontrastne okvare ledvic moramo upoštevati akutno tubulno nekrozo, akutni intersticijski nefritis in ateroembolično bolezen ledvic.

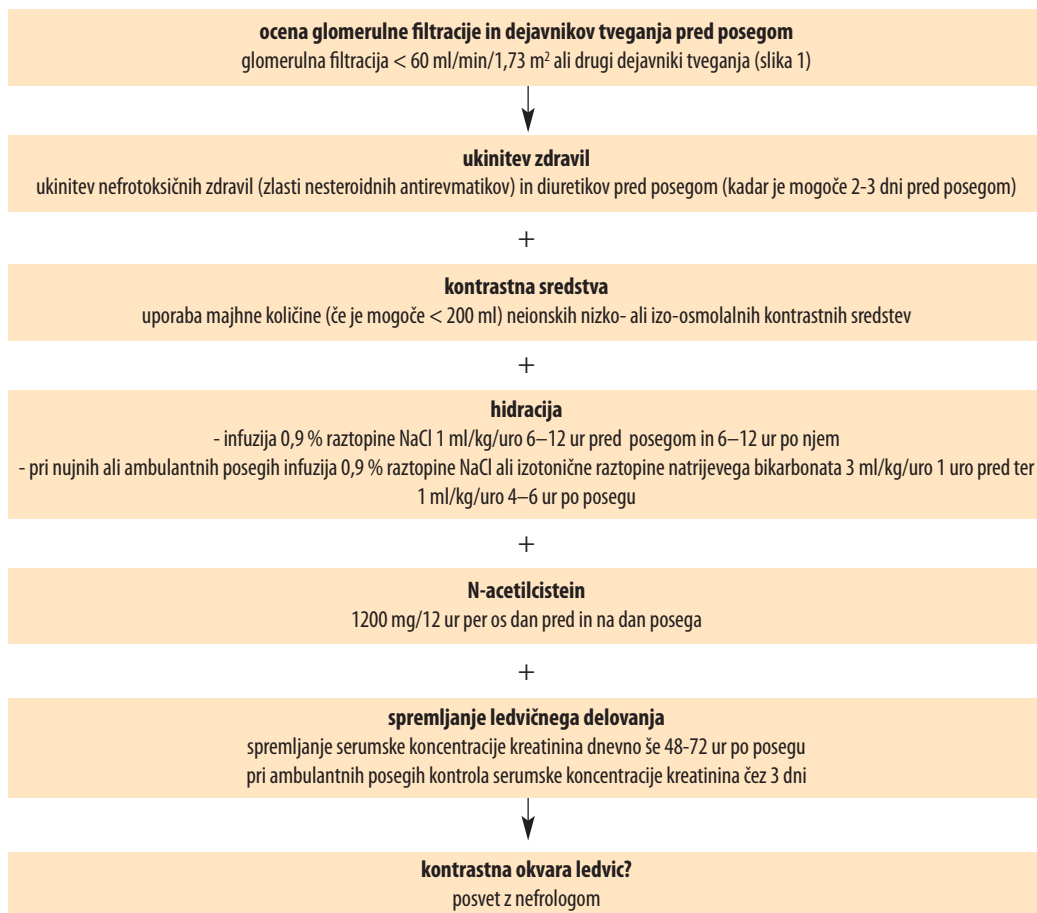
PREPREČEVANJE

Pri že razviti kontrastni okvari ledvic ni specifičnega zdravljenja. Zdravljenje je podporno in simptomatsko, podobno kot pri drugih vzrokih ALO (glej poglavje Akutna ledvična okvara). Najboljše zdravljenje kontrastne okvare ledvic je njeno preprečevanje. Na razpolago imamo vrsto preventivnih ukrepov. Najpomembnejši so:

- uporaba alternativnih slikovnih diagnostičnih metod, kadar je to mogoče (npr. ultrazvok, slikanje z magnetno resonanco ali računalniško tomografijo brez kontrasta),
- uporaba majhne količine kontrastnih sredstev (neionskih nizko- ali izoosmolalnih),
- preprečevanje hipovolemije ali uporabe nefrotoksičnih zdravil (zlasti nesteroidnih antirevmatikov),
- parenteralna hidracija z izotonično raztopino natrijevega bikarbonata ali 0,9 % raztopino NaCl in uporaba antioksidanta N-acetilcisteina (slika 2).

Vrsta in količina kontrastnega sredstva

Jodna kontrastna sredstva delimo na osnovi njihove kemične zgradbe in farmakoloških lastnosti na ionska in neionska ter monomerna in dimerna. Njihova nefrotoksičnost je predvsem posledica njihovih osmotskih lastnosti. Starejši kontrasti so ionski monomeri, ki so hiperviskozni in hiperosmolalni (1500–1800 mOsm/kg). Pri uporabi novejših neionskih nizkoosmolalnih monomernih kontrastov (npr. iohexol) je incidenca kontrastne nefropatije manjša. Kljub poimenovanju je njihova osmolalnost še vedno višja od osmolalnosti plazme (600–850 mOsm/kg). So najpogostejše uporabljeni kontrasti v radiologiji. Najnovejši kontrasti so izoosmolalni dimeri (npr. iodixanol). Njihova osmolalnost je podobna osmolalnosti plazme (približno 290 mOsm/kg). Prospektivne raziskave niso potrdile jasne prednosti uporabe izoosmolalnih kontrastov pred nizkoosmolalnimi. Po rezultatih metaanalize prospektivnih randomiziranih raziskav naj bi imeli izoosmolalni kontrasti prednost pri bolnikih s sladkorno boleznijo in diabetično nefropatijo.



Slika 2. Priporočila za preprečevanje kontrastne okvare ledvic pri bolnikih z velikim tveganjem.

Poleg vrste kontrastnega sredstva je za preprečevanje kontrastne okvare ledvic pomembna tudi uporaba čim manjše količine kontrasta. Količina, večja od 200 ml, je povezana z večjim tveganjem za ledvično okvaro. Po nekaterih raziskavah lahko ocenimo največjo dopustno količino kontrasta po naslednji enačbi:

$$(5 \times \text{telesna teža}) / (\text{serumski kreatinin} / 88,4).$$

Kadar je razmerje med prejeto in največjo dopustno količino kontrasta > 1, je tveganje za kontrastno okvaro ledvic večje. Tveganje se poveča tudi pri ponovnih preiskavah s kontrastom, zlasti kadar je od predhodne preiskave minilo manj kot 72 ur.

Neionska nizko- ali izoosmolalna kontrastna sredstva, glede na starejša hiperosmolarna kontrastna sredstva, zmanjšajo tveganje za kontrastno okvaro ledvic. To velja predvsem za bolnike z zmanjšanim ledvičnim delovanjem, zlasti če imajo tudi sladkorno bolezen.

Hidracija

Zagotovitev zadostne hidracije bolnika je najenostavnejši in najpomembnejši ukrep za preprečevanje kontrastne okvare ledvic. Številne raziskave so preverjale učinkovitost različnih intravenskih hidracijskih raztopin:

- 0,9 % raztopine NaCl,
- 0,45 % raztopine NaCl,
- izotonične raztopine natrijevega bikarbonata.

0,9 % raztopina NaCl. Za preprečevanje kontrastne nefropatije je ta raztopina učinkovitejša od 0,45 % raztopine NaCl. Dajemo jo v stalni infuziji v periferno veno s hitrostjo 1 ml/kg/uro 6–12 ur pred posegom in 6–12 ur po posegu. Daljša infuzija je smiselna pri večji stopnji ledvične okvare. Potrebno je spremljanje tekočinskega stanja bolnika. Previdnost je potrebna predvsem pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

Izotonična raztopina natrijevega bikarbonata. Za preprečevanje kontrastne okvare se uporablja, ker alkalizacija seča lahko varuje pred okvaro z reaktivnimi kisikovimi spojinami. Nekatere prospektivne raziskave so pokazale na prednost uporabe izotoničnega bikarbonata, predvsem za preprečevanje kontrastne nefropatije pri nujnih interventnih posegih. Predpisovali so kratkotrajno infuzijo izotonične raztopine natrijevega bikarbonata: 150 ml 1 M natrijevega bikarbonata v 850 ml sterilne vode ali 5 % glukoze s hitrostjo 3 ml/kg/uro eno uro pred posegom in nato 1 ml/kg/uro šest ur po posegu. Druge prospektivne raziskave prednosti izotonične raztopine natrijevega bikarbonata v primerjavi z infuzijo 0,9 % raztopine NaCl niso potrdile. Zadnje metaanalize prospektivnih raziskav kažejo, da je pri nujnih ali ambulantnih posegih kratkotrajna infuzija izotoničnega natrijevega bikarbonata (3 ml/kg/uro eno uro pred posegom in 1 ml/kg/uro šest ur po posegu) podobno učinkovita kot enako hitra infuzija 0,9 % raztopine NaCl.

Oralna hidracija za preprečevanje kontrastne okvare ni dovolj učinkovita in je pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem ali drugimi pridruženimi dejavniki tveganja ne priporočajo. Sočasna uporaba diuretikov ali manitola za preprečevanje kontrastne okvare ni priporočljiva, ker ne zmanjša tveganja za nastanek kontrastne okvare in je lahko celo škodljiva. Diuretik uporabljamo samo pri bolnikih, pri katerih bi zaradi parenteralne hidracije lahko povzročili pomembno poslabšanje srčnega popuščanja.

Hidracija z infuzijo izotonične raztopine natrijevega bikarbonata ali 0,9% NaCl je najpomembnejši način preprečevanja kontrastne okvare ledvic. Izotonične raztopine so primernejše od 0,45 % raztopine NaCl.

N-acetilcistein

N-acetilcistein je modificirana oblika aminokislinske cistein. Je vazodilatator in antioksidant. Raziskave na živalskih modelih so pokazale, da preprečuje kontrastno okvaro ledvic, ker zmanjšuje vazokonstrikcijo in nastanek reaktivnih kisikovih spojin. Njegova učinkovitost pri preprečevanju kontrastne nefropatije pri človeku ni jasno dokazana.

Številne prospektivne randomizirane klinične raziskave niso dale enotnega odgovora o učinkovitosti N-acetilcisteina za preprečevanje kontrastne nefropatije. To je posledica razlik v opredelitvi kontrastne okvare ledvic, proučevani populaciji bolnikov z različnimi stopnjami predhodne ledvične okvare, različnih odmerkov in načinov uporabe N-acetilcisteina (peroralno ali intravensko) in protokolov hidracije, vrsti uporabljenih kontrastnih sredstev ter različnih diagnostičnih oz. terapevtskih posegov (npr. računalniška tomografija s kontrastom, invazivna srčna diagnostika, angiografija perifernega žilja). Ne glede na to večina raziskav kaže, da N-acetilcistein verjetno zmanjša incidenco kontrastne okvare ledvic, če ga uporabljamo skupaj z ustrezno hidracijo in nizko- ali izoosmolalnimi kontrastnimi sredstvi. Tudi zadnje metaanalize prospektivnih raziskav pri uporabi N-acetilcisteina potrjujejo zmanjšanje tveganja za kontrastno okvaro. Čeprav je prispevek N-acetilcisteina k zmanjšanju incidence kontrastne nefropatije verjetno majhen, je glede na nizko ceno in varnost njegova uporaba priporočena pri vseh bolnikih z velikim tveganjem za kontrastno okvaro ledvic (glej sliko 1).

Optimalen odmerek in način odmerjanja N-acetilcisteina ni znan. Običajni peroralni odmerek je 600 mg/12 ur. Novejše raziskave nakazujejo, da je peroralni odmerek 1200 mg/12 ur učinkovitejši. Če se odločimo za uporabo N-acetilcistei-

na, se pri načrtovanih posegih po zadnjih priporočilih uporablja v peroralnem odmerku 1200 mg 2-krat dnevno dan pred posegom in v enakem odmerku na dan posega (slika 2).

Pri nujnih interventnih posegih (npr. perkutana koronarna intervencija), kjer predpriprava dan pred posegom ni mogoča, so N-acetilcistein uporabljali tudi intravensko. Prednosti intravenskega odmerjanja N-acetilcisteina ostajajo nejasne. V različnih raziskavah so uporabljali različne odmerke: majhne (500–600 mg), večje (1200 mg) in zelo velike (150 mg/kg pred posegom in 50 mg/kg v 4-urni infuziji po posegu). Morebitno prednost intravenskega odmerjanja so pokazale le raziskave, ki so uporabljale zelo velike odmerke N-acetilcisteina. Vendar je treba opozoriti na dejstvo, da so veliki odmerki N-acetilcisteina pri 5–10 % bolnikov povzročili hipotenzijo zaradi anafilaktoidne reakcije. Zaenkrat se rutinska uporaba N-acetilcisteina v intravenski obliki ne priporoča.

Če se odločimo za uporabo N-acetilcisteina, se po zadnjih priporočilih uporablja v odmerku 1200 mg/12 ur peroralno dan pred in na dan predvidenega posega.

Hemodializa in hemofiltracija

Zaradi možnosti odstranjevanja kontrastnih sredstev z dializnimi metodami so številne raziskave proučevale tudi njihovo vlogo pri preprečevanju kontrastne okvare ledvic. Intermitentna hemodializa, hemofiltracija ali kontinuirne dializne metode se večinoma v primerjavi s konservativnim pristopom (hidracija z 0,9 % raztopino NaCl) niso izkazale kot učinkovitejše. Nekatere raziskave so celo pokazale, da je uporaba dializnih metod lahko škodljiva.

Na osnovi rezultatov dosedanjih raziskav uporabe dializnih metod za preprečevanje kontrastne okvare ledvic ne priporočajo. Tudi pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki se že zdravijo s hemodializo, dodatna dializa po uporabi kontrasta za preprečevanje hipervolemije ni indicirana.

Dializno zdravljenje za preprečevanje kontrastne okvare ledvic ni indicirano.

Druga zdravila

Nedavno so pri diabetikih, nediabetikih, bolnikih s kronično ledvično boleznijo in tistih z akutnim koronarnim sindromom dokazali, da poleg trenutne strategije preprečevanja kontrastne ALO z 0,9 % NaCl in acetilcisteinom dodatna uporaba statina (npr. atorvastatin 80 mg 12 ur pred preiskavo in nato 40 mg/dan ali rosuvastatin 40 mg ob sprejemu in nato 20 mg/dan) značilno zmanjša pojav ALO po kontrastnih preiskavah. Učinek pripisujejo ugodnemu učinku statina na oksidativni stres in endotelno disfunkcijo.

Ker je kontrastna okvara ledvic deloma posledica vazokonstrikcije ledvičnega žilja, so v kliničnih raziskavah preverjali tudi učinkovitost različnih inhibitorjev vazokonstrikcije, kot so teofilin, aminofilin, nifedipin, prostaglandin E, dopamin in fenoldopam. Večina raziskav ni potrdila koristnosti njihove uporabe za preprečevanje kontrastne nefropatije.

Tudi druga zdravila, kot so analogi natriuretičnega peptida, statini in vitamin C, se niso izkazala za učinkovita pri preprečevanju kontrastne okvare ledvic.

Kontrastno slikanje z magnetno resonanco kot alternativa za preprečevanje kontrastne okvare ledvic

Paramagnetna kontrastna sredstva imajo pri slikanju z magnetno resonanco (MR) podobno vlogo kot jedni kontrasti pri računalniški tomografiji in angiografiji. Večina kontrastov, ki se uporablja pri slikanju z MR, vsebuje v molekulski sestavi gadolinij in se izloča s sečem.

Na osnovi registracijskih raziskav, kjer so uporabljali majhne odmerke paramagnetnih kontrastnih sredstev, je bilo podano mnenje, da kontrasti pri MR niso nefrotoksični. Predstavljali naj bi varnejšo alternativo jodnim kontrastom pri angiografskih diagnostičnih in interventnih posegih, zlasti pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem ali alergiji na jodna kontrastna sredstva.

Poznejše raziskave so pokazale, da se pri standardnih radioloških preiskavah z MR pogosto uporabljajo večji odmerki paramagnetnih kon-

trastov ($> 0,3$ mmol/kg), ki so lahko nefrotoksični in povzročijo kontrastno okvaro ledvic podobno kot jedna kontrastna sredstva.

Še pomembnejše je spoznanje, da lahko gadolinijevi kontrasti pri bolnikih na nadomestnem zdravljenju z dializo ali z napredovalo kronično ledvično boleznijo (ocenjena glomerulna filtracija < 30 ml/min/1,73m²) povzročijo nastanek sindroma *nefrogene sistemske fibroze*. Večje tveganje za ta zaplet predstavlja uporaba kelatov z linearno strukturo, kot so gadodiamid, gadoversetamid in gadopentetat, ker so v primerjavi s kelati s ciklično strukturo (gadoterat, gadoteridol, gadobutrol) manj stabilni.

V literaturi ni jasnih podatkov in enotnega mnenja, ali je pri bolnikih z blago ali zmerno stopnjo kronične ledvične bolezni varnejša izpostavitve gadoliniju ali jodnemu kontrastu in tveganju za kontrastno okvaro ledvic. Pri hemodializnih bolnikih je tveganje pri uporabi gadolinija zanesljivo večje kot pri uporabi klasičnih rentgenskih kontrastnih sredstev.

Preventivni ukrepi pri uporabi gadolinija niso znani. Zaenkrat veljajo priporočila, da je treba pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo pod 60 ml/min/1,73 m² skrbno pretehtati koristi in stranske učinke MR preiskave z gadolinijem. Pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo pod 30 ml/min/1,73 m² se gadodiamida, gadoversetamida in gadopentetata ne uporablja, indikacija za preiskavo pa mora biti skrbno pretehtana. Pri he-

modializnih bolnikih s končno odpovedo ledvic svetujejo, da se takoj po morebitni preiskavi napravi hemodializa, da se odstrani gadolinijski kontrast. V tem času bolniki ne smejo prejemati parenteralnih preparatov železa, saj lahko izpodrinejo gadolinij iz kelata. Uporabe hemodialize pri drugih skupinah bolnikov zaenkrat ne priporočajo.

Magnetnoresonančna angiografija s paramagnetnim kontrastom, ki vsebuje gadolinij, je pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ali napredovalo kronično ledvično boleznijo nevarna zaradi možnosti nastanka sindroma nefrogene sistemske fibroze.

Najboljšega načina preprečevanja kontrastne okvare ledvic zaenkrat ne poznamo. Pri bolnikih z normalnim ali le blago zmanjšanim ledvičnim delovanjem (ocenjena glomerulna filtracija ≥ 60 ml/min/1,73m²) je tveganje za kontrastno nefropatijo majhno. Z izjemo preprečevanja hipovolemije drugi posebni ukrepi niso potrebni.

Pri vseh bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (ocenjena glomerulna filtracija < 60 ml/min/1,73m²), zlasti s pridruženo sladkorno boleznijo ali več drugimi dejavniki tveganja za kontrastno nefropatijo, je ob diagnostičnih oz. terapevtskih posegih z jodnimi kontrasti potrebna ustrezna priprava.

PRIPOROČENA LITERATURA

Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 1038–46.

Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *Can Med Assoc J* 2005; 172: 1461–71.

Guideline on the use of Gadolinium-containing MRI contrast agents in patients with renal impairment. Version 2. Sydney: The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists, 26 June 2013.

Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J et al. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann Intern Med* 2009; 150: 170–7.

Marenzi G, Assanelli E, Marana I et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006; 354: 2773–82.

Mikhailidis D, Athyros VG. Short-term statin therapy for prevention of contrast-induced AKI. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 8–9.

Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidenced-based approach. *Circulation* 2006; 113: 1799–806.

Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R et al. Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2009; 151: 631–8.



RABDOMIOLIZA IN AKUTNA MIOGLOBINURIČNA LEDVIČNA OKVARA

Vladimir Premru

Kateri so vzroki in mehanizmi nastanka rabdomiolize?

Kateri dejavniki povzročijo akutno ledvično okvaro pri rabdomiolizi?

Kdaj posumimo na rabdomiolizo in kako jo prepoznamo?

Kako pogosta je rabdomioliza, kakšni so zapleti in kakšna je prognoza?

Kako preprečimo zaplete rabdomiolize in kako jih zdravimo?

Rabdomioliza je nekroza prečnoprograstih mišičnih celic zaradi neposredne poškodbe ali hude motnje energetske presnove, ki povzroči izplavljanje znotrajceličnih sestavin v krvni obtok.

EPIDEMIOLOGIJA

Ocenjujejo, da je 5–25 % vseh akutnih ledvičnih okvar posledica rabdomiolize. Rabdomioliza nastopi pri 1 % hospitaliziranih bolnikov (precej pogostejše v intenzivnih enotah). Ledvična okvara se razvije v 10–65 % in 4–25 % teh bolnikov potrebuje hemodializo. Podatki so zaradi zelo različnih kriterijev za opredelitev rabdomiolize in ledvične okvare zgolj orientacijski.

VZROKI IN MEHANIZMI NASTANKA

Že po hujšem fizičnem naporu, npr. maratonu ali intenzivni vadbi v fitnesu, lahko opazimo povečane laboratorijske kazalnike mišične nekroze (analogno izplavljanju troponina), v posebnih okoliščinah (zunanja vročina, dehidracija, hipokaliemija) pa lahko nastopi prava klinična slika rabdomiolize. Pogosti vzroki rabdomiolize so poškodbe, dolgotrajna negibnost (izguba zavesti, alkohol in droge) ali nasprotno temu mišična hiperaktivnost (epileptične konvulzije, zloraba kokaina, hipertermija). Med zdravili pogosto izpostavljajo statine, vendar je glede na splošno razširjeno jemanje teh zdravil rabdomioliza v resnici redka, razen pri cerivastatinu, ki je bil prav zato odstranjen s tržišča. Enako velja za številna

psihotropna zdravila. Sistemske revmatske bolezni, okužbe, piki strupenih živali in drugi strupi so relativno redek vzrok rabdomiolize. Prirojene motnje metabolizma so premalokrat prepoznani dejavnik tveganja za rabdomiolizo, posebno pri tistih otrocih ali mlajših ljudeh, pri katerih že manj intenziven sprožilec (pogosto že zmehren fizični napor) povzroča ponavljajočo se rabdomiolizo. Ena izmed najpogostejših je zmanjšana aktivnost encima karnitil-palmitoil transferaze (CPT), ki sodeluje pri oksidaciji maščobnih kislin. Mnogokrat nastopa sočasno več vzrokov, ki so navedeni v tabeli 1.

Patofiziološki mehanizmi rabdomiolize

Neposredna poškodba sarkoleme (travma, opekline, električna poškodba, vnetje, toksini) ali hude motnje mebranskega ionskega transporta (Na-K ATP-aza) oz. celičnega energetskega metabolizma (pomanjkanje kisika in substratov za sintezo ali izčrpanje zaloga ATP) vodi do osrednje skupne motnje: porasta ioniziranega prostega kalcija v citosolu. Ta aktivira litične encime, ki razgradijo celično membrano in organele. V intersticij in krvni obtok prehajajo številne celične sestavine, ki sprožijo vnetje in oksidativno okvaro. Povečana osmolalnost v prizadetem področju povzroči sekvstracijo tekočine, ki lahko preseže 10 % celotne telesne tekočine. Edem lahko stisne žilje in vodi v dodatno ishemično okvaro ter kompartmentni sindrom v področjih, kjer so mišične skupine omejene z nepodajnimi ovojnicami.

Tabela 1. Vzroki rabdomiolize, klinični primeri in dejavniki tveganja za rabdomiolizo.

fizikalni dejavniki	klinični primeri
neposredna poškodba (mehanska, električna, termična)	zmečkanine, udarnine, opekline, omrzline, udar strele, visokonapetostni električni udar
imobilizacija	koma, zloraba drog, zdravil, dolgotrajne operacije, možganska kap
hiperaktivnost	hud fizični napor, agitacija, delirij, konvulzije, tetanus, zloraba kokaina, amfetaminov, LSD
hipertermija	vročinski udar, maligna hipertermija (sukcinilholin, halotan), maligni nevroleptični sindrom (haldol, fenotiazini)
ishemija	zapora arterij, operacije aorte, šokovna stanja
kemični dejavniki	klinični primeri
zdravila	hipolipemiki (statini, fibrati, ezetimib), antihistaminiki, psiho-/nevrotropna zdravila (haloperidol, triciklični antidepresivi, narkotiki, sedativi)
strupi	ogljivkov monoksid, piki/ugrizi insektov, pajkov, kač
presnovni dejavniki	klinični primeri
povečana presnova	tireotoksična kriza, hipertermija
hipofosfatemija	alkoholizem, slaba prehranjenost
prirojene motnje metabolizma	manjša aktivnost/pomanjkanje encimov: karnitin palmitoiltransferaze, fosfofruktokinaze, miofosforilaze
vnetja	klinični primeri
sistemska	dermatomiozitis, polimiozitis
okužbe	sepsa zaradi po Gramu negativnih povzročiteljev, legionela, malarija, influenza H1N1
dejavniki tveganja	
hipokaliemija, hiper-/hiponatriemija, hipotiroza, hiperosmolarnost, dehidracija, anemija, stradanje	

Patofiziološki mehanizmi mioglobinurične ledvične okvare

Hipovolemija zaradi sekvestracije tekočine v prizadeto mišičje in obstrukcija tubulov sta najpomembnejša vzroka ledvične okvare.

Mioglobin je 21 kD velik globularni protein, ki prenaša kisik. Majhna količina mioglobina se v fizioloških razmerah iz mišic sprošča v kri, večina filtrira v glomerulih in razgradi v epitelnih celicah proksimalnih tubulov. Ob rabdomiolizi pa izjemno povečana količina sproščenega mioglobina prekaša metabolno zmogljivost proksimalnih tubulov in v seču se pojavi prosti mioglobin. Ob zmanjšanem tubulnem pretoku se mioglobin v kislem okolju distalnih ledvičnih tubulov obori s Tamm-Horsfalovim proteinom. K temu prispevata tudi povečana količina urata iz razpadlih mišic in presnovna acidoza, ki zmanjša topnost mioglobina. Poleg tega mioglo-

bin sproži intenzivno in dolgotrajno intrarenalno vazokonstrikcijo, ki s hipovolemijo zmanjša pretok krvi skozi ledvice. Reaktivno železo v hemu, vezanem v molekuli mioglobina, povzroči oksidativno okvaro in vnetje okolnega tkiva.

KLINIČNA SLIKA IN PREPOZNAVA RABDOMIOLIZE

Znaki, ki nas usmerijo v iskanje vzroka in potrditev rabdomiolize, so:

- bolečine, oteklina in imobilnost prizadetega predela,
- parestezije,
- odsotni periferni pulzi,
- morebiti tudi venska staza.

Največja masa mišic je v spodnjih okončinah, ki so tudi najpogostejše prizadete. Značilna triada – bolečina, nemoč in temno obarvan seč – je prisotna le pri polovici prizadetih. Pojav temno rja-

Tabela 2. Klinični znaki, simptomi in zapleti rabdomiolize.

lokalni simptomi in znaki	zapleti
bolečnost, nehotni zgibki, krči in spazmi, oteklina, omrtničenost, povišana/znižana kožna temperatura, šibki/odsotni pulzi, podplutbe/sufuzije, udarnine	tromboza ven/arterij, kompartmentni sindrom, nekroza drugih struktur (živcev – paraliza)
sistemske simptomi in znaki	zapleti
hipovolemija, prostracija, zmedenost, motnje zavesti, nemir, oslabelost, mrzlica, povišana temperatura, bruhanje, temen seč, oligo/anurija, rigor/klonizmi/epileptiformni krči	hiperkaliemija, hipokalcemija, hiperfosfatemija, hiperurikemija, hipotenzija/šok, DIK/krvavitve, respiratorni distres, odpoved organov
pozna hiperkalcemija	
poslabšanje zavesti, bolečine v prsni in hrbtu, paraliza, arterijska hipertenzija, zaprtje, bruhanje	

vo-rdeče obarvanega seča (podobno je obarvan tudi pri hemoglobinuriji, eritrocituriji, porfirijah, po zaužitju nekaterih zdravil) in zmanjšanje diureze kažejo na mioglobinurijo in okvaro ledvic.

Pridruženi so lahko splošni znaki, npr. mrzlica in povišana telesna temperatura, bruhanje, znaki hipovolemije ali drugih zapletov, navedeni v tabeli 2.

Življenje lahko ogrozijo hiperkaliemija, hipovolemija, šok, diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), akutna respiratorna odpoved, hipokalcemija in redka pozna hiperkalcemija.

LABORATORIJSKA DIAGNOSTIKA

Določanje mišičnih encimov v krvi, predvsem kreatin kinaze (CK) in stopnje porasta CK, omogoča najboljšo oceno obsežnosti rabdomiolize. Serumska koncentracija CK začne naraščati 2–12 ur po mišični okvari in je največja po 24–72 urah, ko začne upadati. Če ne upada ali se še zvečuje, vzroka mišične okvare še nismo odstranili ali pa se razvija utesnitveni sindrom.

V primeru povečane CK je spremljanje serumske koncentracije mioglobina lahko koristno. Podobno velja ob najdbi povečanih transaminaz, kadar to ni skladno s preostalimi podatki. Klinično pomembno rabdomiolizo označuje hiter porast mioglobina ob ponovnih določitvah do več desetkrat ali celo več tisočkrat presežene normalne serumske koncentracije (ki je pri ženskah 33,8 in moških 47 mg/l). Zgodnji porast mioglobina že v nekaj urah in ponovne določitve v

6–8-urnih intervalih nam omogočajo zgodnjo oceno dinamike mišičnega razpada in ledvične okvare, tudi zaradi neposredne vpletenosti mioglobina, ter nam olajšajo načrtovanje in spremljanje učinkovitosti zdravljenja.

Mioglobin v seču zaznamo šele, ko serumska koncentracija preseže 1,5–3 mg/l, je vedno odraz rabdomiolize, a je njegovo določanje v seču manj povedno. Le redko pridejo v poštev tudi slikovne metode (CT, MRI) ali biopsija mišice za opredelitev mesta in razsežnosti mišične prizadetosti.

Ledvično okvaro še vedno ocenjujemo glede na diurezo oziroma serumsko koncentracijo kreatinina z oceno glomerulne filtracije. Za mioglobinurično akutno ledvično okvaro (ALO) specifičnih kazalnikov še ni. Splošno sprejetih diagnostičnih meril, ki bi omogočala primerljivost podatkov različnih raziskav in obenem poenotila klinično prakso, še nekaj časa ne moremo pričakovati.

Nekajkrat povečane koncentracije mioglobina pri bolnikih, ki se zdravijo s statini, govorijo za statinsko miopatijo, ob kliničnih znakih, kot so bolečine v mišicah in nemoč, je potrebna previdnost in prilagoditev odmerkov.

ZDRAVLJENJE RABDOMIOLIZE IN PREPREČEVANJE ZAPLETOV

Priporočila za obravnavo rabdomiolize temeljijo na opažanjih in manjših kliničnih raziskavah, večjih primerjalnih raziskav o učinkovitosti posameznih ukrepov pa do zdaj še ni.

Tabela 3. Zdravljenje rabdomiolize in akutne mioglobinurične ledvične okvare.

i.v. hidracija	cilji
- 0,9 % NaCl 1000 ml/uro (prve 2–4 ure, zatem počasneje) - 5 % glukoza v 0,9 % NaCl ali v 0,45 % NaCl	hemodinamska stabilizacija preprečevanje tubulne obstrukcije
alkalizacija seča	
- 50 ml 1 M NaHCO ₃ v 500 ml 0,45 % NaCl - do 100–300 ml v 24 ur	zmanjšanje precipitacije mioglobina korekcija presnovne acidoze
diuretik zanke	
- furosemid v kontinuirni infuziji do 1 g/dan	vzdrževanje diureze
manitol	
- testni odmerek 20 % manitola 60 ml v 5 min - pri odgovoru 50 ml v 1000 ml 0,45 % NaCl - do 600 ml/24 h (skupaj do 120 g manitola)	vzdrževanje diureze CAVE: anurija! zmanjšanje sekvestracije tekočine
poprava Ca ²⁺	
- Ca ²⁺ v intravenski infuziji - samo pri simptomatskih bolnikih!	ionizirani Ca ²⁺ v plazmi naj bo 0,9 mmol/l CAVE: pozna hiperkalcemija!
odstranitev vzroka	
zdravljenje sepse, eliminacija strupov/antidoti, ipd.	
kirurška oskrba/sanacija	
poškodbe, opeklin, »crush« sindroma, žilne zapore, kompartment sindroma	
hemodializa / visokoprepustna membrana	
premostitev akutne ledvične okvare, odstranitev mioglobina	
podporno zdravljenje	
vazopresorji, podpora dihanja, transfuzije, korekcija elektrolitov ipd.	

Prvi cilj je hemodinamska stabilizacija in preprečitev ledvične okvare (tabela 3). Takojšna intenzivna intravenska hidracija je prvi nujen ukrep. Začnemo z infuzijo 0,9 % NaCl z začetno hitrostjo 1 l/uro v prvih 2–4 urah (razen v primeru srčnega popuščanja), da nadomestimo znotrajžilno pomanjkanje tekočine. Čezmerna uporaba fiziološke raztopine lahko povzroči preobremenitev s tekočino in natrijem ter poslabšanje acidoze. Lahko uporabimo tudi raztopino 5 % glukoze v raztopini 0,9 % NaCl. V praksi intenzivnost hidracije prilagodimo glede na stopnjo in vrsto mišične okvare (oziroma pričakovano sekvestracijo tekočine), morebitne druge sočasne dejavnike (npr. dehidracija po zaužitju ekstazija) in splošno stanje bolnika.

Alkalizacija seča zmanjša možnost za nastanek ALO. Mioglobin v kislem seču namreč razpade

v ferihemat in globin, ferihemat pa je nefrotoksičen in poveča možnost za nastanek akutne tubulne nekroze. Intravensko lahko damo 50 ml 1 M NaHCO₃ razredčenega v 500 ml 0,45 % raztopine NaCl, tako dobimo nekoliko hipotonično raztopino. Nadzorujemo pH seča, ki naj bi dosegel 6,5 ali več, kar pa je v praksi težko doseči, ne da bi sočasno povzročili sistemsko alkalemijo; z alkalizacijo prenehamo, če je pH krvi $\geq 7,5$ ali če je pH seča 7,0.

V 24 urah lahko za korekcijo acidemije apliciramo največ 100–300 ml 1 M NaHCO₃, četudi čvrstih dokazov o koristi ni. Novejša priporočila (razen v primeru množičnih nesreč) rutinske uporabe bikarbonata ne priporočajo.

Uporabo diuretika zanke za preprečevanje ledvične okvare odsvetujejo, v nekaterih primerih pa dopuščajo kratkotrajno uporabo manitola

(opisano v nadaljevanju) pri bolnikih, pri katerih nam kljub pravočasni in ustrezni rehidraciji ne uspe izzvati zadostne diureze.

Merimo diurezo in vodimo tekočinsko bilanco (ta naj bo v prvem dnevu več litrov pozitivna). Vzdržujemo obilne diureze 200–300 ml/uro, kar omogoči hitrejše odstranjevanje mioglobina, zmanjša precipitacijo v ledvičnih tubulih in ledvično okvaro, obenem pa tudi zmanjša nevarnost hiperkaliemije.

Pozorni moramo biti na zgodnjo hipokalcemijo zaradi odlaganja kalcija v nekrotično mišično tkivo. Infuzije NaHCO_3 še dodatno zmanjšajo nivo ioniziranega kalcija (iCa) v krvi. Začetno hipokalcemijo korigiramo samo v primeru simptomatskih krčev in le delno do varnega območja (iCa 0,9 mmol/l), saj se kalcij odlaga v nekrotičnem tkivu, v poznejšem obdobju resorpcije nekroz pa se kalcij sprošča v krvni obtok, kar lahko povzroči življenjsko nevarno hiperkaliemijo.

Če je mogoče, odstranimo osnovni vzrok rabdomiolize in uvedemo podporno zdravljenje (npr. transfuzije krvnih pripravkov ob krvavitvah in DIK).

Kirurška oskrba je nujna ob poškodbi, opeklinah, žilnih zaporah ipd., prav tako tudi v primeru poznejšega razvoja kompartmentnega sindroma, do katerega lahko pride ne glede na osnovni vzrok rabdomiolize.

ZDRAVLJENJE AKUTNE LEDVIČNE OKVARE OB RABDOMIOLIZI

Diuretik zanke (furosemid) v infuziji nima pozitivnega vpliva na izid, vendar nam v primeru še ohranjene diureze omogoči lažje vodenje tekočinske bilance. Lahko poslabša presnovno acidozo in hipokalcemijo, izplavlja pa kalij. Dopamin nima pozitivnega učinka na izhod bolezn.

Tudi uporaba manitola kot osmotskega diuretika najverjetneje ne izboljša izida, morda je v zgodnji fazi upravičen poskus za preprečevanje napredovanja ledvične okvare. Apliciramo testni odmerek 60 ml 20 % manitola intravensko v 5 minutah in ocenimo diurezo. Če vzpostavimo vsaj 50 ml večjo urno diurezo, lahko nadaljujemo

z manitolom v kontinuirani infuziji do največ 600 ml/24 ur, danih v koncentracijah 50 ml 20 % manitola v 1000 ml 0,45 % NaCl. Manitol deluje vazodilatatorno, osmotsko zmanjša tlak v prizadetih mišicah in ima antioksidantno delovanje, lahko pa dodatno poslabša tubulno okvaro. Pri anuričnih in hipovolemičnih bolnikih je kontraindiciran. V novejših priporočilih (razen smernic za obravnavo travmatske rabdomiolize ob množičnih nesrečah) manitola zaradi pomanjkanja dokazov o učinkovitosti ne navajajo.

Hemodializa je potrebna pri oliguriji ali anuriji in pri napredovali ledvični okvari. Huda hiperkaliemija je indikacija za takojšnjo hemo- dializo. Standardni dializni postopki ne omogočajo učinkovitega odstranjevanja mioglobina, ker so pore dializnih filtrov premajhne. Kljub temu je mogoče s podaljšanjem trajanja postopka na 24–72 ur ali celo več in z uporabo konvektivnih metod (t.i. »vlek toplencev« s tokom tekočine skozi pore v membrani s pomočjo pozitivnega tlaka – ultrafiltracijo) odstraniti zmerno količino mioglobina, obenem pa s tem izboljšamo hemodinamsko stabilnost bolnika in zelo olajšamo tekočinsko vodenje. Ob tem se moramo zavedati, da je v igri pogosto več dejavnikov za nastanek ledvične okvare.

V zadnjih letih so na voljo novejši visokoprepustni hemofiltrir (npr. TheraLite), ki prepuščajo molekule do velikosti albumina (približno 60 kD) in omogočajo zelo učinkovito odstranjevanje mioglobina. Velike koncentracije mioglobina ($> 15\text{--}20\text{ mg/l}$) so po naših izkušnjah pomembno povezane s potrebo po hemodializi. Izvedba metode je tehnično zahtevna, možne so znatne izgube albumina in drugih krvnih sestavin v dializat. Pri izrazito povečani serumski koncentraciji mioglobina je smiselno čim prej začeti s to metodo zdravljenja, da bi preprečili anurijo in dolgotrajno ali celo ireverzibilno ledvično okvaro.

Ukrepanje v primeru množične nesreče ali naravne katastrofe

Obravnava poškodovanih v množičnih nesrečah ali naravnih katastrofah je zaradi velikega števila poškodovancev, uničenih zdravstvenih objektov in potrebe po improvizaciji in triazi, ki se

osredotoča na preživetje poškodovancev, poseben izziv. Zmogljivosti dializnih centrov bi bile v takšnem primeru omejene, zato so ukrepi za preventivo ledvične okvare v takih okoliščinah tem bolj pomembni. Delovna skupina pri ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplantation Association) je v sodelovanju z RDRTF (Renal Disaster Relief Task Force) pri Mednarodni nefrološki zvezi (International Society for Nephrology – ISN) in združenju Medecines Sans Frontiers (MSF) strnila ob katastrofalnih potresih (Armenija, obala Marmornega morja, Haiti itd.) pridobljene izkušnje v skupna priporočila za ravnanje v takšnih primerih.

Poškodovancem s travmatsko rabdomiolizo (»crush« sindromom) že pred izvlečenjem izpod ruševin nastavimo intravensko infuzijo fiziološke raztopine s hitrostjo prvi dve uri 1 liter/uro, za otroke pa 15–20 ml/kg/uro. Če evakuacija izpod ruševin traja več kot 2 uri, zmanjšamo hitrost na 500 ml/uro (10 ml/kg/uro za otroke) ali manj. Pozor – dekstran lahko povzroča anafilaktične reakcije, moti koagulacijo in določitev krvne skupine, škrob (HES) pa poveča okvaro ledvičnih tubulov. Izogibamo se raztopinam, ki vsebujejo kalij. Natrijev bikarbonat v odmerku 200–300 mmol/dan dajemo v infuziji hipotonične raztopine, manitol pa v odmerku do 120 g/dan.

PROGNOZA

Klinični potek rabdomiolize je odvisen od stopnje okvare, mase in lokalizacije prizadetega mi-

šičja ter od uspešnosti našega ukrepanja. Nezapletana izolirana rabdomioliza ima običajno ugoden potek. Ob ledvični okvari ali celo ledvični odpovedi pa smrtnost lahko doseže 14–59 %, kar še posebno poudarja pomen zgodnje prepoznavne in preprečevanja z zgodnjo intenzivno hidracijo. Še slabšo prognozo imajo bolniki po srčno-žilnih operacijah (predvsem na torakalni in abdominalni aorti) in bolniki s sepsa.

Akutna faza in odvisnost od dialize običajno trajata 2–4 tedne, po izboljšanju pa je treba bolnika še nekaj mesecev spremljati v nefrološki ambulanti. Večinoma se zatem delovanje ledvic izboljša in je blizu izhodiščne stopnje.

Najpomembnejši je klinični sum na rabdomiolizo (znaki in okoliščine, opazujemo seč in diurezo).

Potrditve je laboratorijska z določanjem serumske koncentracije CK in mioglobina, ki jih ponavljamo.

Pozorni smo na hipovolemijo, hiperkaliemijo, simptomatsko hipokalcemijo in pozno hiperkalcemijo!

Prvi in najpomembnejši ukrep je intenzivna zgodnja intravenska hidracija z 0,9 % NaCl (urna diureza naj bo vsaj 200 ml).

Hemodializo začnemo po uveljavljenih kriterijih, z metodo CVVH lahko odstranimo le zmerno količino mioglobina. Ob zelo velikih koncentracijah mioglobina v serumu (> 15.000–20.000 µg/l) zdravimo z zelo učinkovito dializo z visokoprepustno membrano.

PRIPOROČENA LITERATURA

Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009; 361: 62–72.

Huerta-Alardin A, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Crit Care* 2005; 9: 158–69.

KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 649–72.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012; Suppl 2: 1–138.

Kovačič L, Lindič J, Kovač D. Obravnava bolnika z akutno ledvično odpovedjo ob rabdomiolizi po fizičnem naporu. *Med Razgl* 2000; 39: 95–106.

Miller RM. Rhabdomyolysis. *UpToDate* 21.12, 2014. Dostopno na: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-rhabdomyolysis>.

Scharman EJ, Troutman WG. Prevention of kidney injury following rhabdomyolysis: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 90–105.

Sever MS, Vanholder R and the Workgroup on Recommendations for the Management of Crush Victims in Mass Disasters. Recommendations for the management of crush victims in mass disasters. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: Suppl 1, i1–i67.

Sharp LS, Rozycki GS, Feliciano DV. Rhabdomyolysis and secondary renal failure in critically ill surgical patients. *Am J Surg* 2004; 188: 801–6.

Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1583–7.



HEPATORENALNE MOTNJE / HEPATORENALNI SINDROM

Matjaž Hafner

Kako definiramo hepatorenalni sindrom?

Kateri obliki hepatorenalnega sindroma poznamo?

Kako so definirane različne oblike motenj delovanja ledvic pri bolnikih z jetrno boleznijo?

Kakšno je mesto hepatorenalnega sindroma med njimi?

Katere spremembe v cirkulaciji privedejo do nastanka hepatorenalnega sindroma?

Kakšni so farmakološki principi zdravljenja hepatorenalnega sindroma? V katerih kliničnih situacijah in s kakšnim zdravljenjem ga poskušamo preprečiti?

Kako je s presaditvijo jeter pri bolniku s hepatorenalnim sindromom?

Akutna ledvična okvara pri bolniku z jetrno cirozo in ascitesom je zelo pogost zaplet in je vzrok 19 % hospitalizacij tovrstnih bolnikov. Hkratno kronično ledvično bolezen ugotavljamo pri 1 % vseh bolnikov z napredovalo jetrno boleznijo. Jetrna bolezen in ledvična okvara sta lahko posledica istega vzroka, npr. policistične bolezni, mnogo pogostejše pa ledvična okvara dodatno zapleta primarno bolezen jeter. Vzroki ledvičnega odpovedovanja pri jetrnih bolnikih so strukturne bolezni ledvic, kot je glomerulonefritis IgA, pa tudi funkcionalne motnje brez patohistoloških sprememb na ledvicah, kot je npr. hepatorenalni sindrom. Ker gre v primerih ledvične okvare pri jetrnem bolniku največkrat za zelo kompleksen preplet dogajanj, ki zahtevajo specifičen terapevtski pristop, je za ustrezno ukrepanje potrebno natančno razumevanje patofizioloških vzrokov le-teh.

Hepatorenalni sindrom (HRS) je specifična funkcionalna ledvična okvara, ki nastane zaradi sistemskih cirkulatornih sprememb, ki spremlja jo hudo jetrno okvaro. Pojavlja se pri bolnikih z napredovalo kronično boleznijo jeter, redkeje pa pri bolnikih z akutno jetrno odpovedjo. HRS nastane v 5 letih pri 10 % bolnikov z jetrno cirozo in ascitesom. Najpogostejše spremlja končno stopnjo jetrne ciroze, predstavlja njen najresnejši zaplet in ima od vseh zapletov te bolezni najslabšo prognozo. Zato so bolniki s HRS visoko

uvrščeni v prognostičnih modelih jetrnih bolezni, kot sta matematični model MELD (angl.: Model for End-Stage Liver Disease) in Child – Pughova stopenjska lestvica.

DEFINICIJA HEPATORENALNEGA SINDROMA

Diagnoza HRS temelji na kliničnih kriterijih, s katerimi izključimo druge potencialne vzroke akutne ledvične okvare pri bolniku z jetrno okvaro. Pred kratkim je International Ascites Club (IAC) nekoliko dopolnil do zdaj veljavne kriterije iz leta 1996 (tabela 1). Skupno delovno telo The Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) in IAC meni, da bo v prihodnje treba revidirati (znižati) zahtevani mejni nivo serumskega kreatinina, ker pri zdajšnjem izločimo del bolnikov s HRS in jim tako onemogočimo ustrezno zdravljenje. Trenutni diagnostični kriteriji za HRS so preozki tudi v primerih, ko se HRS pojavi kot zaplet pri bolniku z jetrno cirozo in hkratno kronično ledvično boleznijo (KLB) druge etiologije. V teh primerih trčimo ob omejitve trenutne definicije HRS, ki je podana z izključitvijo druge ledvične bolezni.

Ločimo 2 tipa HRS. **HRS tipa 1** predstavlja akutno ledvično okvaro z naglim slabšanjem ledvičnega delovanja, koncentracija serumskega kreatinina se po definiciji v manj kot 2 tednih po-

Tabela 1. Diagnostični kriteriji hepatorenenalnega sindroma.

kriteriji hepatorenenalnega sindroma
- ciroza z ascitesom - serumska koncentracija kreatinina > 133 μmol/l - ni izboljšanja ledvičnega delovanja (zmanjšanja serumske koncentracije kreatinina pod 133 μmol/l) po dveh dneh opustitve diuretikov in povečanju volumna plazme z albumini (priporočeni odmerek albuminov je 1 g/kg telesne teže oziroma največ 100 g/dan) - izključen je septični šok ali neobvladana sistemska bakterijska okužba - izključeno je trenutno ali nedavno zdravljenje z nefrotoksičnimi zdravili - izključena je parenhimska ledvična bolezen (odsotnost proteinurije in eritrociturije, normalen ultrazvok ledvic)

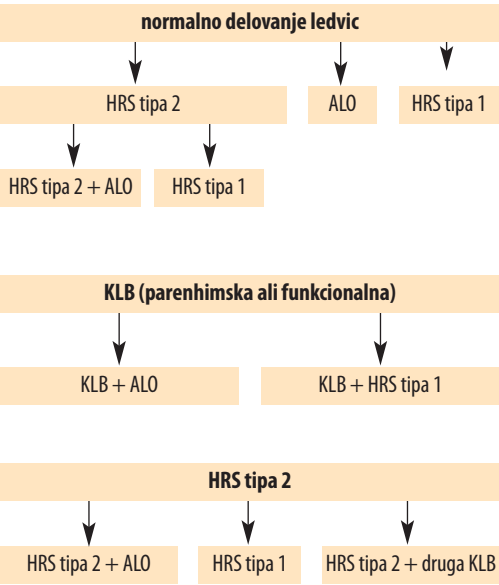
veča nad 300 μmol/l. Srednje preživetje nezdravljenih bolnikov s HRS tipa 1 je le 14 dni.

HRS tipa 2 je kronična oblika s postopnim pešanjem ledvičnega delovanja, vrednosti serumskega kreatinina pa po definiciji več mesecev

ostajajo med 130 in 300 μmol/l. Bolniki s to obliko HRS v povprečju preživijo več kot 6 mesecev. HRS tipa 1 se največkrat razvije pri bolnikih s HRS tipa 2, ko sprožilni dejavnik povzroči dodatno cirkulatorno nestabilnost: na primer ob sistemskih bakterijskih okužbah, po paracentezi velike količine ascitesa brez nadomestnega zdravljenja z albumini ali po hemodinamsko pomembni krvavitvi v prebavila.

Hepatorenalni sindrom je oblika funkcijske ledvične okvare pri bolnikih z napredovalo jetrno okvaro. Za postavitev diagnoze HRS nimamo enostavnega kliničnega testa, ampak ga potrdimo s pomočjo izključitve drugih vzrokov akutne ledvične okvare. S stališča prognoze in terapevtskega ukrepanja razlikujemo dve obliki hepatorenenalnega sindroma, naglo napredujoči tip 1 in postopno napredujoči tip 2.

DEFINICIJE DRUGIH HEPATORENALNIH MOTENJ



Slika 1. Spekter hepatorenenalnih motenj pri bolnikih z jetrno boleznijo (glede na izhodiščno delovanje ledvic). ALO – akutna ledvična okvara, KLB – kronična ledvična bolezen, HRS – hepatorenenalni sindrom.

Spekter ledvičnih okvar pri bolnikih z jetrno boleznijo vključuje poleg HRS tudi druga akutna ali kronična stanja. Le del bolnikov, ki imajo po kriteriju The Acute Kidney Injury Network (AKIN/RIFLE) akutno ledvično okvaro (ALO), zadosti diagnostičnim kriterijem za hepatorenenalni sindrom. Torej je pri večini vzrok za ALO drugo strukturno ali funkcionalno dogajanje. Tudi velik del bolnikov z napredovalo jetrno in sočasno kronično ledvično boleznijo (KLB) ne izpolnjuje kriterijev za HRS tipa 2, ampak ima v ozadju drug vzrok kronične bolezni ledvic. Skupno delovno telo ADQI in IAC zato predlaga nov izraz za vse motnje v delovanju ledvic, ki se pojavljajo pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter – **hepatorenenalna motnja** (HRM). HRM vključuje širok spekter motenj v delovanju ledvic pri bolniku z jetrno boleznijo, ki zadoštuje kriterijem ALO, KLB ali HRS (slika 1).

Definicija ALO pri bolniku z boleznijo jeter

Če uporabimo kreatinin kot kriterij za diagnozo ALO pri bolniku z napredovalo boleznijo jeter,

se moramo zavedati, da ima zaradi kaheksije del teh bolnikov normalno serumsko koncentracijo kreatinina, ob tem pa zmanjšano glomerularno filtracijo. Vprašljiv je tudi kriterij količine izločenega seča, saj imajo bolniki s cirozo in refraktarnim ascitesom običajno diurezo $< 0,5$ ml/kg/uro, četudi nimajo ALO. Zato ADQI/IAC predlaga, da ALO pri bolnikih s cirozo ni definirana po kriteriju diureze, ampak izključno kot povečanje serumske koncentracije kreatinina za več kot 50 % nad izhodiščno vrednostjo ali porast serumske koncentracije kreatinina $> 26,4$ $\mu\text{mol/l}$ v manj kot 48 urah, ne glede na to, ali je vzrok poslabšanja ledvične funkcije strukturne ali funkcionalne narave. Po tej definiciji je HRS tipa 1 ena od oblik ALO pri bolniku z napredovalo jetrno boleznijo.

Definicija KLB pri bolniku z boleznijo jeter

Prognoza bolnikov z napredovalo boleznijo jeter in KLB – ne glede na to, ali gre za HRS ali strukturno ledvično bolezen je slabša kot pri bolnikih z enako stopnjo KLB brez ciroze. Pogosto zaradi zapletov sočasne jetrne bolezni ne preživijo niti 3 mesecev, trajanje ledvične okvare več kot 3 mesece pa je eden od diagnostičnih pogojev za KLB. Značilna za KLB pri jetrnem bolniku je pogosto kompleksna prepletenost več vzrokov za nastanek hepatorenalne motnje. KLB pri bolniku s cirozo zaradi bolezni zamaščenih jeter je na primer lahko posledica HRS tipa 2 in hkratne ledvične okvare zaradi sočasnega diabetesa v sklopu metaboličnega sindroma, pri bolnikih z alkoholno cirozo jeter pa je pogosta kombinacija z nefropatijo IgA. Tudi KLB pri bolniku z jetrno boleznijo je definirana z ocenjeno oGF MDRD (ocena glomerulne filtracije po enačbi študije Modification of Diet in Renal Disease) > 60 ml/min/ $1,73$ m² v trajanju > 3 mesece. HRS tipa 2 je torej specifična oblika KLB.

Definicija akutnega poslabšanja KLB pri bolnikih z boleznijo jeter

Pri bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo se zelo pogosto srečamo z ALO ob že predhodno znani KLB. Tako lahko okužba pri bolniku s HRS tipa 2 sproži poslabšanje ledvične funkcije v smislu HRS tipa 1. Vendar HRS tipa 1 lahko

zaplete tudi KLB druge etiologije. V tem primeru trčimo ob omejitve trenutne definicije HRS, ki je podana z izključitvijo parenhimske ledvične bolezni. Nenazadnje lahko zaradi nefrotoksičnosti zdravil ali neobvladane sistemske okužbe tudi pri jetrnem bolniku s KLB (ki etiološko ni HRS tipa 2) pride do poslabšanja ledvične funkcije. ADQI/IAC definira akutno poslabšanje KLB pri bolniku z jetrno boleznijo kot povečanje serumske koncentracije kreatinina za > 50 % nad izhodiščno ali porast serumske koncentracije kreatinina za $> 26,4$ $\mu\text{mol/l}$ v manj kot 48 urah pri bolniku z oGF MDRD < 60 ml/min/ $1,73$ m², ki traja > 3 mesece (tabela 2).

Z definicijami različnih oblik hepatorenalnih motenj zaobjamemo tudi akutne in kronične ledvične okvare, ki ne izpolnjujejo kriterijev hepatorenalnega sindroma. HRS tipa 1 štejeemo za vrsto akutne ledvične okvare, HRS tipa 2 pa za vrsto kronične ledvične bolezni pri bolniku z napredovalo jetrno boleznijo.

PATOGENEZA

Poslabšanje ledvičnega delovanja je posredna posledica vpliva napredovale jetrne bolezni na sistemsko cirkulacijo. Vzroki za zmanjšani pretok krvi skozi ledvice so zmanjšani ledvični perfuzijski tlak in za ledvice škodljiva kompenzatorna vazokonstrikcija, delno pa tudi nezadostno lokalno izločanje vazodilatatornih snovi v ledvicah.

Zaradi portalne hipertenzije se v splahnhičnem obtoku poveča lokalna koncentracija vazodilatatornih snovi (npr. dušikovega oksida). Posledična dilatacija arteriol v splahnhičnem področju povzroči izrazito zmanjšanje sistemskega žilnega upora, zmanjšanje srednjega arterijskega tlaka in zmanjšanje ledvičnega perfuzijskega tlaka. Zmanjšanemu sistetskemu žilnemu uporui sledi kompenzatorno povečan vpliv simpatičnega živčevja na sistemsko ožilje, povečano je izločanje vazopresina in aktiviran reninsko-angiotenzinski sistem. Nastala vazokonstrikcija ledvičnega žilja dodatno zmanjša ledvični pretok (slika 2). Hepatorenalni sindrom se pri jetrnem

Tabela 2. Diagnostični kriteriji motenj delovanja ledvic pri bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo.

akutna ledvična okvara
- povečanje serumske koncentracije kreatinina > 50 % nad izhodiščno ali porast serumskega kreatinina > 26,4 μmol/l v manj kot 48 urah, ne glede na to, ali je vzrok poslabšanja ledvične funkcije strukturne ali funkcionalne narave - HRS tipa 1 je specifična oblika ALO
kronična ledvična bolezen
- oGF MDRD < 60 ml/min/1,73 m² v trajanju > 3 mesece - HRS tipa 2 je specifična oblika KLB
akutno poslabšanje kronične ledvične bolezni
- povečanje serumske koncentracije kreatinina > 50 % nad izhodiščno ali porast serumskega kreatinina > 26,4 μmol/l v manj kot 48 urah pri bolniku z oGF MDRD < 60 ml/min/1,73 m², ki traja > 3 mesece

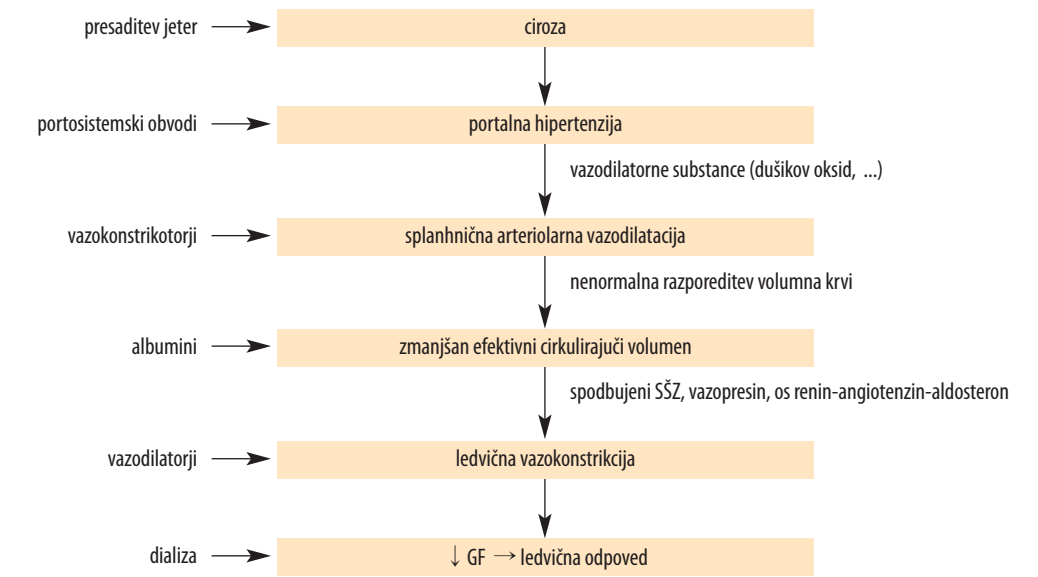
Okrajšave: ALO – akutna ledvična okvara, KLB – kronična ledvična bolezen, HRS – hepatorenalni sindrom, oGF MDRD – ocena glomerulne filtracije po MDRD.

bolniku razvije, ko so izčrpani še lokalni mehanizmi vazodilatacije v ledvicah (lokalno izločanje prostaglandinov), ki ne zmorejo več nevtralizirati povečanih sistemskih vazokonstriktornih učinkov na ledvično žilje.

Osnovni vzrok za nastanek hepatorenalnega sindroma so spremembe v sistemski cirkulaciji, ki so posledica portalne hipertenzije.

KLINIČNA SLIKA

V kliničnem statusu imajo bolniki s HRS znake napredovale jetrne bolezni in zmanjšan arterijski tlak. Laboratorijsko ugotovimo zmanjšano serumsko koncentracijo Na⁺, koncentracija natrija v vzorcu seča pa je pod 10 mmol/l, ker ledvice v večji meri zadržujejo Na⁺. Vrednosti serumske koncentracije kreatinina, ki pravzaprav določajo HRS, so povečane, vendar je zvečanje pri cirotičkih zaradi zmanjšane mišične mase in manjše endogene proizvodnje kreatinina relativno manjše kot pri bolnikih z ledvično okvaro zaradi drugih vzrokov.



Slika 2. Patogeneza nastanka in možni načini zdravljenja hepatorenalnega sindroma. GF- glomerulna filtracija, SŽS – simpatični živčni sistem.

Specifičnih kliničnih znakov HRS ni. Večina bolnikov s HRS ima značilno sliko napredovale jetrne bolezni z zapleti, največkrat z na diuretike slabo odzivnim tesnim ascitesom. Poleg tega imajo znake zmanjšane sistemskega žilnega upora z arterijsko hipotenzijo in tahikardijo. Za ledvično okvaro v sklopu HRS je značilna oligurija (dnevna diureza pod 500 ml), visoka osmolalnost seča ($> 500 \text{ mOsm/kg}$), izrazito zadrževanje Na^+ v telesu (Na^+ v seču $< 10 \text{ mmol/l}$) in dilucijska hiponatriemija (serumska koncentracija $\text{Na}^+ < 130 \text{ mmol/l}$).

PREPREČEVANJE

Po obilnejši razbremenilni punkciji ascitesa z odstranitvijo več kot 5 litrov abdominalne tekočine dodamo 6–8 g albuminov za vsak liter odstranjenega ascitesa, s čimer preprečimo znatnejše zmanjšanje krožečega volumna krvi.

Pri bolnikih s spontanim bakterijskim peritonitisom (SBP) preprečimo razvoj hepatorenalnega sindroma z antibiotičnim zdravljenjem in infuzijo albuminov (1,5 g/kg telesne teže ob postavljeni diagnozi in 1 g/kg 48 ur pozneje), ker s tem ohranimo cirkulirajoči volumen krvi in zmanjšamo škodljivo delovanje sistemskih vazokonstriktornih mehanizmov na delovanje ledvic. Raziskave so pokazale, da se HRS pojavi pri 33 % bolnikov s SBP, ki jih ne zdravimo z albumini, in le pri 10 % tistih, ki prejmejo albumine po navedeni shemi. Nadomestki plazme za preprečevanje HRS pri tovrstnih bolnikih niso učinkoviti.

Pri bolnikih z alkoholnim hepatitisom incidenca HRS zmanjša peroralni pentoksifilin (1 mesec v odmerku 400 mg 3-krat na dan), ki zmanjša tudi smrtnost zaradi HRS (24 % pri skupini bolnikov s pentoksifilinom in 46 % pri skupini bolnikov s placebom). Vnetni mediator TNF (angl.: tumor necrosis factor), ki je vključen v patogenezo alkoholnega hepatitisa, zaradi svojega sistemskega vazodilatatornega učinka vpliva na razvoj HRS – pentoksifilin deluje ugodno, ker zavira učinek TNF.

Po večjih razbremenilnih punkcijah ascitesa pri bolnikih s spontanim bakterijskim peritonitisom in pri bolnikih z alkoholnim hepatitisom lahko s preventivnimi terapevtskimi ukrepi preprečimo nastanek hepatorenalnega sindroma.

ZDRAVLJENJE

Farmakološko zdravljenje

HRS tipa 1 zdravimo s sistemskimi vazokonstriktori ob hkratnem povečanju volumna plazme. S splanhničnimi vazokonstriktori in infuzijami humanih albuminov zavremo vazodilacijo v splanhničnem področju, povečamo krožeči volumen krvi in s tem zmanjšamo škodljivi učinek endogenih sistemskih vazokonstriktorjev na ledvični pretok. Uporabljamo vazopresinske analoge (terlipresin) ali alfa-adrenergične agoniste (midodrin, noradrenalin).

Najobetavnejše rezultate zdravljenja dosegamo s selektivnimi vazopresinskimi analogi (terlipresin), ki povzročijo vazokonstrikcijo splanhničnega, minimalno pa tudi preostalega arterijskega žilja in torej ne delujejo vazokonstriktorno na ledvično ožilje. Ishemični zapleti na drugih organskih sistemih se pojavljajo pri manj kot 10 % bolnikov. Običajno zdravimo intravensko z odmerkom terlipresina 1–2 mg/4 ure. Sočasno dajemo infuzije humanih albuminov – prvi dan zdravljenja 1 g/kg telesne teže, v naslednjih dneh zdravljenja pa 20 g/dan. Zdravimo do izboljšanja, to je zmanjšanja serumske koncentracije kreatinina pod $150 \mu\text{mol/l}$, oziroma najdlje 14 dni. Zdravljenje je uspešno pri 60–75 % bolnikov, vendar se po ukinitvi terlipresina pri 50 % bolnikov ledvično delovanje spet poslabša. Namen farmakološkega zdravljenja HRS tipa 1 je doseči izboljšanje ledvičnega delovanja, s tem pridobiti čas za presaditev jeter in dokončno ozdravitev.

Nefarmakološko zdravljenje

Transjugularna intrahepatična portosistemska opornica (TIPS). Nekirurška vstavitev transjugularne intrahepatične portosistemske

opornice med hepatično in portalno veno pri bolniku s HRS izboljša ledvično delovanje, ker zmanjša portalno hipertenzijo, s tem izboljša krvni pretok in zavre škodljive kompenzatorne vazokonstriktorne mehanizme, ki zmanjšujejo ledvični pretok. Ledvično delovanje se po vstavitvi opornice postopno izboljša v 1–4 tednih. Vendar pri bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo (s kronično hepatično encefalopatijo, z več kot 12 točkami po Child-Pughovi lestvici, s serumsko koncentracijo bilirubina $> 85 \mu\text{mol/l}$) tovrstna portalna razbremenitev dodatno poslabša jetrno delovanje in izzove različne zaplete (poslabšanje hepatične encefalopatije, okužbe). Ker tovrstni zapleti močno vplivajo na preživetje bolnikov, je ta način zdravljenja smiselni le za del bolnikov s HRS tipa 2.

Dializa. Ker so v ozadju hepatorealnega sindroma sistemske hemodinamske spremembe, ki so povezane z jetrnim odpovedovanjem, brez boljšega delovanja jeter ni mogoče pričakovati izboljšanja ledvičnega delovanja. S tega stališča je dializno zdravljenje HRS nesmiselno. Zapleti dializnega zdravljenja pri napredovalih jetrnih bolnikih so številčnejši kot sicer. Pogostejša so hipotenzivna stanja, okužbe in spontane krvavitve zaradi dodatnega poslabšanja hemostaze.

V zadnjem času je bilo več objav o uspešnih rezultatih hemodialize z albumini, s katero odstranimo tudi na albumin vezane hepatotoksine. Med njimi so vazoaktivne snovi, ki sodelujejo pri nastanku HRS. Tovrstno zdravljenje je smiselno kot premostitev za bolnike, ki čakajo na skorajšnji presaditev jeter, to je za bolnike z akutno jetrno odpovedjo, in za bolnike, pri katerih se je HRS razvil potem, ko so že bili pripravljeni na presaditev jeter.

Presaditev jeter. Presaditev jeter je trenutno edini način zdravljenja, s katerim lahko omogočimo normalno delovanje jeter in posledično pozdravimo tudi HRS. Od začetka leta 2007 je v Eurotransplantu v veljavi nov sistem razvrščanja bolnikov na čakalnih listah za presaditev jeter, ki upošteva »Model for End-Stage Liver Disease« (MELD). Vrednost serumskega kreatinina ima v tem matematičnem modelu veliko težo in to daje bolnikom s HRS na čakalni listi določeno prednost. Žal so kljub temu možnosti transplantacijskega zdravljenja zaradi pomanjkanja darovalcev organov in velikega števila bolnikov na čakalni listi omejene, kar tovrstnim bolnikom onemogoča pravočasno presaditev.

Preživetje bolnikov s HRS, ki so bili zdravljeni s presaditvijo jeter, je nekoliko manjše kot sicer in je po treh letih 60 %. HRS pri bolnikih s presadenimi jetri je povezan z večjo zgodnjo umrljivostjo in obolevnostjo po posegu. Zaradi dodatnega zmanjšanja glomerulne filtracije po operaciji potrebuje 35 % tovrstnih bolnikov vsaj prehodno hemodializno zdravljenje, ki je sicer potrebno pri le 5 % bolnikov po presaditvi jeter.

Temeljno zdravljenje HRS tipa 1 predstavlja kombinacija parenteralne aplikacije sistemskih vazokonstriktorjev in albuminov. Pri bolnikih s HRS tipa 2, ki nimajo kontraindikacij za poseg, lahko poskusimo z vstavitvijo TIPS. Vstavev TIPS zmanjša tudi refraktarni ascites, ki običajno spremlja HRS tipa 2. Edini dolgoročno učinkovit način zdravljenja HRS je presaditev jeter. Ker je pričakovano preživetje bolnikov s HRS kratko, je težava predvsem v dolgi čakalni dobi zaradi pomanjkanja darovanih organov.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Akriviadis E, Botla R, Briggs W et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 1637–48.
- Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M et al. Meld score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1282–9.
- Arroyo V, Terra C, Gines P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007; 46: 935–46.
- Brensing KA, Textor J, Perz J et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000; 47: 288–95.

- Cardenas A, Guevara M, Gines P. Prevention and treatment of dilutional hyponatremia and hepatorenal syndrome. In: Arroyo V, Sanchez-Fueyo A, Fernandez-Gomez J, Forns X, Gines P, Rodes J, eds. *Advances in the therapy of liver diseases*. Barcelona: Ars Medica, 2007. p. 91–101.
- Caregaro L, Menon F, Angeli P et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in different stages of liver cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 201–5.
- Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48: 2064–77.
- Kapling RK, Bastani B. The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis. *Ren Fail* 2004; 26: 563–8.
- Moreau R, Durand F, Poynard T et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122: 923–30.
- Ortega R, Gines P, Uriz J et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective nonrandomized study. *Hepatology* 2002; 36: 941–8.
- Rösle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut* 2010; 59: 988–1000.
- Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42: 439–47.
- Salerno F, Gerbes A, Wong F et al. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310–8.
- Tsien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut* 2013; 62: 131–7.
- Wong F, Nadim MK, Kellum JA et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011; 60: 702–9.



MEDSEBOJNI VPLIVI BOLEZNI LEDVIC IN SRČNO-ŽILNEGA SISTEMA

Jernej Pajek

Katero dogajanje označuje kardiorenalni sindrom tipa 1 (kardiorenalni sindrom v ožjem smislu)?
 Kakšen je pomen ledvične venske kongestije?
 Kakšne so oblike koronarne bolezni pri dializnem bolniku?
 Katera vrsta koronarne revaskularizacije prinaša boljše dolgoročno preživetje?
 Ali povečan gleženjski indeks izključuje periferno bolezen arterij pri ledvičnih bolnikih?
 Katera zdravila so podprta z dokazi za zdravljenje srčnega popuščanja pri dializnih bolnikih?
 Kdaj najpogosteje pride do nenadne srčne smrti?
 Kako se odločamo za antikoagulacijo z varfarinom pri atrijski fibrilaciji?
 V katerih okoliščinah moramo razmisliti o zaprtju AV-fistule?
 Kaj storiti pri dializnem bolniku, kjer slišimo perikardialno trenje?

Ledvični bolniki imajo pogosto pridruženo bolezen srca in žil. Z izrazom kardiorenalni sindrom v širšem smislu označujemo bolezenska dogajanja, kjer primarna motnja v delovanju ene ga organskega sistema neugodno vpliva in okvari delovanje drugega. Z razdelitvijo teh dogajanj v 5 tipov kardiorenalnega sindroma poskušamo nazorno prikazati zapletene procese pri medsebojnem vplivu ledvične in srčne bolezni. Razdelitev prikazujemo v tabeli 1. Izraz kardiorenalni sindrom večinoma uporabljamo v ožjem smislu, kjer se nanaša na akutno poslabšanje ledvičnega delovanja, ki nastane zaradi akutnega ali subakutnega poslabšanja srčne bolezni (t.j. kardiorenalni sindrom tipa 1). Temu je namenjen prvi del poglavja. V drugem delu tega poglavja obravnavamo posebne značilnosti bolezni srčno-žilnega sistema pri bolnikih z ledvično boleznijo, predvsem pri tistih z višjimi stopnjami KLB (KLB stopnje 3–5) ali pri bolnikih na dializi.

KARDIORENALNI SINDROM V OŽJEM SMISLU

Akutno poslabšanje ledvičnega delovanja pri akutnem poslabšanju srčne bolezni je pogosto. Predvsem so za to ogroženi bolniki s kronično

ledvično boleznijo. Pri teh bolnikih so značilne tri najdbe:

- hkratna prisotnost srčnega in ledvičnega popuščanja (največkrat kronično srčno popuščanje in KLB skupaj),
- dodatno poslabševanje ledvičnega delovanja ob poslabšanju srčnega popuščanja in
- odpornost na diuretično zdravljenje.

Večinoma se ledvično delovanje poslabšuje v prvih dneh bolnišničnega zdravljenja, zato velja, da bolnika strožje laboratorijsko nadzorujemo z meritvijo koncentracije dušičnih retentov in elektrolitov predvsem v prvem tednu zdravljenja poslabšanja srčnega popuščanja. Napovedni dejavniki poslabšanja ledvičnega delovanja pri poslabšanju srčnega popuščanja so: anamneza predhodnega srčnega popuščanja, predhodno ledvično popuščanje oz. KLB, sladkorna bolezen in povečan krvni tlak ob sprejemu.

Na splošno velja, da je ledvična okvara hujša pri akutnem srčnem popuščanju z zmanjšanim iztisnim deležem kot pri srčnem popuščanju z ohranjenim iztisnim deležem; največja je pri kardiogenem šoku. V praksi pogosto vidimo porast serumskega kreatinina tudi pri bradikardnih motnjah ritma, četudi se zdi krvni tlak relativno

Tabela 1. Pregled razdelitve kardiorenalnega sindroma.

kardiorenalni sindrom	patofiziološki mehanizmi	principi obravnave
tip I		
akutno poslabšanje srčnega delovanja vodi v akutno ledvično okvaro	- ledvična venska kongestija - ledvična hipoperfuzija	- zdravljenje vzrokov srčnega popuščanja in optimizacija terapije srčne bolezni - zmanjšanje kongestije - premagovanje odpornosti na diuretično zdravljenje
tip II		
kronično srčno popuščanje vodi v kronično napredujočo okvaro ledvic	- kronična ledvična venska kongestija - subklinično vnetje - pospešena ateroskleroza in ateroembolizmi - endotelijska disfunkcija	- optimalno zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja - dobro zdravljenje kroničnih bolezni, ki prizadenejo srce in ledvice: arterijska hipertenzija in sladkorna bolezen
tip III (akutni renokardialni sindrom)		
akutno primarno poslabšanje ledvičnega delovanja vodi v akutno okvaro srca (srčno popuščanje, aritmije, ishemija)	- zmanjšanje GF, hipervolemija, hipertenzija - aktivacija simpatika in reninsko-angiotenzinskega sistema - elektrolitne in acidobazne motnje - humoralni dejavniki (aktivacija monocitov in endotelija, izločanje citokinov)	- zmanjšanje kongestije in ureditev krvnega tlaka - korekcija elektrolitnih motenj (predvsem motenj koncentracije kalija in acidoze) - specifično zdravljenje ledvične bolezni - pazljiv predpis prvih dializnih procedur
tip IV (kronični renokardialni sindrom)		
KLB prispeva k bolezni srca in/ali ožilja	- hipervolemija, renoparenhimska arterijska hipertenzija - renalna anemija - hiperhomocisteinemija, ADMA, oksidativni stres in AGE: pospešena ateroskleroza - podhranjenost - kronično vnetje - hiperfosfatemija, hiperparatiroidizem, kalcifikacija srca in žil, zvečana togost žil in povečana hitrost pulznega vala - uremični toksini	- dovolj zgodnja napotitev k nefrologu - zaviranje slabšanja ledvičnega delovanja s specifičnim in nespecifičnim renoprotektivnim zdravljenjem - uvajanje in ohranjanje zdravljenja z zdravili, ki zavirajo reninsko-angiotenzinski sistem (pod nadzorom nefrologa) - optimalno zdravljenje zapletov KLB - optimalno vodenje dializnega zdravljenja - presaditev ledvic
tip V (sekundarni kardiorenalni sindrom)		
okvara srca in ledvic sta posledica primarnega sistemskega obolenja	- hipoksija, hipotenzija, hipertenzija - oksidativni stres, vnetje - nevrohumoralna aktivacija, aktivacija simpatika - primeri: sepsa, maligna arterijska hipertenzija, sistemski lupus eritematosus, amiloidoza	- zdravljenje osnovne bolezni - kontinuirani načini ledvičnega nadomestnega zdravljenja za izbrane bolnike

Okrajšave: GF – glomerulna filtracija, ADMA – asimetrični dimetil arginin, AGE – napredovali produkti neencimske glikacije, KLB – kronična ledvična bolezen

dobro ohranjen. Ledvična hipoperfuzija in aktivacija nevrohormonalnih mehanizmov pri akutnem srčnem popuščanju poslabšata ledvično delovanje, vendar je lahko poslabšanje prisotno tudi pri bolnikih brez znakov hipoperfuzije in z normalnim ali celo povečanim krvnim tlakom. To je posledica ledvične venske kongestije, ki je verjetno najpomembnejši vzrok okvare ledvičnega delovanja pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Zato lahko pogosto dosežemo izboljšanje ledvičnega delovanja po uspešnem zmanjšanju hipervolemije.

V diferencialni diagnozi poslabšanja ledvičnega delovanja se ravnamo po načelu izključevanja prerenalne, porenalne in intrinzične ledvične okvare. Med intrinzičnimi okvarami so najpogostejše: okužba zgornjih sečil, neposredna nefrotoksičnost zdravil in tudi alergijski intersticijski nefritis ter ateroembolična ledvična bolezen in kontrastna nefropatija pri bolnikih z invazivnimi posegi. Če poslabšanja ledvične bolezni ne moremo drugače pojasniti, se lahko odločimo tudi za ledvično biopsijo.

Pri zdravljenju bolnika, ki se mu ob obravnavi srčnega popuščanja poslabšuje ledvično delovanje, moramo pozorno pregledati zdravila, ki jih prejema, ter prekiniti zdravljenje z nefrotoksičnimi zdravili (predvsem so pomembni nesterooidni antirevmatiki). Ne smemo pozabiti, da je zdravljenje srčnega popuščanja z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) široko sprejeto, vendar ta zdravila pomembno vplivajo na ledvično hemodinamiko. Povzročijo predvsem dilatacijo eferentne arteriole in zmanjšajo tlak v glomerulu, zato motijo ključno ledvično prilagoditev na zmanjšanje ledvičnega krvnega pretoka. S tem postane glomerulna filtracija skorajda linearno odvisna od ledvičnega krvnega pretoka. Zato svetujemo prekinitev zdravljenja z zaviralci ACE (ali antagonisti angiotenzinskih receptorjev), če slabšanje ledvičnega delovanja napreduje.

Terapevtski problem je tudi odpornost proti diuretičnemu zdravljenju, kjer moramo uporabljati kontinuirano odmerjanje diuretikov zanke v velikih odmerkih, ki jih lahko kombiniramo z distalneje v tubulu delujočimi diuretiki. V tem

primeru je treba bolnikovemu elektrolitnemu in acidobaznemu stanju redno slediti.

Opozoriti moramo na tri pogoste stranske učinke: hipokaliemijo, hipernatriemijo in presnovno alkalozo. Dostikrat imajo bolniki tudi pomanjkanje magnezija, ki je predvsem znotrajcelično in ga z meritvijo serumske koncentracije magnezija ne ugotovimo vedno. Dokler je bolnik v bolnišnici in lahko elektrolite pogosto nadzorujemo, je za obvladovanje teh zapletov dobro dodati k diuretiku zanke spironolakton. Pri odpustu bolnika, ki ima KLB, je treba skrbno presoditi, ali je zdravljenje s spironolaktonom možno in varno tudi doma.

Če kontinuirano intravensko dajanje diuretika ni uspešno, je potrebna zunajtelesna ultrafiltracija. Tudi razbremenitev napetega ascitesa in zmanjšanje tlaka v trebuhu s paracentezo lahko izboljša ledvično delovanje. Zanimivo je, da so nekatere raziskave pokazale boljše učinke zunajtelesne ultrafiltracije kot diuretikov, predvsem v smislu boljše dolgoročne telesne sposobnosti bolnikov, krajše hospitalizacije in manjše pogostosti ponovnih hospitalizacij. Ker je zunajtelesna ultrafiltracija dražja, invazivnejša in zahtevnejša metoda kot zdravljenje z diuretiki, je zaenkrat brez dodatnih raziskav ni možno priporočiti za rutinsko uporabo namesto diuretikov pri kongestivnem srčnem popuščanju. To zdravljenje pa moramo uporabiti takrat, ko je bolnik odporen proti diuretičnemu zdravljenju in ga z diuretiki ne moremo razbremeniti hipervolemije.

Ključna podlaga zdravljenja ledvičnega poslabšanja, ki nastopi ob poslabšanju srčnega popuščanja, je optimalno zdravljenje samega srčnega popuščanja. Posebno pozornost namenimo ureditvi srčne frekvenca, anemije in krvnega tlaka. Ob ustreznih indikacijah dodajamo standardnemu zdravljenju srčnega popuščanja tudi zdravljenje z vazodilatatornimi zdravili in/ali inotropnimi zdravili, digitalisom, ivabradinom, srčno resinhronizacijo, revaskularizacijo in korekcijo disfunkcije srčnih zaklopk.

Izmed specifičnih zdravil za izboljšanje kardioresrenalnega sindroma je treba omeniti *nesiritid* (sintetični humani natriuretiki peptid tipa B),

antagoniste vazopresinskih receptorjev V2 in antagoniste adenozijskih receptorjev. Zaenkrat ta zdravila še niso v rutinski uporabi, saj so si rezultati raziskav nasprotujoči (npr. nesiritid), kažejo le simptomatske ugodne učinke in ne preživetvenih (npr. tolvaptan – antagonist vazopresinskih receptorjev V2) ali pa rezultatov večjih raziskav še ni na voljo (npr. za adenozijske antagoniste).

Ledvična venska kongestija je glavni dejavnik poslabšanja ledvičnega delovanja pri srčnem popuščanju.

Bolnika, sprejetega zaradi poslabšanja srčnega popuščanja, moramo glede ledvičnega delovanja laboratorijsko nadzorovati predvsem v prvih dneh hospitalizacije.

Posebno skrbno moramo preveriti zdravila, ki jih bolnik prejema, in ukiniti nesteroidne anti-revmatike ter tudi vsaj začasno ukiniti zaviralec ACE, če se ledvično delovanje slabša.

BOLEZNI SRČNO-ŽILNEGA SISTEMA PRI BOLNIKIH Z NAPREDOVALO KLB ALI NA NADOMESTNEM ZDRAVLJENJU Z DIALIZO

Izrazito povečanje tveganja za srčno-žilne bolezni je sestavni del kroničnega ledvičnega popuščanja in praktično spada v definicijo sindroma KLB, še posebno z vrednostmi GF pod 60 ml/min/1,73m². Glavne značilnosti okvar srčno-žilnega sistema pri kronični ledvični bolezni in ledvični odpovedi so:

- pospešena ateroskleroza in močno povečana incidenca koronarne in drugih žilnih bolezni;
- hipertrofija levega prekata z diastolično disfunkcijo, uremično kardiomiopatijo in zastojno srčno popuščanje (z normalnim ali oslavljenim iztisnim deležem);
- kalcifikacija aterosklerotičnih plakov, medije arterij in srčnih zaklopk, tudi kalcifična uremična arteriolopatija (kalcifikacija);
- povečana ogroženost za nastanek moten srčnega ritma (predvsem atrijske fibrilacije) in nenadno srčno smrt;
- vpliv dializnega pristopa (velik pretok skozi fistulo obremeni srce, prisotnost centralnega

venskega katetra je dejavnik tveganja za endokarditis);

- specifični srčno-žilni zapleti med hemodializnim postopkom;
- uremični perikarditis.

Epidemiološke značilnosti problema

Tveganje za koronarno bolezen progresivno narašča z zmanjševanjem ledvičnega delovanja. KLB je neodvisni dejavnik tveganja za nastanek in za hujši potek koronarne bolezni. Že proteinurija in bolezenska albuminurija sami sta neodvisna dejavnika tveganja za srčno-žilne bolezni, še večje tveganje pa predstavlja hkratno zmanjšanje GF pod 60 ml/min/1,73 m² in proteinurija, večja kot 1 g na dan. Prevalenca ateroskleroze je pri bolnikih na dializi bistveno povečana v primerjavi z enako starimi posamezniki brez ledvične bolezni. Nekateri zadnje raziskave kažejo, da je pomembna koronarna bolezen lahko prisotna, vendar asimptomatska kar pri polovici dializnih bolnikov. Prisotnost KLB je povezana tudi s slabšo prognozo koronarne bolezni, kar pomeni večjo potrebo po ponovnih revaskularizacijskih posegih in večjo smrtnost po akutnem koronarnem dogodku, kot je prisotna pri bolnikih brez KLB.

Hipertrofija levega prekata je prisotna kar pri 75–80 % bolnikov ob začetku ledvičnega nadomestnega zdravljenja, približno enakovredno sta zastopani ekscentrična in koncentrična hipertrofija. Pri bolnikih s KLB, ki še ne potrebujejo dialize, je prevalenca hipertrofije levega prekata 40 %. Hipertrofija levega prekata je dejavnik tveganja za aritmije in nenadno srčno smrt, srčno popuščanje, ishemijo miokarda in celokupno smrtnost bolnikov.

Tudi srčne aritmije in nenadne srčne smrti so pri dializnih bolnikih pogostejše, še posebno predstavljajo težavo pri starosti nad 65 let.

Koronarna bolezen

Anginozna prsna bolečina pri dializnem bolniku je pogost kliničen problem. Lahko je posledica tipičnega akutnega koronarnega sindroma ali obremenitvene angine pectoris zaradi ateroskleroze v koronarnih žilah, pogosto pa jo srečamo tudi med dializnimi procedurami kot posledico

motenj srčnega ritma in intradializnih hipotenzij. Ledvična anemija dodatno prispeva k znižanju praga za ishemijo miokarda. Pogosto lahko najdemo pri dializnih bolnikih tudi angino pectoris z relativno normalnim koronarnim sistemom. K nastanku te bolečine poleg anemije prispevajo še hipertrofija levega prekata z razredčeno kapilarno mrežo, endotelijska disfunkcija in togost velikih žil z zvečanim pulznim tlakom in posledično slabšo diastolično koronarno prekrvitevjo. Poleg klasične angine pectoris z obstruktivnim koronarnim dogajanjem in angine pectoris z normalnim koronarogramom je pri dializnih bolnikih verjetno zelo pogosta tudi nema ishemija.

Vzroki povečane incidence koronarne bolezni pri ledvičnih boleznih. Bolniki s KLB imajo pridružene bolezni in dejavnike tveganja, ki so neodvisno in močno povezani s srčno-žilno obolevnostjo in smrtnostjo. Sem spadajo sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, hipertrofija levega prekata, dislipidemija (povečan LDL in zmanjšan HDL-holesterol), višja starost, debelost, telesna nedejavnost in kajenje. Vendar sta KLB in ledvična odpoved tudi sami po sebi neodvisna dejavnika tveganja za prisotnost (in hudost) aterosklerotične koronarne bolezni. K

temu prispevajo nekateri netradicionalni dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni, ki so značilni za KLB. Povzema jih tabela 2.

Posebnosti v diagnostiki akutnega koronarnega sindroma. Atipične manifestacije koronarne bolezni so pri dializnih bolnikih pogostejše. Poleg prezentacije s klasično anginozno prsno bolečino moramo na koronarno bolezen pomisliti pri bolniku s prsno bolečino med hemodializnim postopkom, nepojasnenimi hipotenzivnimi epizodami med hemodializo, z dispnejo pri naporu in pri nastanku aritmij.

Nekaj posebnosti pri dializnih bolnikih najdemo tudi pri obravnavi EKG posnetkov. Znižanje ST veznice med hemodializnim postopkom se lahko pojavlja neodvisno od koronarne bolezni ali pa je skupaj z obratom T valov posledica hipertrofije levega prekata. Dvig ali spust ST vezice lahko najdemo tudi pri hiperkaliemiji. Te posebnosti zmanjšujejo specifičnost EKG sprememb pri dializnih bolnikih.

Poleg klinične slike in EKG sprememb je določanje serumskega troponina temelj diagnostike akutnega koronarnega sindroma. Specifičnost povečane koncentracije troponina je pri bolniku s KLB in zmanjšano GF manjša, saj imajo ti

Tabela 2. Netradicionalni dejavniki tveganja za aterosklerozo pri KLB.

dejavnik tveganja	povezava
anemija ledvične bolezni	nastanek HLV, aktivacija simpatičnega živčnega sistema
hiperfosfatemija in visok produkt kalcij-fosfat, hiperparatiroidizem, adinamična kostna bolezen, pomanjkanje fetuina (inhibitorja kalcifikacije)	kalcifikacija aterosklerotičnih plakov; medije arterij in srčnih zaklopk; povečana hitrost pulznega vala in povečan pulzni pritisk, povečana poobremenitev za levi prekat
povečan oksidativni stres, zvečan ADMA (inhibitor sinteze NO v endotelijskih celicah), zvečan homocistein	endotelijska disfunkcija
vnetje (zaradi povečane aktivnosti RAS, oksidativnega stresa, povečanja AGE, komorbidnosti in izpostave tujim materialom in tekočinam pri dializi)	nastanek podhranjenosti, endotelijske disfunkcije in večje aterogeneze
hipervolemija	povečana ekspresija TNF, MCP in IL-6 v miokardu, povečana koncentracija protrombogenega fibrinogena

Okrajšave: HLV – hipertrofija levega prekata, ADMA – asimetrični dimetil arginin, RAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, AGE – napredovali produkti neencimske glikacije, TNF – tumorje nekrotizirajoči faktor, MCP – makrofagni kemoatraktivni protein, IL-6 – interleukin 6

bolniki zvečane koncentracije troponina tudi brez akutnega koronarnega dogajanja. To še posebno velja za troponin T. Možni vzroki so hipertrofija levega prekata, endotelijska disfunkcija, izguba integritete celične membrane miocitov, odziv na razteg miocitov in zmanjšano ledvično izločanje. Pri asimptomatskih dializnih bolnikih je pogosto povečana tudi koncentracija kreatinske kinaze (CK) do 3-krat nad zgornjo mejo in delež CK-MB nad 5 % (po navadi do 8 %). Zato velja, da so pri bolnikih z ledvično odpovedjo in akutnim koronarnim sindromom najbolj specifični serumski kazalnik miokardnega infarkta zaporedne spremembe v koncentraciji troponina I.

Kljub nezadostni specifičnosti troponina T v diagnostiki miokardnega infarkta se je pokazalo, da ga lahko uporabimo kot napovedni dejavnik prognoze pri asimptomatskih dializnih bolnikih. Povečane koncentracije troponina T napovedujejo večje tveganje za srčno-žilno smrt in so povezane z bolj razširjeno koronarno prizadetostjo.

Posebnosti obravnave koronarne bolezni pri dializnih bolnikih. Moderne smernice svetujejo, da je glede na veliko tveganje za koronarno bolezen pri dializnih bolnikih na mestu prvo presejanje za koronarno bolezen že ob začetku dializnega zdravljenja. Na splošno presejanje vključuje:

- anamnezo,
- telesni pregled,
- EKG in
- ehokardiografski pregled.

Pri izbranih bolnikih z večjim tveganjem napravimo eno od obremenilnih metod, najpogosteje scintigrafsko. Obremenilno testiranje za koronarno bolezen napravimo večini bolnikov, ki so na čakalnem seznamu za presaditev ledvice. Pri bolnikih s pozitivnim obremenilnim testom ali z znaki in simptomi koronarne bolezni je indicirana koronarografija.

Zdravljenje koronarne bolezni poteka pri dializnih bolnikih po ustaljenih smernicah. Zaradi povečanega tveganja za krvavitev je pri akutnem koronarnem sindromu vsaj na začetku najbolje uporabljati klasični heparin, ki ga lažje nadzorujemo. Retrospektivne raziskave, narejene pred

obdobjem razširjene uporabe koronarnih opornic, ki sproščajo zdravila, so pokazale, da je dolgoročno preživetje (ne pa kratkoročno 1–12-mesečno preživetje) dializnih bolnikov po premostitvenih operacijah boljše kot po perkutanih koronarnih posegih (vključujoč uporabo navadnih žilnih opornic). Tudi v primerjavi z opornicami, ki sproščajo zdravila, se zdijo premostitvene operacije boljše izbira, predvsem zaradi manjše potrebe po naknadni revaskularizaciji. Tako je odločitev za premostitveno operacijo boljša pri bolnikih z daljšim pričakovanim preživetjem, še posebno če načrtujemo uvrstitev na čakalni seznam za presaditev in gre za več kot enožilno koronarno bolezen. Na drugi strani je odločitev za perkutano intervencijo boljša pri bolnikih s krajšim pričakovanim preživetjem in večjim operativnim tveganjem. Pri načrtovanju revaskularizacijskega zdravljenja moramo upoštevati večje tveganje za krvavitve pri uporabi dvojne antiagregacijske terapije. Pri odločanju za vrsto revaskularizacijskega zdravljenja si pomagamo s tabelo 3. Upoštevati velja tudi, da so nasveti v tabeli izpeljani zgolj iz retrospektivnih raziskav, saj randomiziranih prospektivnih raziskav v zvezi z revaskularizacijskim zdravljenjem pri dializnih bolnikih ali bolnikih z napredovalo KLB v literaturi ni zaslediti.

Preprečevanje koronarne bolezni pri dializnih bolnikih vključuje:

- prenehanje kajenja in spodbujanje telesne dejavnosti,
- urejanje krvnega tlaka (krvni tlak pred hemodializo naj bo pod 140/90 mmHg),
- optimalno vodenje sladkorne bolezni,
- zmanjševanje LDL-holesterola pod 2,6 mmol/l (najbolj uporabljani so statini),
- urejanje koncentracij kalcija in fosfata (kalcij do 2,4 mmol/l, fosfat do 1,8 mmol/l, produkt kalcij in fosfat do 4,4 mmol²/l²),
- v prihodnosti morda tudi zdravljenje z vitaminom E in N-acetil-cisteinom (antioksidativni učinek).

Dinamične spremembe troponina I so najboljši biokemični kazalnik pri akutnem koronarnem sindromu.

Tabela 3. Prednosti in slabosti dveh vrst revaskularizacijskega zdravljenja koronarne bolezni pri dializnih bolnikih.

vrsta zdravljenja	prednosti	slabosti
premostitvena operacija	- verjetno boljše dolgoročne preživetje po 6–12 mesecih - manjša verjetnost za restenoze in ponovno revaskularizacijo	- večja smrtnost ob posegu* - slabše kratkoročno preživetje (v 12 mesecih po posegu) - primernejše za večžilno bolezen ali bolezen leve glavne arterije - zahteva primerne distalne tarčne žile
perkutana koronarna intervencija	- manjša smrtnost ob posegu - verjetno boljše kratkoročno preživetje (v prvih 6–12 mesecih) - primernejša izbira za bolezen ene žile**	- večja verjetnost za restenoze in ponovno revaskularizacijo - zahteva dvojno antiagregacijsko zdravljenje, ki je pri dializnih bolnikih bolj tvegano - verjetno slabše dolgoročno preživetje (po 12 mesecih po posegu)

*preživetje je boljše, če se uporabi notranjo mamarno arterijo

**z zdravili prevlečene opornice imajo manjšo verjetnost za restenoze, revaskularizacijo in srčne dogodke od navadnih opornic, ni pa bilo razlik v preživetju

Kirurška revaskularizacija je pri dializnih bolnikih s koronarno boleznijo dologoročno boljše opcija kot perkutana intervencija.

Periferna arterijska bolezen

Aterosklerotična bolezen perifernih arterij (PAB) je pri bolnikih s KLB pogostejša kot pri ljudeh z dobrim ledvičnim delovanjem (pri dializnih bolnikih je prisotna v 25–46 %) in dostikrat ne povzroča klavdikacije ali ishemičnih razjed oz. nekroz. Zato velja priporočilo smernic KDOQI, da je smiselno iskati znake PAB pri vseh bolnikih ob vstopu na dializo.

Kot ključna preiskava je v splošni populaciji uveljavljena meritev gleženjskega indeksa. Vrednosti 0,9 ali manj pomenijo prisotnost PAB. Pri ledvičnih bolnikih je zaradi pogostejše kalcifikacije medije arterij gleženjski indeks lahko lažno zvečan. Zato velja priporočilo, da bi v primerih, kjer gleženjski indeks presega 1,3, izmerili še perfuzijski tlak v palcu noge s pletizmografijo ali še obremenitveno testiranje in transkutano oksimetrijo. Za kritično ishemijo so značilne vrednosti gleženjskega indeksa pod 0,4 in pletizmografsko izmerjen tlak na palcu manj kot 30 mmHg. Transkutano izmerjen tlak kisika pod 40

mmHg napoveduje slabo celjenje rane. Če klinična slika in izmerjeni tlaki kažejo, da bo potreben revaskularizacijski poskus zdravljenja, potem moramo načrtovati morfološke preiskave, kjer smo pozorni na vrsto in količino kontrastnega sredstva. Če bi se kontrastnemu sredstvu želeli v čim večji meri izogniti, je možno uporabiti tudi ultrazvočno preiskavo arterij.

Za konservativno zdravljenje PAB z zdravili ni na voljo dovolj specifičnih dokazov za bolnike z napredovalo ledvično okvaro. Zato moramo večino priporočil izpeljati iz dokazov za bolnike brez ledvične okvare. Za koristnost statinov ni trdnih dokazov, vendar jih pri simptomatskih dializnih bolnikih še vedno predpiše večina zdravnikov; še najboljše so dokazi za kombinacijo simvastatina in ezetimiba. Treba je uvesti antiagregacijsko zdravljenje, zelo koristen je lahko tudi intervalni mišični trening. Reološka zdravlila so smiselna, če bolnik intervalnega treninga ne zmore. Če s konservativnimi ukrepi vztraja majhna klavdikacijska razdalja ali je prisotna kritična ishemija, je potreben revaskularizacijski poseg. Znano je, da je pri ledvičnih bolnikih verjetnost za amputacijo in zaplete (tudi okužbe) po revaskularizacijskih posegih bistveno večja. V nekaterih raziskavah je v 2–3 letih po netravmatski amputaciji umrlo kar 50 % dializ-

nih bolnikov. V tej skupini dializnih bolnikov prevladujejo diabetiki. Interdisciplinarna obravnava specialistov in sester, ki se posebej posvetijo težavam diabetičnih bolnikov ter jih intenzivno poučujejo (vključno z rednim pregledovanjem nog), je koristna in lahko zmanjša število amputacij.

Veliko ledvičnih bolnikov ima zvečan gleženjski indeks, kar ne izključuje PAB.

Diabetiki na dializi imajo koristi od multidisciplinarnе obravnave z intenzivno edukacijo in rednim pregledovanjem nog.

Hipertrofija levega prekata in srčno popuščanje

Hipertrofija levega prekata je pomemben dejavnik tveganja za smrt, srčno popuščanje in miokardno ishemijo. Nastanek hipertrofije levega prekata je povezan tako s tlačno obremenitvijo in koncentrično hipertrofijo (vpliv arterijske hipertenzije), kot z volumsko obremenitvijo in ekscentrično hipertrofijo (vpliv anemije, arteriovenske fistule in arterijske hipertenzije). Hipertrofično srce pri dializnem bolniku ima čezmerno intersticijsko fibrozo in neurejene hipertrofične miocite, pospešeno apoptozo miocitov in razredčeno kapilarno mrežo, kar imenujemo *uremična kardiomiopatija*.

Temeljna patofiziološka značilnost srčne bolezni pri dializnih bolnikih je diastolična disfunkcija. Ta motnja prispeva k znižanju praga za nastanek pljučnega edema pri volumski obremenitvi, hkrati pa pomeni večjo dovzetnost za čezmerna zmanjšanja polnilnega tlaka levega prekata med dializno ultrafiltracijo in posledično intradializno hipotenzijo.

Smernice priporočajo, da napravimo izhodiščno ehokardiografsko preiskavo vsem bolnikom v prvih treh mesecih po vključitvi na dializo v pogojih euolemije. Kjer najdemo oslavljen iztisni delež (še posebej pod 40 %) ali regionalne motnje krčenja, je treba izključiti koronarno bolezen.

Pri sistoličnem srčnem popuščanju dokazano izboljša preživetje dializnih bolnikov karvedilol. Zaviralci ACE so pri dializni populaciji premalo

preverjeni v randomiziranih raziskavah. Glede na to, da so osnovna zdravila za srčno popuščanje pri splošni populaciji in da je kar nekaj opazovalnih raziskav potrdilo njihovo korist za izboljšanje preživetja, velja kljub negativnim rezultatom edine randomizirane raziskave do sedaj priporočiti njihovo uporabo tudi pri dializnih bolnikih. Videti je, da je pri zdravljenju srčnega popuščanja k zaviralcu ACE koristno dodati tudi antagonist receptorjev angiotenzina II, vendar je potrebna previdnost zaradi možnosti hipotenzije. Tudi spironolakton in digoksin nista bila dovolj preizkušena pri dializnih bolnikih. Še posebno za spironolakton se zdi, da bi lahko bil koristen, vendar se njegove uporabe bojijo zaradi nevarnosti hiperkaliemije. Pri sistoličnem srčnem popuščanju imamo tako v nasprotju s splošno populacijo pri dializnih bolnikih malo dokazov za uporabo zdravil, še najbolj upravičena se zdi uporaba karvedilola, antagonist receptorjev angiotenzina II (z zaviralcem ACE ali brez njega) ter pogostejših hemodializnih postopkov s čim manj agresivno urno ultrafiltracijo. Sicer nas smernice pozivajo tudi k uporabi vseh drugih ukrepov kot pri splošni populaciji, s pomembnim opozorilom, da je treba upoštevati vpliv zdravil na hemodinamiko med potekom hemodialize.

Diastolično srčno popuščanje je pogostejše kot sistolično. Priporočila za pristop k diastoličnemu srčnemu popuščanju pri dializnih bolnikih so navedena v tabeli 4.

Glavna motnja pri uremični kardiomiopatiji je diastolična disfunkcija.

Zdravila, ki dokazano izboljšajo prognozo pri srčnem popuščanju dializnih bolnikov, so karvedilol in antagonist receptorjev angiotenzina II.

Pogostejše hemodialize z nežno ultrafiltracijo zmanjšajo škodljive učinke na srce (»miokardni stunning«).

Kalcifikacije v srcu in žilah

Ledvični bolniki imajo pogoste kalcifikacije v koronarnih in drugih arterijah in srčnih zaklopkah, kar je neodvisni dejavnik tveganja za smrt. Kal-

Tabela 4. *Pristop k diastoličnemu srčnemu popuščanju pri dializnih bolnikih.*

splošno veljavni ukrepi pri nedializni populaciji
- nadzor arterijske hipertenzije - nadzor frekvence prekatov (posebno pomembno pri atrijski fibrilaciji) - simptomatsko zdravljenje kongestije, vendar naj bo previdno - koronarna revaskularizacija
specifični ukrepi za dializne bolnike
- uporaba železa in epoetina za doseg ciljne ravni hemoglobina po smernicah za anemijo - zapolnjevanje zaloga holekalciferola in uporaba aktivnih oblik vitamina D pri hiperparatiroidizmu - nadzor suhe telesne teže in zmanjšanje meddializnih prebitkov tekočine, neslana hrana - zavora sistema renin-angiotenzin-aldosteron - pogostejše in daljše dializne procedure z manjšo ultrafiltracijo

cifikacije medije žil povzročajo večjo togost arterij in hitrejši pulzni val, ki povečuje obremenitev srca in prispeva k hipertrofiji levega prekata. Kalcifikacija srčnih zaklopk se lahko razširi in povzroča atrioventrikularni blok, napredujočo stenozo in regurgitacijo predvsem levostranskih zaklopk in celo periferne embolije kalcijevega materiala.

Kalcifikacije niso posledica zgolj pasivnega odlaganja kalcija in fosfata zaradi povečanih koncentracij obeh ionov. V zadnjih letih je postalo jasno, da je homeostaza kalcifikacije pri dializnih bolnikih povsem spremenjena zaradi povečanja vpliva spodbujevalcev (hiperfosfatemija, sladkorna bolezen, kalcitriol, tumorje nekrotizirajoči faktor) in pomanjkanja učinkov zaviralcev zunajkostne kalcifikacije (fetuin-A, matrix Gla protein, pirofosfati, osteoprotegerin). Zato pride do spremembe fenotipa žilnih celic (tudi gladkomišičnih) v osteogene celice, ki aktivno sodelujejo pri nastajanju kalcifikacij. Zaenkrat raziskave, v katerih so na randomiziran način testirali zdravila, ki zavirajo kalcifikacije (npr. sevelamer in cinakalcet), niso pokazale nedvoumnega pozitivnega učinka na celokupno smrtnost randomiziranih dializnih bolnikov. Pri dializnih bolnikih z dokazanimi kalcifikacijami v srčno-

žilnem sistemu in še posebno pri hiperkalcemiji so ta zdravila vseeno nepogrešljiva, saj bi uporaba fosfatnih vezalcev na kalcijevi osnovi prispevala k nadaljnjemu kopičenju kalcija v srčno-žilnem sistemu, sevelamer karbonat pa to povečano kalcifikacijo dokazano preprečuje.

Nenadna srčna smrt

Nenadna srčna smrt lahko povzroči do četrtno vseh smrti dializnih bolnikov. Medtem ko je pri splošni populaciji glavni napovedni dejavnik nenadne srčne smrti močno okrnjena sistolična funkcija srca, je ta motnja pri dializnih bolnikih, ki so umrli nenadne srčne smrti, redkejša. Pri njih so pomembnejši drugi dejavniki: hipertrofija levega prekata z razredčeno kapilarno mrežo in intersticijsko fibrozo miokarda, endotelijska disfunkcija in anemija, ki zmanjšata prag tolerance za ishemijo, velika prevalenca koronarne bolezni, motnje avtonomnega živčevja in simpatična hiperaktivnost, hiperkaliemija, presnovna acidoza, hitre spremembe elektrolitov in tekočinskega stanja med hemodializnimi postopki. Večina bolnikov na kronični hemodializi se dializira 3-krat tedensko (ponedeljek, sredo, petek ali torek, četrtek, sobota). Največje tveganje za nenadno srčno smrt je prisotno v urah pred in takoj po prvi dializi v tednu, ko je bil presledok od zadnje dializne procedure daljši. To kaže na pomemben vpliv velikih hemodinamskih in elektrolitnih sprememb, ki jih prinaša hemodializno zdravljenje v okoliščinah uremične kardiomiopatije. Bolniki, ki preživijo srčni zastoj, so kandidati za vstavev implantabilnega defibrilatorja. Elektrode moramo vstaviti na drugo stran od dializnega pristopa oziroma arterio-venske fistule, ker v nasprotnem primeru pogosto pride od stenoze ali zapore subklavijske vene.

Največja ogroženost za primarni zastoj srca je pri dializnih bolnikih po dolgem intervalu med dializami za konec tedna.

Vse dializne enote morajo imeti defibrilator. Elektrode implantabilnega defibrilatorja moramo vstaviti na drugi strani od arterio-venske fistule.

Posebnosti obravnave atrijske fibrilacije pri dializnem bolniku

Atrijska fibrilacija (AF) je pogostejša pri ledvičnih bolnikih. Prevalenca pri dializnih bolnikih je 7–27 % v različnih raziskavah, kar je bistveno več kot v primerljivo stari populaciji brez napredovale ledvične bolezni. Podobno kot v splošni populaciji prisotnost AF poveča tveganje za smrt in za tromboembolične dogodke. Dializni bolniki imajo 4–10-krat večje tveganje za ishemično kap, vendar hkrati tudi 4–6-krat večje tveganje za hemoragično kap. Pri ishemičnih kapeh ni jasno, kolikšen delež lahko razložimo z lakunarnimi infarkti in kolikšen s pravimi tromboemboličnimi dogodki.

Napovedni model za odločanje o uvajanju anti-koagulacije CHADS2 ni bil preizkušen pri bolnikih na dializi. Tudi randomizirane raziskave, ki so podprle antikoagulacijsko zaščito pri bolnikih z AF, niso vključevale bolnikov z napredovalo KLB. Med raziskavami o vplivu varfarina na tveganje za krvavitev so nasprotja. Raziskave so si enotne, da imajo dializni bolniki nasploh bistveno večje tveganje za krvavitev. Verjetno varfarin pri dializnih bolnikih v primerjavi z antikoagulantnimi neledvičnimi bolniki še dodatno poveča to tveganje za 3–10-krat, vendar tega niso potrdili v vseh raziskavah. Varfarin je lahko za dializnega bolnika poleg prevelikega povečanja tveganja za krvavitev škodljiv tudi zato, ker spodbuja kalcifikacije obtočil in nastanek kalcifikacij. Kdaj torej uvesti antikoagulacijsko zaščito s ciljnim INR 2–3 pri dializnem bolniku s paroksizmalno, perzistentno ali permanentno AF? Z dokazi podprtega odgovora na to vprašanje ne moremo podati. Odločiti se moramo na podlagi individualne presoje tveganja in koristi. V tabeli 5 navajamo argumente, ki nam lahko pomagajo pri odločitvi.

Atrijska fibrilacija pogosto nastopi kot zaplet med hemodializnim postopkom. Kadar hiter odgovor prekatov povzroča simptomatsko ishemično srca, hipotenzijo, dispnejo in poslabšanje srčnega popuščanja ali motnjo zavesti, je najbolje napraviti urgentno elektrokonverzijo. Če bolnik ni hudo simptomatski, se lahko odločimo za upočasnitev prekatov z blokatorji receptorjev

Tabela 5. Odločanje o uvedbi varfarina pri dializnem bolniku z atrijsko fibrilacijo.

antikoagulacija prinaša več koristi kot tveganja
- starost nad 75 let in dejavniki tveganja* - anamneza TIA ali ishemične kapi - znan tromb v atrijih - bolnikova želja - rezultat CHADS2 za vsaj 2 več kot rezultat ORBI** - mitralna stenoza - umetna zaklopka
antikoagulacija prinaša več tveganja kot koristi
- starost pod 65 let in brez dejavnikov tveganja* - neobvladana arterijska hipertenzija - bolnik jemlje antiagregacijska zdravila - anamneza ali sum na kalcifikacijo - podhranjenost - pogosti padci - slabo sodelovanje bolnika

*dejavniki tveganja: srčno popuščanje, sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija

**ORBI – sistem točkovanja dejavnikov tveganja za krvavitev, seštevamo posamezne točke; 1 točka za vsako od prisotnih stanj: starost > 65 let, anamneza kapi, anamneza krvavitve v črevo; vedno tudi dodamo 1 točko za dializno odvisnost

beta, amiodaronom, digoksinom in redkeje s kalcijevimi antagonisti. Preveriti moramo serumsko koncentracijo kalija in korigirati preveliko zmanjšanje serumske koncentracije kalija. Ob zmanjšanih serumskih koncentracijah kalija je zdravljenje z digoksinom nevarno.

Dolgoročno je urejanje frekvence prekatov enako ali celo koristnejše kakor trud za povratek sinusnega ritma. Še najboljše je uporabljati blokatorje receptorjev beta ali diltiazem (če je iztisni delež levega prekata nad 40 %). Verapamil je nevaren, ker se pri ledvični odpovedi čezmerno kopiči. Pri dolgoročni uporabi digoksina moramo paziti na pravilno odmerjanje, kjer pri dializnem bolniku po navadi zadostuje že 1 tableta po 0,1 mg na 2–4 dni (npr. ena ali pol tablete po vsaki hemodializi 3-krat tedensko glede na serumski nivo digoksina). Pri amiodaronu moramo paziti na možnost pridružene bolezni ščitnice in pri dolgoročni uporabi na njegove kronične stranske učinke, predvsem na pojav pljučnih zapletov.

Amiodaron viša raven digoksina v serumu, poveča nevarnost atrioventrikularnega bloka pri zdravljenju z blokatorji receptorjev beta, poveča učinek varfarina in poveča nevarnost rabdomiolize pri nekaterih statinih. Zato moramo kombinacijo zdravil pri njegovem predpisu skrbno preveriti.

Antikoagulacija je pri dializnih bolnikih povezana z večjim tveganjem za krvavitve kot pri splošni populaciji.

Pri kronični uporabi amiodarona in digitalisa moramo paziti na interakcije z drugimi zdravili in dializnega bolnika dobro nadzorovati.

Arterio-venska fistula

Nativna arterio-venska fistula (AV fistula) je zlati standard za dializni pristop. V primerjavi z umetnimi arteriovenskimi (goretex) grafti in katetri omogoča bolnikom najboljše preživetje na dializi. V prvih dneh po konstrukciji AV fistule se ob zmanjšanju periferne upornosti in povečanju simpatične aktivnosti poveča minutni volumen srca, volumen krvi in končni diastolični volumen levega prekata, poveča se koncentracija ANP in BNP. Dolgoročne posledice na srčno-žilni sistem so slabo raziskane, vendar do sedaj zbrani podatki kažejo na naslednje možne učinke:

- večja nagnjenost k nastanku ekscentrične hipertrofije levega prekata,
- pri bolnikih s predhodnimi srčnimi boleznimi in velikim pretokom skozi fistulo je večja nagnjenost k razvoju srčnega popuščanja in
- zaradi volumske obremenitve je večja poraba kisika, kar zmanjša prag za nastanek ishemije miokarda.

Zato priporočajo, da bolnike, ki imajo AV fistulo z velikom pretokom (nad 1,5–2 litra/min) serijsko sledimo z ehokardiografijo in v primeru vztrajnega razširjanja levega prekata zmanjšamo pretok skozi AV fistulo. Zaprtje AV fistule je potrebno takrat, kadar zaradi kradeža povzroča neobvladljivo ishemijo prstov rok.

Zapleti med hemodializo

Intradializna hipotenzija je najpogostejši zaplet hemodializnega postopka. Je posledica relativno

prevelikega odvzema tekočine in nezadostne vazokonstrikcije in polnjenja žilnega predelka z medcelično tekočino. Poteka lahko asimptomatsko ali pa se kaže s slabostjo in bruhanjem, prsno bolečino in ishemijo miokarda, aritmijami, izgubo zavesti, konvulzijami, možna je tudi smrt. Potrebna je takojšnja prekinitev ultrafiltracije in Trendelenburgov položaj ter infuzija tekočine. Če začetni ukrepi ne pomagajo ali se hipotenzija ponovi, je treba pomisliti na akutni koronarni sindrom ali sepsa, krvavitev, hemolizo, zračno embolijo, tamponado ali alergijsko reakcijo.

Intradializni porasti krvnega tlaka so lahko precej visoki, vendar le poredkoma simptomatski. Njihov nastanek povezujejo z aktivacijo reninskega in simpatičnega sistema ob odvzemu tekočine med hemodializo, k temu pa lahko prispeva tudi dializni očištek nekaterih antihipertenzivnih zdravil.

Zaradi velike prevalence hipertrofije levega prekata in koronarne bolezni ter hitrih sprememb v koncentracijah elektrolitov so aritmije pogost zaplet med hemodializo. Najpogostejše nastane fibrilacija atrijev, možne so tudi usodnejše prekatne aritmije. Nastanek aritmij preprečujemo s pazljivim predpisom dialize ter preprečevanjem hipokaliemije, preprečevanjem intradializne hipotenzije ter pazljivim uravnavanjem serumske koncentracije digitalisa, če ga bolnik prejema. V primeru vztrajnih težav je treba kot vzrok izključiti koronarno bolezen. Drugi zapleti in posebnosti med hemodializo so opisani v posebnem poglavju.

Uremični perikarditis

Uremični perikarditis nastane pri napredovalih stopnjah KLB, neposredno pred začetkom dializnega zdravljenja ali kmalu po njem ali pri nezadostno dializiranih bolnikih s končno ledvično odpovedjo. Je posledica vnetja seroznih membran perikarda, pogosto ga spremlja krvav izliv in adhezije med visceralnim in parietalnim listom. Klinično se lahko kaže z vročino in prsno bolečino, perikardialnim trenjem in UZ najdbo perikardialnega izliva, ki ga lahko spremlja tudi plevralni izliv. Za razliko od drugih, na primer infekcijskih oblik perikarditisa, so EKG znaki večinoma odsotni in nekateri bolniki so asimpto-

matski. Uremični perikarditis zdravimo z uvedbo ali intenziviranjem dializnega zdravljenja, sprva z vsakodnevnimi hemodializami, pri katerih se v začetku izogibamo heparinu. Če se plevralni izliv in vnetje ne zmanjšata po 14. dneh intenzivirane hemodialize, je potrebna parikardiocenteza s preiskavo izliva za izključitev drugih povzročiteljev (malignom, tuberkuloza, bakterije in glive). Odporne oblike perikarditisa lahko zdravimo kirurško s perikardiotomijo.

Pri uremičnem perikarditisu so EKG znaki večinoma odsotni in nekateri bolniki asimptomatski.

Pri bolnikih z napredovalo KLB ali dializnih bolnikih se srečujemo s povečano pogostostjo srčno-žilnih obolenj, ki so glavni vzrok smrti. Kljub temu imamo na voljo zelo malo randomiziranih raziskav s področja zdravljenja. Pri nekaterih randomiziranih raziskavah so bili rezultati presenetljivi (npr. odsotnost pozitivnega učinka statinov pri diabetikih na nadomestnem zdravljenju z dializo ali odsotnost pozitivnega učinka zaviralcev ACE na preprečevanje srčno-žilnih dogodkov). Ta presenečenja nas učijo, da so bolniki s KLB posebni in da rezultatov raziskav pri bolnikih brez ledvične prizadetosti ne moremo posplošiti na ledvične bolnike. Soočeni s kliničnim problemom se moramo zato odločiti individualno pri vsakem bolniku posebej.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527–39.
- Liang K V, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med* 2008; 36: Suppl 1: S75–88.
- Smilde TDJ, Damman K, Van der Harst P et al. Differential associations between renal function and »modifiable« risk factors in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 2009; 98: 121–9.
- Freda BJ, Slawsky M, Mallidi J, Braden GL. Decongestive treatment of acute decompensated heart failure: cardiorenal implications of ultrafiltration and diuretics. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 1005–17.
- Pajek J. Kardiorenalni sindrom: definicija, klasifikacija ter novejši rezultati raziskav patogeneze. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 488–98.
- Roberts JK, Patel UD. Management of coronary artery disease in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2011; 24: 525–32.
- Garimella PS, Hart PD, Hare AO, Deloach S, Herzog CA, Hirsch AT. Peripheral artery disease and CKD: a focus on peripheral artery disease as a critical component of CKD Care. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 641–54.
- Blinic A, Šurlan M, Ključevšek T et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje periferne arterijske bolezni. *Zdrav Vestn* 2004; 73: 673–80.
- Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395–407.
- Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–48.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–92.
- O'Hare AM, Sidawy AN, Feinglass J et al. Influence of renal insufficiency on limb loss and mortality after initial lower extremity surgical revascularization. *J Vasc Surg* 2004; 39: 709–16.
- McMurray SD, Johnson G, Davis S, McDougall K. Diabetes education and care management significantly improve patient outcomes in the dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 566–75.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: Suppl 3: S1–153.
- Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1438–44.
- Wetmore JB, Shireman TI. The ABCs of cardioprotection in dialysis patients: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 457–66.

- Zannad F, Kessler M, Leheret P et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies. *Kidney Int* 2006; 70: 1318–24.
- Cice G, Di Benedetto A, D'Isa S et al. Effects of telmisartan added to angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in hemodialysis patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1701–8.
- Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S et al. Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis: an open-label randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 501–6.
- Takahashi A, Takase H, Toriyama T et al. Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis—a randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2507–12.
- Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Is it time for spironolactone therapy in dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 854–8.
- The FHN trial Group. In-Center Hemodialysis Six Times per Week versus Three Times per Week. *N Engl J Med* 2010; 363: 2287–300.
- Pecoits-Filho R, Buchares S, Barberato SH. Diastolic heart failure in dialysis patients: mechanisms, diagnostic approach, and treatment. *Semin Dial* 2012; 25: 35–41.
- Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial* 2008; 21: 300–7.
- Sood MM, Komenda P, Sood AR, Rigatto C, Bueti J. The intersection of risk and benefit: is warfarin anticoagulation suitable for atrial fibrillation in patients on hemodialysis? *Chest* 2009; 136: 1128–33.
- Holden RM, Harman GJ, Wang M et al. Major bleeding in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 105–10.
- Elliott MJ, Zimmerman D, Holden RM. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 433–40.
- Phelan PJ, O'Kelly P, Holian J et al. Warfarin use in hemodialysis patients: what is the risk? *Clin Nephrol* 2011; 75: 204–11.
- Aronow WS. Acute and chronic management of atrial fibrillation in patients with late-stage CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 701–10.



NUJNA STANJA V NEFROLOGIJI

Vladimir Premru

Katera nujna stanja srečujemo v nefrologiji in kdaj se pojavljajo?

Kako jih prepoznamo?

Kateri so nujni ukrepi?

Kdaj uporabimo posebne načine zdravljenja (posebej hemodializo)?

Nujno stanje (angl.: emergency) je bolezensko stanje s hudo prizadetostjo, ki bolnika neposredno življenjsko ogroža in terja takojšnje ukrepe. Nujno ukrepanje je potrebno tudi pri tistih stanjih, kjer neposredna ogroženost bolnika sicer (še) ni jasna (angl.: urgency), vendar bi odlaganje že v krajšem času lahko privedlo do življenjsko nevarnih zapletov. Mnoga izmed njih obširneje obravnavamo v drugih poglavjih.

Nujna stanja v nefrologiji so lahko posledica primarne ledvične bolezni (izolirane ali v sklopu večorganske/sistemske bolezni, na primer sladkorne bolezni, amiloidoze, avtoimunskih bolezni) ali sekundarne ledvične okvare (na primer ob septičnem stanju). Lahko pa gre za funkcionalno motnjo delovanja ledvic (na primer hepatorenalni sindrom) ali fiziološki, a za organizem neadekvaten homeostatski odgovor ledvic (na primer zadrževanje soli in vode ob srčnem popuščanju).

Ledvice so glavni organ za izločanje vodotopnih odpadnih snovi. Ledvična okvara, ki pomembno zmanjša sposobnost izločanja, lahko privede do nujnega stanja z nastopom uremije in s tem povezanih zapletov. Ledvice imajo kot učinkoviti in regulatorni organ tudi osrednjo vlogo pri homeostazi telesnih tekočin, elektrolitskem in acidobaznem ravnesju. Zato so nujna stanja, ki jih srečujemo v nefrologiji, pogosto povezana z elektrolitskimi motnjami, motnjami vodnega in acidobaznega ravnesja. Z našimi ukrepi uravnavamo izločanje (npr. elektrolitov, vode, bikarbonatnega ali vodikovega iona, zdravila ali strupa) skozi ledvice. Omenimo še nujna stanja ob hipervolemiji in maligno arterijsko hipertenzijo, nekatere vrste zastrupitev in stranske učin-

ke zdravil. Urgenca so tudi zapletene okužbe sečil, posebno po presaditvi ledvice.

Nekatera nujna stanja v nefrologiji so specifična (ob zdravljenju odpovedi ledvic, po presaditvi), pogostejša ali potekajo nekoliko drugače kot sicer. Številna se pojavljajo povezano (npr. v sklopu akutne ledvične odpovedi, uremije). Lahko jih razvrstimo na več načinov (tabela 1).

Tabela 1. Razvrstitev nujnih stanj v nefrologiji.

nujna stanja glede na vrsto motnje
- ogrožajoče elektrolitske motnje - presnovna acidoza in alkaloz - maligna arterijska hipertenzija - hipertenzivna kriza - hipervolemija in hipovolemija - anurija in oligurija - poliurija - makrohaturija - uremični sindrom
nujna stanja glede na vrsto in stopnjo ledvične odpovedi
- akutna okvara ledvic - hitro napredujoči glomerulonefritis - nujna stanja v poteku kronične ledvične bolezni in ob nastopu končne odpovedi ledvic - nujna stanja pri bolnikih, zdravljenih s hemodializo in peritonealno dializo - nujna stanja po presaditvi ledvice

Nujna stanja pogosto nastanejo sočasno in mnogokrat s prizadetostjo drugih organskih sistemov.

Bolnika obravnavamo celostno in ukrepanja ne omejimo le na popravo očitne motnje, pač pa vselej poiščemo in zdravimo osnovni vzrok.

OGROŽAJOČE ELEKTROLITSKE MOTNJE

Hiperkaliemija

Hiperkaliemija je najpogostejša elektrolitska motnja pri bolnikih z napredovalo kronično ledvično boleznijo (KLB) ali končno odpovedjo ledvic (KOL), zdravljenih s hemodializo (HD). Manj pogosta je pri bolnikih, zdravljenih s peritonealno dializo (PD). Sprožilni dejavniki lahko privedejo do smrtno nevarne hiperkaliemije z motnjo srčnega prevajanja in aritmijami že pri blago zmanjšani glomerulni filtraciji. Hiperkaliemija lahko nastane tudi ob sočasnem pomanjkanju kalija v telesu (diabetična ketoacidoza, dehidracija). Ogroženost je odvisna od hitrosti nastanka in stopnje povečanja, načeloma ob serumski koncentraciji $K^+ > 6,5$ mmol/l ali celo manjši, kadar so izražene značilne EKG spremembe! Srčni zastoj je možen celo brez predhodnih EKG sprememb. Povečana je tudi toksičnost digitalisa.

Klinični znaki so: parestezije, ascendentna paraliza vključno s paralizo dihalnih mišic in miokarda, motnje vzdražnosti in prevajanja srčnega prevodnega sistema in maligne aritmije.

Ukrepi so:

- dajanje Ca^{2+} , npr. 10 % Ca-glukonat 10–30 ml i.v. v 5 minutah, učinek je takojšen, deluje 30–60 minut;
- kratkodelujoči inzulin 10 E v 50 ml 50 % glukoze i.v. v 5–10 minutah, učinkuje po 10–15 minutah;
- albuterol 10–20 mg v 10 minutah v inhalaciji;
- 1M $NaHCO_3$ 100 ml počasi i.v. le ob sočasnih hudi acidozi s serumsko koncentracijo $HCO_3^- < 10$ mmol/l;
- diuretik zanke (furosemid) v infuziji 0,9 % NaCl;
- izmenjevalna smola (Na-polistiren-sulfonat) v klizmi in per os skupaj z odvajalom;
- urgentna hemodializa;
- začasni srčni spodbujevalec.

Na hiperkaliemijo posumimo glede na okoliščine (terapija srčnega popuščanja, ledvična bolezen, zaviralec ACE, sartan in hipovolemija), še preden dobimo laboratorijski izvid!

Možne so maligne motnje srčnega ritma in srčni zastoj celo brez predhodnih EKG sprememb.

Ob srčnem zastoju pri bolniku z znano napredovalo kronično ledvično boleznijo vedno posumimo na hiperkaliemijo in ob reanimaciji izvajamo tudi zgornje ukrepe. Obvezen je nadzor vitalnih funkcij tudi med transportom bolnika.

Infuzija $NaHCO_3$ lahko povzroči hipokalcemijo in zato poveča možnost za motnje ritma.

Hiperkaliemija poveča toksičnost digitalisa.

Hipokaliemija

Celotna zunajcelična tekočina vsebuje le okoli 60 mmol K^+ . Izgube ob driski lahko znašajo celo do 60 mmol/l. Simptomi se začno pri serumski koncentraciji $K^+ < 3$ mmol/l, pri ogroženih skupinah (ishemična bolezen srca, jemanje digitalisa, etilizem) lahko tudi prej. Ogrožajoča hipokaliemija običajno nastopi pri serumski koncentraciji $K^+ < 2,5$ –3 mmol/l. Pri serumski koncentraciji $K^+ < 2$ mmol/l, nastanejo spremembe membranskega potenciala vzdražnih tkiv in maligne motnje srčnega ritma.

Najpogostejši vzroki so driska, uporaba/zloraba diuretikov in laksativov, poliurija, dehidracija, presnovna alkaloza, hiperaldosteronizem. Familiarna hipokaliemična periodična paraliza je redka avtosomno dominantna bolezen z akutnimi, smrtno nevarnimi epizodami paralize, ki jih sproži huda hipokaliemija zaradi premika K^+ v celice ob adrenergični stimulaciji (napor, stres) ali porastu inzulina po obroku. Podobna je tireotoksična oblika pri Japoncih, pri kateri hipokaliemijo ob stresu potencira tiroksin.

Klinični znaki so: maligne motnje ritma, povečana toksičnost digitalisa, nemoč in paraliza, tudi paraliza dihanja, rabdomioliza (tudi miokarda), paralitični ileus, depresija, zmedenost, motnje spomina, ledvične tubulne motnje. Značilne EKG spremembe so spust spojnice ST, znižanje T vala in pojav U vala.

Ukrepi so:

- nadomeščanje 10–30 mmol KCl na uro, izjemoma lahko ob zelo nujnih stanjih z ohromelostjo dihalnega mišičja in sočasni zastrupitvi z digitalisom dajemo krajši čas 40–60 mmol KCl na uro v raztopini 0,9 % NaCl v centralno veno v enoti intenzivne terapije, kjer je bolnik ves čas nadzorovan. Konica katetra ne sme segati v votlino desnega atrija; mesto izbora je femoralna vena.
- za infuzijo v periferno veno naj bo koncentracija KCl manjša, največ 20–30 ml 1M KCl v 500 ml 0,9 % NaCl, hitrost nadomeščanja KCl naj ne bo večja kot 10 ml 1 M KCl na uro;
- nujna je poprava pogoste sočasne hipomagneziemije, acidoze in drugih motenj.

Ker bi poprava acidoze povzročila pomik K^+ v celice in še poglobila hipokaliemijo, jo odložimo do tedaj, ko smo že delno popravili hipokaliemijo. Le hudo acidozo s $pH < 7,10$ zdravimo sočasno!

Obvezen je hemodinamski nadzor! Pogosto, sprva vsako uro, spremljamo serumsko koncentracijo K^+ .

Nevarna je hiperkorekcija!

Hipokaliemija prav tako poveča toksičnost digitalisa.

Hipernatriemija

Hipernatriemija je stanje relativnega pomanjkanja proste vode v telesu s porastom koncentracije topljencev (hiperosmolalnost, hipertoničnost) v vseh telesnih tekočinah. Pogosto nastane v bolnišnici. Pomeni celično dehidracijo in hipovolemijo (latentno tudi pri euvolemični obliki), redko hipervolemijo.

Hipovolemična hipernatriemija. Pomeni zmanjšano količino tako Na^+ kot vode v telesu z zmanjšano prostornino zunajcelične tekočine, zmanjšanje diureze in poslabšanje ledvičnega delovanja.

Primanjkljaj vode izračunamo tako, da pomnožimo relativno povečanje koncentracije Na^+ s količino telesne vode (približno 60 % telesne teže):

$$\text{primanjkljaj vode} = 0,6 \times \text{telesna teža (kg)} \times [(\text{serumska koncentracija } Na^+ - 140)/140]$$

Najpomembnejši vzrok so izguba proste vode ali hipotonične tekočine skozi kožo, prebavila, ledvice (znojenje, dihanje, opekline, tirotoksikoza, diabetes insipidus; osmotska diureza, driska, bruhanje). Diuretik zanke sproži diurezo hipotoničnega seča z izgubo proste vode, katere prostornina je enaka polovici izločene količine seča.

Klinični znaki so: dehidracija in hipovolemija s hipotenzijo. Znaki s strani centralnega živčevja običajno nastopijo pri koncentraciji $Na^+ > 155$ –160 mmol/l: razdražljivost, nemir, mišična oslabelost, hiperrefleksija, krči, koma. Zmanjšana prostornina možganovine lahko privede do subarahnoidne krvavitve.

Ukrepi so:

- nadomestitev akutno zmanjšane prostornine zunajcelične tekočine z 0,9 % NaCl za izboljšanje perfuzije vitalnih organov ob jasni hipovolemiji;
- nadomeščanje izgube proste vode s hipotonično raztopino, npr. 0,45 % NaCl;
- hemodializa z zmanjšano koncentracijo Na^+ v dializni raztopini;
- dezmozpresin pri sumu na diabetes insipidus 10–20 µg v nosnem pršilu.

Spremljanje vitalnih znakov in koncentracije Na^+ je nujno, hitrost poprave mora biti prilagojena hitrosti nastanka motnje in kliničnim znakom. Varno je zmanjševanje Na^+ za 0,5 mmol/l/uro in nadomestitev polovice izračunanega primanjkljaja vode v prvih 12–24 urah. Ob prehitri popravi lahko pride do možganskega edema. Koncentracija Na^+ v dializni raztopini naj bi bila le 2 mmol/l manjša kot v serumu zaradi potencialne nevarnosti hemodinamske nestabilnosti in možganskega edema.

Hipervolemična hipernatriemija. Stanje pomeni povečanje količine Na^+ v telesu in pomik vode iz celic. Najpogostejši vzrok je akuten vnos Na^+ (običajno iatrogeno, npr. zdravljenje acidoze z veliko količino $NaHCO_3$). Tudi masivno nadomeščanje z 0,9 % NaCl lahko vodi v hipernatriemijo.

Klinični znaki so: vodijo znaki znotrajcelične dehidracije centralnega živčevja s konvulzijami in motnjo zavesti, naglo povečanje zunajcelične tekočine lahko povzroči pljučni edem.

Ukrepi so:

- diuretik zanke (furosemid 40–100 mg i.v.) in raztopina 5 % glukoze v količini, s katero le delno nadomestimo izgubo proste vode s sečem (okoli $\frac{1}{2}$ količine seča), da popravimo znotrajcelično pomanjkanje vode;
- HD z odvzemom tekočine (ultrafiltracijo) in Na^+ z delnim nadomeščanjem s hipotonično raztopino.

Hipernatriemijo povzroči primanjkljaj proste vode, kaže se z znaki cirkulatorne odpovedi in depresijo centralnega živčnega sistema. Med nujnimi ukrepi ima pri simptomatski motnji prednost hitro (!) nadomeščanje tekočine zaradi povečanja učinkovite znotrajžilne prostornine, ko stabiliziramo krvni tlak, pa postopno nadomeščanje izgube proste vode. Ob prehitri popravilu motnje lahko nastane možganski edem!

Hiponatriemija

Hiponatriemija je najpogostejša elektrolitska motnja pri hospitaliziranih bolnikih. Pomeni relativen višek telesne vode glede na količino Na^+ v telesu. Ker gre za motnjo regulacije vode, sočasno opazujemo znake zaradi spremembe prostornine zunajcelične tekočine (povečana ali zmanjšana) in razporeditve tekočin.

Simptomatika hiponatriemije je odvisna od hitrosti nastanka in se ob akutni motnji običajno pojavi pri koncentraciji $\text{Na}^+ < 125 \text{ mmol/l}$. Na^+ je glavni določevalec osmolalnosti plazme, ki normalno znaša 275–290 mOsm/kg vode.

Če ob hiponatriemiji ugotovimo normalno ali zvečano osmolalnost plazme, gre za lažno hiponatriemijo. Pravo, klinično pomembno hiponatriemijo vedno spremlja zmanjšana osmolalnost plazme, zato je ob ugotovljeni hiponatriemiji vedno treba izključiti vzroke za morebitno lažno hiponatriemijo.

Hiponatriemija ob normalni osmolalnosti plazme nastane zaradi hiperglikemije, parapro-

teinemije ali hiperlipoproteinemije. Zdravimo osnovno bolezen.

Hiponatriemija ob zvečani osmolalnosti plazme ugotovimo pri hiperglikemiji, redkeje pri osmotski diurezi z manitolom ali glicerolom, ki sproži pomik vode iz celic in celično dehidracijo, ter sproži izgubo Na^+ in v manjši meri proste vode s sečem. Klinični znaki so posledica hipovolemije (ob diabetični ketoacidozi izguba lahko presega 10 % telesne vode), znotrajcelične dehidracije in osnovne bolezni. Znaki s strani centralnega živčevja so lahko posledica enega ali drugega, ne pa hiponatriemije.

Ob ugotovitvi hiponatriemije vedno določimo osmolalnost plazme in seča.

Hiponatriemija s povečano osmolalnostjo plazme pomeni pomik vode iz celic s celično dehidracijo.

Diabetično ketoacidozo lahko spremlja izguba več kot 10 % telesne vode.

Ob prehitri popravilu hiperglikemije in primanjkljaja proste vode lahko nastane možganski edem, posebej občutljivi so otroci.

Hiponatriemija z zmanjšano osmolalnostjo plazme je edina »prava« hiponatriemija (serumska koncentracija $\text{Na}^+ < 135 \text{ mmol/l}$, osmolalnost plazme $< 275 \text{ mOsm/kg}$ vode).

Pri tej motnji ocenimo:

- hitrost nastanka in stopnjo hiponatriemije,
- simptome in znake s strani centralnega živčevja,
- stanje cirkulacije in volemije, t.j. prostornino zunajcelične tekočine: pulz, krvni tlak in ortostatsko zmanjšanje tlaka, turgor kože, vlažnost sluznic, žejo in edeme.

V diagnostične in terapevtske namene jo razdelimo glede na prostornino zunajcelične tekočine na *hipovolemično* (izgube iz prebavil, s sečem), *hipervolemično* (edemska stanja z zmanjšanim učinkovitim cirkulirajočim volumnom krvi – srčno popuščanje, jetrna ciroza, ledvična odpoved, huda hipoproteinemija) ali *euvolemično* hiponatriemijo (SIADH – sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona, hipotiroza, insuficienca nadledvičnice, psihogena polidipsija).

Ne glede na to, ali gre za hipovolemično ali hipervolemično stanje, imajo hemodinamsko prizadeti bolniki s hiponatremijo zmanjšano efektivno znotrajžilno prostornino. V obeh primerih neosmotski dražljaj sproži povečano izločanje anti-diuretičnega hormona (ADH).

Glede na hitrost nastanka razdelimo hiponatremijo na kronično in akutno.

Akutna hiponatremija. Motnja nastane v manj kot 48 urah in je dokumentirana z izvidi. Pri serumski koncentraciji $\text{Na}^+ < 125 \text{ mmol/l}$, je to urgentno stanje, tudi če še niso prisotni znaki centralnega živčevja. Pogosta je v pooperativnem času ob volumskem nadomeščanju z večjimi količinami hipotoničnih raztopin ob sočasnem sproščanju ADH zaradi stresa in opijatnih analgetikov. Posebno so občutljive mlajše ženske. Smrtnost presega 50 %, zato je nujen nadzor v enoti intenzivne terapije.

Klinični znaki so: prevladujejo znaki centralnega živčevja – nauzea, bruhanje, mišična nemoč, zmedenost, krči, koma, zastoj dihanja in smrt kot posledica možganskega edema in herniacije možganskega debla.

Ukrepi so:

- pri hipovolemični hiponatremiji infuzija 0,9 % NaCl in čim hitrejša poprava hipovolemije;
- pri hipervolemični hiponatremiji izplavljamo presežek vode z diuretikom zanke (sproži izločanje hipotoničnega seča s približno polovičnim deležem proste vode);
- hidrokortizon ob sumu na insuficienco nadledvične žleze (sočasno je prisotna hiperkalciemija);
- spremljanje vitalnih znakov, diureze, koncentracije elektrolitov v krvi in seču.

Hitrost poprave hiponatremije prilagodimo hitrosti nastanka in stopnji motnje.

Akutno nastajajoča hiponatremija bolnika potencialno ogroža že ob serumski koncentraciji $\text{Na}^+ 125\text{--}130 \text{ mmol/l}$, čeprav bolnik nima znakov centralnega živčevja.

Znotrajlobanjski tlak se sprva le počasi povečuje, simptomov ni ali so blagi (utrujenost, mialgije, slabost). Zatem se pojavijo glavobol, nemir, letargija. Če ne ukrepamo že v tej fazi,

možganovina stisne venozne sinuse na lobanjskem dnu, kar povzroči nenaden hud porast znotrajlobanjskega tlaka z ireverzibilnim možganskim edemom, herniacijo skozi foramen magnum s krči, komo in zastojem dihanja.

Akutna simptomatska hiponatremija s serumsko koncentracijo natrija 125 mmol/l ali manj zahteva hitro začetno korekcijo Na^+ za $2\text{--}3 \text{ mmol/l/h}$ prve $2\text{--}3$ ure oz. do prenehanja nevroloških znakov, zatem naj porast ne presega $0,5 \text{ mmol/l/h}$. Pri življenjsko ogrožujoči hiponatremiji lahko damo bolus 3% NaCl i.v. v odmerku 2 ml/kg telesne teže. Če znaki hiponatremije ne prenehajo, lahko bolus še 2-krat ponovimo. V prvih 24 urah naj bi serumsko koncentracijo Na^+ povečali največ za $10\text{--}12 \text{ mmol/l}$, v 48 urah pa največ za 18 mmol/l .

Tudi sočasna korekcija hipokaliemije poveča serumsko koncentracijo Na^+ !

Kronična hiponatremija je običajno *asimptomatska* in ne predstavlja urgentnega stanja. Glede na stanje volemije jo zdravimo ali z omejitvijo tekočine, če je bolnik hipervolemičen, ali z omejitvijo tekočine in z diuretikom, če je hipervolemičen. Potrebne so pogoste kontrole koncentracije natrija, da ne korigiramo hiponatremije prehitro. Včasih je kronična hiponatremija *simptomatska* in potrebuje sprva intenzivno zdravljenje, podobno kot akutno nastala hiponatremija. Začetno hitrost poprave serumске koncentracije Na^+ do 2 mmol/l/h takoj po prenehanju nevroloških znakov zmanjšamo, da povečanje serumskega Na^+ ne preseže $10\text{--}12 \text{ mmol/l}$ v 24 urah oz. 18 mmol/l v 48 urah.

Pogosto ne moremo ugotoviti, kako hitro je hiponatremija nastala. V primeru dvoma moramo ravnati previdno, kot pri kronični hiponatremiji.

Upoštevati moramo nevarnost čezmerne poprave motnje zaradi avtokorekcije (npr. ob protibolečinski terapiji ali pri popravi hipovolemije, ko se zmanjša sproščanje ADH in sproži vodna diureza). Zato teoretični izračuni pogosto vodijo v prehitro popravo motnje. Potrebne so pogoste kontrole serumске koncentracije Na^+ .

Sindrom osmotske demielinizacije je ogrožajoč zaplet prehitre poprave hiponatriemije, ki nastane običajno po nekajdnevni latenci. Okvara centralnega živčevja (parapareza ali kvadripareza, dizartrija, motnje zavesti do kome) je pogosto ireverzibilna s smrtnim izidom. Tveganje je večje, če je začetni serumski Na^+ < 120 mmol/l, trajanje motnje daljše in korekcija prehitra, dodatni dejavniki tveganja pa so podhranjenost, alkoholizem, jetrna okvara in hipokaliemija.

Takoj moramo zmanjšati koncentracijo serumskega Na^+ s hitrostjo 1 mmol/l/uro. Ciljna koncentracija je za 1–2 mmol manjša od tiste, ki bi jo ob pravilni korekciji predvidoma dosegli v prvih 48 urah, torej 16–17 mmol/l večja od izhodiščne. Enako ravnamo, kadar glede na izvide opazimo, da bo hitrost poprave hiponatriemije prekoračena, tudi če bolnik še nima nevrološke simptomatike. Če se to zgodi že v prvem dnevu, naj bo ciljni Na^+ 10–11 mmol/l večji od izhodiščnega.

Ukrepi so:

- infuzija 5 % glukoze s hitrostjo 6 ml/kg/uro predvidoma zmanjša serumsko koncentracijo Na^+ za 1 mmol/l/uro;
- obenem apliciramo D-dAVP 2 μg (redko je potreben odmerek 4 μg) i.v. ali s.c., da zmanjšamo izločanje proste vode. Odmerek ponovimo vsakih 6–8 ur ali ob ponovnem porastu diureze;
- merimo urne diureze in določamo serumsko koncentracijo Na^+ in K^+ na 2 ure;
- če je treba ponovno povečati serumsko koncentracijo Na^+ , lahko počasi infundiramo hipertonično raztopino NaCl z nadomeščanjem Na^+ za 20–30 mmol/uro i.v. in obenem nadaljujemo z D-dAVP.

Serumska koncentracija Na^+ je v nasprotnem sorazmerju s celično prostornino!

Akutno nastala hipo- ali hipernatriemija je povezana z izrazitimi spremembami prostornine možganskih celic in zahteva urgentno popravilo!

Hiperkalcemija in hipokalcemija

Kalcij je najbolj zastopan mineral v človeškem organizmu (1–2 kg), 99 % od tega v kosteh. Ca^{2+} je

nujno potreben za številne energetske in encimske procese. Koncentracija biološko aktivnega ioniziranega Ca^{2+} v plazmi je ozko regulirana okoli 1,2 mmol/l, njegov delež pa le 0,01 % od celotne količine v telesu. Akutne spremembe plazemske koncentracije so pogosto neodvisne od celotne količine kalcija v telesu. Hiperventilacija s porastom pH za 0,1–0,2 lahko zmanjša plazemsko koncentracijo Ca^{2+} za 15 % (vezava na proteine zaradi sproščanja H^+ z vezavnih mest ob alkalozii). Podobno je ob hiponatriemiji, nasprotno ob hipernatriemiji.

Hiperkalcemija. Glavni vzroki za nastanek hiperkalcemije so malignomi (pljuč, dojke, hipernefroid, multipli mielom, limfom), primarni hiperparatiroidizem, granulomatoze, hipervitaminosa D, A, zdravljenje s tiazidi in litijem.

Simptomi in klinični znaki so: kostne bolečine in artralgije, letargija, konfuzija, bruhanje, kolike, zaprtje, ileus, poliurija, nefrolitiazis, povečanje krvnega tlaka, EKG spremembe. Akutno povečanje serumske koncentracije Ca^{2+} na > 3,5 mmol/l je nujno stanje. Hiperkalcemična kriza z zmanjšanjem znotrajžilne prostornine, ledvično okvaro in komo nastopi ob izredno zvečani serumski koncentraciji Ca^{2+} > 5 mmol/l.

Ukrepi so:

- infuzija 0,9 % NaCl sprva do 3 litre v 4–6 urah in v nadaljevanju celo do 10 litrov v 24 urah, če ni prisotnega srčnega popuščanja ali zmanjšane glomerulne filtracije;
- diuretik zanke po normalizaciji zunajcelične prostornine: furosemid i.v. 40–100 mg/2–4 ure učinkuje že v nekaj urah (tiazid je kontraindiciran zaradi zadrževanja Ca^{2+});
- kalcitonin 100 i.e. na 6–8 ur subkutano ali intramuskularno;
- bisfosfonati (npr. pamidronat 30–90 mg ali zoledronat 4 mg v i.v. infuziji) in kortikosteroidi (hidrokortizon 50 mg/6 ur i.v. ali metilprednison 40–80 mg/dan za hiperkalcemijo ob malignomih in granulomatozah) delujejo počasneje, uporabimo jih za vzdrževanje učinka.
- hemodializa z majhno vsebnostjo kalcija v dializni raztopini.

Hipokalcemija. Glavni vzroki hipokalcemije so pomanjkanje parathormona ali vitamina D,

maščobna embolija, pankreatitis, hiperfosfatemija, sindrom lačnih kosti po paratireoidektomiji. Podrobneje so opisani v posebnem poglavju. Izraženost klinične slike je odvisna od stopnje hipokalcemije in hitrosti njenega nastanka.

Klinični znaki so: hiperekscitabilnost (perioralne parestezije, karpopedalni spazem, tetanija, laringospazem, konvulzije, opistotonus), EKG spremembe, aritmije, kongestivno popuščanje srca, zastoj dihanja. Že pri blažji hipokalcemiji najdemo pozitiven Chvostekov in Trousseaujev znak.

Ukrepi so:

- 10 % Ca-glukonat 10 ml (vsebuje 2,325 mmol Ca^{2+}) v 5–10 min i.v., glede na klinično stanje so lahko potrebni večji ali ponovni odmerki do terapevtskega odgovora (potrebna je EKG monitorizacija!);
- infuzija 10 % Ca-glukonata 40 ml v 500 ml 5 % glukoze/6–8 ur i.v.;
- poprava deficita Mg^{2+} ali/in K^{+} .

Hipermagneziemija in hipomagneziemija

Magnezij je večinoma znotrajcelični ion, udeležen v številnih encimskih in energetskih procesih (kofaktor ATP) ter sintezi nukleinskih kislin in beljakovin. V serumu je le 0,3 % celokupne telesne količine, od tega 2/3 biološko aktivnega ioniziranega Mg^{2+} . Serumska koncentracija je natančno uravnavana, normalno območje je 0,75–0,95 mmol/l. Neto absorpcija v črevesju je zelo variabilna. Izloča se skozi ledvice, polovico v glomerulu filtrirane količine se reabsorbira v Henleyjevi pentlji, izloči se le 3–4 % filtriranega Mg^{2+} .

Hipermagneziemija. Je redko urgentno stanje, povezano z razpadom tkiv, eksogenim vnosom Mg^{2+} , npr. ob i.v. terapiji eklampsije, klizmi ali zlorabi antacidov ali laksativov, ki vsebujejo magnezij. Sočasna ledvična okvara upočasni izločanje Mg^{2+} in poveča tveganje za hipermagneziemijo.

Klinični znaki so: že ob serumski koncentraciji $\text{Mg}^{2+} > 2$ mmol/l, se lahko pojavi letargija in hiporefleksija, pri > 3 mmol/l hipotenzija, bradikardija in podaljšanje intervala P-R, QRS kompleksa in intervala Q-T, zatem AV-blok, nad 5 mmol/l pa paraliza mišičja, apnoe in zastoj srca.

Klinično sliko zapleta sočasna, s hipermagneziemijo povzročena hipokalcemija.

Ukrepi so:

- preparat kalcija 2,5–5 mmol v 5 minutah i.v. (npr. 1–2 amp. po 10 ml 10 % Ca-glukonata oz. tudi več glede na stanje in odziv);
- diuretik zanke v infuziji;
- hemodializa z majhno koncentracijo Mg^{2+} v dializni raztopini.

Hipomagneziemija. Je pogosto spregledana. Ocenjujejo, da je njena pogostost 10 % pri bolnikih v bolnišnici, pri kritično bolnih pa celo 65 %. Že ob blagi hipomagneziemiji gre lahko za hudo pomanjkanje v telesu. Pogosti sta sočasni hipokalcemija in hipokaliemija, ki je ne moremo korigirati drugače kot z Mg^{2+} .

Najpogostejši vzroki so: zmanjšan vnos ali črevesne izgube, redistribucija (saponifikacija ob pankreatitisu, sindrom lačnih kosti po paratireoidektomiji, kateholamini, poprava acidoze, pospešen anabolizem), ledvične izgube (diuretiki zanke, aminoglikozidi, cisplatin, amfotericin, ciklosporin, poliurija, tubulni defekti).

Klinični znaki: so podobni kot pri hipokalcemiji (mišični krči in oslabelost, hiperrefleksija, tetanija, diskinezije, motnje zavesti, maligne prekatne aritmije). Simptomi običajno nastopijo pri $\text{Mg}^{2+} < 0,5$ mmol/l.

Ukrepi so:

- 1M Mg sulfat v 5 % glukozi 4–8 (tudi do 12) mmol v 5–10 min, zatem 25–40 mmol v 24 h;
- poprava K^{+} , Ca^{2+} .

Petdeset odstotkov parenteralnega odmerka Mg^{2+} se izloči s sečem, ob ledvični okvari je izločanje upočasnjeno. Potrebno je pogosto spremljanje koncentracije Mg^{2+} in prilagoditev odmerka.

Hiperfosfatemija in hipofosfatemija

Fosfat je najpomembnejši znotrajcelični anion in bistven del vseh visokoenergetskih spojin v celicah in celičnih membranah, pomembno prispeva k puferski kapaciteti. Večina fosfata v telesu (4/5) je v kosteh. Običajna prehrana vsebuje dovolj fosfata (okoli 50 mmol oz. 1,5 g/dan), od katerega se absorbira 2/3. Normalno delujoče ledvice filtrirajo dnevno okoli 200 mmol fosfata,

od katerega se 90 % reabsorbira, preostanek pa izloči.

Hiperfosfatemija. Nastane ob akutni ali kronični ledvični okvari. Ob naglem razpadu tkiv (tumorska liza, kemoterapija, rabdomioliza, hemo-liza, sepsa, maligna hipertermija) lahko nenadno pride do hiperfosfatemije, hiperurikemije, hiperkalemije in hipokalcemije. Možne so metastatske kalcifikacije (pogosto v želodčni sluznici). Precipitacija kalcija s fosfatom v ledvičnih tubulih z nastankom akutne nefrokalcinoze obenem s hiperurikemijo, posebej ob sočasni dehidraciji, vodi do akutne ledvične okvare.

Klinični znaki so znaki hipokalcemije, lahko tudi ogrožujoči, in znaki akutne ledvične odpovedi.

Ukrepi so:

- pospešimo izločanje fosfata s pospešeno infuzijo fiziološke raztopine;
- alkaliziramo seč z infuzijo 1M NaHCO₃ (poveča precipitacijo fosfata, a poveča topnost urata);
- preprečimo in zdravimo hipokalcemijo;
- hemodializa.

Hipofosfatemija. Lahko nastane zaradi redistribucije v celice, zmanjšanega vnosa/resorpcije ali povečanega izločanja v črevo ali skozi ledvice. Huda simptomatska hipofosfatemija je redka, običajno ob dolgotrajnem pomanjkanju in pri serumski koncentraciji, manjši od 0,3–0,4 mmol/l.

Najpomembnejši vzroki so: pospešen anabolizem ob predhodnem pomanjkanju, alkoholizem, diabetična ketoacidoza, zastrupitev s salicilati, alkaloz, po Gramu negativna sepsa.

Klinični znaki so: miopatija (tudi srca), paraliza dihanja, rabdomioliza, nevrološki znaki (tremor, krči, koma), hemoliza, trombocitopatija, imunski deficit.

Ukrepi so:

- poprava serumske koncentracije Ca²⁺ pred i.v. nadomeščanjem fosfata. Zadnje zaradi vezave kalcija in fosfata povzroči hudo akutno hipokalcemijo;
- kalijev ali natrijev fosfat v infuziji 40–60 mmol/dan do serumske koncentracije fosfata

0,6 mmol/l, zatem peroralni pripravki fosfata. Ob vitalnih indikacijah so fosfat izjemoma nadomeščali tudi hitreje, do 20 mmol v prvi uri, celo 0,8 mmol/kg v 30 min, ali 7,5 mmol/uro 8–10 ur;

- sočasno nadomeščanje morebitnega pomanjkanja Mg²⁺ in K⁺.

Pri bolniku z akutno nepojasnjeno nevrološko simptomatiko vedno pomislimo na možnost elektrolitske motnje, in če je možno, takoj določimo koncentracijo Na⁺, K⁺, PO₄⁻, Ca²⁺ in Mg²⁺ v serumu.

Simptomi elektrolitskih motenj so pogosto nespecifični in povezani z različnimi osnovnimi obolenji. Zato vedno ocenimo, ali so prisotne klinične okoliščine, ki bi lahko povzročile nastanek elektrolitske motnje. Zatem ocenimo hitrost nastanka motnje in verjetnost, da gre za kombinirano motnjo.

Ocenimo stanje hidracije, volemijo, ustreznost znotrajžilne prostornine in krvnega obtoka, funkcijo in ritem srca in morebitne spremembe v EKG.

Poprava vitalnih parametrov je prednostna. Elektrolitske motnje pogosto spremljajo tudi motnje acidobaznega ravnovesja, pri katerih so klinični znaki pogosto podobni.

Presnovna acidoza in alkaloz

Koncentracija prostega H⁺ v zunajcelični tekočini in plazmi je le 40 nmol/l in se v ozkem območju normalnega pH (7,35 do 7,45) spreminja le za ± 10 %, vsak večji odmik pa ogroža delovanje celičnih procesov. O dogajanju v celicah nam da pH krvi le posredne podatke. Obenem za popravo znotrajceličnih procesov tudi nimamo na razpolago specifičnega zdravljenja. Poprava acidemije ali alkalemije nikakor ne pomeni, da smo uredili znotrajcelične razmere ali celo odpravili osnovno motnjo. Nasprotno, izzovemo lahko celo paradokšno znotrajcelično poslabšanje (npr. NaHCO₃ lahko prehodno poslabša celično acidozo, ker se zunaj celice veže s H⁺, sproščeni CO₂ pa prehaja v celico hitreje kot NaHCO₃ in z disociacijo poveča količino H⁺ v celici). Organizem v splošnem lažje prenaša in korigira acidozo kot alkalozo.

Presnovna acidoza s povečano anionsko vrzeljo. Anionska vrzel znaša normalno 10–12 mmol/l. Če se poveča, predstavlja neizmerjene anione, nastale zaradi kopičenja endogenih ali vnešenih kislin v telesu. Izračunamo jo po enačbi: $(\text{Na}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$.

Presnovno acidozo s povečano anionsko vrzeljo povzročajo:

- laktacidoza – nastane zaradi povečane tvorbe laktata iz piruvata pri anaerobni glikolizi in blokadi mitohondrijske oksidativne fosforilacije. Obstajata dva tipa: tip A (tkivna hipoksija) in tip B (sistemske bolezni, sepsa, malignom, sladkorna bolezen, jetrna okvara, konvulzije, prirojene presnovne motnje);
- diabetična ketoacidoza – nastane zaradi pomanjkanja inzulina in prevlade glukagona in kateholaminov z zavoro utilizacije glukoze, pospešeno glukoneogenezo, glikogenolizo, razgradnjo beljakovin in maščobnih kislin ter tvorbo ketokislin. Hiperglikemija sproži osmotsko diurezo, dehidracijo in elektrolitske motnje. Sprožilni dejavniki so: napor, okužba, nosečnost ali tkivna poškodba (npr. srčno-žilni dogodki);
- ledvična acidoza – je posledica kopičenja organskih in neorganskih kislin, ki jih bolne ledvice ne morejo izločiti. Zmanjšana je tvorba in izločanje NH_4^+ in zmanjšan HCO_3^- ;
- alkoholna ketoacidoza in ketoacidoza ob stradanju s podobno patogenezo kot diabetična;
- zastrupitev z etilenglikolom, metanolom in salicilati.

Presnovna acidoza z normalno anionsko vrzeljo. Sinonim je hiperkloremična presnovna acidoza, ki večinoma nastane zaradi: izgube bikarbonatnega iona v prebavila ali s sečem ob nekaterih tubulointersticijskih ledvičnih boleznih in uporabi nekaterih zdravil (trimetoprim, pentamidin, ciklosporin, nesteroidni antirevmatiki, zaviralci ACE) ali ob hitri infuziji kloridnega iona, npr. NaCl.

Klinični znaki acidoze so: pospešeno in poglobljeno dihanje, zmanjšana kontraktilnost miokarda in odgovor na kateholamine, centralna vazokonstrikcija in periferna vazodilatacija, zmanjšana podajnost pljuč in pljučni edem ob

volumski obremenitvi, depresija centralnega živčevja z letargijo, motnjo zavesti do kome.

Poiskati moramo znake osnovne bolezni in sprožilne dejavnike. Anionska vrzel je normalna. Ob sumu na zastrupitev s toksičnimi alkoholi določimo osmolalno vrzel, ki je razlika med izmerjeno in izračunano osmolalnostjo plazme (IOP):

$$\text{IOP} = [2 \times (\text{S-Na}^+)] + [\text{S-glukoza} + \text{S-sečnina}].$$

Če osmolalna vrzel presega 15 mOsm/kg, sklepamo na prisotnost neizmerjenega osmola. Druga možnost je lažno zmanjšana serumska koncentracija Na^+ ob hiperlipoproteinemiji ali hiperproteinemiji.

Ukrepi so:

- vzdrževanje vitalnih funkcij;
- prepoznavanje in zdravljenje osnovne bolezni;
- 1M NaHCO_3 50–100 ml v 1–2 urah, a samo, če je $\text{pH} < 7,10$ in izhodiščni $\text{HCO}_3^- < 10$ mmol/l ter nagla korekcija osnovne motnje ni možna;
- zdravljenje s HD v primeru ekstremne acidoze s pridruženimi hudimi elektrolitskimi motnjami (predvsem hiperkaliemijo) in akutno ledvično odpovedjo;
- HD je zelo učinkovita pri zastrupitvi z etanolom, etilenglikolom, metanolom, salicilati;
- pri zastrupitvah z etilenglikolom ali metanolom je potrebna takojšnja infuzija etanola;
- pri zastrupitvah z etilenglikolom dajemo antidot fomezipol (zavira alkoholno dehidrogenazo) v začetnem odmerku 15 mg/kg, zatem 4-krat po 10 mg/kg/12 ur in nato 15 mg/kg/12 ur do zmanjšanja koncentracije etilenglikola pod 200 mg/l. Fomepizol se dializira in ga moramo med HD nadomeščati vsake 4 ure.

Pomanjkanje HCO_3^- ocenimo po enačbi:

$$(\text{želeni} - \text{dejanski } \text{HCO}_3^-) \times 50 \% \text{ telesne teže.}$$

Znaki okvare srca in ožilja, stimulacija dihanja in depresija centralnega živčevja so znanilci presnovne acidoze. Ob kliničnem sumu iščemo znake osnovne bolezni in sprožilne dejavnike. Zdravimo vzročno.

Zdravljenje z infuzijo NaHCO_3^- je večinoma indicirano šele ob $\text{pH} < 7,10$ in $\text{HCO}_3^- < 10$ mmol/l.

Cilj ni normalizacija pH in HCO_3^- , ker po odpravi osnovne motnje presnova endogenih anionov motnjo popravi in lahko zato po zdravljenju z NaHCO_3 nastane presnovna alkaloz. Poprava na pH > 7,2 in serumska koncentracija $\text{HCO}_3^- > 12$ mmol/l običajno ni smiselna in je nevarna (hiperosmolarnost, hipokaliemija, hipokalcemija, hipernatriemija s pljučnim edemom, hiperkorekcija z alkalozo).

Presnovna alkaloz. Je najpogostejša motnja acidobaznega ravnovesja v bolnišnici z veliko smrtnostjo (45 % pri pH > 7,55, 80 % pri pH > 7,65). Za presnovno alkalozo je značilen porast serumske koncentracije bikarbonata, največkrat zaradi izgube H^+ v prebavila (bruhanje, nazogastrična sukcijna sonda, redko zaradi uživanja antacidov) ali s sečem (tiazidi in diuretiki Henleyjeve zanke). Presnovno alkalozo vzdržuje ledvično zadrževanje HCO_3^- (skupaj z Na^+) ob zmanjšani učinkovitosti znotrajšilni prostornini in pomanjkanju Cl^- v glomerulnem filtratu ter pomanjkanje K^+ (sekundarni hiperaldosteronizem) in Mg^{2+} . Hipertenzija, aldosteronizem in višek mineralokortikoidov povzročajo alkalozo, hipervolemijo in arterijsko hipertenzijo. Redko jo povzroči obremenitev z vneseno alkalno snovjo (»milk-alkali« sindrom, soda bikarbona).

Klinični znaki so: zmedenost, motnje zavesti, povečana živčno-mišična vzdražnost (mišični krči, parestezije, tetanija), aritmije, vazodilatacija s hipotenzijo, poslabšanje hipoksemije pri bolnikih s KOPB.

Ukrepi ob hudi alkaloz (pH > 7,6) so:

- poprava hipovolemije in hipokaliemije (nadomeščanje K^+ skupaj s kloridnim ionom);
- HD z majhno vsebnostjo HCO_3^- v dializni raztopini;
- izjemoma se odločamo za infuzijo HCl (glej poglavje o presnovni alkaloz)
- acetazolamid enkratni odmerek 250–500 mg i.v. ali 4 odmerki po 250 mg i.v./6 ur (ob KLB 3. ali 4. stopnje na 12 ur). Prednost ima pri sočasni hipervolemiji. Obenem moramo korigirati hipokaliemijo! (CAVE respiratorna ali hiperkloremična acidoza, huda bronhialna obstrukcija, jetrna ciroza, hipokaliemija, hipona-

triemija, KLB 5. stopnje, adrenalna insuficienca, alergija na sulfonamide).

Akutno alkalozo večinoma povzroči nenadna izguba kloridnega iona. Povezana je s hipovolemijo in poslabšanjem splošnega in nevrološkega stanja.

Poprava osnovnega stanja popravi tudi alkalozo.

Najustreznejša je nadomestitev Cl^- in poprava hipovolemije z 0,9 % NaCl, v primeru volumske preobremenitve pa poprava alkaloze s hemodializo. Infuzijo 1M HCl le redkokdaj uporabljamo, ker moramo HCl razredčiti z veliko količino infuzijske raztopine.

Serumski K^+ praviloma nadomeščamo z infuzijo KCl v raztopini NaCl.

Maligna arterijska hipertenzija in hipertenzivna kriza

Ledvične bolezni večinoma spremlja povečan krvni tlak. V napredovali fazi ledvične bolezni so ob slabo vodenem zdravljenju možni hudi porasti krvnega tlaka z nenadnim pljučnim edemom (vzrok je izrazita diastolična disfunkcija srca in nenadno povečan »afterload«). Maligna hipertenzija (krvni tlak nad 180/120 mmHg) z retinalnimi krvavitvami, edemom papile in hipertenzivna encefalopatija najpogosteje nastanejo ob hitro napredujočem glomerulonefritisu ali »renalni krizi« ob sistemski bolezni (največkrat sklerodermiji). Vzrok je lahko stenoza ledvične arterije ali feokromocitom. Povečanje krvnega tlaka lahko povzroči t.i. trombotično mikroangiopatijo s fibrinoidno nekrozo arteriol, akutno ledvično odpovedjo in hematurijo, kar arterijsko hipertenzijo še poslabša.

Hipertenzivna nujna stanja označuje hudo povečan krvni tlak obenem z znaki okvare ciljnih organov.

Klinični znaki so: bruhanje, glavobol, zmedenost, konvulzije, motnje zavesti, možganska krvavitev.

Intravenski preparati zahtevajo skrbno spremljanje krvnega tlaka v enoti intenzivne terapije, uč-

Tabela 2. Zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje hipertenzivnih nujnih stanj.

1. Vazodilatatorji - *gliceriltrinitrat 2 vpiha v 3–5-minutnih intervalih, učinkuje že v 5–10 minutah; - titrirana infuzija *nitroglicerina 5–100 µg/min. Deluje v 2–5 minutah, učinek po ukinitvi hitro izzveni (CAVE povišan znotrajlobanjski tlak!); - *dihidralazin 10–20 mg i.v. v 15–30 min, ponavljamo na 4–6 ur; infuzija 1 mg/min. Učinkuje po 10–20 minutah. Posebej uporaben pri eklampsiji (CAVE hipertrofična kardiomiopatija, aortna stenoza, previdno pri angini pektoris); - *natrijev nitroprusid 0,3–0,5 µg/kg/min, titriranje po 0,5 µg/kg/min do učinka. Učinek je takojšen in po prenehanju infuzije takoj izzveni, kar je prednost ob morebitni hipotenziji. Največji odmerek 8–10 µg/kg/min je dovoljen le do 10 minut, priporočeno trajanje infuzije je največ 48 ur. Če ta čas prekoračimo, moramo preverjati nastanek tiocianata v krvi. Toksičnost tiocianata je ob ledvični okvari povečana. Ne dajemo ga nosečnicam. - trimetafan je ganglijski blokator z direktnim kratkotrajnim vazodilatornim učinkom, ki ni več v redni uporabi.
2. Simpatolitiki - blokator receptorjev alfa in beta – *labetalol deluje že po 5–10 minutah. Začetni odmerek 20 mg v 2 min, nato 20–80 mg v 10-minutnih intervalih do skupnega odmerka 300 mg, ali infuzija 0,5–2 mg/min (CAVE KOPB, astma, AV-blok višje stopnje). Ob sumu na feokromocitom je nujna predhodna adekvatna alfa-blokada; - blokator receptorjev beta – *esmolol 0,25–0,5 mg/kg v 1–3 min, zatem vzdrževalna infuzija 2,5–5 mg/min, povečanje do največ 25–50 mg/min (300 µg/kg/min). Ima takojšen učinek, ki po ukinitvi izzveni v pol ure; - blokator receptorjev alfa – *urapidil naglo zmanjša krvni tlak. Bolus 10–50 mg i.v., ponovimo po 5–10 minutah, če ni zadostnega učinka. Alternativno infuzija z začetno hitrostjo 2 mg/min, vzdrževalni odmerek 9 mg/uro največ 7 dni. Deluje že v 5 minutah. Hipotenzija je glavni stranski učinek (CAVE pri stenozi aortnega istmusa, ob CVI, manjši odmerki ob hujši jetrni in ledvični okvari); - periferni dopaminergični agonist fenoldopam v infuziji 0,1–0,2 µg/kg/min, titriranje do največ 0,8 µg/kg/min najdlje 4 ure. Povzroča hipokaliemijo! (CAVE pri glavkomu, previdno pri angini pektoris); - centralni alfareceptorski agonist klonidin zniža minutno prostornino srca in periferno žilno rezistenco. V peroralnem odmerku 0,1–0,2 mg učinkuje prej kot v eni uri (CAVE miokardna ishemija, motnje prevajanja, CVI, KLB, porast krvnega tlaka po ukinitvi!); - blokator alfa – *fentolamin je indiciran le za nekatera hiperadrenergična stanja (feokromocitom). Odmerek 3–5 mg i.v. ponavljamo do učinka. Ta nastopi običajno že po 1–2 minutah.
3. Blokatorji sistema renin-angiotenzin-aldosteron - *kaptopril 25–50 mg per os na 1–2 uri, deluje v pol ure; - *enalaprilat 0,625–1,25 mg i.v. v 15–30 minutah, ponavljamo na 6 ur. Učinkuje po 10–15 minutah. CAVE stenoza renalne arterije ali akutna ledvična odpoved, obvisokem reninu je možen hud padec krvnega tlaka.
4. Kalcijevi antagonisti - nikardipin je dihidropiridinski parenteralni antihipertenziv, začetni odmerek 5 mg/uro, titriramo vsakih 5–15 minut v korakih po 2,5 mg/uro do največ 15 mg/uro, ko dosežemo učinek, zmanjšamo na 3 mg/uro (CAVE aortna stenoza); - clevipidin deluje hitreje, pri nas ni dostopen.
5. Diuretik zanke - * furosemid i.v.. Učinkuje v 10–15 minutah.

Opomba: z * so označena zdravila, dostopna pri nas

nek pa je močnejši in hitrejši, bolj predvidljiv in ga lažje nadziramo.

Zdravimo z različnimi zdravili, prikazanimi v tabeli 2.

Peroralna zdravila imajo počasnejši, nenadzorovan in običajno slabši učinek (hitro delujoči nifedipin so zaradi možnosti ishemičnih dogodkov umaknili s tržišča), zato ob izjemno nujnem hipertenzivnem stanju večinoma niso uporabna. V manj nujnih primerih (»urgency«) brez znakov akutne okvare tarčnih organov uporabimo nitrolingual, kaptopril, nifedipin ali propranolol.

Hitrost zmanjševanja krvnega tlaka prilagodimo resnosti klinične slike in prizadetosti tarčnih organov. Načeloma naj bi pri hipertenzivni krizi (z izjemo aortne disekcije ali nevrološke krize) zmanjšali krvni tlak v prvi uri za največ 10–15 %, nato pa počasi za 25 % v prvih 4 do 6 urah. Ob sumu na disekcijo aorte z blokatorjem receptorjev alfa in beta ali i.v. kombinacijo nitroprusida in blokatorja receptorjev beta čim bolj zmanjšamo krvni tlak (sistolični krvni tlak 100 do 110 mmHg).

Diuretik uporabimo le ob znakih volumnske preobremenitve (npr. napredovala ledvična bolezen).

Hipervolemija

To je stanje povečane zunajcelične tekočine z znaki znotrajžilne kongestije in edemi. Ti postanejo klinično opazni šele, ko višek tekočine presega 3 litre, kar spremlja enak porast telesne teže. Edem nastane ob povečanju kapilarnega hidrostatskega ali zmanjšanju onkotskega tlaka, ob povečani kapilarni permeabilnosti ali moteni limfni drenaži.

Vzroki so: retenca soli in vode ob akutni ledvični okvari ali KLB, jetrni cirozi, kongestivnem srčnem popuščanju, hipoalbuminemija ob malnutriciji, črevesni ali jetrni bolezni, nefrotskem sindromu, povečana permeabilnost ob sepsi, anafilaktičnem šoku, opeklinah, ARDS.

Klinični znaki so: oteklina, anasarka, ascites, pljučni edem, porast krvnega tlaka, srčno popuščanje.

Bolnika ogroža tudi tkivna hipoksija in translokacija črevesnih bakterij.

Ukrepi so:

- omejitev vnosa soli in vode;
- diuretik zanke i.v., najbolje v kontinuirani infuziji (kratkotrajen učinek enkratnega odmerka). Poleg diuretičnega ima vazodilatatorni učinek. Peroralno zdravljenje zaradi kongestije črevesne sluznice ni ustrezno;
- zdravljenje s HD z odvzemom tekočine (ultrafiltracijo);
- antihipertenzijsko zdravilo po potrebi per os ali i.v. (CAVE hidralazin in blokatorji receptorjev beta pri srčnem popuščanju).

Hipovolemija

Hipovolemija je zmanjšana količina zunajcelične tekočine s posledičnim zmanjšanjem učinkovite prostornine v krvnem obtoku. Začetni znaki hipovolemije so lahko neznaki, krvni tlak je sprva ohranjen in serumska koncentracija Na^+ normalna. Če nismo pozorni, je lahko nastanek šoka navidez nenaden in nepričakovan. Pri znotrajceličnem pomanjkanju vode govorimo o dehidraciji, za katero je značilna zvečana serumska koncentracija Na^+ .

Vzroki so: zunanje in notranje krvavitve, izgube plazme ob opeklinah, izgube zunajcelične tekočine skozi ledvice (diabetes insipidus, hiperglikemija), izguba tekočine v prebavila, v tretji prostor ali pa gre za relativno hipovolemijo ob povečani kapaciteti žilja (nevrogeni, anafilaktični, septični šok).

Klinični znaki so: znaki zmanjšane periferne prekrvitve, oligurija, tahikardija, hipotenzija, motnje zavesti.

Ukrepi so:

- nadomeščanje izgube tekočine (kri, plazma, elektrolitske raztopine, koloidi);
- vazoaktivna podpora.

Za organizem je najpomembnejša homeostaza učinkovite znotrajžilne prostornine, ki predstavlja le 1 % telesne teže. Ledvice so pri tem učinkoviti organ. Učinkovita znotrajžilna prostornina je zmanjšana ob hipovolemiji, prav

tako pa lahko tudi ob hipervolemiji (npr. ob srčnem popuščanju).

Ocenjevanje stanja telesnih tekočin – hidracije, volemije in efektivne znotrajžilne prostornine je ena od najtežjih kliničnih nalog, obenem pa ena najpogostejših dilem pri vsakodnevem delu. Klasični klinični znaki (npr. centralni venski tlak, kapilarna polnitev, vlažnost sluznic, turgor kože) so pogosto nezanesljivi prav pri prizadetih bolnikih. Inštrumentalne meritve (npr. zagozditveni tlak v pljučnem obtoku, itd.) so invazivne in zahtevajo tehnično opremo in intenzivno enoto. Spremembe volemije so običajno povezane s spremembami v količini seča. Hipovolemija vodi v oligurijo, praviloma pa lahko tudi samo zdravljenje povzroči sekundarno spremembo količine telesnih tekočin, bodisi hipervolemijo (infuzijsko zdravljenje) ali hipovolemijo (poskus s diuretičnim zdravljenjem). Z edemi povezana stanja ne pomenijo vedno tudi sočasne hipervolemije.

Oligurija in anurija

Oligurija je zmanjšano izločanje seča, ki ne zadošča za odstranjevanje telesnih presnovkov. Ob maksimalno koncentriranem seču je meja oligurije 400 ml/24 ur. Ob sočasni okvari ledvic je lahko za odstranitev presnovkov nezadostna tudi večja količina seča. Oligurijo opredelimo kot vsaj 24 ur trajajoče zmanjšanje količine seča pod 0,3 ml/kg telesne teže/uro. Anurija je popolno prenehanje izločanja seča.

Vzroki so:

- oligurija nastane zaradi hudega zmanjšanja glomerulne filtracije ali zaradi nepopolne zapore toka seča;
- vzroki nenadne anurije so popolna obstrukcija toka seča, zapora obeh ledvičnih arterij ali ven, kortikalna nekroza, izjemno hud vnetni proces v ledvicah. Oligurija lahko preide v anurijo pri akutni ledvični okvari, hitro napredujočem glomerulonefritisu, ob uvedbi zaviralca ACE pri KLB, ob dehidraciji ali tubulni obstrukciji.

Ukrepi so:

- UZ sečil za izključitev zapore na ali pod nivojem sečnega mehurja in izključitev obojestrans-

ske obstrukcije nad mehurjem (v zgodnji fazi ali ob dehidraciji ni videti dilatacije votlega sistema ali sečevodov; UZ preiskavo je zato treba po rehidraciji ponoviti);

- UZ prikaz parenhima ledvic;
- doplerski prikaz renalnega žilja in perfuzije ledvic;
- druge urgentne slikovne preiskave glede na klinično sliko in možnosti ukrepanja;
- uvedba urinskega katetra;
- infuzijska terapija glede na indikacijo;
- diuretik zanke po zadostni hidraciji bolnika (centralni venski tlak vzdržujemo okoli 10 cm H₂O), furosemid do maksimalnega odmerka 1 g/24 h v infuziji (ukinemo, če ne vzpostavimo diureze);
- zdravljenje s HD, če je bolnik ogrožen zaradi hipervolemije, hude presnovne acidoze ali hudih elektrolitnih nenormalnosti (hiperkaliemija).

Dopamin v »renalnem odmerku« za sprožanje in vzdrževanje diureze ni indiciran, ker ni učinkovit.

Ni dokazov, da bi diuretiki izboljšali potek in prognozo oligurije pri akutni ledvični odpovedi.

Uporabljamo jih zato, da bolniku omogočimo večji vnos tekočin.

Poliurija

Poliurija je povečana količina izločenega seča (> 3 litre/dan), ki običajno presega vnos tekočine.

Vzroki so: sprostitvev obstrukcije seča, poliurična faza akutne tubulne nekroze, osmotska diureza pri iztirjeni sladkorni bolezni, terapiji možganskega edema z manitolom; centralni diabetes insipidus, posebno po nevrokirurških posegih in poškodbah.

Klinični znaki so: dehidracija s hipovolemijo in hipotenzijo in hude elektrolitske motnje.

Za razlikovanje diabetesa insipidusa od osmotske diureze izmerimo osmolarnost seča in plazme; sledi razlikovanje centralnega in ledvičnega diabetesa insipidusa.

Ukrepi so:

- intravensko nadomeščanje tekočine ob hemodinamski monitorizaciji in sočasna normalizacija serumske koncentracije elektrolitov;
- pri centralnem diabetes insipidusu dezmopresin 10–20 µg intranazalno/12 ur.

V poliurični fazi ledvične bolezni priporočajo nadomestiti 4/5 izločene količine seča, vendar šele po predhodni rehidraciji! Neustrezna sestava infuzij v akutni fazi lahko elektrolitske motnje še poslabša.

Poliurija ne pomeni, da ledvice normalno delujejo.

Možna je tudi ob minimalno ohranjeni glomerulni filtraciji (3–5 %) pri tubulni disfunkciji, ko se izloča praktično nespremenjen primarni seč oz. filtrat.

Makrohematurija

Lahko je posledica urološkega obolenja, hude okvare glomerulov, nekroze papile (sladkorna bolezen, analgetična nefropatija), vaskulitisa, žilne malformacije ali zapore, poškodbe ledvic ali sečnih poti, iatrogena pa po ledvični biopsiji. Ob antikoagulantni ali antiagregacijski terapiji je pogostejša.

Ukrepi so:

- izključitev urološkega vzroka in poškodbe;
- zdravljenje morebitne hujše anemije;
- zaustavitev krvavitve glede na vzrok;
- izpiranje mehurja z 0,9 % NaCl za preprečevanje zapore toka seča s koaguli;
- vzročno zdravljenje bolezni.

Makrohematurija ima večinoma urološki vzrok. Bolnika zato najprej z oznako nujno napotimo k urologu. Anemijo lahko povzroči samo huda urološka krvavitev, ne pa glomerulna bolezen.

Uremični sindrom

Uremija nastane pri bolnikih v fazi napredovale KLB stopnje 5, lahko tudi pri akutni ledvični okvari ali hitro napredujočem glomerulonefritisu (vendar tu običajno v klinični sliki prevladu-

jejo drugi znaki, ki sprožijo terapevtske ukrepe še pred nastopom uremije).

Klinični znaki so: akcelerirana/maligna arterijska hipertenzija s hipervolemijo in edemi, pljučna kongestija ali edem, Kussmaulovo dihanje, motnje srčnega ritma in prevajanja, zastoj srca, uremični perikarditis, polinevropatija, motnje spanja, vedenjske spremembe, motnje zavesti do kome, krči, tetanija, nemoč, paraliza, znaki zmerne anemije, uremične krvavitve v prebavila, slabost, bruhanje, bledica in pigmentacija kože, zadah, pruritus.

Laboratorijsko ugotovimo povečano serumsko koncentracijo kreatinina in zmanjšano ocenjeno glomerulno filtracijo po enačbi Modification of Diet in Renal Disease (oGF MDRD), hiperkaliemijo, hipokalcemijo, hiperfosfatemijo, hipermagneziemijo, normocitno anemijo, hiperkloremično presnovno acidozo, bolezenske spremembe seča.

Ukrepi so:

- konzervativni ukrepi: standardno zdravljenje pljučnega edema, diuretik zanke, zmanjšanje previsokega krvnega tlaka, perikardiocenteza, terapija hiperkaliemije, hipokalcemije in presnovne acidoze, transfuzija krvnih pripravkov, ob neustavljivih krvavitvah tudi ciklokapron, dezmopresin ali estrogeni;
- monitorizacija vitalnih znakov;
- takojšnja priprava za urgentno HD: obveščanje nefrologa, transport z monitorizacijo, žilni pri-stop, izvedba HD.

Uremični pljučni edem ima pogosto metuljasto obliko s centralno distribucijo. Pogoste so difuzne drobne krvavitve v prebavila iz angiodisplazij – učinkovita sta ciklokapron in dezmopresin. Uremična trombocitopatija s krvavitvami je indikacija za HD v primeru krvavitve, ki je drugače ne obvladamo.

Med prvo HD je potrebno previdno zmanjšanje serumske koncentracije sečnine, kreatinina (za največ 50 %) in drugih uremičnih toksinov v krvi, da preprečimo disekvilibrijski sindrom (možganski edem); HD je zato kratka, z dodatkom 20 % manitola v odmerku 0,5–1 ml/kg/uro.

Polno razvit uremični sindrom je urgentno stanje z znaki mnogih zgoraj navedenih motenj. Danes srečamo uremijo skoraj izključno pri bolnikih, ki odklanjajo zdravniške preglede in spremljanje ledvične bolezni, in pri bolnikih, ki ne vedo, da imajo napredovalo kronično ledvično bolezen.

Akutna ledvična okvara

To je akutno poslabšanje ledvične funkcije zaradi prerenalnih, renalnih ali porenalnih vzrokov. Stopnjo akutne ledvične okvare opredelimo s kriteriji RIFLE (»risk, injury, failure, lesion, end-stage«) ali z novejšimi ADQI. Pojavijo se lahko številna od prej omenjenih stanj, obenem z znaki sprožilne bolezni. Akutni ledvični okvari je posvečeno posebno poglavje.

Absolutne indikacije za urgentno HD so:

- huda hipervolemija z grozečim ali razvitim pljučnim edemom ali hudo arterijsko hipertenzijo,
- hiperkaliemija,
- huda presnovna acidoza ali alkalozna,
- razviti uremični sindrom in
- uremični perikarditis.

Razširjene indikacije za urgentno HD povzame s kratico iz samoglasnikov: A E I O U:

- A – acidobazne motnje (huda presnovna acidoza in alkalozna),
- E – elektrolitske motnje in hiperurikemija, NH_3 ,
- I – intoksikacije z alkoholi, salicilati, nekaterimi zdravili (npr. litij, teofilin, acetilsalicilna kislina, paracetamol),
- O – »overload« (hipervolemija), ogrevanje, ohlajanje,
- U – uremija.

Nujna stanja v poteku kronične ledvične bolezni in pri končni odpovedi ledvic

Napredovalo fazo KLB in KOL označuje nezmožnost izločanja vode z nastankom edemov (pogosto prikritih zaradi sočasne podhranjenosti), težko vodljiva arterijska hipertenzija in opisane elektrolitske in acidobazne motnje. Sliko uremije danes le redko vidimo.

Ob porastih krvnega tlaka s pljučnim edemom lahko sočasna ishemična in uremična srčna prizadetost privede do miokardnega infarkta. Bolnik pogosto nima bolečine, le hipotenzijo. Žožitve koronarnih arterij so daljše, kalcinirane in po dilataciji pogostejše restenozirajo. Arterije so zožene tudi drugod po telesu in so zaradi difuzne mediokalcinoze toge. Možganske krvavitve so pogostejše (uremične motnje hemostaze, anevrizme ob avtosomno dominantni policistični bolezni ledvic ali idiopatske), enako ishemični infulti. Enako velja za bolezni srčnih zaklopk in velikih ter perifernih žil. Uremični perikarditis se pojavi pogosto nenadno. Srčno-žilna ogroženost bolnikov z ledvično boleznijo je do 10-krat večja kot ogroženost enako starih ljudi v splošni populaciji. Nenadna srčna smrt je pogostejša. Večinoma jo povzročijo aritmije ob hiperkaliemiji in ishemiji.

Zaradi uremičnih toksinov je zavrta pirogena reakcija, klinični znaki okužbe so pogosto nejasni vse do nastanka hudih zapletov. Obenem je zaradi zavrte imunosti občutljivost teh bolnikov za okužbe povečana.

Krvavitve v prebavila so pogostejša; poškodbe skeleta zaradi ledvične kostne bolezni nastopijo že ob blažjih udarcih in padcih.

Farmakodinamika in farmakokinetika številnih zdravil je spremenjena, toksični učinki pa potencirani. Zato so ti bolniki posebej ogroženi.

Ukrepi ob ledvičnih zapletih v tem obdobju so tako specifični, da konservativna terapija pogosto ni učinkovita in se hitreje odločimo za dializno zdravljenje.

Nujna stanja v času nadomestnega zdravljenja s hemodializo

Poleg že naštetih se ob zdravljenju s HD pojavljajo nekateri specifični zapleti:

- zapleti ob dializnem postopku: tehnični zapleti so sicer redki, a izjemno nevarni (hipertermija, hiperkalcemija, hemoliza, zračna embolija, pretirana ultrafiltracija, endotoksemija, alergija na etilenoksid, bradikinijska reakcija). Hipotenzije so ob odvzemu viška tekočine in vazodilataciji relativno pogoste, posebno ob sočas-

nem jemanju antihipertenzijskih zdravil. Pomisliti moramo na ishemijo miokarda;

- zapleti v zvezi z žilnim pristopom: v zvezi z dializnimi žilnimi katetri (poškodba in puščanje katetra, kateterska sepsa, okluzija centralnih ven, perforacija vene ali atrija), povezani z AV fistulo (krvavitev iz AV fistule, okužba, poškodba ali ruptura AV fistule, kradežni sindrom, tromboza in embolizacija).

Ko je bolnik v dializnem centru, težave rešijo ustrezno usposobljeni specialisti, sicer pa je treba po prvi pomoči poklicati najbližjo tovrstno ustanovo.

Nujna stanja v času nadomestnega zdravljenja s peritonealno dializo

Tehnični zapleti, kot so razkonektiranje, poškodba, puščanje ali pretrganje intraperitonealno vstavljenega katetra, lahko povzročijo akutni peritonitis. Zamuda pri zdravljenju lahko bolnika življenjsko ogrozi. Redek pozni zaplet peritonealne dialize je enkapsulirajoča peritonealna skleroza, ki lahko povzroči ileus, malabsorpcijo in smrt. Ukrepi so tudi v tem primeru domena specialista.

Nujna stanja po presaditvi ledvice

Perioperativni kirurški zapleti, hiperakutna zavrnitev ali hospitalna okužba lahko bolnika ogrozijo v prvem obdobju po presaditvi. Okužbe imajo v zgodnjem obdobju močne imunosupresije pogosto atipičen potek, povzročajo pa jih oportunistične klice. Pogosta sta akutni pielonefritis presajene ledvice in urosepsa. Okužba lahko sproži zavrnitev ali odpoved presadka. Zdravila, ki jih uporabljamo, lahko povzročijo hudo vazokonstrikcijo, arterijsko hipertenzijo in mikroangiopatijo z znotrajžilno hemolizo (ciklosporinski hemolitičnouremični sindrom). Tudi po presaditvi so bolniki še vedno srčno-žilno hujše ogroženi, čeprav manj kot dializni bolniki. Možne so številne medsebojne interakcije zdravil.

Ukrepamo tako, da po morebitni potrebi stabilizaciji bolnika pokličemo specialista v Center za transplantacijo ledvic v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani, ki se odloči o nadaljnjih ukrepih.

PRIPOROČENA LITERATURA

Kandus A, Ponikvar Buturović J, Grego K, Bren AF, eds. Nefrologija 2007: Obnavna motenj elektrolitskega, vodnega in acidobaznega ravnotežja. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 2007.

Kaplan-Pavlovčič S, Lindič J, Kovač D, Malovrh M, eds. Bolezni ledvic in arterijska hipertenzija. Izbrana poglavja. 2. dopolnjena izdaja. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center, 2003.

Murray PT, Brady HR, Hall JB, eds. Intensive care in nephrology. London: Taylor & Francis Group, 2006.

Ronco C, Bellomo R, Kellum J, eds. Critical Care Nephrology, 2nd ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009.

UpToDate 19.3, 2012.



KRONIČNA LEDVIČNA BOLEZEN



VODENJE BOLNIKA S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

Marko Malovrh

Kaj je kronična ledvična bolezen (KLB) in s čim so opredeljene posamezne stopnje?

Kateri so najpogostejši vzroki za KLB?

Kateri so mehanizmi napredovanja KLB?

Kateri so najpomembnejši dejavniki, ki vplivajo na prehode iz ene stopnje KLB v naslednjo stopnjo?

Na kakšen način lahko vplivamo na potek KLB?

Na katere parametre moramo biti pozorni pri zdravljenju arterijske hipertenzije pri bolnikih s KLB?

Kateri so najpogostejši zapleti KLB?

Kako zdravimo posamezne zaplete?

Kdaj začnemo pripravljati bolnike s KLB na nadomestno zdravljenje odpovedi delovanja ledvic?

DEFINICIJA KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI

Sodobna definicija opredeljuje kronično ledvično bolezen (KLB) kot okvaro ledvičnega delovanja, ki traja več kot 3 mesece in se kaže kot:

- zmanjšanje glomerulne filtracije (GF) pod 60 ml/min/1,73 m²,
- proteinurija ali albuminurija,
- eritrociturija,
- morfološke spremembe pri slikovnih preiskavah ali patohistoloških preiskavah vzorca ledvičnega tkiva, pridobljenega z ledvično biopsijo.

Kot presejalno preiskavo za oceno GF in opredelitev KLB uporabljamo enačbi MDRD ali CKD-EPI (glej poglavje Ocena ledvičnega delovanja). Po mednarodni klasifikaciji je glede na oceno GF s pomočjo enačb MDRD ali CKD-EPI (oGF MDRD, oGF CKD-EPI) KLB razdeljena na pet stopenj oziroma glede na zadnja priporočila KDIGO od G1 do G5. Za vsako stopnjo so opredeljeni terapevtski cilji in čas, ko je treba bolnika napotiti k nefrologu (tabela 1).

Do pred kratkim smo osnovni stopnji KLB v primeru proteinurije, ki je presegala 1 g na dan,

dodali še črko P, saj je znano, da je napredovanje ledvične bolezni v tem primeru hitrejša. Takšna oznaka je usmerjala pozornost v nadaljnje zniževanje proteinurije. V zadnjih KDIGO smernicah svetujejo, da glede na sočasno prisotnost proteinurije ali albuminurije stopnji KLB dodamo oznako, s katero opišemo velikost proteinurije ali albuminurije:

- A1 pomeni odsotnost proteinurije ali albuminurije (U-beljakovine/kreatinin < 0,20 g/mol, U-albumin/kreatinin < 3 g/mol),
- A2 pomeni proteinurijo, ki ne presega 0,5 g na dan (U-beljakovine/kreatinin 0,20 - 0,50 g/mol), ali albuminurijo, ki ne presega 0,3 g na dan (U-albumin/kreatinin 3–30 g/mol);
- A3 pomeni proteinurijo, ki presega 0,5 g na dan (U-beljakovine/kreatinin > 0,50 g/mol), ali albuminurijo, ki presega 0,3 g na dan (U-albumin/kreatinin > 30 g/mol).

Na osnovi stopnje oGF in stopnje proteinurije ali albuminurije pri bolniku z oGF MDRD 56 ml/min/1,73 m² in proteinurijo, ki znaša 2,5 g na dan, KLB opredelimo kot KLB stopnje G3A3. Slabost nove klasifikacije je, da ne ločuje med bolniki z blago proteinurijo in tistimi z zmerno ali nefrotsko proteinurijo. Znano je na-

Tabela 1. Stopnje kronične ledvične bolezni, priporočene presejalne preiskave, princip zdravljenja in napotitev k nefrologu.

stopnja KLB	1	2	3a	3b	4	5
kategorija KLB	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5
oGF (ml/min/1,73 m²)	≥ 90 + proteinurija ali albuminurija ali eritrociturija	89–60 + proteinurija ali albuminurija ali eritrociturija	59–45	44–30	15–29	< 15
preiskave	1-krat na leto: - serumski kreatinin z oGF, sečnina, K ⁺ , Na ⁺ , Cl ⁻ , glukoza, - hemogram, SR - lipidogram - pregled seča s testnim lističem in pregled sedimenta seča - U-beljakovine/kreatinin		na 6–12 mesecev: - kot pri stopnji 1 in 2 - dodatno zaloge železa pri anemiji na3 mesece - iPTH (pri nefrologu)		na 1–3 mesece: - kot pri stopnji 1 do 3 - iPTH na 3–6 mesecev (pri nefrologu)	
zdravljenje	- krvni tlak: pod 140/90 mmHg ali pod 130/80 mmHg pri proteinuriji ali albuminuriji - zaviralci ACE in/ali antagonisti receptorjev angiotenzina II za zmanjšanje proteinurije - sprememba življenjskega sloga - zmanjšanje srčno-žilnega tveganja: statin, acetilsalicilna kislina					
napotitev k nefrologu (pri nejasnostih po potrebi predhodni telefonski posvet)	- v primeru akutne ledvične okvare - zmanjšanje oGF ≥ 5 ml/min/1,73 m² na leto - zmanjšanje oGF ≥ 10 ml/min/1,73 m² v 5 letih - nefrotski sindrom - proteinurija > 1 g/dan - proteinurija in eritrociturija - izolirana eritrociturija, ki ni urološkega vzroka - neurejen krvni tlak kljub 3-tirni terapiji (eno zdravilo je diuretik) in manj slani prehrani - nepojasnjena anemija (Hb < 100 g/l) pri oGF < 60 ml/min/1,73 m²		posvet ali napotitev k nefrologu z izvidi krvi, seča in UZ ledvic		napotitev k nefrologu z izvidi krvi, seča in UZ ledvic (pri nejasnostih po potrebi predhodni telefonski posvet)	napotitev k nefrologu z izvidi krvi, seča in UZ ledvic (pri nejasnostih po potrebi predhodni telefonski posvet)

Okrajšave: oGF - ocena glomerulne filtracije po enačbi MDRD ali CKD-EPI, U-beljakovine/kreatinin – določitev razmerja beljakovin in kreatinina v vzorcu drugega jutranjega seča, iPTH – intaktni parathormon.

mreč, da se z večanjem stopnje proteinurije povečuje tveganje za nastanek srčno-žilnih zapletov in s tem povezano umrljivost ter tudi tveganje za nastanek končne ledvične odpovedi.

Pri bolnikih, ki so vključeni v nadomestno zdravljenje z dializo, dodamo še črko »D«, pri bolnikih s presajeno ledvico pa stopnji KLB pa dodamo še črko »T«.

Pomemben vidik takšne opredelitve je, da so merila za določitev KLB objektivna in jih je mogoče ugotoviti s pomočjo enostavnih laboratorijskih testov krvi in seča. Prepoznavanje bolnikov s KLB je možno na primarnem zdravstvenem nivoju, odkrivanje vzrokov za KLB in priporočila za zdravljenje naj bi bila domena nefrologov, izvajanje in spremljanje učinkov zdravljenja pa znova v pristojnosti družinskega zdravnika v sodelovanju z nefrologom. V primeru poslabšanja ledvičnega delovanja je potrebno ponovno vodenje bolnika pri nefrologu vse do stopnje, ko je treba bolnika dokončno pripraviti na eno od oblik nadomestnega zdravljenja.

Epidemiologija KLB

Pomembna prednost klasifikacije KLB je, da so se na ta način poenotili kriteriji za oceno razširjenosti KLB v svetu. Pogostost zmanjšanja GF je po ocenah relativno velika. Dejstvo je, da število bolnikov s KLB v svetu narašča in da je prevalenca različnih stopenj KLB različna. Različnost se pojavlja glede na spol, starost in tudi glede na ledvične bolezni, ki so vzrok za KLB. Ledvične bolezni so bolj agresivne pri Afroameričanih. Razlike pa so tudi med Evropo in ZDA. Na te razlike najbolj vplivajo razlike v rasi, etnična pripadnost, pomembno vlogo ima tudi vpliv okolja. Pravočasno odkrivanje bolnikov s KLB je pomembno za uvajanje zgodnjih ustreznih ukrepov za upočasnitev slabšanja ledvičnega delovanja in zmanjševanja zapletov, še posebno pa za zmanjševanje tveganja za srčno-žilne zaplete.

MEHANIZMI NAPREDOVANJA KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI

Osnovni mehanizem napredovanja KLB je okvara in propad večjega dela nefronov zaradi kateregakoli vzroka in prilagoditveni odgovor na izgubo funkcionalnega tkiva v preostalih nefronih – hiperfiltracija. Posledica tega je nastanek glomerulne skleroze, brazgotinjenje ledvičnih tubulov in intersticija ter žilna skleroza.

Glomerulna skleroza nastane zaradi glomerulne hipertenzije, iz poškodovanih celic se sproščajo prokoagulantni faktorji, provnetni in mitogeni citokini in mnoge druge substance, ki ob preho-

du v mezangijski prostor povzročajo aktivacijo in proliferacijo mezangijskih celic ter sproščanje fibrozirajočih substanc, ki vodijo do proliferacije mezangijskega matriksa in glomerulne skleroze. Tubulointersticijska fibroza nastane zaradi okvare tubulnih epitelijskih celic, ki jo povzročajo beljakovine, ki se resorbirajo. Žilna skleroza je posledica žilne hialinoze, ki se pojavi zgodaj in je odvisna od stopnje arterijske hipertenzije, poseben mehanizem pa je pri diabetični nefropatiji, kjer je prizadeta predvsem aferentna arteriola.

DEJAVNIKI NAPREDOVANJA KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI

Poleg same osnovne ledvične bolezni na potek napredovanja vplivajo različni dejavniki. V grobem jih delimo na nespremenljive in spremenljive.

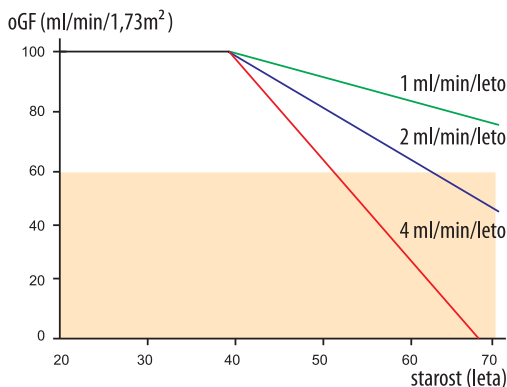
Nespremenljivi dejavniki

Nespremenljivi dejavniki so tisti, na katere ne moremo vplivati. Prvi tak dejavnik je starost. Že fiziološko se s staranjem zmanjšuje število nefronov. Glomerulna filtracija se zato običajno po 40. letu starosti zmanjšuje za 0,75 do 1 ml/min/leto. Če je prisotna arterijska hipertenzija, srčno-žilna bolezen z aterosklerozo ali še dodatna ledvična bolezen, je to napredovanje veliko hitrejša (slika 1). Pri spremljanju bolnika je zato pomembno večkrat oceniti GF v določenem časovnem obdobju.

Drugi tak dejavnik je spol. Napredovanje KLB je hitrejša pri moških in tudi incidenca končne ledvične odpovedi je večja pri moških.

Obstajajo tudi razlike glede na raso. V ZDA so pri temnopoltih ugotovili večjo pojavnost KLB in tudi večjo incidenco končne ledvične odpovedi v primerjavi z belci.

Vedno pomembnejši so tudi genetski dejavniki. Polimorfizem gena ACE vpliva na različnost poteka KLB pri diabetični nefropatiji, glomerulonefritisu IgA in tudi pri avtosomno dominantni policistični bolezni ledvic.



Slika 1. Spremembe glomerulne filtracije s starostjo. Po 40. letu starosti se GF zmanjšuje za 1 ml/min/1,73 m². Ko se zaradi pridruženih bolezni (arterijska hipertenzija, ateroskleroza, srčno-žilne in ledvična bolezen) GF zmanjša hitreje in doseže 60 ml/min/1,73 m², je tveganje za obolevnost in smrt zaradi srčno-žilnih bolezni zelo veliko.

Spremenljivi dejavniki

Spremenljivi dejavniki so tisti, na katere lahko vplivamo bodisi s spremembo življenjskega sloga bodisi z zdravlili ali kombinacijo obeh.

Na prvem mestu sta arterijska hipertenzija in proteinurija. Kot je razvidno iz mehanizmov nastanka in napredovanja KLB, sta to tudi najpomembnejša dejavnika za napredovanje KLB. Dokazano je, da sta ta dva dejavnika neodvisna za napredek KLB.

Arterijska hipertenzija. Pri KLB je posledica kombinacije čezmerne količine vode in soli, aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema in aktivacije simpatičnega živčnega sistema (glej poglavje Hipertenzijska bolezen ledvic). V ledvicah nastaja angiotenzin II, ki vpliva na izločanje citokinov, ki stimulirajo fibrozo. Uporaba zaviralcev ACE ima dvojno vlogo: zmanjšujejo krvni tlak in s tem glomerulni kapilarni tlak in preprečujejo izločanje citokinov.

Proteinurija. Nastane zaradi okvare permeabilnostne bariere (glomerulne bazalne membrane) in povečanega filtracijskega tlaka v glomerulih. Hitrost napredovanja KLB je premosorazmerna z velikostjo proteinurije. Zaviralci ACE zmanjšujejo proteinurijo tako zaradi zmanjšanja filtracijskega tlaka kot zaradi zmanjšanja por v glomerulih.

Drugi spremenljivi dejavniki. Od drugih spremenljivih dejavnikov ima pomembno vlogo še hiperlipidemija, ki verjetno vpliva na aktivacijo mezangijskih celic. Tudi hiperfosfatemija, ki se pojavlja že zgodaj ob zmanjšanju GF, s kalcijem tvori depozite v intersticiju, kar povzroča vnetni odgovor in posledično fibrozo. Anemija kot spremljajoči znak napredovanja KLB prek oksidativnega stresa negativno vpliva na potek KLB. Presnovna acidoza vpliva prek amonijevega iona na aktivacijo komplemента in posledično na tubulointersticijsko okvaro.

Življenjski slog. Posebno vlogo ima tudi življenjski slog. Kajenje pri bolnikih s sladkorno boleznijo in brez nje negativno vpliva na proteinurijo. Tudi debelost lahko sama po sebi povzroči KLB in poveča proteinurijo.

Poleg same ledvične bolezni so za napredovanje KLB pomembni nespremenljivi (starost, spol in genetski dejavniki) in spremenljivi dejavniki (arterijska hipertenzija, proteinurija, hiperlipidemija, hiperfosfatemija, presnovna acidoza in anemija).

UKREPI ZA UPOČASNITEV NAPREDOVANJA KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI

Z ustreznimi ukrepi lahko vplivamo na napredovanje KLB in na napredovanje srčno-žilnih bolezni (SŽB), ki so najpomembnejši vzrok obolevnosti in smrtnosti pri bolnikih z napredovalo KLB. Največji učinek dosežemo z vplivom na krvni tlak in proteinurijo.

Arterijska hipertenzija je lahko vzrok in posledica KLB. Z zmanjšanjem srednjega arterijskega tlaka za 10 mmHg se izboljša GF za 0,18 ml/min/1,73 m²/mesec. Ciljna vrednost krvnega tlaka je pri bolnikih s KLB pod 140/90 mmHg in do 130/80 mmHg pri tistih, ki imajo istočasno še proteinurijo ali albuminurijo. Zdravila, ki vplivajo tako na krvni tlak in tudi na proteinurijo, so zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II (ARB). Ta zdravila se uporabljajo tudi pri diabetikih brez arterijske hipertenzije in pri nediabetikih s KLB in protei-

nurijo, čeprav nimajo arterijske hipertenzije. Pri uporabi teh zdravil je potrebna previdnost. Oceniti moramo glomerulno filtracijo in prilagajati odmerke zdravil. Pred odločitvijo o zdravljenju moramo oceniti morebitni učinek na ledvično delovanje in na serumsko koncentracijo kalija s kontrolo laboratorijskih izvidov. Kombinacija zaviralcev ACE in ARB še bolj zmanjša proteinurijo kot monoterapija. Vedno bolj se kaže ugoden učinek antagonist aldosterona – spironolaktona, ki naj bi zaviral glomerulosklerozo in povzročil celo njeno regresijo. Glavni problem tega zdravljenja je hiperkaliemija, posebno če bolniki sočasno prejemajo zaviralce ACE in ARB. Učinek na serumsko koncentracijo K^+ je bil manjši, če so bolniki poleg spironolaktona jemali samo zaviralec ACE ali samo ARB.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je treba vzdrževati normalen krvni sladkor oz. $HbA1c < 7,0 \%$. Dokazan je tudi ugoden učinek zniževanja lipidov na progresijo KLB. Ukrepi za upočasnitev so podrobneje prikazani v poglavju o neimunološkem zdravljenju nediabetične KLB in poglavju o diabetični ledvični bolezni.

Najpomembnejši ukrep za upočasnitev napredovanja KLB je zdravljenje arterijske hipertenzije in zmanjševanje proteinurije. Najprimernejša zdravila so zaviralci ACE in ARB, lahko tudi v kombinaciji. Ugoden učinek imajo lahko tudi antagonisti aldosterona. Pri uporabi vseh je treba nadzirati oGF MDRD ali oGF CKD-EPI, določati serumsko koncentracijo kalija in prilagajati odmerke zdravil. Poleg teh ukrepov je priporočljiva dieta z majhno vsebnostjo natrija, omejitev beljakovin v hrani na 0,8 g/kg telesne teže, zdravljenje dislipidemije, poprava anemije, presnovne acidoze, vzdrževanje normoglikemičnega stanja in izogibanje nefrotoksičnim zdravilom. Zelo pomembna je tudi redna telesna vadba.

ZAPLETI KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI IN NJIHOVO ZDRAVLJENJE

Zapleti KLB so posledica same ledvične bolezni in dodatnih dejavnikov. Med najpogostejšimi zapleti so: anemija, motnje v presnovi kalcija in

fosfatov in posledične okvare kosti, presnovna acidoza in srčno-žilne bolezni.

Anemija

Slabokrvnost je zgoden zaplet KLB. Prevalenca anemije (koncentracija Hb v krvi < 130 g/l pri moških in < 120 g/l pri ženskah) je bila 1 % pri GF 60 ml/min/1,73 m², 9 % pri GF 30 ml/min/1,73 m² in 33 do 67 % pri GF 15 ml/min/1,73 m². Pri večini bolnikov je anemija odraz pomanjkanja eritropoetina. Zmanjša se sinteza eritropoetina, ki je premosorazmerna stopnji KLB. Diagnozo postavimo, ko izključimo druge vzroke za anemijo. Če so število retikulocitov, serumska koncentracija vitamina B12 in folne kisline, zasičenje transferina, serumska koncentracija feritina in delež hipohromnih eritrocitov v želenem območju (feritin > 200 ng/l, zasičenje transferina med 20 in 30 %) in so testi na okultno krvavitev iz prebavil negativni, lahko opredelimo anemijo kot normocitno normohromno v sklopu KLB.

Zdravljenje anemije se začne pri koncentraciji Hb v krvi ≤ 110 g/l. Ciljne vrednosti hemoglobina v krvi so med 100 in 120 g/l oz. ne več kot 130 g/l. Za zdravljenje uporabljamo epoetine (epoetin alfa, epoetin beta, darbepoetin alfa in druge) in receptorski aktivator eritropoetina (angl.: continuous erythropoietin receptor activator – CERA), ki jih apliciramo subkutano ali intravensko. V pred dijaliznem obdobju jih uporabljamo predvsem subkutano, v obdobju dializnega zdravljenja pa intravensko.

Za zdravljenje z zdravili, ki spodbujajo eritropoezo (ESA), se odločimo po tem, ko smo uredili vse druge možne vzroke anemije, predvsem zaloge železa. Za korekcijo zalog železa je peroralno zdravljenje premalo učinkovito in se zato odločamo za intravensko dajanje železa, ki je varno in učinkovito. V 40 % dosežemo korekcijo anemije že s korekcijo zalog železa. Po začetku zdravljenja so potrebne pogoste kontrole Hb v krvi in prilagajanje odmerka. Na zdravljenje z ESA se lahko pojavi tudi odpornost. Glavni razlogi za to so: kronično vnetje, visoke vrednosti parathormona v krvi, hypoalbuminemija, funkcionalno pomanjkanje železa. Med stranskih učinkov se lahko pojavi arterijska hipertenzija.

Zelo redek, vendar resen zaplet pa je aplazija eritrocitov v kostnem mozgu (angl.: pure red cell aplasia – PRCA). Podrobneje je problem anemije pri KLB prikazan v posebnem poglavju.

Motnje v presnovi kalcija in fosfatov

Presnova kalcija in fosfatov sta tesno povezani. Hipokalcemija nastane zaradi pomanjkanja aktivne oblike vitamina D, hiperfosfatemija pa zaradi zmanjšane izločanja fosfatov skozi ledvice. Motnja se izrazi pri zmanjšanju GF pod 60 ml/min/1,73 m². Zaradi hipokalcemije in hiperfosfatemije nastane stimulacija obščitnih žlez, poveča se izločanje parathormona (PTH) (sekundarni hiperparatiroidizem), ki z resorbcijo kosti spodbuja sproščanje kalcija iz kosti – renalna osteodistrofija. Kalcij s fosfatom tvori netopne kalcijeve komplekse, ki se nalagajo v mehka tkiva. Vse to vodi v nastanek kostnih sprememb, pa tudi do srčno-žilnih zapletov. Predpogoj za učinkovito zdravljenje je hipofosfatemična dieta. Pri znižanju očistka kreatinina pod 30 ml/min običajno dietni ukrepi ne zadoščajo več za normalizacijo serumske koncentracije fosfata in je potrebno dodatno zdravljenje s fosfatnimi vezalci, ki vežejo fosfate iz hrane in se nato v vezani obliki izločajo z blatom. Uvedemo jih pri zvečanju serumske koncentracije fosfatov nad 1,4 mmol/l ali celo normalnem fosfatu. Izjemno pomembno je, da ta zdravila bolniki jemljejo med obrokom in ne hkrati z drugimi zdravili. Kot fosfatni vezalec najpogosteje uporabljamo kalcijev karbonat, ki vsebuje 40 % elementarnega kalcija. Bolniki ga jemljejo skupaj s hrano. Odmerek povečujemo, dokler se serumska koncentracija fosfatov v krvi ne zmanjša na vrednost med 0,9 in 1,4 mmol/l ali nastopi hiperkalcemija. Zgornja koncentracija kalcija ne sme presegati vrednosti 2,6 mmol/l. Kalcijevi fosfatni vezalci poleg zmanjšanja absorpcije fosfatov zagotavljajo tudi vir kalcija in s tem zagotavljajo ureditev hipokalcemije. Novejši fosfatni vezalec je sevelamer karbonat, katerega enkratni odmerek je od 800 do 2400 mg s hrano. Poleg teh sta vezalca fosfata še lantan karbonat in kombinacija kalcija in magnezija. Za ustrezen nadzor sekundarnega hiperparatiroidizma moramo bolnike zdraviti tudi z analogi vi-

amina D (kalcitriol ali alfakalcidol), ki zavirajo izločanje PTH z vezavo na receptorje za vitamin D na obščitnih žlezah. Zdravljenje z njimi začnemo, če je pri stopnji 3 KLB intaktni parathormon (iPTH) več kot 70 pg/ml in pri stopnji 4 več kot 110 pg/ml. Pri dializnih bolnikih naj bi bila koncentracija iPTH 2-9-kratna normalna vrednost. Uporabljajo se tudi novejša oblika vitamina D – parikalcitol. Analogov vitamina D ne smemo uvesti, če je koncentracija fosfatov v serumu več kot 1,4 mmol/l (pri dializnih bolnikih 1,8 mmol/l), koncentracija korigiranega kalcija pa naj bi bila pod 2,4 mmol/l. Začetni dnevni odmerek je običajno 0,25 µg, ki ga pozneje prilagodimo glede na serumsko koncentracijo kalcija in PTH. S pravočasnim zdravljenjem preprečimo nastanek hudega sekundarnega hiperparatiroidizma. Če je sekundarni hiperparatiroidizem že prisoten, uporabljamo pri dializnih bolnikih za zdravljenje poleg aktivne oblike vitamina D še kalcimimetike, ki povečajo občutljivost receptorjev za kalcij na obščitnih žlezah (cinacalcet). Zaradi nevarnosti hipokalcemije so kalcimimetiki zaenkrat indicirani le za zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma pri dializnih bolnikih.

Presnovna acidoza

Pojavi se pri KLB stopnje 4. Posledice presnovne acidoze so izguba mišične mase, zmanjšanje kostne mase, odpornost proti delovanju inzulina in povečana akumulacija beta-2-mikroglobulina. Presnovna acidoza vpliva tudi na nastanek hiperkaliemije. Presnovno acidozo korigiramo s sodo bikarbono tako, da je serumska koncentracija bikarbonatnega iona med 22 in 24 mmol/l. Običajno je odmerek NaHCO₃ 1 do 2 mmol/kg teže/dan. Korekcija acidoze s tabletami ali praški sode bikarbone je nujen ukrep, saj zavira napredovanje KLB.

Srčno-žilne bolezni

Srčno-žilne bolezni (SŽB) so pogost zaplet pri bolnikih s KLB, še posebno pri bolnikih s KLB stopnje od 3 do 5, ki večinoma umrejo zaradi srčno-žilnih zapletov, še preden potrebujejo nadomestno zdravljenje z dializo. Najpogostejši sta

ishemična bolezen srca in kronično kongestivno srčno popuščanje. Pri bolnikih s KLB je prevalenca SŽB 64 %, pri enako starih, ki nimajo KLB, pa 43 %. Pri bolnikih s KLB so še pomembnejši dodatni t.i. tradicionalni dejavniki: arterijska hipertenzija, dislipidemija in kajenje. Ustrezno zdravljenje krvnega tlaka pri bolnikih s KLB zelo učinkovito zmanjša SŽB. Učinkoviti so predvsem zaviralci ACE in ARB (študija HOPE). Zelo pomemben je tudi življenjski slog (diete, redna telesna dejavnost, prenehanje kajenja in omejitev alkohola).

Dislipidemija

Motnje v presnovi lipidov so pogost zaplet pri bolnikih s KLB. Dislipidemija tudi lahko pospešuje zmanjševanje GF, zdravljenje dislipidemije pa morda upočasnjuje hitrost zmanjševanja GF. Najpogostejša je hipertrigliceridemija ob normalnem holesterolu, kar je delno posledica slabe prehranjenosti. Dieta je običajno učinkovita za uravnavanje trigliceridov. Pri bolnikih z dokazano koronarno boleznijo ali družinsko obremenitvijo je potrebno dodatno zdravljenje z zdravili. Pri bolnikih s hiperholesterolemijo je treba z zdravili manjšati nivo holesterola do sprejemljivih vrednosti, ker so srčno-žilni zapleti pri KLB pogostejši.

Za upočasnitev slabšanja ledvičnega delovanja, zapletov KLB in zmanjšanja nastanka srčno-žilnih bolezni mora biti cilj zdravljenja krvni tlak pod 140/90 mmHg in do 130/80 mmHg, če ima bolnik proteinurijo ali albuminurijo, in celokupni serumski holesterol do 4 mmol/l. Bolnikom odsvetujemo kajenje, svetujemo redno telesno dejavnost in normalno telesno težo. Pri zdravljenju arterijske hipertenzije in srčnega popuščanja so zdravila izbiro zaviralci ACE in ARB. Pravočasno zdravimo presnovno acidozo, ledvično anemijo in motnje v presnovi kalcija in fosfatov.

PRIPRAVA NA NADOMESTNO ZDRAVLJENJE

Poučevanje bolnikov s KLB, ki se bližajo končni ledvični odpovedi in nadomestnemu zdravljenju, je zelo pomembno. S tem dosežemo dvojni učinek. Bolniki začnejo skrbneje upoštevati navodila in bolj redno jemati zdravila. Z optimalnim sodelovanjem pri zdravljenju se podaljša tudi življenjska doba po začetku nadomestnega zdravljenja.

Posebno pomembna je pravočasna izbira oblike nadomestnega zdravljenja. Bolniku ob upoštevanju morebitnih strokovnih zadržkov za posamezno obliko zdravljenja predstavimo vse tri oblike:

- hemodializo,
- peritonealno dializo in
- presaditev ledvice.

Metoda naj bo tista, ki bolniku glede na komorbidnost in glede na življenjske pogoje najbolj ustreza. Ne glede na izbiro je treba bolnika in okolico opozarjati ves čas na čuvanje povrhnjnih ven na zgornjih okončinah, od katerih so odvisni žilni pristopi za zdravljenje s hemodializo, ki jo lahko bolnik s KLB potrebuje kadarkoli, ne glede na izbrano obliko nadomestnega zdravljenja.

Žilni pristop za dializo

Hemodializa. Za pripravo na zdravljenje s hemodializo je treba napraviti žilni pristop. Kot prva oblika je priporočljiva arterio-venska (AV) fistula, kjer uporabimo lastne vene in arterije. Kakovost žil ocenimo s kliničnim pregledom in neinvazivno s ultrazvočno preiskavo. AV fistulo konstruiramo, ko ima bolnik serumsko koncentracijo kreatinina med 450 in 500 $\mu\text{mol/l}$ ($\text{oGF } 20\text{--}30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ker je potreben določen čas, da fistula »dozorik« – zagotovi zadosten pretok krvi in zbadanje z relativno debelimi dializnimi iglami. Kadar bolnik nima lastnih ven ali so te že uničene, napravimo arterio-venski graft z uporabo umetnega materiala, katerega preživetje je bistveno manjše kot preživetje AV fistule. Če tudi to ni možno ali v primeru nujne hemodialize vstavimo centralni venski kateter v jugularno ali femoralno veno.

Peritonealna dializa. Za pripravo na peritonealno dializo je potrebna vstavev peritonealne katetra v trebušno votlino. Kateter vstavimo v lokalni ali splošni anesteziji, ko pričakujemo, da bo potrebno nadomestno zdravljenje v 6–8 tednih. Z menjavami raztopine v trebuhu začnemo ne prej kot 2–3 tedne po vstavitvi peritonealne katetra, ko je dobro vraščen v trebušno steno (optimalen čas celjenja po vstavitvi katetra je 6 tednov). Začetek peritonealne dialize je v nujnih primerih možen tudi takoj po vstavitvi peritonealne katetra s prilagojenim režimom peritonealne dialize. Po začetku zdravljenja bolnika običajno 1-krat na mesec pregledamo v ambulantni. Zaradi vsakodnevnega odstranjevanja viška tekočine, presnovkov in predvsem K^+ posebnih omejitev pri dieti ali pitju tekočine običajno ni, vsaj dokler ima bolnik še ohranjeno rezidualno diurezo. Zaplet je vnetje izstopišča katetra ali peritonitis, kar zdravimo z antibiotiki, včasih pa moramo tudi odstraniti peritonealni kateter.

Presaditev ledvice. S potrebnimi preiskavami za presaditev ledvice lahko začnemo že v času ambulantnega vodenja bolnikov s KLB, ko je očistek kreatinina ≤ 20 ml/min in se delovanje ledvic še naprej slabša. Presaditev omogoča najboljše preživetje bolnikov, ki je tudi najkakovostnejše. Po presaditvi ledvice so sprva pregledi v ambulantni pogosti, po dveh letih pa pri stabilnih bolnikih redkejši, celo na 12 tednov.

Začetek nadomestnega zdravljenja. Najboljši čas za začetek nadomestnega zdravljenja še ni

jasen. Zgodnji začetek ni pokazal prepričljivih prednosti glede preživetja ali kakovosti življenja. Po ameriških priporočilih naj bi začeli z nadomestnim zdravljenjem, ko je $\text{oGF} \leq 10$ ml/min/1,73 m² oziroma vedno, ko so prisotni uremični simptomi ali znaki. Po zadnjih evropskih priporočilih iz leta 2011 naj bi z dializnim zdravljenjem začeli pri vseh bolnikih, ki imajo GF pod 15 ml/min/1,73 m² in se pojavi vsaj eden od naslednjih znakov:

- simptomi uremije,
- nezmožnost zagotavljati optimalen status volemije
- nezmožnost optimalno urediti krvni tlak,
- poslabšanje prehranjenosti.

Pri večini asimptomatskih bolnikov se vsaj ena od teh težav pojavi pri oGF 9–6 ml/min/1,73 m². Posebno je pomembno opozorilo, da se pri KLB stopnje 5 koncentracije serumskega kreatinina ali ocene oGF po enačbi Cockcroft-Gault ali MDRD ne uporablja za oceno ledvičnega delovanja, saj so te vrednosti preveč odvisne od bolnikove mišične mase in komorbidnosti.

Bolnike s KLB je treba zgodaj poučiti o potrebnih ukrepih za upočasnitev slabšanja ledvičnega delovanja in o oblikah nadomestnega zdravljenja. Ne glede na izbrano obliko nadomestnega zdravljenja je treba paziti na vene zgornjih okončin za poznejše žilne pristope. Čas začetka nadomestnega zdravljenja ni določen; upoštevati je treba laboratorijske izvide in klinično sliko posameznega bolnika.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Archibald G, Bartlett W, Brown A et al. UK consensus conference on early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: Suppl 9: ix4–5.
- Baigent C, Landry M. Study of heart and renal protection (SHARP). *Kidney Int* 2003; 84: S207–10.
- Bailey JL. Metabolic acidosis: an unrecognized cause of morbidity in the patient with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: S15–23.
- Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 45–1.
- Devins GM, Menelssohn DC, Barre PE et al. Predialysis psychoeducational intervention extends survival in CKD: a 20-year follow up. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1088–98.
- Hojs R, Gorenjak M, Krsnik M et al. Presejalne metode za kronično ledvično bolezen: ocena glomerulne filtracije. *ISIS* 2009; 18: 44–6.
- Jafar T, Sark P, Schmid C et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 1131–40.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; Suppl 2: 279–335.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013; Suppl 3: 1–150.

Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80: 17–28.

Levin A, Djurdjev V, Duncan J et al. Haemoglobin at time of referral prior to dialysis predicts survival: an association of haemoglobin with long-term survival. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 370–7.

Lindič J, Flisar Ž, Krsnik M et al. Presejalne metode za kronično ledvično bolezen: ocena proteinurije in albuminurije. *ISIS* 2009; 18: 42–7.

MacGregor MS. How common is early chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: Suppl 9: ix8–18.

MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A et al. Combination therapy with angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 8–20.

Maki DD, Ma JZ, Louis TA et al. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1073–80.

Malovrh M, Kveder R. Kronična ledvična bolezen. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M, eds. *Interna medicina*, 4th ed. Ljubljana: Litteracta, 2011. p. 1110–6.

Malovrh M. Strategy for the maximal use of native arteriovenous fistulae for hemodialysis. *Scientific World Journal* 2006; 6: 808–15.

Manjunath G, Tighiourth H, Coresh J et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003; 63: 1121–9.

Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril; the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 629–36.

Metcalfe W. How does early chronic kidney disease progress? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: Suppl 9: ix26–30.

Peralta CA, Ziv E, Katz R et al. African ancestry, socioeconomic status and kidney function in elderly African Americans: a genetic admixture analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1710–5.

Rule AD, Rodeheffer RJ, Larson TS et al. Limitation of estimating glomerular filtration rate from serum creatinine in the general population. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1427–34.

Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRDS waves 1,3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1788–93.

Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O et al. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2082–6.

Traynor JP, Simpson K, Geddes CC et al. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 13: 2125–32.



SODOBNE SMERNICE NEIMUNOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA NEDIABETIČNE KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI

Radoslav Kveder

Kakšno je pričakovano »normalno« zmanjševanje glomerulne filtracije (GF) in pri kateri kronični ledvični bolezni (KLB) se GF najhitreje zmanjšuje?

Kateri dejavniki lahko vplivajo na število nefronov ob rojstvu? Katere metode imamo na voljo za ocenjevanje števila (mase) nefronov?

Kako vpliva na potek KLB polimorfizem gena ACE?

Ali so povečane serumske koncentracije holesterola pri ljudeh povezane z napredovanjem KLB?

Ali lahko s statini napredovanje KLB upočasnimo?

Ali je urat dejavnik tveganja za napredovanje KLB?

Katere dejavnike tveganja za napredovanje KLB lahko patogenetsko povežemo z glomerulno hipertenzijo?

Za koliko se poveča GF na posamezni nefron pri enostranski nefrektomiji pri človeku?

Kateri so elementi začaranega kroga neustavljivega napredovanja KLB?

Ali imajo zaviralci ACE zaščitno ledvično vlogo tudi pri bolj napredovalih stopnjah KLB?

Kakšne so teoretične podlage za kombinirano zdravljenje z zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II?

Ali je uporaba dihidropiridinskih kalcijevih antagonistov na mestu pri začetnem zdravljenju napredujoče KLB?

Ali deluje spirinolakton antiproteinurično? Kdaj ga je smiselno uporabiti pri bolnikih z napredujočo KLB?

Katera je sprejemljiva koncentracija Na^+ v 24-urnem seču, ki nam pokaže, da se bolnik drži omejitve soli v prehrani?

Kakšen je priporočeni vrstni red uvajanja antihipertenzijskih zdravil pri bolniku s KLB?

Čeprav smo v zadnjih dveh desetletjih naredili velike korake v poznavanju naravnega poteka kronične ledvične bolezni (KLB), se naučili dejavno posegati v procese napredujoče ledvične bolezni in z interventnimi ukrepi napredujočo KLB tudi upočasniti ali celo ustaviti, število bolnikov s končno ledvično odpovedjo (KOL) še vedno narašča. Čeprav vemo, da je večji del tega naraščanja posledica epidemičnega povečanja diabetične ledvične bolezni pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki nam ga zaenkrat kljub velikemu napredku pri obravnavanju te bolezni še ni uspelo zajeziti, ostaja tudi na področju nediabetične KLB dovolj nerazrešenih problemov. Preprečevanje napredovanja KLB je tako še ved-

no eden izmed ključnih izzivov v sodobni nefrologiji.

NARAVNI POTEK KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI

Naravnega poteka zgodnjega obdobja KLB (1. in 2. stopnje) še ne poznamo in ga bo treba šele definirati. Pri večini bolnikov s KLB stopnje 3B do stopnje 5 ledvična bolezen napreduje do KOL. Pomemben del bolnikov teh stopenj KLB ima lahko skozi daljše obdobje stabilno ledvično delovanje ali pa umrejo prezgodaj zaradi srčno-žilnih zapletov. Zmanjševanje ledvičnega delovanja je pogosto predvidljivo in linearno, pri

pomembnem deležu bolnikov s KLB pa se izmenjujejo obdobja počasnejšega in pospešenega slabšanja ledvičnega delovanja. Do pospešenega slabšanja ledvičnega delovanja pride lahko spontano ali v povezavi s popravljivimi vzroki, kot so okužbe, izsušitev, nekatere elektrolitne motnje, neurejen krvni tlak, učinki nefrotoksičnih zdravil (npr. nesteroidnih antirevmatikov) itd.

Pri bolniku s KLB je pri poslabšanju ledvičnega delovanja vedno treba poiskati morebitne popravljive vzroke. Mnogi bolniki s KLB in oGF, manjšo kot 60 ml/min, umrejo zaradi srčno-žilnih ali drugih vzrokov, še preden nastopi končna ledvična odpoved.

DEJAVNIKI, POVEZANI Z NASTANKOM IN NAPREDOVANJEM KLB

KLB je najverjetneje proces, v katerega je hkrati vpletenih več dejavnikov (angl.: multi-hit process). Med dejavnike tveganja za KLB štejemo dejavnike dovzetnosti za nastanek (starost, spol, pozitivna familiarna anamneza o KLB, rasa, itd.), začetek (sladkorna bolezen, primarne ledvične bolezni, genetske ledvične bolezni, urološke bolezni, akutna ledvična okvara (ALO) in nosečnost) in napredovanje KLB (rasa, premajhno število nefronov, arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, srčno-žilne bolezni, debelost, hiperproteinska prehrana, ALO, proteinurija, kajenje, nefrotoksična zdravila). Nekateri dejavniki so povezani s povečano dovzetnostjo in napredovanjem (majhno število nefronov, rasa, hipertenzija, debelost, srčno-žilne bolezni ali kajenje) ali hkrati še z začetkom KLB (sladkorna bolezen).

Označevalci in dejavniki napredujoče KLB

Označevalci in dejavniki napredujoče KLB so različni. Prikazani so v tabeli 1.

Demografske spremenljivke

Starost. Prevalenca KLB narašča s starostjo in naj bi bila v starosti 75 let in več okrog 56 %. Longitudinalne raziskave pri ljudeh brez znane ledvične bolezni so pokazale, da se GF pri večji

Tabela 1. Označevalci in dejavniki napredujoče kronične ledvične bolezni.

demografske spremenljivke
- starost - spol - rasa
genetski dejavniki
hemodinamski dejavniki
zmanjšano število nefronov - število delujočih nefronov ob rojstvu - pridobljeno zmanjševanje števila delujočih nefronov - akutna ledvična okvara arterijska hipertenzija debelost in metabolni sindrom visoka vsebnost beljakovin v prehrani nosečnost in preeklampsija
multisistemski dejavniki
- sladkorna bolezen
srčno-žilne bolezni
primarne ledvične bolezni
biomarkerji
- proteinurija - hipoalbuminamija - anemija - dislipidemija - hiperurikemija - hiperfosfatemija - asimetrični dimetilarginin
nefrotoksični dejavniki
- kajenje - alkohol in druge rekreacijske droge - analgetiki - svinec - kadmij

ni s staranjem zmanjšuje, vendar ne pri vseh. S staranjem se zmanjšuje ledvična masa, predvsem zaradi nastajanja glomeruloskleroze in intersticijske fibroze, za kar so odgovorni različni fiziološki in patofiziološki dejavniki (ateroskleroza večjih in srednjih žil, ki jih poveča sočasna arterijska hipertenzija, pa tudi starostne spremembe v smislu arterioskleroze interlobularnih in arkuatnih znotrajledvičnih arterij). Histološke preiskave pokažejo, da je pri starosti 70 let število ledvičnih telescev zaradi ishemičnih sprememb

zmanjšano za 30–50 %. Ledvice starostnikov se zaradi strukturnih in tudi funkcionalnih sprememb slabše prilagajajo na dogajanja, ki jih povzročijo okužbe, imunološki procesi, nefrotoksične učinkovine ali sočasno odpovedovanje drugih organov, npr. srčno-žilnega sistema, in se tudi počasneje in težje opomorejo.

Dejavnike in domnevne modulatorje, ki naj bi bili odgovorni za nastajanje starostne ledvične fibroze, zaenkrat poznamo predvsem iz eksperimentov na živalih. Največ so preučevali povezanost z angiotenzinom II (AII), TGF- β , oksidativnim stresom, dušikovim oksidom (NO), napredovalimi končnimi produkti glikolizacije (angl.: Advanced Glycation End products – AGE) ter lipidi. Čeprav eksperimentalni rezultati ponujajo mnoge zanimive rešitve, s katerimi bi lahko pomembno vplivali na starostne procese v ledvicah, je zaenkrat še malo znanega o njihovem pomenu pri nastajanju ledvičnih starostnih sprememb pri človeku.

Mnoge raziskave so pokazale, da se s starostjo povečuje incidenca proteinurije, KLB in tudi KOL. Usihanje GF pri starostnikih s hipertenzijo je v primerjavi z mlajšo populacijo hitrejše, česar pa niso potrdile vse raziskave. Paradokсно so opisali manjše tveganje za KOL pri starostnikih s KLB 3. stopnje. V drugi raziskavi so prav tako ugotovili, da je bilo zmanjševanje GF pri starostnikih, starih 65 let in več, s KLB stopnje 4 in 5 počasnejše kot pri populaciji, mlajši od 45 let. To kaže na to, da je starost pomemben dovzetnostni dejavnik za KLB, ne pa tudi enako pomemben dejavnik napredovanja.

Spol. Mnoge ledvične bolezni se med spoloma razlikujejo po incidenci in po hitrosti napredovanja, kar so dokazali v eksperimentalnih pogojih in z opazovanjem pri človeku. Pri ženskah nekatere ledvične bolezni počasneje napredujejo do končne ledvične odpovedi kot pri moških. To so jasno dokazali za avtosomno policiistično ledvično bolezen, membransko in nefropatijo IgA, a tega niso potrdili v vseh raziskavah.

V literaturi lahko najdemo navedene različne dejavnike, ki naj bi bili odgovorni za razlike med spoloma v hitrosti poteka posameznih ledvičnih bolezni. Velikost ledvic, število in celokupni vo-

lumen ledvičnih telesc naj bi bili večji pri moških. Število ledvičnih telesc naj bi bilo pri ženskah manjše za 10–15 %. Glomerulna filtracija se med spoloma pomembneje ne razlikuje, če GF korigiramo na telesno površino. Tudi spolni hormoni (estrogeni oziroma testosteron) naj ne bi imeli neposrednega vpliva na GF ali ledvični pretok krvi. Kljub navedenim dejstvom lahko dokažemo, da obstaja med spoloma razlika v glomerulnem hemodinamskem odgovoru na delovanje AII. Med infuzijo AII se pri mladih moških poveča filtracijska frakcija, kar odraža povečanje znotrajglomerulnega tlaka. Pri ženskah takšnega odgovora ne izzovemo; ta najdba lahko deloma pojasni prej omenjene razlike v poteku ledvične bolezni. Zaradi zmanjšane odgovora na hemodinamske dražljaje pri ženskah ne nastane pomembnejša glomerulna hipertenzija, kar zmanjša tudi glomerulni hemodinamski stres. Ta pomembna razlika nedvomno prispeva k ledvični zaščiti pri ženskah.

Podobno razliko med spoloma so ugotovili tudi za adiponektin, ključni protein, ki ga izločajo adipociti, ki izboljšuje občutljivost za inzulin ter ima protivnetne in protiterosklerotične lastnosti. Povečanje serumske koncentracije adiponektina je bilo v 7-letni prospektivni raziskavi MMKD (angl.: Mild to Moderate Kidney Disease study), v katero je bilo vključenih 177 bolnikov z nediabetično KLB, poleg serumske koncentracije kreatinina edini neodvisni napovednik napredujoče KLB pri moških, ne pa pri ženskah. Kot verjetno razlago za ugotovljeno razliko med spoloma so avtorji izpostavili različno adiponektin-sko bioaktivnost.

V eksperimentalnih modelih so dokazali, da hrana z velikim kaloričnim vnosom ali s povišano vsebnostjo beljakovin, fosfata ali Na^+ spodbuja nastanek in napredovanje KLB. V povprečni prehrani moškega je več beljakovin, večja je kalorična vsebnost hranil, kar lahko pripomore k hitrejšemu napredovanju KLB.

Spolni hormoni lahko vplivajo na sintezo in dejavnost številnih limfokinov in vazoaktivnih snovi, serumsko koncentracijo lipidov in tudi na tvorbo in razgradnjo tkivnega matriksa, torej dejavnikov, ki določajo resnost ledvične bolezni.

Ugodne interakcije med estrogenom in omenjenimi snovmi lahko pri ženskah delujejo zaščitno. Podobno zaščitno vlogo imajo estrogeni tudi za znane učinke NO na napredovanje KLB. Pri ženskah je zaradi učinkov estrogena povečana sinteza endotelijske NO sintaze (eNOS), ki prepreči škodljivo delovanje NO. Ta encim se povečano sintetizira tudi zaradi učinkov lokalnega povečanja prostaglandina E2 in prostaciklina, za kar so v veliki meri odgovorni ravno estrogeni. V eksperimentalnih pogojih so dokazali še druge pozitivne učinke estrogenov, ki bi prav tako lahko prispevali k zaščiti ledvic. Pozitivne učinke estrogenov so dokazali tudi z delovanjem na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem (RAAS) (zmanjšano izražanje AII, renina, AT1 receptorjev itd.) ali na mezangijske celice (zmanjšanje sinteze kolagena I in IV, povečano izražanje metaloproteaz, ki cepijo omenjena kolagena, antagonistično delovanje s TGF- β , itd.).

Rasa. V našem okolju vpliv rase ni zelo pomemben. Povsem drugače pa je v drugih okolišjih, npr. v ZDA, kjer je prevalenca KLB, povežane z arterijsko hipertenzijo ali sladkorno boleznijo tipa 2, izrazito večja pri Afroameričanih in nativnih Američanih. Afroameričani predstavljajo v ZDA le 12,4 % populacije in kar 30,8 % bolnikov s KOL, ki potrebujejo nadomestno zdravljenje. Razlogi za to naj bi bili kompleksni. Poleg socialnih dejavnikov so zelo pomembne tudi biološke razlike. Raziskave so pokazale, da je povprečna porodna teža Afroameričanov v primerjavi z belci manjša, kar bi bilo lahko povežano z manjšim številom nefronov. Poznano je tudi, da so Afroameričani precej dovzetnejši za nastanek fokalne segmentne glomeruloskleroze in manj za membransko ali nefropatijo IgA. Še bolj poznane pa so razlike v pogostosti KOL zaradi arterijske hipertenzije ali sladkorne bolezni. Hipertenzivna ledvična bolezen pri tej rasi poteka skoraj še enkrat hitreje kot pri belcih. Verjetno so pri tem pomembni tudi v naslednjem odstavku omenjeni genetski dejavniki. V mnogih družinah Afroameričanov se KLB in KOL pogosteje pojavljata pri več članih. Povečano tveganje za KLB in njeno hitrejšo napredovanje so opisali tudi pri nativnih Američanih, Američanih

mehiškega ali hispaničnega porekla in pri avstralskih Aboriginih.

Genetika. Genetski dejavniki so pomembni določevalci razvoja in delovanja glavnih organskih sistemov. Večini ledvičnih bolezni se ne pripisuje povežanosti z genetskimi mutacijami. Še najširše je KLB in tudi končna ledvična odpoved povežana s poligenskimi motnjami pri sladkorni bolezni in hipertenziji. Genetski dejavniki lahko pomembno vplivajo tudi na dovzetnost za nastanek nekaterih ledvičnih bolezni in po novejših dognanjih tudi na napredovanje teh bolezni. To so dokazali v živalskih eksperimentih in tudi z opazovanjem pri človeku. Povežanost s hitrejšim napredovanjem KLB so opisali pri nekaterih antigenih HLA in molekulah. V obsežni raziskavi pri bolnikih s presajeno ledvico, opravljeni v ZDA, so ugotovili pomenljivo povežanost z nastankom KOL ob prisotnem HLA-DR3 pri hipertenzivni nefrosklerozi, diabetični ledvični bolezni in membranski nefropatiji pri Afroameričanih ter pri membranski nefropatiji in diabetični ledvični bolezni pri belcih. Povežanost med hitrejšim potekom membranske nefropatije so ugotovili tudi pri prisotnosti HLA-DR5. Povežanost med izražanjem HLA-BW35 (Francija), HLA-DR4 (Japonska), B27 in HLA-DR1 (ZDA) in hitrejšim potekom ledvične bolezni so ugotovili pri nefropatiji IgA. Raziskovalci so potrdili tudi nedvomno povežanost med specifičnim genskim polimorfizmom in veliko incidenco končne ledvične odpovedi pri Afroameričanih. Nekateri aleli gena za težko verigo 9 nemišičnega miozina (MCY9) so povežani s tveganjem za nastanek KOL. Ocenjujejo, da obstaja takšna povežanost kar pri 40–45 % Afroameričanov, pri katerih pride do KOL. Še večjo povežanost s KLB pri Afroameričanih so ugotovili za dve neodvisni sekvenčni varianti gena za apolipoprotein L-I (APOL1), ki leži v kromosomskih regijah v bližini MCY9. Ti dve varianti omogočata tudi odpornost na okužbo s tripanosomo in z njo povežano spalno boleznijo, kar verjetno pojasnjuje, kako je naravna selekcija povzročila tako veliko incidenco teh variant pri tej populaciji.

Z dognanji, ki jih je omogočil razvoj molekularne genetike v zadnjem desetletju, nam je uspelo vsaj deloma dodatno osvetliti razumevanje kompleksnosti napredujoče ledvične bolezni. Raziskovanje polimorfizma posameznih genov, odgovornih za sintezo različnih mediatorjev, vpletenih v procese ledvičnega brazgotinjenja, je pokazalo, da so različne oblike polimorfizma povezane z različnim potekom ledvične bolezni. Do sedaj je bil najbolj proučen polimorfizem ACE gena pri nediabetični KLB (največ raziskav pri nefropatiji IgA, fokalni segmentni glomerulosklerozi, refluksni nefropatiji in avtosomno dominantni policistični ledvični bolezni) in tudi diabetični ledvični bolezni. Čeprav rezultati v vseh raziskavah niso bili povsem skladni, velja, da je prisotnost D-alela gena ACE, še posebno haplotipa DD, povezana s hitrejšim napredovanjem ledvične bolezni in tudi večjo odpornostjo na zdravljenje z zaviralci ACE. Proučujejo tudi polimorfizme drugih kandidatnih genov, npr. za angiotenzinogen, receptor AII, sintazo NO, kalikrein in genov za nekatere rastne dejavnike (TGF- β 1 in PDGF- β). Na pomembnejše rezultate teh preučevanj bo treba še počakati. KLB se lahko pogosteje pojavlja v nekaterih družinah. V posameznih raziskavah, kjer so preučevali povezanost med polimorfizmom različnih genov, ki naj bi kodirali domnevne mediatorje, udeležene pri nastanku in napredovanju KLB, kot so RAAS, NO-sintaza, različni citokini (TNF- α ali IL-1), rastni dejavniki (TGF- β in drugi) in komplementni dejavniki, so lahko takšno povezanost tudi potrdili ali jo vsaj dopustili.

Hemodinamski dejavniki

Zmanjšano število nefronov. *Prirojeno število delujočih nefronov.* Eksperimentalne in klinične raziskave so pokazale, da je število nefronov v posamezni ledvici zelo spremenljivo, pri čemer imajo pomembno vlogo mnogi dejavniki, vpleteni pri razvoju ledvic in utero. Poznano je, da se pri velikem številu bolnikov s prirojeno agenezijo ene ledvice, obojestransko hipoplastičnimi ledvicami ali oligomeganefronijo, pojavijo proteinurija, glomeruloskleroza in zmanjšanje ledvičnega delovanja. Posamezniki, ki se rodijo z manjšim številom nefronov od populacijskega

povprečja, naj bi bili tudi dovzetnejši za nastanek arterijske hipertenzije ali KLB. Med kliničnimi raziskavami so v tem pogledu morda najbolj poznane tiste, ki so iskale povezavo med porodno težo in nastankom arterijske hipertenzije (majhna porodna teža pri prezgodaj rojenih otrocih naj bi bila povezana z manjšim številom nefronov in pogostejšim nastankom arterijske hipertenzije). Niso pa v vseh raziskavah potrdili takšne povezanosti. Nekatere med njimi kažejo, da predstavlja moški spol večje tveganje za takšno povezanost.

Veliko prepreko pri preučevanju povezanosti med številom prirojenih glomerulov in KLB še vedno predstavlja nedorečena metodologija štetja ledvičnih teles. Večina pomembnejših raziskav je bila napravljena na avtopsijskih vzorcih. S trenutno najbolj uveljavljeno »nepistrano« metodo (angl.: fractionator-sampling/dissector-counting) so pri različnih narodih našli zelo velike razlike v povprečnem številu nefronov (617.000–1.429.200) na posamezno ledvico. Zaenkrat se ne ve, ali so takšne razlike res posledice razlik v populacijah ali zgolj posledica nedorečene metodologije.

Število nefronov je v sorazmerju z maso ledvičnega parenhima, ta pa s prostornino ledvic. To povezanost so posamezne raziskovalne skupine uporabile za ocenjevanje števila nefronov z merjenjem ledvične prostornine s pomočjo UZ. Manjša prostornina ledvic bi lahko predstavljala nadomestni (surogatni) označevalec zmanjšane števila nefronov. Ključna pomanjkljivost takšnega vrednotenja se je pokazala pri spremljanju rasti ledvic iz otroštva v odraslo dobo, kjer ni bilo mogoče ločevati med normalno ledvično rastjo in kompenzacijsko ledvično hipertrofijo.

V literaturi je mogoče najti tudi druge klinične nadomestne kazalnike majhnega števila nefronov, kot so: majhna porodna teža (po WHO kriteriju je to teža 2500 g ali manj), nedonošenost, zaostala rast, zmanjšana ledvična masa in glomerulomegalija.

V zadnjem desetletju smo v razumevanju fetalnega programiranja števila ledvičnih teles naredili velik napredek. Pri človeku se razvoj ledvic začne v osmem gestacijskem tednu in se nada-

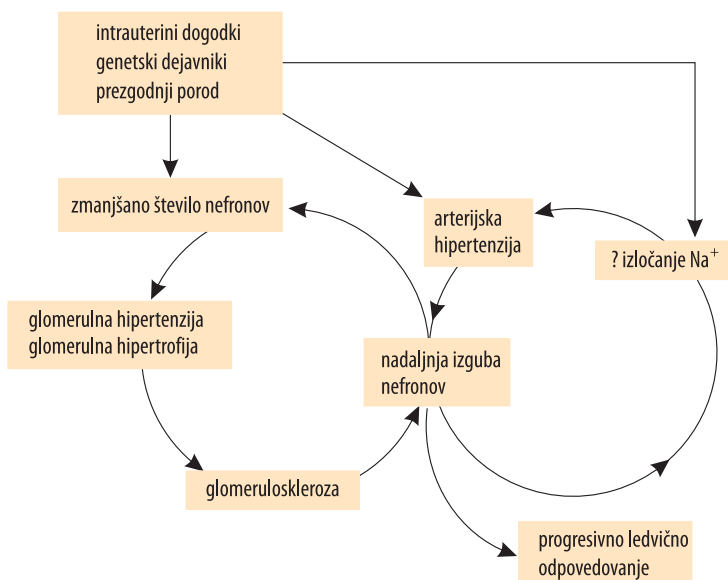
ljuje do šestintridesetega tedna. Približno 2/3 nefronov se razvije v zadnjem trimesečju nosečnosti. Specifičnih molekularnih mehanizmov, ki določajo končno število ledvičnih telesc, sicer še ne razumemo. Zanimiva in praktično pomembna pa so opažanja, ki izvirajo iz različnih eksperimentalnih modelov, v katerih so preučevali možne mehanizme motenega programiranja števila nefronov. Ker je raziskovanje tega atraktivnega področja šele v razmahu, bi zaenkrat opozoril predvsem na dve pomembni stanji, ki lahko vplivata na normalni razvoj nefronov. Motena prehrana matere lahko povzroči zmanjšanje števila nefronov fetusa. Hrana matere s prenizko vsebnostjo beljakovin, še posebno pomanjkanjem nekaterih aminskih kislin (npr. metionina ali glicina) ali pomanjkanjem vitamina A (kajenje in uživanje alkohola je povezano z zmanjšanimi serumskimi koncentracijami tega vitamina!) je bilo v eksperimentalnih pogojih odgovorno za zmanjšano število nefronov fetusa. Drugo pomembno opažanje izvira iz preučevanja vplivov nekaterih zdravil na fetalno programiranje števila nefronov. Takšen učinek so dokazali pri izpostavljenosti ploda nekaterim antibiotikom

(gentamicinu, β -laktamskim cefalosporinom, penicilinu) ali ciklosporinu.

Poenostavljeno razumevanje mehanizmov fetalnega programiranja hipertenzije in ledvične bolezni je prikazano na sliki 1.

Pridobljena izguba nefronov. Pred dobrimi dvajsetimi leti so eksperimentalno potrdili, da velika izguba nefronov (5/6-ska nefrektomija) pripelje do neustavljivega napredovanja KLB. Enostranska nefrektomija pri večini oseb ne povzroči napredujoče KLB, lahko pa poveča dovzetnost zanj, če so izpostavljeni drugim dejavnikom tveganja. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo enostranska nefrektomija predstavlja povečano tveganje za nastanek diabetične ledvične bolezni.

Večina primarnih glomerulnih bolezni povzroči sprva fokalno izgubljanje nefronov. Po današnjem razumevanju k intenzivnejšemu izgubljanju nefronov pripomore šele hemodinamska adaptacija preostalih nefronov, ki prek različnih procesov privede do nastanka glomeruloskleroze. To so potrdila tudi opažanja v več raziskavah tako v splošni populaciji kot pri skupinah bolnikov s povečanim tveganjem. Vsaj ena raziskava



Slika 1. Predlog mehanizmov fetalnega programiranja nastanka hipertenzije in KLB. Prirejeno in povzeto po Jafar TH, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2047-53.

je prikazala povečano tveganje za nastanek KLB pri osebah brez znane ledvične okvare pri ocenjeni GF, manjši od 90 ml/min/1,73 m². Dve veliki metaanalizi sta potrdili povezanost med osnovno GF in tveganjem za nastanek KOL. Pri 845.125 osebah iz splošne populacije so ugotovili, da je predstavljal izhodna oGF, manjša od 75 ml/min/1,73 m², povečano tveganje za nastanek KOL. Za skupine bolnikov z oGF 60, 45 oziroma 15 ml/min/1,73 m² je bilo razmerje ogroženosti (angl.: hazard ratio – HR) za nastanek KOL 4,29 oziroma 454 v primerjavi s skupino oseb z oGF, večjo od 90 ml/min/1,73 m². Podrobnejša analiza rezultatov v raziskavi MDRD (angl.: Modification of Diet in Renal Disease study) pa je pokazala, da izhodna GF ni bila vedno povezana z napredovanjem KLB. Pridobljena izguba nefronov lahko v določenih okoliščinah torej predstavlja dejavnik povečane dovzetnosti (npr. enostranska nefrektomija), dejavnik začetka ali napredovanja KLB.

Akutna ledvična okvara (ALO). Če je še do pred nekaj leti veljalo, da se ledvično delovanje v celoti obnovi po ALO pri večini bolnikov s to nenormalnostjo, danes temu ni več tako. V več raziskavah so potrdili, da ALO predstavlja pomembno tveganje za nastanek poznejše KLB in celo smrti. Analiza kohorte 233.803 bolnikov Medica, starih 67 let in več, ki so bili hospitalizirani v letu 2000, je pokazala povečano tveganje za KOL pri bolnikih, ki so med hospitalizacijo preboleli ALO na KLB (HR 41,2), in tudi, če niso imeli KLB (HR 13), če so rezultate primerjali z bolniki brez ALO. V drugi raziskavi so pri 4.730 bolnikih z ALO brez znane KLB potrdili razvoj KLB v 72 % 2 leti po epizodi ALO. Vpliv ALO na napredovanje KLB so potrdili v raziskavi, v katero je bilo vključenih 39.805 bolnikov z oGF, manjšo od 45 ml/min/1,73 m², pred hospitalizacijo. Tisti, ki so preživeli epizodo ALO, zaradi katere je bilo potrebno dializno zdravljenje, so imeli zelo veliko tveganje za nastanek KOL 30 dni po odpustu iz bolnišnice. Tveganje je bilo povezano z oGF pred sprejemom v bolnišnico. Pri tistih, ki so imeli oGF 30–44 ml/min/1,73 m², je bila incidenca KOL 42 % oziroma 63 % pri tistih, pri kateri je bila oGF 15–29 ml/min/1,73 m². Pri tistih, ki niso potre-

bovali dializnega zdravljenja, je bila incidenca KOL le 1,5 %. Pri tistih, ki so preživeli več kot 30 dni po hospitalizaciji brez KOL, je bila po 6 mesecih incidenca KOL 12,7 % in smrti 19,7 %. V skupini bolnikov s KLB, ki niso doživeli ALO, je bila 6 mesecev po hospitalizaciji incidenca KOL 1,7 % in smrti 7,4 %. ALO je torej pomemben dejavnik za nastanek in napredovanje KLB, a mehanizmov še ne poznamo natančno. Zaenkrat vemo, da so za napredovanje odgovorni izguba nefronov, izguba peritubulnih kapilar ter nastanek tubulointersticijske fibroze. Glede na povečanje incidence ALO v zadnjih desetletjih je zelo verjetno, da bo ALO postala zelo pomemben dejavnik tveganja za KLB, še posebno pri starejši populaciji.

Arterijska hipertenzija. Številni dokazi podpirajo povezavo med sistemsko arterijsko hipertenzijo ter napredujočo KLB pri nediabetični in diabetični ledvični bolezni. Prenos povečanega hidravličnega krvnega tlaka v ledvična telesa povzroči nastanek glomerulne hipertenzije, posledično glomerulosklerozo in postopno propadanje nefronov. Kako pomemben je ta mehanizem, posredno dokazujejo tudi opisi posameznih bolniških primerov z enostransko stenozo ledvične arterije, kjer se je razvila tipična patohistološka slika diabetične nefropatije ali fokalne segmentne glomeruloskleroze le v ledvici brez stenoze ledvične arterije. V številnih raziskavah so tudi dokazali, da zmanjšanje sistemskega krvnega tlaka in s tem zmanjšanje znotrajglomerulnega tlaka z zdravili pomembno upočasni napredovanje KLB. Čeprav velikost krvnega tlaka, ki zagotavlja dobro ledvično zaščito, ni povsem natančno določena, je dovolj prepričljivih dokazov za to, da je manjši ciljni krvni tlak povezan z večjo ledvično zaščito, še posebno pri bolnikih z večjo proteinurijo.

Debelost in metabolni sindrom. V eksperimentalnih modelih je debelost povezana s hipertenzijo, proteinurijo in progresivno ledvično boleznijo. Z mikropunkcijskimi raziskavami so dokazali, da debelost povzroča glomerulno hipertenzijo in s tem hiperfiltracijo. Verjetno lahko k napredovanju KLB posredno prispevajo tudi adipociti, za katere že nekaj časa vemo, da niso

zgoj celice, ki skladiščijo maščobo, temveč lahko sproščajo različne hormone in prosvetne snovi (leptin, adiponektin, AII, TNF- α , IL-6, PAI-1 itd.). Debelost pri človeku lahko neposredno povzroči glomerulopatijo, ki se kaže s proteinurijo in histološkimi značilnostmi fokalne segmentne glomeruloskleroze. Verjetno pa lahko pospeši napredovanje tudi pri drugih oblikah KLB, npr. pri nefropatiji IgA.

Nekatere velike epidemiološke raziskave so dokazale nedvomno povezanost med debelostjo in metabolnim sindromom (inzulinsko rezistenco) ter povečanim tveganjem za nastanek in napredovanje KLB. Analiza rezultatov NHANES 3 (angl.: Third National Health and Nutrition Examination Survey) je odkrila pomenljivo povezanost med metabolnim sindromom in tveganjem za nastanek albuminurije in KLB in tudi s povečanim tveganjem v odvisnosti od števila izraženih komponent metabolnega sindroma.

Povišana vsebnost beljakovin v prehrani. Povišana vsebnost beljakovin v hrani pri glodalcih in tudi pri človeku poveča GF. V skladu s hipotezo, da hiperfiltracija poveča glomerulno okvaro, so eksperimentalno v mnogih raziskavah dokazali povezanost med visoko vsebnostjo beljakovin v hrani in pospešeno ledvično boleznijo. Z omejitvijo beljakovin so dosegli normalizacijo glomerulnega hidravličnega tlaka ter normalizacijo GF posameznega nefrona in zmanjšanje glomerulne okvare. Pri človeku so dokazali povezanost med povišano vsebnostjo beljakovin v hrani in albuminurijo pri bolnikih s sladkorno boleznijo in hipertenzijo, ne pa pri zdravih osebah ali pri izolirani sladkorni bolezni ali hipertenziji. Randomiziranih prospektivnih raziskav, ki bi proučevale to povezanost, presenetljivo ni prav veliko. V raziskavi MDRD niso potrdili pozitivnega učinka diete z omejeno ali zelo omejeno vsebnostjo beljakovin v prehrani na zmanjševanje GF pri bolnikih s pomembno KLB. Tudi dolgotrajno opazovanje bolnikov, ki so sodelovali v tej raziskavi in nadaljevali z dieto z omejeno vsebnostjo beljakovin, ni pokazalo nobene koristi na usihanje GF. Ugotovili so celo povečano tveganje za smrt. V nasprotju s to raziskavo so 3 metaanalize, ki so vključevale kohorte z

manjšim številom bolnikov, potrdile pozitivne učinke omejevanja beljakovin v hrani na hitrost zmanjševanja GF.

Nosečnost in preeklampsija. Glomerulna hiperfiltracija predstavlja v nosečnosti normalno fiziološko prilagoditev. Pri preeksistentni KLB pa lahko hiperfiltracija sproži proteinurijo in glomerulno okvaro. V več raziskavah so potrdili povečano tveganje za napredovanje KLB v nosečnosti, še posebno pri nosečnicah z izhodnim kreatininom, večjim od 124 $\mu\text{mol/l}$. Novejše raziskave so dodatno potrdile, da tudi pri zgodnjih stopnjah KLB (1–3) v času nosečnosti lahko pride do pojava hipertenzije, blagega povečanja kreatinina in tudi proteinurije manjše stopnje. Vse to je povezano tudi s povečano incidenco zgodnejših porodov in rojstvom otrok z manjšo porodno težo. Podrobneje je ta povezanost prikazana v poglavju Nosečnost in kronična ledvična bolezen.

Multisistemski dejavniki

Sladkorna bolezen. Sladkorna bolezen je postala najpogostejši razlog za nastanek KOL v razvitem in tudi nerazvitem svetu. Patogeneza diabetične ledvične bolezni je zapletena in kompleksna. Podrobneje je ta povezanost predstavljena v posebnem poglavju o diabetični ledvični bolezni. Pomembno je vedeti, da je sladkorna bolezen povezana s povečano dovzetnostjo za nastanek KLB, z njenim začetkom in napredovanjem.

Primarne ledvične bolezni

Tako kot je pri KLB zaradi neledvičnih vzrokov napredovanje KLB lahko različno hitro, tudi med skupinami različnih ledvičnih bolezni s posledično KLB obstajajo razlike v hitrosti napredovanja. Znano je, da KLB pri bolnikih z glomerulonefritisi napreduje hitreje kot pri bolnikih s kroničnimi tubulointersticijskimi boleznimi ali hipertenzijsko nefrosklerozo. Še posebno hiter je lahko potek diabetične ledvične bolezni, kjer je letno zmanjševanje GF med največjimi, in lahko doseže ali celo preseže 10 ml/min/leto (pričakovano zmanjšanje GF je 0,75–1 ml/min/leto po 40. letu starosti). V raziskavi MDRD je bila avtosomno dominantna po-

licistična ledvična bolezen neodvisni napovedni dejavnik hitrejšega usihanja GF. Najhitreje pa se je v tej raziskavi zmanjševala GF pri bolnikih z diabetično ledvično boleznijo in KLB stopnje 4 in 5.

Srčno-žilne bolezni

V številnih raziskavah v zadnjem desetletju so potrdili povezanost med KLB in povečanim tveganjem za srčno-žilne bolezni (SŽB). Izkazalo se je tudi, da SŽB predstavljajo pomemben dejavnik tveganja za nastanek KLB. Ta opažanja bi lahko delno pojasnili s tem, da si obe bolezenski entiteti delita skupne dejavnike tveganja, kot so sladkorna bolezen, debelost in metabolni sindrom, hipertenzija, kajenje ter iztirjenost maščob. SŽB lahko zaradi svojih učinkov na ledvice sproži začetek KLB in omogoča napredovanje. Na ta način si razlagamo povezanost med kongestivnim srčnim popuščanjem in aterosklerozo ledvičnih arterij ter nastankom KLB. Podrobneje so te povezave prikazane v poglavju Medsebojni vplivi bolezni ledvic in srčno-žilnega sistema.

Biomarkerji

Proteinurija. Podobno kot so ugotovili za arterijsko hipertenzijo, velja tudi za proteinurijo. Proteinurija ni samo označevalec glomerulne bolezni ali glomerulne hipertenzije, temveč je prek tubulotoksičnih učinkov patogenetsko povezana z nastankom tubulintersticijske fibroze in glomeruloskleroze. V več populacijskih raziskavah so ugotovili, da je proteinurija tudi pomemben napovedni dejavnik tveganja za ledvično okvaro v splošni populaciji. V drugih raziskavah pri človeku so potrdili tesno povezanost med velikostjo proteinurije in obsegom glomeruloskleroze, npr. pri nefropatiji IgA, polmesečastem glomerulonefritisu, diabetični nefropatiji, s HIV povezani nefropatiji, ageneziji ali kirurški odstranitvi ene ledvice, refluksni nefropatiji in hipertenzijski nefrosklerozi. Večja kot je proteinurija, hitrejša je napredovanje nediabetične in diabetične KLB. Zmanjšanje proteinurije z dieto, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev AII ali kombinacija teh ukrepov upočasni potek KLB. Proteinurija je neposredno povezana s poveča-

nim tveganjem za napredovanje KLB in tudi srčno-žilno umrljivostjo ter umrljivostjo zaradi vseh vzrokov. V treh velikih randomiziranih raziskavah pri bolnikih z nediabetično KLB (MDRD, REIN in AASK) so potrdili jasno povezanost med velikostjo izhodne proteinurije in hitrostjo napredovanja KLB. V raziskavi PREVENDE je bila albuminurija neodvisni napovedni dejavnik poslabšanja ledvičnega delovanja (oGF na manj kot 60 ml/min/1,73 m²). Sekundarne analize nekaterih randomiziranih raziskav so tudi potrdile, da je prognostično pomembna tudi »rezidualna« proteinurija po usmerjenem zdravljenju z zaviralci ACE ali antagonisti receptorjev angiotenzina II. Večja kot je takšna proteinurija, slabša je prognoza KLB.

Proteinurija je torej pomemben napovedni dejavnik ledvičnega tveganja v splošni populaciji, pri bolnikih s KLB pred začetkom zdravljenja in tudi po njem. Pri napredovali KLB, še posebno pri diabetični ledvični bolezni, je tudi pomemben napovedni dejavnik za KOL. Ker je proteinurija tako pomembna, je dobro poznati načine merjenja proteinurije in tudi prednosti in slabosti posameznih metod. Vse to je podrobno predstavljeno v poglavju Preiskave seča.

Hipoalbuminemija. Hipoalbuminemijo najpogosteje uporabljamo za ocenjevanje prehranjenosti. Ker pa pride do hipoalbuminemije tudi pri prevelikem izgubljanju skozi ledvice ali v poteku akutnega ali kroničnega vnetja, so hipoalbuminemijo proučevali tudi kot potencialni prognostični dejavnik pri KLB. Izkazalo se je, da je hipoalbuminemija povezana z napredovanjem KLB. V raziskavi MDRD je bila večja bazalna koncentracija albumina povezana z manjšim usihanjem GF skozi čas. V raziskavi RENAAL (vključeni bolniki z diabetično ledvično boleznijo) je bila manjša koncentracija albumina povezana z večjim tveganjem za KOL. Tudi v drugih skupinah bolnikov z nediabetično KLB ali nefropatijo IgA so ugotovili enako povezanost med hipoalbuminemijo in KOL. Ta povezanost je bila neodvisna od proteinurije.

Anemija. Anemija je pomemben in pogost zaplet KLB. V nekaterih raziskavah so jo povezovali tudi z napredujočo KLB. V dveh raziskavah

so našli povezanost med manjšo koncentracijo Hb in hitrostjo usihanja GF (v tej raziskavi so bili vključeni bolniki s KLB 4) oziroma povečanim tveganjem za KOL (bolniki s KLB 3 in 4). V nekaterih manjših raziskavah so celo potrdili zmanjšanje usihanja GF po korekciji anemije z zdravljenjem z epoetinom. Tega niso potrdili v dveh večjih poznejših raziskavah.

Motena presnova maščob. Nenormalnosti v presnovi maščob so pogoste pri bolnikih s KLB. V mnogih raziskavah se je pokazalo, da je dislipidemija označevalec povečane dovzetnosti za KLB ali tudi dejavnik tveganja za njeno napredovanje. V eksperimentalnih pogojih so dokazali, da je povečanje celokupnega holesterola in predvsem LDL-holesterola povezano z nastankom glomeruloskleroze in tubulointersticijske fibroze s posledičnim hitrejšim napredovanjem KLB. Dislipidemije niso mogli povezati z začetkom KLB, pač pa z udeležbo v samovzdrževalnih procesih napredujoče ledvične bolezni.

Pri človeku takšne povezanosti še vedno niso prepričljivo dokazali. Primarno povečanje lipidov je izjemno redko povezano z začetno ledvično okvaro. V več opazovalnih raziskavah so potrdili povezanost med hiperlipidemijo in hitrejšim potekom KLB. V raziskavi MDRD je bila manjša koncentracija HDL-holesterola povezana s hitrejšim usihanjem GF. Čeprav so v nekaterih novejših raziskavah s pomočjo sekundarnih analiz dokazovali, da so z uporabo statinov in zmanjšanjem lipidov dosegli upočasnitev KLB, je treba te rezultate jemati z zadržkom. Zelo verjetno gre v teh primerih le za neposredne pleiotropne učinke zaviralcev HMG-CoA reduktaze. V največji tovrstni raziskavi, ki je proučevala srčno-žilne in ledvične zaščitne učinke zmanjševanja lipidov pri bolnikih s KLB (raziskava SHARP), so dokazali zmanjšanje pomembnih aterosklerotičnih dogodkov za 17 %, ledvične zaščite pa niso dokazali (ni bilo zmanjšanja incidence KOL ali zmanjšanja in incidence podvojitve serumskega kreatinina). Ker so bili v raziskavo vključeni bolniki s precej napredovalo KLB (povprečna oGF 27 ml/min), so dopustili možnost, da bi se ledvična zaščita morda pokazala z zgodnejšo uporabo zdravil za manjšanje

lipidov. Zmanjšanje lipidov pri uporabi fibratov ni bilo povezano z upočasnitvijo napredujoče KLB.

Sečna kislina. Hiperurikemija pogosto spremlja KLB in lahko tudi prispeva k njenemu napredovanju. V sedemdesetih in osemdesetih letih je bilo veliko raziskav in publikacij, ki so zavračale obstoj »kronične uratne nefropatije«, saj so bile ključne histološke spremembe podobne, kot jih vidimo pri hipertenzijski nefrosklerozi (mikrovaskularne spremembe, glomerulo skleroza in intersticijska fibroza). Zgolj s prisotnostjo fokalnih depozitov kristalov sečne kisline (urata) v ledvični sredici pa je bilo napredujočo ledvično bolezen težko pojasniti. V nekaterih od teh raziskav značilnih histoloških sprememb po izključitvi bolnikov z arterijsko hipertenzijo in hiperurikemijo niso mogli potrditi. V drugih raziskavah jim ni uspelo preprečiti pojava proteinurije in KLB z zmanjšanjem serumske koncentracije sečne kisline.

V nedavno objavljenih epidemioloških raziskavah so prikazali povezanost med koncentracijo sečne kisline in slabšanjem ledvičnega delovanja pri sicer zdravih osebah. V prospektivni raziskavi 900 zdravih krvodajalcev so prikazali povezanost med večjo koncentracijo sečne kisline in poznejšim slabšanjem ledvičnega delovanja. Ta povezanost je ostala pomenljiva tudi, ko so izključili vplive povečanega krvnega tlaka, indeksa telesne mase, albuminurije/kreatinina in drugih spremenljivk. V drugi raziskavi, v kateri so 7 let prospektivno sledili 21.475 zdravim prostovoljcem, so odkrili povezanost med koncentracijo sečne kisline in novonastalo ledvično boleznijo.

Danes je vedno več dokazov, da je hiperurikemija povezana tudi s povečanim tveganjem za nastanek KLB. V eni od takšnih raziskav je bila pri moških serumska koncentracija sečne kisline, večja od 413 $\mu\text{mol/l}$, povezana z 10,8-krat večjim tveganjem za KLB. Pri ženskah s serumsko koncentracijo sečne kisline nad 354 $\mu\text{mol/l}$ je bilo tveganje za KLB 3,8-krat večje. To tveganje je bilo neodvisno od prisotnosti drugih, dobro poznanih dejavnikov tveganja (starosti, spola, indeksa telesne mase, proteinurije, sistoli-

čnega krvnega tlaka, koncentracije glukoze, koncentracije celokupnega holesterola, kajenja itd.). Pomen sečne kisline pri napredujoči KLB je manj jasen. V nekaterih raziskavah so potrdili, da je povečana koncentracija sečne kisline neodvisen napovedni dejavnik napredujoče KLB pri bolnikih s presajeno ledvico, pri drugih te povezanosti niso mogli potrditi. Tudi v dveh pomembnih raziskavah z vključenimi bolniki z nediabetično KLB (MDRD in MMKD) takšne povezanosti niso mogli potrditi. Morda je razlog za razhajanje v tem, da postanejo pri bolj napredovali KLB drugi dejavniki pomembnejši od sečne kisline in zato povezanosti ni več mogoče dokazati.

Relativno malo je bilo objavljenih raziskav, pri katerih so poskušali ugotoviti, ali zmanjšanje koncentracije sečne kisline z zdravili lahko vpliva na potek KLB. V nedavno objavljeni prospektivni raziskavi pri 113 bolnikih s KLB (oGF < 60 ml/min) so prikazali, da je zdravljenje s 100 mg alopurinola upočasnilo zmanjševanje GF po povprečno $23,4 \pm 7,8$ meseca. Zdravljenje z alopurinolom ni imelo vpliva na krvni tlak ali proteinurijo. Potrdili so tudi zmanjšanje srčno-žilnega tveganja in potrebe po hospitalizaciji v času opazovanja. V drugih raziskavah so dokazali, da so učinki alopurinola na ledvice podobni učinkom zdravil, ki vplivajo na RAS. Za dokončno potrditev teh učinkov bo potrebna večja prospektivna raziskava.

Povečanje koncentracije sečne kisline je že pomemben neodvisen napovednik arterijske hipertenzije. Rezultati novejših raziskav so pokazali, da hiperurikemija v in vitro pogojih povzroča endotelijsko disfunkcijo in blokira sproščanje NO iz endotelijskih celic. Zdravljenje z alopurinolom naj bi po poročilih raziskav izboljšalo periferno in cerebrovaskularno endotelijsko funkcijo pri bolnikih s srčnim popuščanjem, nedavno možgansko kapjo, sladkorno boleznijo, metaboličnim sindromom ali celo pri osebah z brezsimptomno hiperurikemijo.

Zaenkrat je o vzročni povezanosti med sečno kislino ter nastankom in napredovanjem KLB še veliko nejasnega, poleg tega pa se avtorji niso

enotnega mnenja, ali je treba pri bolnikih s KLB in brezsimptomno hiperurikemijo ukrepati z zdravili za zmanjševanje sečne kisline.

Asimetrični dimetilarginin (ADMA). V mnogih eksperimentalnih raziskavah so dokazali, da so povečanje krvnega tlaka, endotelijska celična okvara in njihova disfunkcija posledica lokalnega zmanjšanega nastanka dušičnega oksida (NO). Dokazali so tudi, da je zmanjšano lokalno nastajanje NO, neodvisno od vpliva na zgornje procese, povezano z napredujočo KLB. ADMA, najpomembnejši endogeni zaviralec NO-sintaze (NOS), je pri zmanjšanem ledvičnem delovanju povečan in odraža endotelijsko disfunkcijo. Pri živalih je dodajanje ADMA povzročilo nastanek hipertenzije, povečano odlaganje kolagenov I in III ter fibronektina v glomerulih in žilah. V raziskavi MMKD so proučevali povezanost ADMA z napredujočo nediabetično KLB. Povečanje ADMA je bilo statistično pomenljivo večje pri bolnikih z napredujočo boleznijo. Zaključili so, da bi zmanjševanje serumske koncentracije ADMA lahko predstavljalo pomemben terapevtski cilj pri preprečevanju napredujoče nediabetične KLB. Do podobnih zaključkov so prišli tudi v opazovalni kohortni raziskavi pri 225 bolnikih z diabetično ledvično boleznijo pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Povečano koncentracijo ADMA so potrdili tudi pri bolnikih z različnimi dejavniki srčno-žilnega tveganja, npr. pri bolnikih s hipertenzijo, sladkorno boleznijo in hiperlipidemijo. Še posebno velike koncentracije so ugotovili pri bolnikih s KLB, bolnikih s KOL, zdravljenih z dializo, in pri bolnikih po presaditvi ledvice. Ugotovili so tudi povezanost med ADMA in povečano debelino intime-medije karotidnih arterij, s hipertrofijo levega prekata in povečano umrljivostjo pri bolnikih s KOL.

Motena presnova kalcija in fosfatov. Ena od posledic adaptacijskih procesov pri progresivnem izgubljanju nefronov je tudi iztirjena presnova kalcija in fosfatov, ki lahko posredno vpliva na potek KLB. Kako pomemben je lahko ta dejavnik, nam kažejo rezultati 17-letnega spremljanja petnajstih bolnikov z neprogresivno KLB (GF med 27 do 70 ml/min), ki so imeli v tem času v nasprotju z bolniki s podobno GF in na-

predujočo boleznijo ohranjeno normalno sposobnost izločanja fosfatov. Bolniki, pri katerih ledvična bolezen ni napredovala, niso potrebovali vezalcev fosfata ali nadomeščanja kalcija; koncentracije serumskih vrednosti kalcija in fosfata so bile v času opazovanja normalne. Še vedno sicer ni jasno, kateri dejavnik je najpomembnejši. Kot kaže, naj bi imeli pri tem vlogo hiperfosfatemija, ledvično odlaganje kalcija, hiperparatiroidizem in zmanjšanje nastajanja aktivne oblike vitamina D. V zadnjem obdobju so odkrili še en dejavnik, fibroblastni rastni dejavnik 23 (FGF-23), ki bo morda postal celo dominantni dejavnik, vpleten v potek KLB.

Hiperfosfatemija. V eksperimentalnih pogojih so dokazali, da hiperfosfatemija ob zmanjšani masi delujočih nefronov deluje nefrotoksično (razvijajo se odlage kalcija in fosfata z nastankom tubulointersticijske okvare). Zmanjšanje fosfata z dieto in zdravlili v eksperimentalnih pogojih in tudi pri človeku je povezano z zmanjšanjem proteinurije, glomeruloskleroze in upočasnitvijo napredovanja KLB. Ker gre pri tem hkrati tudi za zmanjšan vnos beljakovin, ni jasno, ali so ugodni učinki posledica malobeljakovinske prehrane ali zmanjšanja fosfata.

Ledvično odlaganje kalcija. Pri patohistoloških analizah ledvičnega tkiva pri bolnikih s terminalno ledvično okvaro je odlaganje kalcija in fosfatov ne glede na vrsto ledvične bolezni zelo pogosta najdba. Obsežnost teh depozitov je v korelaciji s stopnjo funkcijske ledvične okvare. Da bi preverili, ali se odlage kalcija pojavijo pred parenhimsko fibrozo ali po njej, so v eksperimentalnih pogojih hranili podgane z zmanjšano maso ledvičnega parenhima s hrano, bogato s fosfatom. V podskupini podgan so uporabili 3-fosfocitrat, zaviralec tkivnega odlaganja kalcija in fosfatov ter v tej skupini dokazali počasnejše napredovanje KLB. Pri človeku še ni bilo objavljene prospektivne raziskave, ki bi pojasnjevala povezanost med iztirjeno presnovo kalcija in fosfatov ter napredujočo KLB.

Hiperparatiroidizem. V eksperimentalnih pogojih so dokazali, da ima PTH pomembne učinke na ledvice: zmanjša GF posameznega nefrona, zmanjša ultrafiltracijski koeficient in

spodbuja nastanek renina. Povečane koncentracije PTH lahko kvarijo ledvice posredno tudi prek povečanja krvnega tlaka. V dveh raziskavah z uporabljenim modelom 5/6 nefrektomije pri podganah so po izvedbi paratiroidektomije (prva raziskava) ter z uporabo kalcimimetika in paratiroidektomijo (druga raziskava) dokazali izboljšanje preživetja, zmanjšano odlaganje kalcija in zmanjšanje porasta kreatinina oziroma zmanjšanje tubulointersticijske fibroze in glomeruloskleroze. Raziskovalci so imeli pri razlagi rezultatov precej težav, ker sta intervenciji hkrati zmanjšali tudi krvni tlak.

Pomanjkanje aktivnega vitamina D. V eksperimentalnih raziskavah na živalskem modelu 5/6 nefrektomije pri podganah so dokazali ugodne učinke na kronično ledvično okvaro, če so podganam dajali 1,25 dihidroholekalciferol ali drug analog vitamina D. Ugodne učinke pri človeku so dokazali v nekaj manjših raziskavah z uporabo parikalcitola pri proteinuričnih bolnikih s KLB. Z uporabo parikalcitola jim je uspelo zmanjšati proteinurijo, niso pa mogli potrditi vpliva na ledvično delovanje. Tudi na tem področju pričakujemo večjo raziskavo pri človeku, ki bo dodatno osvetlila potencialno ugodne zaščitne učinke vitamina D na ledvice.

Fibroblastni rastni dejavnik 23 (FGF-23). FGF-23 je po zadnjih dognanjih verjetno ključni regulator sprememb kostnih mineralov in vitamina D, povezanih s KLB. Poleg tega je soudeležen tudi pri nekaterih srčno-žilnih zapletih, ki spremljajo KLB in verjetno tudi pri napredovanju KLB. Tvorijo ga osteoblasti in osteociti. Koncentracija FGF-23 se poveča že zgodaj v poteku KLB. K nastajanju ga spodbujata 1,25 (OH)₂D₃ in fosfat v hrani. Raziskave, katerih rezultati so bili objavljeni v zadnjih letih, so pokazale, da je FGF-23 neodvisni napovedni dejavnik tveganja za umrljivost pri bolnikih s KLB, bolnikih s KOL, zdravljenih z dializo, ali po presaditvi ledvice. Ugotovili so tudi, da je neodvisni napovedni dejavnik tveganja za napredujočo diabetično in nediabetično KLB in tudi za izgubo presajene ledvice.

Nefrotoksični dejavniki

Kajenje. Kajenje povzroči akutno aktivacijo simpatičnega živčnega sistema, ki se kaže s tahikardijo in povečanjem sistoličnega krvnega tlaka do 21 mmHg. S tem povezano vazokonstrikcijo lahko dokažemo tudi v ledvičnih žilah. Akutno izpostavljanje cigaretne dimu pri siceršnjih nekadilcih povzroči 11 % porast v ledvičnem uporabi s posledičnim 15 % zmanjšanjem GF in 18 % zmanjšanjem filtracijske frakcije. Za te učinke je vsaj do neke mere odgovoren nikotin, saj so podobne parametre izmerili tudi pri osebah, ki so žvečile nikotinski žvečilni gumi. Te učinke lahko zmanjšamo z uporabo blokatorja beta receptorjev pred izpostavitvijo cigaretne dimu. Učinki kroničnega kajenja na zdrave ledvice so slabše opredeljeni. Pri kroničnih kadilcih brez dokazane ledvične bolezni so izmerili zmanjšanje ledvičnega plazemskega pretoka, ne pa zmanjšanja GF. GF je bila v nekaterih študijah celo blago povečana, kar bi lahko kazalo na kronično hiperfiltracijo.

Čeprav posledic kroničnega kajenja na zdrave ledvice še ne poznamo dovolj, so nekatere zadnje populacijske raziskave potrdile nedvomno povezanost med kroničnim kajenjem in povečanim tveganjem za nastanek albuminurije. Vedno več je tudi dokazov, da je kronično kajenje povezano s hitrejšim napredovanjem KLB pri bolnikih s sladkorno boleznijo, bolnikih z glomerulnimi boleznimi, hipertenzijsko nefrosklerozo in avtosomno dominantno policistično boleznijo ledvic. Čeprav mehanizmi še niso povsem pojasnjeni, domnevajo, da pride do tega zaradi kronično povečane aktivacije simpatičnega živčnega sistema, glomerulne kapilarne hipertenzije, okvare endotelijskih celic in neposredne tubulotoksičnosti. Opustitev kajenja je zato uvrščena v priporočila za preprečevanje diabetične in nediabetične KLB.

Alkohol in rekreacijske droge. Pomen uživanja alkohola kot dejavnika tveganja za nastanek KLB ostaja še vedno nejasen. Večina raziskav ni našla trdne povezanosti med uživanjem alkohola in KLB. Le v eni raziskavi so našli povezanost med velikim vnosom alkoholnih pijač (več kot 4 alkoholne pijače dnevno) in prevalentno KLB

kot tudi povečano tveganje za njen nastanek pri osebah s sicer normalno GF. Ugotovili so tudi povezanost z napredovanjem KLB pri hudih alkoholikih, ki so bili hkrati kadilci. Tveganje za nastanek KLB pri takšnih osebah se poveča za 5-krat.

O povezanosti rekreacijskih drog s KLB v literaturi ni veliko podatkov. V eni sami raziskavi so ugotovili povezanost med uporabo heroína, kokaina in drugih psihedeličnih drog ter povečanim tveganjem za nastanek KOL. Poleg že znane povezanosti med uživalci heroína in pojavom proteinurije in fokalne segmentne glomeruloskleroze (»heroínska« nefropatija) so pri njih ugotovili tudi drugačne ledvične nenormalnosti. Te povezanosti ne morejo zanesljivo potrditi, saj bi bile za njihov nastanek lahko krive tudi primese v heroínu; ledvične spremembe pri tej skupini lahko nastanejo tudi kot posledica virusne okužbe ali bakterijskega endokarditisa. Opisali so tudi nastanek sekundarne amiloidoze kot posledico dolgotrajne okužbe kože.

Pri uživalcih kokaina se lahko pojavi rabdomioliza. Kokain povzroča tudi vazokonstrikcijo žil, aktivacijo RAAS, oksidativni stres ter povečano nastajanje kolagena. V raziskavi 647 bolnikov s hipertenzijo so ugotovili povečano tveganje za blago KLB pri uživanju katerikoli droge (relativno tveganje (RR) 2,3 in še večje pri uživanju kokaina (RR 3,0) ali psihedeličnih drog (RR 3,9).

Analgetiki. Analgetična nefropatija, ki nastane kot posledica dolgotrajnega čezmernega uživanja kombiniranih analgetikov, zlasti tistih, ki vsebujejo fenacetin, je bila nekdanje zelo pogost razlog za KOL. V zadnjih dveh desetletjih se je incidenca te bolezni zelo zmanjšala, predvsem zaradi omejene in ponekod celo prepovedane uporabe fenacetina, še posebno v kombinaciji z drugimi sestavinami. V raziskavi Nurse Health Study, v katero je bilo vključenih 1.697 žensk, se je med uporabo acetaminofena (3000 mg) v 11-letnem obdobju povečalo tveganje za zmanjšanje GF z 30 ml/min/1,73 m² (HR 2,04, 95% interval zaupanja, IZ, 1,28–3,24). Večji odmerki aspirina ali nesteroidnih protirevmatikov pa niso bili povezani s takšnim tveganjem. V drugi raziskavi, v katero je bilo vključenih 4.494 moških

zdravnikov, občasno do zmerno jemanje aspirina ali nesteroidnih antirevmatikov ni bilo povezano s povečanim tveganjem za zmanjševanje GF v 14-letnem opazovalnem obdobju. Tudi v raziskavi NHANES obdobjno jemanje aspirina, acetaminofena ali ibuprofena ni bilo povezano s povečano prevalenco proteinurije ali zmanjšanjem GF.

Po drugi strani pa so v veliki raziskavi, v katero je bilo vključenih 19163 bolnikov z novoodkrito KLB, potrdili povečano tveganje za napredovanje KLB, ki je bilo odvisno od velikosti odmerkov aspirina ali acetaminofena. Povečano tveganje za napredovanje KLB so dokazali tudi za selektivne zaviralce ciklooksigenaze-2, in sicer za rofekoksib, ne pa za celekoksib.

Svinec. Kadar gre za nedvomno toksičnost svineca, čemur so izpostavljeni posamezniki v nekaterih poklicih, predvsem v industriji barvil in proizvodnji akumulatorjev, pride do nastanka kroničnega intersticijskega nefritisa, pogosto v povezavi z uričnim artritisom. Zaradi toksičnih učinkov svineca so prizadete v prvi vrsti proksimalne tubulne celice, ki degenerirajo in atrofirajo. Pri tem pride tudi do ishemičnih sprememb glomerulov, fibroze adventicije malih krvnih žil in brazgotinjenja v ledvični skorji. Poleg uričnega artritisa se pogosto pojavlja tudi arterijska hipertenzija.

Epidemiološke raziskave v zadnjem desetletju so pokazale, da so tudi majhna povečanja koncentracije svineca v krvi oseb v splošni populaciji lahko povezana z zmernim zmanjšanjem GF, hipertenzijo ali obojim. V eni od podraziskav kohorte NHANES so ugotovili, da je bilo ocenjevanje GF z uporabo formul z vključenim cistatinom C občutljivejše za odkrivanje zmanjšanja GF pri podvojitvi krvne koncentracije svineca kot enačbe z vključenim serumskim kreatininom. V švedski raziskavi bolnikov z incidentno KLB izpostavljenost svincu ni bila povezana z dokazljivim zmanjšanjem GF ali nastankom KLB.

Kadmij. Kronična izpostavljenost kadmiju povzroči posebno nefropatijo, kjer so prizadete predvsem proksimalne tubulne celice s pojavom tubulne proteinurije. Analiza kohorte 14.778 bol-

nikov v raziskavi NHANES je pokazala, da so bile povečane krvne koncentracije kadmija možne, neodvisen napovedni dejavnik tveganja za prevalenco albuminurije, zmanjšanja oGF ali obeh nenormalnosti skupaj, odvisno od koncentracije kadmija. Večje je bilo tveganje v višjih kvartilah krvne koncentracije kadmija. Ugotovili so tudi, da je največjo nevarnost za izpostavljenost kadmiju predstavljalo kajenje in hrana (školjke, drobovina, žitarice in zelenjava, predvsem koreninska, ki je bila izpostavljena onesnženju zemlje s fosfatnimi gnojili). K povečani izpostavljenosti naj bi pripomogli tudi industrijski izpusti v talilnicah in kurilnicah.

Starost je pomemben dovzetnostni dejavnik za KLB, ne pa tudi enako pomemben dejavnik njenega napredovanja.

Razlike v spolu so pomemben dejavnik za hitrost slabšanja ledvičnega delovanja v poteku KLB. Pri moških KLB hitreje napreduje zaradi večjega glomerulnega hemodinamskega stresa, večjega kaloričnega vnosa hrane, ki je bogatejša z beljakovinami, fosfatom in Na⁺.

Ključno ledvično zaščitno vlogo pri ženskah pripisujejo manjšemu glomerulnemu hemodinamskemu stresu, ugodnim interakcijam med estrogeni in delovanjem RAAS in zmanjšanju škodljivih učinkov NO zaradi povečane sinteze eNOS.

Vedenje o tem, kako genetske razlike, ki se izražajo s polimorfizmi posameznih genov, odgovornih za sintezo različnih mediatorjev, ki so vpleteni v procese ledvičnega brazgotinjenja, vplivajo na potek KLB, je še precej skromno. Najbolj preučen je polimorfizem gena ACE. Izkazalo se je, da je za prognozo in potek KLB neugoden polimorfizem D/D.

Prirojeno zmanjšanje števila nefronov je poleg dednih in rasnih dejavnikov verjetno najpomembnejši dejavnik povečane dovzetnosti za nastanek KLB.

Pridobljena izguba nefronov lahko v določenih okoliščinah predstavlja dejavnik povečane dovzetnosti za nastanek KLB, dejavnik začetka ali napredovanja KLB.

ALO predstavlja pomembno tveganje za nastanek poznejše KLB, je lahko povezana z napredovanjem KLB in celo s smrtjo.

Med spremenljivimi dejavniki tveganja za napredujočo KLB sta najpomembnejša arterijska

hipertenzija in proteinurija. Proteinurija je pomemben napovedni dejavnik ledvičnega tveganja v splošni populaciji, pri bolnikih s KLB pred začetkom zdravljenja in tudi po njem. Hitrejše napredovanje KLB je povezano s hudo debelostjo in zelo verjetno tudi s kajenjem. O vplivu hiperlipidemije na potek KLB pri človeku še ni prepričljivih dokazov.

Upočasnitev napredovanja KLB s statini je verjetno posledica njihovega pleiotropnega delovanja in ne neposredna posledica zmanjšanja holesterola.

Sečna kislina je verjetno pomembnejši dejavnik tveganja za nastanek in tudi napredovanje KLB kot to velja danes.

Kajenje je nedvomno povezano z vzdrževanjem in slabšanjem ledvične okvare pri KLB, zato je prenehanje kajenja pomemben ukrep pri zaustavljanju napredujoče KLB.

Dolgotrajna izpostavljenost svincu ali kadmiju kljub temu, da ne povzroči velikih sprememb v krvni koncentraciji teh dveh snovi, predstavlja nov dejavnik tveganja za nastanek KLB.

MEHANIZMI NAPREDOVANJA KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI

Izgubljanje nefronov pri različnih ledvičnih boleznih, ki prizadenejo ledvična telesca (glomerule), ledvične kanalčke (tubule), intersticij, ledvične žile ali najpogosteje kombinacijo naštetih ledvičnih struktur, sproži vrsto prilagoditvenih mehanizmov. Ti so sprva ugodni in zagotovijo izpolnjevanje primarne funkcije ledvic, to je zagotavljanje stalnosti prostornine zunajcelične tekočine in njene sestave. Osnovni hemodinamski mehanizem, ki zagotovi normalizacijo GF ob zmanjševanju števila delujočih nefronov, je povečanje filtracije posameznega nefrona, ki ga zagotavlja povečanje glomerulnega hidravličnega tlaka – glomerulna hipertenzija.

Pri podgani se po kirurški odstranitvi ene ledvice poveča delovanje druge ledvice, ki ga je mogoče dokazati že po treh dneh. V dveh do treh tednih doseže GF preostale ledvice 70–85 % GF obeh ledvic. Pri človeku so učinke izgube ene ledvice preučevali predvsem pri živih daro-

valcih ledvice. Z določanjem inulinskega očistka so ugotovili, da že 1 teden po darovalski nefrektomiji preostala zdrava ledvica doseže 65–70 % vrednosti GF, ki so jo prej določili pri dveh ledvicah. Metaanaliza, ki je zajela 48 raziskav z 2988 vključenimi darovalci ledvice živega dajalca, je pokazala, da se po enostranski nefrektomiji povprečna GF zmanjša za 17 ml/min. Povedano drugače, GF na posamezni nefron se po enostranski nefrektomiji pri človeku poveča za 30–40 %.

Če je obseg propada nefronov velik ali pa je bilo v bolezenskem procesu zajetih veliko glomerulni kapilar, se posledično sprožijo novi patogenetski mehanizmi. Posledice dodatnega propada nefronov se pokažejo kot presnovne ne-normalnosti, povezane z zmanjšanjem GF, kot huda proteinurija in na novo nastala sistemska arterijska hipertenzija.

Hemodinamski (mehanični stres) in nehemodinamski dejavniki (delovanje AII, aldosterona, TGF- β , drugih rastnih dejavnikov, hipertrofije posameznih delov nefrona ali spremenjene glomerulne prepustnosti za beljakovine) prizadenejo znotrajglomerulne in tudi zunajglomerulne celice, kar vodi v progresivno glomerulosklerozo, tubulointersticijsko fibrozo in žilno sklerozo. Podrobnejše prikazovanje teh procesov presega namembnost tega prispevka.

V tej fazi bolezni smo torej priča nastanku začaranega kroga, ko vsako dodatno zmanjšanje GF poveča proteinurijo, poveča krvni tlak in povzroči dodaten propad nefronov z dodatnim zmanjšanjem GF – začarani krog je sklenjen, potek KLB pa tako neustavljiv. Pri tej stopnji KLB je izhod vedno končna ledvična odpoved.

UPOČASNITEV NAPREDOVANJA LEDVIČNE BOLEZNI

Poznavanje dejavnikov, ki naravni potek KLB lahko spremenijo, je ključno za razumevanje sodobnega zdravljenja napredujoče ledvične bolezni. Verjetno ni treba posebno poudariti, da je treba najprej prepoznati za posamezno ledvično bolezen značilne škodljive dejavnike in vplivati nanje, npr. ukiniti škodljive analgetike pri anal-

getični nefropatiji ali razrešiti zaporo pri obstruktivni uropatiji. Če jo dovolj zgodaj prepoznamo in ustrezno zdravimo, lahko celo ustavimo ali pomembno upočasnimo napredujočo nefroskleroza v poteku maligne arterijske hipertenzije. Iz do sedaj povedanega je torej razumljivo, da je pomembno KLB zgodaj prepoznati in zgodaj ukrepati. Z ukrepi želimo preprečiti nadaljnje zmanjševanje GF, preprečiti škodljive procese, ki se ob tem sprožijo, in s tem upočasniti naravni potek KLB. Zpomniti si velja, da je velikost proteinurije pri tem ključni neodvisni napovedovalec hitrosti zmanjševanja GF.

Spremljanje napredovanja KLB

Napredujoča KLB je vedno posledica pomembnih strukturnih sprememb v ledvicah. Spremljanje napredovanja teh sprememb seveda ni mogoče, zato smo pozorni na nadomestne kazalnike strukturnih okvar, kjer sta pomembna predvsem pojav in spreminjanje proteinurije in spreminjanje GF. Pri večini KLB je pojav proteinurije prvi znak napredujoče bolezni. Izjemo predstavlja avtosomno dominantna policistična ledvična bolezen, kjer sta zmanjševanje GF ter nastanek in večanje arterijskega krvnega tlaka ključna kazalnika napredujoče bolezni.

Spremljanje proteinurije. Velikost proteinurije je najpomembnejši posamični napovedovalec zmanjševanja GF. V mnogih raziskavah (prelomni raziskavi na področju nediabetične KLB sta bili MDRD in REIN) so dokazali, da z uporabo zdravil, s katerimi zmanjšamo proteinurijo, upočasnimo zmanjševanje GF. To dosežemo ne samo z antihipertenzijskimi zdravili, temveč tudi s specifičnimi zdravili, ki jih uporabljamo npr. za zdravljenje glomerulne bolezni! Pri tem je pomembno vedeti, da se proteinurija običajno zmanjša že v prvih tednih po začetku zdravljenja in na ta način napove ugodnejši in počasnejši potek KLB. Rezidualna proteinurija ima še večjo napovedno vrednost kot zgodnje zmanjšanje proteinurije. Večja ko je rezidualna proteinurija, večja je verjetnost, da bo KLB hitro napredovala.

O načinu spremljanja proteinurije v literaturi še ni popolnega soglasja. Prevladuje mnenje, da je

ustrezna določitev razmerja proteini/kreatinin v enkratnem vzorcu seča (v drugem jutranjem vzorcu; če to ni mogoče, pa vedno ob podobnem času dneva zaradi primerljivosti izsledkov), saj je ta način enostaven in dovolj poveden. Tisti, ki zagovarjajo določanje proteinurije v 24-urnem seču, poudarjajo predvsem stabilnejšo vrednost v primerjavi z enkratnim vzorcem tudi v primerih, ko seč ni zbran v celoti (velika nihanja v izločanju beljakovin s sečem čez dan so značilna za bolnike z nefrotskim sindromom). Poleg tega naj bi bil 24-urni seč zelo primeren tudi za ocenjevanje dnevnega vnosa soli in izločene tekočine.

Pri nenefrotski proteinuriji je trenutno priporočilo, da je treba oceniti proteinurijo na 6 mesecev. Pri bolnikih z nefrotsko proteinurijo je potrebno spremljanje na 2–3 mesece.

Spremljanje GF. Serijsko določanje koncentracije serumskega kreatinina za spremljanje spremembe GF je v praksi najbolj razširjeno, čeprav je grobo in nezanesljivo, še posebno pri KLB stopnjen od 1 do 3. Dodatno omejujejo uporabnost še dejavniki, povezani s presnovo kreatinina, ki lahko vplivajo na njegovo serumsko koncentracijo, npr. mišična masa, uživanje beljakovin (glej poglavje Merjenje ledvičnega delovanja). Ocena GF s pomočjo enačb MDRD ali Cockcrofta in Gaulta je zanesljivejša. Za natančnejšo oceno GF je treba napraviti 24-urni očistek kreatinina ali s pomočjo nuklearnomedicinskih preiskav oceniti GF. Še vedno čakamo na trdnejše dokaze o zanesljivejši prednosti določanja cistatina C za ocenjevanje GF; pri zgodnjih stopnjah KLB in hitrih spremembah GF se je sicer že pokazal kot zanesljivejši in uporabnejši parameter. Pri indolentnem poteku KLB stopnje 3 zadošča spremljanje ledvičnega delovanja na 6–12 mesecev, pri stopnji 4 pa na 3–6 mesecev.

ZDRAVLJENJE NAPREDUJOČE KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI

Optimalnega zdravljenja napredujoče KLB še vedno ne poznamo, saj še vedno ne poznamo v celoti vseh procesov, ki so vpleteni v napredovanje KLB. Z odkrivanjem novih dejavnikov in s

prepoznavanjem njihovega pomena ter z uporabo izsledkov nekaterih prelomnih raziskav v zadnjih dveh desetletjih smo naše ukrepe v zadnjih letih zelo izboljšali.

Danes ni nobenega dvoma več, da sta povečanje krvnega tlaka in proteinurija ključna dejavnika, ki ju moramo zmanjšati, če želimo upočasniti in morda celo ustaviti KLB. Čeprav je še vedno odprtih veliko vprašanj, kot npr. kakšen naj bi bil ciljni krvni tlak, ki bi zagotavljal zaščito ledvic, ali kaj je pomembnejše, zmanjševanje krvnega tlaka ne glede na vrsto zdravil ali uporaba zdravil, ki istočasno zmanjšujejo tudi proteinurijo. Raziskave, ki bi na ta vprašanja zanesljiveje odgovorile, so zelo zahtevne in dolgotrajne in zaradi tega težko izvedljive.

Zdravljenje arterijske hipertenzije

Zmanjšanje previsokega krvnega tlaka je eden od ključnih elementov zdravljenja napredujoče KLB. Pri bolnikih s KLB lahko dosežemo zadovoljivo zmanjšanje krvnega tlaka z zdravili iz katerekoli skupine antihipertenzivov. Kljub temu so zdravila, ki delujejo na RAAS, zaradi dokazane največje ledvične zaščite (eksperimentalno na živalskih modelih pa tudi v številnih pomembnih raziskavah pri človeku) že vrsto let izbirna zdravila pri bolnikih s KLB.

Ciljni krvni tlak. Vrednosti ciljnega krvnega tlaka so se v zadnjem obdobju spremenila. Bolnik s KLB naj ne bi imel krvnega tlaka, večjega od 140/90 mmHg. V priporočilih, ki zadevajo obravnavanje KLB, je priporočeni ciljni krvni tlak:

- < 140/90 mmHg pri KLB stopenj 1 do 4 in proteinurijo, manjšo kot 0,5 g dnevno;
- ≤ 130/80 mmHg pri proteinuriji, večji kot 0,5 do 1,0 g dnevno.

Zaradi ugotovitev treh velikih raziskav v zadnjih letih (ONTARGET, ACCORD BP in PROGRESS) velja še posebna previdnost pri zmanjševanju krvnega tlaka pri bolnikih s sladkorno boleznijo in SZB ali vsaj dvema dejavnikoma tveganja za SZB. Pri tej skupini se krvnega tlaka zaradi pomembnega tveganja za usodni srčno-žilni dogodek, predvsem možgansko kap ne sme zmanjševati pod 130/80 mmHg.

Antihipertenzijsko zdravljenje. Pri bolnikih s KLB zmanjšanje krvnega tlaka prinese dvojno korist. Z zmanjšanjem krvnega tlaka želimo upočasniti napredujočo ledvično bolezen, hkrati pa zaradi vedno tesnejše povezanosti med KLB in prognozo spremljajoče srčno-žilne bolezni izbiramo zdravila, ki učinkovito pozitivno vplivajo na obe stanji.

Zaviralci ACE. O vlogi angiotenzina II kot ene izmed ključnih molekul, vpletene v mnoge procese (hemodinamske in nehemodinamske), povezane z napredujočo KLB, danes ne dvomi nihče. Preprečevanje njegovega nastajanja z uporabo zaviralcev ACE omogoča zmanjšanje sistemskega in glomerulnega krvnega tlaka, zmanjšanje proteinurije, zmanjšanje glomerulne hipertrofije in s preprečevanjem sinteze citokinov in rastnih dejavnikov tudi razvoj glomeruloskleroze in intersticijske fibroze. Zaradi pomembnega vpliva na proteinurijo in tudi drugih, od zmanjšanja krvnega tlaka neodvisnih učinkov, so zaviralci ACE pri zagotavljanju dolgoročne zaščite ledvic učinkovitejši od drugih antihipertenzijskih zdravil. Zaviralci ACE so zato še vedno izbirna zdravila pri bolnikih z napredujočo KLB. Čeprav se posamezni zaviralci ACE glede učinkovanja med seboj pomembneje ne razlikujejo, se postopno le poudarjajo nekatere razlike. Na pomenu pridobivajo predvsem dolgodelujoči zaviralci ACE, ki omogočajo enkrat dnevno odmerjanje in posredno pripomorejo k boljšemu sodelovanju bolnikov.

Eno od pomembnih vprašanj, ki si ga pogosto zastavljajo na strokovnih srečanjih je tudi, do katere stopnje KLB je še smiselna in predvsem varna uporaba zaviralcev ACE. Rezultati več raziskav potrjujejo, da imajo ta zdravila ledvično zaščitno vlogo tudi pri KLB 4. stopnje (GF 15–29 ml/min). Največ pomislov za uporabo pri napredujoči KLB se poraja zaradi nevarnosti dodatnega poslabšanja ledvičnega delovanja (preveliko ali prehitro zmanjšanje krvnega tlaka) ali nastanka življenjsko nevarne hiperkalemije, še posebno pri stanjih, kjer je prisotna hipovolemija oziroma dodatna hipoperfuzija ledvic, npr. pri novonastalem srčnem popuščanju, okužbah, še posebno tistih s povečano telesno temperaturo,

akutnih driskah, bruhanju, uporabi nefrotoksičnih zdravil (npr. nesteroidnih antirevmatikov). Še posebno so ogroženi starejši bolniki in bolniki s sladkorno boleznijo, predvsem tipa 2. Proti tem nevarnostim se je mogoče učinkovito boriti z dobro poučitvijo bolnika o teh nevarnostih in tudi o ukrepih v primeru pojava navedenih stanj (npr. začasna prekinitev zdravila in takojšen posvet z izbranim zdravnikom pri driski). Pomembno vlogo pri tem imajo tudi jasna priporočila glede diete z omejitvijo vnosa kalija, sočasna uporaba diuretikov zanke in sode bikarbone. Pomena skrbnega laboratorijskega spremljanja ledvičnega delovanja in serumskih koncentracij kalija verjetno ni treba posebno poudarjati. Pri predpisovanju teh zdravil vsekakor ne smemo pozabiti tudi na zaščitno vlogo pri srčno-žilnih boleznih, ki je izražena tudi pri bolnikih s KOL.

Zanimivo je tudi vprašanje, ali je uporaba zaviralcev ACE pri bolnikih s tveganjem za napredujočo ledvično bolezen upravičena, četudi imajo normalen krvni tlak in nimajo proteinurije ali pa je manjša od 0,5 g/dan. Raziskave kažejo, da je odgovor danes lahko pritrdilen in je njihova uporaba v teh primerih smiselna in tudi uspešna.

Antagonisti receptorjev angiotenzina II. Zdravila iz te skupine so v zadnjem desetletju izpolnila pričakovanja in so postala bolj ali manj enakovredna zaviralcem ACE, vsaj kar zadeva zaščitno vlogo ledvic pri diabetični, nekoliko manj prepričljivo pa tudi pri nediabetični KLB. Enakovredno kot zaviralci ACE zmanjšujejo krvni tlak in proteinurijo. Dokončno so se antagonisti receptorjev angiotenzina II v tej zaščitni vlogi uveljavili z objavo rezultatov treh prelomnih raziskav, predvsem kot pomembna zdravila v terciarni (losartan v raziskavi RENAAL in irbesartan v raziskavi IDNT) in sekundarni (irbesartan v raziskavi IRMA 2) preventivi KLB pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Zaradi načina delovanja postanejo antagonisti receptorjev angiotenzina II še posebno pomembni, kadar se pojavijo stranski učinki pri jemanju zaviralcev ACE (npr. kašelj, domnevno zaradi nastajanja bradikina; ACE je tudi kininaza) ali

če postanejo ti med dolgotrajno uporabo manj učinkoviti (»pobeg«, ki je posledica povečanega lokalnega tkivnega nastajanja angiotenzina II (AII) ali pretvarjanja angiotenzina I (AI) v AII po drugi encimski poti, npr. po himazni). Ker antagonisti receptorjev angiotenzina II preprečujejo delovanje AII le na receptorjih AT1, je prav mogoče, da so zaščitni učinki, ki so jih v nekaterih raziskavah prikazali kot neodvisne od zmanjšanja krvnega tlaka, povezani z nespremenjenimi učinki spodbujanja receptorjev AT2. Spodbujanje teh receptorjev povzroči vazodilatacijo; delovali naj bi tudi protiproliferacijsko. V vrsti manjših raziskav, v katerih so primerjali različne zaviralce ACE z različnimi antagonisti receptorjev angiotenzina II, niso potrdili pomembnejših razlik oziroma prednosti enih pred drugimi. Leta 2008 je bila objavljena velika, pomembna raziskava (ONTARGET), v kateri so neposredno primerjali zaviralec ACE (ramipril) in antagonist receptorjev angiotenzina II (telmisartan) in tudi učinke njune kombinacije v srčno-žilni zaščiti. V raziskavi, v katero je bilo vključenih 25.620 bolnikov z velikim srčno-žilnim tveganjem, so dokazali enak vpliv telmisartana v primerjavi z ramiprilom na pogostost sestavljenega primarnega izida (smrt zaradi srčno-žilnih vzrokov, pojav miokardnega infarkta, možganske kapi ali hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja). Kombinacija obeh zdravil je omogočila nekoliko pomembnejše zmanjšanje krvnega tlaka in tudi nekoliko pomembnejše zmanjšanje proteinurije. Nekoliko presenetljivo je bilo pomembnih več neugodnih renalnih učinkov (podvojitve serumske koncentracije kreatinina ali končne ledvične odpovedi in potrebe po dializi) v skupini s kombiniranim zdravljenjem. Eden od razlogov za te dogodke je bilo preveliko zmanjšanje krvnega tlaka s kombiniranim zdravljenjem, celo z nastankom sinkop. Zaradi nedoseženega učinka na srčno in ledvično zaščito in zaradi pojava hipotenzij in neusodne možganske kapi je bila predčasno prekinjena raziskava ALTITUDE, kjer so pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 s SŽB ali ledvično boleznijo prej imenovane cilje dosegli s kombinacijo neposrednega zaviralca renina aliskirena in antagonista receptorjev angiotenzina II ali zavi-

ralca ACE. Zaradi rezultatov teh dveh raziskav so v mnogih najsodobnejših priporočilih dobesedno prepovedali uporabo kombinacije zaviralca ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo.

Ker je delovanje antagonistov receptorjev angiotenzina II podobno delovanju zaviralcev ACE, je pri njihovi uporabi pri bolnikih z napredovalo KLB potrebna previdnost zaradi zgoraj navedenih razlogov. Enako velja tudi za kombinacijo zdravil iz teh dveh skupin.

Kalcijevi antagonisti. Kalcijevi antagonisti so vsekakor zelo dobra in učinkovita antihipertenzijska zdravila tudi pri bolnikih s KLB. Zgodnejše raziskave so celo potrjevale njihovo zaščitno vlogo pri napredujoči ledvični bolezni (ki naj bi bila predvsem povezana z zmanjšanjem sistemskega krvnega tlaka). Novejše raziskave so to zaščitno vlogo ovrgle (MARVAL, REIN-2, IDNT, AASK, BENEDICT).

Vemo, da med posameznimi kalcijevimi antagonisti glede ledvične zaščite obstajajo pomembne razlike. Kalcijevi antagonisti iz nedihidropiridinske skupine (verapamil, diltiazem) zmanjšujejo proteinurijo. V nekaterih raziskavah so jo zmanjšali za 30 %. Kalcijevi antagonisti iz dihidropiridinske skupine (nifedipin, amlodipin, lacidipil, felodipin, itd.) naj bi proteinurijo celo povečevali, je ne spreminjali ali zmanjševali (amlodipin, nitrendipin). Pomembna razlika obstaja tudi pri učinkovanju na ledvično avtoregulacijo. Nifedipin in druga zdravila iz te skupine povzročajo vazodilatacijo aferentne arteriole in omogočajo prenos sistemskega krvnega tlaka na ledvična telesca. Povečanje glomerulne hipertenzije naj bi izničilo pozitivne zaščitne učinke na ledvice, kot je npr. upočasnjevanje nastajanja glomerulne hipertrofije. Uporaba teh zdravil pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in začetno ledvično boleznijo zaradi tega ni zaželena. Razlike so ugotovili tudi v selektivni prepustnosti glomerulne membrane. Kalcijevi antagonisti iz nedihidropiridinske skupine jo zmanjšujejo. Učinkovanje kalcijevih antagonistov je zelo povezano s stanjem soli v telesu. Čezmeren vnos soli lahko njihove učinke na krvni tlak pomembno zmanjša.

Kalcijevi antagonisti so vsekakor zdravila, ki imajo tudi pri zdravljenju bolnikov s KLB pomembno mesto. Če nam krvni tlak uspe zmanjšati z drugimi, za ledvice bolj zaščitnimi zdravili, se jim pri bolnikih s KLB izogibamo. Če uporaba zaviralcev ACE ali antagonistov receptorjev angiotenzina II zaradi stranskih učinkov ali drugih razlogov ni mogoča, dajemo prednost nedihidropiridinskim kalcijevim antagonistom. Vsekakor pa so to pomembna dodatna zdravila pri odpornejši arterijski hipertenziji. Takrat lahko z zadostnim zmanjšanjem krvnega tlaka delujejo na ledvice tudi zaščitno.

Blokatorji beta receptorjev. Prav presenetljivo je, da je o uporabi blokatorjev beta receptorjev (BB) pri bolnikih s KLB relativno malo podatkov. Po eni strani preseneča dejstvo, da so se ta zdravila izkazala kot ena izmed pomembnejših pri zmanjševanju umrljivosti pri različnih srčno-žilnih boleznih, katerih prevalenca je pri bolnikih s KLB velika. Po drugi strani pa tudi vemo, da je pri bolnikih s KLB dokazljivo povečana simpatična aktivnost, kjer bi bila uporaba BB najverjetneje koristna.

Pomembnejših eksperimentalnih podatkov o morebitnem zaščitnem delovanju BB na ledvice ni. Prav tako malo je kliničnih raziskav, ki bi se pozitivno opredelile do njihovega zaščitnega ledvičnega delovanja. V teh raziskavah so BB praviloma uvrščeni v t.i. »konvencionalno« zdravljenje, ki se je v ključnih, prelomnih raziskavah izkazalo slabše kot primerjalna zdravila z delovanjem na RAAS (zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II). Redke raziskave, ki so dokazale, da so bili BB enakovredni zaviralcem ACE pri upočasnitvi slabšanja ledvičnega delovanja pri diabetični in tudi nediabetični KLB, pa dopuščajo zaključek, da so BB s svojimi pozitivnimi učinki na krvni tlak in tudi srčno delovanje pri bolnikih s KLB koristna zdravila.

Diuretiki. Tako kot so diuretiki domala nepogrešljivi pri zdravljenju primarne arterijske hipertenzije, so tudi pri bolnikih s KLB pomembni za učinkovito zmanjševanje krvnega tlaka. Kljub tako široki uporabi je v literaturi zelo malo prepričljivih podatkov o njihovi vlogi pri dolgoročni zaščiti ledvic.

V mnogih raziskavah so med uporabo zdravil z delovanjem na RAAS dokazali, da se pri delu bolnikov koncentracija aldosterona sčasoma povrne na normalne vrednosti. Ta aldosteronski preboj (angl. »aldosterone break-through«) postaja še toliko pomembnejši, ker so tudi ugotovili, da je aldosteron neodvisno od RAAS vpleten v napredovanje KLB. Vedno več je eksperimentalnih dokazov o delovanju aldosterona na endotelijske celice in njegovo sodelovanje pri fibrotičnih procesih (ledvice, žile, srce). Zato postaja preprečevanje teh učinkov vedno aktualnejše. Z uporabo antagonistov aldosterona (neselektivnega aldaktona ali selektivnega eplerenona) v primerjavi z drugimi zdravili so dokazali podobno učinkovitost na zmanjšanje krvnega tlaka kot npr. z uporabo amlodipina ali enalapрила in večji učinek na zmanjšanje proteinurije. Povečan učinek na proteinurijo so dokazali tudi v raziskavah, kjer so antagonist aldaktona dodali drugim zdravilom z delovanjem na RAAS.

Čeprav še pogrešamo rezultate večje raziskave, ki bi bolj osvetlila pomen uporabe antagonistov aldosterona pri bolnikih z napredujočo KLB, so sedanje ugotovitve dovolj prepričljive, da je dodatek tega zdravila upravičen pri tistih bolnikih, kjer nam s kombinacijo drugih zdravil (ki delujejo na RAAS) in diuretika v štirih do šestih mesecih ne uspe zmanjšati proteinurije, še posebno pri bolnikih, pri katerih dokažemo normalno plazemsko koncentracijo aldosterona.

Zmanjševanje proteinurije

Proteinurijo lahko zmanjšamo z dietnimi ukrepi, z zdravili ali s kombiniranim zdravljenjem. Z zdravili lahko proteinurijo zmanjšujemo vzročno, npr. s specifičnim zdravljenjem (kortikosteroidi) pri bolnikih z glomerulonefritisom z minimalnimi glomerulnimi spremembami. Pri bolnikih s fokalno segmentno glomerulosklerozo ali membransko nefropatijo samo specifično zdravljenje velikokrat ne zadostuje, zato je potrebno kombinirano vzročno in simptomatsko zdravljenje. Pri glomerulnih boleznih smo v začetku s specifičnim zdravljenjem lahko uspešni. Ko bolezen kljub takemu zdravljenju preide v

kronično fazo z elementi napredujoče bolezni, postane ključno simptomatsko zdravljenje.

Pri mnogih proteinuričnih bolnikih specifičnega zdravljenja ni na voljo ali so potencialni uspehi takšnega zdravljenja slabi. Takrat postanejo pomembni simptomatski ukrepi za zmanjšanje proteinurije.

Spoznali smo že, da zaviralci ACE zmanjšujejo proteinurijo z zmanjševanjem sistemskega in znotrajglomerulnega krvnega tlaka ter s spreminjanjem selektivne prepustnosti glomerulne membrane za beljakovine. Zmanjševanje proteinurije se pokaže pozneje kot hemodinamski učinki. Tak učinek imajo zaviralci ACE pri katerikoli KLB. Učinek je večji, čim večja je izhodna proteinurija.

Mehanizmi zmanjševanja proteinurije pri uporabi antagonistov receptorjev angiotenzina II in tudi neposrednega zaviralca renina, aliskirena so podobni kot pri uporabi zaviralcev ACE. Še večje učinke na zmanjšanje proteinurije dosežemo, če zdravila iz obeh skupin kombiniramo. Zaradi prej navedenih razlogov moramo takšno kombinacijo uporabljati po temeljiti presoji in pri res izbranih bolnikih, pri katerih nam z maksimalnimi ukrepi ni uspelo zmanjšati proteinurije pod kritično vrednost (1 g/dan) in kjer to predstavlja tveganje za napredovanje KLB, npr. pri nefropatiji IgA. Tega zaenkrat ne smemo delati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično ledvično boleznijo ali tudi brez nje.

Pri bolj napredovalih stopnjah KLB tako velikih odmerkov kombiniranih zdravil ne moremo uporabiti. Takrat si pomagamo s kombinacijo drugih zdravil, ki delujejo antiproteinurično, kot so npr. nedihidropiridinski kalcijevi antagonisti ali antagonisti aldosterona.

Proteinurijo lahko zmanjšamo tudi z uporabo nesteroidnih antirevmatikov, vendar so ti pri bolnikih s KLB za to povsem neprimerni.

Drugi farmakološki in nefarmakološki ukrepi

Zmanjšanje soli v prehrani. Hrana, bogata s soljo (200 mmol Na⁺ dnevno ali 4,6 g Na⁺ dnevno ali 11,7 g NaCl dnevno), lahko povsem iz-

niči pozitivne učinke antihipertenzijskih zdravil na zmanjševanje proteinurije. Delno je to tudi posledica povečane lokalne tkivne aktivacije RA-AS (srce, ledvice), ki sproži nastajanje miokardne ali ledvične fibroze. Zaradi tega je največji dovoljeni odmerek soli v hrani 4–6 g na dan. Vnos soli spremljamo z občasnim določanjem Na^+ v 24-urnem seču. Sprejemljiva količina Na^+ je 80–120 mmol v 24-urnem seču. To je še posebno pomembno pri tistih bolnikih, pri katerih ne dosegamo ciljnega krvnega tlaka ali zmanjšanje proteinurije ni zadostno. Pri sodelujočih bolnikih zadostuje preverjanje na 4–6 mesecev, pri drugih pa bi bilo potrebno na 2–3 mesece.

Malobeljakovinska dieta. Dokazano je, da lahko pri mnogih bolnikih s proteinurično obliko KLB (proteinurija večja kot 1,0 g dnevno) z omejitvijo beljakovin v prehrani na 0,6–0,8 g/kg telesne teže/dan upočasnimo zmanjševanje GF. Pri omejevanju beljakovin pod 0,6 g/kg telesne teže/dan je smiselna in tudi potrebna vključitev dietetika zaradi preprečevanja podhranjenosti. Pri dieti z zelo veliko omejitvijo beljakovin (manj kot 0,4 g/kg telesne teže/dan) je treba dodajati ketoanaloge ter zagotoviti dovolj velik vnos kalorij (30 kcal/kg/dan). Nevarnost podhranjenosti je velika, zato v vsakdanji praksi tega ne izvajamo.

Malobeljakovinska dieta preprečuje tudi nastanek proteinurije, zato je smiselna celo pri tistih, pri katerih je izhodna proteinurija v območju bolezenske albuminurije.

Za spremljanje vnosa beljakovin s hrano si pomagamo z določanjem koncentracije sečnine v 24-urnem seču. Vrednost sečnine 8 g dnevno v 24-urnem seču ustreza vsebnosti 50 g beljakovin v prehrani, kar je tudi ciljna vrednost pri 70 kg težkem človeku. Pri nesodelujočem bolniku ali pri tistih, kjer z učinki na proteinurijo nismo zadovoljni, so potrebna preverjanja na 2–3 mesece; pri sodelujočih bolnikih na 4–6 mesecev.

Zmanjšanje čezmerne telesne teže. Zmerna debelost (indeks telesne mase (ITM) 30–34,9 kg/m²), še posebno pa huda debelost (ITM > 35 kg/m²) je že sama po sebi povezana s povečanim tveganjem za nastanek proteinurije in napredujočo KLB. V prospektivni raziskavi, v

katero so bili vključeni zmerno debeli bolniki s proteinurijo, je bilo zmanjšanje telesne teže za 4 % v 5 mesecih povezano z zmanjšanjem proteinurije za 31 %.

Prenehanje kajenja. Čeprav nimamo dokazov o povezanosti kajenja z napredujočo KLB, pridobljenih s prospektivno dolgoročno randomizirano raziskavo, so podatki, pridobljeni v epidemioloških raziskavah, dovolj trdni in prepričljivi, da je opustitev kajenja zapisana v vseh sodobnih priporočilih, ki zadevajo obravnavanje KLB.

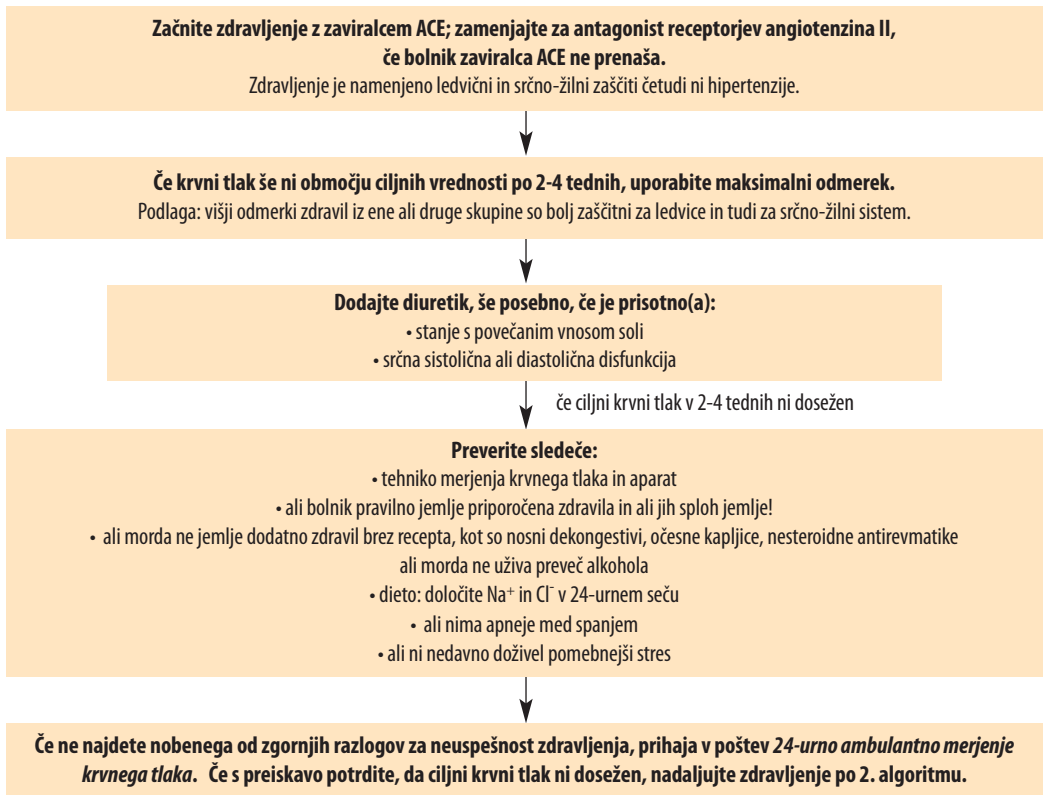
Zdravljenje hiperlipidemije. Podobno kot velja za povezanost med kajenjem in napredujočo KLB, velja tudi za pomen zniževanja serumskih lipidov. Ugotovili smo že, da statini na ledvice delujejo zaščitno. Zaradi dokazanih ugodnih učinkov znižanja lipidov s statini na srčno-žilni sistem, verjetnih zaščitnih učinkov statinov na ledvice in tesne povezanosti med povečanim srčno-žilnim tveganjem pri sočasni KLB je uporaba statinov pri zdravljenju bolnikov z napredujočo KLB povsem umestna. Zaradi nevarnosti nastanka rhabdmiolize, še posebno pri napredovalih stopnjah KLB, je treba skrbno spremljati pojav simptomov in pogosteje določati biokemične parametre okvare skeletne mišice predvsem v prvih tednih po začetku zdravljenja.

Zdravljenje ledvične anemije. Čeprav se v literaturi pojavljajo podatki, da je huda anemija pri ljudeh lahko povezana s hitrejšim napredovanjem KLB (v eksperimentalnih pogojih je anemija zaradi ugodnejše hemodinamike celo zaščitna, kar zadeva napredovanje KLB), so zadnje raziskave (CHOIR, CREATE) takšne trditve postavile na trhlje temelje. Ne glede na to je treba ledvično anemijo zdraviti, za kar veljajo sodobne smernice obravnavanja tega problema (glej poglavje Zdravljenje anemije pri kronični ledvični bolezni).

Velikost proteinurije je najpovednejši posamični napovedovalec zmanjševanja GF.

Spremljanje proteinurije in GF je ključno za spremljanje napredujoče KLB.

Zdravila, ki delujejo na RAAS (zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II), sama ali v kombinaciji z diuretikom so še vedno prva



Okrajšave: ACE - angiotenzinska konvertaza

Slika 2. Začetno antihipertenzijsko zdravljenje kronične ledvične bolezni (KLB) - algoritem 1.

izbira pri antihipertenzijskem zdravljenju napredujoče KLB.

Kombinacije zaviralca ACE in antagonist receptorjev angiotenzina II kljub aditivnemu učinku na zmanjšanje proteinurije zaradi povečanega srčno-žilnega in tudi ledvičnega tveganja pri bolnikih s sladkorno boleznijo ne uporabljamo.

Cilj antihipertenzijskega zdravljenja pri napredujoči KLB je zmanjšanje krvnega tlaka pod 140/90 mmHg in proteinurije na manj kot 0,5 g/dan.

Pri dolgotrajni uporabi zaviralcev ACE moramo biti pozorni na nastanek aldosteronskega pobega. V teh primerih je pri stabilni in normalni serumski koncentraciji kalija smiselno dodatek antagonist aldaktona.

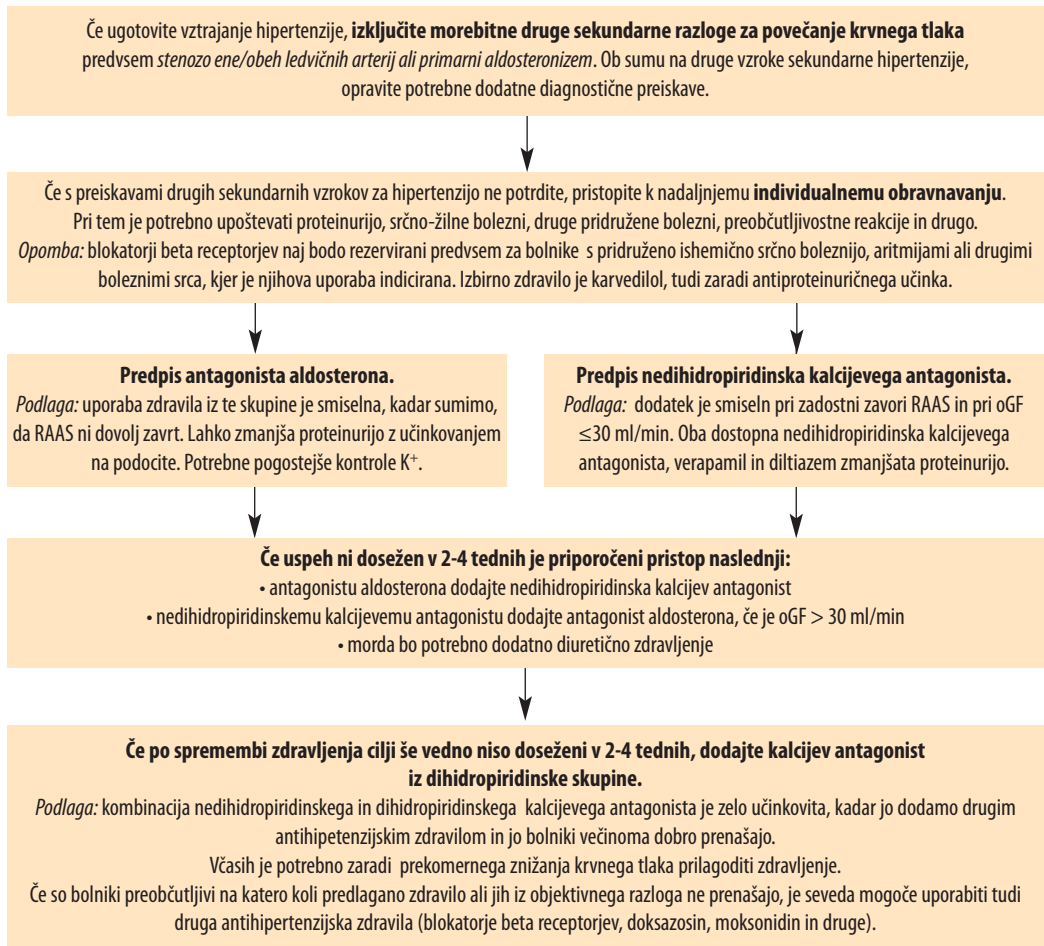
Kalcijevim antagonistom se pri začetnem antihipertenzijskem zdravljenju izogibamo. Kadar ne dosežemo ciljnega krvnega tlaka, so

zdravila iz te skupine pomembna kot dodatek zaviralcem ACE, antagonistom receptorjev angiotenzina II in diuretikom. Nedihidropiridinska kalcijeva antagonist (verapamil in diltiazem) zmanjšujeta proteinurijo.

Sprememba življenjskega sloga (zmanjšanje vsebnosti soli in beljakovin v prehrani, zmanjšanje telesne teže pri debelih, opustitev kajenja, redna telesna dejavnost) ter zniževanje lipidov s statini so pomemben del zdravljenja napredujoče KLB.

PRIPOROČILA

Današnje razumevanje napredujoče nediabetične KLB predstavlja izhodišča za priporočila, ki so strnjena v dva stopenjska algoritma (slika 2 in slika 3), v katerih je zajeto predvsem zdravljenje povečanega krvnega tlaka. V veliki meri sta povzeta



Okrajšave: RAAS - renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, oGF - ocena glomerulne filtracije

Slika 3. Priporočeno zdravljenje, če s 1. algoritmom ne uspete doseči ciljnega krvnega tlaka- algoritem 2.

po avtorjih poglavja o zdravljenju napredujoče KLB v četrti izdaji knjige »Comprehensive clinical nephrology«. Algoritma sledita z dokazi podprtih ugotovitvam in sta skladna tudi z našim pristopom. Veljata za katerokoli KLB, pri kateri ugotovimo elemente napredujoče bolezni. Pred tem je seveda treba izključiti morebitno renovaskularno ali celo pospešeno maligno arterijsko hipertenzijo. Ukrepanje po predlaganem algoritmu ne velja za bolnike z aktivno ishemično srčno boleznijo ali za bolnike s srčnim popuščanjem.

Namen zdravljenja je doseči ciljni krvni tlak, ki naj bi bil pod 140/90 mmHg pri bolnikih s proteinurijo manj kot 0,5 g dnevno in do 130/80

mmHg, če je proteinurija večja od 0,5 g dnevno. Sistoličnega krvnega tlaka naj ne bi zmanjševali na manj kot 120 mmHg.

Za spremljanje uspešnosti antihipertenzijskega zdravljenja priporočamo samomeritve, ki jih bolnik opravi doma v sedečem položaju na zgornji okončini z večjo izmerjeno vrednostjo krvnega tlaka. Bolnikom svetujemo, da si izmerjene vrednosti zapisujejo in zapise prinašajo na kontrolne preglede. Pri uvajanju zdravljenja naj bi bile samokontrole pogostejše, celo večkrat v enem dnevu. Pri doseženem ciljnem krvnem tlaku zadostujejo enkratredenske ali celo redkeje meritve.

Drugi pomembni cilj je zmanjšati proteinurijo na manj kot 0,5 g na dan ali vsaj pod 1 g na dan. Izbor zdravil, s katerimi vplivamo tako na krvni tlak kot na zmanjševanje proteinurije, je logična posledica sodobnega razumevanja naravnega poteka KLB.

Poleg antihipertenzijskih zdravil so pomembni tudi drugi ukrepi. Sprememba življenjskega sloga (zmanjšanje vnosa soli in beljakovin s prehrano, zmanjšanje telesne teže, opustitev kajenja, stalna telesna dejavnost) je ključni element nefarmakološkega zdravljenja bolnikov s KLB. Izmed drugih farmakoloških ukrepov je smisel-

na in potrebna uporaba statinov ali fibratov (ne toliko za preprečevanje napredovanja KLB ali zmanjšanje proteinurije, ampak zaradi povečane srčno-žilne ogroženosti). Zaradi podobnih razlogov je pomembno tudi zdravljenje anemije z uporabo enega od epoetinov. Pri mnogih bolnikih je potrebno tudi urejanje presnove kalcija in fosfata ter popravljanje presnovne acidoze.

Na koncu sta prikazana še predloga obeh terapevtskih algoritmov. V algoritmihi ni posebno navedeno sočasno nefarmakološko zdravljenje, ki je obvezno pri vseh bolnikih s KLB.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Agarwal R. Blood pressure goal in chronic kidney disease: what is the evidence? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 229–32.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–92.
- Bombardieri AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nature Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 486–92.
- Brown C, Haddad N, Hebert LA. Retarding progression of kidney disease. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. 4th ed. St. Louis: Saunders, Elsevier; 2010. p. 919–34.
- Cornelis T, Odutayo A, Keunen J et al. The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin Nephrol* 2011; 31: 4–14.
- deZeeuw D, Agarwal R, AMDahl M et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1543–51.
- Fassett RG, Venuthurupalli SK, Gobe GC et al. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int* 2011; 80: 806–21.
- Fouque D, Aparicio M. Eleven reasons to control the protein intake of patients with chronic kidney disease. *Nature Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 383–92.
- Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes in both general and high-risk populations. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79: 1341–52.
- Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1388–93.
- Gutierrez OM. Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease: updating the »trade-off« hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1710–6.
- Hallan SI, Orth SR. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure. *Kidney Int* 2011; 80: 516–23.
- Hsu CY, Chertow GM, McCulloch CE et al. Nonrecovery of kidney function and death after acute on chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 891–8.
- Isakova T, Xie H, Yang W et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011; 305: 2432–9.
- Jafar TH, Schmid CH, Stark PC et al. The rate of progression of renal disease may not be slower in women compared with men: a patient-level meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2047–53.
- Jalal DI, Chonchol M, Targher G. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis* 2012; 61: 134–46.
- KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1–150.
- Krane V, Wanner C. Statins, inflammation and kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 385–97.
- Kuo HW, Tsai SS, Tiao MM et al. Analgesic use and the risk for progression of chronic kidney disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 745–51.

- 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: 661–71.
- Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 898–910.
- Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2013; 185: 949–57.
- Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E et al. Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 1156–64.
- Ritz E, Koleganova N, Piecha G. Is there an obesity-metabolic syndrome related glomerulopathy? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 44–9.
- Rüster C, Wolf G. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in obesity-related renal diseases. *Sem Nephrol* 2013; 33: 44–53.
- Taal MW, Brenner BM. Adaptation to nephron loss. In Brenner BM, ed. *Brenner and Rector's the kidney*. 9th ed. Philadelphia: Saunders, 2012. p. 1918–71.
- Tumer JM, Bauer C, Abramowitz MK, et al. Treatment of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 81: 351–61.
- Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011; 154: 541–8.
- Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM. Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension* 2006; 47: 502–8.
- Wald R, Quinn RR, Luo J et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 2009; 302: 1179–85.



ANEMIJA PRI KRONIČNI LEDVIČNI BOLEZNI

Jakob Gubenšek

Zakaj nastane anemija pri kronični ledvični bolezni (KLB) in kdaj se pojavi?

Katere preiskave se priporočajo v diagnostiki?

Kdaj začnemo zdravljenje z epoetini?

Kakšne so ciljne vrednosti parametrov zaloga železa med/pred zdravljenjem?

Kakšne so ciljne vrednosti hemoglobina in kako pogosto spremljamo hemogram med zdravljenjem?

Ali imajo epoetini stranske učinke oziroma s kakšnimi tveganji je povezano zdravljenje?

OPREDELITEV ANEMIJE

Anemija je sopojav kronične ledvične bolezni (KLB). Definiramo jo kot vrednost hemoglobina (Hb) < 130 g/l za moške in < 120 g/l za ženske. Lahko se pojavi že pri 3. stopnji KLB pri glomerulni filtraciji (GF) < 60 ml/min/1,73 m², pogostejša in izrazitejša pa postane pri 4. stopnji KLB (GF < 30 ml/min/1,73 m²). Anemija pri KLB je hipoproliferativna, normocitna, normokromna in se z napredovanjem ledvične bolezni stopnjuje (slika 1). Nekoliko bolj je izražena pri bolnikih z diabetično ledvično boleznijo, manj pa pri bolnikih z avtosomno dominantno policistično boleznijo ledvic. Ko bolniki dosežejo končno odpoved ledvic in potrebo po nadomestnem zdravljenju, je anemija prisotna pri skoraj vseh bolnikih in kar okrog 90 % dializnih bolnikov prejema epoetine.

Vzroki za anemijo

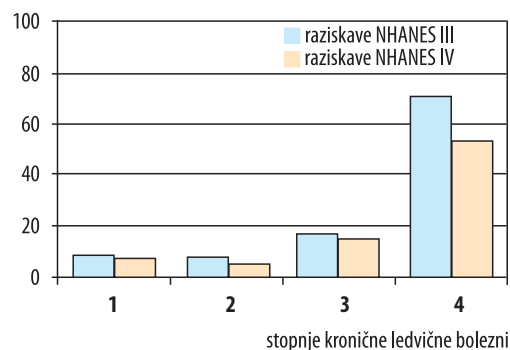
Glavni vzrok za anemijo pri bolniku s KLB je pomanjkanje hormona eritropoetina, ki nastaja v peritubulnem intersticiju ledvične skorje pod vplivom hipoksemije. Eritropoetin deluje kot rastni dejavnik na določene predstopnje eritrocitov v kostnem mozgu, kjer zavira njihovo apoptozo. Dodatno k anemiji prispevajo skrajšana življenjska doba eritrocitov, hemoliza in izgube v zunajtelesnem krvnem obtoku pri hemodializi, uremija (npr. ob slabo učinkoviti dializi) in drugi zapleti KLB, kot so izrazit sekundarni hi-

perparatiroidizem, morebitna podhranjenost ali kronično vnetje.

Posledice nezdravljene anemije

Anemija ima negativne posledice na kakovost življenja in srčno-žilni sistem in verjetno prispeva k povečani umrljivosti bolnikov s KLB. Poleg vpliva na fizično zmogljivost in kognitivne funkcije povzroča tudi volumsko obremenitev srca s posledično hipertrofijo in poznejšo dilatacijo levega prekata. Hipertrofija levega prekata je zelo pogosta pri bolnikih s KLB in je povezana z večjo srčno-žilno obolevnostjo, ki je glavni vzrok smrtnosti pri bolnikih s KLB. Vemo, da popra-

prevalenca anemije (%)



Slika 1. Pogostost anemije (Hb < 130 g/l za moške oz. < 120 g/l za ženske) glede na stopnjo kronične ledvične bolezni (KLB) v dveh velikih raziskavah (NHANES III in IV), ki pa nista vključevali bolnikov na dializi (5. stopnja KLB).

va anemije lahko zmanjša hipertrofijo levega prekata, raziskave so pokazale tudi povezavo med višjimi vrednostmi Hb in boljšim preživetjem, vendar pa ni prospektivnih študij, ki bi dokazovale izboljšanje preživetja ob zdravljenju anemije.

Glavni vzrok za anemijo je pomanjkanje endogenega eritropoetina. Pomembna anemija se običajno pojavi pri 4. stopnji KLB in se s slabšanjem ledvičnega delovanja stopnjuje. Anemija ima negativne posledice na kakovost življenja in srčno-žilni sistem in verjetno prispeva k povečani umrljivosti bolnikov s KLB.

DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA

Pri bolniku s KLB ne smemo vsake anemije vedno pripisati le ledvični bolezni, saj je lahko anemija delno ali v celoti posledica drugih vzrokov, ki jih moramo predhodno izključiti, saj je diagnoza ledvične anemije ob KLB postavljena »z izključitvijo« drugih vzrokov. Na druge vzroke za anemijo pomislimo, kadar je stopnja anemije nesorazmerna stopnji KLB, kadar anemija ni normocitna in normokromna ter ob spremembah v številu levkocitov ali trombocitov. Pri vsakem bolniku s KLB z ugotovljeno anemijo je zato treba opraviti preiskave za opredelitev anemije (tabela 1). Kot osnovne preiskave zadnje smernice KDIGO (angl.: Kidney Disease: Improving Global Outcomes) iz leta 2012 priporočajo določitev:

- celotne krvne slike,
- števila retikulocitov,
- nivoja feritina,
- zasičenost transferina (angl.: transferrin saturation – TSAT): izračuna se kot serumska koncentracija železa/TIBC (angl.: total iron binding capacity),
- nivoja B12 in
- nivoja folatov v krvi.

Glede na klinično sliko in starost bolnika se pogosto odločimo tudi za dodatne preiskave, npr. CRP za izključitev akutnega ali kroničnega vnetja, proteinogram seruma za izključitev plazmocitoma, določitev ščitničnih hormonov, ipd. Pri

anemiji zaradi ledvične bolezni so običajno vsi izvidi preiskav v mejah normale. Ob mikrocitozi pomislimo na pomanjkanje železa, ki ga potrdimo z zmanjšano serumsko koncentracijo feritina, in iščemo vzrok kroničnim izgubam krvi (pregled blata na kri in po potrebi endoskopska diagnostika prebavil). Ob makrocitozi pomislimo na pomanjkanje B12 ali folata, kar potrdimo z laboratorijskim izvidom, ali alkoholno jetrno okvaro. Ob nenormalnostih v številu levkocitov ali trombocitov pomislimo na hematološke bolezni in bolnika napotimo k hematologu. Retikulocitoza govori za nedavno krvavitev ali hemolizo, kar opredelimo z ustreznimi preiskavami.

Ko izključimo ali odpravimo druge razloge za anemijo in pri bolniku s KLB pomembna anemija še vedno vztraja, razmislimo o uvedbi zdravljenja z rekombinantnimi epoetini. Opredelitev anemije in začetek zdravljenja z epoetini sta v

Tabela 1. Priporočene osnove in nekatere dodatne preiskave za opredelitev anemije in njihov pomen.

osnovne preiskave	pomen
celotna krvna slika (hemogram)	opredelitev anemije znaki za krvno bolezen
število retikulocitov	izgube krvi (krvavitev, hemoliza) odpoved kostnega mozga
serumska koncentracija feritina zasičenost transferina	izključitev absolutnega ali funkcionalnega pomanjkanja železa
serumska koncentracija B12 serumska koncentracija folatov	izključitev pomanjkanja B12 in folatov
nekatere dodatne preiskave	pomen
C-reaktivni protein	izključitev akutnega ali kroničnega vnetja
proteinogram seruma	izključitev plazmocitoma
blato na kri	izključitev prikrite ali kronične krvavitve v prebavila
ščitnični hormoni	izključitev hipotiroze

domeni nefrologa, nadaljnje predpisovanje in prilagajanje odmerkov pa tudi v domeni osebnega zdravnika.

Vsake anemije pri bolniku s KLB ne smemo vedno pripisati le ledvični bolezni. Zadnje smernice za opredelitev anemije priporočajo določitev celotne krvne slike, števila retikulkocitov, feritina, zasičenosti transferina, nivoja B12 in folatov.

ZALOGE ŽELEZA

Za uspešno zdravljenje anemije z epoetini so potrebne ustrezne zaloge železa v telesu. Zaloge železa in njegovo razpoložljivost za eritropoezo lahko ocenjujemo z različnimi laboratorijskimi kazalniki. Kriteriji za absolutno pomanjkanje železa v telesu se pri bolnikih s KLB nekoliko razlikujejo od tistih v splošni populaciji, poznamo pa tudi stanje funkcionalnega pomanjkanja železa (tabela 2).

Serumska koncentracija feritina je osnovno merilo zalog železa v telesu; o absolutnem pomanjkanju pri normalni populaciji govorimo pri koncentraciji < 15 ng/ml in pri ledvičnih bolnikih z anemijo pri < 100 ng/ml. Tudi pri zadostni serumski koncentraciji feritina lahko pride do pomanjkljive razpoložljivosti železa za eritropoezo, t.j. do funkcionalnega pomanjkanja železa, ki ga označujejo zmanjšana TSAT < 20 %, povečan delež hipokromnih eritrocitov > 10% in zmanjšana vsebnost Hb v retikulocitih (CHr) < 30 pg. Posebno zadnja dva parametra neposredno kažeta na razpoložljivost železa za eritropoezo. Pri funkcionalnem pomanjkanju železa je treba izključiti kronično vnetje.

Zdravljenje z železom

Pred uvedbo epoetinov tako pri bolnikih z absolutnim kot tudi s funkcionalnim pomanjkanjem železa dodatno zapolnimo zaloge železa. Že z dodajanjem železa lahko popravimo anemijo, poleg tega se ob stimulaciji z epoetini potrebe po železu hitro povečajo.

Običajno damo železo pri bolnikih, ki niso na hemodializi, peroralno, pri hemodializnih bolnikih ali neuspešnem peroralnem nadomeščanju pa intravensko. Želimo doseči serumsko koncentracijo feritina nad 100 ng/ml (oz. nad 200 ng/ml za bolnike na hemodializi) in zasičenost transferina 20–30 % (tabela 3). V praksi se pogosto odločimo za:

- 5–10 odmerkov železovega (III) oksida sahara (100 mg v 100 ml 0,9 % NaCl v obliki kratke infuzije, odmerke lahko damo vsakih nekaj dni) ali
- 1–2 odmerka železove karboksimaltoze (500 mg v 100 ml 0,9 % NaCl v obliki kratke infuzije, drugi odmerek lahko damo po enem tednu).

Zaradi možnosti anafilaktične alergijske reakcije ob prvi intravenski aplikaciji železa je treba železo infundirati počasi in opazovati bolnika. Železa v primeru aktivne okužbe praviloma ne dajemo intravensko, saj visoki odmerki lahko negativno vplivajo na imunski sistem.

Pri vzdrževalnem zdravljenju z železom le-to lahko dajemo v 100 mg odmerkih 1–2-krat mesečno ali pa tudi v manjših odmerkih 1–2-krat tedensko, kar je verjetno ugodneje. Vzdržujemo serumsko koncentracijo feritina med 200 (oz. 300 ng/ml) in 500 ng/ml, čeprav zadnje smernice ne postavljajo povsem določenih ciljnih vrednosti.

Tabela 2. Parametri ocene zaloga in razpoložljivosti železa za eritropoezo ter kriteriji za njegovo absolutno in funkcionalno pomanjkanje.

parameter	absolutno pomanjkanje železa	funkcionalno pomanjkanje železa
serumska koncentracija feritina	< 100 ng/ml	> 100 ng/ml
zasičenost transferina (TSAT)	< 20 %	< 20 %
% hipokromnih eritrocitov	> 10 %	> 10 %
vsebnost Hb v retikulocitih (CHr)	< 30 pg	< 30 pg

Tabela 3. Predlagane ciljne vrednosti parametrov statusa železa pred uvedbo in med zdravljenjem z epoetini glede na priporočila ERBP (angl. European Renal Best Practice) in KDIGO (angl.: Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

smernice	serumska koncentracija feritina	zasičenost transferina (TSAT)
ERBP 2013	- > 200 ng/ml za bolnike pred dializo in na peritonealni dializi oz. - > 300 ng/ml za bolnike na hemodializi - do 500 ng/ml	20–30 %
KDIGO 2012	- do 500 ng/ml	do 30 %

Pred začetkom zdravljenja z epoetini izključimo absolutno in funkcionalno pomanjkanje železa. Pri zdravljenju z železom vzdržujemo feritin med 200 (oz. 300 ng/ml) in 500 ng/ml in TSAT 20–30 %.

ZDRAVLJENJE ANEMIJE

Rekombinantni epoetini so zdravila izbora za zdravljenje anemije pri KLB. Zdravljenje z epoetini je trajno in relativno drago, zato je potreben ustrezen laboratorijski in klinični nadzor.

Začetek zdravljenja z epoetini

Za uvedbo epoetina se odločamo, ko smo izključili oz. popravili druge razloge za anemijo, zapolnili zaloge železa in je koncentracija Hb v krvi okrog 100 g/l. Upoštevamo tudi klinično stanje bolnika, simptome anemije in tveganja, povezana z zdravljenjem z epoetini. Tako se pri mlajših bolnikih brez pomembnih komorbidnosti ali pri bolnikih, kjer anemija poslabšuje simptome ishemične bolezni srca, za uvedbo epoetinov lahko odločimo že pri Hb med 100–120

g/l, pri bolnikih z asimptomatsko ishemično boleznijo srca pa pri vrednostih med 90–100 g/l. Nove smernice priporočajo, da epoetine uporabljamo previdno (ameriške KDIGO svetujejo, da morda sploh ne) pri bolnikih z aktivnim malignomom (če je predvidena ozdravitev), prebolelim malignomom in pri bolnikih po preboleli možganski kapi. Epoetini so namreč rastni dejavniki in možen je njihov vpliv na potek maligne bolezni. Nekatere raziskave pri bolnikih z malignomom in anemijo so pokazale večjo možnost progressa maligne bolezni ali višjo smrtnost ob zdravljenju z epoetini. Tudi nekatere analize pri bolnikih s KLB in prebolelim malignomom nakazujejo višjo smrtnost zaradi maligne bolezni. Seveda tudi transfuzije niso brez tveganj, zato se je treba o tveganjih z bolnikom pogovoriti in sprejeti skupno odločitev, vsekakor pa uporabiti najnižje učinkovite odmerke epoetinov.

Epoetine pri bolnikih v predodializnem obdobju ali pri tistih, ki se zdravijo s peritonealno dializo, običajno dajemo subkutano v razmakih od 1-krat na teden do 1-krat na mesec, pri bolnikih na hemodializi pa intravensko v razmakih od 3-krat na teden (t.j. po vsaki hemodializi) do 1-krat na

Tabela 4. Pregled epoetinov, ki se uporabljajo v Sloveniji, in njihovih priporočenih začetnih odmerkov.

učinkovina	priporočen začetni odmerek
epoetin alfa	50–150 E/kg telesne teže/teden
epoetin beta	
epoetin zeta	
epoetin theta	
darbepoetin	0,75 µg/kg telesne teže/14 dni
metoksipolietilenglikol epoetin beta	1,2 µg/kg telesne teže/mesec

mesec (odvisno od epoetina). Priporočeni začetni odmerki za posamezna zdravila, povzeti po navodilih proizvajalcev, so navedeni v tabeli 4. Če imajo epoetine bolniki doma, jih morajo hraniti v hladilniku.

V obdobju uvajanja nadziramo koncentracijo Hb v krvi na 2–4 tedne, želeni porast Hb je do 10 g/l/mesec. Po potrebi spremenimo odmerek epoetina za $\pm 25\%$ ali spremenimo interval med odmerki. Zaradi možnih negativnih učinkov velikih odmerkov epoetinov smernice priporočajo, da pri bolnikih, ki na priporočeni začetni odmerek epoetina ne odgovorijo z ustreznim porastom Hb, odmerkov ne povečujemo preko dvojnega začetnega odmerka.

O začetku zdravljenja z epoetini razmislimo, ko smo izključili oz. popravili druge razloge za anemijo, zapolnili zaloge železa in je koncentracija Hb v krvi okrog 100 g/l.

Epoetine uporabljamo previdno pri bolnikih z aktivnim ali prebolelim malignomom in po preboleli možganski kapi.

V obdobju uvajanja nadziramo koncentracijo Hb v krvi na 2–4 tedne, želeni porast koncentracije Hb je do 10 g/l/mesec.

Spremljanje zdravljenja in ciljne vrednosti Hb

Med vzdrževalnim zdravljenjem pri bolnikih, ki so na nadomestnem zdravljenju z dializo, spremljamo koncentracijo Hb v krvi enkrat na mesec, pri predializnih bolnikih pa na 1–3 mesece. Pri zmerno previsokem Hb je bolje znižati odmerek epoetina kot ga povsem ukiniti, saj se sicer lahko pojavijo večja nihanja v vrednosti Hb. Potre-

bno je tudi spremljanje zalog železa (serumska koncentracija feritina, TSAT) v rednih intervalih (na 3 mesece) in običajno tudi vzdrževalno zdravljenje z železom, da dosežemo in ohranjamo ciljne vrednosti parametrov statusa železa, navedene v tabeli 3.

Nove smernice KDIGO iz leta 2012 in ERBP iz 2013 so znižale priporočene ciljne vrednosti Hb ob zdravljenju z epoetini. Velike randomizirane raziskave v zadnjih letih namreč pri višjih ciljnih vrednostih Hb razen verjetnega izboljšanja nekaterih parametrov kakovosti življenja niso pokazale dodatnih koristi (raziskava CREATE), ampak celo višjo incidenco sestavljenega opazovanega dogodka: srčno-žilnih zapletov ali smrti (raziskava CHOIR) in možganske kapi (raziskava TREAT). Metaanaliza vseh raziskav nakazuje možnost višje smrtnosti pri višjih ciljnih vrednostih Hb, dosežene z epoetini. Tako je v novih evropskih smernicah priporočen ciljni Hb do 120 g/l; individualno, torej po pretehtanju tveganj in izboljšanja kakovosti življenja, se lahko v soglasju z bolnikom odločimo za vrednosti do 130 g/l, pri bolnikih z visokim tveganjem za neželene dogodke pa ciljamo bolj proti 100 g/l (tabela 5). Naknadne analize velikih randomiziranih raziskav nakazujejo, da sta vzroka za višjo smrtnost oz. srčno-žilne dogodke morda slaba odzivnost na epoetine in večji odmerki epoetinov, ki so bili uporabljeni za doseganje višjih ciljnih vrednosti Hb, saj sta bila ta dva dejavnika prav tako povezana s slabimi izidi.

Slaba odzivnost na zdravljenje z epoetini

O slabi odzivnosti na epoetine govorimo pri bolnikih, pri katerih po uvedbi epoetina ne dosežemo ciljnih vrednosti Hb ali so za to potrebni

Tabela 5. Mejne vrednosti hemoglobina za začetek zdravljenja z epoetini in ciljne vrednosti po starih in novih smernicah.

smernice	začetek zdravljenja z epoetini	ciljno območje med zdravljenjem
ERBP 2013	Hb okrog 100 g/l, individualno tudi prej	100–120 g/l, ne preko 130 g/l
KDIGO 2012	pod 100 g/l, individualno tudi prej	100–115 g/l, individualno* do 130 g/l

* pri bolnikih, kjer pričakujemo izboljšano kakovost življenja in so pripravljeni sprejeti tveganja zaradi višjih vrednosti Hb

visoki odmerki epoetinov, ali kadar pride do pomembnega poslabšanja anemije, ki je bila sicer stabilna na vzdrževalnem odmerku epoetina. Pri obravnavi vzrokov za slabo odzivnost je treba pomisliti na sledeče: pomanjkanje železa, B12 ali folata, krvavitev/hemolizo, kronično vnetje, pojav maligne bolezni, sodelovanje bolnika (če si zdravilo daje sam), neurejen sekundarni hiperparatiroidizem, uremijo oz. slabo učinkovitost dialize, uporabo zaviralcev ACE ali antagonistov receptorjev angiotenzina II, hematološko bolezen, redkeje tudi hipotirozo.

Zapleti zdravljenja z epoetini

Zdravljenje z epoetini ima lahko tudi zaplete. Poleg že omenjenih pomislekov o možnem vplivu na potek malignih bolezni in povečanja srčno-žilnih dogodkov ob visokih vrednostih Hb je znano, da lahko zdravljenje z epoetini poslabša arterijsko hipertenzijo, poveča možnost tromboze arterio-venske fistule in možganske kapi, posebno pri bolnikih, ki so jo že preboleli. Zelo redek zaplet je čista aplazija eritrocitne vrste (angl.: pure red cell aplasia – PRCA), na katero pomislimo, če pri bolnikih, ki že nekaj časa uporabljajo epoetine, pride do nenadnega hitrega slabšanja anemije ob zmanjšanih retikilocitih in normalni drugi krvni sliki. Bolezen je posledica nastanka protiteles proti epoetinu in endogenemu eritropoetinu in jo potrdimo z biopsijo kostnega mozga ter dokazom protiteles v krvi.

Potrebna je prekinitev zdravljenja z epoetini. V poštev prihaja tudi imunospresivno zdravljenje.

Uporaba transfuzij

Transfuzijam se pri bolnikih s KLB načeloma izogibamo, še posebno pri mlajših bolnikih in tistih, ki so ali bodo kandidati za presaditev ledvice, saj s transfuzijo lahko povzročimo nastajanje protiteles proti antigenom HLA in s tem poslabšamo preživetje presajene ledvice oz. povečamo možnost zavrnitve. Za transfuzijo se odločamo praviloma le ob hudi, simptomatski anemiji ali zaradi hitre korekcije anemije kot priprave na nujne posege. Najnovejša smernice (predvsem ameriške) svetujejo razmislek o zdravljenju s transfuzijami tudi ob neučinkovitosti epoetinov in v primeru skrbi zaradi stranskih učinkov.

Med vzdrževalnim zdravljenjem spremljamo Hb pri bolnikih na dializi vsak mesec, pri pred-dializnih bolnikih pa na 1 do 3 mesece.

Nove smernice priporočajo vzdrževanje koncentracije Hb v krvi 100–120 g/l, le individualno in po pretehtanju tveganj do 130 g/l. Raziskave so namreč pri višjih ciljnih vrednostih Hb pokazale višjo incidenco srčno-žilnih dogodkov.

Transfuzijam se pri bolniki s KLB izogibamo, še posebno pri mlajših in tistih, ki so kandidati za presaditev ledvice.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: A metaanalysis of randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1532–42.
- Bossola M, Tazza L, Vulpio C et al. Is Regression of left ventricular hypertrophy in maintenance hemodialysis patients possible? *Sem Dial* 2008; 21: 422–30.
- Drueke TD, Locatelli F, Clyne N et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071–84.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al: The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53–61.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012; Suppl 2: 279–335.
- Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA et al. Dose of Erythropoiesis-Stimulating Agents and Adverse Outcomes in CKD: A Metaregression Analysis. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 44–56.
- Locatelli F et al on behalf of the ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1346–59.

- Locatelli F, Covic A, Eckardt KU et al. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 348–54.
- London GM. Left ventricular hypertrophy: why does it happen? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 18: Suppl 8: viii2–6.
- Malovrh M, Hojs N, Premru V. The influence of need-based, continuous, low-dose iron replacement on hemoglobin levels in hemodialysis patients treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Artif Organs* 2011; 35: 63–8.
- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: Suppl 3: S1–S146.
- Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010; 153: 23–33.
- Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY et al. A Trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019–32.
- Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P et al. American Society of Hematology and the American Society of Clinical Oncology Practice Guideline Update Committee. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood* 2010; 116: 4045–59.
- Schunkert H, Hense HW. A heart price to pay for anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 445–8.
- Singh AK, Szczech L, Tang KL et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085–98.
- Solomon SD, Uno H, Lewis EF et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 1146–55.
- Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; 74: 791–8.
- Varl J. Zdravljenje anemije pri kronični ledvični bolezni. In: Kovač D, Lindič J, Malovrh M, Pajek J, eds. *Bolezni ledvic*, 2nd ed. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, UKC Ljubljana, 2009. p. 279–90.



KOSTNA BOLEZEN PRI KRONIČNI LEDVIČNI BOLEZNI

Miha Benedik

Katere kostne okvare poznamo pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo (KLB)?
 Kateri so najpomembnejši dejavniki, ki povzročijo razvoj sekundarnega hiperparatiroidizma?
 Zakaj je hiperfosfatemija tako nevarna pri bolnikih s KLB?
 Kdaj se prične izražati kostna okvara pri bolnikih s KLB?
 Kateri so najpomembnejši laboratorijski pokazatelji kostnih okvar pri KLB?
 Kateri so najpomembnejši dietetični ukrepi pri razvoju kostnih okvar pri KLB?
 Katera so najpomembnejša zdravila za preprečevanje ter zdravljenje kostnih okvar pri KLB?
 Kako pristopamo k zdravljenju kostnih okvar pri KLB?

Kostne spremembe so pri ledvičnih bolnikih pogoste. Ker vemo, da so okvare kosti ter metabolizma kalcija in fosfatov povezane s kalcifikacijami mehkih tkiv, srca in ožilja s posledično okvaro teh organov, govorimo o kronični ledvični bolezni – mineralno kostni bolezni (KLB-MKB) (angl.: chronic kidney disease – metabolic bone disease – CKD-MBD).

Okvare kosti se razvijejo dokaj zgodaj v razvoju ledvične odpovedi in jih razdelimo na:

- kostne okvare z velikim obratom: osteitis fibroza (hud sekundarni hiperparatiroidizem) in blaga kostna bolezen (blag sekundarni hiperparatiroidizem),
- kostne okvare z nizkim obratom (adinamična kostna bolezen in osteomalacija),
- mešano kostno bolezen (kombinacija kostne bolezni z visokim in nizkim obratom),
- dializno amiloidozo.

Vedeti moramo, da je za točno klasifikacijo po tej razdelitvi potrebno imeti na voljo histološko sliko kosti, ki jo dobimo s pomočjo kostne biopsije, ki jo izvajajo le v redkih centrih. Seveda lahko klinično sliko kostnih okvar pomembno zaplete uporaba zdravil, zlasti kortikosteroidov, ki povzročijo razvoj osteopenije ali osteoporoze.

SEKUNDARNI HIPERPARATIROIDIZEM

Za razvoj te oblike kostne bolezni pri ledvičnih bolnikih je pomembna hiperfosfatemija, hipokal-

ciemija, pomanjkanje vitamina D, zlasti kalcitriola, povečano izločanje fibroblastnega rastnega faktorja 23 (FGF-23), povečano izločanje parathormona (PTH), odpornost kosti proti delovanju tega hormona, pojav presnovne acidoze, pomanjkanje receptorjev za kalcij (CaR) ter receptorjev za vitamin D (VDR) na površini obščitnic.

Hiperfosfatemija. Presnova fosfatov je zelo pomembna za razvoj sekundarnega hiperparatiroidizma. Povprečni prebivalec zahodne poloble zaužije dnevno s hrano od 1000 do 1500 mg fosfata. Absorpcija fosfata je največja v jejunumu in ileumu, manjša je v duodenumu, pri absorpciji sodeluje tudi vitamin D. Absorpcija je večja pri manjšem vnosu s hrano, ko se ga absorbira 80–90 %, pri večjem vnosu pa okoli 70 %, od tega se ga okoli 800 mg absorbira v izmenjalni bazen fosfata, ki je 70 % intracelularno, 29 % v skeletu ter manj kot 1 % v serumu. Približno 400 mg fosfata se na dan izloči prek prebavil (ena tretjina) ter 800 mg prek ledvic (dve tretjini).

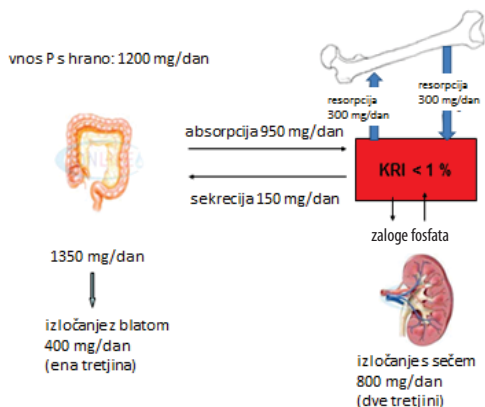
Koncentracija fosfatov v krvi, ki je dokaj natančno regulirana in znaša normalno od 0,8 do 1,4 mmol/l, je odvisna od vnosa per os, od izločanja fosfatov prek ledvic, prebavil ter od izmenjave fosforja, ki se nahaja v kosteh ter v prebavilih. Poenostavljena shema presnove fosfatov pri zdravem človeku je podana v sliki 1.

V ledvicah se fosfat filtrira v glomerulih ter nato reabsorbira v proksimalnih ledvičnih tubulih,

transport je aktiven in je povezan s transportom natrija. Reabsorpcijo fosfata lahko pomembno zmanjšata FGF-23 in PTH ter sam fosfat. FGF-23, ki se izloča iz osteocitov pod vplivom fosfata, inhibira reabsorpcijo fosfata v proksimalnih ledvičnih tubulih, istočasno pa tudi pomembno zmanjša sintezo kalcitriola ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) s tem, da zavre delovanje encima 1-alfa hidroksilaza, ki sodeluje pri tvorbi kalcitriola. Reabsorpcijo fosfata v proksimalnih ledvičnih tubulih zmanjša tudi PTH. Koncentracija serumskega fosfata začne naraščati, ko hitrost glomerulne filtracije pade pod $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, kajti tedaj povečano izločanje FGF-23, PTH ter samega fosfata ne zadoščajo več za vzpostavljajanje normofosfatemije. Domnevamo, da se koncentracija FGF-23 poveča najprej, nato pa sledi povečano izločanje PTH.

Pri zdravem človeku se dnevno približno 1/3 (400 mg) zaužitega fosfata izloči prek prebavil ter 2/3 (800 mg) prek ledvic.

Pri napredovali ledvični okvari je izločanje fosfatov prek ledvic bistveno zmanjšano kljub močno povečanem izločanju FGF-23 ter PTH, ki jima ne uspe v zadostni meri povečati izločanja fosfatov prek delujočih nefronov, zato se razvije hiperfosfatemija. Pri napredovali ledvični okvari se višek fosfatov iz izmenjalnega bazena začne izločati v žilje, ker je izmenjava fosfatov med kostmi in krvjo blokirana na račun okvare re-



Slika 1. Homeostaza fosforja pri zdravem človeku.

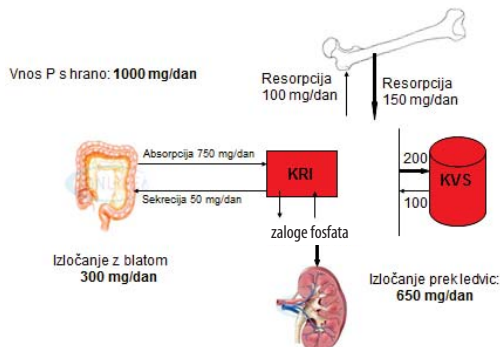
modeliranja kosti. Kost je izgubila vlogo zbiralnika za viške fosfatov. Na ta način se začne razvijati kalcifikacija žilja. Shema presnove fosfatov pri ledvični okvari je prikazana na sliki 2.

Hiperfosfatemija lahko sama po sebi poveča izločanje PTH iz obščitnic, lahko pa stimulira izločanje PTH indirektno s tem, da povzroči hipokalcemijo, ki je najmočnejši spodbujevalec za izločanje PTH iz obščitnic.

Retrospektivne študije so pri kroničnih dializnih bolnikih s hiperfosfatemijo pokazale močno povečano celokupno smrtnost ter smrtnost zaradi srčno-žilnih bolezni. Podobno so dokazali tudi za kronične ledvične bolnike, ki še niso bili vključeni v program nadomestnega zdravljenja z dializo.

Koncentracija serumskega fosfata prične naraščati, ko se zmanjša GF pod $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Hipokalcemija. Pri homeostazi kalcija igrata pomembno vlogo vitamin D in PTH. Hipokalcemija se lahko razvije na račun zmanjšane tvorbe $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ v proksimalnih ledvičnih tubulih. Vemo, da hiperfosfatemija zmanjša delovanje 1-alfa hidroksilaze, ki je ključni encim za tvorbo $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ v ledvicah. Posledično se zmanjša reabsorpcija kalcija v prebavilih ter ledvicah, sledi hipokalcemija, ki je najmočnejši dražljaj za izločanje PTH iz obščitnic. Na račun povečanega izločanja PTH se poveča izločanje kalcija iz kosti, koncentracija kalcija se normalizira, prav tako se normalizira hiperfosfatemija,



Slika 2. Homeostaza fosforja pri ledvični okvari.

ker PTH zmanjša reabsorpcijo fosfatov v proksimalnih ledvičnih tubulih.

Fibroblastni rastni faktor 23. FGF-23 igra pomembno vlogo pri razvoju sekundarnega hiperparatiroidizma. FGF-23 je beljakovina, ki ima 32 kDa in se izloča iz osteocitov, glavni spodbujevalec pa naj bi bila povečana količina fosfatov v prehrani. Mehanizmi povezave med prebavi in kostmi niso popolnoma pojasnjeni. Vemo, da se povečane koncentracije FGF-23 v krvi pojavijo že pri blagi ledvični okvari, FGF-23 poveča izločanje fosfatov prek ledvic na ta način, da zmanjša njihovo reabsorpcijo v proksimalnih ledvičnih tubulih. Spremembe so relativno počasne in naj bi odražale predvsem kronično obremenitev telesa s fosfati. FGF-23 zmanjša delovanje 1-alfa hidroksilaze v ledvicah in s tem zmanjša tvorbo $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ v proksimalnih ledvičnih tubulih. Na nivoju obščitnic FGF-23 zmanjša ekspresijo gena za PTH ter sekrecijo PTH. FGF-23 deluje prek receptorja 1 ter prek beljakovine Klotho, ki je koreceptor. Na površini obščitnic ledvičnih bolnikov, ki so imeli napredovalo obliko sekundarnega hiperparatiroidizma, so ugotovili bistveno zmanjšano koncentracijo kompleksa Klotho-FGF receptorja 1, s čimer si razložimo odpornost obščitnic proti delovanju FGF-23 pri ledvični okvari. Nekatere študije so pokazale povezavo med povečanimi koncentracijami FGF-23 in odpornostjo proti terapiji s pripravki vitamina D. Razlaga naj bi bila, da so velike koncentracije FGF-23 v krvi predvsem merilo povečane hiperplazije obščitnic. Spremembe v koncentracijah serumskega FGF-23 so dokaj počasne in naj bi predvsem odražale obremenitev telesa s fosforjem v daljšem časovnem obdobju. Zmanjšanje količine fosfatov v prehrani, uporaba fosfatnih vezalcev, terapija s cinakalcetom ter paratireidektomija pomembno zmanjšajo koncentracije FGF-23 v krvi, medtem ko terapija z aktivnimi pripravki vitamina D ter intravenska terapija z železom koncentracije FGF-23 poveča. Ugotovljeno je, da imajo bolniki z velikimi koncentracijami FGF-23 v serumu višjo smrtnost. FGF-23 naj bi brez beljakovine Klotho vplival na hipertrofijo levega prekata dializnih bolnikov.

Vitamin D, receptorji za vitamin D. Vitamin D se tvori iz svojih prekurzorjev. V koži se iz 7-dehidroholesterol pod vplivom ultravioletne svetlobe tvori previtamin D, ki se pod vplivom toplote spremeni v vitamin D. Ergokalciferol (vitamin D_2) ter holkalciferol (vitamin D_3) iz hrane prek hilomikronov prideta v kri. Veliko vitamina D je v ribah, zlasti v sardelah, tunah, lososu in ribjem olju. V jetrih se pod vplivom 25-hidroksilaze tvori 25-OH D (kalcidiol), ki se v proksimalnih ledvičnih tubulih pod vplivom 1-alfa hidroksilaze metabolizira v $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (kalcitriol). Razgradnjo $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ in 25-OH D pospešuje FGF-23. Vitamin D v krvi je vezan na svojo vezalno beljakovino, ki se imenuje beljakovina za vitamin D.

Pri koncentracijah 25-OH D v serumu < 50 nmol/l govorimo o pomanjkanju vitamina D. Ustrezne koncentracije 25-OH D pri ledvičnih bolnikih so nad 75 nmol/l. 25-OH D ima $t_{1/2}$ v telesu okoli 60 dni, v krvi pa 15–20 dni, zato je smiselno koncentracije v krvi nadzirati 2–3-krat letno. Zastrupitev z vitaminom D nastopi, če so koncentracije 25-OH D v krvi > 375 nmol/l oziroma > 425 nmol/l.

Koncentracije $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ v serumu se zmanjšajo že dokaj zgodaj med razvojem ledvične okvare; kadar se zmanjša glomerulna filtracija (GF) pod 30 ml/min, je koncentracija $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ definitivno zmanjšana. Poleg zmanjšanja mase ledvic na zmanjšanje koncentracij $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ v serumu vpliva retenca fosfata, ki zmanjša delovanje 1-alfa hidroksilaze v proksimalnih ledvičnih tubulih in s tem zavre tvorbo $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Domnevamo, da tudi uremične substance zmanjšajo pretvorbo 25-OH D v $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

Koncentracije 25-OH D v serumu so pri večini bolnikov z ledvično okvaro močno znižane. Na to vpliva manjše izpostavljanje sončnim žarkom ter dieta, ki vsebuje manj vitamina D. Določene študije na podganah kažejo, da je delovanje 25-hidroksilaze pri bolnikih z ledvično okvaro zmanjšano na račun uremičnih produktov, med drugim tudi na račun povečanega delovanja PTH. 25-OH D, ki služi kot substrat za tvorbo $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ne samo v ledvicah, ampak tudi v

drugih tkivih, kjer je prisotna lastna produkcija $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Še zlasti je to pomembno v obščitnicah, kjer lahko ob normalni koncentraciji 25-OH D dosežemo večjo lokalno tvorbo $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ in s tem boljše blokiranje tvorbe ter izločanja PTH. Pri večini bolnikov s kronično ledvično okvaro ugotavljajo, da so imeli bolniki z manjšimi koncentracijami vitamina D v serumu višjo smrtnost.

Vitamin D deluje prek receptorjev za vitamin D (VDR), ki so prisotni praktično v vseh tkivih. Na nivoju obščitnic se njihova koncentracija pri napredovanih oblikah sekundarnega hiperparatiroidizma močno razredči, zato je terapija s pripravki vitaminov D precej neučinkovita, še zlasti kadar se razvije nodularna rast.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ in druge aktivne oblike analogov vitamina D delujejo prek VDR, ki se veže v obščitnici na retinoidni X-receptor, in zmanjšajo transkripcijo gena pre-pro PTH, ki je prvi korak pri sintezi PTH. Na ta način lahko s farmakološkimi odmerki kalcitriola ter analogov vitamina D zmanjšamo izločanje PTH.

Parathormon. PTH je glavni hormon, ki uravnava metabolizem kalcija v človeškem organizmu. Kadar se koncentracija kalcija v serumu zmanjša, se takoj aktivirajo receptorji za kalcij (CaR) na površini obščitnic, poveča se izločanje PTH, ki mobilizira kalcij iz kosti, poveča se reabsorpcija kalcija v distalnih ledvičnih tubulih. Tudi tu so pomembni VDR. Te spremembe se dogodijo v nekaj minutah ali urah. Če to ne zadošča, se v nekaj urah poveča transkripcija gena za pre-pro PTH v obščitnicah, sledi povečana sinteza PTH ter nato sekrecija PTH iz obščitnic. PTH stimulira delovanje 1-alfa hidroksilaze v proksimalnih ledvičnih tubulih in pospeši sintezo $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, ki poveča transport kalcija v prebavilih, omogoči izločanje kalcija iz kosti ter pospeši reabsorpcijo kalcija v distalnih ledvičnih tubulih. Na ta način se koncentracije kalcija vrnejo na normalno raven. PTH deluje prek svojih receptorjev.

Pri ledvični okvari je koncentracija receptorja 1 za PTH (PTH1R) v ledvicah ter kosteh zmanjšana, zato je odgovor na delovanje PTH v teh tkivih slabši. Govorimo o tkivni odpornosti pro-

ti PTH. Na površini obščitnic so v ledvicah in še v nekaterih drugih organih prisotni kalcijevi receptorji (CaR). Koncentracija CaR na površini obščitnic je pri napredovalem sekundarnem hiperparatiroidizmu močno zmanjšana, še zlasti, ko nastopi razvoj nodularne rasti obščitnic.

Poleg homeostaze kalcija igra PTH izjemno pomembno vlogo pri homeostazi fosfata. Pri povečani koncentraciji serumskega fosfata se poveča izločanje PTH iz obščitnic. Dražljaj za povečano izločanje PTH je lahko hipokalcemija, ki je posledica hiperfosfatemije, ali pa direktna stimulacija obščitnic, ki jo povzroči fosfat zlasti v hrani. V ledvicah PTH zmanjša reabsorpcijo fosfata tako, da zavira delovanje natrijevega ter fosfatnega kotransporterja II a. Ocenjujemo, da se pod vplivom PTH lahko poveča frakcionirano izločanje fosfatov prek ledvic od 15 do 80 %, toda ko se GF zmanjša pod 30–25 ml/min, povečano izločanje fosfatov prek ledvic ne zadošča več za vzdrževanje normofosfatemije, sledi razvoj hiperfosfatemije. Pri dolgotrajni hiperfosfatemiji ter povečanemu vnosu fosfatov s hrano se razvije hiperplazija obščitnic. Dolgotrajno delovanje PTH na kost povzroča močno razgradnjo kosti, v kri se izločata tako kalcij kot fosfat, zmanjša se kostna masa, predvsem je prizadeta kortikalna kost, ki je bolj podvržena okvaram, zlasti zlomom.

Obščitnice. Obščitnice se nahajajo za ščitnico in jih je lahko od 3 do 6, občasno se nahajajo tudi ektopično, zlasti v zgornjem delu prsnega koša. Posamezna obščitnica tehta 30–40 mg, v napredovali fazi sekundarnega hiperparatiroidizma lahko tehta posamezna žleza 2–3 g. Na površini obščitnic se nahajajo VDR, CaR, beljakovina Klotho in receptorji za FGF-23. PTH izločajo glavne celice, oksifilne celice pri tem niso udeležene. Ko se začne pri bolnikih z ledvično okvaro razvijati sekundarni hiperparatiroidizem, se sprva poveča izločanje PTH iz posameznih celic, pozneje pa se razvije hiperplazija obščitnic, za kar so potrebni meseci ali celo leta. Na površini obščitnic se počasi zmanjšuje koncentracija VDR ter CaR. Z napredovalo fazo bolezni se lahko razvijejo adenomi v posameznih obščitnicah, pri zelo napredovali fazi pa se pojavi mo-

noklonska rast in tako se na koncu razvije le ena nodularna obščitnica, ki ima na svoji površini izrazito močno zmanjšano število VDR ter CaR. Vsi faktorji, ki sodelujejo pri rasti in proliferaciji obščitnic, niso popolnoma proučeni. Tako kot dolgotrajna hiperfosfatemija tudi dalj časa trajajoča hipokalcemija povzroča rast obščitnic. Vemo, da je bazalno izločanje PTH odvisno od velikosti obščitnic. Prav tako vemo, da so izjemno velike obščitnice manj dovzetne za medikamentozno terapijo. Rast obščitnic pri sekundarnem hiperparatiroidizmu je prikazana na sliki 3.

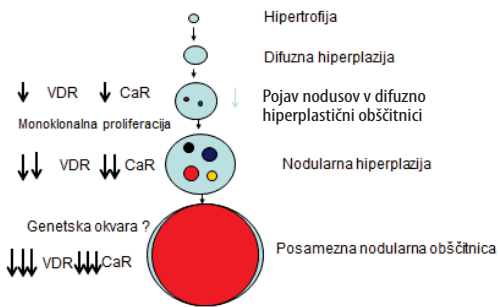
Presnovna acidoza. Kost je največji puferski organ v človeškem telesu. Pri napredovali kronični ledvični okvari se zaradi poprave presnovne acidoze iz kosti začeta sproščati kalcij in karbonat, zaloge kalcija v kosteh pa se manjšajo. Acidoza spodbuja delovanje osteoklastov in s tem pospešuje razgradnjo kosti. Ob zgodnji te-

rapiji presnovne acidoze lahko pri ledvičnih bolnikih upočasnimo okvaro kosti.

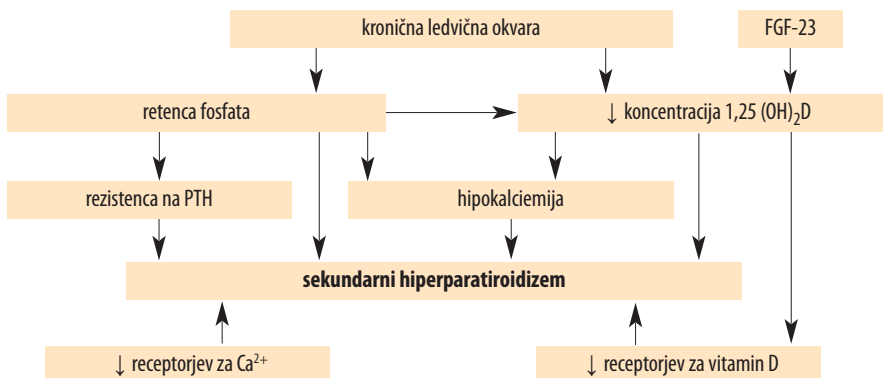
Patogenezo sekundarnega hiperparatiroidizma kaže slika 4.

Klinična slika sekundarnega hiperparatiroidizma

Pri začetni obliki te bolezni so težave blage ali jih sploh ni. Ko bolezen napreduje, se pojavi srbenje kože, nemalokrat je koža razpraskana na več mestih in se sekundarno inficira. Bolniki navajajo bolečine po kosteh ter mišicah, pri zelo napredovali obliki sekundarnega hiperparatiroidizma se pojavijo okvare stegenskih mišic, bolniki ne morejo vstati iz sedečega položaja, hoja po stopnicah lahko predstavlja pravi podvig. Bolečine po kosteh so dokaj globoko lokalizirane, lahko so difuzne. Pri napredovali obliki se zaradi tanjšanja kortikalne kosti pojavljajo zlomi ob najmanjših naporih ali spontano. Pri takih oblikah zlomov nemalokrat najdemo v ozadju rjave tumorje kosti. Večkrat se pojavijo poki ali strganine kit ob manjšem fizičnem naporu ali spontano. Na udaru so predvsem kite tricepsa in kvadricepsa. Kadar je bolezen dolgotrajna, imajo bolniki deformiran prsni koš. Zaradi odlaganja kalcija v očesno veznico imajo rdeče oči, lahko se razvije pasasta keratopatija. Zaradi odlaganja kalcija v srcu se lahko pojavi aortna hiba ali okvara mitralne zaklopke. Možna sta kalcifikacija miokarda in odlaganje kalcija v koronar-



Slika 3. Razvoj hiperplazije ob ščitnici pri KLB.



Slika 4. Patogeneza sekundarnega hiperparatiroidizma.

nem žilju ter v večjih žilah (aorta, iliakalno žilje, žilje prstov rok). Kadar se kalcijev fosfat odlaga v mehkih tkivih, se razvijejo podkožni tumorji, ki so radioopaki. Kalcij se lahko odlaga tudi v notranjih organih, npr. v črevesju.

Za razvoj sekundarnega hiperparatiroidizma so pomembni: hiperfosfatemija, pomanjkanje vitamina D, hipokalcemija, povečano izločanje fibroblastnega rastnega faktorja (FGF-23), povečano izločanje parathormona, rezistenca kosti na delovanje PTH, presnovna acidoza, pomanjkanje receptorjev za kalcij ter receptorjev za vitamin D.

Laboratorijske spremembe pri sekundarnem hiperparatiroidizmu

Koncentracije intaktnega parathormona (iPTH) v serumu so lahko zmerno povečane ali pa znašajo tudi več 1000 ng/l. Pri bolnikih, ki še nimajo dokončne odpovedi ledvic, poskušamo vzdrževati iPTH v normalnih mejah. Za diagnozo sekundarnega hiperparatiroidizma je pomembno, da ugotovimo povečane vrednosti iPTH vsaj 2–3-krat v nekajtedenskem razmaku. Kadar koncentracije iPTH naraščajo, moramo terapevtsko ukrepati.

Za določanje iPTH pri nas uporabljamo kemiluminiscenčno metodo. Pred nekaj leti smo si več obetali od določanja biointaktnega PTH, ki pa ne predstavlja bistvene prednosti pri vodenju ledvičnih bolnikov. Pri dializnih bolnikih moramo določati iPTH vsaj na 3 mesece, pri nestabilnih bolnikih pa pogostejše. Pri uporabi iPTH je treba vedeti, katero metodo določanja določen laboratorij uporablja in kakšne so njegove normalne vrednosti.

Praviloma bi za točno določanje iPTH morali poznati tudi sočasno koncentracijo kalcija v serumu.

Koncentracije celokupnega ali korigiranega kalcija za večino bolnikov zadoščajo, kadar pa smo v dilemi, lahko določimo ionizirani kalcij. Koncentracije kalcija v serumu so lahko zmanjšane, normalne ali povečane. Pri tem moramo upoštevati tudi sočasno terapijo, ki lahko vpliva na te koncentracije (kalcijev karbonat, kalcitriol,

analogi vitamina D), ter koncentracijo kalcija v dializni raztopini.

Koncentracije anorganskega fosfata so lahko normalne, zmerno povečane, večkrat pa ekstremno povečane. Praviloma jih bi morali določati zjutraj na tešče, saj ima fosfat tudi cirkadiani ritem. Postprandialno so lahko zmanjšane. Pri napredovali obliki sekundarnega hiperparatiroidizma so nemalokrat serumske koncentracije anorganskega fosfata prek 2,5 ali 3 mmol/l, kar je lahko tudi posledica izplavljanja fosfata iz kosti.

Akalna fosfataza je dober kazalnik delovanja osteoblastov in se jo po krivici premalokrat upošteva pri vrednotenju kostnih okvar ledvičnih bolnikov. V glavnem določamo celokupno obliko alkalne fosfataze, možno je določati tudi izoencime alkalne fosfataze ali kostno specifično obliko, ki je natančnejša. Pri določanju celokupne alkalne fosfataze moramo izključiti morebitne jetrne okvare. Koncentracije alkalne fosfataze so lahko normalne ali zmerno povečane, pri napredovali fazi bolezni pa so koncentracije lahko povečane več kot 10-krat.

Ciljne vrednosti iPTH, kalcija, anorganskega fosfata ter alkalne fosfataze so podane v tabeli 1.

Radiološke spremembe okostja

Pri začetnem sekundarnem hiperparatiroidizmu so kostne spremembe blage ali jih praktično ni videti, prisotna je lahko nekoliko zrahljana kostna struktura. Pri napredovali stopnji bolezni se pojavijo tipične subperiostalne resorpcije na radialni strani srednjih falangah prstov rok, možna je prizadetost akromioklavikularnih sklepov, ledvena vretenca zaradi razširjenih medsklepnih špranj dajo sliko »sendvič-vretenc«, prisotna je osteoskleroza vretenc. Možni so rjavi tumorji, ki so različnih velikosti ter lokalizacij. Kadar so hujše prizadete kosti lobanje, govorimo o sliki »soli in popra«. Žilje, zlasti medenice ter dlani, je lahko močno kalcinirano, prav tako aorta. Pri zelo napredovali stopnji vidimo praktično nativni aortogram. Možni so podkožni depoziti kalcijevega fosfata, ki dajejo videz tumorskih tvorbo, zato govorimo o tumorski kalcinozi. Te oblike so sedaj redke.

Tabela 1. Ciljne vrednosti serumskih koncentracij Ca, PO₄, AF ter iPTH pri bolnikih z ledvično okvaro.

serumska koncentracija	kronična ledvična bolezen stopnje 3–5	dializni bolniki
Ca (mmol/l)	2,1–2,6	2,1–2,6
PO ₄ (mmol/l)	0,8–1,4	približevanje normalni koncentraciji
alkalna fosfataza (μkat/l)	normalna aktivnost	normalna
iPTH (ng/l)	normalna koncentracija	2–9-kratna zgornja koncentracija normalne

Za samo diagnostiko sekundarnega hiperparatiroidizma slikanje kosti ni potrebno. Uporabimo ga le občasno.

CT preiskava prsnega koša ter trebuha nam lahko pokaže kalcinacije srčnih zaklopk, koronarnega žilja, aorte, možne so kalcinacije v pljučih ter kalcinacija peritoneja ter tumorske kalcinacije v mehkih tkivih. CT preiskava za samo vrednotenje sekundarnega hiperparatiroidizma ni potrebna.

Za vrednotenje kostnih okvar so pomembne laboratorijske preiskave, slikanja kosti se poslužimo le izjemoma.

Denzitometrija okostja

Denzitometrija okostja za opredelitev sekundarnega hiperparatiroidizma praktično ni uporabna. Denzitometrija nam pokaže stanje gostote kosti, ki je praviloma zmanjšano pri sekundarnem hiperparatiroidizmu, nič pa nam ne pove o kostnem obratu, ki je pri sekundarnem hiperparatiroidizmu močno povečan, pri drugih kostnih okvarah pri bolnikih z ledvično okvaro pa ne. Določanje kostne gostote močno moti prisotnost kalcifikacij žilja zlasti aorte ter velikih žil.

Kostna biopsija

Kostna biopsija je najbolj povedna preiskava pri sekundarnem hiperparatiroidizmu, a je invazivna. Preiskava se izvaja ambulantno v lokalni anesteziji ob predhodnem označevanju kosti s tetraciklini, na ta način se lahko določi hitrost prirasta kosti. Histološke spremembe kosti so prisotne že zelo zgodaj, ko bolniki nimajo nobenih težav in ko so plazemske koncentracije PTHa le zmerno povečane. Pri napredovali stop-

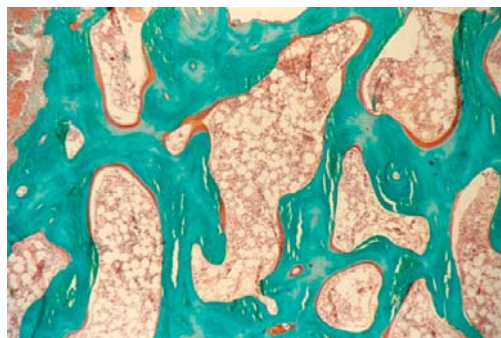
nji sekundarnega hiperparatiroidizma vidimo močno pomnožene osteoklaste, hitrost rasti kostnine je močno povečana, prisotna je »tunelska razgradnja« kosti ter osteoskleroza (slika 5). Barvanje na aluminij ter železo je negativno.

Zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma

Principi so naslednji:

- ustrezna dieta,
- uporaba fosfatnih vezalcev,
- korekcija presnovne acidoze,
- uporaba hlekalciferola,
- uporaba kalcitriola ali drugih analogov vitamina D,
- uporaba cinakalceta,
- ustrezna dializa.

Hipofosfatemična dieta. Že kar nekaj časa vemo, da je hiperfosfatemija glavni povzročitelj sekundarnega hiperparatiroidizma. Leta 1998 je bilo v retrospektivni študiji ugotovljeno, da je hiperfosfatemija pri dializnih bolnikih povezana s povečano celokupno smrtnostjo. Dializni bolniki s koncentracijami serumskega fosfata > 2,1



Slika 5. Osteitis fibrosa, ki je posledica sekundarnega hiperparatiroidizma.

mmol/l so imeli za 27 % povečano celokupno smrtnost v primerjavi z bolniki, ki so imeli serumsko koncentracijo fosfata med 0,8 in 2,1 mmol/l. Podobne povezave so dokazali tudi pri bolnikih z ledvično okvaro, ki še niso bili vključeni v dializno zdravljenje. Na živalskih modelih je bila nesporno dokazana in vitro ter in vivo povezava med hiperfosfatemijo in kalcifikacijami žilja. Proces je aktiven, v okolju z velikimi koncentracijami fosfatov se žilne gladke mišične celice spremenijo v osteoblastom podobne celice in začnejo kopičiti kalcij. Zato moramo hiperfosfatemijo preprečevati že zelo zgodaj med razvojem ledvične bolezni.

Prebivalci zahodne poloble povprečno zaužijejo 1000–1500 mg fosfatov na dan. Veliko fosfatov je v mleku, mlečnih izdelkih, ribah, mesu, stročnicah ter v polnozrnatih izdelkih. Vendar moramo vedeti, da se fosfati, ki se nahajajo v živalskih beljakovinah, bolje resorbirajo v prebavilih kot tisti v rastlinski prehrani, ki so v obliki fitatov. Fitati se slabo hidrolizirajo v prebavilih, ker človek nima fitaze, ki sodeluje pri njihovi presnovi. Anorganski fosfati, ki so dodani hrani kot aditivi ali konzervativi, se absorbirajo v 90 % in so lahko izjemno pomemben izvor fosfatov. Zlasti veliko anorganskih fosfatov je v predelani mesni prehrani, v ribjih konzervah, šunki, klobasah, kokakoli, v aromatiziranih brezalkoholnih pijačah ter v hitri prehrani. Prehranski dodatki, ki vsebujejo veliko fosfata, so: natrijev fosfat (E 339), kalijev fosfat (E 340), kalcijev fosfat (E 341) ter soli ortofosforne kisline (difosfat E 450, trifosfat E 451 in polifosfat E 452). Vsem tem oblikam fosfatov se morajo bolniki z ledvično okvaro izogibati. Ocenjujejo, da v ZDA užijejo do 1000 mg fosfatov na dan na račun prehranskih aditivov in konzervativov.

Dnevni vnos fosfatov s hrano za bolnike z ledvično okvaro naj bi bil okoli 800–1000 mg, še zlasti to velja za bolnike, ki so v programu kronične dialize. Vsebnost fosfatov ter beljakovin v posameznih živilih je podana v tabeli 3.

Fosfatni vezalci. Ker smo z dieto velikokrat neuspešni, moramo ledvičnim bolnikom predpisati fosfatne vezalce. Idealni fosfatni vezalec naj bi dobro vezal nase fosfor v prehrani, njegova

sistemska absorpcija naj bi bila minimalna, imeti mora malo neželenih stranskih učinkov, številu zaužitih tablet naj bi bilo čim manjše in mora biti poceni. Kot bomo videli pozneje, je takih fosfatnih vezalcev na razpolago zelo malo.

Aluminijev hidroksid je zelo učinkovit fosfatni vezalec, je poceni, toda povzroča mikrocitno anemijo, osteomalacijo ter adinamične kostne okvare, opisana je miopatija, zlomi kosti ter encefalopatija. Zadnja leta priporočamo le kratkotrajno uporabo aluminijevega hidroksida v manjših odmerkih do 2 g na dan. Nekateri eksperti menijo, da je zdaj, ko za pripravo dializne vode uporabljamo reverzno osmozo, marsikje pa še dodatne filtre za čiščenje vode, možnost intoksikacije z aluminijem bistveno manjša. Pojavljajo se mnjenja, da je uporaba tega fosfatnega vezalca smiselna pri bolnikih, pri katerih ne pričakujemo dolgotrajnega zdravljenja s hemodializo in pri katerih je možnost kronične intoksikacije dokaj majhna.

Kalcijeve spojine (kalcijev karbonat ter kalcijev acetat) so zaradi svoje cene in učinkovitosti osnovni fosfatni vezalci. Kot čisto substanco pri nas uporabljamo le kalcijev karbonat, medtem ko je kalcijev acetat na voljo le v kombinaciji z magnezijevim karbonatom. Kalcijev karbonat vsebuje 40 % elementarnega kalcija, se dobro topi v kislem okolju, medtem ko je za vezavo fosforja potrebno alkalno okolje. Prek vpliva na pH oko-

Tabela 2. Principi zdravljenja sekundarnega hiperparatiroidizma.

načini zdravljenja sekundarnega hiperparatiroidizma
dieta
holekalciferol
fosfatni vezalci - kalcijev karbonat - sevelamer karbonat - lantanov karbonat - kombinacija kalcijevega acetate z magnezijevim karbonatom - izjemoma aluminijev hidroksid
kalcitriol, alfakalcidol ali parikalcitol
cinakalcet

Tabela 3. Vsebnost beljakovin in fosforja v 100 g ter razmerje vsebnosti fosforja na gram beljakovin v posameznih prehrabnih artiklih.

prehrana	beljakovine (g)	fosfor (mg)	fosfor v beljakovinah (mg/g)
parmezan	35,5	840	23,7
ementalec	28,7	636	22,2
gruyere	29,8	605	20,3
mocarela	19,9	239	12,0
jajčni rumenjak	15,8	586	37,1
jajce	12,4	210	16,9
jajčni beljak	10,9	15	14
mečarica	19,4	506	26,1
rakci	13,6	349	25,7
zobatec	16,7	264	15,8
sipa	12,6	189	15,0
losos	19,9	266	13,4
skuša	18,7	244	13,0
postrv	19,5	242	12,4
ostrž	16,5	202	12,2
morski list	16,9	195	11,5
kit	17,0	194	11,4
tuna v olju	22,8	235	10,3
puran	20,9	257	12,3
klobase	14,3	173	12,1
svinjina	21,3	223	10,5
teletina	20,7	214	10,3
kokoš	19,0	194	10,2
jagnjetina	20,8	190	9,1
govedina	19,1	172	9,0
zajčje meso	22,1	180	8,1
kuhana gnjat	21,1	160	7,6
gnjat	26,9	177	6,6
salame	36,9	225	6,1
pšenica	15,1	420	27,8
polnozrnat kruh	7,5	180	24,0
keksi	6,6	157	23,8
koruzna moka	7,8	164	21,0
riž	7,0	120	17,1
testenine	10,8	165	15,3
brioši	7,2	70	9,7
bel kruh	8,1	77	9,5
koruzni kosmiči	6,6	58	8,8
suha soja	36,9	591	16,0
grah	7,0	101	14,4
leča	25,0	347	13,9

lja lahko antacidi in inhibitorji protonске črpalke zmanjšajo učinek kalcijevega karbonata. Kalcij zlasti ob sočasni uporabi pripravkov vitamina D lahko povzroči kalcifikacijo koronarnih arterij in srčnih zaklopk. Ob uporabi kalcijevega karbonata je treba nadzirati koncentracijo kalcija v dializni raztopini, ki naj bo med 1,25–1,5 mmol/l, a jo je treba prilagajati individualno. Dnevni vnos kalcija naj bo manjši zlasti pri bolnikih, ki uporabljajo pripravke vitamina D. Pri bolnikih z znanimi kalcifikacijami je treba uporabljati čim manjše odmerke oziroma se mu je najbolje popolnoma izogniti. Prav tako moramo biti pozorni na morebitni razvoj adinamične kosti. Če se razvije, je treba kalcijev karbonat zmanjšati ali ukiniti. Maksimalni celokupni vnos kalcija pri dializnih bolnikih (s prehrano ter zdravili) naj ne bi presegel 1,5 g na dan.

Sevelamer karbonat je nadomestil sevelamer hidroklorid. Zadnji je povzročal presnovno acidozo. Sevelamer je neselektivni ionski izmenjevalec, nase veže žolčne kisline, nekatera lipofilna zdravila, zlasti vitamin D, E in K, ter zmanjšuje serumske koncentracije LDL-holesterola ter koncentracije mikofenolat mofetila v serumu. Večino študij učinkovitosti so naredili s sevelamer hidrokloridom, vendar se je sevelamer karbonat pokazal za enako učinkovitega in varnega v primerjavi s sevelamer hidrokloridom. V primerjavi s kalcijevimi fosfatnimi vezalci sevelamer povzroča manj hiperkalcemij. Ko so ugotavljali njegov učinek na napredovanje kalcifikacije žilja, so bili rezultati v različnih študijah dokaj različni. Kar se tiče vpliva na celokupno smrtnost, pa so nas študije razočarale. V največji študiji (študiji DCOR) niso dokazali zmanjšanja celokupne smrtnosti pri dializnih bolnikih, ki so uporabljali sevelamer, v primerjavi z bolniki, ki so kot fosfatni vezalec uporabljali kalcijev acetat ali kalcijev karbonat. Pozitivni učinek se je izkazal le za bolnike, starejše od 65 let, ki so imeli zmanjšano smrtnost v primerjavi z mlajšo populacijo. Sevelamer karbonat predpisujemo od trikrat 800 mg do 3-krat 2400 mg na dan med hrano.

Lantanov karbonat je nealuminijски in nekalcijev fosfatni vezalec, ki je učinkovit v širokem razpo-

nu pH od 1–7, najučinkovitejši pri pH 3–5, zato učinkovito veže fosfat tako v želodcu kot v dvanajsterniku in jejunumu. Na tržišču je relativno kratek čas, zato dolgotrajnih študij glede njegovega vpliva na kalcifikacije v telesu še ni. Potencialno odlaganje v kosteh pri dolgotrajni uporabi ni popolnoma razčiščeno.

Tablete so v velikosti 250–1000 mg, običajni dnevni odmerek je 1500–3000 mg, razporejen med dnevne obroke. Tablete je treba dobro prežvečiti.

Magnezijeve soli. Pri nas obstaja le kombinacija kalcijevega acetata (435 mg) in magnezijevoga karbonata (235 mg). Magnezij naj bi preprečeval kalcifikacije pri dializnih bolnikih, vendar je to treba potrditi še v dodatnih študijah. Pri dializnih bolnikih so dokazali, da uporaba magnezija izboljša debelino intime medije. Uporaba kombinacije kalcijevega acetata ter magnezijevoga karbonata je v Evropi in pri nas dokaj nova. Treba je nadzirati koncentracije magnezija v serumu, kadar se razvije hipermagneziemija, pa je treba zmanjšati koncentracije magnezija v dializni raztopini. Dnevni odmerek kombinacije kalcijevega acetata (435 mg) in magnezijevoga karbonata (235 mg) je od 3 do 10 tablet na dan.

Hipofosfatemična dieta je ključna, vendar velikokrat težko dosegljiva. Velikokrat je povečan vnos fosfatov posledica hrane bogate s polifosfati. Zato moramo dokaj kmalu uporabiti fosfatne vezalce, da uspemo kontrolirati serumski fosfat.

Pripravki vitamina D. *Holekalciferol* spada med native pripravke vitamina D in je učinkovito zdravilo za zdravljenje pomanjkanja vitamina D v telesu. Pri ledvičnih bolnikih svetujemo terapijo s holekalciferolom, kadar serumske koncentracije 25(OH)D padejo pod 75 nmol/l. Ocene so, da je za napolnitev zmanjšanih zalog vitamina D v telesu potrebnih od 1800 do 5000 IE vitamina D na dan. Dokaj učinkovita se je pokazala uporaba holekalciferola 40.000 IE vsakih 14 dni do enkrat na mesec. Ker je $t_{1/2}$ 25(OH)D dokaj dolg, svetujejo po uvedbi holekalciferola pregled serumskih koncentracij 25(OH)D enkrat na 3–4 mesece, nato dvakrat na leto. Pri bolnikih,

zdravljenih s peritonealno dializo, je treba odmerke povečati do 40.000 IE na teden, odvisno od izgube beljakovin s peritonealno tekočino.

Osnovni princip zdravljenja s *kalcitriolom* ter z *analogi vitamina D* je, da se te oblike vitamin D vežejo na VDR, ki so prisotni na površini obščitnic, in na ta način zaustavijo izločanje ter tvorbo PTH iz obščitnic. Na žalost vsi pripravki vitamina D bolj ali manj delujejo tudi na VDR v prebavilih, kjer aktivno povečajo reabsorpcijo fosfatov ter kalcija, zato sledi posledično povečana koncentracija anorganskega fosfata ter kalcija v plazmi.

Alfakalcidol (1 alfa (OH)D) je predzdravilo, ki se v jetrih metabolizira s pomočjo 25-hidroksilaze v *kalcitriol*, ki je aktivna snov. Kalcitriol lahko povzroča hiperkalcemijo in hiperfosfatemijo, zato je treba pred začetkom uporabe kalcitriola oba parametra čim bolj urediti. Serumska koncentracija fosfata naj bo $< 1,8$ mmol/l, kalcija pa $< 2,4$ mmol/l. Pri sočasni terapiji s kalcijevim karbonatom ali kalcijevim acetatom je možen čezmiren porast serumskega kalcija, na kar moramo biti pozorni. Kombinirana terapija lahko pospeši nastajanje kalcifikacij, zlasti v obtočilih. Pri pretiranem zavrtju obščitnic je možen razvoj adinamične kosti.

Kalcitriol je pri nas na voljo v obliki kapsul po 0,25 in 0,5 µg. Odmerki so od 0,25 µg na 2 dni do 4 µg dvakrat do trikrat na teden, odvisno od koncentracij iPTH, kalcija in anorganskega fosfata v serumu. Odmerki alfakalcidola so od 0,25 na dan do 4 µg dvakrat do trikrat na teden po dializi.

Na začetku zdravljenja s kalcitriolom je priporočljivo nadzirati serumske koncentracije anorganskega fosfata ter kalcija enkrat na teden, nato na štirinajst dni, ko je stanje stabilno, pa enkrat na mesec. Ob tem periodično nadziramo nivoje iPTH, da dosežemo ciljne vrednosti le-tega.

Parikalcitol (19-nor-1,25- dihidroksivitamin D₂) je prvi pri nas registriran novejši analog vitamina D. Večina študij je bila delana z intravensko obliko, ki je ni na našem tržišču. Pri uporabi parikalcitola so beležili hitrejši padec PTH v serumu v primerjavi s kalcitriolom. Beležili so tudi manj hiperkalcemij. Pri bolnikih s kronično ledvično

okvaro, ki se še niso zdravili z dializo, so ugotovili zmanjšanje proteinurije.

Glede na sedanje stanje je smiselna uporaba parikalcitola pri tistih dializnih bolnikih, pri katerih nam z dieto, fosfatnimi vezalci ter s kalcitriolom ali alfakalcidolom ni uspelo ustrezno zmanjšati koncentracije iPTH. Seveda pred uvedbo parikalcitola prenehamo uporabljati kalcitriol oz. alfakalcidol. Ob začetku zdravljenja moramo spremljati koncentracije anorganskega fosfata ter kalcija, sprva pogostejše, potem pa enkrat na mesec. Istočasno spremljamo koncentracije iPTH v serumu, sprva mesečno, nato na 3 mesece.

Parikalcitol je na voljo v obliki kapsul po 1, 2 ter 4 µg. Pri dializnih bolnikih ga odmerjamo glede na začetno koncentracijo iPTH v serumu 3-krat na teden. Za predializne bolnike to zdravilo ni uvrščeno na listo ZZZS.

Kalcimimetiki. *Cinakalcet* je trenutno edini kalcimimetik, ki je na voljo. Cinakalcet alosterično modificira VDR na površini obščitnic, tako da ob normalnih koncentracijah kalcija v krvi obščitnice reagirajo, kot da se je pojavila hiperkalcemija, in posledično zmanjšajo izločanje ter tvorbo PTH. Delovanje cinakalceta je neodvisno od delovanja vitamina D. Zmanjšanje koncentracije PTH je zelo hitro, maksimalni učinek dosežemo v nekaj urah, nato koncentracija PTH zopet raste. Predpisujemo ga dializnim bolnikom, pri katerih z dieto, fosfatnimi vezalci, s kalcitriolom ali z analogi vitamina D ne dosežemo ciljnih vrednosti PTH. Ker cinakalcet učinkovito zmanjšuje serumsko koncentracijo kalcija, morajo biti vrednosti serumske koncentracije kalcija pred uvedbo cinakalceta normalne. Hiperfosfatemija ni kontraindikacija za predpisovanje cinakalceta. Praviloma ga uporabljamo sočasno s kalcitriolom oziroma analogi vitamina D. Zdravilo učinkovito zmanjša potrebo po hospitalizacijah, opisanih je tudi manj zlomov kosti. Odkar uporabljamo to zdravilo, se je povsod po svetu in tudi pri nas zmanjšala potreba po operativni odstranitvi obščitnic. Pri bolnikih, ki še niso v programu dialize, uporaba cinakalceta ni indicirana, ker poveča hiperfosfatemijo, tudi uporaba pri bolnikih s presajeno ledvico ni točno definirana. Cinakalcet je na voljo v tabletah po 30, 60 in 90

mg. Dajemo ga enkrat na dan, začetni odmerek je 30 mg na dan. Maksimalni odmerki, opisani v literaturi, so do 180 mg na dan. Ob predpisovanju cinakalceta je treba nadzirati serumsko koncentracijo kalcija najpozneje v enem tednu po začetku uporabe zaradi možnega razvoja hipokalcemije, nato manj pogosto. Serumski iPTH nadziramo vsaj 12 ur po zaužitju cinakalceta.

Zdravljenje presnovne acidoze

Presnovna acidoza okvarja kosti, ki so največji puferski organ v telesu. Acidozo zdravimo takoj. Orientiramo se po koncentraciji bikarbonata v serumu, ki naj bo > 22 mmol/l, oziroma celokupnega CO_2 , ki naj bo > 24 mmol/l. Za ta namen uporabljamo natrijev hidrogen karbonat v odmerkih od 500 mg/dan do 4 krat 1 g na dan. Bolnike podučimo, naj uživajo manj živil, ki lahko povečajo acidozo.

Dializa in fosfati

S klasično 5-urno hemodializo lahko odstranimo do 1000 mg fosfata. Sprva se fosfat hitreje odstranjuje iz telesa, pozneje se upočasni. Očistek fosfata lahko zmerno povečamo z vrtenjem kolesa med dializo, največ se ga izloči s pomočjo hemodiafiltracije. Podaljšana hemodializa, ki traja 8 ali več ur, zlasti če jo izvajamo petkrat na teden, lahko povzroči celo hipofosfatemijo. Med 24-urno ambulantno peritonealno dializo odstranimo do 300 mg fosfatov.

PARATIROIDEKTOMIJA

Za operativno odstranitev obščitnic se odločimo, kadar nam z dieto, fosfatnimi vezalci, vitaminom D in s kalcimimetiki ne uspe urediti sekundarnega hiperparatiroidizma. Pred operacijo z ultrazvočno preiskavo ali s pomočjo scintigrafije s sestamibijem določimo velikost obščitnic. O operaciji razmišljamo, kadar je vsaj ena od obščitnic večja od 1 cm v premeru oziroma je njen ocenjeni volumen nad $0,5 \text{ cm}^3$. Pri nas kirurgi naredijo totalno paratiroidektomijo z avto-transplantacijo polovice najmanjše obščitnice na podlakt. Po operaciji lahko pride do recidiva rasti na presajeni obščitnici. Povečano presajeno obščitnico lahko dokažemo s pomočjo ultrazvo-

ka. Pomen paratiroidektomije se v zadnjem času precej manjša.

Izbira terapije pri sekundarnem hiperparatiroidizmu

Poudariti je treba, da je hipofosfatemična dieta osnova preprečevanja in zdravljenja kostnih okvar in tudi odlaganja kalcija v mehkih tkivih, v srcu ter obtočilih. Pri svetovanju bi nam bili v veliko pomoč ustrezni dietetiki, ki bi se ukvarjali samo z dieto bolnikov z ledvično okvaro in jim predpisali ustrezno prehrano.

Pri zdravljenju kostnih okvar se orientiramo po serumskih koncentracijah iPTH, kalcija, anorganskega fosfata, alkalne fosfataze, bikarbonata ali celokupnega CO_2 v serumu. Priporočila glede urejenosti posameznih parametrov so podana v tabeli 1 (novejše KLB-MKB norme iz leta 2009). Pri uporabi fosfatnih vezalcev začnemo že dokaj zgodaj, že pri KLB 3. stopnje, ko lahko poleg diete predpisujemo v breme ZZZS le kalcijev karbonat. Pri teh bolnikih je zaželeno nadzorovati serumske koncentracije $25(\text{OH})\text{D}$, in če so pod 75 nmol/l , predpišemo hokalcaliferol. V predializnem obdobju naj bi bile koncentracije iPTH v okviru normale, če porastejo in če so zaloge vitamina D ustrezne, uvedemo pripravek vitamina D (alfakalcidol ali kalcitriol).

Pri dializnih bolnikih je pomembna hipofosfatemična dieta. Če z njo hiperfosfatemije ne uredimo, predpišemo fosfatne vezalce. Tudi pri dializnih bolnikih korigiramo pomanjkanja vitamina D s hokalcaliferolom, acidozo zdravimo z natrijevim hidrogen karbonatom ali sodo bikarbono. Fosfatni vezalec prvega izbora je še zmeraj kalcijev karbonat, ki je učinkovit in poceni, moramo pa nadzorovati koncentracijo kalcija v serumu, ki ne sme preseči $2,6 \text{ mmol/l}$. Prav tako moramo biti pozorni, da dnevni vnos elementarnega kalcija ne preseže maksimalne dovoljene količine $1,5 \text{ g}$. Nema lokrat kalcijev karbonat kombiniramo s sevelamer karbonatom, lantanovim karbonatom ali s kombinacijo kalcijevega acetata z magnezijevim karbonatom. Aluminijev hidroksid uporabljamo redko. Pri uspešnosti uporabe fosfatnih vezalcev je zelo pomembno sodelovanje pri jemanju teh zdravil in je večje pri starejših in motiviranih bolnikih.

Ocenjujemo, da od 20 do 80 % dializnih bolnikov ne jemlje redno fosfatnih vezalcev.

Kadar so vrednosti iPTH previsoke, se odločimo za uporabo aktivnih oblik vitamina D. Zdravili prvega izbora sta kalcitriol ali alfakalcidol. Če s tema zdraviloma nismo učinkoviti, pride na vrsto parikalcitol ali pa uvedemo cinakalcet, če so vrednosti serumskega kalcija ustrezne. Odločitve glede uporabe teh zdravil kaže predlog algoritmov odločanja pri zdravljenju kostnih okvar dializnih bolnikov, ki so podani na sliki 6 in sliki 7.

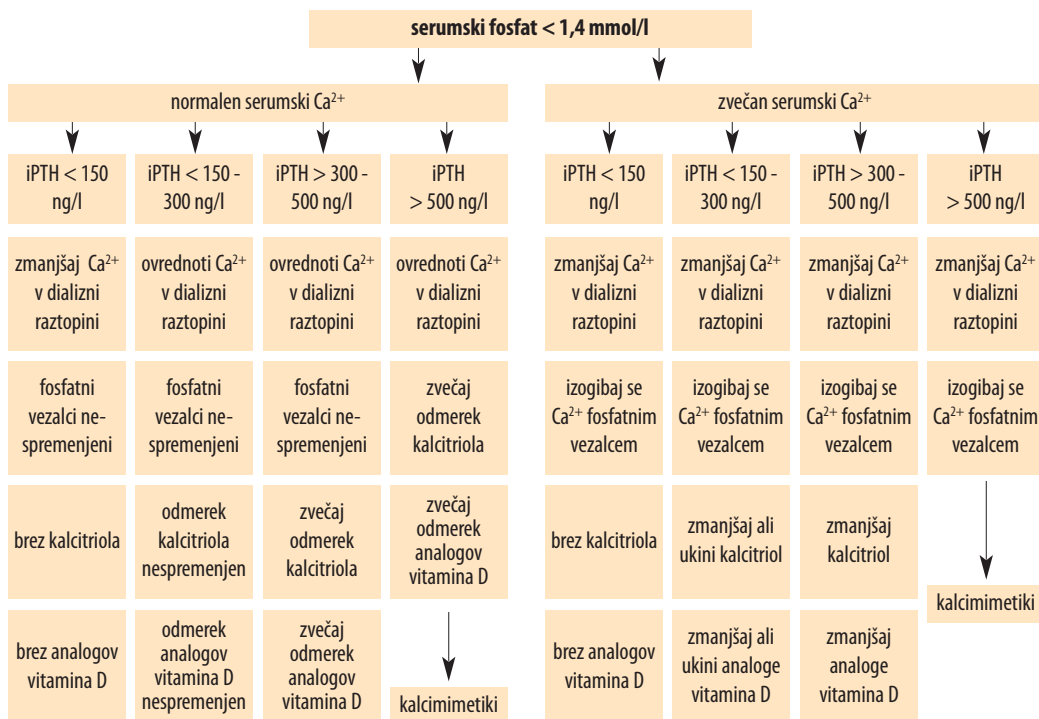
Pri uporabi fosfatnih vezalcev ni prospektivnih študij, ki bi dokazovale njihov pozitiven vpliv na preživetje dializnih bolnikov. Podobno velja za uporabo aktivnih oblik vitamina D, kjer je veliko študij, ki kažejo na ugoden vpliv na urejenost laboratorijskih parametrov, zlasti vpliv na koncentracije iPTH. Retrospektivne študije so pokazale bistveno izboljšano preživetje ob uporabi intravenskih oblik parikalcitola, medtem ko prospektivnih študij, ki bi to potrdile, ni. V zadnjem

času tudi za cinakalcet niso dokazali, da bi bistveno vplival na srčno-žilno smrtnost dializnih bolnikov.

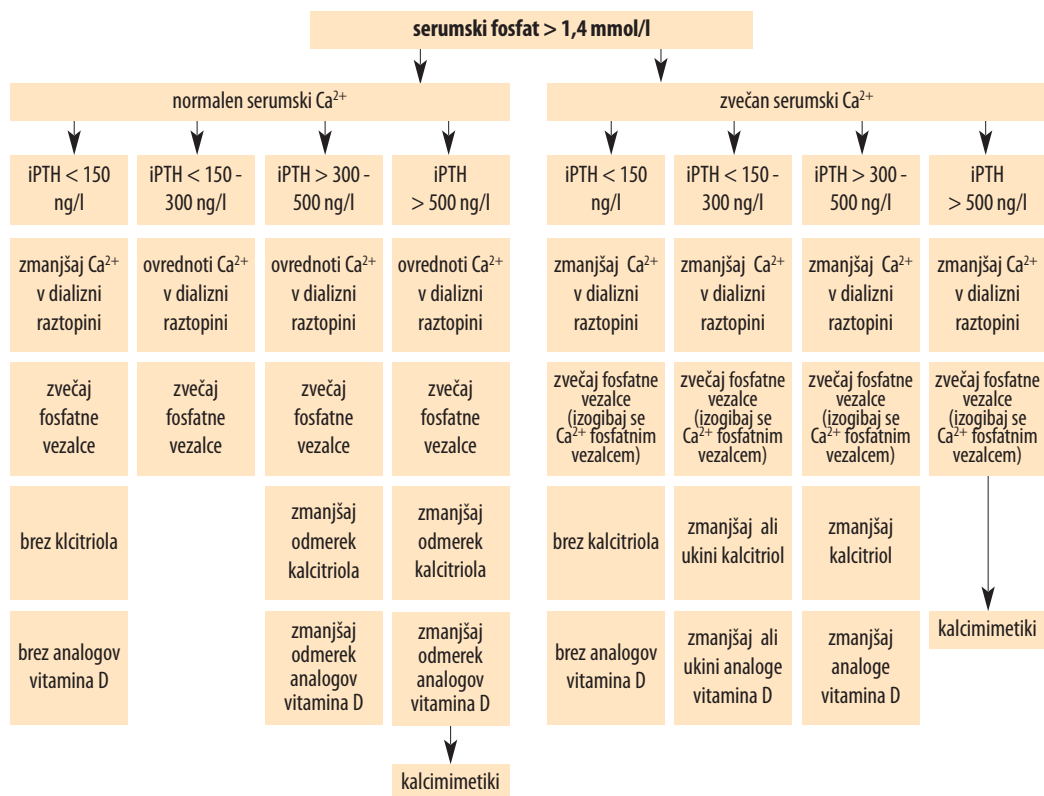
Pri zdravljenju kostnih okvar imamo na voljo poleg fosfatnih vezalcev še natrijev hidrogen karbonat za zdravljenje presnovne acidoze, hlekalciferol, kalcitriol, aktivatorje VDR, ter kalcimimetike.

ADINAMIČNA KOSTNA BOLEZEN

Adinamična kostna bolezen (slika 8) je zmeraj pogostejša pri hemodializnih bolnikih, prevalenca se giblje od 10 do 50 %, pogosta je pri bolnikih CAPD, kjer je prevalenca od 40 do 70 %. Pogosta je tudi pri starejših moških, pri bolnikih s sladkorno boleznijo ter pri podhranjenih bolnikih. Pri adinamični kostni bolezni je kostni obrat močno zmanjšan, hitrost tvorbe kolagena ter mineralizacija kosti sta zmanjšani, število



Slika 6. Algoritem odločanja pri zdravljenju kostnih okvar dializnih bolnikov pri serumski koncentraciji fosfata < 1,4 mmol/l.



Slika 6. Algoritem odločanja pri zdravljenju kostnih okvar dializnih bolnikov pri serumski koncentraciji fosfata > 1,4 mmol/l.

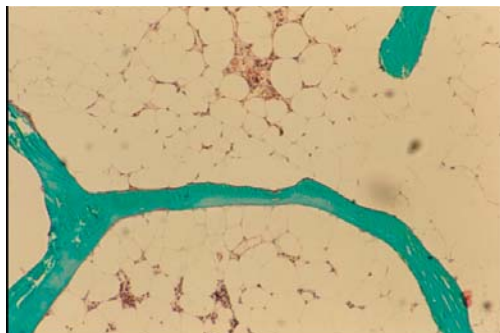
osteoblastov ter osteoklastov je precej zmanjšano, apoptoza osteoblastov je povečana. Vzroki za razvoj adinamične kostne okvare so mnogoštevilni:

- majhne serumske koncentracije 1,25(OH) D_3 ,
- presnovna acidoza,
- hiperfosfatemija,
- hiperkalcemija oziroma povečana obremenitev telesa s kalcijem,
- podhranjenost,
- hipogonadizem,
- starost,
- uremični toksini,
- sečna kislina,
- aluminij.

Prav tako je lahko vzrok predhodna paratiroidtomija, saj so vrednosti iPTH v serumu pri teh bolnikih večkrat pod mejo določitve laboratorija. Serumsko glukoza zmanjša izločanje PTH,

zato imajo bolniki s sladkorno boleznijo in ledvično okvaro pogosteje to kostno okvaro. Bolniki z adinamično kostno boleznijo so velikokrat popolnoma asimptomatski, lahko se pojavijo zlomi, zlasti kolkov, nemalokrat ugotovimo znatne kalcifikacije, ki so prisotne v obtočilih. Zaradi majhnega obrata kosti je odlaganje presežka kalcija v kosti ob pojavih povečane koncentracije kalcija v krvi znatno zmanjšano in se presežek kalcija nalaga v obtočilih. Na ta način si razlagamo povečano smrtnost bolnikov z adinamično kostno boleznijo.

Koncentracije serumskega iPTH so majhne, to je < 200–150 ng/l, serumska koncentracija kalcija je lahko povečana, ni pa nujno, prisotne so kalcifikacije žilja, zlasti aorte, ki jih opazimo na radioloških slikah, serumska koncentracija alkalne fosfataze je majhna.



Slika 8. Adinamična kost.

Principi zdravljenja adinamične kosti so naslednji:

- ukinemo povečan vnos kalcija,
- dnevni vnos elementarnega kalcija ne sme preseči 1–1,4 g,
- koncentracija kalcija v dializni raztopini ne sme preseči 1,25 mmol/l.

Nadzor serumskega fosfata moramo doseči brez uporabe kalcijevih fosfatnih vezalcev. Čas dialize naj bo optimalen oziroma maksimalen; če je potrebno, ga podaljšamo na 24 ur tedensko. Tvorbo kosti povečamo z uporabo aktivatorjev VDR, ki delujejo na kost anabolno.

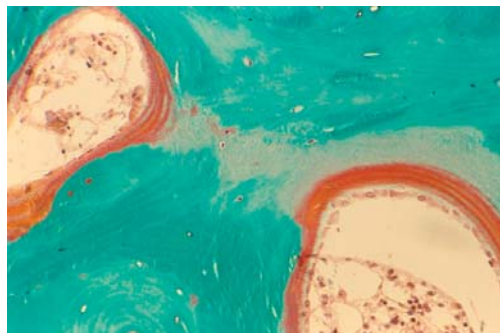
Kostne bolezni so pri bolnikih s KLB velikokrat povezane z okvaro srca in ožilja.

Osteomalacija

Osteomalacija je vse redkejša. Na histološkem preparatu vidimo povečan volumen nemineralizirane kosti, kostni obrat je zmanjšan (slika 9). V preteklosti je bil pogost vzrok za razvoj osteomalacije odlaganje aluminija v kosteh. Ta kostna bolezen je sedaj redka.

Amiloidoza

Amiloidoza je zadnja leta manj prisotna pri dializnih bolnikih. V bližnji preteklosti je bila amiloidoza povezana z uporabo kuprofanskih dializ-



Slika 9. Osteomalacija

nih membran, ki so pri nas že odšle v zgodovino. Ta motnja je posledica odlaganja amiloida, ki je nastal zaradi polimerizacije β -2- mikroglobulina v amiloidne fibrile. Pri bolnikih, ki so v programu kronične hemodialize več kot 12 ali 15 let, je prisotna v 80 %, po 20 letih dialize praktično v 100 %.

Bolniki imajo težave zaradi sindroma zapestnega prehoda, velikokrat obojestransko. Pogoste so bolečine v predelu prstov rok, ki so lahko ponoči nevzdržne. Prsti rok, zlasti palec ter srednji prsti, so zmerno flektirani, gibanje je otežkočeno. Govorimo o tako imenovanem »sprožilnem prstu«. Kadar je prisotno še odlaganje amiloida na hrbtišču zapestja, govorimo o amiloidni roki. Prizadetost velikih sklepov, zlasti kolena, ramen, zapestja in kolkov je praviloma simetrična. Sklepi so boleči ter omejeni v svojem gibanju, izliv je sterilen. Ker se β -2-mikroglobulin pogosto odlagav hrbtenici, se pojavi destruktivna spondiloartropatija. V večjih kosteh se lahko pojavijo amiloidne ciste.

Amiloidozo dokažemo z radiološko sliko okostja. Okvare hrbtenice so vidne predvsem z uporabo jedrske magnetne resonance. Specifičnega zdravljenja amiloidoze ne poznamo, je v glavnem simptomatsko. Sindrom zapestnega prehoda lahko uspešno zdravimo s pomočjo kirurgije, operacijo pa je nemalokrat treba čez nekaj let na isti ali na nasprotni roki ponoviti.

PRIPOROČENA LITERATURA

Andress DL. Adynamic bone in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73: 1345–54.

- Benedik M. Ledvična kostna bolezen. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M, eds. *Interna medicina*, 4th ed. Ljubljana: Litterapicta: Slovensko medicinsko društvo, 2011. p. 1118–22.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208–18.
- Block GA, Zaun D, Smits G et al. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010; 78: 578–89.
- Cozzolino M, Mazzaferro S, Brandenburg V. The treatment of hyperphosphatemia in CKD: calcium-based or calcium-free phosphate binders? *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 402–7.
- Cunningham J, Zehnder D. New vitamin D analogs and changing therapeutic paradigms. *Kidney Int* 2011; 79: 702–7.
- EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2482–94.
- Fadem SZ, Sharon MM. Management of chronic kidney disease mineral-bone disorder. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14: 4–53.
- Fernandez-Martin JL, Carrero JJ, Benedik M et al. COSMOS: the dialysis scenario of CKD–MBD in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1922–35.
- Floege J, Goetz E. Beta-2-microglobulin-associated amyloidosis. *Nephron* 1996; 72: 9–26.
- Fukagawa M, Nakanashi S, Kazama JJ. Basic and clinical aspects of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2006; 70: S3–S7.
- Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int* 2009; 75: 890–7.
- Goldsmith DJA, Cunningham J. Mineral metabolism and vitamin D in chronic kidney disease-more questions than answers. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 341–6.
- Goodman WG and Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: Lessons from molecular genetics. *Kidney Int* 2008; 74: 276–88.
- Hansen D, Rasmussen K, Danielsen H et al. No difference between alfacalcidol and paricalcitol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a randomized crossover trial. *Kidney Int* 2011; 80: 841–50.
- Hruska KA, Mathew S, Lund R et al. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74: 148–57.
- Hutchinson AJ, Smith CP, Brenchley PEC. Pharmacology, efficacy and safety of oral phosphate binders. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 578–89.
- KDIGO. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD–MBD). *Kidney Int* 2009; 76: S1–S130.
- Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 520–8.
- Ketteler M, Martin KL, Wolf M et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3270–8.
- Ritz E, Hahn K, Ketteler M et al. Phosphate additives in food—a health risk. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 49–55.
- Tentori F, Hunt WC, Stidley CA et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006; 70: 1858–65.
- Tonelli M, Pannu N, Manns B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N Engl J Med* 2010; 362: 1312–24.



ODMERJANJE ZDRAVIL PRI LEDVIČNI BOLEZNI

Miha Benedik

Na kakšne načine lahko prilagodimo odmerjanje zdravil pri bolniku s kronično ledvično boleznijo?

Kako ocenimo ledvično delovanje pred uvedbo novega zdravila?

Kako izračunamo odmerek zdravila, ki ga nadomestimo po hemodializi?

Katera zdravila lahko pri bolniku s kronično ledvično boleznijo povzročijo hiperkaliemijo?

Kako odmerjamo aminoglikozide in vankomicin?

PRIMER BOLNICE

Štiriinsedemdesetletna bolnica, pri kateri so pred petnajstimi leti ugotovili povečan krvni tlak in pred dvanajstimi leti sladkorno bolezen tipa 2, ki je razvila pozne posledice sladkorne bolezni vključno s prizadetostjo ledvic, mrežnice ter srca, je bila sprejeta v bolnišnico zaradi obojestranskega srčnega popuščanja, napredovale ledvične okvare, povečanega krvnega tlaka, hiperkaliemije ter presnovne acidoze. Iz dokumentacije je razvidno, da se je pol leta pred tem zdravila v drugi bolnišnici zaradi srčnega popuščanja, povečanega krvnega tlaka in začetne ledvične okvare s koncentracijo serumskega kreatinina 195 $\mu\text{mol/l}$. Tedaj so poleg enalapрила, ki ga je dobivala dvakrat po 20 mg na dan, v zdravljenje dodatno uvedli še furosemid dvakrat 40 mg na dan ter spironolakton 25 mg na dan. Bolnica se je zadnji teden slabše počutila, navajala je občutek mravljinčenja po rokah in nogah ter onemoglosti, že ob minimalnem naporu jo je dušilo, zadnji dve noči je v postelji presedela. Zaradi bolečin v nogah je zadnje čase jemala ibuprofen, ki si ga je sposodila pri svoji sosedki. Krvni tlak je bil povečan. Doma je torej prejemale enalapril dvakrat 20 mg na dan, nifedipin dvakrat 40 mg na dan, furosemid dvakrat 40 mg na dan, glikvidon dvakrat 30 mg na dan in spironolakton 25 mg zjutraj.

Ob sprejemu v našo ustanovo je bila bolnica prizadeta, brez povišane temperature, prisotni so

bili znaki obojestranskega srčnega popuščanja z zastojem nad pljuči in obilnimi obojestranskimi oteklina pod spodnjimi udovi. Vratne vene so bile polnjene v celoti, krvni tlak je bil 220/125 mmHg, srčni utrip 112/minuto, na srčni bazi smo slišali precej močan sistolični šum, brez perikardialnega trenja. Na rentgenogramu pljuč so bili prisotni znaki zastoja v pljučih z obojestranskim plevralnim izlivom. V EKG so bili vidni širši QRS kompleksi s T valovi šotoraste oblike. V laboratorijskih izvidih so bili dušični retenti močno povečani, koncentracija sečnine v serumu je bila 35,5 mmol/l, kreatinina 815 $\mu\text{mol/l}$, prisotni znaki hiperkloremične acidoze s koncentracijo serumskega klorida 110 mmol/l ter serumskega bikarbonata 12 mmol/l, koncentracija kalija v serumu je bila povečana na 8,8 mmol/l. V hemogramu je bila prisotna normocitna normohromna anemija s koncentracijo serumskega Hb 105 g/l. Bolnico so zdravili na intenzivnem oddelku, najprej je dobila CaCl intravensko, nato infuzijo 40 % glukoze z inzulinom ter infuzijo NaHCO₃ in furosemida. Ker se stanje ni popravilo, smo bolnico dializirali prek katetrov, ki smo jih vstavili v obe femoralni veni. Uporabili smo bikarbonatno dializno raztopino s koncentracijo kalija 2 mmol/l. Že po prvi dializi smo delno popravili presnovno acidozo, koncentracija serumskega kalija se je normalizirala, koncentracija dušičnih retentov v serumu se je zmanjšala, odstranili smo tudi 2,5 kg odvečne tekočine iz telesa, krvni tlak se je nekoliko zmanjšal. Dializo

smo še dvakrat ponovili, nato so se pojavile ustrezne diureze, ni bilo več znakov srčnega popuščanja, krvni tlak se je skoraj normaliziral. Zdravljenja s hemodializo ni več potrebovala, prešla je v ambulantno oskrbo.

Primer te bolnice je poučen, ker pokaže primer starejše bolnice, pri kateri so ob že ugotovljeni zmerni ledvični okvari predpisali previsok dnevni odmerek zaviralca ACE, ker niso upoštevali, da je treba dnevni odmerek teh zdravil že pri zmerni ledvični okvari zmanjšati. Poleg tega so ji predpisali še spironolakton, ki je pri taki stopnji ledvične okvare lahko zelo nevaren, ker zlasti v kombinaciji z zaviralci ACE povzroča hudo hiperkaliemijo, zaviralec ACE pa lahko pri bolnikih s srčnim popuščanjem zlasti še v povezavi z dehidracijo ali uporabo nesteroidnih antirevmatikov (tudi takih, ki jih dobimo brez recepta) povzroči resno okvaro ledvic.

PRISTOP K ODMERJANJU ZDRAVIL PRI LEDVIČNI OKVARI

Anamneza in klinični pregled

Z anamnezo in kliničnim pregledom ugotovimo morebitno alergijo na posamezno zdravilo, neugodne učinke predhodnih zdravil ali njihovo toksičnost. Pri anamnezi glede jemanja zdravil moramo upoštevati tudi zdravila, ki jih bolniki jemljejo brez recepta ali ki so jih dobili od znancev ali sorodnikov. Medsebojno delovanje nekaterih zdravil je ključnega pomena. Bolniki z ledvično okvaro velikokrat jemljejo fosfatne vezalce ali antacide, ki zmanjšajo absorpcijo nekaterih zdravil (digoksina, tetraciklinov ter nekaterih fluorokinolonov) iz prebavil. Zaradi zvišane vrednosti pH v želodcu (vpliv sečnine) je motena resorpcija zdravil, ki se sicer dobro resorbirajo v kislem okolju (npr. pripravki železa, nekateri antidepresivi, antihistaminiki).

Ocena ledvičnega delovanja

Po anamnezi ter pregledu je treba določiti stopnjo ledvične okvare, kar lahko naredimo s pomočjo *ocene očistka kreatinina* po Cockcroft-Gaultovi formuli, kjer je treba poznati bolnikovo starost, spol, telesno težo, višino in koncen-

tracijo kreatinina v serumu. Ta formula je uporabna, kadar je ledvična funkcija stabilna in kadar koncentracija serumskega kreatinina ne preseže 442 $\mu\text{mol/l}$.

$$O_{\text{kreatinina}} = \frac{(140 - \text{starost}) \times \text{teža}}{0,814 \times \text{s-kreatinin}} \times 0,85 \text{ (pri ženskah)}$$

Enote: $O_{\text{kreatinina}}$ - ml/min; starost - leta; teža - kg; s-kreatinin - $\mu\text{mol/l}$

V zadnjem času je možno izračunati očistek kreatinina tudi s pomočjo enačbe, ki so jo razvili pri študiji spremembe diete pri ledvični bolezni, v angleščini Modification of Diet in Renal Disease (MDRD); od tod tako imenovana enačba MDRD za izračun ocene glomerulne filtracije (oGF). Poznati moramo starost, spol ter raso bolnika, izmed laboratorijskih podatkov pa koncentracijo sečnine, albuminov ter kreatinina v serumu. Pri oceni delovanja ledvic si lahko pomagamo tudi s koncentracijo cistatina C v serumu. Večina farmakokinetičnih študij je za ocenitev delovanja ledvic uporabila Cockcroft-Gaultovo formulo.

Očistek kreatinina lahko tudi izmerimo, za kar moramo imeti na razpolago podatek o izločanju kreatinina v 24-urnem seču ter koncentracijo kreatinina v serumu. Izmerjeni očistek kreatinina v napredovali fazi ledvične odpovedi je lahko lažno prevelik na račun izločanja kreatinina prek ledvičnih tubulov. Če je hitrost glomerulne filtracije večja od 0,83 ml/sekundo (50 ml/minuto), odmerka zdravila ni treba spreminjati.

Dializni bolniki. Pri dializnih bolnikih je treba vedeti, da se pomembno dializirajo zdravila, ki so vodotopna, ki imajo majhno molekularno težo (pod 500–1000 D), zdravila, ki so manj kot 90 % vezana na beljakovine plazme, ter zdravila, ki imajo majhno prostornino porazdelitve V_d ; to je $< 1 \text{ l/kg}$ telesne teže. Dializirajo se le zdravila, ki se nahajajo v znotrajžilnem prostoru. Zdravil, ki se dializirajo manj kot 30 %, po dializi ni treba nadomeščati. Zdravila, ki jih dajemo v žilo, na tak način tudi nadomeščamo po dializi, zdravila, ki jih bolniki jemljejo oralno, pa oralno. Če poznamo očistek sečnine nekega dializatorja

in če poznamo molekularno težo zdravila, lahko hemodializni očistek določenega zdravila izračunamo po formuli:

$$\text{očistek } Z_{\text{HD}} = \text{očistek sečnine } x (60 / \text{mt } Z)$$

Okrajšave:

očistek Z_{HD} – očistek zdravila s hemodializo
mt Z – molekularna teža zdravila

Očistek sečnine je odvisen od vsakega dializatorja posebej in znaša za standardni dializator 150 ml na minuto, 60 predstavlja molekularno težo sečnine, medtem ko moramo mt Z – molekularno težo zdravila – poiskati v ustrezni tabeli.

S peritonealno dializo se zdravila slabše odstranjujejo, kar ponazarja formula:

$$\text{očistek } Z_{\text{PD}} = \text{očistek sečnine } x (\sqrt{60} / \sqrt{\text{mt } Z})$$

Okrajšave: očistek Z_{PD} – očistek zdravila s peritonealno dializo

$\sqrt{\text{mt } Z}$ – kvadratni koren molekularne teže zdravila

Pri peritonealni dializi je očistek sečnine bistveno manjši kot pri hemodializi in znaša $\cong 20$ ml na minuto.

Velja osnovno pravilo, da se zdravila, ki se s hemodializo ne odstranjujejo, tudi s pomočjo peritonealne dialize ne odstranjujejo.

Pri kontinuiranih metodah, kot je kontinuirana veno-venska hemofiltracija ali hemodiafiltracija, je odstranjevanje zdravil iz krvi odvisno od konvektivnega transporta, kar pomeni v praksi od hitrosti ultrafiltracije.

Nato se odločimo za *obliko ter način odmerjanja zdravila*. Možni so trije načini:

- zmanjšanje posameznega odmerka zdravila ob nespremenjenem intervalu med posameznimi odmerki,
- podaljšanje intervala med posameznimi odmerki, ki so nespremenjeni in
- kombinacija obeh metod.

Zmanjšanje odmerka zdravila. Za zmanjšanje posameznega odmerka zdravila se odločimo takrat, kadar želimo, da je v krvi stalno prisotna terapevtska koncentracija zdravila (npr. pri upo-

rabi cefalosporinov ali penicilinskih antibiotikov). Če poznamo očistek kreatinina bolnika, lahko prilagojeni odmerek zdravila izračunamo po formuli:

$$\text{odmerek}_{\text{LO}} = \text{normalni odmerek } x (\text{očistek kreatinina}_{\text{LO}} / \text{normalni očistek kreatinina})$$

Razlaga: $\text{odmerek}_{\text{LO}}$ – odmerek zdravila pri ledvični okvari
očistek kreatinina $_{\text{LO}}$ – očistek kreatinina pri ledvični okvari
normalni očistek kreatinina – 1,67 ml/sek (100 ml/min)

Do istega podatka lahko pridemo s pomočjo $t_{1/2}$ zdravila v uremiji, ki ga dobimo v ustreznih tabelah, kar pokaže naslednja formula:

$$\text{odmerek}_{\text{LO}} = \text{normalni odmerek } x (t_{1/2\text{N}} / t_{1/2\text{LO}})$$

Okrajšave: $\text{odmerek}_{\text{LO}}$ – odmerek zdravila pri ledvični okvari

$t_{1/2\text{N}}$ – normalni razpolovni čas zdravila

$t_{1/2\text{LO}}$ – razpolovni čas zdravila pri ledvični odpovedi

Sprememba intervala med odmerki. Za spremembo intervala med posameznimi odmerki zdravila se odločimo takrat, ko imajo zdravila dolg razpolovni čas, kadar je pomembno, da dosežemo maksimalno koncentracijo zdravila v plazmi, in kadar je za delovanje nekega antibiotika pomemben tudi postantibiotični efekt (npr. uporaba aminoglikozidov). Spremembo intervala med dvema odmerkoma izračunamo na podoben način kot spremembo odmerka s pomočjo čistka kreatinina ali $t_{1/2}$, kar ponazarjata formuli:

$$\text{interval med odmerki} = I \times (\text{normalni očistek kreatinina} / \text{očistek kreatinina}_{\text{LO}})$$

Razlaga: normalni očistek kreatinina: 1,67 ml/sek (100 ml/min)

očistek kreatinina $_{\text{LO}}$ – očistek kreatinina pri ledvični okvari

I – normalni interval med odmerki

$$\text{Interval med odmerki} = I \times (t_{1/2\text{LO}} / t_{1/2\text{N}})$$

Razlaga: I – normalni interval med odmerki,

$t_{1/2\text{N}}$ – normalni razpolovni čas,

$t_{1/2LO}$ – razpolovni čas zdravila pri ledvični odpovedi.

Obremenilni odmerek. Pri bolnikih z ledvično okvaro je obremenilni odmerek zdravila nespremenjen. S tem dosežemo hitro terapevtsko koncentracijo zdravila v plazmi.

Če poznamo želeno koncentracijo zdravila v plazmi ter Vd, lahko obremenilni odmerek izračunamo, prav tako tudi naslednje odmerke, kar je prikazano v okencu.

Pri odmerjanju zdravil za bolnike z ledvično okvaro uporabljamo različne tabele, ki nam pokažejo način dajanja zdravila ter spremembo odmerkov. Vedeti moramo, da so ti podatki le v pomoč. Pri zdravilih, ki so močno nefrotoksična in ki imajo zelo ozko terapevtsko širino, je treba meriti koncentracije zdravila v krvi (npr. aminoglikozidi, vankomicin). Določamo lahko maksimalno koncentracijo zdravila, ki jo merimo 15–30 minut po končanem dajanju zdravila intravensko ali 2 uri po zaužitju zdravila per os. Ta koncentracija je pomembna za vrednotenje baktericidnosti nekaterih antibiotikov. Minimalno koncentracijo zdravila, ki dobro kaže porazdelitev zdravila v tkivih in dobro sovпада z morebitno okvaro ledvic ali notranjega ušesa, merimo tik pred naslednjim odmerkom.

Osnovni farmakokinetični podatki za nekatera zdravila so podani v tabeli 1, osnovni podatki za odmerjanje zdravil pri bolnikih z ledvično okvaro so v tabeli 2.

ODMERJANJE ZDRAVIL PRI LEDVIČNI ODPOVEDI PO POSAMEZNIH SKUPINAH

Antibiotiki

Večina antibiotikov se izloča skozi ledvice. Pri uremiji se lahko zmanjša absorpcija nekaterih antibiotikov iz prebavil (tetraciklini, ciprofloksacin). Zaradi možnih interakcij je treba večino antibiotikov jemati dve do štiri ure po jemanju preparatov železa ali fosfatnih vezalcev.

Tetraciklinov pri bolnikih z ledvično okvaro zaradi antianabolnega učinka praviloma ne predpisujemo, lahko pa uporabljamo doksiciklin, katerega odmerka ni treba spreminjati in se slabo dializira. Pri minociklinu in klortetraciklinu uporabljamo običajni odmerek.

Penicilini se v 40–80 % izločajo prek ledvic in se dializirajo. Običajno zmanjšamo odmerek ob nespremenjenih intervalih ter dodamo odmerek po dializi. Pri nafcilinu ter oksacilinu odmerkov ne spreminjamo, prav tako ju po dializi ni treba dodajati.

Cefalosporini se izločajo prek ledvic v 30–90 %, običajno zmanjšamo odmerek ter dodamo odmerek po dializi. Cefazolin, ceftazidim ter ceftriakson lahko dajemo le trikrat tedensko po hemodializi. Cefepima ne predpisujemo pri GF pod 30 ml/min, ker lahko povzroča smrtonosne zastrupitve centralnega živčnega sistema.

Aminoglikozidi zaradi svoje nefrotoksičnosti ter ototoksičnosti predstavljajo precejšen problem, ker se v več kot 90 % izločajo skozi ledvice in se pri ledvični okvari kopičijo v telesu, vendar se dobro dializirajo. Zaradi ozke terapevtske širine

Obremenilni odmerek (mg/kg) = želena koncentracija (mg/l) x Vd (l/kg)

Npr.: želena koncentracija gentamicina je 8 mg/l;

Vd gentamicina je 0,25 l/kg

obremenilni odmerek = 8 mg/l x 0,25 l/kg = 2 mg/kg

Vzdrževalni odmerek (mg/kg) = razlika v koncentraciji (mg/l) x Vd (l/kg)

Npr.: maksimalna koncentracija gentamicina je 8 mg/l

minimalna koncentracija pa 2 mg/l

razlika koncentracij = 8 mg/l - 2 mg/l = 6 mg/l

vzdrževalni odmerek = 6 mg/l x 0,25 l/kg = 1,5 mg/kg

Slika 1. Primer izračuna obremenilnega in vzdrževalnega odmerka gentamicina.

Tabela 1. Osnovni farmakokinetični podatki za nekatera najpogosteje uporabljena zdravila.

	navidezna prostornina razporeditve (Vd) (l/kg)	vezava na beljakovine plazme (%)	celokupni očistek zdravila (ml/min)	odstotek celokupnega očistka kot ledvični	razpolovni čas (T _{1/2}) (ure)	terapevtska koncentracija (mg/l)
amikacin	0,25	<10	100	94–98	2–3	5–20 (min) 20–30 (max)
acetilsalicilna kislina	0,14–0,18	80–90	575–725	< 2	0,2–0,3	20–250
digoksin	5–7,3	20–30	75	50–70	34–44	0,5–2,0
disopiramid	0,6–1,4	50–65	1,3–1,4	40–60	4–10	2–4
etosuksimid	0,7	< 10	3	20	60	40–100
fenitoin	0,4–0,8	88–93	—	< 5	7–26	10–20
fenobarbital	0,6–0,7	20–45	4	25	2–6 dni	< 10–40
gentamicin sulfat	0,22–0,3	< 10	60	> 95	1,5–4	4–8 (max) 0,5–2,0 (min)
karbamazepin	1,2	75–90	50–125	1–3	12–17	4–12
kinidin sulfat	2	80	180–300	10–20	6–8	0,3–6,0
lidokain	3	60–80	700	< 10	1,5–2,0	1–5
litijev karbonat	0,7–1	0	20–40	95–99	20–270	0,4–1,4 (mEq/l)
meksiletin	5,4	75	500–850	15	8–10	0,7–2,0
penicilin G	0,5–0,7	45–68	—	20	0,4–0,9	različna
primidon	0,6	< 20	45–100	15–25	10–12	5–12
prokainamid	2,2	14–23	470–600	40–70	2,5–4,7	4–8
teofilin	0,3–0,7	60	36–50	< 10	4–16	10–20
tobramicin	0,25–0,30	< 10	70	> 95	2–4	4–8 (max) 0,5–2,0 (min)
valproična kislina	0,15	80–95	7	< 10	5–20	50–100
vankomicin	0,4–1,0	52–60	65	85	4–6	15–20 (min) 25–35 (max)

Okrajšave: min - najmanjša koncentracija, max - največja koncentracija

je treba spremljati njihove serumske koncentracije. Pozorni moramo biti še zlasti pri starejših bolnikih, pri bolnikih z morebitno jetrno okvaro, srčnim popuščanjem, sepso, ki so izsušeni ter istočasno jemljejo še druga nefrotoksična zdravila (amfotericin B, vankomicin, ciklosporin). Pri ledvični okvari je varnejša uporaba enkratnih dnevni odmerkov, ki so lahko relativno veliki.

Na ta način dosežemo, da večino časa koncentracije aminoglikozidov v krvi niso v nefrotoksičnem področju. Pri njihovi uporabi je pomemben tudi postantibiotski učinek, ko je antibiotičen učinek prisoten še potem, ko koncentracija v krvi pade pod minimalno inhibitorno koncentracijo. Pri dializnih bolnikih ga predpisujemo po hemodializi.

Tabela 2. Prilagoditev odmerka zdravil pri bolnikih z ledvično okvaro.

zdravilo	način izločanja	razpolovni čas (ure)			odmerek pri ledvični okvari			
					hitrost glomerulne filtracije (ml/min)			H D
		normalno	KOL	metoda	> 50	10–50	< 10	
amikacin	L	2–3	30	ZO II	60–90% 12 ur	30–70% 12–18 ur	20–30% 24 ur	da
aspirin	J (L)	2–19	nespremenjeno	II	4 ur	4–6 ur	ne uporabljaj	ne
digoksin	L (ne–L 15–40%)	36–44	80–120	ZO II	nespremenjeno 24 ur	25–75% 36 ur	10–25% 48 ur	ne
disopiramid	L + J	5–8	10–18	II	nespremenjeno	12–24 ur	24–40 ur	ne
etosuksimid	J, L	55	60	ZO	nespremenjeno	nespremenjeno	75%	da
fenobarbital	J (L 30%)	60–150	117–160	II	nespremenjeno	nespremenjeno	12–16 ur	da
fenitoin	J (L)	24	8	ZO	nespremenjeno	nespremenjeno	nespremenjeno	ne
gentamicin sulfat	L	2	24–48	ZO II	60–90% 8–12 ur	30–70% 12 ur	20–30% 24 ur	da
karbamazepin	J (L)	35	?	ZO	nespremenjeno	nespremenjeno	75%	ne
kinidin sulfat	J (L 10–50%)	5,0–7,2	4–14	II	nespremenjeno	nespremenjeno	nespremenjeno	da
lidokain	H (R <20%)	1,2–2,2	1,3–3,0	ZO	nespremenjeno	nespremenjeno	nespremenjeno	ne
litijev karbonat	L	14–28	podaljšan	ZO	nespremenjeno	50–75%	25–50%	da
meksiletin	J (L)	8–13	16	ZO	nespremenjeno	nespremenjeno	50–75%	da
penicilin G	J (L)	0,5	6–20	ZO II	nespremenjeno 6–8 ur	75% 8–12 ur	25–50% 12–16 ur	da
primidon	J (L <20%)	8	12	II	8 ur	8–12 ur	12–24 ur	da
prokainamid	L(J 7–24%)	2,5–4,9	5,3–5,9	II	4 ur	6–12 ur	8–24 ur	da
teofilin	J	3–12	?	ZO	nespremenjeno	nespremenjeno	nespremenjeno	da
tobramicin	L	2,5	56	ZO II	60–90% 8–12 ur	30–70% 12 ur	20–30% 24 ur	da
valproična kislina	J	dvofazno	10	ZO	nespremenjeno	nespremenjeno	nespremenjeno	ne
vankomicin	L	6–8	200–250	II	24–72 ur	72–240 ur	240 ur	da

Okrajšave:

KOL – končna ledvična odpoved (KLB stopnja 5),

L – izločanje prek ledvic,

J – izločanje prek jeter,

HD – odstranjevanje zdravila s hemodializo,

ZO – zmanjšan odmerek ob nespremenjenem intervalu med posameznimi odmerki,

II – podaljšan interval ob nespremenjenem odmerku,

ZO, II – spremenjen odmerek ter podaljšan interval med posameznimi odmerki

Kombinacijo trimetoprima s sulfametoksazolom lahko dajemo pri dializnih bolnikih do 2-krat 1 tableto dnevno.

Vankomicin se izloča v glavnem skozi ledvice, je nefrotoksičen in ototoksičen, zato moramo meriti serumske koncentracije. Zaradi razvoja odpornosti stafilokokov na vankomicin so ciljne minimalne koncentracije v serumu bistveno višje in znašajo 15–20 mg/l. Sodobne dializne membrane ga dobro odstranjujejo. Vzdrževalni odmerki se navadno daje po hemodializi.

Izoniazid se izloča prek jeter, zato odmerek pri ledvični okvari ni spremenjen, medtem ko moramo odmerek etambutola ter streptomicina zmanjšati.

Večina fluorokinolonov se pomembno izloča prek ledvic in je njihov odmerek treba zmanjšati. Odmerki moksifloksacina, pefloksacina ter trovafloksacina so pri ledvični okvari nespremenjeni.

Odmerek eritromicina je nespremenjen, prav tako klindamicina, kloramfenikola, azitromicina in metronidazola. Odmerke imipenema in meroopenema je treba zmanjšati in jih nadomestiti po hemodializi.

Amfotericin B je nefrotoksičen, liposomalne oblike so varnejše, a dražje. Odmerkov mikonazola ter ketokonazola ni treba spreminjati, pri uporabi drugi fungicidov pa velja previdnost.

Novejši virostatiki, zlasti cidofovir, adefovir, tenofovir, indinavir in foskarnet, so nefrotoksični. Odmerke aciklovira, ganciklovira, foskarneta, lamivudina ter ribavarina je treba prilagoditi. Ta zdravila se dobro dializirajo, zato je potreben odmerek po dializi.

Analgetiki ter anestetiki

Večina se jih metabolizira v jetrih, vendar imajo nekateri analgetiki delujoče metabolite (npr. meperidin ima metabolit normeperidin, ki se izloča prek ledvic in lahko povzroča krče, propoksifen ima aktivni metabolit norpropoksifen, ki se akumulira pri ledvični okvari). Zaradi spremenjene porazdelitve med posameznimi kompartmenti v uremiji so bolniki z ledvično okvaro občutljivejši na delovanje teh zdravil. Odmerke pentazoci-

na, kodeina, fentanila in metadona je treba pri bolnikih z ledvično okvaro zmanjšati. Acetaminofen je v visokih odmerkih nefrotoksičen, povzroči lahko intersticijski nefritis. Tudi visoki odmerki acetilsalicilne kisline so nefrotoksični.

Antihipertenzivi ter zdravila za srce in ožilje

So zelo pogosto predpisovana zdravila pri ledvičnih in še zlasti dializnih bolnikih. Večji del se jih izloča prek ledvic, precej se jih tudi dializira.

Diuretiki: tiazidni diuretiki so pri hitrosti glomerulne filtracije pod 0,5 ml/sekundo (30 ml/minuto) neučinkoviti, prav tako se izogibamo uporabi acetazolamida, amilorida in klortalidona. Tiazidni diuretiki so lahko učinkoviti pri sočasnem zdravljenju z diuretiki Henlejeve zanke. Spironolakton in triamteren sta nevarna zaradi hiperkaliemije. Kombinacija spironolaktona z zaviralci ACE je nemalokrat vzrok izjemno hude hiperkaliemije. Spironolaktona ne smemo predpisovati pri bolnikih z ledvično okvaro! Če se že odločimo za ta korak, je treba dokaj pogosto spremljati serumsko koncentracijo K^+ , in če le-ta naraste, je treba z njegovo uporabo takoj prekiniti. Furosemid je učinkovit v visokih odmerkih, pomembno se ne dializira.

Adrenergični modulatorji: odmerki so nespremenjeni in se ne dializirajo (izjema je alfa-metil dopa).

Zaviralci ACE se v manjši ali večji meri izločajo skozi ledvice (izjema je le fozinopril, ki se v glavnem metabolizira v jetrih) in se dializirajo, tako da je treba odmerke ustrezno zmanjšati in jih dodajati po dializi. Velik problem pri uporabi zaviralcev ACE predstavlja poleg hiperkaliemije razvoj funkcijske ledvične okvare, posebno pri starejših bolnikih, pri bolnikih s srčnim popuščanjem pri bolnikih z jetrno cirozo ter pri sočasnem jemanju nesteroidnih antirevmatikov. Ta zdravila so prepovedana pri obojestranski zožitvi ledvičnih arterij ali pri eni sami ledvici s pomembno zoženo ledvično arterijo.

Nova spoznanja kažejo, da odmerkov antagonistov angiotenzina II pri napredovali ledvični okvari ni treba zmanjšati, izjema je le kandesartan. To zdravilo se pomembno ne dializira. Tudi

sartani lahko povzročijo prehodno okvaro ledvic in hiperkaliemijo.

Aliskiren se izloča skozi ledvice, njegove odmerke je treba prepoloviti.

Antagonisti kalcijevih kanalov se vsi presnavljajo v jetrih, zato ostane odmerek nespremenjen, prav tako se ne dializirajo. Njihova uporaba je pri bolnikih z ledvično okvaro dokaj varna.

Lipofilni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (esmolol, metoprolol, pindolol, propranolol, karvedilol) se presnavljajo v jetrih, njihov odmerek je nespremenjen. Ta zdravila se ne dializirajo. Odmerek vodotopnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta (acebutolol, atenolol, nadolol, bisoprolol) je treba zmanjšati in jih nadomestiti po dializi.

Odmerke flekainida, bretilija, dizopiramida, prokainamida in kinidina je treba prilagoditi. Le prokainamid se dializira.

Pri digoksinu zmanjšamo obremenilni odmerek na 75 % in podaljšamo intervale med posameznimi odmerki. Treba je meriti koncentracijo v krvi, še zlasti ob sočasnem pomanjkanju K^+ ter Mg^{2+} , ki njegovo toksičnost povečata.

Odmerki nitratov so nespremenjeni.

Endokrini agensi

Večina peroralnih antidiabetikov ter njihovih metabolitov se izloča prek ledvic. Varno je uporabljati le tiste pripravke, ki se presnavljajo v jetrih (gliklazid, glipizid, tolazamid, tolbutamid, pioglitazon, rosiglitazon). Uporabi acetoheksamida, metformina, klorpropamida ter gliburida se izognemo. Metformin lahko povzroči hudo laktacidozo, zato ga ne uporabljamo pri GF pod 60 ml/min. Prav tako se pri napredovali ledvični okvari izognemo uporabi sitagliptina in vidagliptina, enako velja za uporabo akarboze, medtem ko je treba odmerke akarboze pri blažji ledvični okvari prilagoditi. Inzulini se presnavljajo v ledvicah, zato je treba njegove odmerke pri ledvični okvari zmanjšati za 25–50 %.

Zdravila za zdravljenje bolezni prebavil

Uporaba teh zdravil je pri bolnikih z ledvično okvaro dokaj pogosta.

Antacidi in fosfatni vezalci lahko pri sočasnem jemanju z drugimi zdravili zmanjšajo njihovo delovanje.

Antagonisti H_2 histaminskih receptorjev se v glavnem izločajo skozi ledvice, zato je treba njihov odmerek prilagoditi. Cimetidin lahko pri bolnikih z ledvično okvaro povzroča zmedenost. Inhibitorji protonске črpalke se presnavljajo v jetrih in je njihov odmerek nespremenjen.

Sukralfat lahko povzroča toksične koncentracije aluminija v krvi ter v telesu, zato se njegovi uporabi raje izognemo.

Laksativi, ki vsebujejo magnezij, povzročajo hiper-magneziemijo in se jim izogibamo.

Zdravila za zdravljenje revmatskih bolezni

Nesteroidni antirevmatikci se bolnikom z ledvičnimi boleznimi na široko predpisujejo, njihova zloraba pa je lahko vzrok za razvoj analgetične nefropatije. Njihova uporaba naj bo pri bolnikih z ledvično okvaro dokaj omejena, ker predvsem pri starejših in izsušenih bolnikih ter pri bolnikih, ki imajo izraženo srčno popuščanje ali jetrno okvaro, pospešijo razvoj ledvične odpovedi. Zmanjšujejo delovanje antihipertenzivov, ker povečajo reabsorpcijo natrija v ledvičnih tubulih in so pogostokrat vzrok za neustrezno urejen krvni tlak. Pozorni moramo biti tudi na uporabo nesteroidnih antirevmatikov, ki se jih lahko dobi brez recepta! Novejši inhibitorji ciklooksigenaze-2 so prav tako nefrotoksični, na stranski tir pa jih je postavila povečana smrtnost bolnikov zaradi odpovedi srca.

Uporabi soli zlata ter penicilaminu se pri bolnikih z ledvično okvaro raje izognemo. Metotretksat se akumulira v globokem kompartmentu in lahko po nekaj dnevih uporabe povzroči hudo okvaro kostnega mozga. Pri GF pod 60 ml/min ga ne predpisujemo.

Odmerke alopurinola je treba zmanjšati in jih nadomestiti po dializi.

Sedativi ter hipnotiki

Uporaba teh zdravil je pri bolnikih z ledvično okvaro pogosta, neredko se razvije odvisnost.

Odmerkov benzodiazepinov ni treba spreminjati (izjema je klordiazepoksid). Ta zdravila se ne dializirajo.

Odmerki antidepresivov so nespremenjeni, izjema je le maprotilin.

Antikoagulantna zdravila in heparini

Varfarin se metabolizira v jetrih, pri dializnih bolnikih lahko povzroča žilne kalcifikacije, kalcifikacije, krvavitve so štirikrat pogostejše, pogostejši so tudi cerebrovaskularni inzulti. Če je možno, se uporabi varfarina pri dializnih bolnikih izognemo.

Dabigatran se v 80 % izloča skozi ledvice, se dobro dializira, kar je lahko pomembno pri njegovem predoziranju, apiksaban ter rivaroksaban se izločata skozi ledvice v 25 oziroma 35 %. Pri KLB 3. in 4. stopnje jih predpisujemo v zmanjšanih odmerkih, pri dializnih bolnikih jih ne predpisujemo.

Odmerki nefrakcioniranega heparina so nespremenjeni, odmerke nizkomolekularnih heparinov je treba pri bolnikih z ledvičnimi boleznimi zmanjšati oziroma prilagoditi.

Imunosupresivna zdravila in kemoterapevtiki

Odmerkov glukokortikoidov pri ledvični okvari ni treba prilagajati, metilprednisolon in prednisolon se dobro dializirata, zato ju je treba po dializi nadomestiti. Uporabi betametazona se izognemo, ker lahko poslabša uremijo ter povzroči zadrževanje natrija v telesu ter posledično hipertenzijo.

Kalcinevrinski inhibitorji (ciklosporin, takrolimus) lahko povzročijo akutno okvaro ledvic zaradi konstrikcije vas afferens. Dolgotrajna uporaba pogosto povzroči kronično intersticijsko fibrozo ledvic. Odmerke prilagajamo glede na serumske koncentracije ciklosporina in takrolimusa, ki se metabolizirata v jetrih, zato so možne številne interakcije z drugimi zdravili, in se ne dializirata. Odmerke azatioprina je treba pri napredovali ledvični okvari prilagoditi, prav tako pa zmanjšamo odmerke ciklofosfamida, klorambucila, ifosfamida, mitomicina C in melfalana.

Odmerke cisplatina je treba zmanjšati, pri napredovali okvari ledvic se mu izognemo, enako velja za metotreksat.

Pri zdravljenju z zdravili moramo biti pri bolnikih z ledvično okvaro zelo previdni. Nema-lokrat lahko z neustrezno izbiro zdravil ali neustreznim oziroma prevelikim odmerkom posameznega zdravila celo pospešimo razvoj ledvične okvare ali povzročimo končno ledvično odpoved. Pri predpisovanju posameznih odmerkov zdravil je treba uporabljati preglednice, ki so podane v večini pomembnejših učbenikov oziroma priročnikov, precej podatkov se dobi na medmrežju. Občasno je potreben posvet z najbližjim nefrologom. Na koncu ne smemo pozabiti, da je pri bolnikih, ki imajo predpisanih veliko različnih zdravil, kar še zlasti velja za bolnike s kronično ledvično okvaro, možnost interakcij ter neželenih stranskih učinkov zdravil zelo velika in dokaj nepredvidljiva.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Aronoff GR, Brier ME. Prescribing drugs for dialysis patients. In: Henrich WL, ed. Principles and practice of dialysis. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2004. p. 147–61.
- Aronoff GR, Berns JS, Brier ME et al. Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults. 4th ed. Philadelphia: American college of physicians, 1999.
- Aronoff GR. Practical guidelines for drug dosing in patients with renal impairment. In: Schrier RW, ed. Manual of nephrology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000. p. 182–202.
- Bakris GL, Talbert R. Drug dosing in patients with renal insufficiency. A simplified approach. Postgrad Med 1993; 94: 153–64.
- Benedik M. Interakcije med zdravili in ledvice. In: Fras Z, Poredoš P, eds. Zbornik prispevkov, 48. Tavčarjevi dnevi. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino, 2006. p. 319–24.

Benedik M. Zdravila in ledvice. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M, eds. *Interna medicina*, 4th ed. Ljubljana: Littera picta, 2011. p. 1162–5.

Bren A, Benedik M, Varl J. Vpliv ledvične funkcije na odmerjanje zdravil in vpliv zdravil na ledvično funkcijo. In: Fras Z, Poredoš P, eds. *Zbornik prispevkov*, 51. Tavčarjevi dnevi. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino, 2009. p. 31–41.

Choi G, Gomersall CD, Tian Q et al. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Blood Purif* 2010; 30: 195–212.

Eckhardt A, Borner K, Keller F et al. Dosage adjustment of anti-infective therapy in patients with renal impairment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35: 99–102.

Hartmann B, Czok D, Keller F. Drug therapy in patients with chronic renal failure. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 647–56.

Hart RG, Eikelboom JW, Ingram AJ et al. Anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 569–78.

Munar MY. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *Am Fam Physician* 2007; 75: 1487–96.

Olyaei AJ, de Matos AM, Bennett WM. Use of drugs in patients with renal failure. In: Schrier RW, ed. *Diseases of the kidney and urinary tract*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2007. p. 2766–808.

Schetz M. Drug dosing in continuous renal replacement therapy: general rules. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 645–51.

Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 757–73.

Spletne povezave:

Register zdravil RS: www.ivz.si/register

U.S. Food and Drug Administration: www.fda.gov/medwatch/index.html

National Kidney Foundation: www.kidney.org

Medscape: www.medscape.com



POSEBNOSTI ANTIKOAGULACIJSKEGA ZDRAVLJENJA PRI BOLNIKIH S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

Gregor Tratar, Alenka Mavri

Katera antikoagulacijska zdravila uporabljamo pri bolnikih z ledvično boleznijo?
 Kakšne so posebnosti presnove antikoagulacijskih zdravil pri bolnikih z ledvično boleznijo?
 Kako odmerjamo antikoagulacijska zdravila pri bolnikih z ledvično boleznijo?
 Kako pri bolnikih z ledvično boleznijo nadziramo učinek antikoagulacijskih zdravil?
 Kako bolnike, ki prejemajo antikoagulacijsko zdravljenje, pripravimo na nefrološke posege?

Pri bolnikih z napredovalo kronično ledvično boleznijo se zaradi osnovne bolezni pojavljajo motnje tako v sistemu koagulacije kot v sistemu fibrinolize, zato so po eni strani ogroženi zaradi krvavitev, po drugi strani pa zaradi trombotičnih zapletov. Pri ledvičnih bolnikih je ob uvedbi antikoagulacijskega zdravljenja in med njegovim nadaljnjim vodenjem potrebno nenehno tehtanje med tveganjem za krvavitev in tveganjem za trombotične zaplete.

Antikoagulacijska zdravila, ki jih lahko uporabljamo v vsakdanji klinični praksi, so: nefrakcionirani heparin, nizkomolekularni heparini (NMH), kumarini ter nova peroralna antikoagulacijska zdravila, zaviralci trombina in aktiviranega faktorja X.

ANTIKOAGULACIJSKO ZDRAVLJENJE S HEPARINI

Najpogostejše indikacije za zdravljenje s heparini so:

- venska tromboza,
- pljučna embolija,
- akutni miokardni infarkt,
- akutna arterijska tromboza ali embolija,
- premostitveno zdravljenje do posega pri bolnikih, ki sicer prejemajo kumarine,
- preprečevanje trombemboličnih zapletov pri internističnih in kirurških bolnikih.

Nefrakcionirani heparin, ki je bil dolgo časa zdravilo izbora pri teh stanjih, so v zadnjih letih skoraj popolnoma nadomestili NMH. Nefrakcionirani heparin in NMH se pomembno razlikujejo tako v presnovi zdravil kot v mehanizmu delovanja.

Metabolizem heparinov in njihov antikoagulacijski učinek

Nefrakcionirani heparin je dolga molekula z veliko molekulsko maso. Poleg zaporedja pentasaharidov, ki je ključno za njegov antikoagulacijski učinek, vsebuje tudi številna druga vezavna mesta za plazemske beljakovine, endotelijske celice in makrofage. Kadar uporabljamo odmerke, ki smo jih vajeni iz vsakdanje klinične prakse, se večina zdravila iz obtoka odstrani z vezavo na omenjene beljakovine in celice, le okrog desetina odmerka pa skozi ledvice. Zato ledvično delovanje ne vpliva bistveno na razpolovno dobo zdravila in se nefrakcionirani heparin tudi pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem ne kopiči v telesu. Stopnja vezave na prej omenjene strukture pa je nepredvidljiva, zato je nepredvidljiv tudi antikoagulacijski učinek tega zdravila.

Kratke verige NMH prav tako vsebujejo zaporedje pentasaharidov, vendar pa imajo le malo vezavnih mest za plazemske beljakovine in celice. Ta zdravila odlikujejo boljše farmakokinetične lastnosti in dobro predvidljiv antikoagulacijski

učinek, vendar pa se iz istega razloga večina teh zdravil odstrani iz krvnega obtoka skozi ledvice. Zato je razpolovna doba NMH pri bolnikih z oslavljenim ledvičnim delovanjem podaljšana. Na voljo imamo različne NMH, ki se med sabo razlikujejo po molekulski masi. Prav zaradi različnih molekulskih mas se farmakokinetike in antikoagulacijske lastnosti posameznih NMH pomembno razlikujejo, zato posamezni NMH med seboj niso izmenljivi.

Za antikoagulacijski učinek tako nefrakcioniranega heparina kot NMH je ključna vezava zaporedja pentasaharidov z antitrombinom. Poglavitni antikoagulacijski učinek nefrakcioniranega heparina je zaviranje trombina (faktor IIa), kar pa ni le posledica inaktivacije z antitrombinom, temveč tudi neposredne vezave heparina na trombin in posledičnega nastanka terciarnega kompleksa heparin-antitrombin-trombin. Nefrakcionirani heparin zavira tudi faktor Xa, vendar le prek vezave na antitrombin, zato je zaviranje faktorja Xa približno 10-krat šibkejše kot zaviranje trombina. V manjši meri nefrakcionirani heparin zavira tudi nekatere druge antikoagulacijske faktorje (IXa, XIIa). Nastanek terciarnega kompleksa heparin-antitrombin-trombin je zaradi kratkih verig NMH otežen, zato NMH inhibirajo predvsem faktor Xa, trombin pa le v manjši meri.

Ledvično delovanje ne vpliva bistveno na razpolovno dobo nefrakcioniranega heparina, zato se pri bolnikih z oslavljenim ledvičnim delovanjem ne kopiči v telesu. NMH odlikujejo boljše farmakokinetične lastnosti in dobro predvidljiv antikoagulacijski učinek, vendar pa se večina teh zdravil odstrani iz obtoka skozi ledvice, zato je razpolovna doba NMH pri bolnikih z oslavljenim ledvičnim delovanjem podaljšana.

Nadzor antikoagulacijskega učinka heparinov

Učinek nefrakcioniranega heparina nadziramo z merjenjem aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ). V vsakdanji klinični praksi sicer uporabljamo take odmerke nefrakcio-

niranega heparina, da dosežemo podaljšanje aPTČ na 1,5- do 2,5-kratno vrednost glede na kontrolno vrednost (srednja vrednost aPTČ najmanj 20 testiranih vzorcev plazme zdravih oseb). Vendar pa je rezultat močno odvisen od uporabljenega tromboplastina, zato je pravilneje, da vsak laboratorij umeri terapevtske vrednosti aPTČ glede na uporabljen tromboplastin in koagulometer.

Zaradi ugodnih farmakokinetičnih lastnosti NMH njihovega antikoagulacijskega učinka običajno ni treba nadzirati. Le pri nekaterih stanjih in boleznih (npr. telesna teža, večja od 120 kg ali manjša od 50 kg, zmanjšano ledvično delovanje, nosečnost, itd.) postane učinek NMH nepredvidljiv, zato v teh primerih priporočajo nadzor antikoagulacijskega učinka. Trenutno je najbolj uporabljeni test merjenje aktivnosti faktorja Xa (anti-Xa). Priporočene terapevtske vrednosti anti-Xa so odvisne od režima odmerjanja (na 12 ali na 24 ur) in so podane v tabeli 1. Od režima odmerjanja je odvisen tudi najprimernejši čas odvzema krvi za testiranje.

Tabela 1. Priporočene terapevtske vrednosti anti-Xa glede na režim odmerjanja NMH.

parameter	odmerjanje na 12 ur	odmerjanje na 24 ur
čas od zadnjega odmerka do odvzema	3–4 ure	4–6 ur
priporočena vrednost anti-Xa	0,6–1,0 IE/ml	1,0–2,0 IE/ml

Pri antikoagulacijskem zdravljenju uporabljamo takšne odmerke nefrakcioniranega heparina, da dosežemo podaljšanje aPTČ na 1,5- do 2,5-kratno vrednost glede na kontrolno vrednost. Antikoagulacijskih učinkov NMH je pri ledvičnih bolnikih nepredvidljiv, zato v teh primerih priporočajo spremljanje aktivnosti faktorja Xa (anti-Xa). Priporočene terapevtske vrednosti anti-Xa so odvisne od režima odmerjanja.

Uporaba heparinov pri bolnikih z ledvično boleznijo

Pri bolnikih z ledvično boleznijo uporabljamo heparine v terapevtskih odmerkih za zdravljenje tromboemboličnih bolezni, v preventivnih odmerkih pa za preprečevanje tromboemboličnih bolezni in za preprečevanje strjevanja krvi v zunanajtelesnem krvnem obtoku med hemodializo.

Terapevtski odmerki heparinov pri bolnikih z ledvično boleznijo. Nefrakcionirani heparin uporabljamo danes, ko so v uporabi predvsem NMH, le še izjemoma. Zanj se lahko odločimo predvsem pri tistih bolnikih, ki so močno ogroženi zaradi krvavitve, in pri tistih z močno zmanjšano glomerulno filtracijo. Zdravljenje začnemo z intravenskim bolusom 80 IE/kg (za odrasle običajno 5.000 IE) in ga nadaljujemo z infuzijo 18 IE/kg/uro (običajno 1.000 IE/uro). Odmerek je treba prilagajati vrednosti aPTČ, ki jo moramo na začetku zdravljenja določati na 4–6 ur.

NMH uporabljamo vse pogosteje tudi pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo. Zdravljenje z enoksaparinom v priporočenem terapevtskem odmerku 1mg/kg/12 ur privede do povečanja anti-Xa nad terapevtsko območje že, kadar je očistek kreatinina ($O_{\text{kreatinina}}$) manjši od 50 ml/min. Tinzaparin, ki pri nas ni na voljo, se pri bolnikih z zmanjšano glomerulno filtracijo verjetno ne kopiči bistveno. Edina raziskava z dalteparinom, ki je vključila bolnike z zmanjšanim ledvičnim delovanjem, ni pokazala pomembne razlike v anti-Xa med bolniki z $O_{\text{kreatinina}} < 40$ ml/min in tistimi z $O_{\text{kreatinina}} > 80$ ml/min. Metaanaliza raziskav, ki so vključevale bolnike s hudo zmanjšano glomerulno filtracijo ($O_{\text{kreatinina}} < 30$ ml/min) in zdravljenje z različnimi NMH (večinoma z enoksaparinom v priporočenih terapevtskih odmerkih), je pokazala, da je tveganje za veliko krvavitev pri teh bolnikih kar 2–3-krat večje kot pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem. Tveganje za veliko krvavitev pa ni bilo zvečano pri bolnikih, ki so prejeli prilagojene odmerke enoksaparina glede na stopnjo ledvične okvare.

Pri uporabi enoksaparina moramo njegov odmerek prilagajati stopnji ledvične bolezni. Pri-

poročamo, da prvemu polnemu terapevtskemu odmerku sledijo odmerki, zmanjšani za 25–30 %, pri bolnikih z $O_{\text{kreatinina}} 30\text{--}60$ ml/min oziroma odmerki, zmanjšani za 45–50 %, pri bolnikih z $O_{\text{kreatinina}} < 30$ ml/min. Menimo, da je potreben nadzor z določanjem anti-Xa tudi takrat, ko uporabljamo prilagojene odmerke enoksaparina. Trenutno ni jasnih, z dokazi podprtih priporočil glede odmerjanja dalteparina in nadroparina, na podlagi raziskav njune farmakokinetike pa priporočamo pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo odmerjanje na 12 ur. Prvemu terapevtskemu odmerku naj sledi odmerek, zmanjšan za 25 %, če je $O_{\text{kreatinina}} < 60$ ml/min. Štiri ure po drugem odmerku je potrebna določitev anti-Xa. Glede na vrednost anti-Xa lahko pri vseh NMH prilagajamo odmerke po enačbi:

$$\text{novi odmerek} = \frac{\text{predhodni odmerek}}{\text{ciljni anti-Xa}} \times \frac{\text{izmerjeni anti-Xa}}{\text{izmerjeni anti-Xa}}$$

Na enak način prilagodimo odmerke nadroparina in dalteparina ob kontroli anti-Xa tudi pri bolnikih, ki so vključeni v nadomestno zdravljenje s hemodializo.

Kontroliranih raziskav, ki bi dokazovale prednost uporabe nefrakcioniranega heparina pred NMH pri bolnikih z močno napredovalo ledvično boleznijo, ni. Dve študiji, ki sta primerjali nefrakcionirani heparin in enoksaparin pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo, nista dokazali pomembnih razlik v pogostosti velikih krvavitev. Uporaba nefrakcioniranega heparina je smiselna zlasti pri bolnikih, ki so močno ogroženi zaradi krvavitev, saj lahko njegov učinek hitro zavremo s protamin sulfatom, medtem ko za NMH nimamo antidota.

Učinek nefrakciniranega heparina hitro zavremo s protamin sulfatom; za NMH ni antidota.

Preventivni odmerki heparinov pri bolnikih z ledvično boleznijo. Tudi za preprečevanje tromboemboličnih bolezni uporabljamo danes skoraj izključno NMH v t.i. preventivnih odmerkih. Čeprav so preventivni odmerki NMH bistveno manjši od terapevtskih odmerkov, lah-

ko pri bolnikih z napredovalo ledvično boleznijo v telesu pride do kopičenja NMH in s tem do neželenih učinkov. V primeru dolgotrajnejše uporabe preventivnih odmerkov NMH je zdravljenje smiselno nadzorovati z merjenjem anti-Xa. Odvzem krvi za določitev anti-Xa opravimo četrty dan po začetku dajanja preventivnih odmerkov NMH, 4 ure po aplikaciji zadnjega odmerka. Priporočeno območje anti-Xa je 0,1–0,3 IE/ml. Mnenja glede preventivnih odmerkov nizkomolekularnih heparinov pri bolnikih z zmanjšano glomerulno filtracijo so deljena. Nekateri priporočajo npr. uporabo polovičnih odmerkov enoksaparina tudi pri bolnikih, pri katerih bi se sicer odločili za enoksarin 0,4 ml/24 h. Kaže pa, da dalteparin v odmerkih 5.000 IE/24 ur s.c. pri bolnikih s hudo ledvično okvaro tudi po enem tednu take uporabe ne privede do čezmerne antikoagulacijskega učinka.

Preprečevanje koagulacije med hemodializo. Večinoma uporabljamo NMH v enkratnem odmerku 50–100 IE/kg na začetku dialize. Odmerk je odvisen od posameznika in od tehničnih pogojev med hemodializo. Metaanaliza 17 randomiziranih študij je pokazala, da so nefrakcionirani heparin in NMH enako učinkoviti pri preprečevanju koagulacije v zunajtelesnem obtoku in enako varni glede krvavitev.

Pri ledvičnih bolnikih moramo biti pri uporabi nizkomolekularnih heparinov previdni; odmerke moramo prilagajati oceni glomerulne filtracije oziroma očistku kreatinina, antikoagulacijski učinek pa nadzirati z merjenjem anti-Xa. V takem primeru je uporaba nizkomolekularnih heparinov enako učinkovita in varna kot uporaba nefrakcioniranega heparina.

ANTIKOAGULACIJSKO ZDRAVLJENJE S KUMARINI

Najpogostejše indikacije za zdravljenje s kumarini so:

- venska tromboza,
- pljučna embolija,
- vstavljen umetne srčne zaklopke ter
- atrijska fibrilacija in undulacija.

Kumarini so peroralna antikoagulacijska zdravila. Med njimi največkrat posežemo po varfarinu, ki zavira nastajanje od vitamina K odvisnih koagulacijskih faktorjev (II, VII, IX in X). Presnova in izločanje tega zdravila v celoti poteka v jetrih, zato ledvična bolezen ne vpliva na antikoagulacijski učinek teh zdravil. Tako je vodenje peroralnega antikoagulacijskega zdravljenja pri bolnikih z ledvično boleznijo enako kot pri tistih z normalnim ledvičnim delovanjem. Posebna pozornost je potrebna le pri pripravi teh bolnikov na nefrološke posege.

Kumarini se pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem ne kopičijo, zato odmerke tako kot pri drugih bolnikih prilagajamo glede na ciljni INR.

NOVA ANTIKOAGULACIJSKA ZDRAVILA

Uporaba novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil, kot sta dabigatran in rivaroksaban, predstavlja pomemben mejnik v antikoagulacijskem zdravljenju. Učinek teh zdravil je bistveno predvidljivejši kot pri varfarinu, zato pogoste kontrole bolnikov niso potrebne. Ker imajo ledvice pomembno vlogo pri izločanju obeh zdravil, je potrebna še dodatna previdnost pri bolnikih z oslajenim ledvičnim delovanjem.

Dabigatran

Dabigatran je neposredni reverzibilni zaviralec trombina. Zavira tako prosti trombin kot trombin, ki je vezan v krvni strdek. Največjo koncentracijo v krvi doseže po 1–3 urah. Okrog 80 % zdravila se izloči skozi ledvice, zato je razpolovna doba močno odvisna od ledvične funkcije. Pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem znaša povprečno 13–14 ur, pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro pa se lahko podaljša tudi do 17 ur. Zdravljenje z dabigatranom je kontraindicirano pri bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min. Indikacije za zdravljenje z dabigatranom in njegovi odmerki so zapisani v tabeli 2.

Rivaroksaban

Rivaroksaban je neposredni reverzibilni zaviralec aktiviranega faktorja X (Xa). Zavira prosti

Tabela 2. Indikacije za zdravljenje z dabigatranom in odmerki.

indikacija	očistek kreatinina	odmerek dabigatrana
preprečevanje VTE pri bolnikih po elektivni operaciji kolka ali kolena	> 50 ml/min	110 mg 1–4 h po op., nato 220 mg/24 h
	30–50 ml/min	110 mg 1–4 h po op., nato 150 mg/24 h
preprečevanje tromemboličnih zapletov pri bolnikih z AF	> 50 ml/min	150 mg/12h po
	30–50 ml/min	110 mg/12 h po

Okrajšave: VTE – venski trombolizmi, AF – atrijska fibrilacija

Tabela 3. Indikacije za zdravljenje z rivaroksabanom in odmerki.

indikacija	očistek kreatinina	odmerek rivaroksabana
preprečevanje VTE pri bolnikih po elektivni operaciji kolka ali kolena	> 30 ml/min	10 mg/dan
preprečevanje tromemboličnih zapletov pri bolnikih z AF	> 50 ml/min	20 mg/dan
	30–50 ml/min	15 mg/dan
zdravljenje akutne venske tromboze in pljučne embolije pri hemodinamsko stabilnem bolniku	> 50 ml/min	15 mg/12 ur 3 tedne, nato 20 mg/dan
	30–50 ml/min	15 mg/12 ur 3 tedne, nato 15 mg/dan

Okrajšave: VTE – venski trombolizmi, AF – atrijska fibrilacija

faktor Xa in tisti faktor Xa, ki je vezan v protrombinaznem kompleksu. Največjo koncentracijo v krvi doseže po 1–3 ur, razpolovna doba pa je 5–9 ur pri mlajših bolnikih ter 11–13 ur pri starejših. Približno tretjina aktivne oblike rivaroksabana se izloči prek ledvic, preostali delež pa se razgradi v jetrih. Rivaroksaban je kontraindiciran pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min, vendar je treba poudariti, da v klinične raziskave niso bili vključeni bolniki z očistkom kreatinina < 30 ml/min, zato smo zaenkrat pri

tej stopnji ledvične okvare do tovrstnega zdravljenja zadržani. Indikacije za zdravljenje z rivaroksabanom in ustrezni odmerki so podani v tabeli 3.

PRIPRAVA BOLNIKA Z ANTIKOAGULACIJSKIM ZDRAVLJENJEM NA NEFROLOŠKE POSEGE

Priprava na posege je odvisna od nujnosti in vrste posega ter od indikacije za antikoagulacijsko zdravljenje. Glede na tveganje za krvavitve razdelimo posege na majhne in velike (tabela 4).

Majhni posegi

Ob majhnih posegih antikoagulacijskega zdravljenja ne prekinjamo. Pri bolnikih, ki prejemajo kumarine, prilagodimo zdravljenje tako, da je INR v času posega med 2,0 in 2,5. Kadar bolniki prejemajo dabigatran ali rivaroksaban, naj od zadnjega odmerka do posega mine 12–18 ur, zdravlila pa ponovno uvedemo 12–24 ur po posegu.

Tabela 4. Razdelitev posegov v nefrologiji glede na tveganje za krvavitve.

majhni posegi
- vstavev dializnih katetrov v velike vene
veliki posegi
- ledvična biopsija
- angiografija
- konstrukcija arterio-venske fistule
- presaditev ledvice in s tem povezani kirurški zapleti

Veliki posegi

Pri velikih posegih moramo antikoagulacijsko zdravljenje začasno prekiniti. Pri bolnikih, ki prejemajo kumarine, zdravljenje prekinemo vsaj 5 dni pred velikim posegom. Dan pred posegom določimo INR.

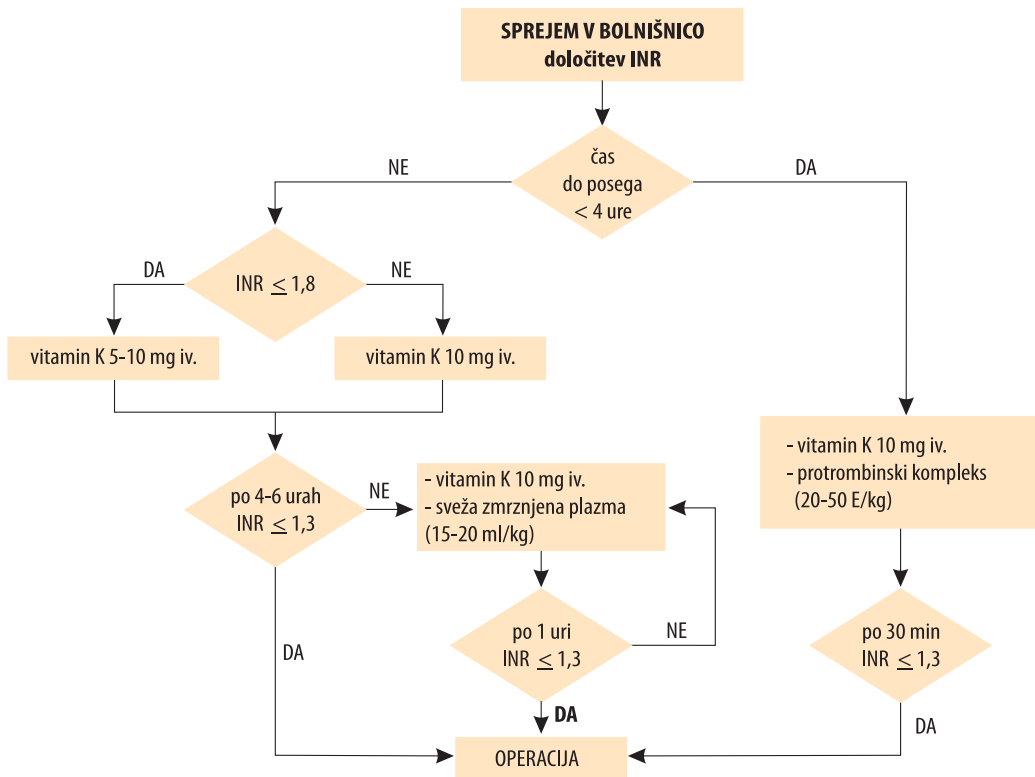
Angiografije in konstrukcije arterio-venskih fistul lahko opravimo pri $\text{INR} \leq 1,5$, ledvično biopsijo in presaditev ledvice pa pri $\text{INR} \leq 1,3$.

Kumarine ponovno uvedemo že na dan posega oziroma dan po posegu, če je hemostaza po operaciji dobra. Bolniki z zelo velikim tveganjem za trombembolijo (tisti z umetnimi srčnimi zaklopkami, antifosfolipidnim sindromom, atrijsko fibrilacijo ob mitralni stenozi ali z atrijsko fibrilacijo in sočasnimi številnimi dodatnimi dejavniki tveganja za trombembolijo ter bolniki v zgodnjem obdobju – od 3 do 6 mesecev – po arterijski ali venski trombemboliji) potrebujejo v času, ko je INR pod ciljnim območjem, nado-

mestno zdravljenje s terapevtskimi odmerki NMH, ki ga moramo prilagoditi stopnji kronične ledvične bolezni. Zadnji odmerek NMH, ki naj znaša le polovico celotnega dnevnega odmerka, bolnik prejme najmanj 24 ur pred posegom. Glede na tveganje za krvavitev na mestu posega ponovno uvedemo terapevtske odmerke NMH 12–48 ur po posegu, kumarine pa že na večer posega oziroma dan po njem. Pri vseh drugih bolnikih uvajamo premostitveno zdravljenje s terapevtskimi odmerki NMH pred posegom le izjemoma. Če bolnik prejema intravensko nefrakcionirani heparin, infuzijo prekinemo 6–12 ur pred velikim posegom in jo ponovno uvedemo 12–24 ur po posegu, če to dopušča hemostaza.

Kadar bolniki prejema jo dabigatran ali rivaroksaban, postopamo po naslednji shemi:

- če gre za poseg z zmernim tveganjem za krvavitev (npr. angiografija), naj od zadnjega



Slika 1. Priprava bolnika, ki prejema kumarine, na presaditev ledvice.

odmerka do posega mineta vsaj 2 razpolovni dobi;

- če gre za poseg z velikim tveganjem za krvavitve (preostali veliki nefrološki posegi), pa naj od zadnjega odmerka do posega preteče vsaj 4–5 razpolovnih dob.

Pri tem je treba poudariti, da ledvična funkcija pri obeh zdravilih vpliva na razpolovno dobo, kar je treba upoštevati tudi pri pripravi na poseg. Dabigatran in rivaroksaban ponovno uvedemo 24–72 ur po posegu glede na tveganje za krvavitve.

Presaditev ledvice

Posebnost med posegi predstavlja presaditev ledvice, saj gre za nujni poseg z velikim tveganjem za krvavitve, ki zahteva hitro pripravo bolnika. Ob sprejemu bolnika, ki prejema kumarine, takoj izmerimo INR. Če je INR 1,8 ali več, bolniku apliciramo 10 mg vitamina K intravensko, če je INR pod 1,8, pa lahko apliciramo manjše odmerke vitamina K (npr. 5 mg). INR ponovno določimo čez 4–6 ur. Če je INR še vedno nad 1,8, naj bolnik ponovno intravensko prejme 10 mg vitamina K, začnemo pa tudi z nadomeščanjem koagulacijskih faktorjev s svežo zmrznjeno plazmo (15–20 ml/kg telesne teže). Po 1 uri ponovno določimo INR in postopek ponavljamo, dokler ne dosežemo $\text{INR} \leq 1,3$. Če smo pri pripravi na presaditev ledvice v časovni stiski, takoj začnemo z intravenskim nadomeščanjem protrombinskega kompleksa (20–50 E/kg). Zaradi razmeroma kratke razpolovne dobe rekombinantnih koagulacijskih faktorjev pa tudi tem bolnikom apliciramo vitamin K 10 mg intraven-

sko. Ponovno izmerimo INR 30 minut po aplikaciji rekombinantnih koagulacijskih faktorjev in odmerke ponavljamo, dokler ne dosežemo $\text{INR} \leq 1,3$. Uvajanje antikoagulacijskih zdravil po posegu je odvisno od stopnje tveganja za krvavitve in stopnje tveganja za trombembolični zaplet (slika 1).

Pri pripravi bolnikov, ki prejema trajno antikoagulacijsko zdravljenje s kumarini, na nefrološke posege upoštevamo tveganje za trombembolijo ob ukinitvi antikoagulacijskih zdravil in tveganje za krvavitve ob posegu. Prehodno nadomestno zdravljenje s heparini potrebujejo le bolniki z velikim tveganjem za trombembolijo. Posebno zapletena je priprava na presaditev ledvice, ki običajno zahteva intravensko nadomeščanje koagulacijskih faktorjev in vitamina K.

Pri antikoagulacijskem zdravljenju bolnikov z ledvično boleznijo moramo biti pozorni na naslednja dejstva:

- zaradi ledvične bolezni je pri teh bolnikih povečano tveganje tako za trombembolične zaplete kot za krvavitve,
- zaradi presnove NMH se lahko ta zdravila pri bolnikih z ledvično boleznijo kopičijo, zato je lahko njihov antikoagulacijski učinek čezmeren,
- varno uporabo NMH zagotovimo s prilagajanjem odmerkov stopnji glomerulne filtracije in vrednostim anti-Xa,
- varfarin se pri bolnikih z ledvično boleznijo ne kopiči, zato ga uporabljamo skladno z ustaljenimi načini zdravljenja.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Hulot JS, Montalescot G, Lechat P et al. Dosing strategy in patients with renal failure receiving enoxaparin for the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 542–52.
- Kruse MW, Lee JJ. Retrospective evaluation of a pharmacokinetic program for adjusting enoxaparin in renal impairment. *Am Heart J* 2004; 148: 582–9.
- Lim W, Dentali F, Eikelboom JW et al. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006; 144: 673–84.
- Mavri A, Vene N, eds. Smernice za vodenje antikoagulacijskega zdravljenja Druga izdaja. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje trombemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni, 2009.
- Shetty HG, Almeida A, Sheth SM et al. Coagulation studies in uraemia. *J Postgrad Med* 1982; 28: 149–59.

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; Suppl 2: 7–801.

Thorevska N, Amoaeng-Adjepong Y, Sabahi R et al. Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency: a comparison of bleeding rates with unfractionated heparin vs enoxaparin. Chest 2004; 125: 856–63.

Mavri A., ed. Priročnik za uporabo novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni, 2012.



OPERACIJE IN KRONIČNA LEDVIČNA BOLEZEN

Boštjan Leskovar

Kakšne vrste operativnih posegov poznamo?

Kdo vodi pripravo bolnika z ledvično boleznijo na poseg?

Kakšna je osnovna ocena tveganja bolnika ob operativnem posegu glede na klinično oceno in dodatno neinvazivno kardiološko diagnostiko?

Kakšna je ocena tveganja načrtovanega in nujnega operativnega posega?

Katere preiskave so potrebne pred majhnim in katere pred velikim operativnim posegom?

Kakšni so ukrepi za zmanjšanje zapletov glede na nujnost operacije in glede na srčno-žilno oceno bolnikovega stanja?

Kakšna je vloga bolnika pri pripravi na operativni poseg?

Operacija je vsak medicinski poseg v celovitost in neokrnjenost človeškega telesa. Sem spadajo vsi posegi, kjer je prekinjeno tkivo, ki ločuje telo od okolice, torej kožo, sluznice in oči, bodisi z rezom ali v obliki punkcije in tudi posegi z vstopom v bolnikove naravne odprtine (endoskopije). Operativne posege lahko delimo glede na:

- obsežnost posega,
- način anestezije,
- mesto posega v telesu,
- način izvedbe in
- nujnost.

Vse to pa vpliva na način in nujnost priprave bolnika na poseg in anestezijo. Priprava bolnika zahteva skrbno oceno:

- splošnega predoperativnega stanja bolnika,
- volumnskega stanja,
- serumskih elektrolitov,
- nagnjenosti h krvavitvi in
- potrebe po morebitnem dializnem zdravljenju.

Priprava na poseg je različna, če nanj pripravljamo bolnika s kronično ali akutno ledvično boleznijo, ki še ne potrebuje dializnega zdravljenja, stabilnega dializnega bolnika, ki se zdravi s hemodializo ali peritonealno dializo, ali bolnika po presaditvi ledvice.

SPLOŠNA OCENA BOLNIKOVEGA PERIOPERATIVNEGA TVEGANJA

V zadnjih 30 letih je bilo opravljenih več raziskav z oceno tveganja bolnikov na operativni poseg in tudi več pregledov posameznih raziskav, v katere je bilo vključenih zelo veliko število bolnikov z zelo različnim predoperativnim srčno-žilnim tveganjem. Pokazalo se je, da v neselekcioniirani populaciji bolnikov, starih več kot 40 let, 1,4 % doživi akutni vaskularni dogodek in 1 % srčno smrt. Najpomembnejša dejavnika tveganja sta bila obstruktivna koronarna bolezen in srčno popuščanje z iztisnim deležem levega prekata (EF) < 40 %. Njun vpliv na celokupno zdravstveno stanje bolnika se zaradi vplivov operacije na premike tekočine med telesnimi predelki, na izgubo krvi, na porabo kisika v srcu (povišana frekvenca pulza in porast krvnega tlaka) in nespecifično aktivacijo trombocitov poveča ob operativnem posegu.

Začetna predoperativna ocena bolnikovega tveganja na nesrčni operativni poseg mora temeljiti na:

- anamnezi,
- kliničnem pregledu,
- EKG v mirovanju,
- določitvi NTpro-BNP (ali BNP) in enega izmed troponinov.

Tako ocenimo stanje bolnika z znano srčno-žilno boleznijo, ocenimo simptome angine pektoris in srčnega popuščanja, izključimo pomembne bolezni srčnih zaklopk, opredelimo urejenost arterijske hipertenzije ter ocenimo morebitno periferno arterijsko obstruktivno bolezen (PAOB).

Poleg omenjene klinične ocene je v pripravi bolnika nujna še ocena funkcionalnega stanja bolnika, ki jo je potrebno vključiti v oceno tveganja glede na bolnikovo tveganje zaradi pridruženih kliničnih stanj ter tveganja zaradi vrste operativnega posega samega. Triada dobrega funkcionalnega stanja bolnika, majhnega multifaktorialnega tveganja pridruženih bolezni in negativna anamneza za srčno-žilno bolezen napoveduje majhno verjetnost perioperativnih zapletov pri vseh bolnikih.

Funkcionalno stanje bolnika, ki omogoča 4 metabolične ekvivalente (MET) obremenitve ali 14 ml/kg telesne teže/min porabe kisika, je dokazano povezano s pomembno manjšim perioperativnim tveganjem. Način funkcionalne ocene stanja bolnika v večini primerov poteka neinvazivno:

- klinična ocena: bolnik se zmore vzpeti brez večje simptomatike vsaj 2 nadstropji;
- cikloergometrija (CEM): ima veliko negativno napovedno vrednost in zelo majhno pozitivno napovedno vrednost ob doseženi obremenitvi s 85 % dosežene maksimalne predvidene frekvence pulza. Ob tem je treba upoštevati, da je pomembnejše za oceno perioperativnega tveganja prenašanje stopnje obremenitve kot same spremembe EKG;
- perfuzijska scintigrafija miokarda: je natančnejša od CEM s še večjo negativno napovedno vrednostjo in s prav tako majhno pozitivno napovedno vrednostjo. Preiskava je relativno kontrindicirana pri bolnikih z astmo;
- stresna ehokardiografija: najbolj specifična izmed vseh s še vedno majhno pozitivno napovedno vrednostjo; ni primerna za bolnike z znanimi motnjami ritma;
- klasična transtorakalna ehokardiografija: primerna le za oceno sistolne funkcije, stanja zaklopk in pljučne hipertenzije ter hipertrofije miokarda levega prekata.

Ocena tveganja ni enaka za vse vrste operacij. Dentalne operacije npr. spremlja relativno majhno tveganje za kardiovaskularne zaplete, hkrati pa jih spremlja relativno zelo veliko tveganje za endokarditis. Same operacije so glede na smernice ACC/AHA razporejene v 3 stopnje tveganja, kar je treba upoštevati pri oceni celokupnega tveganja (tabela 1).

Tabela 1. Stopnje tveganja pri različnih operativnih posegih (povzeto po ACC/AHA).

veliko tveganje (> 5 % tveganje za srčno smrt ali neusodni kardiovaskularni dogodek)
- kirurški posegi na vseh velikih srčnih žilah - kirurški posegi na vseh perifernih arterijah
zmerno tveganje (1–5 % tveganje za srčno smrt ali neusodni kardiovaskularni dogodek)
- karotidna endarteriektomija - operacije v trebuhu in prsnem košu - operacije vratu in glave - ortopedske operacije - operacije na prostati
majhno tveganje (< 1 % tveganje za srčno smrt ali neusodni kardiovaskularni dogodek)
- ambulantni operativni posegi - endoskopski posegi - operacije katarakte - kožni operativni posegi (neopeklinski)

Ocena tveganja glede na prisotnost kliničnih napovednikov tveganja je razdeljena po smernicah ACC/AHA v dve skupini. Pomembni napovedni dejavniki, ki vedno zahtevajo najdaljno obravnavo, če ne gre za zelo nujen operativni poseg, so:

- nestabilna AP ali AP z nizkim pragom ali nedavni MI (manj kot 3 oz. 3–6 mesecev s tveganjem reinfarkta 2,3 oz. 5,7 %). Negativni obremenitveni test je odličen negativni napovedni dejavnik tveganja, za razliko od pozitivnega, ki zahteva invazivno diagnostiko;
- srčno popuščanje NYHA IV ali novonastalo srčno popuščanje ali poslabšanje srčnega popuščanja s hipervolemijo;
- klinično pomembne motnje ritma, kot so AV-blok višje stopnje, simptomatske prekatne motnje ritma, nadprekatne motnje ritma s fr.

Tabela 2. Revidiran Goldmanov srčni indeks tveganja (RCRI).

6 neodvisnih dejavnikov tveganja za usoden srčno-žilni zaplet
- kirurški poseg z velikim tveganjem (srčno-žilni kirurški poseg oziroma poseg v prsni ali trebušni votlini) - anamneza ishemične srčno-žilne bolezni (anamneza prebolelega srčnega infarkta, na ishemijo pozitivni »stres test«, anamneza AP z nizkim pragom ali nestabilne AP, uporaba nitrata in EKG-spremembe), zaradi katere ni bilo opravljene revaskularizacije - anamneza srčnega popuščanja - anamneza cerebrovaskularne bolezni - anamneza sladkorne bolezni, zdravljene z inzulinom - anamneza KLB s kreatininom, višjim od 177 µmol/l
stopnja srčno-žilnih smrti in neusodnih srčno-žilnih zapletov glede na število ugotovljenih dejavnikov tveganja
- brez dejavnikov tveganja – 0,4 % (95 % CI: 0,1–0,8) - en dejavnik tveganja – 1,0 % (95 % CI: 0,5–1,4) - dva dejavnika tveganja – 2,4 % (95 % CI: 1,3–3,5) - trije dejavniki tveganja – 5,4 % (95 % CI: 2,8–7,9)

prekatov > 100/min ter bradikardne motnje ritma s frekvenco prekatov < 50/min;

- klinično pomembne valvularne hibe, predvsem aortna in mitralna stenoza ter tudi trikuspidalna regurgitacija s klinično pomembno pljučno hipertenzijo (napoveduje težave pri odvajanju z respiratorja).

Drugi napovedni dejavniki, ki zahtevajo previdnost, so:

- anamneza ishemične bolezni srca (perioperativna smrtnost 2,9 %),
- anamneza cerebrovaskularne bolezni,
- anamneza srčnega popuščanja v kompenzirani fazi (perioperativna smrtnost 9,3 %),
- sladkorna bolezen,
- kronična ledvična bolezen (serumski kreatinin > 177 µmol/l).

V predoperativni oceni tveganja je smiselno upoštevati tudi t.i. minorne napovednike tveganja, saj je ob prisotnosti več kot enega od spodaj naštetih dejavnikov verjetnost okluzivne koronarne bolezni pomembno večja:

- starost bolnika, višja od 70 let,
- nenormalnosti v EKG (predvsem LKB, Q-zobec in nenormalnosti ST-segmenta v mirovanju),
- prisotnost srčnega ritma, ki ni sinusni,
- neurejen krvni tlak.

Debelost je stanje, ki sicer še ni uvrščeno v smernice predoperativne ocene tveganja, je pa po

smernicah ACC/AHA povezana z večjim tveganjem za srčno popuščanje in kronično pljučno bolezen, nastankom globoke venske tromboze in pljučnih trombembolizmov, pljučne hipertenzije in apneje med spanjem.

Modeli tveganja z oceno predoperativnega tveganja so bili uporabljeni že leta 1977, ko je bil uveden »Goldmanov risk index score« in nato nadgrajen v »Revised Cardiac Risk Index« – RCRI (tabela 2). Pozneje so bili razviti še nekateri drugi modeli, npr. »NSQIP database risk model« (tabela 3), »Detsky modified risk index«, »Eagle criteria« in »Fleisher-Eagle criteria«. Najpogostejše svetovana sta modela RCRI in NSQIP, ki pa nista neposredno vključena v kardiološke smernice predoperativne obravnave bolnika.

Triada dobrega funkcionalnega stanja bolnika, majhnega multifaktorialnega tveganja pridruženih bolezni in negativna anamneza za srčno-žilno bolezen napoveduje majhno verjetnost perioperativnih zapletov pri vseh bolnikih.

PRIPRAVA BOLNIKA Z LEDVIČNO BOLEZNIJO NA OPERATIVNI POSEG

Ocena tveganja bolnika s kronično ledvično boleznijo (KLB) na operativni poseg se bistveno ne razlikuje od ocene tveganja pri splošni populaci-

Tabela 3. Model tveganja NSQIP.

ASA razred	klinični status	funkcijski status	primeri	status tveganja
1	zdravi, brez pridruženih bolezni	zmore vzpon v 2. nadstropje brez simptomatike		majhno tveganje, ZELENA ZASTAVA za poseg
2	blaga, dobro medikamentozno nadzorovana sistemska bolezen, brez funkcionalnih omejitev	zmore vzpon v 2. nadstropje brez počitka in počiva po opravljenem vzponu zaradi simptomov kardiovaskularnega distresa ASA I z ekstremnim anksioznim stanjem, dispnee, nosečnostjo ali anamnezo aktivne alergije	dobro nadzorovane kronične bolezni, kot so sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, epilepsija, astma in endokrine bolezni	majhno tveganje, RUMENA ZASTAVA za poseg
3	pomembna sistemska bolezen, ki zmanjšuje funkcionalno sposobnost	bolnik zmore 2 nadstropji po stopnicah, vendar vmes morda potrebuje počitek	anamneza AP, prebolelega MI ali CVI pred več kot 6 meseci, zmerna KOPB, sladkorna bolezen z vaskularnimi zapleti, debelost	RUMENA ZASTAVA za poseg
4	huda sistemska bolezen, ki predstavlja stalno grožnjo življenju	slaba telesna zmogljivost, bolnik ne zmore vzpona v 2. nadstropje, znaki srčnega popuščanja so prisotni tudi v mirovanju	anamneza nestabilne AP, prebolelega MI ali CVI v zadnjih 6 mesecih, hudo srčno popuščanje, huda KOPB, nenadzorovana sladkorna bolezen, epilepsija, endokrina motnja ali napredovala pljučna, ledvična ali jetrna bolezen	tveganje je najverjetneje preveliko za elektivni kirurški poseg, za urgentni poseg je potrebna dodatna priprava, RDEČA ZASTAVA za poseg
5	moribunden bolnik, pri katerem ni pričakovati življenja, daljšega od 24 h		predrta anevrizma abdominalne aorte, pljučna embolija, poškodba glave s povečanim znotrajlobanjskim tlakom	elektivni poseg je kontraindiciran, kakorkoli urgenten poseg bi lahko bil nujen, RDEČA ZASTAVA za poseg
6	možgansko mrtev bolnik, v donorskem programu			
E	bolnik, ki potrebuje zelo urgenten poseg ne glede na razred	vsi bolniki, ki potrebujejo zelo urgentni kirurški poseg	sicer zdrava ženska, ki potrebuje dilatacijo in kiretažo zaradi perzistentne vaginalne krvavitve	

Okrajšave: ASA – American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System), AP – angina pectoris), MI – miokardni infarkt, CVI – cerebrovaskularni inzult, KOPB – kronična obstruktivna pljučna bolezen

Tabela 4. Smernice ACC/AHA upravičenosti ocene 12-kanalnega EKG v mirovanju v predoperativni pripravi bolnika.

razred I
- bolniki z vsaj 1 kliničnim dejavnikom tveganja, pri katerih je predviden vaskularni kirurški poseg
- bolniki, pri katerih je predviden kirurški poseg z zmernim tveganjem, in s kliničnim znaki aterosklerotične srčno-žilne prizadetosti
razred IIa
- bolniki brez znanih kliničnih dejavnikov tveganja, pri katerih je predviden vaskularni kirurški poseg
razred IIb
- bolniki, pri katerih je predviden kirurški poseg zmernim tveganjem in z ugotovljenim vsaj 1 kliničnim dejavnikom tveganja
razred III
- asimptomatski bolniki, pri katerih je predviden kirurški poseg z majhnim tveganjem

ji. Ob tem je treba le upoštevati enega izmed »drugih« (glej zgoraj) napovednih dejavnikov tveganja, ki je prisoten neposredno zaradi pridružene ledvične bolezni. Priprava bolnika s KLB je odvisna od vrste, načina in nujnosti posega ter od stopnje KLB in stanja pridruženih bolezni. Le multidisciplinarna priprava bolnika na operativni poseg je vodilo v varen in strokovno pravilen pristop k operativnemu zdravljenju bolnikov s KLB.

Pred operativnim posegom mora biti bolnik seznanjen s stanjem svoje bolezni in možnostmi zdravljenja ter s prognozo bolezni glede na različne načine zdravljenja. Bolnik se mora sam odločiti tudi o izbiri načina zdravljenja, ki je lahko le v skladu s strokovnimi stališči zdravljenja bolezni. Zdravnik ga lahko samo vodi k odločitvi, ki se glede na naravo bolezni in oceno stanja bolnika zdi za bolnika primernejša. Dokončna odločitev o načinu in poteku zdravljenja pa je bolnikova. Temu mnenju je nato treba prilagoditi tudi pripravo bolnika na operativni poseg.

Nujno in nenadomestljivo je, da bolnik aktivno sodeluje pri pripravi na operativni poseg z upoštevanjem navodil zdravnikov in s skrbjo za čim boljšo telesno kondicijo ter zdravo prehrano pred načrtovanimi posegi. S tem bolnik sam zelo pripomore k varnosti in uspešnosti kirurškega posega ter predvsem k hitrosti okrevanja po njem.

Priprava bolnika z ledvično boleznijo je odvisna od obsežnosti posega, načina anestezije, mesta posega v telesu, načina izvedbe in nujnosti ter stopnje kronične ledvične bolezni in pridruženih kroničnih bolezni.

Vloga izbranega zdravnika

Ambulantno pripravo kroničnega ledvičnega bolnika na operativni poseg običajno vodi njegov izbrani zdravnik. Zdravnik, ki bolnika pripravlja na poseg, ga je dolžan pripraviti v skladu z navodili, ki jih bolnik prejme v ustanovi, kjer bo poseg opravljen (po pregledu kirurga in anesteziologa), in v skladu s posebnostmi njegovega zdravstvenega stanja. Ob tem je pogosto treba pridobiti tudi mnenje zdravnikov drugih strok, najpogosteje kardiologa in v primeru bolnika s KLB tudi nefrologa. Po prejemu vseh osnovnih in dodatno zahtevanih izvidov mora zdravnik, ki vodi pripravo bolnika, ob upoštevanju vseh pridobljenih mnenj oceniti celokupno zdravstveno stanje bolnika in opredeliti optimalni čas za izvedbo posega. Optimalni čas pripravljenosti bolnika je treba uskladiti tudi s časovnimi in tehničnimi možnostmi ustanove, v kateri bo poseg opravljen.

Ambulantno pripravo kroničnega ledvičnega bolnika na operativni poseg običajno vodi njegov izbrani zdravnik v skladu z navodili, ki jih bolnik prejme v ustanovi, kjer bo poseg opravljen.

Vloga kirurga

Kirurg sam neposredno ne vodi priprave bolnika na operativni poseg. Dolžan je opredeliti tveganje uspešnosti posega s kirurškega stališča oziroma opredeliti prednosti posega pred konservativnim zdravljenjem bolnika glede na zahtevnost posega, okrevanje po posegu in naravo osnovne bolezni ter pridruženih bolezni. Dolžan je izbrati in bolniku pojasniti poseg, ki bo za bolnika najmanj obremenilen, tehnično najugodnejši in dolgoročno tudi najuspešnejši. Prav tako je dolžan predlagati specifične ukrepe pri pripravi bolnika, ki jih narekuje izbira vrste kirurškega posega, tako v luči diagnostične priprave bolnika, kot tudi v luči premedikacije oz. antibiotične profilakse.

Vloga anesteziologa

Anesteziolog je le eden v verigi strokovnjakov, ki pripravljajo bolnika na operativni poseg, ki ocenjuje bolnikovo sposobnost za predvideni operativni poseg in anestezijo ter pooperativno zdravljenje. Ocena mora temeljiti na opravljenem telesnem pregledu in izvidih dodatnih preiskav (glej Splošna ocena bolnikovega perioperativnega tveganja) oziroma dodatno pridobljenih konziliarnih mnenjih. Sposobnost bolnika za operativni poseg, ki ga poda anesteziolog, torej pomeni verjetnost, da sta korist predvidenega operativnega posega v telo ter verjetnost uspešne rehabilitacije po posegu, vključno z verjetnostjo za preživetje in izboljšanje kakovosti življenja po posegu, večji od tveganja posega samega.

Vloga nefrologa

Nefrolog aktivno sodeluje pri pripravi bolnika za napredovalo KLB in bolnika na nadomestnem zdravljenju ledvične odpovedi. Pri bolnikih s KLB 3. in 4. stopnje, ki ne prejemajo imunosupresivne terapije, nefrolog običajno poda le mnenje o optimalnosti bolnikovega zdravstvenega stanja s svojega vidika in priporoči morebitno dodatno nefrološko diagnostiko ali zdravljenje, če oceni, da je to potrebno zaradi vrste načrtovanega operativnega posega, ter predlaga morebitne dodatne diagnostične in terapevtske stopke pred izvedbo kirurškega posega.

Pri bolnikih, zdravljenih z imunosupresivnimi zdravili, in pri bolnikih s KLB 5. stopnje ter pri bolnikih na nadomestnem zdravljenju ledvične odpovedi je priporočljivo, da nefrolog prevzame vodenje priprave bolnika na operativni poseg namesto izbranega zdravnika. V tem primeru nefrolog pogosto bolje pozna splošno zdravstveno stanje bolnika kot njegov izbrani zdravnik, razpolaga z več izvidi do tedaj opravljenih preiskav in pozna posebnosti imunosupresivnega zdravljenja oziroma zdravljenja s kronično hemodializo ali peritonealno dializo. Bolniki s KLB stopnje 4 in 5, ki še niso v programu nadomestnega zdravljenja, pogosto s tem začnejo v luči priprave na elektivni operativni poseg. Bolniki, ki se zdravijo s kroničnim nadomestnim zdravljenjem, pa potrebujejo prilagoditve le-tega v luči intenziviranja terapije in pogosto tudi spremembe antikoagulacije (hemodializa) ali celo spremembo načina nadomestnega zdravljenja (peritonealna dializa). Poleg specifičnih priprav bolnika nefrolog oceni tudi bolnikovo presnovno in srčno-žilno stanje in po potrebi vključi v pripravo bolnika na poseg še specialiste drugih specialnosti, predvsem kardiologa, diabetologa, pulmologa in tudi hematologa ali revmatologa.

Pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo 5. stopnje ali na nadomestnem zdravljenju z dializo ali presaditvijo ledvice prevzame vodenje priprave bolnika na operativni poseg nefrolog.

NAČRTOVANI IN NUJNI POSEGI

Načrtovani (elektivni) posegi so vsi nenujni in invazivni ali kirurški posegi v medicini. Ti posegi se začnejo z oceno indikacije za poseg in se nadaljujejo z oceno splošnega telesnega stanja bolnika. Temu sledi načrt predoperativne priprave bolnika, ki vključuje optimizacijo bolnikove splošne telesne kondicije in s simptomatskim zdravljenjem tudi optimizacijo stanja kroničnih bolezni, slabokrvnosti, motenj v strjevanju krvi in motenj v delovanju ostalih notranjih organov. Nujni (urgentni) kirurški posegi so posegi, pri katerih zaradi trenutnega zdravstvenega stanja bolnika z invazivnim ali kirurškim posegom ni

mogoče odlašati, vsaj ne tako dolgo, da bi bila mogoča popolna diagnostična in terapevtska priprava bolnika na poseg. Z odlaganjem izvedbe posega bi bili ogroženi bolnikova kakovost življenja v prihodnosti ali bolnikovo zdravje ali celo življenje. Zato mora biti predvideni operativni poseg opravljen ne glede na to, ali je bolnik na tak poseg predhodno ustrezno pripravljen ali ne. Tudi v tem primeru se pred izvedbo urgentnega posega običajno opravi vsaj osnovna laboratorijska diagnostika in najosnovnejša diagnostika obtočil in dihal (EKG, RTG pc), po potrebi tudi sečil. S pridobljenimi izvidi je mogoče pridobiti podatke, ki omogočajo načrtovanje vrste posega in okrevanja po posegu, prilagojenega bolnikovemu splošnemu zdravstvenemu stanju, ali celo preložitve posega za nekaj ur ali celo dni, če je tveganje izvedbe posega večje kot njegova odložitve. Ta presoja je pogosto težka in temelji na klinični oceni zdravnikov, ki bolnika zdravijo, in na dostopnih podatkih o uspehu različno zdravljenih bolnikov s podobno klinično sliko. Glede na podatke v literaturi je pri bolnikih s sumom ali veliko predtestno verjetnostjo za obstruktivno koronarno bolezen možno zmanjšati perioperativno smrtnost in neusodne srčno-žilne zaplete z uporabo blokatorjev receptorjev beta.

Pri nujnih kirurških posegih je tveganje za zaplet med posegom in v pooperativnem obdobju vedno mnogo večje kot pri načrtovanih posegih. Pri bolniku s končno odpovedjo ledvic je smrtnost pri načrtovanem kirurškem posegu ocenjena na 1–4 %, po operaciji na srcu, ki je nujna, pa 10–20 %. Tudi zapleti so v pooperativnem času pogostejši in povezani s potrebo po daljšem zdravljenju v intenzivni enoti zaradi vazoaktivne podpore in potrebe po daljšem zdravljenju z umetno ventilacijo. Večja ooperativna obolevnost je povezana z anemijo, perikarditisom, nevropatijo, trombozo žilnega dostopa in z okužbami.

UKREPI ZA ZMANJŠANJE MOREBITNIH ZAPLETOV

Tveganje za zaplete lahko zmanjšamo s skrbno pripravo bolnika z ledvično boleznijo. Pri tem je

potrebna posebna pozornost zdravilom, ki jih bolnik redno jemlje, ureditvi arterijske hipertenzije, oceni srčno-žilnega tveganja, predvsem v luči obstruktivne koronarne bolezni in srčnega popuščanja ter korekciji morebitnih elektrolitnih in acidobaznih motenj, anemije in tudi opredelitvi nagnjenosti h krvavitvam.

Zdravila

Ledvični bolniki imajo zelo pogosto predpisana različna zdravila zaradi zdravljenja arterijske hipertenzije in zapletov kronične ledvične bolezni. Zaradi večje srčno-žilne ogroženosti in zaradi vse pogostejšega zdravljenja z angioplastiko in vstavitvijo žilnih opornic se veliko bolnikov zdravi z antiagregacijskimi zdravili, ki jih pred in med posegom ne smemo ukiniti. To je toliko pomembnejše, če gre za angioplastične posege v centralnem živčnem sistemu ali v koronarnem sistemu z vstavljenimi angioplastičnimi vsadki, prevlečenimi z zdravili (DES). Pri teh bolnikih poskušamo izbrati najustreznejši termin za operativni poseg, ko bolnik lahko prejema le eno izmed antiagregacijskih zdravil, kar je običajno mogoče najprej 3 mesece po angioplastičnem posegu v CZS ali najprej 6 tednov po vstavljenem navadnem kovinskem stentu (angl.: bare-metal stent – BMS) v koronarni sistem oz. 6–12 mesecev po vstavljenem z zdravili prevlečenim stentu (angl.: drug eluting stent – DES) v koronarni sistem. V primeru časovnih odstopanj ali specifičnih situacij pa je nujen posvet o spremembi in vrsti antiagregacijskega zdravljenja z interventnim kardiologom ali nevrologom, še posebno ker se zaradi novih ugotovitev priporočila lahko spremenijo.

Podobno velja za bolnike, ki se zdravijo z anti-koagulancijsko terapijo zaradi venskih tromboembolizmov, ko poskušamo poseg odložiti na čas, ko se izteče čas antikoagulacijskega zdravljenja. Bolniki z vstavljenimi umetnimi zaklopkami in bolniki z velikim tveganjem za arterijske ali venske tromboembolizme pa morajo biti pred posegom prevedeni na heparin, bodisi nizkomolekularni (NMH) ali klasični, prav tako v skladu s smernicami in tveganjem za akutni tromboembolični dogodek.

Bolnikom odsvetujemo jemanje nesteroidnih antirevmatikov, ker lahko poslabšajo ledvično delovanje in povzročijo motnje v strjevanju krvi.

Bolniki s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki, potrebujejo v času operativnega posega prehodno infuzijo 5% glukoze z inzulinom, odmerjenim glede na vrednost krvnega sladkorja, ki ga nadziramo vsako uro. Hipoglikemija lahko zaradi povečanega sproščanja kateholaminov povzroči porast krvnega tlaka.

Bolniki s hipofunkcijo ščitnice in predvsem nadledvične žleze potrebujejo ustrezen režim prilagoditve nadomestnega hormonskega zdravljenja. Če bolnik prejema glukokortikoidno zdravljenje (npr. zaradi zdravljenja vaskulitisa ali po presaditvi ledvice), potrebuje v primeru operativnega posega hidrokortizon zaradi preprečevanja insuficience nadledvičnih žlez.

Arterijska hipertenzija

Pogosto imajo bolniki pred posegi zvečan krvni tlak. Osnovnega zdravljenja pred posegi dostikrat ne ukinjamo, ker lahko krvni tlak dodatno čezmerno poraste, razen če anesteziolog svetuje drugače. Praviloma nikoli ne ukinjamo blokatorjev receptorjev beta. Zdravila apliciramo peroralno več ur pred načrtovanim posegom, lahko jih predpišemo tudi v intravenski obliki ali v obliki transdermalnih obližev. Na to pravočasno opozorimo anesteziologa.

Ocena srčno-žilnega tveganja

Pri bolnikih s KLB vedno opravimo tudi oceno srčno-žilnega tveganja, ki se ne razlikuje bistveno od ocene splošne populacije (glej Splošna ocena bolnikovega perioperativnega tveganja). V ta namen opravimo EKG in RTG pc, po potrebi še UZ srca (ocena sistolne funkcije levega prekata, zaklopk), obremenitveno testiranje (cikloergometrijo, stresno scintigrafijo srca ali stresno ehokardiografijo) (tabela 4, 5 in 6), v primeru velike verjetnosti napredovale ishemične bolezni srca pa tudi invazivno diagnostiko srca. Morebitno koronarno bolezen, ki zahteva intervencijo (PTCA ali kirurški poseg), je treba razrešiti pred elektivnim velikim kirurškim posegom, saj se preživetje bolnikov tako izboljša, sama pri-

prava na poseg pa se predvidoma odloži za čas trajanja 2-tirne antiagregacijske terapije, ki jo zahteva morebiti vstavljen angioplastični material oz. postoperativna rehabilitacija po kirurški revaskularizaciji miokarda.

Elektrolitne motnje

Pojavnost elektrolitnih motenj, predvsem hiperkaliemije, je pri bolnikih s KLB ocenjena na 19 %, pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo pa na 38 %. Pred operativnim posegom priporočajo, da serumska koncentracija K^+ ne presega 5,5 mmol/l. Zmanjševanje serumske koncentracije K^+ s polistirenskimi smolami, ki jih bolnik prejema peroralno, odsvetujejo, lahko pa jih uporabimo v klizmi (30–60 g rektalno na 6 ur). Z diuretikom zanke povečamo izplavljanje K^+ s sečem. Pri nujni operaciji je začasen ukrep zdravljenje z inzulinom in parenteralno infuzijo glukoze, ki povzroči premik K^+ v celice. Pri dializnem bolniku je najvarnejša in najzanesljivejša priprava s hemodializo zadnji dan pred operacijo ali v primeru nujne celo nekaj ur pred operacijo ob uporabi regionalne antikoagulacije s citratom.

Acidobazne motnje

Acidobaznih motenj pri ledvičnih bolnikih ne povezujejo s povečanim perioperativnim tveganjem, lahko pa je učinek lokalne anestezije zaradi presnovne acidoze slabši, prav tako odziv na morebitno uporabo inotropne podpore.

Nagnjenost h krvavitvi

Uremija povzroči disfunkcijo trombocitov in s tem poveča perioperativno tveganje za krvavitve. Najboljši kazalnik takšne nagnjenosti h krvavitvi je zapiralni čas, ki je sicer podaljšan tudi pri jemanju antiagregacijskih zdravil. Nagnjenost h krvavitvam pri dializnem bolniku delno popravimo, če ima dan pred posegom hemodializo. Če v času hemodialize prejema heparin, je varen interval do operacije 12 ur. Če je interval do operacije krajši, je treba izvesti dializo brez heparina. V praksi najpogostejši ukrep za popravilo nagnjenosti h krvavitvi je transfuzija koncentriranih eritrocitov (z odstranjenimi levkociti - KEL); če popravimo hematokrit na $> 30 \%$, zmanjšamo

trombocitno disfunkcijo in povečamo njihovo nalepljanje na žilno steno. Zelo redko uporabljamo zdravljenje z desmopresinom, krioprecipitatom ali estrogeni. Pri tem pa je treba upoštevati, da poškodba tkiva, do katere pride ob operativnem posegu, nespecifično aktivira trombocite, kar sprva vodi v povečano nagnjenost k trombozam, v postoperativnem poteku pa tudi h krvavitvam.

Anemija

Ledvični bolniki imajo anemijo, ki jo uspešno zdravimo z zdravili, ki pospešujejo eritropoezo (ESA). Če ob tem skrbimo za zadostne zaloge železa, je priprava na operacijo enostavna, saj bolniki dosegajo ciljne vrednosti hemoglobina v krvi (110–120 g/l). Zaželeno vrednost hemoglobina v krvi pred invazivnim posegom ali operacijo je ≥ 100 g/l. Le redkokdaj so v ta namen potrebne transfuzije koncentriranih eritrocitov, ki se jim izognemo, če se le da, saj s tem povzročimo senzibilizacijo bolnikov in zmanjšamo možnost za morebitno poznejšo uspešno presa-ditev ledvice. Ena enota koncentriranih eritrocitov običajno povzroči porast koncentracije hemoglobina v krvi za 10 g/l.

Pred operativnim posegom je treba urediti arterijsko hipertenzijo, oceniti bolnikovo srčno-žilno tveganje, popraviti morebitno hiperkalemijo, acidobazne motnje, nagnjenost h krvavitvam in anemijo.

POSEBNOSTI PRIPRAVE NA POSAMEZNE VRSTE INVAZIVNIH POSEGOV

Majhen operativni poseg

Med majhne operativne posege štejemo punkcijo telesnih votlin, na primer trebuha, prsne votline, tudi punkcijo sklepov in kostnega mozga, enostavna izdrtja zob, nekaj operacij na očeh in skoraj vse operativne posege na koži ali sluznicah, le operacij opeklina ne.

Ti posegi običajno ne potrebujejo posebne priprave bolnika. Dovolj je, da preverimo hemogram, PČ, INR, aPTČ in zapiralni čas (ob

nagnjenosti h krvavitvi). Smiselno je izmeriti tudi C-reaktivni protein, serumsko koncentracijo glukoze, K^+ , Na^+ , Cl^- , sečnine, kreatinina, v nekaterih primerih bolnika tudi zaščitimo profilaktično z antibiotikom v enkratnem odmerku (tabela 7).

Velik operativni poseg

Med velike operativne posege štejemo vse posege, kjer so odprte telesne votline (prsna ali trebušna votlina ali tudi glava), klasično ali laparoskopsko, vse kirurške posege na arterijskem žilju ali okostju s sklepi kjerkoli v telesu in seveda operacije opeklina ter kirurške rekonstrukcije. Vsi ti posegi zahtevajo pripravo bolnika na poseg, intenzivnost in obseg priprave pa sta odvisni od nujnosti posega.

Običajno pri ledvičnih bolnikih opravimo določitev hemograma, PČ, INR, aPTČ, zapiralnega časa, C-reaktivnega proteina, serumske koncentracije glukoze, sečnine, kreatinina, K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} in bikarbonatnih ionov in analizo seča z urinokulturo, če ima bolnik ohranjeno diurezo. Če je vrednost serumske koncentracije bikarbonatnih ionov pod 18 mmol/l, opravimo še plinsko analizo arterijske krvi (PAAK) (tabela 7).

Redkeje in glede na osnovno bolezen (npr. nefrotski sindrom) opravimo določitev serumske koncentracije albumina, celokupnih proteinov ali tudi AST, ALT ter gama GT (npr. nosilec antigena hepatitisa B). Le izjemoma določimo troponin T (TNT) ali možganski natriuretični peptid (BNP) v krvi. Ta dva označevalca sta zelo priporočljiva pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi KLB in ishemične bolezni srca in/ali srčnega popuščanja.

Pri vseh bolnikih, ki se pripravljajo na večji operativni poseg, določimo krvno skupino, Rh-faktor in serološke preiskave za dokaz morebitnega hepatitisa B, C in HIV. Vse pogosteje odvajamo tudi nadzorne brise ali vzorce biološkega materiala za dokaz kolonizacije z MRSA, VRE ali drugimi odpornimi bakterijami (ESBL), saj nam izvidi teh preiskav narekujejo ustrezne izolacijske ukrepe in izbiro antibiotika po posegu oz. v primeru pooperativnih zapletov.

Tabela 5. Smernice ACC/AHA za oceno upravičenosti funkcionalnega testiranja srca v predoperativni pripravi bolnika.

razred IIa
- za bolnike, pri katerih je predviden vaskularni kirurški poseg s hkrati ugotovljenimi 3 kliničnimi dejavniki tveganja in slabo telesno zmogljivostjo (< 4 MET), pri katerih bi opravljena diagnostika vplivala na način zdravljenja
razred IIb
- za bolnike, kjer je predviden kirurški poseg z zmernim tveganjem, in z ugotovljenim vsaj enim kliničnim dejavnikom tveganja in slabo telesno zmogljivostjo (< 4 MET), pri katerih bi opravljena diagnostika vplivala na način zdravljenja
- za bolnike, pri katerih je predviden vaskularni kirurški poseg, z vsaj enim ugotovljenim kliničnim dejavnikom tveganja in dobro telesno zmogljivostjo (> 4 MET)
razred III
- za bolnike, kjer je predviden kirurški poseg z zmernim tveganjem, brez klinično ugotovljenih dejavnikov tveganja
- za bolnike, kjer je predviden kirurški poseg z majhnim tveganjem

Okrajšava: MET - metabolični ekvivalent

Tabela 6. Smernice ACC/AHA za predoperativno oceno sistolične funkcije levega prekata.

razred IIa
- bolniki z dispneo nejasne etiologije
- bolniki z znanim srčnim popuščanjem ali s srčnim popuščanjem v anamnezi s poslabšanjem dispneje ali s spremembami v kliničnem statusu
razred IIb
- rutinska ocena
razred III
- rutinsko testiranje

POSEBNOSTI PRIPRAVE BOLNIKOV NA POSAMEZNE NAJPOGOSTEJŠE OPERATIVNE POSEGE

Punkcije in igelne biopsije

To so posegi, pri katerih z iglo prebodemo kožo in opravimo punkcijo telesne votline ali sklepa, lahko tudi notranjih organov (ledvice, jetra, pljuča, kostni mozeg, likvor) ali bezgavk in tipljivih ali ultrazvočno vidnih tumorjev. Lahko so diagnostične (za citološko, histološko ali mikrobiološko diagnostiko) ali terapevtske, ko s punkcijo ali drenažo odstranimo tekočino, kri ali gnoj iz telesne votline ali sklepa. V sedanjem času večino teh posegov opravimo ob ultrazvočni kon-

troli, zato so zapleti in poškodbe sosednjih organov relativno zelo redki in priprava na poseg posledično manj zahtevna.

Običajno tovrsten poseg ne zahteva posebnih priprav bolnika, večinoma je dovolj ultrazvočna določitev mesta punkcije ali ultrazvočno vodenje posega ter določitev osnovnih laboratorijskih preiskav (hemogram, testi hemostaze, serumska koncentracija kreatinina, sečnine, elektrolitov in hepatogram). Pri hemodializnih bolnikih poseg praviloma opravimo na nedializni dan. Izjema so bolniki, kjer je predvidena punkcija parenhimskega organa, kjer je potrebna izrazita previdnost pri oceni stanja hemostaze in opredelitvi najvarnejšega mesta punkcije.

Tabela 7. Predoperativne preiskave ledvičnega bolnika.

majhen operativni poseg
- hemogram - PČ, INR, aPTČ, zapiralni čas (ob nagnjenosti h krvavitvi) - C-reaktivni protein - s-glukoza, s-K⁺, s-Na⁺, s-Cl⁻, s-Ca²⁺, s-sečnina, s-kreatinin (pri hemodializnem bolniku vse določitve opravimo po zadnji hemodializi) - EKG
velik operativni poseg
- hemogram - PČ, INR, aPTČ, zapiralni čas (ob nagnjenosti h krvavitvi) - C-reaktivni protein - s-glukoza, s-K⁺, s-Na⁺, s-Cl⁻, s-Ca²⁺, s-sečnina, s-kreatinin (pri hemodializnem bolniku vse določitve opravimo po zadnji hemodializi) - s-HCO₃⁻ (plinska analiza arterijske krvi pri s-HCO₃⁻ ≤18 mmol/l) - krvna skupina in Rh-faktor - EKG, RTG pc - testiranje pljučne funkcije (kadilci, starejši od 40 let)
dodatni ukrepi
- serološke preiskave (hepatitis B in C, HIV) - izključitev kolonizacije z MRSA, VRE ali drugimi odpornimi bakterijami (ESBL) - antibiotična profilaksa v skladu s smernicami za preprečevanje endokarditisa - nadomestno zdravljenje s hidrokortizonom pri zdravljenju z glukokortikoidi

Okrajšave: HIV - virus pridobljene imunske odpornosti, MRSA - na meticilin odporen zlati stafilokok, VER - na vankomicin odporen enterokok, ESBL - odpornost na beta-laktamazo

Angioplastike in punkcije žilja

Angioplastike in punkcije žilja so zelo pogosti posegi. Punkcije ven na okončinah uporabljamo za odvzem krvi in vnos zdravil. Punkcije perifernih ven ne zahtevajo nikakršne priprave bolnika.

Pogosto so potrebne punkcije velikih ven (femoralne, jugularne in subklavijske) za parenteralni vnos zdravil, nadzor tlakov v krvnem obtoku, za potrebe hemodialize in za vstavitve začasne elektrode srčnega spodbujevalnika. Bolniku v veno vstavimo vodilo ali različne tipe ven-skih katetrov, ki jih prišijemo na kožo. Vstavitve teh katetrov opravimo po Seldingerjevi metodi, če je le mogoče pod UZ kontrolo.

Zelo priporočljivo je, da pred posegom poznamo stanje bolnikovih sposobnosti strjevanja krvi in število ter funkcijo trombocitov, druge preiskave ob tem niso potrebne, pač pa je običajno potrebna rentgenska kontrola RTG pc po punk-

ciji vratnih ven, saj se s tem prepričamo, da se med posegom niso poškodovali sosednji organi, in ocenimo položaj katetra.

Za vse punkcije arterij uporabljamo katetre, ki jih vstavljamo po Seldingerjevi metodi in jih po navadi prišijemo na kožo. Izjema je punkcija arterije za analizo plinske analize krvi. Skozi tako vstavljene katetre lahko opravljamo slikanja za oceno prehodnosti žilja (angiografije) in angioplastike z vstavitvijo žilnih opornic ali brez njih. Te katetre lahko uporabimo tudi za lokalno topljenje strdkov (trombolize) ali lokalno zdravljenje tumorjev in krvavitev (embolizacije). Pri hujšem srčnem popuščanju lahko po takem katetru vstavimo tudi aortno črpalko. Te posege opravljamo tudi pri zelo bolnih, celo življenjsko ogroženih bolnikih.

Če gre za nenujne ali načrtovane posege, je treba pred izvedbo posega preveriti le sposobnost strjevanja krvi in izključiti prisotnost morebitne

sistemske okužbe, oceniti funkcijo jeter in predvsem ledvic, saj je rentgensko kontrastno sredstvo potencialno nefrotoksično. V ta namen občajno opravimo predhodno osnovno laboratorijsko analizo krvi z določitvijo vnetnih parametrov, testov hemostaze, hemograma, elektrolitov in dušičnih retentov. Občajno pred posegom določimo tudi krvno skupino bolnika.

Endoskopije

Pri endoskopiji s kirurškimi oziroma endoskopskimi instrumenti v telo vstopamo prek naravnih telesnih odprtih in po naravnih telesnih poteh. Najpogostejše jih uporabljamo v gastroenterologiji (gastroskopija, kolonoskopija, endoskopska retrogradna holangiopankreatografija – ERCP, endoskopski ultrazvok), v pulmologiji (bronhoskopija), urologiji (cistoskopija) in ginekologiji (histeroskopija). Uporabljajo jih tudi otologi za pregled sinusov. Večina teh posegov se opravlja brez anestezije ali v pogojih zavedne sedacije. Za bolnika so ti posegi večinoma neprijetni, lahko precej naporni, lahko tudi boleči. Sami diagnostični posegi ne potrebujejo priprave bolnika na poseg. Priprava pa je potrebna, ker so diagnostičnemu pregledu pogosto pridruženi še terapevtski posegi: punkcije, odščipi, elektrokoagulacije in sklerozacije, odstranitve tujkov in kamnov, laserske ablacije, nastavitve žilnih ščipalk, vstavitve endoluminalnih opornic ipd. Priprava na kolonoskopijo pa vključuje še zaužitje velikih količin odvajalne tekočine za čiščenje črevesja v kratkem času, ki povzročijo drisko in pri bolnikih zato le redko povzročijo srčno popuščanje ali hipervolemijo.

Pri omenjenih posegih je treba pri bolniku s KLB vselej opraviti vsaj teste hemostaze in hemogram, pri bronhoskopiji pa še določitev zasičenosti kisika v krvi in spirometrijo. Tudi ti posegi se pri bolnikih na hemodializi praviloma opravijo na nedializni dan.

Odvajalne tekočine za čiščenje črevesja, ki jih bolnik popije v kratkem času in ki povzročijo drisko, pri ledvičnih bolnikih zelo redko povzročijo srčno popuščanje ali hipervolemijo.

Laparoskopije

Laparoskopije so kirurški posegi, katerih invazivnost je bistveno manjša kot pri klasičnih kirurških posegih. Opravljajo se z minimalnimi rezi in minimalnimi poškodbami lokalnega tkiva in sosednjih organov. Okrevanje bolnikov po teh operacijah je zaradi manjših poškodb tkiva mnogo krajše kot pri klasičnih operacijah, pogostost zapletov je enaka ali celo manjša. Kljub temu po navadi zahtevajo splošno anestezijo.

Priprava bolnika na laparoskopijo je enaka kot priprava na klasični operativni poseg, saj ob neuspehu laparoskopskega posega slednjemu sledi nadaljevanje v klasični poseg.

Klasični kirurški posegi

Klasični kirurški posegi (laparotomije, torakotomije, lumbotomije, kraniotomije, osteosinteze) so velike operacije, kjer kirurg z večjimi rezi odpre neko telesno votlino ali področje udov oziroma glave in neposredno pod kontrolo očesa opravi operativni poseg. Te operacije so za bolnika najbolj obremenjujoče, povzročajo več sočasnih poškodb lokalnega tkiva in zahtevajo daljše bolnišnično zdravljenje ter pozneje tudi daljšo rehabilitacijo v domačem okolju. Občajno je ob teh posegih potrebna splošna anestezija, redkeje drugi načini anestezije.

Priprave bolnika na te posege so splošne, povezane z oceno splošnega zdravstvenega stanja bolnika (glej opis med velikimi kirurškimi posegi) z oceno zmožnosti strjevanja krvi, funkcionalnega stanja srčno-žilnega sistema, pljuč in ledvic ter z oceno presnovnega in endokrinološkega stanja bolnika. To so pomembni podatki za izvedbo varne anestezije in za oceno verjetnosti uspešnega pooperativnega okrevanja ter tudi pomembni podatki za individualne prilagoditve vrste operacije in poteka pooperativnega zdravljenja. Priprave na operativni poseg pa so tudi specifične, zahtevajo pa jih posamezni operativni posegi oziroma narava osnovne ali pridruženih bolezni.

PRIPRAVA BOLNIKA S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO NA NAJPOGOSTEJŠE OPERATIVNE POSEGE

Operacije na odprtem srcu

Pri bolnikih s KLB so zelo pogoste, verjetno celo najpogostejše med vsemi velikimi operativnimi posegi pri bolnikih s KLB. Posegi so zelo zahtevni zaradi načina anestezije in vzdrževanja krvnega obtoka med posegom, zaradi pogostih vstavitvev umetnih materialov v telo (zaklopke) in zaradi obsežnosti posega. Vsi ti posegi zahtevajo posebno predoperativno pripravo bolnika z oceno stanja srca in ledvic.

Ocena stanja srca: z njo opredelimo predvsem vrsto, nujnost in obsežnost ter tudi smiselnost operativnega posega.

Ocena stanja drugih organov in celokupnega psihofizičnega stanja bolnika ter tveganja ob predvidenem posegu in po njem: oceniti je treba tveganje posega in tveganje pooperativnega okrevanja ter verjetnost izboljšanja kakovosti življenja po posegu. Vedno mora biti pričakovana korist bolnika po opravljenem posegu nedvomno večja od tveganja posega, da se zanj odločimo.

Ocena prisotnosti morebitnih vnetnih kotic, ki bi po uspešnem operativnem posegu lahko ogrožali bolnika: vedno ocenimo stanje zob, nosu in obnosnih votlin, pri ženskah še stanje rodil.

Vsaj z laboratorijskimi in slikovnimi preiskavami poskušamo izključiti prisotnost najpogostejših malignih (rakavih) bolezni, ki bi lahko zaradi svoje narave izničile koristi opravljenega operativnega posega na srcu.

Ocena ledvičnega delovanja: z njo ocenimo potrebo po prilagoditvi zdravljenja KLB ali nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi.

Pričakovana korist bolnika od opravljenega posega mora biti nedvomno večja od tveganja za poseg, da se zanj odločimo.

Operacije rakavih obolenj

Pri bolniku s KLB veljajo enake indikacije in kontraindikacije za operativno zdravljenje novotvorb kot pri drugih bolnikih. Pri vseh bolnikih je treba oceniti stanje osnovne rakave bolezni in možnosti za njeno ozdravitev, potencialno splošno izboljšanje stanja zaradi odstranitve največje mase tumorja, zmanjšanje posledic rasti tumorja zaradi pritiska ali vraščanja v druge organe in seveda celokupno psihofizično stanje, ki prav tako lahko omejuje še vedno mogoč radikalen ali paliativen poseg. K tej oceni pristopamo celovito in multidisciplinarno.

Onkolog oz. onkološki konzilij vedno najprej oceni verjetnost ozdravljivosti maligne bolezni s kirurškim posegom v kombinaciji s še drugimi načini zdravljenja. Pri bolnikih, kjer je verjetnost ozdravitve majhna, je onkolog dolžan presoditi, ali operativni poseg bistveno doprinese k izboljšanju kakovosti življenja in ohranjanju nemotnega delovanja drugih organov in organskih sistemov, seveda ob hkratni oceni celokupnega psihofizičnega stanja bolnika.

Kirurški poseg ob slabem psihofizičnem stanju bolnika lahko pomeni tako skrajšanje življenja bolnika, kot tudi zmanjšanje njegove kakovosti, zato se pri bolnikih s slabim celokupnim zdravstvenim stanjem operativni poseg večinoma odsvetuje.

Konziliarna mnenja drugih zdravnikov so v pomoč tako anesteziologu kot tudi kirurgu pri načrtovanju in pripravi bolnika na poseg, morda pa še izraziteje pri pooperativnem vodenju bolnika. Konziliarni zdravniki lahko podajo mnenja o oceni stanja bolnika s svojega stališča (kardiolog, diabetolog, pulmolog, nefrolog ...) ali pa aktivno sodelujejo pri pripravi bolnika oz. v postoperativnem vodenju. Bolnik lahko pred večjim operativnim posegom potrebuje še predhodno poseg na srčnem žilju ali intenzivnejši pristop k zdravljenju kroničnega srčnega popuščanja, morda ureditev sladkorne bolezni ali stabilizacijo astme ter optimizacijo zdravljenja kronične ledvične bolezni, še toliko bolj, če je zaradi tega že potrebno nadomestno zdravljenje ledvične odpovedi.

Ortopedske operacije

Ortopedske operacije so pri bolnikih s KLB zelo pogosto indicirane in nekoliko redkeje izvedene zaradi številnih pridruženih bolezni. Kar nekaj teh bolnikov se zdravi zaradi posledic avtoimunskih bolezni, ki lahko povzročajo vnetja sklepov, njihovo zdravljenje pa osteoporozo ali aseptično nekrozo zaradi nekaterih zdravil. Bolniki s KLB imajo zaradi pomanjkanja vitamina D pogostejšo osteoporozo, poleg tega pa še ledvično kostno bolezen (predvsem sekundarni hiperparatiroidizem). Zaradi polimorbidnosti so pogoste tudi artroze (obrade sklepov) in zlomi, predvsem hrbtenice in kolka.

Ortopedske operacije so namenjene predvsem boljši kakovosti življenja bolnika – zmanjšanju bolečine, izboljšanju drže ali gibljivosti bolnika vključno z njegovo pokretnostjo, zato so tudi kontraindikacije za te operacije mnogo strožje kot pri operacijah malignih bolezni ter srca in žilja, ki so mnogo bolj povezane s preživetjem kot ortopedske operacije. Pri bolniku s KLB je pred vsako ortopedsko operacijo treba skrbno pretehtati indikacijo in oceniti, ali je končni učinek res izboljšanje kakovosti življenja brez pomembnega ogrožanja njegovega zdravja in življenja. Potrebna je natančna ocena telesnega in duševnega stanja bolnika hkrati z oceno njegove volje za sodelovanje v procesu rehabilitacije in potenciala, ki mu ga še omogoča njegovo stanje gibal, predvsem preostale mišične moči in trdnosti kostnine. Končna ocena je vedno rezultat sodelovanja zdravnikov več strok in tudi bolnika samega.

Ortoped mora oceniti stanje osnovne okvare gibal, zaradi katere je bolnik napoten v njegovo

obravnavo. Odločitev o načinu zdravljenja mora temeljiti na oceni vzroka te okvare in možnosti njegove odprave s kirurškim zdravljenjem. Posebna pozornost mora biti namenjena oceni verjetnosti, da se bo po kirurškem zdravljenju stanje bolnika izboljšalo, kar je mogoče le, če je poseg tehnično izvedljiv in če stanje gibal v celoti bolniku omogoča izvedbo predvidene pooperativne rehabilitacije. Tu je smiselno vključiti tudi mnenje zdravnika specialista rehabilitacijske medicine.

Verjetno nista pri nobenem drugem posegu kot ravno pri ortopedskih operacijah tako pomembna mnenje bolnika in ocena njegove pripravljenosti za tako zdravljenje ter njegovo sodelovanje predvsem med rehabilitacijo. Brez bolnikove resne pripravljenosti za sodelovanje v pooperativni rehabilitaciji je operativni poseg že v izhodišču nesmiseln, saj pomeni le tveganje za poslabšanje zdravja in življenja. Nično pa je tudi pričakovano izboljšanje kakovosti življenja.

Skrbna priprava bolnika, ki temelji na nedvomni indikaciji za kirurški poseg, ob upoštevanju strokovnih načel priprave bolnika na operativni poseg na skrbni predoperativni presoji stanja notranjih organov in ustreznem predhodnem zdravljenju njihovega morebitnega popuščanja je ključ do uspeha pri operativnem zdravljenju vsakega, tudi kroničnega ledvičnega bolnika.

Vsaj toliko, kot je pomembno sodelovanje zdravnikov različnih strok v pripravi na operativni poseg, je pri tem pomembno tudi sodelovanje bolnika samega. In tudi to je del presoje zdravnika, ki bolnika na operativni poseg pripravlja.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Criqui MH, Langer RD, Fronek A et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 381-6.
- Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ et al. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ* 2005; 173: 627-34.
- Eagle KA, Berger PB, Calkins H et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac surgery). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 542-53.

Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2009; 120: e169-276.

Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977; 297: 845-50.

Kelly R, Staines A, MacWalter R et al. The prevalence of treatable left ventricular systolic dysfunction in patients who present with noncardiac vascular episodes: a case-control study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 219-24.

Krishnan M. Perioperative care of patients with kidney disease. *Am Family Physician* 2002; 66: 1471-7.

Lindenauer PK, Pekow P, Wang K et al. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 353: 349-61.

Mangano DT, Goldman L. Preoperative assessment of patients with known or suspected coronary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1750-6.

Stampfer MJ, Grodstein F, Bechtel S. Postmenopausal estrogen and cardiovascular disease. *Contemp Intern Med* 1994; 6: 47-56.

Wilcox C, Tisher CC. *Handbook of nephrology and hypertension*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins Walters Kluwer, 2005.

Wong T, Detsky AS. Preoperative cardiac risk assessment for patients having peripheral vascular surgery. *Ann Intern Med* 1992; 116: 743-53.



TELESNA VADBA IN LEDVIČNA BOLEZEN

Bojan Knap

Je telesna vadba pomembna v sodobnem razvitem svetu?

Kakšna je vloga športa pri vzdrževanju primerne telesne pripravljenosti in motivaciji za redno vadbo?

Je telesna vadba primerna za kroničnega bolnika?

Kakšno je stanje oziroma psihofizični profil kroničnega bolnika?

Katere oblike vadbe so najprimernejše?

So različne oblike telesne vadbe in šport zdravila?

Je količina telesne dejavnosti zelo pomembna in individualna glede na starost, sposobnost posameznika?

ALI JE GIBANJE NUJNOST V SODOBNEM SEDEČEM SVETU?

Telesna vadba presega pomen športa, vendar šport predstavlja bližnjico do redne telesne vadbe. Šport v izvirnem pomenu pomeni gibanje, radost nad življenjem. »Di sportare« pomeni razvedriti, veseliti se. Sama tekma in primerjanje z drugimi je le dodatna draž tega, čemur danes pravimo šport, ki se vse bolj približuje gladiatorstvu in izgublja bistven in izvoren namen športa. Profesionalni šport ima le malo skupnega s pravim športom. Šport pomeni tudi krepitev telesa med igro in je psihično poživljajoč, motivacijski in z malce modrosti primeren za vsa življenjska obdobja. V prevladujoče sedečem načinu življenja, ki je zaznamovan s pretiranim psihičnim stresom, je danes gibanje bolj in bolj pomembno tudi kot preventiva žilnim in rakavim boleznim. Šport je pomemben tudi zaradi samopodobe, čustvene in socialne rehabilitacije telesno prikrajšanih oseb. Športno udeleževanje je zelo pomembno tudi za bolnike, saj jim omogoča druženje, boljšo kakovost fizične in psihične rehabilitacije po težki in kronični bolezni. Šport je tudi najboljše zdravilo proti depresiji. Tekma in rezultat sta za bolnike nepomembna, vendar tekmovanje omogoča dodatni motivacijski dejavnik za prilagojeno in ustrezno vadbo, ki mora biti individualno prilagojena posamezniku. Ustrezna vadba mora biti v takem

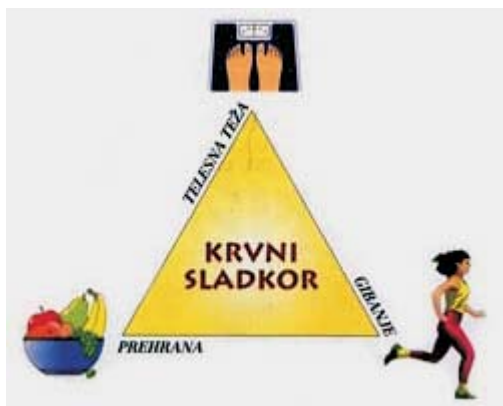
obsegu in take intenzivnosti, da omogoča optimalno rehabilitacijo in preprečuje vsakršno pretiravanje, ki je povsem nepotrebno. Za vse udeležence športnih tekmovanj in rekreacije bi moralo veljati sporočilo delfskega preročišča iz antične Grčije: spoznaj samega sebe in v ničemer ne pretiravaj. Najti pravo mero zna biti v športu kot v življenju najtežje. »Viva sport cum grano salis!«

Šport je lahko dodaten motiv za redno telesno dejavnost. Pri ukvarjanju s športom pa je treba najti pravo mero, kanček soli. Velja naj antično sporočilo: spoznaj samega sebe in upoštevaj zmernost v vsem!

POZITIVNI UČINKI REDNE TELESNE VADBE

Redna in individualno prilagojena telesna dejavnost ima številne pozitivne učinke na zdravje in kakovost življenja pri prebivalstvu nasploh. Telesna vadba vpliva pozitivno v fizičnem, psihološkem, emocionalnem in psihosocialnem smislu. Redna telesna vadba izboljša razpoloženje, zmanjša pojave anksioznosti in depresije, zmanjša učinke pretiranega stresa in olajša nadzor nad telesno težo (slika 1). Telesna dejavnost preventivno deluje proti srčno-žilnim boleznim in ohranja zdrave kosti, mišice in sklepe. Povezava

med kakovostjo življenja in dejavnim načinom življenja je še posebno prisotna pri starejši populaciji in pri kroničnih bolnikih. Kronični bolniki z nadomestnim zdravljenjem končne odpovedi ledvic so večplastno prizadeti in pri njih je aktivna rehabilitacija za ohranjanje kakovosti življenja še pomembnejša. Nadomestno zdravljenje končne odpovedi ledvic rešuje življenja in kljub funkcionalnim motnjam omogoča relativno kakovostno življenje. Zmanjšana telesna zmogljivost v primerjavi z zdravimi je posledica uremične kardiomiopatije, sekundarne anemije, kostne bolezni, motenj v delovanju avtonomnega živčevja, slabosti skeletnih mišic, socialnih, čustvenih težav in kronične utrujenosti. Dobro sodelovanje z lečečim osebjem in aktiven pristop k rehabilitaciji omogoča veliko boljšo kakovost življenja. To še posebno velja po uspešni presaditvi ledvice. Mnogo je razlogov za redno vadbo tudi pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic in priporoča se, da se vadba začne že v začetni stopnji ledvičnega odpovedovanja. Stranski učinki individualne rehabilitacije s telesno vadbo so zelo redki.



Slika 1. Prehrana in gibanje vplivata na telesno težo.

Telesna vadba je zdravilo, ki ima pozitivne fizične, socialne in psihološke učinke. Je preventiva koronarni bolezni, raku in izboljša kakovost življenja.

PSIHOLOŠKI IN TELESNI STATUS KRONIČNIH BOLNIKOV

Za stanje kronične bolezni je pogosta tipična ne-dejavnost, vdanost v usodo, izguba motivacije, socialni in čustveni problemi. Omenjeno stanje še poslabša stanje telesa in duha in ne pripomore k dobremu zdravljenju kronične bolezni. Vse omenjeno zelo slabo vpliva na kakovost življenja, ki se lahko po uspešni presaditvi ledvice ob sodelovanju bolnika in lečečega tima zelo izboljša. Telesna vadba omili atrofijo mišic in izboljša se tudi slaba kapilarizacija mišic. Redna vadba omili tako imenovano steroidno miopatijo. Po presaditvi se uremična miopatija in periferne nevropatije zmanjšata po in ob telesni nedejavnosti povzročata hudo zmanjšanje absolutne moči mišic pri bolnikih z nadomestnim zdravljenjem končne odpovedi ledvic. Presaditev poleg boljšega načina zdravljenja končne odpovedi ledvic lahko prinese tudi nov čustveni zagon k večji pripravljenosti bolnikov v skrbi za lastno zdravje. Vadba po presaditvi ledvice lahko precej omili omenjeni problem. Seveda na stanje telesa po presaditvi precej vpliva dolžina zdravljenja končne odpovedi ledvic. Pomembno je tudi skrbno zdravljenje vseh zapletov, kot je recimo arterijska hipertenzija, sekundarni hiperparatiroidizem in hipertrofija levega prekata. Redna vadba že med procesom zdravljenja in še posebno po presaditvi zmanjša klasične dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni, ki so pri bolnikih z okrnjenim delovanjem ledvic nekajkrat pogostejše izraženi kot pri drugih bolnikih. Nekateri specifični dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni, ki so vezani na dializo, se zmanjšajo, medtem ko se drugi, ki so pogojeni z imunosupresivnimi zdravili, povečajo. Zmanjšana kardiorespiratorna rezerva skupaj z uremično kardiomiopatijo, pospešeno aterosklerozo in povečanim delovanjem simpatičnega živčevja prispeva k manjši zmogljivosti, večji obolevnosti in umrljivosti zaradi srčno-žilnih bolezni. Aerobna kapaciteta je zmanjšana zaradi izgube periferne in centralne adaptacije na napor in zaradi kardiorenalne anemije. Inzulinska rezistenca, arterijska hipertenzija in renalna osteodistrofija so dodatni dejavniki, ki negativno vpli-

vajo na stanje teh bolnikov. Prisotna je še podhranjenost zaradi povečane razgradnje proteinov ob zmanjšani sintezi. Kronično zdravljenje s steroidi je krivo za slabše stanje tetiv, mišic in sklepov. Pogostejša je ruptura ahilove tetive, mišična nemoč in aseptična nekroza kolka.

Kronična bolezen se lahko izrazi kot telesna in psihična nedejavnost, vdanost v usodo, izguba motivacije, socialne in čustvene težave, atrofija mišic, težave s sklepi, zmanjšana aerobna kapaciteta ali kot podhranjenost.

TELESNA VADBA KOT POMEMBEN DEL TERAPIJE PRI KRONIČNIH BOLNIKI

Izkušnje in študije kažejo, da je redna in individualno prirejena vadba sestavni del zdravljenja tudi pri kronični bolezni. Telesna rehabilitacija je po čustveni rehabilitaciji ključen dejavnik boljše samopodobe in vključitve v normalno socialno in profesionalno življenje. Telesna dejavnost je priznana in dokazana komplementarna oblika zdravljenja. Raznovrstna vadba je mogoča s pomočjo dobrega sodelovanja lečечеge tima. Mišična moč se popravi z gimnastiko, primerne pa so tudi vaje gibljivosti, koordinacije in sproščanja. Najboljše rezultate vadbe dosežemo, če je ta pod nadzorom izkušenih in specialno usposobljenih fizioterapevtov, ki vadbo strokovno načrtujejo. Dosedanje izkušnje kažejo presenetljivo ugodne učinke vadbe. Vadbo je treba razdeliti na ogrevalni del, glavni del in del umiritve telesa. Uvodni del in del umirjanja lahko trajata 5–10 minut, medtem ko naj bi glavni del vadbe trajal od 20–40 minut. Intenzivnost vadbe mora biti prilagojena posamezniku. Stopnja intenzivnosti in čas glavnega dela vadbe naj se stopnjujeta počasi. Pri aerobni vadbi, na primer pri hoji, naj intenzivnost, ki povzroči dipnejo, ne presega zmožnosti govora med vadbo. Izjemnim posameznikom, ki vadijo redno in so zelo zmogljivi, je lahko dovoljena tudi intenzivnejša obremenitev. Hoja po ravnem predstavlja idealno aerobno obliko vadbe. Zadovoljiva intenzivnost pri bolnikih se doseže pri srčni frekvenci okrog 120 srčnih utripov na minuto, če

omenjena intenzivnost napora traja vsaj dvajset minut. Pol ure hoje vsak drugi dan je morda optimalni program vadbe, saj je počitek sestavni del treninga. Poleg hoje je idealna oblika vadbe še hoja na smučeh, kolesarjenje v naravi in na sobnem kolesu. Omenjene dejavnosti so skupaj s plavanjem glavne aerobne vaje, ki zmanjšajo tveganje za srčne bolezni. Vaje za moč posebej ali skupaj z aerobno vadbo pozitivno vplivajo na sintezo proteinov in stanje prehranjenosti. Uspešna presaditev pomeni boljšo telesno, čustveno in socialno rehabilitacijo, po presaditvi pa najpomembnejši vzrok obolevnosti in umrljivosti pri omenjenih bolnikih ostaja koronarna bolezen.

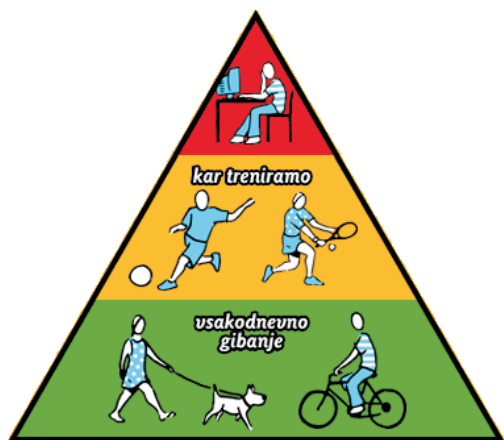
Telesna vadba, ki je prilagojena počutju posameznika, ni kontraindicirana pri nobeni stopnji kronične ledvične bolezni, saj lahko uporabljamo metode aerobne vadbe nizke do srednje intenzivnosti in zmerno obhodno oziroma krepilno vadbo za preprečevanje hujše atrofije mišic zaradi mirovanja in uremične miopatije. Najučinkovitejše so metode skupinske vadbe pod nadzorom izkušenega vaditelja. Dobro so izkušnje skupinske telesne vadbe pri bolnikih s koronarno boleznijo v tako imenovanih koronarnih klubih. Učinkovita je tudi vadba med hemodializo s posebej prirejenimi posteljnimi kolesi, ki zmanjša oksidativni stres, tveganje za koronarno bolezen, poveča učinkovitost dialize in poveča telesno zmogljivost.

Pozitivni učinki telesne vadbe so:

- krepilna vadba v fitnesu zmanjša atrofijo mišic,
- aerobna vadba, kot so hoja, kolesarjenje in plavanje, ohranja zmogljivost srca in žilja,
- vpliv kombinacije obeh oblik vadbe z ustrezno prehrano zmanjša problem slabe prehranjenosti,
- pričakovani pozitivni vpliv na srčno-žilne bolezni še ni dokazan, ker še ni bilo opravljenih dovolj intervencijskih in dolgotrajnih študij o vplivu telesne vadbe na dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni.

UČINKI REDNE TELESNE VADBE PRI KRONIČNIH BOLNIKI

Redna in individualno prirejena vadba ima pozitivne učinke na funkcionalno zmogljivost, izboljša anemijo, zmanjša dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni in izboljša psihosocialne probleme. Aerobna vadba ugodno deluje na srčno mišico in poveča maksimalno porabo kisika. Poraba kisika, manjša od 17 ml kisika na kilogram telesne teže, predstavlja povečano tveganje za kardiovaskularne dogodke. Poraba kisika bolnikov z ledvično odpovedjo je v primerjavi z enako staro zdravo populacijo za 40 % zmanjšana, vendar lahko primerna telesna vadba tudi pri teh bolnikih aerobno sposobnost poveča za 30 %. Tako se vrednosti porabe kisika teh bolnikov približajo vrednostim, ki jih dosega zdravi posamezniki. Normalna poraba kisika je med 40 in 70 ml kisika na kg telesne teže, ki pa z leti in predvsem z neaktivnostjo upada. Idealne oblike aerobne vadbe predstavljajo kolesarjenje, plavanje in hoja (slika 2).



Slika 2. Piramida telesne aktivnosti. Vsakodnevna telesna aktivnost je zelo pomembna.

Presnovna prilagoditev na telesno vadbo je posledica povečanega izgorevanja maščob v maščobnih celicah, ki se pospešeno porabljajo tudi kot izvor energije v srčni mišici. Zaradi prilagoditve mišic oziroma periferne prilagoditve (po leg centralne, ki se dogaja v srcu) lahko prilago-

gojeno vadbo tudi bolniki s srčnim popuščanjem. Tudi pri srčnih bolnikih aerobna vadba poveča aerobno kapaciteto, zmanjša arterijski tlak, pozitivno vpliva na dejavnike tveganja za koronarno bolezen, poveča aktivnost vagusa in zmanjša pojavljanje motenj ritma. Povečanje vloge vagusa in zmanjšanje simpatične hiperaktivnosti je pozitiven rezultat treninga pri vseh kroničnih bolnikih. Izboljša se stanje srca in zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti v prihodnje, kar zaradi kratkega obdobja vadbe pri teh bolnikih še ni dokazano. Vadba zmanjšuje katabolizem in preprečuje izgubo mišične mase in podhranjenost. Izboljša se tudi struktura in funkcija mišic. Vaje moči posebej ali z aerobno vadbo imajo anabolični učinek, še posebno ob ustrezni prehrani.

Pozitivni učinki telesne vadbe so:

- zveča funkcionalno zmogljivost duha in telesa,
- izboljša anemijo,
- zmanjša pojavljanje debelosti,
- zmanjša pojavljanje diabetesa,
- pozitivno vpliva na regulacijo krvnega tlaka,
- zmanjša dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni in raka,
- izboljša psihosocialne razmere.
- podaljša delovanje presajene ledvice?

Individualna vadba je del rehabilitacije tudi pri kroničnih bolnikih. Vpliv na telesno in psihično zmogljivost, vzdržljivost, moč ter socialni in čustveni blagor je zelo pozitiven. Nizko do srednje intenzivna aerobna vadba, vaje za moč, vaje gibljivosti in koordinacije so temelj primerne vadbenega programa. Zmanjšanje tveganja za srčno-žilne bolezni je pričakovano, čeprav še ni dokazano. Stranski učinki vadbe so zelo redki. Aerobne vaje in vaje za moč so pomembne tudi zaradi anaboličnega učinka in zmanjšanja podhranjenosti.

Individualno odmerjena, strokovno vodena telesna vadba ima mnogotere dobre učinke na zdravje in zanemarljivo malo stranskih učinkov.

Zelo pomemben je pozitiven motivacijski vpliv zdravstvenega osebja na redno telesno vadbo kroničnih bolnikov. Koristi tudi vadba v postelji ali med hemodializo.

Bolnikom svetujemo redno, nizko do srednje intenzivno vadbo pod strokovnim nadzorom, ki je prilagojena zmogljivostim posameznika.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Blinc A, Bresjanac M. Telesna dejavnost in zdravje. *Zdrav Vestn* 2005; 74: 771–7.
- Bohm C J, Ho J, Duhamel T A. Regular physical activity and exercise therapy in end-stage renal disease: how should we »move« forward? *J Nephrol* 2010; 23: 235–43.
- Clyne N. The importance of exercise training in predialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2004; 61: Suppl 1: S10–3.
- Daul AE, Schaefers RF, Daul K et al. Exercise during hemodialysis. *Clin Nephrol* 2004; 61: Suppl 1: S26–30.
- Deligiannis A. Exercise rehabilitation and skeletal muscle benefits in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2004; 61: Suppl 1: S46–50.
- Fuhrmann I, Krause R. Principles of exercising in patients with chronic kidney disease, on dialysis and for kidney transplant recipients. *Clin Nephrol* 2004; 61: Suppl 1: S14–25.
- Johansen KL. Exercise in the end-stage renal disease population. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1845–54.
- Knap B, Buturović-Ponikvar J, Ponikvar R, Bren AF. Regular exercise as a part of treatment for patients with end-stage renal disease. *Ther Apher Dial* 2005; 9: 211–3.
- Kouidi EJ. Central and peripheral adaptations to physical training in patients with end-stage renal disease. *Sports Med* 2001; 31: 651–65.
- Krause R. WGRF-European Working Group on Renal Rehabilitation and Exercise Physiology. Nephrologists' view on exercise training in chronic kidney disease (results of the questionnaire at the WCN 2003). *Clin Nephrol* 2004; 61: Suppl 1: S2–4.
- Painter PL, Hector L, Ray K et al. Effects of exercise training on coronary heart disease risk factors in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 362–9.
- Painter PL, Hector L, Ray K et al. Randomized trial of exercise training after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 42–8.
- Parsons TL, Toffelmire EB, King-VanVlack CE. The effect of an exercise program during hemodialysis on dialysis efficacy, blood pressure and quality of life in end-stage renal disease (ESRD) patients. *Clin Nephrol* 2004; 61: 261–74.
- Van Vilsteren MC, de Greef MH, Huisman RM. The effects of a low-to-moderate intensity pre-conditioning exercise programme linked with exercise counselling for sedentary haemodialysis patients in The Netherlands: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 141–6.
- Wilund K R, Tomayko E J, Wu P T et al. Intradialytic exercise training reduce oxidative stress and epicardial fat: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2695–701.



PREHRANA PRI KRONIČNI LEDVIČNI BOLEZNI

Bojan Knap

Kako dolgo že vemo, da je hrana zdravilo?

Je hipoproteinska dieta metoda zdravljenja pri kronični ledvični bolezni?

Je proteinska energetska malnutricija problem pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo in je povezana s tradicionalnim zdravljenjem?

Vnos katerih hranil je treba nadzorovati pri kronični ledvični bolezni?

Je ocena prehranskega stanja bolnikov in prehransko svetovanje pomembno pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo?

Problem prehrane bolnikov s kronično ledvično boleznijo (KLB) je večplasten. Ti bolniki so dostikrat neješčji, izgubijo voljo do življenja in se premalo gibljejo. Vse to privede do zmanjšanja puste telesne mase in do beljakovinsko-energijske podhranjenosti. Omejevanje vnosa beljakovin s hrano po eni strani upočasni napredovanje kronične ledvične bolezni in pomeni »zdravilo«, ki pa ga lahko dovolimo le pri normalno prehranjenih bolnikih. Po sedanjih priporočilih je priporočena omejitev vnosa beljakovin do 0,8 g beljakovin na kg telesne teže na dan. Zdrava uravnotežena prehrana pri zdravi populaciji svetuje vnos beljakovin 1 g/kg telesne teže na dan. Polovica zaužitih beljakovin mora biti živalskega izvora.

Bolniki s kronično ledvično boleznijo so še posebno občutljivi za podhranjenost in potrebujejo vsaj prehransko svetovanje, če že ne terapije. Podhranjenost vpliva na kakovost življenja, obolevnost, umrljivost in na slabšanje kronične ledvične bolezni.

Prehranska terapija je pri KLB celo enakovredno terapevtsko sredstvo, tako kot drugi načini zdravljenja, saj prehranski ukrepi znižajo uremično toksičnost, zmanjšajo nevarnost podhranjenosti in upočasnijo napredovanje kronične ledvične bolezni.

VZROKI PODHRANJENOSTI

Podhranjenost in motnje hranjenja so pri KLB posledica:

- zmanjšanega apetita,
- omejevalne prehrane pri vnosu beljakovin in energije,
- uremičnih toksinov,
- sindroma MIA (podhranjenost, vnetje, ateroskleroza),
- presnovne acidoze in
- endokrinih dejavnikov (inzulinska rezistenca, sekundarni hiperparatiroidizem, povišana vrednost leptina in neugodni gastrointestinalni dejavniki).

Zaradi slabšega apetita, ki ga povzroča motnja v delovanju hipotalamusa (neravnovesje grelina in leptina), je treba redno nadzorovati prehranski status in ogroženim bolnikom ponuditi prehranjevalni načrt. Ledvični bolniki, ki imajo zmanjšano glomerulno filtracijo (GF) < 60 ml/min/1,73 m², spontano omejijo vnos beljakovin in kalorij zaradi uremičnih toksinov, povečanega leptina in počasnega praznjenja želodca. Povprečen vnos hrane teh bolnikov je običajno manjši od priporočenega, ki znaša 30–35 kcal/kg telesne teže na dan, in polovica bolnikov je podhranjenih.

OCENA PREHRANSKEGA STATUSA PRI LEDVIČNI BOLEZNI

Zaradi pomena in pogostosti podhranjenosti je potreben skrben nadzor prehrane in prehranskega stanja pri vseh ledvičnih bolnikih. Prehranskega statusa bolnikov ni mogoče oceniti z enim samim kazalnikom, ampak moramo spremljati različne parametre. Najpogostejše presojuje naslednje kazalnike stanja prehranjenosti: prehrana in ocena prehrane, antropometrija, koncentracija plazemskih beljakovin (serumski albumin, serumski transferin, status železa, prealbumin, C-reaktivni protein, IgF 1), subjektivna globalna prehranska ocena, serumska koncentracija kreatinina v odvisnosti od telesne višine kot indeks razmerja med kreatininom in telesno višino, koncentracija aminokislin v plazmi,

študije dušične bilance, ocena funkcije imunskega sistema, meritve sestave telesa z bioimpedanco in podobno. Za klinično prakso so pomembni:

- ocena prehrane,
- antropometrija,
- ocena visceralnih proteinov na osnovi serumске koncentracije albumina, transferina, prealbumina,
- biokemični kazalniki: serumska koncentracija kreatinina, sečnine, kalija, fosfatov, holesterola,
- število limfocitov in
- komplement v serumu.

Reden prehranski pregled s kontrolo laboratorijskih prehranskih kazalnikov (serumska koncentracija proteinov, albumina, transferina, prealbumina, holesterola) preprečuje obolenost in umrljivost bolnikov zaradi podhranjenosti.

V veliko pomoč nam je redno spremljanje telesne teže, subjektivna globalna prehranska ocena in indeksi telesne sestave z bioimpedanco. Prehransko svetovanje mora redno potekati, posebno v skupini ogroženih bolnikov (tabela 1). Če običajna prehrana ne zadostuje, so priporočljivi prehranski nadomestki. Izjemoma je potrebna parenteralna terapija, ki je skrajna terapevtski ukrep, ko odpove enteralno hranjenje.

Tabela 1. Vzroki podhranjenosti pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo.

vzroki podhranjenosti pri ledvičnih bolnikih
- zmanjšan vnos hrane - omejevalna prehrana in zmanjšan vnos beljakovin - uremični toksini* - presnovna acidoza - endokrini dejavniki - gastrointestinalni dejavniki - sindrom MIA (podhranjenost, vnetje, ateroskleroza)
uremični sindrom in z njim povezani vzroki podhranjenosti
- inzulinska rezistenca - moten očistek lipidov - presnovna acidoza - sekundarni hiperparatiroidizem - uremična kostna bolezen - motnje v presnovi vitamina D - hiperkaliemija - hiperfosfatemija - kronična vnetna reakcija - povečan katabolizem beljakovin

Posebna in dodatna prehranska podpora je potrebna pri bolnikih, ki imajo: indeks telesne mase (BMI) < 20 kg/m², ki so izgubili več kot 10 % teže v zadnjih šestih mesecih, ki imajo serumsko koncentracijo albumina pod 35 g/l in serumsko koncentracijo prealbumina pod 300 mg/l.

VPLIV PREHRANSKE TERAPIJE NA SLABŠANJE LEDVIČNE FUNKCIJE

Zmanjšan vnos beljakovin (0,8 g/kg/dan) počasni napredovanje KLB. Da bi upočasnili slabšanje ledvične funkcije, se ta ukrep predlaga že pri glomerulni filtraciji, večji od 60 ml/min/1,73 m²/1,73 m². Pri napredovali ledvični bolezni je težko izločiti tudi druge dejavnike, ki poslabšujejo ledvično bolezen, kot so: zvečan krvni tlak, proteinurija, vrsta nefropatije, hiperlipoproteinemija in motnje metabolizma kalcija in fosforja. Podobno ugodni učinki zmanjševanja beljakovin v prehrani so prisotni tudi pri diabetični nefro-

patiji. Zmanjšan vnos beljakovin v obdobju pred dializo omeji nastajanje uremičnih toksinov. Ob manjšem vnosu beljakovin so lažje vodljivi tudi drugi znaki napredovale ledvične bolezni, kot so: presnovna acidoza, sekundarni hiperparatiroidizem, osteodistrofija, hiperkaliemija, nevropatija, utrujenost, anoreksija in srbenje. Huda beljakovinsko-energijska podhranjenost se ob omejitvi beljakovin v prehrani lahko še poslabša.

BELJAKOVINSKO-ENERGIJSKA PODHRANJENOST PRI LEDVIČNI BOLEZNI

Podhranjenost je pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki se zdravijo s hemodializo in peritonealno dializo, pogosta. Dializna podhranjenost je v številnih primerih posledica neustreznega hranjenja v predializnem obdobju. Pri dolgotrajnem zdravljenju s hemodializo sta obolevnost in umrljivost zaradi beljakovinsko-energijske podhranjenosti višji. Beljakovinsko-energijska podhranjenost se običajno izraža pri bolnikih z glomerulno filtracijo, nižjo od 15 ml/min/1,73 m². Prevalenca beljakovinsko-energijske podhranjenosti znaša v skupini bolnikov pred začetkom zdravljenja s hemodializo 40 % in 10–70 % pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo in peritonealno dializo. Beljakovinsko-energijska podhranjenost močno poveča obolevnost in umrljivost bolnikov s kronično ledvično boleznijo. Pri dializnih bolnikih je zmanjšana serumna koncentracija albumina močan napovednik večjega tveganja za smrt.

Mehanizem beljakovinsko-energijske podhranjenosti je odvisen od mnogih dejavnikov. Najpomembnejši so: slabe prehranjevalne navade in dietni režim, moten metabolizem maščob in ogljikovih hidratov, motnja v presnovi aminokislin, nenormalni hormonski odziv, izguba hranil, uremična toksičnost in katabolizem. Pogosto jo povzročajo energijsko presiromašna hrana, relativno preveč beljakovin v predializnem obdobju in premalo beljakovin v obdobju dialize. Pri glomerulni filtraciji pod 10 ml/min/1,73 m² se pri dobro prehranjenih bolnikih priporoča prehrana z zmanjšanjem vnosa proteinov na 0,64 g/kg/dan, ki pa lahko poveča podhranjenost in

je ob tem zelo zmanjšanjem vnosa proteinov nujno redno spremljanje nutricejskega statusa.

Najpomembnejši ukrep je zdravljenje presnovne acidoze, ki je glavni povzročitelj povečane razgradnje telesnih beljakovin ter negativno vpliva na aktivnost inzulina in na uporabo glukoze. Ob presnovni acidozi se koncentracija kortizola poveča, kar še bolj prispeva k zmanjšanju puste telesne mase. Učinkovito zdravljenje kronične ledvične bolezni zmanjša podhranjenost.

Metabolizem proteinov je moten tudi zaradi sekundarnega hiperparatiroidizma, inzulinske odpornosti in pomanjkanja učinkovitosti ravnega hormona.

Minimalen vnos beljakovin pri kronični ledvični bolezni naj bi znašal 0,8 g proteinov/kg/na dan. Pri vseh bolnikih na tej dieti je treba ves čas skrbno spremljati prehransko stanje.

Za zagotavljanje ravnovesja dušične bilance moramo zadostiti tudi energijskim potrebam. Pora bo kalorij in vnos proteinov izračunamo na kilogram idealne telesne teže. Dve tretjini beljakovin mora biti živalskega izvora, saj imajo večjo biološko vrednost. Omejiti moramo vnos fosfatov, ki ne sme preseči 700 mg na dan, in skrbno voditi presnovno acidozo, vodno in elektrolitsko bilanco.

Vitaminski in minerali

Pri omejujoči hipoproteinski dieti lahko pride do pomanjkanja riboflavina, tiamina, piridoksina in askorbinske kisline. Nadomeščata se piridoksin (5–10 mg na dan) in askorbinska kislina (50 mg na dan). Maščobotopnih vitaminov ne smemo nadomeščati, razen analogov vitamina D, ki se dodajajo zaradi zdravljenja renalne osteodistrofije v začetni dozi (0,25 ug/2 dni). Pomanjkanje vitamina D je prisotno na severni polobli od oktobra do aprila zaradi pomanjkanja UV-sevanja, zato se priporoča jemanje D3 vitamina pri celotni populaciji v obliki kapljic, recimo 40 kapljic na teden. Potreben je tudi zadosten vnos kalcija (2 g na dan). Železo moramo običajno dodajati pri najstrožji dieti in pri zdravljenju renalne anemije. Elementov v sledovih običajno ni treba do-

dajati, razen izjemoma cinka in selen. Baker je izjemoma lahko toksičen, prav tako aluminij, ki se ne uporablja več kot fosfatni vezalec. Splošna priporočila o vnosu mineralov pri kronični ledvični bolezni so prikazana v tabeli 2.

Tabela 2. Priporočila glede vnosa mineralov pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo.

potrebna količina mineralov pri kronični ledvični bolezni
- fosfat 600–1000 mg/d*
- kalij 1500–2000mg/d**
- natrij 1,8–2,5g/d***

* odvisno od telesne dejavnosti, idealne telesne teže, spola, starosti, stanja prehranjenosti

** individualne zahteve so zelo različne

*** glede na stopnjo kronične ledvične bolezni, prehrano, vnos kalorij

PRAKTIČNI NAPOTKI ZA PREHRANO PRI KRONIČNI LEDVIČNI BOLEZNI

Splošni vidiki prehranjevanja

Zdrava prehrana, ki človeku zagotavlja oskrbo z energijo in hranili na varen in okusen način, ima poleg socialne in energetske vloge tudi terapevtski učinek. Prehrana pri ledvični bolezni mora biti prilagojena bolnikovi spremenjeni presnovi, terapiji in zmožnostim uživanja hrane. Ob postavitvi diagnoze KLB začnemo bolnikom predpisovati različne prehranske diete. Z njimi poskušamo slediti spremembam bolnikovega zdravstvenega stanja in upočasniti napredovanje KLB, preprečiti zaplete in ohraniti čim boljšo prehranjenost.

Bolnikom moramo že v začetku razložiti, da ni ene same, univerzalne ledvične prehrane, ampak je to skupek različnih prehranskih zahtev, s katerimi se neprestano prilagajamo spremembam zdravstvenega stanja. Zavedati se moramo, da vsaka dodatna prehranska zahteva še bolj zoži izbor živil, po katerih naj bi bolnik posegal vsak dan. Preprosto omejevanje vnosa natrija drastično spremeni okusnost hrane. Sledenje vsem zahtevam terapevtske prehrane zahteva od bolnika veliko sodelovanja in pripravljenosti na nenehne spremembe, kar lahko presega intelektu-

alne sposobnosti bolnika in svojcev. Pri zahtevnejših bolnikih in bolnikih z zapletenimi dieto-terapevtskimi potrebami je zaželen pomoč usposobljenega prehranskega svetovalca ali kliničnega dietetika.

Vnos makrohranil pri kronični ledvični bolezni

Uravnoteženo prehrano pri kronični ledvični bolezni zaznamuje ustrezno razmerje med posameznimi hranili, ki so nosilci energije, zato moramo posebno pozornost nameniti količini beljakovin in beljakovinskih živil, ogljikovim hidratom in maščobam. Neprestano moramo spremljati energijsko vrednost hrane. Če pri 3. stopnji KLB še lahko določimo energijske potrebe v odvisnosti od starosti, spola, fizične dejavnosti in indeksa telesne mase, jih pri 4. stopnji KLB že definiramo kot 35 kcal/kg idealne telesne mase oziroma pri bolnikih, starejših od 60 let, kot 30 kcal/kg idealne telesne mase.

Beljakovine

Optimalno odmerjanje beljakovinskih živil je eden od ključnih dejavnikov za upočasnitev napredovanja KLB. Po izvoru ločimo beljakovinska živila živalskega in beljakovinska živila rastlinskega izvora. Ker vsebujejo beljakovinska živila živalskega izvora beljakovine z biološko popolnejšo aminokislinsko sestavo (vsebujejo vso paleto esencialnih aminokislin), jih naše telo praviloma lažje in bolje izkoristi za gradnjo sebi lastnih beljakovin. Beljakovinska živila rastlinskega izvora vsebujejo beljakovine z biološko nekoliko slabšo aminokislinsko sestavo, zato lahko pri njihovi presnovi nastaja več presnovkov.

Priporočen beljakovinski vnos je odvisen od stopnje KLB.

Pri osebah z ohranjeno glomerulno filtracijo znaša 0,8 g/kg telesne teže, pri osebah z zmanjšano glomerulno filtracijo se lahko zmanjša na 0,6 g/kg do 0,75 g/kg idealne telesne mase, kar upočasnjuje napredovanje KLB, vendar lahko povzroči podhranjenost. Pri bolnikih, ki se začnejo zdraviti z nadomestnim zdravljenjem (hemodializa ali peritonealna dializa), se prehranski vnos beljakovin zaradi

kritja izgube aminokislin med postopkom dialize poveča na 1,2 do 1,5 g/kg idealne telesne mase.

Živila, ki vsebujejo približno 7 g beljakovin visoke biološke vrednosti na prehransko enoto, so: mleko, kislo mleko, jogurt, kefir lonček ali 200 ml, skuta 2 žlici ali 50 g, kocka sira, velika kot škatlica vžigalic, ali 35 g mesa (goveje, svinjsko), perutnina 35 g, ribe 35 g, jajce 1 kos, kuhane stročnice (fižol, leča, čičerka ...) 2 žlici ali 50 g. V vsaki prehranski enoti škrobnatih živil je približno 2 g beljakovin nizke biološke vrednosti.

Za optimalen izkoristek beljakovin poskušamo bolnikom predpisati prehrano, ki vsebuje vsaj polovico beljakovin visoke biološke vrednosti, kakršne so v živilih živalskega izvora. Ob tem se zastavlja vprašanje, koliko naj omejimo vnos beljakovin v času slabšanja ledvičnega delovanja. Veliko ljudi namreč redno ali pogosto v svoji redni dnevni prehrani zaužije več kakor 1 g beljakovin/kg telesne mase, zato v tem primeru že omejitev na 0,8 g/kg idealne telesne mase opazno zniža vnos beljakovin. To pomeni, da bi bila v začetni fazi KLB 1. ali 2. stopnje že samo takšna omejitev odličen dietoterapevtski korak. S slabšanjem ledvične funkcije (KLB stopnje 3 in 4) bo verjetno treba prehranski vnos beljakovin še bolj omejiti. Omejevanje vnosa beljakovin pa lahko pripomore k podhranjenosti, kar bolnika še bolj ogroža kot sama KLB.

Ogljikovi hidrati

Ogljikovi hidrati so najpomembnejši vir energije. Delimo jih na enostavne ogljikove hidrate ali sladkorje in na sestavljene ogljikove hidrate, katerih najpomembnejši predstavnik je škrob. V prehrani zdravih oseb naj bi z ogljikovimi hidrati pokrili okoli 55 % dnevnih potreb po energiji. Priporočila za bolnike v začetnih stopnjah KLB so enaka, odstotek povečamo takoj, ko omejimo prehranski vnos beljakovin. Če je glomerulna filtracija ohranjena, dajemo prednost polnozrnatim izdelkom! Ko omejimo beljakovinski vnos pod 0,8 g beljakovin/kg idealne telesne mase, moramo povečati delež škrobnatih živil za približno dve do tri tanke rezine kruha na dan in

hkrati povečati delež sladkornih živil za približno dve do tri prehranske enote.

Ena prehranska enota živila vsebuje približno 10 g OH in 40 kcal. Ena prehranska enota pomeni: 2 žlički džema, marmelade, medu ali sladkorja (kristalni, rjavi, sadni ...), 2 trda bombona ali 1 sadno-žitno rezino (35 g).

Na dan naj bi zaužili od 2 do 4 prehranske enote živil iz skupine ogljikovih hidratov. Ob omejitvi beljakovinskega vnosa količino povečamo za dve do tri prehranske enote.

Bolnikom odsvetujemo uživanje vseh vrst mastnega mesa, mastnih mesnih izdelkov (ki že tako ali tako vsebujejo tudi veliko kuhinjske soli, fosfatov in včasih tudi kalija), mastnih mlečnih izdelkov, drobovine, maščobe živalskega izvora (mast, ocvirki, zaseka, loj ...) ter palmove in kokosove maščobe in trdih margarin!

Maščobe

Delež maščob v prehrani poskušamo omejiti na največ 30 % dnevnega energijskega vnosa. Zaradi neugodnega učinka nasičenih maščobnih kislin na žilje poskušamo še posebno omejiti njihov delež v prehrani, in sicer na manj kakor 10 %, še bolje na manj kakor 8 % dnevnega energijskega vnosa. Pri zgodnjih stopnjah KLB (1. do 3. stopnja) naj bi z maščobami pokrivali enak delež energije kakor pri zdravih osebah. Z omejevanjem prehranskega vnosa beljakovin postanejo maščobe alternativen vir energije, ki je praviloma siromašen s kalijem in fosfati, zato lahko nekoliko povečamo njihovo količino v prehrani. Ob tem naj bodo bolniki pozorni na kakovost maščob, ki jih uživajo. Zaradi kulinarčnih užitkov bolnikom dopustimo poseganje po maslu, vendar le za namaz na kruhu v enem dnevnem obroku. Občasno in v manjših količinah je dovoljena tudi uporaba slanine, ocvirkov ali zaseke. Namesto teh maščob naj bolniki raje posegajo po kakovostnih rastlinskih oljih, ki vsebujejo višji delež enkrat in večkrat nenasičenih maščobnih kislin. Prehranski dodatki v obliki ribjega olja, ki vsebujejo večkrat nenasičene maščobe severnomorskih rib in kateri prek superhormonov eikozanoidov protivnetno delujejo pri ledvični

bolezni, niso kontraindicirani. Njihovi večkrat dokazani pozitivni učinki, ki veljajo za preostalo populacijo, še niso dokazani pri kronični ledvični bolezni. Primerna rastlinska olja za pripravljanje in zabeljenje hrane so: repično, oljčno, sojino in sončnično olje. Margarine in margarinski namaži naj ne bodo namenjeni kuhanju, temveč le kot namaz za na kruh in kot maščoba za pripravo peciv.

Priporočljiva je dieta z nizko vsebnostjo nasičenih maščob in holesterola, saj je pri bolnikih s KLB povečana ogroženost zaradi srčno-žilnih zapletov. Običajno imajo bolniki v serumu povečane vrednosti trigliceridov in zmanjšane vrednosti zaščitnega HDL-holesterola. Kljub temu morajo zaužiti dovolj ustreznih kalorij, da se izognejo energijski in beljakovinski podhranjenosti.

Problem vnosa natrija in kalija

Natrij je povsem normalna sestavina naše vsakdanje prehrane. Žal večje količine lahko pospešijo slabšanje ledvične funkcije. Ledvični bolniki in tudi zdravi ljudje morajo omejiti vnos natrija v vsakdanji prehrani. Natrij obremenjuje tudi zdrave ljudi in čezmeren vnos prek zapletenih mehanizmov srednjeročno obremeni ledvice in pripomore k povečanju krvnega tlaka. Povečan krvni tlak pri bolnikih z napredovalo kronično ledvično boleznijo je pogosto pogojen s presežkom natrija in posledično hipervolemijo. Urejen krvni tlak je zelo pomemben zaradi hipertrofije levega prekata, ki je neodvisen dejavnik tveganja za srčno-žilne zaplete.

Vegetarijanstvo

Vegetarijanstvo bolnikov s KLB lahko zaplete prehransko svetovanje. V obdobju KLB stopnje 1 in 2 je odgovorno laktovo vegetarijanstvo dopustno in primerno, saj takšna prehrana lahko kaže ugodne učinke pri preventivi krvnega tlaka in dislipidemije ter urejanju telesne mase in glukoze v krvi. Pri KLB 3., še bolj pa 4. stopnje se zaradi morebitnega visokega prehranskega vnosa kalija prehrana lahko nekoliko zaplete, vendar je takšen način prehranjevanja še vedno v skladu s priporočili. Za lažjo prepoznavo problematičnih živil in uporabo stročnic je v tem primeru potreben posvet s kliničnim dietetikom.

Prehranski ukrepi pri KLB 1. do 3. stopnje

Energijske potrebe pri bolnikih, starih nad 60 let, znašajo 30 kcal/kg idealne telesne teže (ITT) in pri bolnikih, starih do 60 let, 35 kcal/kg ITT. Vnos beljakovin naj bi bil 0,6–0,8 g/kg ITT, od tega $\geq 50\%$ beljakovin velike biološke vrednosti.

Vnos tekočine prilagajamo še ohranjeni ledvični funkciji: diureza + 500 ml; vnos natrija: 1 do 3 g/dan, fosfatov: 800–1000 mg/dan, kalij: 2000 mg/dan. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo skrbimo za čim bolj urejeno raven glukoze v krvi.

Prehranski ukrepi pri KLB 4-5. stopnje

Energijske potrebe pri bolnikih, starih nad 60 let, znašajo 30 kcal/kg ITT; pri bolnikih, starih do 60 let, 30 do 35 kcal/kg ITT. Vnos beljakovin: 0,6–0,8 g/kg ITT; $\geq 50\%$ beljakovin velike biološke vrednosti. Vnos tekočine prilagajamo še ohranjeni ledvični funkciji.

Nujen je omejen vnos natrija in kalija na 2 g na dan. Prehrana z omejitvijo fosfatov in majhen vnos živalskih maščob v dnevni prehrani. Potrebna je ocena vnosa kalorij in beljakovin. Nujno je upoštevanje prehranskega načrta! Redno se priporoča uživanje B-kompleksa z manjšim odmerkom vitamina C. Treba je preveriti potrebo po nadomeščanju vitamina D in njegovih analogov.

NATRIJ IN OKUSNOST HRANE

5 do 6 gramov soli na dan povsem pokrijemo vse potrebe organizma po natriju. Kljub temu večina ljudi z dnevno prehrano zaužije tudi do 12 g soli, nekateri celo več, presežek soli pa iz organizma izločijo z sečem. Čim se pojavijo prvi znaki slabšanja ledvične funkcije, poskušamo zmanjšati prehranski vnos natrija na optimalno količino 2000 mg oziroma še sprejemljivih 2500 mg. Če te podatke spremenimo v količino soli (sol je najpogostejši vir natrija v naši prehrani), to pomeni 5 do 6 gramov soli na dan, kar je dejansko zdrav prehranski vnos soli. Če se izkaže za potrebno, lahko pri nekaterih bolnikih priporočimo še strožjo omejitev, in sicer od 3 do 4 grame kuhinjske soli ali 1200–1500 mg natrija na

dan. Kaj pomeni prehranski vnos 3-4 gramov soli na dan, si le težko predstavljamo. Pet gramov soli je količina, ki si jo lahko odmerimo z eno čajno žličko. Tolikšno količino naj bi zaužili tako s soljenjem jedi kakor z uživanjem prikritih virov soli. V običajni prehrani znaša razmerje med neposredno uporabo soli s soljenjem jedi med kuhanjem in dosoljevanjem postrežene hrane ter med posredno uporabo soli z uživanjem industrijsko pripravljenih prehranskih izdelkov in restavracijske hrane kar 1 : 3. To pomeni, da na vsako žličko soli, ki jo uporabimo sami, zaužijemo še tri žličke soli v že pripravljeni hrani. Prehranska industrija si z uporabo soli lajša tehnološke postopke, izboljšuje okus in teksturo živila ter podaljšuje mikrobiološko obstojnost, saj je sol tudi odlični konzervans. Ob tem bi nas najbolj moral šokirati podatek, da lahko samo z nekaj rezinami običajnega kruha, ki ga kupimo v trgovini, zaužijemo kar polovico dnevnih dovoljenega prehranskega vnosa soli! Ker postane kruh na tretji in četrti stopnji kronične ledvične bolezni zelo dobrodošlo živilo z relativno nizko vsebnostjo kalija in fosfatov, poskušamo bolnike navajati na domačo peko neslanega kruha. Poleg tega bolnikom svetujemo še, da količino soli v prehrani zmanjšujejo postopoma. Tako se bodo počasi navadili na manj slan okus hrane. Hrano naj si čim pogosteje pripravljajo sami iz osnovnih surovin. Za boljši okus doma pripravljene hrane lahko poskrbijo z obilico domačih začimb, meso naj pred pripravo marinirajo v mešanici kisa, sesekljanih zelišč in malce olja. Meso je že naravno slano, zato ga praviloma ni treba soliti. Če med pripravo hrane uporabijo slan izdelek, kot je slanina ali košček suhega mesa, naj te jedi ne solijo več. Če že obiščejo gostinski lokal, naj zahtevajo, da vsaj nekatere jedi zanje pripravijo brez soli. Ko se pridruži še potreba po omejevanju fosfatov, postane izogibanje izdelkom prehranske industrije še bolj smotno in mogoče nekoliko lažje razločljivo, saj je večina soljenih izdelkov hkrati velik in nepotreben vir fosfatnih aditivov.

KALIJ

Prehrana z mnogo kalija je pri zdravih ljudeh idealna za urejanje krvnega tlaka, vendar je rela-

tivno nesprejemljiva za ledvične bolnike s kronično ledvično boleznijo od 3. stopnje naprej zaradi nevarnosti hiperkaliemije. Redno moramo nadzorovati vrednosti serumske koncentracije kalija in prehrano, kot tudi uživanje nekaterih zdravil (zaviralci ACE, antagonist receptorjev angiotenzina II – ARB, spironolakton) prilagajati glede na vrednosti koncentracije kalija v serumu. Hiperkaliemija, ki je pogostejša pri 4. ali 5. stopnji KLB, lahko privede do smrtno nevarnih motenj srčnega ritma. Pri vsakem bolniku moramo individualno oceniti stanje, saj pri nekaterih bolnikih z ohranjenim ledvičnim delovanjem omejitve vnosa kalija niso potrebne. Pri KLB 1. do 3. stopnje so vrednosti serumskega kalija praviloma v mejah normale, razen pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so zaradi hiporeninemičnega hipoaldosteronizma nagnjeni k hiperkaliemiji. Pri zapletih se lahko pojavijo tako hipokaliemija (kot posledica nekaterih diuretikov, bruhanja, diareje ali resne podhranjenosti) kakor hiperkaliemija kot stranski učinek zdravljenja z nekaterimi antihipertenzivi. Šele pri KLB 4. stopnje moramo zaradi izrazito zmanjšane glomerulne filtracije resno računati z omejevanjem prehranskega vnosa kalija. Kalij vsebuje večina živil, izjemno veliko ga je v mesu, mleku, zelenjavi in sadju. Živila, bogata s kalijem, so banane, melone, pomaranče, krompir, paradižnik, špinača, mleko. Zelo malo kalija vsebujejo prečiščena škrobnata živila razen krompirja, tudi sladkorni izdelki in maščobe so revni z njim.

Prehranski ukrepi pri hipokaliemiji

Prehranski ukrepi, s katerimi poskušamo povečati raven serumskega kalija, so dokaj enostavni. Bolnikom svetujemo, naj v okviru svoje običajne prehrane zaužijejo vsaj eno porcijo ali tri prehranske enote krompirja (240 g) na dan in istočasno pri izbiri sadja in zelenjave prednostno posegajo po vrstah, bogatih s kalijem, ter popijejo še po en do dva kozarca pravega sadnega ali zelenjavnega soka na dan.

Prehranski ukrepi pri hiperkaliemiji

Prehranski ukrepi, s katerimi poskušamo znižati raven serumskega kalija, so vedno nevhvaležni in zahtevajo dobro poznavanje problematike. S

preveč radikalnimi zahtevami tvegamo, da ogrozimo tudi vnos prehranskih vlaknin, v vodi topnih vitaminov, rudnin in številnih rastlinskih učinkovin. Bolnik naj svojo redno prehrano oblikuje tako, da poleg dovoljene količine beljakovinskih živil izbere še potrebno količino škrobnatih živil, sladkorja in maščob, s čimer bo pokrili svoje energetske potrebe, ter največ dve prehranski enoti sadja in šest prehranskih enot zelenjave.

Pri izbiranju škrobnatih živil je treba močno omejiti poseganje po krompirju in jedeh iz krompirjevega testa, kot so njoki, svaljki, cmoki in podobno, ter po kostanju. Te jedi naj bi bile zelo redko na jedilniku in še takrat kvečjemu majhna porcija (120 g, dovoljena količina kostanja znaša samo 6 dag). Tudi pri sadju in zelenjavi omejimo izbiro: bolnik naj prednostno izbira s seznama sadja in zelenjave z nižjo vsebnostjo kalija. Po sadju in zelenjavi iz skupine z visoko vsebnostjo kalija naj poseže le izjemoma! Bolnike opozorimo, naj ne uporabljajo »dietne« soli ali soli z manjšo vsebnostjo natrija, ker te vsebujejo kalijev klorid. Večje omejevanje zelenjave in sadja ni smiselno, saj na ta način prehrano preveč osiromašimo.

Kuharska praksa

Še pred kratkim smo zelo radi omejevali izbiro kulinaričnih tehnik za pripravo hrane in svetovali bolnikom pretežno manj »zdrave« tehnike priprave. Že res, da kuhanje zelenjave ali mesa v večji količini vode odstrani nekaj kalija iz živila, vendar samo pod pogojem, da te tekočine pozneje ne uporabimo, temveč jo zavržemo. Ob takšnem kuhanju izgubi živilo tudi nekaj svojega tipičnega okusa, kar vodi v slabše sodelovanje in posledično slabše upoštevanje napotkov. Bolnikom svetujemo, naj raje omejijo izbor živil na živila z nižjo vsebnostjo kalija ter pri pripravi hrane uporabljajo vse tehnike, ki so tudi sicer označene kot varne in zdrave. Tako bo okus jedi boljši, bolj poln, lažje bo nadzorovati vnos maščob.

Živila z zmerno vsebnostjo kalija so prikazana v tabeli 3, z veliko količino kalija pa v tabeli 4.

Opozorilo. Krompir naj bo na jedilniku največ enkrat na teden, in še takrat le majhna porcija

(120 g). Občasno dovolimo tudi košček čokolade, a nikdar ne več! Sladkanje jedi in napitkov z melaso odsvetujemo; bolniki naj jedi ali napitke raje sladkajo s sladkorjem. Če ni težav s fosfati, dovolimo največ eno prehransko enoto (1 lonček) mleka ali fermentiranega mleka na dan. Predstavljene preglednice so samo pripomoček za hitro in preprosto uporabo in niso namenjene načrtovanju prehrane v času nadomestnega zdravljenja končne ledvične odpovedi. Zahtevneše bolnike je smiselno napotiti na prehransko svetovanje h kliničnemu dietetiku.

FOSFATI

Fosfor je rudnina, ki je v sleherni celici našega telesa. Zdaleč največ (okoli 85 %) ga je v kosteh. Iz hrane, kjer je v obliki fosfatov, se vsrka v tankem črevesu. Ker je tako rekoč vsa hrana dober vir fosfatov, je omejevanje njihovega prehranskega vnosa izjemno zahtevna naloga. Običajno je treba prehranske zahteve podkrepiti z uporabo fosfatnih vezalcev.

O prehranskem vnosu fosfatov obstajajo različna priporočila. Standardi prehranske obravnave bolnikov s tretjo ali četrto stopnjo KLB EDT-NA/ERCA 2002 navajajo ciljni prehranski vnos med 600 in 1000 mg/dan, standardi NKF (2000) med 800 in 1000 mg/dan. V začetni fazi zadoštuje že omejitev prehranskega vnosa beljakovin, saj že na ta način zmanjšamo prehranski vnos fosfatov. Čim se pojavijo povečane vrednosti serumske kalcetriacije fosfatov, začnemo bolnika opozarjati tudi na živila, v katerih so fosfati umetno dodani. Prehranska industrija uporablja različne fosfatne soli, kot so razni fosfati, difosfati, trifosfati, polifosfati, kot aditive z željo, da bi izboljšala organoleptične lastnosti živila ali podaljšala uporabnost. To naj ne bi bilo sporno, saj zdrave ledvice odvečen fosfor brez večjih težav izločijo s sečem. Težave pa se pojavijo pri zmanjšani glomerulni filtraciji in so toliko večje, ker je izkoristek umetno dodanega fosfata iz živil precej večji kakor iz naravnih virov. Bolnik naj sestavlja dnevne jedilnike pretežno z živilami, ki vsebujejo zmerne količine fosfatov, izogiba pa naj se živilom, ki jih vsebujejo veliko. Poleg tega naj čim prej v svoji prehrani opustijo industrij-

Tabela 3. Vsebnost kalija v različnih živilih.

sadje z zmerno količino kalija*
- ananas 1 rezina - borovnice ½ lončka - breskev 1 drobna - brusnice ½ lončka - češnje ½ lončka - čežana 100 ml - grenivka polovica sadeža - grozdje majhen grozd - grozdni sok ali grozdni mošt 100 ml - jabolčni sok ali jabolčni mošt 100 ml - jabolko srednje velik - lubenica 100 g - mandarina en plod - robide ½ lončka
zelenjava z zmerno količino kalija**
- beluši 6 kom - cvetača 1 zajemalka - čebula srednje velika - gobice, sveže ali zamrznjene 1 zajemalka - jajčevce, narezan na kocke, 1 zajemalka - korenček srednje velik - kumarice 1 manjša ali zajemalka - ohrovt 1 zajemalka - paprika sveža manjša - solata kristalka, radič, endivija 1 zajemalka - stročji fižol ½ lončka

Opomba: en lonček znaša 200 ml. Pozor: pri vseh teh živilih vedno upoštevamo priporočeno količino. Če zaužijemo večjo količino od priporočene, bo tudi prehranski vnos kalija višji od načrtovanega.

*Na dan naj bi zaužili največ dve prehranski enoti sadja!

**Na dan naj bi zaužili največ šest prehranskih enot zelenjave, lahko iste vrste, čeprav je zaradi načela pestrosti bolje, da posegamo po različnih vrstah.

sko predelana živila, ki vsebujejo veliko fosfatnih aditivov.

Živila z nižjo vsebnostjo fosfatov so:

- mleko in mlečni izdelki: kislá smetana, nekatere vrste rastlinske smetane, rižev napitek, nekatere vrste sojinega mleka;
- meso: sveže ali zamrznjeno meso in perutnina, sveže ali zamrznjeni ribji fileji, lignji, hobotnica; nekatere vrste suhega mesa (pršut), vampi;
- škrobnata živila: bela pšenična moka, riž, koruza, bel ali polbel kruh, pšenični in koruzni

Tabela 4. Živila, bogata s kalijem, ki so skoraj prepovedana.

sadje z veliko vsebnostjo kalija*
- avokado, ¼ sadeža - banana, ½ sadeža - dateljni, 5 sadežev - fige, sveže ali suhe, 2 kom - granatno jabolko, 1 manjša - grenivka, sok 100 ml - kivi, 1 srednje velik - mango, 1 srednje velik - marelice, 2 sveži, 5 suhih polovičk - pomaranča, 1 srednje debela - pomarančni sadni sok 100 ml - rozine, 1 zvrhana žlica - slive, sveže ali suhe, 4 sadeži
zelenjava z veliko vsebnostjo kalija*
- artičoke, ½ lončka, narezano na koščke - kuhan brokoli, ½ lončka - brstični ohrovt, 8 komadov - buča, kockice, ½ lončka - fižol v zrnju, kuhan, ½ lončka - kitajsko zelje, narezano, ½ lončka - kolerabica, narezana na koščke, ½ lončka - paradižnik, 1 srednje velik - rdeča pesa, ½ lončka - sveže stisnjen zelenjavni sok, 50 ml - špinača, blitva, kuhana, ½ lončka
druga živila z veliko vsebnostjo kalija**
- arašidi, 30 g - arašidovo maslo, 1 žlica - čokolada, velik košček 30 g - fermentirano mleko, vse vrste 1 lonček - kakav, 1 žlička - kostanj, 6 sadežev - krompir, 1 manjši gomolj - lupinasto sadje (orehi, lešniki ...), 30 g - marcipan košček, 20 g - melasa, 1 žlica - mleko, vse vrste, 1 lonček

Opomba: en lonček meri 200 ml.

*Pozor: sleherna prehranska enota živila iz te skupine vsebuje več kakor 200 mg kalija! Če se zaužije ena prehranska enota iz skupine živil, ki vsebujejo veliko kalija, potem se v istem dnevu dovoli samo še ena prehranska enota sadja iz skupine sadja z zmerno vsebnostjo kalija. S temi živili si občasno samo nekoliko popestrimo dnevno prehrano.

**Na dan, ko bo bolnik izbral živilo (razen mleka) iz te skupine, naj ne posega po sadju ali zelenjavi z visoko vsebnostjo kalija.

zdrob, koruza pokovka (nesoljena!), testenine, kuskus, krompir, prosena kaša, pekovsko pecivo iz bele pšenične moke;

- sadje: vse vrste sadja so revne s fosfati, zelenjava: večina zelenjave je revna s fosfati;
- sladice: večina bombonov, želeji, večina doma pripravljenih biskvitov, kvašen šarkelj, zmrzlina, večina piškotov brez obliva in nadeva;
- napitki: sadni sokovi in nektarji, voda z okusom, voda, žitna kava, čaj, oranžada, limonada, kokta;
- drugo: med, marmelada, džem.

Živila z veliko vsebnostjo fosfatov so:

- mleko in mlečni izdelki: fermentirano mleko (jogurt, kefir ...), siri, skuta, sladoled, nekatere vrste sojinega mleka, mandljev napitek;
- meso: tako rekoč vsi mesni izdelki, kot so salame, klobase, hrenovke, pašteta, večina drobovine;
- sardine in drobne ribe, ki jih lahko jemo s kostmi (girice, sardelice, papaline ...);
- škrobnata živila: polnozrnat moka in pekovski izdelki iz nje, rjavi in divji riž, kruh s semeni, sadje;
- zelenjava: mlad zeleni grah, gobe, suhe stročnice;
- sladice: čokolada, marcipan, rulade, keksi z nadevom ali oblivom;
- napitki: pivo, čokoladni napitki, kremni napitki (smutij), napitki tipa kokakola;
- drugo: lupinasto sadje (orehi, lešniki, mandlji ...), arašidi in arašidovo maslo, razna semena (bučno seme, sončnično seme...).

Prečiščena škrobnata živila (bel kruh in pekovski izdelki iz bele pšenične moke) vsebujejo manj fosfatov kakor polnozrnat izdelki, vendar je prihranek relativno majhen. Z omejevanjem uporabe polnozrnatih izdelkov prehrano osiromašimo prehranskih vlaknin (zato je še težje urejati sladkorno bolezen in prebavo), folatov in rudnin. Odločamo se kompromisno – bolnik naj pokriva svoje potrebe po škrobnatih živilih z vsaj eno tretjino polnozrnatih živil. Veliko preglavic povzročajo industrijsko pripravljena živila, ki so posebno priljubljena zaradi okusnosti. Idealno bi bilo, da bi te izdelke povsem izključili iz svoje prehrane, vendar je takšna zahteva nerealna. Bol-

nik naj kolikor je le mogoče omeji izdelke, ki vsebujejo fosfatne aditive, v prvi vrsti tiste izdelke, ki so pripravljene iz dveh ali celo treh fosfatnih aditivov. Uporabljeni aditivi morajo biti zapisani na ovojnicah izdelka. Takšno izločanje bo prineslo dvojno korist, saj so vsa omenjena živila tudi zelo slana.

Prepovedana živila zaradi aditivov, ki so nepotreben vir fosfatov, so:

- mlečni izdelki: topljeni siri, sirne torte, sirni namazi;
- mesni izdelki: hrenovke, safalade, mesni sir, obarjene klobase, tipa posebna, savska, šunka, pica, klobase za kuhanje, mesni narezek;
- sladice: napolitanke, industrijski keksi s kremnimi nadevi, industrijske kremne rezine in rulade;
- napitki: razne kole in ostale umetne pijače.

Povečane vrednosti fosfatov v serumu so pri dializnih bolnikih povezane z večjo umrljivostjo, predvsem na račun srčno-žilnih dogodkov. Povečane vrednosti fosforja so prisotne v serumu že ob znižanju glomerularne filtracije (GF) na 60 ml/min/1,73 m² in manj. Visoke vrednosti fosfatov v serumu prispevajo k kalcifikaciji žil in sprožijo sekundarni hiperparatiroidizem, ki povzroči renalno osteodistrofijo.

Fosfatni vezalci so ob prehrani ključni za vzdrževanje normalnih vrednosti fosfatov v krvi. Običajno najprej predpišemo kalcijev karbonat. Novejši vezalci, kot je sevelamer, ne povzročijo hiperkalcemije in ne prispevajo h kalcifikaciji žilja. Vnos beljakovin, večji od 50 g na dan, povzroči pozitivno bilanco fosfatov kljub fosfatnim vezalcem. Izogibati se je treba konzerviranim živilom in skrbno uporabljati analoge vitamina D (kalcitriol, parakalcitol). Redna kontrola serumске koncentracije kalcija, fosfatov, parathormona v serumu so pomembne informacije glede zdravljenja renalne osteodistrofije pri kronični ledvični bolezni.

NADZOR VNOSA TEKOČINE

Voda je za vzdrževanje telesnih funkcij nujno potrebna. V telo jo vnašamo z uživanjem različnih tekočin in živil, deloma nastaja tudi med

presnovno. Nekaj vode (0,5–1 liter) se izloči skozi kožo, dihala in z blatom, preostalo izločimo s sečem. Zdrava oseba naj bi izločila od 1,5 do 2 litra seča na dan. V času napredovale kronične ledvične bolezni lahko voda v telesu zastaja. Pri teh bolnikih je količina zaužite tekočine odvisna od količine izločenega seča. Ker ob zastojih nastajajo edemi, se povečuje tudi bolnikova teža. Bolniki naj se zato redno tehtajo vsak dan ter vodijo dnevnik teže. Nadzor nad težo je še posebno pomemben pri bolnikih, ki jemljejo diuretike. Na splošno velja, da v primeru zastajanja seča bolnik lahko zaužije samo 0,5 litra tekočine več na dan, kakor je izloči s sečem. V večini primerov do zelo napredovale kronične ledvične bolezni omejitev vnosa tekočine ni potrebna, razen če se KLB pridruži še srčno popuščanje ali prevelik vnos soli. Nenadzorovan vnos tekočine lahko ob slabi diurezi privede do arterijske hipertenzije in pljučnega edema.

KAJ PA DRUGA HRANILA?

Nekoliko nenavadno je pri prehrani bolnikov s KLB opozarjati na prehranske vlaknine. Res niso neposredno povezane z delovanjem ledvic, zato pa močno vplivajo na urejanje sladkorne bolezni in raven serumskega holesterola. V okviru splošne zdrave prehrane priporočamo prehranski vnos okoli 30–35 g prehranskih vlaknin na dan. S hrano, ki je bogata s prehranskimi vlakninami, dosežemo večjo nasitnost, počasnejše vsrkavanje glukoze iz prebavil in posredno tudi nekoliko nižjo serumsko koncentracijo holesterola, zato je spodbujanje k uživanju takšne hrane sestavni del dietoterapevtskih ukrepov pri KLB stopnjah 1 do 3. Pri KLB stopnje 4 se zaradi morebitnih težav z apetitom poskušamo prilagajati bolnikovi zmožnosti uživanja. Pri KLB stopnje 5 začnemo s preходом na nadomestno ledvično zdravljenje ponovno spodbujati uživanje prehranskih vlaknin. Študije kažejo, da ledvični bolniki v povprečju zaužijejo največ 10–12 g prehranskih vlaknin na dan. Tako vse do četrte stopnje ledvične odpovedi bolnike spodbujamo k uživanju zelenjave in sadja (če je potrebno omejevanje kalija, naj bolniki upoštevajo dovoljeno količino in vrsto živil), stročnic in polnozr-

natih živil. Uživanje polnozrnatih živil je primerno tudi za bolnike s četrto in peto stopnjo KLB. Ko bolniki v svoji redni prehrani ohranijo polnozrnatna živila ter redno posegajo po primerni količini in vrstah sadja in zelenjave, tudi lažje zagotovijo druga hranila, predvsem vitamine, topne v vodi.

Nadomeščanje mikroelementov

Pogosto zaradi prehrane in pomanjkljivega vnosa pride do pomanjkanja vodotopnih vitaminov. Največkrat primanjkuje vitamina C, folata, B6, kalcija, vitamina D, železa, bakra, cinka in selen. Pomanjkanje zadnjega je razlog za zmanjšani antioksidantni ščit pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo. Železo se običajno nadomešča intravensko, vitamin D oralno ali parenteralno glede na potrebe bolnika. Nadomeščanje L-karnitina je odobreno v ZDA. Dodatna terapija z vitaminom C (250 mg na dan) in vitaminom E (400 IU na dan) nekaterim bolnikom odpravi mišične krče.

Kaj morajo nujno vedeti bolniki in svojci? Preventiva in tudi dobra rehabilitacija pri ledvični bolezni sta lahko primerna telesna teža in urejen krvni tlak. Potrebna sta redna kontrola krvnega sladkorja in krvnih maščob ter redno jemanje ustreznih zdravil. Redno sodelovanje z zdravstvenim osebjem, ustreza prehrana in redno jemanje zdravil ob redni telesni vadbi tudi bolnikom s KLB omogočajo kakovostno življenje in odlaganje končne odpovedi ledvic ter tudi kakovostno življenje z eno od oblik zdravljenja končne odpovedi ledvic.

Vpliv prehrane na potek kronične ledvične bolezni je poznan že dolgo časa. Prehrana z zmanjšanim vnosom beljakovin (tako imenovana hipoproteinska dieta) je pri kronični ledvični bolezni terapevtski ukrep, ki je enakovreden drugim oblikam zdravljenja. Stopnja kronične ledvične bolezni močno določa različne potrebe po hranilih.

Namen prehrane je poleg socialnega in emocionalnega zadovoljstva tudi vzdrževanje primerne telesne teže in uživanje ustrezne količine makro- in mikrohranil za dobro okrevanje pri zdravljenju

kronične ledvične bolezni. Poleg tega mora hrana preprečevati renalno osteodistrofijo in zmanjšati tveganje za srčno žilne bolezni. Podhranjenost (tako imenovana malnutricija), ki je lahko stranski učinek hipoproteinske diete, je pomemben negativen napovedni dejavnik tako za kakovost življenja kot tudi za obolevnost in umrljivost bolnikov s KLB.

Hipoproteinska dieta, zmanjšan apetit in drugi dejavniki, ki negativno vplivajo na prehrambni status, še povečajo pomen skrbne ocene prehranskega statusa in prehranske podpore pri kronični ledvični bolezni.

PRIPOROČENA LITERATURA

- American Dietetic Association (ADA). Chronic kidney disease (CKD) evidence-based nutrition practice guideline. Executive summary of recommendations. Chicago (IL): American Dietetic Association. 2010.
- Bergstrom J, Lindholm B. Nutrition and adequacy of dialysis. How do hemodialysis and CAPD compare? *Kidney Int* 1993; 43: 39–50.
- Bizjak M, Kovač D, Lindič J, Verhovec M. *Diete za ledvične bolnike*. Ljubljana: Domus, 1999.
- Cano N, Aparicio M, Brunori G et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Adult renal failure. *Clinical Nutrition* 2009; 28: 401–14.
- Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult renal failure. *Clinical Nutrition* 2006; 25: 295–310.
- D'Amico G, Gentile MG, Fellin G et al. Effect of dietary protein restriction on the progression of renal failure: a prospective randomized trial. *Nephrol Dial Transpl* 1994; 9: 1590–4.
- Electronic copies Evidence based practice guidelines for the nutritional management of chronic kidney disease. *Nutrition & Dietetic* 2006; 9: 125–138.
- Ikizler T, Hakim RM. Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 343–57.
- Knap B, Lavrinec J. *Prehrana pri kronični ledvični bolezni*. Ljubljana: Društvo ledvičnih bolnikov Slovenije; 2012. p. 1–38.
- Kopple JD, Massry SG. *Nutritional management of renal disease*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- Lavrinec J. *Zbirka receptov primernih za ledvične in dializne bolnike*. Ljubljana: Društvo ledvičnih bolnikov, 2011 p. 1–143.
- Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and on evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458–82.
- Mahan KL, Escott-Stump S. *Krause's food and nutrition therapy*. 12th ed. St Louis: WB Saunders, 2008. p. 921–58.
- Marckmann P. Nutritional status of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1988; 29: 75–8.
- Schutz T, Herbst B, Koller M. Methodology for the development of the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition. *Clinical Nutrition* 2006; 25: 203–9.
- Toigo G, Aparicio M, Attman PO et al. Consensus report, Expert Working Group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency. *Clinical Nutrition* 2000; 19: 197–207.
- Wiggins KL. *Guidelines for nutrition care of renal patients*. 3rd ed. Chicago: American Dietetic Association, 2002.



NOSEČNOST IN KRONIČNA LEDVIČNA BOLEZEN

Miha Lučovnik, Živa Novak Antolič

Kakšna je normalna vrednost serumskega kreatinina pri nosečnici v prvem trimesečju?

Kakšna je normalna vrednost sečnine pri nosečnici v prvem trimesečju?

Kakšna je normalna vrednost urata pri nosečnici v prvem trimesečju?

Kakšna je normalna vrednost endogenega očistka kreatinina pri nosečnici v prvem trimesečju?

Kateri je najpomembnejši podatek za svetovanje pred zanositvijo pri bolnici s kronično ledvično boleznijo?

Zakaj včasih odsvetujemo nosečnost pri ženski s presajeno ledvico?

Kateri zaplet v nosečnosti in po porodu po porodu je najpogostejši pri ženski s kronično ledvično boleznijo?

Kateri zaplet v nosečnosti in po porodu je najpogostejši pri plodu/novorojenčku matere s kronično ledvično boleznijo?

Ali kronična ledvična bolezen poslabša izid nosečnosti?

Ali nosečnost poslabša potek kronične ledvične bolezni?

Ali so ženske, ki so proti nasvetu zanosile in je zaradi tega prišlo do odpovedi presajene ledvice, upravičene do prednostne ponovne presaditve ledvice?

Pri ženskah s kroničnimi boleznimi so zapleti pred porodom, med njim ali po njem veliko pogostejši kot v populaciji zdravih nosečnic. Kronične bolezni mater tako pomembno vplivajo na stopnjo hude maternalne obolevnosti in umrljivosti. Večina perinatalne obolevnosti in umrljivosti je posledica zelo prezgodnjega poroda. Tudi pri tem so pomembne kronične bolezni matere, saj velikokrat zaradi slabšanja bolezni svetujemo prekinitve nosečnosti pred donošnostjo otroka. Še pred nekaj desetletji je bila prognoza za ženske s kroničnimi ledvičnimi boleznimi slaba. Vsestranski napredek medicinske znanosti in tehnologije je omogočil preživetje vedno mlajšim nedonošenčkom, ženskam s kroničnimi ledvičnimi boleznimi pa omogočil, da postanejo matere. Za preprečevanje zapletov pri materi in otroku je dobro poznati osnove vodenja nosečnosti pri teh bolnicah.

FIZIOLOŠKE SPREMEMBE V NOSEČNOSTI

Najizrazitejša fiziološka sprememba v nosečnosti je povečana količina tekočine v telesu. Prostornina krvi se poveča za približno 1,5 litra, pri čemer je povečanje prostornine plazme večje v primerjavi s povečanjem prostornine eritrocitov, kar je vzrok za dilucijsko anemijo v nosečnosti.

Zaradi povečane prostornine krvi, povečanega minutnega volumna srca in zmanjšanega perifernege upora se poveča pretok skozi ledvici. To se zgodi že zgodaj v nosečnosti. V drugem trimesečju je večji za 60–80 %, nato pa v tretjem trimesečju nekoliko pade. Ob porodu je še vedno 50 % večji kot pred zanositvijo.

Ledvici postaneta v nosečnosti zaradi povečanega pretoka krvi večji in težji. Ledvična meha in sečevoda se razširita, desni bolj kot levi. To se zgodi zaradi dekstrorotacije noseče maternice in zvišanega nivoja progesterona. Tudi zaradi zastajanja seča nosečnice pogosteje zbolevajo za

Tabela 1. Normalne laboratorijske vrednosti v nosečnosti.

parameter	trimesečje nosečnosti		
	prvo	drugo	tretje
sečnina (mmol/l)	2,8–4,2	2,5–4,1	2,4–3,8
kreatinin (μmol/l)	52–68	44–64	55–73
K ⁺ (mmol/l)	3,3–4,1 130–140		
Na ⁺ (mmol/l)			
sečna kislina (mmol/l)	0,14–0,23	0,14–0,29	0,21–0,38
dnevna proteinurija (g/24h)	< 0,3		
očistek kreatinina (ml/min)	140–162	139–196	119–139

vnetji sečil. Meja fiziološke hidronefroze je razširitev votlega sistema ledvic do 2 cm. Mikroskopska hematurija brez proteinurije, znakov okužbe ali drugih znakov ledvične odpovedi je lahko fiziološka v nosečnosti in je najverjetneje posledica krvavitv iz majhnih venul v dilatiranem votlem sistemu.

Zaradi povečanega pretoka skozi ledvici se v nosečnosti poveča hitrost glomerulne filtracije. Ta se ob koncu prvega trimesečja poveča za 50 % in ob koncu nosečnosti pade za 20 % ter se vrne na prvotno vrednost v treh mesecih po porodu. Zaradi povečane glomerulne filtracije se očistek kreatinina poveča za okoli 50 %. Serumske koncentracije kreatinina in sečnine so zato zmanjšane. Serumska koncentracija sečne kisline se v nosečnosti zaradi vpliva estrogena, povečane prostornine plazme in povečanja glomerulne filtracije sprva zmanjša, nato pa postopoma spet poveča do izhodiščnih vrednosti. Tako so na videz normalne vrednosti pri nosečnici lahko že znak slabšega delovanja ledvic. Spremeni se tudi funkcija tubulov: reabsorpcija glukoze in aminokislin se zmanjša. Povečano je tudi izločanje beljakovin, fiziološko do 0,3 g/24h. V tabeli 1 so

prikazane omenjene in nekatere druge normalne laboratorijske vrednosti v nosečnosti.

Pri vseh ženskah, posebej pa pri kroničnih bolnicah, je zelo priporočeno svetovanje pred zanositvijo. V nosečnosti pride do velikih sprememb v fiziologiji ledvic. Normalne laboratorijske vrednosti so v nosečnosti drugačne. Za najboljši izid nosečnosti je pomembno tesno sodelovanje nefrologa, perinatološkega internista, perinatologa in specialistov drugih strok tako pri posvetu pred zanositvijo kot pri vodenju nosečnosti. Nosečnico moramo poučiti kako pravilno odda seč za preiskavo. Od zanositve do vsaj 8. tedna nosečnosti naj ženska s kronično ledvično boleznijo jemlje 4000 μg (4 mg) folne kisline dnevno.

VPLIV KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI NA NOSEČNOST

Kronična ledvična bolezen poveča tveganje za zaplete v nosečnosti tako pri materi kot pri plo-

Tabela 2. Vpliv stopnje oslabljenosti ledvičnih funkcij na nosečnost.

stopnja okvare ledvične funkcije	normalna ali blago oslabljena	zmerna okvara	huda okvara
zapleti pri nosečnici (npr. preeklampsija)	25 %	50 %	85 %
zastoj plodove rast	-	30 %	60 %
prezgodnji porod	-	55 %	70 %
uspešna nosečnost	85–95 %	60–90%	20–30 %

Tabela 3. Vpliv zmanjšane glomerulne filtracije na potek ledvične bolezni v nosečnosti in po njej.

zaplet	serumska koncentracija kreatinina $\mu\text{mol/l}$		
	< 125	125–180	> 180
poslabšanje ledvičnega delovanja	20–25 %	40 %	66 %
poslabšanje ledvičnega delovanja po porodu	20 %	50 %	60 %
ledvična odpoved v 6. mesecu po porodu	0 %	2 %	23 %

du. Pri nosečnicah s kronično ledvično boleznijo je preeklampsija, ki se sicer pojavi v 3–10 % vseh nosečnosti 2–5-krat pogostejša (9). Preeklampsija je eden izmed najresnejših zapletov nosečnosti in ostaja v razvitem svetu, tudi v Sloveniji, med najpomembnejšimi vzroki za maternalno umrljivost in hudo obolevnost.

Pri plodu je pri nosečnicah s kronično ledvično boleznijo 2-krat povečano tveganje za prezgodnji porod, ki je najpomembnejši dejavnik tveganja za neonatalno umrljivost ter kratko- in dolgoročno obolevnost otrok. Veliko prezgodnjih porodov pri ledvičnih bolnicah je iatrogenih – medicinsko indiciranih zaradi ogroženosti matere (npr. hude preeklampsije) ali ploda. Eden od znakov ogroženosti ploda je zastoj plodove rasti (angl.: intrauterine growth restriction – IUGR), do katerega pride pri nosečnicah s kronično ledvično boleznijo 5-krat pogostejše. Tveganje za intrauterino smrt ploda je pri nosečnicah s kronično ledvično boleznijo v primerjavi s populacijo zdravih nosečnic do 9-krat povečano. Pri kronični ledvični bolezni so pogostejši tudi spontani splavi, večkrat pa je tudi treba otroka poroditi s carskim rezom.

Izid nosečnosti je odvisen od prisotnosti in stopnje zmanjšanja glomerulne filtracije, arterijske hipertenzije in proteinurije pred zanositvijo ter vrste kronične ledvične bolezni.

Tabela 2 prikazuje vpliv stopnje okvare ledvične funkcije na izid nosečnosti.

VPLIV NOSEČNOSTI NA KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZEN

Vpliv nosečnosti na potek ledvične bolezni je prav tako kot vpliv ledvične bolezni na izid nosečnosti odvisen od stopnje oslabiljene ledvične funkcije, morebitne prisotnosti arterijske hiper-

Vsi epidemiološki podatki so retrospektivni. Potrebno je uvesti registre bolnic s kroničnimi ledvičnimi boleznimi in izide nosečnosti.

tenzije in proteinurije pred zanositvijo ter vrste kronične ledvične bolezni.

Nosečnost lahko pospeši slabšanje ledvičnega delovanja pri bolnicah s kronično ledvično boleznijo. Do poslabšanja ledvične funkcije pride lahko kadarkoli v nosečnosti, lahko pa tudi po porodu. Žal prekinitve nosečnosti tega procesa vedno ne ustavi. Pri ledvičnih bolnicah je med nosečnostjo možno poslabšanje arterijske hipertenzije, pogosto pa je tudi povečanje proteinurije. V teh primerih je poslabšanje ledvične bolezni, ki je pripeljalo do arterijske hipertenzije in poslabšanja proteinurije, težko ločiti od preeklampsije.

Za ledvično bolezen govorijo eritrociturija, eritrocitni cilindri v sedimentu seča, vrednost sečne kisline pod $270 \mu\text{mol/l}$ in proteinurija ter arterijska hipertenzija, ki se pojavita pred 20. tednom nosečnosti.

Vpliv nosečnosti na potek kronične ledvične bolezni je odvisen od stopnje okvare ledvičnega delovanja pred nosečnostjo in morebitne prisotnosti hipertenzije ali proteinurije pred nosečnostjo.

Etiologija ni pomemben dejavnik, razen pri SLE, sistemski sklerozi in nodoznem poliarteritisu.

Najbolj ogrožene za dolgoročno poslabšanje ledvične funkcije zaradi nosečnosti so bolnice s koncentracijo serumskega kreatinina nad $125 \mu\text{mol/l}$ in hipertenzijo.

Nosečnost odsvetujemo pri koncentraciji serumskega kreatinina nad $270 \mu\text{mol/l}$.

Za preeklampsijo govorijo povečane serumske vrednosti sečne kisline in jetrnih encimov ter pojav arterijske hipertenzije in proteinurije po 20. tednu. Zaradi vazospastične narave bolezni se lahko proteinurija iz ure v uro spreminja. Dokončno lahko preeklampsijo od poslabšanja ledvične bolezni ločimo le z biopsijo ledvic. Biopsija v nosečnosti pride v poštev redko, predvsem pred 32. tednom nosečnosti, kadar pridejo diferencialnodiagnostično v poštev ledvične bolezni, pri katerih bi bilo mogoče nosečnost podaljšati z zdravljenjem s kortikosteroidi ali citostatiki.

Pri bolnicah z normalno ali le blago zmanjšano glomerulno filtracijo pred zanositvijo ter normalnim krvnim tlakom običajno ne pričakujemo poslabšanja naravnega poteka ledvične bolezni zaradi nosečnosti (tabela 3). Izjemi sta sistemska skleroza in nodozni periarteritis, pri katerih tudi ob le zmerno oslabiljeni ledvični funkciji nosečnost odsvetujemo. Pri nosečnicah s tema boleznima lahko namreč v nosečnosti nastopi maligna hipertenzija ali hudo poslabšanje ledvične funkcije; opisane so tudi maternalne smrti. Pri večini bolnic s predhodno zmerno zmanjšano glomerulno filtracijo se ta sicer poveča, a manj kot pri zdravih nosečnicah. Polovica jih lahko razvije proteinurijo, redke celo nefrotski sindrom. Pojav le-tega v zgodnji nosečnosti skupaj z arterijsko hipertenzijo tudi pri tej skupini bolnic pomeni slabo prognozo.

Pri nosečnicah z zmerno oslabiljenim delovanjem ledvic je tveganje za pospešeno slabšanje ledvične funkcije in ledvično odpoved večje (tabela 3). Pri teh bolnicah se kronična ledvična bolezen torej poslabša hitreje, kot bi se, če ne bi bile no-

Pri nosečnicah s kronično ledvično boleznijo je povečano tveganje za spontani splav, preeklampsijo, zastoj plodove rasti, prezgodnji porod, smrt ploda, carski rez in hipertenzijo. Vpliv kronične ledvične bolezni na potek nosečnosti je odvisen od stopnje ledvične bolezni pred nosečnostjo, morebitne prisotnosti hipertenzije in proteinurije pred nosečnostjo. Etiologija je manj pomemben dejavnik, razen pri SLE in nekaterih drugih sekundarnih ledvičnih boleznih.

seče. Če se ledvična funkcija zelo poslabša, tudi prekinitev nosečnosti ne zaustavi tega procesa.

PREDZANOSITVENO SVETOVANJE PRI KRONIČNIH LEDVIČNIH BOLNICAH

O nosečnosti se je treba pogovarjati z bolnicami v reproduktivni dobi od samega začetka zdravljenja; tudi s tistimi, ki ne želijo biti noseče. Zanositev svetujemo čim prej v poteku kronične ledvične bolezni. Pri svetovanju pred zanositvijo je odločilno mnenje nefrologa, ki spremlja bolnico. Pomembna je ocena ledvičnega delovanja, proteinurije in krvnega tlaka pred zanositvijo. Ta omogoča pravilno svetovanje bolnici in primerjavo začetnih vrednosti s spremembami v nosečnosti.

Pred zanositvijo naj bolnice s kronično ledvično boleznijo jemljejo 5000 µg (5 mg) folne kisline. Ta odmerek, ki je več kot desetkrat večji od priporočenega za zdrave ženske za preprečevanje napak nevralne cevi in drugih prirojenih napak pri plodu, priporočamo vsem ženskam s kroničnimi boleznimi.

Izidi nosečnosti so boljši, če je bolnica s kronično ledvično boleznijo ob zanositvi normokardna. V primeru sladkorne bolezni je pomembno tudi, da je bolnica v času zanositve normoglikemična. Kadar je vzrok za ledvično bolezen sistemski lupus eritematozus, svetujemo zanositev ne prej kot 6 mesecev po umiritvi zagona bolezni. Bolnicam s presajeno ledvico, ki želijo zanositi, svetujemo zanositev po letu ali dveh po presaditvi, če je delovanje presadka dobro in niso imele zavrnitve. V tem času se dokončno vzpostavi delovanje presadka in dosežemo vzdrževalne odmerke imunosupresivnih zdravil.

VODENJE NOSEČNOSTI PRI BOLNICAH S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

Pri vodenju nosečnosti pri bolnicah s kronično ledvično boleznijo je odločilno dobro sodelovanje bolnice, nefrologa, perinatologa, neonatologa in drugih specialistov.

Pri nosečnicah s kronično ledvično boleznijo svetujemo pogostejše preglede kot pri zdravih

nosečnicah: vsaka dva tedna do 32. tedna nosečnosti, nato pa vsak teden. To je pomembno zato, ker tako lahko zgodaj ugotovimo morebitno hipertenzijo in jo ustrezno zdravimo ali prekinemo nosečnost, če je to boljša možnost.

Opravljeni naj bodo vsi laboratorijski pregledi, ki so predpisani kot del našega predporodnega varstva. Prav tako je treba nadzorovati vrednosti serumske koncentracije kreatinina, sečnine, albumina, hemoglobina in trombocitov. Poleg teh je med nosečnostjo treba redno ocenjevati ledvično delovanje z določanjem očistka kreatinina in 24-urnega izločanja beljakovin ter urinokulturo vsaj enkrat na mesec. Nosečnici natančno razložimo, kako pravilno odda vzorec seča za pregled; ker imajo pogosto izcedek iz nožnice, jim včasih to predstavlja problem.

Pogosto je treba ocenjevati rast in stanje ploda z ultrazvočno preiskavo. Hkrati določimo tudi količino plodovnice in izmerimo pretoke. Ocena pretoka skozi uterini arteriji v 20–24. tednu nosečnosti pomaga pri napovedi preeklampsije in zastoja plodove rasti. Za oceno stanja ploda uporabljamo tudi kardiotokografijo, meritve pretokov v umbilikalni arteriji in arteriji cerebri mediji ter fetalni biofizični profil. Na podlagi rezultatov preiskav sloni odločitev, kdaj je treba v interesu ploda prekiniti nosečnost.

Zdravljenje arterijske hipertenzije v nosečnosti

Zdravljenje povečanega krvnega tlaka pri nosečnicah s kronično ledvično boleznijo se ne razlikuje bistveno od zdravljenja arterijske hipertenzije pri drugih nosečnicah. Razlika je v tem, da je meja za zdravljenje arterijske hipertenzije pri nosečnicah s kronično ledvično boleznijo nižja kot drugače. Zdravimo tudi blago arterijsko hipertenzijo (če je v prvem in drugem trimesečju diastolični tlak več kot 95 mmHg in v tretjem trimesečju več kot 100 mmHg), ker je dobro urejen krvni tlak pomemben za ohranitev ledvičnega delovanja. Uporabljamo predvsem dobro raziskana zdravila z najmanj škodljivimi učinki za nosečnico in plod.

Metildopa. To je še vedno izbirno zdravilo za zdravljenje hipertenzije med nosečnostjo. Tudi ta ima nekaj neželenih učinkov. Najpogostejši so

depresija, sedacija, jetrne okvare in posturalna hipotenzija, redkeje pa se pojavi hemolitična anemija.

Kalcijevi antagonisti. Uporabljamo jih pri nosečnicah kot prvo ali drugo zdravilo v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti, če na zdravljenje z metildopo ne odgovorijo zadovoljivo ali ga ne prenašajo. Neželeni učinki teh zdravil so predvsem glavobol in edemi. Pri živalih je opisano teratogeno delovanje, zato jih v zgodnji nosečnosti ne predpisujemo. Sublingvalne oblike blokatorjev kalcijevih kanalčkov povzročijo prehitro zmanjšanje krvnega tlaka in s tem zmanjšan uteroplacentarni pretok, zato jih v nosečnosti ne uporabljamo.

Blokatorji receptorjev beta. Uporabljamo jih predvsem kot drugo zdravilo, redko kot monoterapijo. Imajo manj neželenih učinkov pri nosečnici kot metildopa, vendar njihova varnost za plod ni tako dobro raziskana. Obstaja sum, da dolgotrajno zdravljenje z blokatorji receptorjev beta povzroči zastoj plodove rasti. Domneva o hipotenziji in hipoglikemiji novorojenčkov, ki naj bi ju povzročilo zdravljenje matere s temi zdravili, ni bila potrjena. Odsvetujemo jih pri nosečnicah z astmo, kronično obstruktivno pljučno boleznijo, zastojno srčno odpovedjo in s sladkorno boleznijo, odvisno od insulina.

Labetalol. Predpisujemo ga nosečnicam, ki potrebujejo zdravljenje z več zdravili; pozitivno vpliva na dozorevanje plodovih pljuč in na težo ploda, ker ne zmanjšuje uteroplacentarnega pretoka. V intravenski obliki je alternativno zdravilo hidralazinu za hitro zmanjševanje krvnega tlaka. Labetalol je lahko hepatotoksičen.

Hidralazin. V zadnjem času je izgubil svoje mesto zdravila prve izbire, saj so številni neželeni učinki – glavobol, slabost, bruhanje, tahikardija, lupusu podoben sindrom – lahko nevarni. Uporabljamo ga le intravensko v obliki nepretrgane infuzije pri nujnih primerih hude hipertenzije. Krvnega tlaka ne smemo zmanjšati za več kot za tretjino prej izmerjene vrednosti.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE). V nosečnosti so kontraindicirani. Dokazano lahko povzročijo oligohidramnijo, ledvično odpoved in hipotenzijo pri plodu. Povzročajo tudi zmanj-

šano osifikacijo lobanje in disgenezijo ledvic ploda. Večje je tudi tveganje za smrt ploda. Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju ne povzroča strukturnih nepravilnosti pri plodu, zato je sprejemljivo zamenjati ta zdravila zgodaj v nosečnosti in ne nujno pred zanositvijo.

Antagonisti receptorjev angiotenzina II. Podatkov o uporabi antagonistov angiotenzinskih receptorjev v nosečnosti je sicer zelo malo, vendar je njihova uporaba zaradi podobnosti z zaviralci ACE kontraindicirana.

Diuretiki. V nosečnosti so za zdravljenje povečanega krvnega tlaka diuretiki kontraindicirani. Pri preeklampsiji lahko dodatno zmanjšanje že tako majhne intravaskularne prostornine ogrozi uteroplacentarni pretok. Uporaba diuretikov v nosečnosti pa je upravičena pri srčnem popuščanju, pljučnem edemu in idiopatski intrakranialni hipertenziji. Pri izrazitih edemih ob nefrotskem sindromu, ki zelo ovirajo nosečnico, uporabljamo diuretike občasno in le za zmanjševanje edemov, vendar zelo previdno, saj zaradi zmanjšane znotrajžilne prostornine lahko pospešijo tromboze. Zaradi tveganja za feminizacijo ploda moškega spola je kontraindiciran spironolakton, zaradi tveganja za trombocitopenijo novorojenčka pa naj v tretjem trimesečju ne bi uporabljali tiazidnih diuretikov. Diuretik izbire je furosemid.

Porod in poporodno obdobje

Ob slabšanju ledvične funkcije, arterijske hipertenzije ali proteinurije ali ob znakih ogroženosti ploda se odločamo, kdaj je najbolje prekiniti nosečnost za najboljši izid za mater in otroka, torej porod ob pravem času na pravi način. Pri odločitvi sodelujejo bodoči starši, perinatolog ter neonatolog in nefrolog.

Carski rez pri nosečnicah s kronično ledvično boleznijo, na dializi ali s presajeno ledvico je in-

diciran le pri porodniških indikacijah. Bolnice imajo lahko osteodistrofijo medenice zaradi začetka bolezni pred puberteto in zaradi dolgotrajne uporabe kortikosteroidov.

Novorojenčki imajo tipične probleme nedonošenčkov, če so rojeni prezgodaj; oziroma v rasti zaostalih, če je prišlo do takega zapleta. Specifični problemi pa so večja nagnjenost k infektom zaradi imunosupresivnih zdravil. Kakšni so vplivi imunosupresivnih zdravil na drugo generacijo, še ne vemo. Pri živalih je zmanjšana plodnost; višja je fetalna umrljivost.

V nosečnosti pri bolnicah s kronično ledvično boleznijo so nujni pogosti pregledi.

Nujen je natančen nadzor kronične ledvične bolezni pri nosečnici.

Nujen je pogost in natančen nadzor rasti in stanja ploda.

Zdravljenje hipertenzije se začne pri nižjih vrednostih krvnega tlaka kot sicer.

Nujno je aktivno iskanje in zdravljenje okužb sečil.

Uporabljamo zdravila, ki imajo najmanj neželenih učinkov na plod.

Diuretikov v nosečnosti načeloma ne uporabljamo.

NOSEČNOST BOLNIC, ZDRAVLJENIH Z DIALIZO

Plodnost je zmanjšana tako pri bolnicah, zdravljenih s kronično hemodializo, kot pri tistih, zdravljenih s kronično peritonealno dializo. Pri obeh oblikah dialize se nosečnost konča uspešno le v približno 30 %. Napovedni dejavniki za slab izid nosečnosti so starost bolnice nad 35 let, več kot pet let zdravljenja z dializo in pozno prepoznana nosečnost ter s tem pozno povečanje pogostosti in/ali trajanja dialize.

Tabela 4. Vpliv stopnje ledvične funkcije na preživetje presadka in izid nosečnosti.

serumska koncentracija kreatinina pred zanositvijo ($\mu\text{mol/l}$)	< 100 oz. < 125*	> 125 oz. > 130*
preživetje presadka	ni vpliva nosečnosti	65 %
uspešna nosečnost	97 % po 12. tednu	75 %

*glejte besedilo

Trajanje ali/in pogostost hemodialize je treba v nosečnosti povečati za 50 %. Zmanjšati je treba ozmotsko obremenitev in azotemijo pri plodu (pri koncentracijah sečnine nad 10 mmol/l se zaradi plodove poliurije pojavi polihidramnij, pri koncentracijah nad 20–26 mmol/l pa je povečano tveganje za smrt ploda). Nekateri priporočajo kontinuirano spremljanje kardiotokograma med dializiranjem v pozni nosečnosti.

Nosečnost lahko poslabša že obstoječo anemijo. Pogostejše je potrebna transfuzija ter parenteralno zdravljenje z železovimi preparati in epoetinom, ki v nosečnosti nista kontraindicirana. V nosečnosti je včasih treba povišati odmerke heparina med hemodializo zaradi fiziološko pospešenega strjevanja krvi.

Pri nosečnicah na dializi se nosečnost konča uspešno le pri eni tretjini.

Pogosti so zapleti (arterijska hipertenzija, preeklampsija, odpoved srca, smrt matere, prezgodnji porod, prezgodnja ločitev pravilno ležeče posteljice, hidramnij, smrt ploda).

Pri nosečnicah je treba spremeniti način dialize in podaljšati trajanje oziroma pogostost hemodialize.

Izogibati se je treba hipotenziji, ki škodi plodu.

Poseben problem predstavlja anemija; odvzeme krvi za preiskave je treba zmanjšati na minimum.

Zdravljenje s transfuzijo krvi lahko poslabša arterijsko hipertenzijo.

NOSEČNOST PRI ŽENSKAH S PRESAJENO LEDVICO

Po uspešni presaditvi ledvice prej neplodna bolnica postane spet plodna in zanositev je možna že zelo zgodaj, tudi šest tednov po operaciji. Bolnicam, ki želijo zanositi, svetujemo zanositev po letu ali dveh po presaditvi.

Vpliv nosečnosti na presajeno ledvico in izid nosečnosti sta tako kot pri kronični ledvični bolezni odvisna od ledvične funkcije, arterijske hipertenzije in proteinurije pred zanositvijo. Če je serumska koncentracija kreatinina pred zanositvijo pod 100 $\mu\text{mol/l}$, nosečnost nima dolgoročnega

vpliva na funkcijo presadka. Ob vrednosti serumskega kreatinina nad 130 $\mu\text{mol/l}$ pa je triletno preživetje presadka le 65 % (tabela 4). Prav tako je pri bolnicah z normalno ali le blago oslabiljeno ledvično funkcijo (serumska koncentracija kreatinina < 125 $\mu\text{mol/l}$) verjetnost uspešne nosečnosti po dopolnjenem 12. tednu nosečnosti 97 %. Ob vrednosti serumske koncentracije kreatinina nad 125 $\mu\text{mol/l}$ se verjetnost zmanjša na 75 %.

Tveganje povečajo tudi zavrnitvene reakcije pred nosečnostjo. Skupno je pri bolnicah po presaditvi ledvice povečano tveganje za hipertenzijo in preeklampsijo (skupna incidenca 30 %), zavrnitveno reakcijo (10 %), zastoj rasti ploda (20–40 %), prezgodnji porod (45–60 %) in okužbe sečil. Kadarkoli se pojavijo mrzlica, oligurija, slabšanje ledvične funkcije, povečanje in občutljivost presadka, je diferencialno diagnostično treba razlikovati med akutnim pielonefritisom, preeklampsijo in zavrnitvijo presadka. Ob slabšanju ledvične funkcije pridejo diferencialnodiagnostično v poštev tudi dehidracija, okužba, preeklampsija in nefrotoksičnost ciklosporina.

V nosečnosti skrbno spremljamo vrednosti krvnega tlaka, laboratorijske kazalnike ledvične funkcije ter rast in stanje ploda. Pomembno je tudi odkrivati in zdraviti anemijo in okužbe sečil.

Presajena ledvica ne ovira vaginalnega poroda in carski rez je potreben le ob morebitnih porodniških indikacijah.

Antibiotična zaščita je potrebna ob vsakem kirurškem posegu ob porodu, tudi epiziotomiji. Pri porodnicah, ki so v nosečnosti prejemale kortikosteroidno imunosupresijsko zdravljenje, je potrebno parenteralno kritje s hidrokortizonom ob porodu.

Tveganje za novorojenčka matere s presajeno ledvico je vezano predvsem na nedonošenost. Poleg tega zaradi imunosupresivnega zdravljenja obstaja nevarnost atrofije timusa, prehodne levkopenije in trombocitopenije, sepse, okužbe s citomegalovirusom in hepatitisom B ter zavrttega delovanja nadledvične žleze.

IMUNOSUPRESIVNO ZDRAVLJENJE V NOSEČNOSTI

Odmerki imunosupresivnih zdravil so med nosečnostjo po navadi enaki kot pred zanositvijo. Uporabljajo prednizon, azatioprin, ciklosporin in takrolimus.

Kortikosteroidi. Raziskave so ovrgle sum na večjo incidenco razcepov pri otrocih, ki so bili izpostavljeni kortikosteroidom v prvem trimesečju nosečnosti. Prav tako zdravljenje s kortikosteroidi v nosečnosti ne poveča tveganja za druge prirojene nepravilnosti, splav in mrtvorojenost. Dokazano pa je dolgotrajno zdravljenje s kortikosteroidi v nosečnosti povezano z večjim tveganjem za predčasni razpok plodovih ovojev, nosečnostno sladkorno bolezen in okužbe. Kortikosteroidno zdravljenje bi lahko povzročilo zavrtje plodove in novorojenčkove hipotalamo-hipofizno-suprarenalne osi. Nevarnosti za motnje v razvoju osrednjega živčevja, ki naj bi bile posledica dajanja betametazona ali deksametazona za pospešitev zorenja plodovih pljuč, najverjetneje ob zdravljenju s prednizonom ni. Ta namreč slabše prehaja v posteljico in se uporablja v manjših odmerkih.

Azatioprin. Uporaba azatioprina v nosečnosti je relativno varna. Opisana je hepatotoksičnost; problem se zmanjša po zmanjšanju odmerka. Plodova jetra še nimajo encima, ki presnavlja azatioprin v aktivne metabolite. Zelo majhne koncentracije teh metabolitov pa so prisotne v materinem mleku. Zato velja splošen nasvet, naj matere, ki jemljejo azatioprin, ne dojijo, zaradi si-

cer majhnega tveganja za imunosupresijo pri novorojenčku.

Ciklosporin. Uporaba ciklosporina v nosečnosti je verjetno varna. Pri ljudeh s presajenimi ledvicami, ki dobivajo ciklosporin, so opisani nefrotoksičnost, hepatotoksičnost, tremor, konvulzije, diabetogeni učinki, hemolitično-uremični sindrom in neoplazije. Redno je treba spremljati koncentracijo zdravila v krvi. Delež uspešnih nosečnosti je enak pri bolnicah, ki so jemale azatioprin, kot pri tistih, ki so jemale ciklosporin. Nekoliko večja pa je pojavnost zastoja rasti ploda (30–40 % proti 20 %) pri tistih, ki so jemale ciklosporin.

Takrolimus. Tudi uporaba takrolimusa v nosečnosti je verjetno varna. Svetujejo redno spremljanje serumskih koncentracij zdravila. Opisani sta hipokaliemija in oligurija pri novorojenčku.

Mikofenolat mofetil. Uporaba mikofenolat mofetila v nosečnosti je kontraindicirana. Podatkov o uporabi tega zdravila v nosečnosti je sicer malo, vendar kažejo na večje tveganje za prirojene nepravilnosti pri plodu. Pred zanositvijo priporočajo zamenjavo z varnejšimi imunosupresivi.

Pri nosečnicah s kreatininom pod 100 $\mu\text{mol/l}$ in presajeno ledvico se nosečnost po 12. tednu uspešno konča v 97 %.

Pri bolnicah po presaditvi ledvice je povečano tveganje za hipertenzijo, preeklampsijo, zavrnitveno reakcijo, zastoj plodove rasti, prezgodnji porod in okužbe sečil.

PRIPOROČENA LITERATURA

Airolidi J, Weinstein L. Clinical significance of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62: 117–24.

Alsuwaida A, Mousa D, Al-Harbi A et al. Impact of early chronic kidney disease on maternal and fetal outcomes of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 1432–6.

Braga J, Marques R, Blanco A et al. Maternal and perinatal implications of the use of recombinant erythropoietin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 449–53.

Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–08. The eighth report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011; 118: Suppl 1: 1–203.

Cerar V. Hipertenzija med nosečnostjo. In: Dobovšek J, Accetto R, eds. Arterijska hipertenzija. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo SZD, 2004. p. 289–99.

Czeizel A, Rockenbauer M. Population-based case control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology* 1997; 56: 335–40.

- Germain S, Nelson-Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus* 2006; 15: 148–55.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Dams J et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75–84.
- Inštitut za varovanje zdravja RS. Reprodukativno zdravje in zdravstveno varstvo žensk. Maternalna umrljivost. 2010. Dostopno na: http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=177&pi=5&_5_id=885&_5_PageIndex=0&_5_groupId=309&_5_newsCategory=&_5_action=ShowNewsFull&pl=177-5.0.
- Janssen N, Genta M. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Int Med* 2000; 160: 610–9.
- Jones D, Hayslett J. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 226–32.
- Meglič Matoh V. Zdravljenje kroničnih bolezni med nosečnostjo in dojenjem. In: Novak Antolič Ž, ed. VIII. Novakovi dnevi z mednarodno udeležbo, 2007. Nova Gorica: Združenje za perinatalno medicino, 2007. p. 103–10.
- Meglič Matoh V. Zdravljenje hipertenzije med nosečnostjo. In: Dobovišek J, Accetto R, eds. Arterijska hipertenzija. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo SZD, 2004.
- Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med* 2010; 362: 529–35.
- Nelson-Piercy C. *Handbook of Obstetric Medicine*. 3rd ed. London: Informa Healthcare, 2006.
- Nevis IF, Reitsma A, Dominic A et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: A systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2587–98.
- Novak-Antolič Ž, Meglič Matoh V, Novak M et al. Nosečnost in kronična ledvična bolezen. In: Kovač D, Lindič J, Malovrh M, Kaplan-Pavlovčič S, eds. *Bolezni ledvic*. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 2008. p. 233–43.
- Okundaye I, Abrinko P, Hou S. Registry of pregnancy in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 766–73.
- Slattery MM, Morison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002; 360: 1489–97.
- Smith M, Davison J. The kidney and pre-eclampsia. In: Lyall F, Belfort M, eds. *Pre-eclampsia*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2007. p. 339–56.
- Steinfeld J, Wax J. Maternal physiologic adaptation to pregnancy. In: Seifer D, Samuel P, Kniss D, eds. *The physiologic basis of gynecology and obstetrics*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 365–73.



NADOMESTNA ZDRAVLJENJA IN AFEREZA



NADOMESTNO ZDRAVLJENJE S HEMODIALIZO

Jadranka Buturović Ponikvar

Katere naloge ledvic nadomešča hemodializa?

Kako poteka difuzija in kako konvekcija pri hemodializi?

Katere so konvekcijske hemodializne tehnike?

Kdaj uporabljamo kontinuirne hemodializne metode?

Kateri so žilni pristopi za akutno in kronično hemodializo?

Kako izvajamo antikoagulacijo med hemodializo pri običajnih bolnikih in pri bolnikih s tveganjem za krvavitve?

Kateri so najpogostejši zapleti med hemodializo?

Kakšne so lastnosti visokokakovostne sodobne hemodialize?

Hemodializa nadomesti izločevalno nalogo ledvic: odstranjuje presnovke, vzdržuje ravnovesje vode, elektrolitov ter uravnava acidobazno ravnovesje. Je najbolj razširjena metoda nadomestnega zdravljenja pri akutni in kronični ledvični odpovedi. Čeprav izločevalno nalogo ledvic nadomesti le delno (predvsem zaradi tega, ker hemodializo večinoma izvajamo nekaj ur dnevno nekajkrat tedensko, za razliko od ledvic, ki delujejo 24 ur dnevno), danes srečujemo bolnike, ki se s hemodializo zdravijo tudi več kot 40 let.

RAZVOJ HEMODIALIZE

Leta 1913 je Abel s sodelavci napravil prvi model hemodializatorja – umetne ledvice. V stekleni cilindru, napolnjen z 0,9% natrijevim kloridom, so namestili kolodsijske cevi, v katerih je tekla kri. Za antikoagulacijsko sredstvo so uporabili hirudin. Leta 1943 je Kolffu prvemu uspelo z rotirajočim bobnastim hemodializatorjem podaljšati življenje bolniku z akutno ledvično odpovedjo. V naslednjih letih so hemodializo uporabljali za zdravljenje akutne odpovedi ledvic. Dokler je bilo potrebno za vsako hemodializo izpreparirati po eno arterijo in veno na okončinah, redno dializiranje bolnikov s končno ledvi-

čno odpovedjo ni bilo mogoče, saj po nekaj tednih ni bilo več uporabnih žil. Šele leta 1960, ko je Scribner napravil trajni zunanji arterio-venski (AV) šant, je dolgotrajno dializiranje bolnikov s končno ledvično odpovedjo postalo možno. Leta 1966 sta Cimino in Brescia napravila AV fistulo, tako da sta pod kožo neposredno povezala radialno arterijo in cefalično veno. Ta šant še danes uporabljamo kot primarni (in najboljši) žilni pristop pri večini bolnikov, ki jih zdravimo s kronično hemodializo.

Na Urološki kliniki v Ljubljani so s hemodializo začeli zdraviti bolnike z akutno ledvično odpovedjo leta 1958, bolnike s končno ledvično odpovedjo pa v Centru za dializo na Nefrološki kliniki leta 1970.

Na začetku razvoja kronične hemodialize je bilo zaradi majhnega števila dializnih centrov in visoke cene zdravljenja tovrstno zdravljenje omogočeno le omejenemu številu mlajših bolnikov. Danes je v razvitem svetu hemodializno zdravljenje omogočeno vsem bolnikom z akutno ali končno ledvično odpovedjo, ki ga potrebujejo. Zaradi visoke cene dializnega zdravljenja večinoma financira država in ne zasebna zavarovanja. Enako je tudi v ZDA, in to od 70. let prejšnjega stoletja dalje. V deželah, kjer država ni prevzela financiranja dializnega zdravljenja, je dostopnost

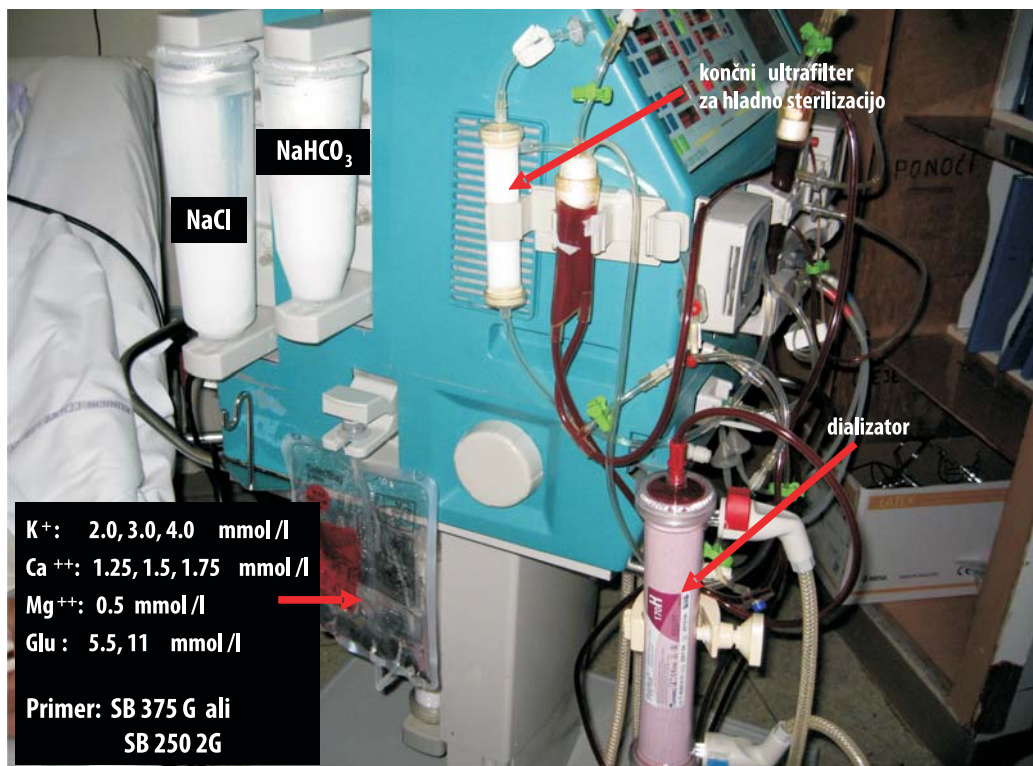
do dialize omejena, in mnogi uremični bolniki umrejo brez možnosti zdravljenja z dializo. Se pa dializa nezadržno širi tudi v manj razvitih državah in prav tam pričakujemo največji porast števil dializnih bolnikov v prihodnosti.

OSNOVNA NAČELA HEMODIALIZE, HEMOFILTRACIJE IN HEMODIAFILTRACIJE

Hemodializa

To je postopek prečiščevanja krvi z zunajtelesnim krvnim obtokom. Med hemodializo se kri črpa iz bolnikovega telesa s pomočjo krvne črpalke in poganja skozi dializator. V dializatorju ali umetni ledvici je polprepustna membrana, celulozna ali sintetična, različnih površin (okvirno 1–2 m²). Dializator je običajno sestavljen iz kapilar, ki predstavljajo membrano. Skozi svetlino kapilar teče kri, kapilare pa oblija dializna razto-

pina, ki je elektrolitna raztopina, po sestavi podobna plazemski tekočini. Pretok krvi med hemodializo je običajno 250–300 ml/min, lahko pa tudi več, standardni pretok dializne raztopine pa 500 ml/min (smer toka dializne raztopine je nasprotna toku krvi). Med hemodializo molekule z mesta večje koncentracije difundirajo na mesto manjše koncentracije (npr. sečnina, kreatinin in kalijev ion difundirajo iz krvi v dializno raztopino, bikarbonatni ion pa iz dializne raztopine v kri). Gonilna sila difuzije, ki je glavni mehanizem prečiščevanja krvi med hemodializo, je koncentracijski gradient. Majhne molekule difundirajo hitreje kot velike in se s tem boljše odstranjujejo. Med hemodializo želimo pogosto odstraniti tudi odvečno tekočino. To izvajamo tako, da na membrano dializatorja ustvarjamo tlak, ki povzroča filtriranje vode in snovi, raztopljenih v njej, t.i. ultrafiltracijo. Z ultrafiltracijo ne odstranjujemo le vode, ampak tudi vse snovi, ki so



Slika 1. Sodobna hemodializa: dializna raztopina nastane z mešanjem prečiščene vode ter sode bikarbonate (NaHCO_3), natrijevega klorida (NaCl) v prahu in dodatnih elektrolitov v tekočem koncentratu: K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} in glukoze.

v njej raztopljene, do velikosti por membrane dializatorja, ki lahko prepuščajo molekule z molekulsko maso do 40 ali 50 kD. Odstranjevanje molekul z ultrafiltracijo skozi dializno membrano imenujemo konvekcija. S konvekcijo se v enaki meri odstranjujejo majhne molekule in molekule večje molekulske mase, do velikosti por membrane. Med hemodializo se kri torej prečiščuje večinoma z difuzijo, v manjši meri pa s konvekcijo. Pri sodobni hemodializi uporabljamo visokoprepustne sintetične membrane dializatorja in ultračiste dializne raztopine (s pomočjo serije ultrafiltratov se na hemodializnem monitorju izvaja t.i. hladna sterilizacija), s katero se zmanjšuje kronični vnetni odgovor pri dializnih bolnikih (slika 1).

Med hemodializo z difuzijo odstranjujemo majhne molekule, z ultrafiltracijo in konvekcijo pa odvečno vodo in srednje in večje molekule.

Hemofiltracija

To je postopek čiščenja krvi, pri katerem uporabljamo izključno konvekcijo. Za izvajanje hemofiltracije potrebujemo dializatorje z visokoprepustnimi membranami, tako imenovane hemofiltre. Ne uporabljamo dializne raztopine. Skozi kapilare hemofiltrata teče kri, ki jo filtriramo pod visokim tlakom. Filtrirano tekočino (ultrafiltrat), ki vsebuje plazemsko tekočino z uremičnimi toksini, odvržemo in jo nadomestimo z infuzatom, ki je po elektrolitni sestavi podoben plazemski tekočini. Ultrafiltrat lahko nadomestimo pred vstopom krvi v hemofilter (predilucijska hemofiltracija) ali po tem, ko kri zapusti hemofilter (postdilucijska hemofiltracija). Kri se torej pri hemofiltraciji čisti izključno s konvekcijo, gonilna sila tega procesa pa je transmembranski tlak (tlak na membrano hemofiltrata). Za izvajanje hemofiltracije so potrebne velike količine sterilne nadomestne tekočine – infuzata. Po prvotnem navdušenju v sedemdesetih letih metoda zaradi visoke cene in tehnološke zahtevnosti ni doživela pričakovane širitve v kronični dializi. Zadnje generacije hemodializnih monitorjev omogočajo »on-line« tvorbo neomejenih

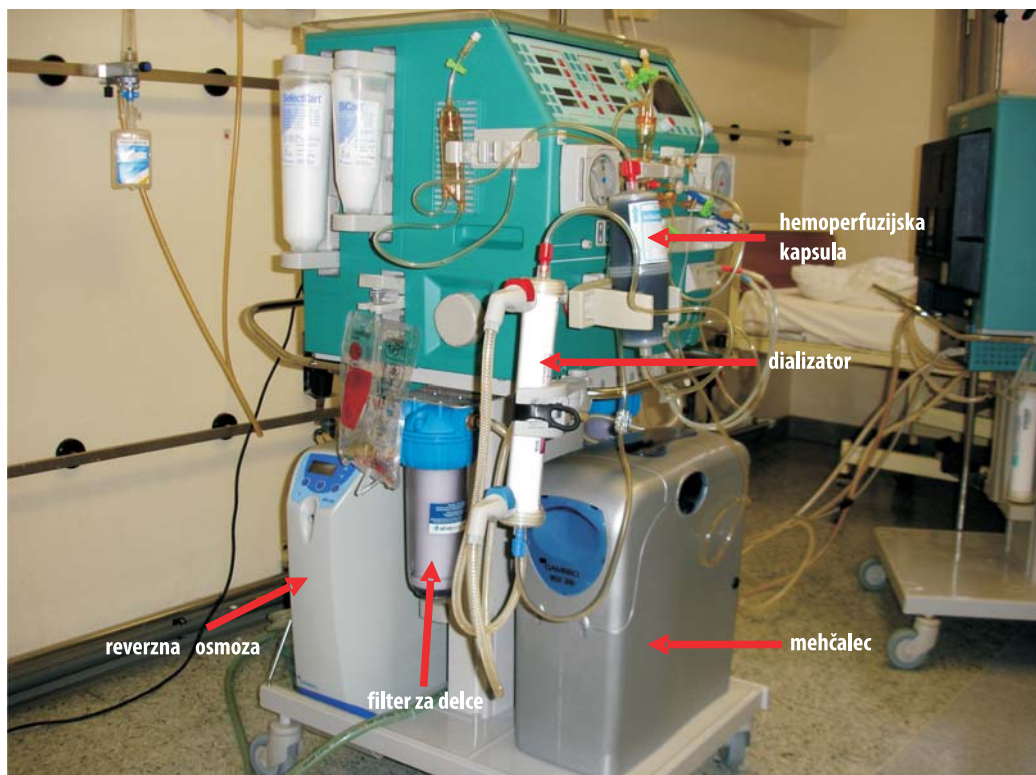
količin sterilnega infuzata, tako da lahko med 4–5-urno hemofiltracijo v bolnika varno infundiramo 100 litrov ali več nadomestne tekočine. Zato se hemofiltracija ponovno pojavlja kot metoda nadomestnega zdravljenja pri kronični hemodializi. Sicer hemofiltracija oponaša delovanje ledvic. V glomerulih se dogaja filtracija in nastane primarni filtrat (ki je podoben ultrafiltratu pri hemofiltraciji). Pri hemofiltraciji ultrafiltrat zavržemo in ga nadomestimo z infuzijsko raztopino. Prednosti hemofiltracije v primerjavi s hemodializo so boljša cirkulatorna stabilnost in boljše odstranjevanje molekul večje molekulske mase.

Hemodiafiltracija

To je kombinacija hemodialize in hemofiltracije, ki izkorišča prednosti obeh. Uporabljajo se visokoprepustni dializatorji kot pri hemofiltraciji. Ultrafiltracije so velike, a manjše kot pri hemofiltraciji. Sočasno pa se uporablja dializat, ki omogoča z difuzijo boljše odstranjevanje majhnih molekul. Današnji hemodializni monitorji omogočajo »on-line« tvorbo velikih količin sterilnega infuzata (30 do 40 litrov) tudi pri hemodiafiltraciji. V nekaterih raziskavah so dokazali boljše preživetje bolnikov, ki so se zdravili s hemodiafiltracijo v primerjavi s hemodializo. To je eden od razlogov, da se hemodiafiltracija vse bolj predpisuje kot optimalna metoda hemodializnega zdravljenja. Sicer se danes pogosto uporablja izraz »konvektivne dializne metode«, ki vključuje hemofiltracijo in hemodiafiltracijo (slika 2).

PREDPISOVANJE HEMODIALIZE

Večina bolnikov s končno ledvično odpovedjo se dializira trikrat na teden, vsaka dializa traja od 4 do 5 ur. Sicer se dializa predpisuje individualno, tako da se nekateri bolniki dializirajo dvakrat, nekateri pa štirikrat na teden. Trajanje in pogostost hemodialize sta odvisna od telesne mase, rezidualnega delovanja ledvic, vnosa vode, soli, beljakovin, pridruženih bolezni in stopnje anabolizma in katabolizma. Bolniki v Sloveniji se dializirajo v hospitalnih ali satelitskih (angl.: free-standing) dializnih centrih. Možna je tudi hemodializa na domu (za določeno število motiviranih in primernih bolnikov). V Sloveniji se



Slika 2. Hemodializni monitor z lastno enoto za prečiščevanje običajne tekoče vode, pripravljen za uporabo v intenzivni enoti. Uporablja se za HD, on-line HDF, on line HF, enoigelno dializo. V dializni krog lahko serijsko povežemo tudi hemoperfuzijsko kapsulo, ki jo včasih uporabljamo pri zastrupitvah.

zaenkrat hemodializa na domu ni razvila (verjetno zaradi odlične mreže dializnih centrov ter visoke kakovosti dialize, ki jo ti centri nudijo). V Centru za dializo Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana bolnikom omogočamo tudi redno nočno hemodializo, za katero se večinoma odločajo redno zaposleni bolniki ali učenci oz. študentje.

Celonočna hemodializa, ki jo izvajamo čez noč, v trajanju 7-8 ur, medtem ko bolnik spi, je za izbrane bolnike optimalna metoda dializnega zdravljenja. Po nekaterih raziskavah je preživetje bolnikov na celonočni hemodializi primerljivo preživetju bolnikov po presaditvi ledvice umrlega dajalca. Omejitve v prehrani in vnosu tekočine so manjše kot pri standardni hemodializi, ob tem bolniki jemljejo manj zdravil, posebno fosfatnih vezalcev. Možna je polna delovna aktivnost.

Pri hemodializnem zdravljenju bolnikov z akutno ledvično odpovedjo so zaželeni vsakodnevni hemodialize, posebno pri anuričnih bolnikih. Da bi se izognili dodatnim hipotenzijam, posledični hipoperfuziji ledvic in upočasnjevanju obnove ledvičnega delovanja, so predpisane urne ultrafiltracije pri teh bolnikih bistveno nižje kot pri kroničnih hemodializnih bolnikih. Pri teh bolnikih lahko uporabimo tudi kontinuirne (24-urne) hemodializne oz. hemofiltracijske metode.

KONTINUIRNE HEMODIALIZNE METODE

Uporabljamo jih predvsem pri bolnikih z akutno ledvično okvaro v intenzivnih enotah. Postopek izvajamo praviloma 24 ur na dan. S tem omogočimo svobodnejši vnos tekočine in boljšo cirkulatorno stabilnost v primerjavi s klasično, nekajurno hemodializo. Postopek izvajamo kot he-

mofiltracijo, hemodializo ali hemodiafiltracijo. Za dializno raztopino ali infuzat uporabljamo sterilno elektrolitno raztopino v plastičnih vrečkah. Upoštevati moramo, da imajo kontinuirne metode bistveno manjši očistek za majhne molekule v primerjavi s klasično hemodializo, zato niso primerne za hitre korekcije elektrolitnih in presnovnih motenj. Cena materiala in obremenitev osebja je pri kontinuirnih metodah velika, zato jih uporabljamo predvsem pri bolnikih, pri katerih z vsakodnevno hemodializo ne dosežemo zadovoljive tekočinske bilance. Pri novorojenčkih in majhnih otrocih uporabljamo kontinuirne hemodializne metode kot primarno metodo hemodializnega zdravljenja. Zaradi relativno velikega polnilnega volumna zunajtelesnega krvnega obtoka glede na volumen krvi majhnega otroka pred priključitvijo napolnimo dializni sistem z mešanico koncentriranih eritrocitov in albuminov. Po končani (običajno nekajdnevni) proceduri kri iz dializnega sistema zavržemo.

Kontinuirne hemodializne metode izvajamo praviloma v intenzivnih enotah pri bolnikih, pri katerih nam z dnevno hemodializo ne uspe doseči zadovoljive tekočinske bilance. Prav tako kontinuirne metode izvajamo pri novorojenčkih in majhnih otrocih v intenzivnih enotah, ki potrebujejo hemodializo.

ŽILNI PRISTOP ZA HEMODIALIZO

Vključiti se v cirkulacijo in pridobiti zadosten krvni pretok je osnovni pogoj za izvajanje hemodialize. Takojšnji in večinoma začasni pristop do žil so perkutano vstavljeni hemodializni katetri. Hemodializni katetri so temeljni žilni pristop pri dializnem zdravljenju akutne ledvične odpovedi. Vstavljamo jih predvsem v desno jugularno veno, pri bolnikih, ki ne vstajajo, in bolnikih s tveganjem krvavitve v femoralno veno. Vstavitvam v subklavijsko veno se izogibamo (zaradi posledičnih stenoz in okluzij subklavijskih ven). Pri vstavljanju hemodializnih katetrov uporabljamo Seldingerjevo tehniko z vodilno žico. Hemodializne katetre uporabljamo izključno za hemodializo. Uporaba dializnih katetrov za

druge namene (infuzije) ni dovoljena. Po navadi jih uporabljamo od nekaj tednov do nekaj mesecev, včasih tudi več let. Med hemodializnimi procedurami so katetri zaprti in napolnjeni s citratom (4% ali 30% trinatrijevim citratom), ki ima poleg antitrombotičnega učinka tudi antimi-krobno delovanje. Izognemo se tudi sistemski antikoagulaciji in s heparinom povzročeni trombocitopeniji. Glavni kronični zapleti hemodializnih katetrov so okužba izstopišča katetra in/ali sepsa ter tromboza oz. slaba funkcija katetra. Redkeje pride do akutne tromboze vene, v katero smo vstavili hemodializni kateter. Pozni zapleti so lahko stenoze ali okluzije ven, kar so predvsem opisovali pri subklavijskih hemodializnih katetrih, redkeje tudi pri jugularnih in femoralnih katetrih.

Najboljši trajni žilni pristop za hemodializo je nativna AV fistula nad zapestjem. Njen razvoj leta 1966 je bil eden največjih dogodkov v klinični hemodializi. Omogoča zadosten pretok krvi za hemodializo (300 ml/min ali več) tudi več desetletij. Fistulo napravimo na distalnem delu podlakti, kjer cefalično veno povežemo z radialno arterijo (AV fistula Cimino-Brescia).

AV fistulo je možno napraviti tudi na nadlakti ali na stegnu (safenofemoralna). Če ni na voljo primernih lastnih ven za konstrukcijo AV fistule, uporabimo umetno protezo iz politetrafluoroetilena (PTFE-Goretex), ki je primerna za ponavljano zbadanje s širokimi dializnimi iglami. Proteze speljemo podkožno (v loku ali ravno) in prišijemo na stran arterije in vene. Goretex AV fistula ima krajšo življenjsko oz. funkcijsko dobo v primerjavi z AV fistulo iz lastnih žil. Pri bolnikih, ki nimajo možnosti za konstrukcijo AV fistule (zaradi slabih arterij, posebno pri diabetikih), uporabljamo trajne jugularne silastične katetre s podkožnim tunelom. Včasih kot trajni žilni pristop za hemodializo tudi po več let uspešno uporabljamo t.i.časne hemodializne katetre brez podkožnega tunela.

Pred konstrukcijo AV fistule za hemodializo opravimo doplersko preiskavo arterij in ven zgornjih okončin pri bolniku, ki AV fistulo potrebuje, in mu določimo datum za operacijo (pri-loga 1). V UKC Ljubljana operacije AV fistul

opravljajo za to usposobljeni nefrologi v operacijski sobi Centra za dializo UKC. V primeru težav z delovanjem AV fistule je po skrbnem kliničnem pregledu in po potrebi meritvi recirkulacije preiskava izbire ponovno UZ dopler (priloga 2). AV fistulo kot žilni pristop za hemodializo ima več kot 80 % slovenskih kroničnih hemodializnih bolnikov.

Za akutno hemodializo uporabljamo kot žilni pristop hemodializne katetre. Pri kronični hemodializi je najboljši žilni pristop nativna AV fistula, ki jo ima več kot 80 % slovenskih kroničnih hemodializnih bolnikov. Če konstrukcija AV fistule ni možna, uporabljamo PTFE graft ali hemodializni kateter kot trajni žilni pristop.

ANTIKOAGULACIJA MED HEMODIALIZO

Pri stiku krvi z umetno površino dializatorja in krvnih linij pride do aktivacije številnih encimskih sistemov, med njimi tudi koagulacijskega sistema. Če aktivacije koagulacije med hemodializo ne bi preprečevali, bi po nekaj deset minutah hemodialize prišlo do strjevanja krvi v zunajtelesnem krvnem obtoku, prekinitve hemodialize in izgube 150–200 ml krvi. Pri večini hemodializnih bolnikov koagulacijo krvi med hemodializo preprečujemo z intravenskim dajanjem heparina. Uporabljamo bodisi kontinuirano infuzijo standardnega, nefrakcioniranega heparina ali v zadnjih letih enkratni intravenski odmerek nizkomolekularnega heparina na začetku hemodialize. Nizkomolekularni heparin je po evropskih smernicah antikoagulacijska terapija izbire pri kroničnih hemodializnih bolnikih brez povečanega tveganja za krvavitve. Pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitev (bolniki, ki krvavijo ali so pred kratkih krvaveli, sveže operirani, po poškodbah, z motnjami hemostaze) se moramo heparinu izogniti. Pri teh bolnikih izvajamo t.i. »brezheparinsko« hemodializo ali citratno hemodializo. Pri brezheparinski hemodializi ne uporabljamo antikoagulacijskih sredstev, temveč visok krvni pretok in pogosto izpiranje zunajtelesnega krvnega obtoka s fiziološko raztopino. Na ta način je možno izvajati nekajurno hemo-

dializo brez nevarnosti krvavitve, je pa tveganje za strjevanje krvi v sistemu relativno visoko. Z uporabo citrata v zunajtelesnem krvnem obtoku izvajamo ustrezno regionalno antikoagulacijo (citrata v dializnem sistemu veže kalcij, ki je potreben za aktivacijo koagulacije). Poleg citrata uporabljamo pri tovrstni hemodializi dializno raztopino brez kalcija, da ne bi z dotokom kalcija v kri obnovili koagulacijo v dializnem krogu. Da ne bi prišlo do sistemske hipokalcemije, je potrebno nadomeščanje kalcija, tik preden se kri vrne v bolnikovo telo. V telesu se citrat metabolizira v bikarbonat. Citratna antikoagulacija med hemodializo ne ogroža bolnika glede krvavitve, tveganje za strjevanje krvi v dializnem sistemu je minimalno, je pa tehnično zahtevnejša od brezheparinske dialize. Potrebne so urne kontrole serumskega kalcija in strogo upoštevanje protokola, ki predpisuje hitrosti infundiranja natrijevega citrata in kalcija.

Pri posegih in operacijah pri dializnih bolnikih je pomembno upoštevati, kdaj je imel bolnik zadnjo hemodializo in kakšna je bila antikoagulacija. Pri predpisovanju optimalne antikoagulacije med hemodializo je treba poleg ocene tveganja krvavitve upoštevati tudi bolnikovo redno antikoagulacijsko in antiagregacijsko terapijo in stanje hemostaze.

Nizkomolekularni ali standardni heparin je osnovno antikoagulacijsko sredstvo, ki preprečuje strjevanje krvi med hemodializo. Pri bolnikih s tveganjem za krvavitve uporabljamo regionalno antikoagulacijo s citratom.

ZAPLETI MED HEMODIALIZO

Zaplete med hemodializo prikazuje tabela 1.

Hipotenzija. To je najpomembnejši in najpogostejši akutni zaplet med hemodializo. Glavni vzrok je zmanjšanje minutnega volumna srca zaradi odvzemanja odvečne tekočine med hemodializo (t.i. ultrafiltracija) v sicer omejenem času trajanja dializne procedure. Če med pravilno izpeljano bikarbonatno hemodializo ne odstranjujemo tekočine, praviloma do hipotenzije zaradi hemodialize ne bi smelo priti. Drugi de- ja-

Tabela 1. Zapleti med hemodializo.

akutni zapleti
- hipotenzija - arterijska hipertenzija - krči - prsna bolečina - srčne aritmije - glavobol (zaradi arterijske hipertenzije, hiperkalcemije, hemolize) - mrzlica in vročina - koagulacija krvi v zunajtelesnem obtoku - zračna embolija - krvavitve - disekvilibrijski sindrom - sindrom trde vode (akutna hiperkalcemija) - hemoliza - sindrom prve uporabe dializatorja
kronični zapleti
- beta-2-amiloidoza - neustrezna dializiranost - intoksikacija z aluminijem (danes redka)

vniki, ki so lahko vzrok za hipotenzijo, so disfunkcija levega prekata, avtonomna disfunkcija, neustrezna vazodilatacija zaradi uživanja hrane med hemodializo, sepse ali zdravil, perikardni izliv ali krvavitev. Do hipotenzije lahko pride tudi zaradi spremembe v osmolalnosti plazme, na katero lahko pomembno vplivamo s koncentracijo natrija v dializni raztopini. Običajno začnemo hemodializo z večjo koncentracijo natrija v dializatu, da kompenziramo znižanje osmolalnosti zaradi difuzije sečnine iz plazme v dializat. Uporaba manjših koncentracij kalcija v dializni raztopini lahko poslabša kontraktilnost srca. Padec arterijskega krvnega tlaka lahko poteka brez kliničnih simptomov, lahko pa ga spremljajo bruhanje, ishemična srčna bolečina, motnje srčnega ritma, izguba zavesti in celo smrt.

Za preprečevanje hipotenzije je treba pri kroničnih dializnih bolnikih preveriti dializno težo in na novo oceniti antihipertenzijsko terapijo. Neredko je treba podaljšati hemodializo in s tem zmanjšati hitrost ultrafiltracije. Če je prisotna hipervolemija oz. hiperhidracija in zaradi hipotenzij ni možno odstraniti odvečne tekočine med rednimi hemodializami, je včasih potrebna dodatna hemodializa. Akutno hipotenzijo zdravimo s takojšnjo prekinitvijo odvzemanja tekočine,

hitro infuzijo fiziološke raztopine, redkeje s plazemskimi ekspanderji ali uporabo vazopresorjev. Bolnika namestimo v Trendelenburgov položaj. Po normalizaciji krvnega tlaka lahko nadaljujemo s previdnim odvzemanjem tekočine, če je to potrebno.

Arterijska hipertenzija. Dializni bolniki so pogosto hipertenzivni, velikokrat kot posledica hipervolemije oz. hiperhidracije. Pri odvzemanju odvečne tekočine iz telesa med hemodializo lahko pri nekaterih bolnikih pride do dodatnega povečanja krvnega tlaka. Zdravimo ga s kratkodelujočimi antihipertenziki in prilagoditvijo vzdrževalne antihipertenzijske terapije.

Prsna bolečina. Najpogostejše je posledica ishemične srčne bolezni, ki jo lahko še spodbudijo hipovolemija, hipotenzija in/ali anemija, neredko pa tudi perikarditisa.

Krči. So posledica prevelike ultrafiltracije oz. meddializne ishemije skeletnih mišic. Z večjo bolnikovo disciplino, manjšimi porasti telesne teže med hemodializnimi procedurami in posledično manjšo potrebo po ultrafiltracijah se jim lahko izognemo. Specifično zdravljenje je začasno zmanjšanje ultrafiltracije in infuzija hipertoničnih raztopin (1 M NaCl, 50% glukoza). Pogosti krči, posebno pri starejših bolnikih, pomembno vplivajo na bolnikovo dobro počutje in ovirajo popolno rehabilitacijo.

Srčne aritmije. Pogostejše se pojavljajo proti koncu dializnega postopka, ko je pogosta hipokaliemija. Najpogostejša motnja ritma je paroksizem atrijske fibrilacije. Morebitno hipokaliemijo korigiramo, prav tako morebitno anemijo. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k aritmijam med hemodializo, uporabljamo individualno dializno raztopino z večjo koncentracijo kalija, na primer 3,0 ali 3,5 mmol/l, namesto standardne z 2 mmol/l kalija.

Disekvilibrijski sindrom. Pojavi se zaradi preveč izrazite korekcije presnovnih motenj ob začetku hemodializnega zdravljenja. Gre za možganski edem, ki se pojavi med dializo ali po koncu. Ena od razlag je, da odstranjevanju topljenecv (sečnine) iz plazme ne sledi odstranjevanje sečnine iz cerebrospinalne tekočine, možgani postanejo hiperosmolarni s posledičnim premi-

kom vode in možganskim edemom. Klinično se kaže s slabostjo, bruhanjem, oslabeleostjo, motnjami zavesti. Zato prve hemodializne procedure predpisujemo tako, da so manj učinkovite kot standardne (zato pa pogostejše). Običajno med prvimi hemodializami za preprečevanje disekvilibrijskega sindroma dodajamo manitol.

Koagulacija krvi v zunajtelesnem krvnem obtoku. Lahko je masivna, tako da pride do koagulacije celotne krvi v dializnem sistemu in prekinitve hemodialize. Pojavi se pri neustreznih antikoagulaciji, pri težavah s krvnim pretokom, ko kri dlje časa stoji v zunajtelesnem obtoku. Glavna posledica je izguba krvi (150–200 ml), dializator in krvne linije s krvjo pa je treba zavreči. Pri delni koagulaciji krvi nastanejo strdki v arterijskem ali venskem lovilcu in vposameznih kapilarah dializatorja. Z dializo je možno nadaljevati, je pa manj učinkovita.

Krvavitev med hemodializo. Pri krvavitvi med hemodializno proceduro je treba takoj prekiniti z dajanjem heparina in nadaljevati z brezheparinsko hemodializo. Redko je treba heparin nevtralizirati s protamin sulfatom. Drugi ukrepi so enaki kot pri drugih bolnikih s krvavitvijo.

Konvulzije. Lahko nastanejo zaradi arterijske hipertenzije, cerebrovaskularnega infarkta, hiperkalcemije, hipokalcemije in pri hitri popravi presnovne acidoze.

Akutna hemoliza. Je redek zaplet, ki nastane zaradi stika krvi s hipoosmolalnim dializatom. Klinični znaki so: padec arterijskega krvnega tlaka, bolečina v prsnem košu, glavobol, konvulzije, koma. Vzrok so lahko tudi hiponatriemija, visoka temperatura dializata ali sledovi formalina v sistemu. Zdravljenje je takojšnja prekinitev hemodializnega postopka. Z njim nadaljujemo po korekciji sestave dializne raztopine. V hujših primerih so potrebne transfuzije.

Sindrom trde vode je posledica akutne hiperkalcemije med hemodializnim postopkom (serumska koncentracija kalcija več od 3,5 mmol/l) zaradi visoke koncentracije kalcija v dializni raztopini. Lahko je posledica uporabe trde vode ali okvare mehčalcev vode. Klinični znaki so glavobol, slabost, bruhanje, rdeče oči, arterijska hipertenzija in konvulzije.

Mrzlica in vročina. Med hemodializo ali po njej sta lahko posledica prehoda bakterijskih endotoksinov iz dializata v kri, nizke temperature dializata, akutne hemolize ali okužbe žilnega pristopa.

Zračna embolija. V lažji obliki nastane zaradi nenadzorovanega prehoda zraka v kri, ki jo vračamo bolniku in ga zračni detektor ne zazna. Pri hujši obliki nastane zaradi masivnega vdora zraka v sistem pred krvno črpalko po končani infuziji. V vsakem primeru moramo takoj prekiniti tok krvi, bolnika položiti na levi bok z glavo in prsnim košem navzdol, aplicirati 100% kisik in intravensko koloidno raztopino. V hujših primerih je potrebna uporaba hiperbarične komore.

Kontaminacija dializne vode z aluminijem, ki se postopoma kopiči v organizmu, lahko pripelje do dializne demence ali osteomalacije. Znale so tudi intoksikacije s kloramini, nitrati, fluoridom, bakrom, kromom ali selenom.

Sindrom prve uporabe dializatorja. Pojavi se v prvih minutah hemodialize prvič uporabljene dializatorja. Gre za preobčutljivostno reakcijo na etilenoksid (ki so ga nekoč uporabljali za sterilizacijo dializatorjev) ali aktivacijo komplementa, lahko tudi oboje. Danes najboljše dializatorje sterilizirajo s paro, uporablja se tudi sterilizacija z žarki gama, da bi se izognili uporabi etilenoksida.

Dializna amiloidoza se pojavi pri bolnikih, ki se z dializo zdravijo več let (običajno več kot 10 let). Amiloid je beljakovina, sestavljena predvsem iz beta-2-mikroglobulina. Klinično se bolezen kaže kot sindrom karpalnega kanala, artropatija, cistične lezije v kosteh z nagnjenostjo k zlomom. Odstranjevanje beta-2-mikroglobulina je boljše pri uporabi visokoprepustnih dializnih membran in hemofiltracije oz. hemodiafiltracije. Po presaditvi ledvice pride do normalizacije koncentracije beta-2-mikroglobulina in delne regresije amiloidnih depozitov.

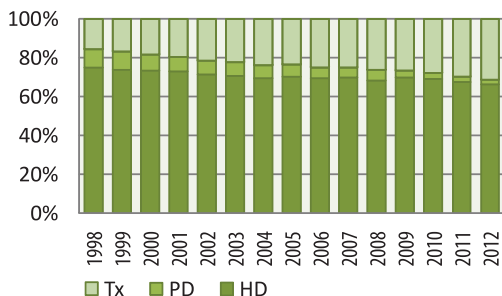
HEMODIALIZA V SLOVENIJI

Slovenski register nadomestnega zdravljenja končne ledvične odpovedi je bil ustanovljen leta 2004. Register vsebuje številne podatke o vseh

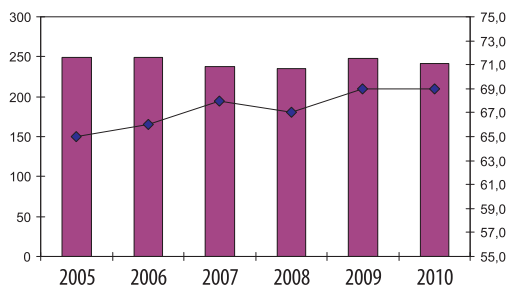
posameznih bolnikov, ki se v Sloveniji zdravijo s hemodializo, peritonealno dializo in transplantacijo ledvic, ter je vključen v evropski register dialize in transplantacije. V Sloveniji smo imeli konec leta 2012 23 dializnih in en transplantacijski center. Število bolnikov na nadomestnem zdravljenju v zadnjih letih ostaja enako, odstotek bolnikov z delujočo presajeno ledvico postopoma narašča in je bil konec leta 2012 31,4 %. S hemodializo se je zdravilo 66,1 % bolnikov s končno ledvično odpovedjo. Odstotek bolnikov, zdravljenih z različnimi metodami nadomestnega zdravljenja od 1998–2012, prikazuje slika 3. Število novih bolnikov na nadomestnem zdravljenju prav tako ne ostaja enako, se pa povečuje njihova starost ob začetku nadomestnega zdravljenja (večinoma hemodialize). Mediana starosti novih bolnikov je v letu 2010 bila 69 let (slika 4). Kljub visoki starosti novih hemodializnih bolnikov je še vedno odstotek bolnikov z AV-fistulo kot žilnim pristopom visok (slika 5).

DOLGOROČNO PREŽIVETJE NA HEMODIALIZI

Dolgoročno in kakovostno življenje na hemodializi je cilj in dokaz zmožnosti hemodializnega zdravljenja. Iz Francije, ZDA in Japonske so poročali o bolnikih, ki so se s kronično hemodializo zdravili več kot 40 let. V januarju 2013 je tudi slovenska bolnica, stara 70 let, dočakala polnih 40 let zdravljenja s kronično hemodializo. V nedavni veliki mednarodni študiji je bilo preživetje slovenskih hemodializnih bolnikov

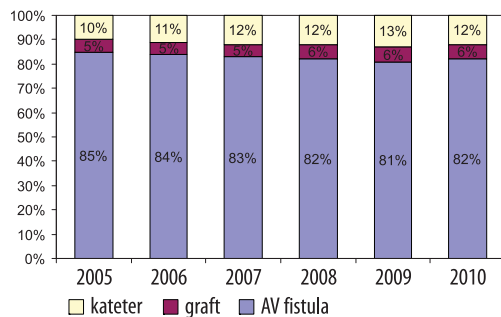


Slika 3. Odstotek bolnikov na različnih oblikah nadomestnega zdravljenja v Sloveniji od 1998–2012 (Tx – presaditev ledvice, PD – peritonealna dializa, HD – hemodializa).



Slika 4. Število (stolpci) in mediana starosti (črta) novih bolnikov na nadomestnem zdravljenju.

med najboljšimi v svetu. Letna umrljivost hemodializnih bolnikov je sicer med 9,8 % na Japonskem do > 20 % v ZDA. Ob tem je treba upoštevati, da srednja starost novih dializnih bolnikov v razvitem svetu narašča proti sedemdesetim letom (v Sloveniji 69 let v 2010). Novi dializni bolniki imajo pogosto številne spremljajoče bolezni.



Slika 5. Žilni pristopi pri bolnikih, zdravljenih s kronično hemodializo v Sloveniji (AVF – arterio-venska fistula.).

Hemodializa je temeljno nadomestno zdravljenje tako pri končni kot tudi akutni ledvični odpovedi. Tudi zdravljenje, ki je vedno na voljo, ko odpovedo druge metode nadomestnega zdravljenja (peritonealna dializa ali transplantirana ledvica).

Sodobno hemodializno zdravljenje vključuje uporabo dializatorjev z visokoprepustno sintetično membrano in ultračisto dializno raztopino. V porastu je uporaba konvektivnih hemodializnih tehnik, predvsem hemodiafiltracije, ki poleg majhnih učinkovito odstranjuje tudi srednje molekule, so pa nekatere

študije pokazale tudi boljše preživetje v primerjavi s hemodializo.

Žilni pristop za hemodializo je nujen predpogoj za izvedbo hemodialize. Za akutno hemodializo je žilni pristop hemodializni kateter, za kronično pa je najboljša nativna AV fistula. V Sloveniji ima nativno AV fistulo več kot 80 % kroničnih hemodializnih bolnikov.

Za izvedbo hemodializne procedure je potrebna antikoagulacija. Standardno uporabljamo nizkomolekularni ali nefrakcionirani heparin, pri bolnikih s tveganjem za krvavitve pa citrat.

Danes že poročajo o bolnikih, ki se s kronično hemodializo zdravijo več kot 40 let. V Sloveni-

ji smo imeli že leta 2008 16 bolnikov, ki so se s kronično hemodializo zdravili več kot 30 let.

Slovenija ima odlično mrežo dializnih centrov, ki bolnikom zagotavljajo najvišjo kakovost hemodialize in je po mnogih kazalnikih kakovosti dializnega zdravljenja v samem vrhu razvitega sveta.

V UKC Ljubljana dializnim bolnikom, ki so redno zaposleni, hodijo v šolo ali študirajo, omogočamo hemodializo ponoči. Celonočna dializa, ki traja okrog 8 ur in med katero bolnik spi, je najboljša oblika kronične hemodialize, ki omogoča najdaljše preživetje, kakovostno življenje ter polno delovno rehabilitacijo.

PRIPOROČENA LITERATURA

Buturović Ponikvar J. Nadomestno zdravljenje s hemodializo. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D et al, eds. Interna medicina. Ljubljana: Littera Picta, 2011. p. 1127–33.

Buturović-Ponikvar J, ed. Slovenian renal replacement therapy registry. Annual Report 2006. Ljubljana: Slovenian Society of Nephrology, 2008. p. 1–42. Dostopno na: <http://www.nephro-slovenia.si/images/PDF/register2006.pdf>

Buturović-Ponikvar J, ed. Slovenian renal replacement therapy registry. 2007 & 2008 Annual Reports. Ljubljana: Slovenian Society of Nephrology, 2010. p. 1–50. Dostopno na: <http://www.nephro-slovenia.si/register2007-8.pdf>.

Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, eds. Handbook of dialysis, 4th ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, 2007. p. 1–745.

Man NK, Zinkgraff J, Jungers P, eds. Long-term hemodialysis. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1995. p. 1–113.

Ponikvar R, Buturović-Ponikvar J, eds. Dializno zdravljenje. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, SPS Interna klinika, Klinični center Ljubljana, 2004. p. 1–403. Dostopno na: www.nephro-slovenia.si.

Priloga 2.

UNIVERZITETNI KLINIČNI CENTER LJUBLJANA
 KLINIČNI ODDELEK ZA NEFROLOGIJO, INTERNA KLINIKA
 ODDELEK ZA ULTRAZVOK
 Zaloška 7, 1525 Ljubljana
 Telefon: 01/ 522 32 48; 01/ 522 81 22; Telefaks: 01/ 522 29 00

PRILOGA K NAPOTNICI ZA DOPPLERSKO PREISKAVO ARTERIO-VENSKE FISTULE ZA HEMODIALIZO

Datum: _____

Ime in priimek bolnika: _____ Roj. _____

1. Klinični problem (obkroži):

- a) slab pretok med hemodializo (»cukanje«)
 b) visok venski tlak med HD
 c) težave pri zbadanju
 d) drugo _____

2. Natančen opis kliničnega problema (npr. ob krvnem pretoku 200 ml/min venski tlak med HD 200 mmHg)

3. Koliko časa je klinični problem prisoten:

4. Tip arterio-venske fistule (obkroži):

nativna	Gore-tex
podlaket	nadlaket
desno	levo

5. Pomembni posegi v zvezi z arterio-vensko fistulo (npr. st. po PTA, reanastomoze itd.)

6. Povprečni krvni pretok med hemodializo (ml/min): _____

7. Venski tlak med hemodializo (mmHg): _____

8. Razdalja med iglama za hemodializo: _____

9. Dializni turnus _____

Prosim, da se v primeru nejasnosti posvetujete z nefrologom, ki bo opravil dopplersko preiskavo arterio-venske fistule.

Zdravnik: _____



ŽILNI PRISTOP ZA HEMODIALIZO

Marko Malovrh

Kaj pomeni »žilni pristop«?

Katere oblike žilnih pristopov obstajajo?

Kaj morata osebni zdravnik in specialist internist oziroma nefrolog vedeti o žilnih pristopih?

Kaj mora o žilnih pristopih vedeti bolnik?

Kdaj se odločimo za konstrukcijo žilnega pristopa?

Kako se odločimo za posamezno obliko žilnega pristopa?

Kako spremljamo delovanje žilnih pristopov v času hemodializnega zdravljenja?

Katere so osnove fizikalnega pregleda žilnih pristopov?

Kateri so najpogostejši zapleti žilnih pristopov?

Žilni pristop omogoča dostop do krvnega obtoka, iz katerega dobimo kri za izvajanje hemodialize (HD). Dober žilni pristop mora zagotoviti zadosten pretok krvi (minimalno 200 ml/min) in biti dostopen za priključitev na sistem dializnega cevja, po katerem pride kri do umetne ledvice (dializator), kjer poteka celoten postopek dialize. Ker so bolniki življenjsko odvisni od žilnega pristopa, mora imeti ta čim daljšo življenjsko dobo in čim manj možnih zapletov.

Pomembnost žilnega pristopa za zdravljenje bolnikov s končno ledvično odpovedjo s kronično hemodializo najbolj ponazarja trditev, da je žilni pristop ahilova peta hemodializnih bolnikov.

Možne tri glavne oblike žilnega pristopa so:

- arterio-venska fistula (AV fistula)
- žilna proteza (graft) iz politetrafluoroetilena – PTFE (Goretex®) in
- centralni venski katetri: začasni in trajni, vstavljeni v jugularno ali femoralno veno.

Danes je delež bolnikov, ki začenjajo nadomestno zdravljenje s kronično HD prek centralnih venskih katetrov, še vedno prevelik. Po nekaterih podatkih v ZDA kar 68 % bolnikov začne HD s centralnim katetrom, 18 % z graftom in le 14 % prek AV fistule. V Evropi in tudi v Sloveniji so ta

razmerja bistveno boljša v prid AV fistule, sledijo centralni kateri, na zadnjem mestu pa so grafi. Glavni razlog za tako neugodno razmerje v ZDA naj bi bila pozna napotitev bolnika k nefrologu, večanje števila starejših bolnikov in sladkornih bolnikov, vključenih v kronični program HD, ter pomanjkljiva skrb za vene.

ARTERIO-VENSKA FISTULA

AV fistula je »zlati standard« žilnega pristopa za zdravljenje s hemodializo. Napravljena je anastomoza med stranjo arterije in koncem površne vene tako, da kri teče iz arterije v veno, kar omogoča velik pretok krvi, vena se razširi, njena stena pa se odebeli (arterializira) (slika 1).



Slika 1. Tipična arterio-venska fistula na levi podlakti.

Zgodnja konstrukcija AV fistule omogoča pravočasno razvijanje in v primeru, da konstrukcija ni uspešna ali se AV fistula prezgodaj zamaši, omogoča ponovno konstrukcijo. Ob zgodnji konstrukciji AV fistule se lahko tudi upočasni slabšanje funkcije ledvic in odloži začetek nadomestnega zdravljenja. Načelno imajo prednost konstrukcije AV fistule na zgornjih okončinah, in sicer najprej na podlakti, nato v komolcu in nato na nadlakti; šele na koncu pridejo na vrsto AV fistule na stegnu. Čas, ko bo AV fistula po konstrukciji primerna za zbadanje, predvidi operater, običajno »zori« 3–6 tednov.

ARTERIO-VENSKI GRAFT

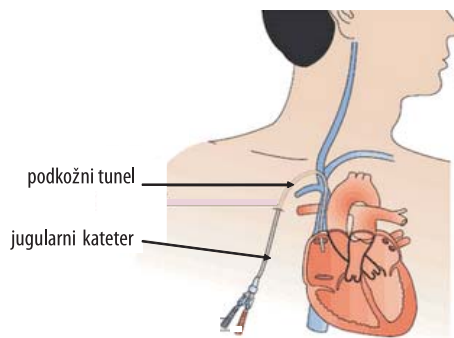
Kadar ni ustreznih nativnih ven, je arterio-venski graft (AV graft) najboljši žilni pristop. Pogoj za uspešno delovanje AV grafta je zadosten arterijski pretok, ki je odvisen od kakovostne arterije, na katero se napravi anastomoza. Običajno uporabljamo politetrafluoroetilen (PTEFE) notranjega premera 6 mm. AV graft je običajno uporaben tri tedne po konstrukciji (slika 2).

CENTRALNI VENSKI KATETRI

Centralni venski katetri (CVK) so zadnji izhod, kadar ni več možnosti za AV fistulo ali AV graft in so v teh primerih v nasprotju z začasnimi, ki se uporabljajo pri akutnih stanjih, trajni. Trajni so vstavljeni v jugularne vene in le izjemoma v subklavijsko veno (slika 3); začasni pa so lahko v jugularni ali femoralni veni, izjemoma v subklavijski veni. Uporabljajo se takoj po vstavitvi.



Slika 2. Ravno položen arterio-venski graft GoreTex® na nadlakti.



Slika 3. Tuneliziran jugularni dializni kateter v desni jugularni veni.

Zlati standard žilnega pristopa za zdravljenje s kronično hemodializo je AV fistula. Ob izčrpanih možnostih je naslednja oblika AV graft in šele kot zadnja možnost centralni venski kateter. Centralni venski katetri se uporabljajo izključno za hemodializo.

IZOBRAŽEVANJE BOLNIKA O OBLIKAH NADOMESTNEGA ZDRAVLJENJA

Vsaka kronična ledvična bolezen (KLB) lahko privede do končne ledvične odpovedi. Ta ugotovitev ni pomembna le za ustrezno vodenje bolnika v smislu zdravljenja KLB in preprečevanja zapletov, temveč tudi zato, da vključimo bolnika v poučevanje o oblikah nadomestnega zdravljenja na tisti stopnji, ko je ugotovljena kronična ledvična okvara.

Obstajajo tri oblike nadomestnega zdravljenja:

- kronična hemodializa (HD),
- trebušna ali peritonealna dializa (PD),
- presaditev ledvice.

Izbira ustrezne oblike nadomestnega zdravljenja je pomembna tudi zaradi pravočasnega načrtovanja žilnega pristopa, če se odločimo za HD, in peritonealnega katetra, če se odločimo za PD. Izobraževanje mora zajeti teoretične predstavitve, pri katerih sodelujejo nefrolog, medicinske sestre, dietetik, psiholog in socialni delavec, podprto mora biti tudi z literaturo in vizualnimi predstavitvami. Priporočljiv je tudi neposredni stik z bolniki, ki so že vključeni v eno od oblik nadomestnega zdravljenja. Po zadnjih priporo-

čilih evropskih smernic naj bi bila odločitev o obliki nadomestnega zdravljenja sprejeta pri zmanjšanju glomerulne filtracije (GF) na 25–20 ml/min. Pri bolnikih, ki so kandidati za zdravljenje s HD in imajo GF manj kot 20 ml/min, mora biti napravljen načrt za konstrukcijo žilnega pristopa vsaj šest mesecev pred predvidenim začetkom HD. Pri bolnikih, ki se odločijo za PD ali za zgodnjo (pred dializno) presaditev ledvice, konstrukcija žilnega pristopa ni smiselna. Pri tem je pomembno poudariti, da je predializna presaditev zanesljiva le, če ima bolnik živega darovalca ledvice. Če bo bolnik sicer že v pred dializnem obdobju vključen v čakalni seznam za presaditev kadavrsko ledvice, je možnost za predializno presaditev majhna, zato je v takem primeru smiselno tudi pravočasno načrtovanje pristopa za hemodializno zdravljenje.

Vsak zdravnik družinske ali splošne medicine ali specialist, ki sodeluje pri spremljanju bolnikov s kronično ledvično boleznijo, mora poznati osnovne oblike nadomestnega zdravljenja končne ledvične odpovedi do tiste mere, da lahko sodeluje v stalnem izobraževalnem procesu teh bolnikov.

ČUVANJE VEN

Povrhne vene so pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo življenjskega pomena. Čuvanje ven je potrebno pri vseh bolnikih z ugotovljeno KLB, posebno pri tistih, kjer je GF že zmanjšana, in to ne glede na pozneje izbrano obliko nadomestnega zdravljenja. Bolniki, ki jih zdravimo s HD, bodo s trajanjem zdravljenja predvidoma potrebovali nove žilne pristope. Pri bolnikih, zdravljenih s PD, lahko ta metoda postane neučinkovita in je bolnika treba prevesti na HD. Tudi presajena ledvica lahko sčasoma preneha delovati in potrebno je nadomestno zdravljenje s HD. Osnovni principi skrbi za vene so:

- na zgornjih okončinah ni dovoljeno zbadati ven od zapestij navzgor;
- če je zbadanje nujno, naj bi se opravilo na dominantni okončini oz. je treba mesta zbadanj spreminjati, ker to zmanjša možnost tromboze vene;

- običajni centralni venski katetri za zdravljenje se ne smejo uvajati preko ven v komolcu, temveč preko jugularne vene in le izjemoma, kadar drugače ni mogoče, prek subklavijske vene;
- če bolnik potrebuje koncentrirane hiperosmolarne raztopine, ki bi lahko poškodovale žilno steno, je priporočljiva uporaba femoralnih ven.

Ker je zdravstveno osebje velikokrat težko prepričati, da bi se držali teh priporočil, so potrebni tudi izobraževalni programi za osebje in bolnike (slika 4).



Slika 4. S posebno kartico ledvični bolnik zdravstveno osebje pred morebitnim jemanjem krvi ali intravensko aplikacijo zdravila opozori na čuvanje žil.

Bolniki s slabše razvitimi venami lahko izvajajo tudi trening za povečanje ven. Bolnik si z zažemom nadlahti (»Eschmarkom«) v obdobju 15 minut za 2–3 minute povzroča vensko kongestijo in to ponavlja tri- do štirikrat na dan.

Že v zgodnji fazi KLB je treba klinično oceniti povrhne vene na zgornjih okončinah. Če so te dobro razvite, je treba bolnika poučiti, da ne sme dovoliti zbadanja teh ven za jemanje vzorcev krvi ali dajanje parenteralne terapije. Pri slabše razvitih venah naj bolnik začne z vajami za krepitev ven.

KLINIČNI PREGLED ZGORNJIH OKONČIN PRED KONSTRUKCIJO FISTULE

Klinični pregled je osnova vseh nadaljnjih ukrepov pred odločitvijo o obliki žilnega pristopa. Obvladati bi ga moral vsak nefrolog, ki spremlja bolnike s KLB.

Anamneza

Na prvem mestu je anamneza o preteklih boleznih, ki bi lahko povzročile okvaro žil (sladkorna bolezen, pogoste hospitalizacije, intenzivno zdravljenje ipd.) in o razvadah (kajenje). Na odločitev o mestu konstrukcije AV fistule vplivata starost bolnika in podatek o dolgotrajni sladkorni bolezni. Oboji imajo aterosklerotično spremenjene arterije s sočasno pospešeno kalcifikacijo žilne stene, ki je intenzivnejša v distalnih arterijah zgornjih okončin. Ker je pričakovana življenjska doba teh bolnikov krajša in s tem tudi krajše pričakovano obdobje zdravljenja s HD, se pri takih bolnikih odločamo za konstrukcijo AV fistule višje, običajno v komolcu. Drugačen pristop je pri mlajših bolnikih, kjer moramo načrtovati konstrukcije čim bolj periferno, ker bodo predvidoma potrebovali več AV fistul.

Pomemben anamnestični podatek je tudi podatek o predhodnih centralnih ali perifernih venskih katetrih, ker lahko po pogosti uporabi teh pričakujemo tromboze ven, vnetno spremenjene žilne stene in zožitve ali celo zapore centralnih ven.

Dodatno lahko iz podatkov o prebolelem srčnem infarktu, koronarnih obvodih in ob prisotnosti periferne žilne bolezni sklepamo, da so periferne žile slabe kakovosti tudi na zgornjih okončinah.

Fizikalni pregled

Pri fizikalnem pregledu iščemo morebitne otekle, kolateralne žile, brazgotine po poškodbah ali operacijah, kožne spremembe, znake za ishemično okvaro.

Pregled ven. Vene pregledujemo vedno s tipanjem ob istočasni uporabi merilca krvnega tlaka (metoda »Riva-Roccia«, napolnjenega do 40–50 mmHg, s čimer povzročimo vensko kongestijo. Na ta način je mogoče klinično oceniti potek ven, raztegljivost in stisljivost ven. Teh znakov ni, če je vena trombozirana ali če ima močno strukturno spremenjeno steno.

Pregled arterij. Arterije pregledujemo s tipanjem, pri tem ocenjujemo kakovost pulza, ki je normalen, oslavljen ali odsoten. Pregledamo brahialno, radialno in ulnarne arterije. Pulz brahial-

ne arterije tipljemo v komolčni kotanji, pulz radialne arterije okoli 2 cm nad stiloidnim izrastkom radiusa in ulnarne arterije 2 cm nad stiloidnim izrastkom ulne.

Allenov test je zelo subjektivna ocena prekrvavitve roke. Izvedemo ga s pritiskom na radialno oz. ulnarne arterije in opazujemo čas, ko se pojavi kapilarna polnitev, ki je normalno do 5 sekund. Zaradi prevelike subjektivnosti je uporabnost tega testa majhna.

Za odločitev o mestu AV fistule med obema zgornjima okončinama se lahko uporabi AAI (angl.: arm/arm index), kjer delimo vrednost sistoličnega krvnega tlaka na okončini, kjer načrtujemo AV fistulo, z vrednostjo sistoličnega tlaka na drugi nasprotni strani. Razlika v korist okončine, ki smo jo izbrali za konstrukcijo AV fistule, mora biti v primerjavi z nasprotno okončino manj kot 20 mmHg.

Klinična ocena žil je osnovna preiskovalna metoda pred operativno konstrukcijo AV fistule ali grafta in mora biti opravljena že pred napotitvijo na druge preiskave.

NEINVAZIVNO OCENJEVANJE ŽIL PRED KONSTRUKCIJO AV FISTULE

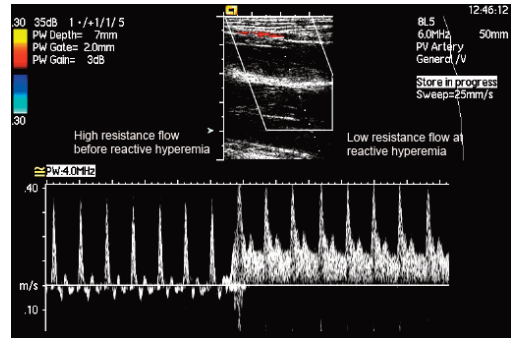
V svetu in tudi v Sloveniji narašča število starejših bolnikov, bolnikov s sladkorno boleznijo in tistih z drugimi spremljajočimi boleznimi, ki imajo hkrati končno ledvično odpoved. Večina teh bolnikov ima zaradi napredovale ateroskleroze močno spremenjene arterije na zgornjih okončinah. Pri večini od njih so tudi vene zaradi dolgotrajnih zdravljenj in nezadostnega čuvanja okvarjene in je zato zelo težko napraviti AV fistulo. Pogosto klinična ocena ne zadostuje in je treba opraviti dodatne preiskave.

Dvojni ultrazvok

Dvojni ultrazvok (dupleks sonografija) je preiskava, ki je na prvem mestu. Je neinvazivna, varna, hitro dosegljiva in poceni preiskovalna metoda. S to metodo ocenjujemo morfološke in funkcionalne lastnosti žil.

Za oceno arterij ima dvojni ultrazvok 90 % občutljivost in 99 % specifičnost. Glede na rezultate teh preiskav lahko z veliko natančnostjo izberemo mesto konstrukcije AV fistule, kjer bo največja verjetnost, da bo delovala in ustrezno dozorela. Notranji premer arterije je po podatkih iz literature različen, vendar naj ne bi bil manjši od 1,5 mm pri odraslih ljudeh. Največkrat navedene sprejemljive vrednosti premera so 2 mm. Ocena premera s to metodo je lahko nezanesljiva, ker se ta ob spazmu lažno zmanjša. Preiskavo moramo zato opraviti v toplem prostoru. Preiskavo arterij začnemo na zgornjem delu nadlakti, kjer spremljamo brahialno arterijo do komolčne kotanje, nato pa pregledamo še ulnarno in radialno arterijo. Poleg premera ocenjujemo videz površine na notranji strani žile. Če konture niso ravne, nam to govori, da gre za aterosklerotične plake. Če je odbojnost povečana, gre za napredovalo aterosklerozo s kalcinacijami.

Po konstrukciji AV fistule se močno poveča pretok skozi polnilno arterijo, ker se po anastomozi z veno za to arterijo močno zmanjša periferni upor. Od tega pretoka je odvisno takojšnje delovanje AV fistule in tudi poznejše dozorevanje do uporabnosti. Po konstrukciji torej pride do funkcionalnih sprememb v polnilni arteriji. Ocena teh funkcionalnih značilnosti je zelo pomembna za določitev mesta konstrukcije fistule. Doplerski signal nad normalno arterijo je visokorezistentne oblike (angl.: high resistance flow), ker teče kri proti velikemu uporu, ki je na periferiji. Po konstrukciji se zaradi zmanjšane upor tok v arteriji normalno spremeni in dobi obliko nizkorezistentnega pretoka (angl.: low resistance flow). Za oceno, kakšen bo odgovor arterije na zmanjšanje perifernega upora po konstrukciji AV fistule, uporabljamo doplerske meritve rezistenčnega indeksa (RI) ob stisnjeni pesti za 2 minuti in po sprostitvi pesti, s čimer povzročimo reaktivno hiperemijo (RH) in za krajši čas zmanjšamo periferni upor ter simuliramo stanje po konstruirani AV fistuli. Kritična vrednost, kjer je uspeh konstrukcije vprašljiv, je RI ob RH > 0,7 (slika 5).



Slika 5. Test spremembe pretoka skozi arterijo ob reaktivni hiperemiji.

Dvojni ultrazvok je zelo uporabna metoda tudi za morfološko in funkcionalno oceno ven. Mnogokrat vene niso klinično zaznavne, ker ležijo pregloboko, posebno pri debelih ljudeh. V naši raziskavi smo zaznali vene s kliničnim pregledom le pri 46,5 % bolnikih, z dvojnimi ultrazvokom pa pri 77,4 % tistih, kjer klinično tega ni bilo mogoče določiti. Prikaz ven s kontrastom (flebografija) resda omogoča, da vene prikažemo, ne dobimo pa podatkov o njihovih funkcionalnih lastnostih. Te je mogoče zelo natančno opredeliti z dvojnimi ultrazvokom. Poleg ocene premera vene, ki naj bi bil po podatkih iz literature najmanj 1,6–2 mm, je pomembno, za koliko se ta premer lahko poveča po konstrukciji AV-fistule (raztegljivost vene). To ocenjujemo s postavitvijo manšete merilca tlaka na zgornji del nadlakti in izvedbo pritiska 40–50 mmHg. Po 2 minutah mora biti povečanje premera vene vsaj 15 %. Poleg tega ocenjujemo tudi obliko doplerskega venskega signala, ki je v bližini velikih arterij pulzaten. Orientacijsko lahko z oceno respiratorne polnitve vene ocenimo tudi prehodnost skozi centralne vene (vena subklavija). Ob globokem vdihu se namreč pretok skozi veno poveča, in če povečanja ni, lahko sklepamo, da gre za stenozo v tem predelu, zato je potrebna dodatna diagnostika.

Na osnovi rezultatov arterijskih in venskih meritev določimo mesto konstrukcije, kjer je glede na kriterije največja verjetnost, da bo fistula delovala. Ker je pretok v arteriji odvisen tudi od premera, lahko kljub slabšim funkcionalnim last-

nostim arterij napravimo fistulo na mestu z večjim premerom žile (komolčna kotanja).

Ko so rezultati kritični ali mejni, se pri posameznem bolniku lahko odločimo napraviti fistulo z dodatnimi ukrepi. Uporabimo lahko infuzijo nadomestkov plazme, s čimer v kratkem času povečamo arterijski pretok, ki je najpogosteje dodatno zmanjšan zaradi arterijskega spazma. Nadomestki plazme imajo tudi antitrombogeni učinek, ker zmanjša aktivacijo trombocitov. V naši raziskavi skupine bolnikov s kritičnimi lastnostmi arterij smo dokazali, da je v skupini, ki je dobivala infuzijo, začelo delovati 86,4 % AV-fistul, v drugi skupini pa le 27,3 %.

Flebografija

V posameznih primerih, ko niti klinični pregled niti dvojni ultrazvok ne zadostujeta, moramo opraviti še flebografijo. Flebografija je vprašljiva predvsem pri bolnikih, ki še niso na dializi, ker uporaba kontrastnega sredstva lahko poslabša ledvično delovanje. S flebografijo dobimo največ informacij o stanju centralnih ven (stenoza, okluzija).

Magnentnoresonančna angiografija s kontrastom

Magnentnoresonančna angiografija s kontrastom (angl.: contrast enhanced MRA - CE MRA) je vse bolj uporabljana metoda za oceno žil pred konstrukcijo AV fistule. Omejujeta jo predvsem manjša dostopnost preiskave in toksičnost doslej uporabljenega kontrastnega sredstva – gadolinija, ki pa ga postopoma zamenjujejo novejša kontrastna sredstva, ki so vedno bolj v uporabi.

Vsak bolnik mora imeti pred konstrukcijo opravljen pregled žil na zgornjih okončinah z ultrazvokom. Na osnovi tega pregleda naj se kirurg odloči za vrsto in lokacijo žilnega pristopa.

ČAS KONSTRUKCIJE ŽILNEGA PRISTOPA

Mnenja o tem, kdaj naj bi bolniku, ki se je odločil za HD kot obliko nadomestnega zdravljenja,

napravili AV fistulo, so še vedno različna. V ZDA, kjer so bolniki dokaj pozno napoteni k nefrologu, začne večina bolnikov s HD prek centralnega katetra ali z graftom. Po njihovih priporočilih DOQI naj bi AV fistulo konstruirali pri očistku kreatinina pod 25 ml/min. Rezultati naše raziskave kažejo, da je smiselna konstrukcija AV fistule pri kreatininu med 400 in 500 $\mu\text{mol/l}$, ko predvidevamo, da bo minilo vsaj šest mesecev do začetka zdravljenja s HD. To obdobje nam zagotavlja, da se AV fistula dovolj razvije in zagotavlja potreben pretok, fistulna vena se dovolj zadebeli (arterializira), kar omogoča varno zbadanje. Če konstrukcija AV fistule ni uspešna, je še dovolj časa za novo. Poleg teh prednosti smo ugotavljali tudi ugoden vpliv AV fistule na upočasnitev slabšanja ledvičnega delovanja. Bolniki z AV fistulo so začeli HD 6–24 mesecev pozneje kot bolniki, ki AV fistule niso imeli.

Konstrukcija AV fistule ali AV grafta mora biti napravljena dovolj zgodaj, da se lahko AV fistula ali graft razvija in sta uporabna za zbadanje z dializnimi iglami. Želimo si, da bi čim več bolnikov začelo hemodializno zdravljenje z AV fistulo ali graftom in da bi bili centralni katetri le izhod v sili.

Delovanje AV fistule in grafta je treba zaradi možnih zapletov redno spremljati tudi med hemodializnim zdravljenjem. S pravočasnim odkrivanjem zapletov lahko dovolj hitro ukrepamo in na ta način preprečimo končno odpoved delovanja AV fistule in grafta. Kot na vseh področjih medicine je tudi pri pregledovanju žilnih pristopov za hemodializo na prvem mestu fizikalni pregled in šele na osnovi tega pregleda lahko uporabimo invazivnejše, težje dostopne in dražje metode za preiskavo žilnega pristopa.

FIZIKALNI PREGLED AV FISTULE IN GRAFTA

Osnovna preiskava žilnih pristopov je fizikalni pregled, ki je lahko izvedljiv, zagotavlja visoko povednost in ni povezan s posebnimi stroški, se ga pa enostavno in hitro naučimo. V literaturi je

opisanih več raziskav, v katerih so primerjali ugotovitev zožitve v predelu AV fistule s fizikalnim pregledom in s fistulografijo, ki je invazivna metoda. Ugotovili so zelo dobro povezanost med obema metodama (79,6–98,4 %). Ko so primerjali povezavo rezultatov fizikalnega pregleda nefrologov, ki niso bili dodatno izobraženi, z rezultati izurjenih nefrologov ter oboje primerjali z rezultati fistulografije, so ugotovili bistveno večjo povednost fizikalnega pregleda izurjenih nefrologov v primerjavi z nefrologi brez dodatnega usposabljanja.

Hitri pregled žilnega pristopa mora biti opravljen pred vsako hemodializo. Bolnika je treba vprašati o vseh spremembah, ki so se po zadnji hemodializi pojavile v predelu AV fistule ali grafta:

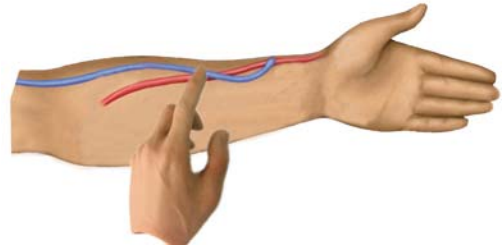
- krvavitev,
- otekanje,
- modrice,
- rdečina,
- rosenje,
- bolečina in
- spremembe v kakovosti brnenja ali pulza.

Pomembna je ocena kože v predelu AV fistule. Koža mora biti čista, brez odrgnin ali drugih površinski poškodb. Pomembna je tudi temperatura predela nad fistulo, ki je običajno sicer nekoliko višja zaradi velikega pretoka krvi. Oceniti moramo videz prstov in njihovo temperaturo. Bledica, cianoza in mrzli prsti govorijo o premajhni prekrvitvi zaradi kradeža krvi ob prevelikem pretoku skozi fistulo. Vedno pa je treba spremembe na fistulni roki primerjati z videzom druge roke. Bolečina, odrevenelost in otekanje so lahko odraz premajhne prekrvitve, motnje v odtoku ali poškodbe inervacije.

Za fizikalni pregled AV fistule in grafta so pomembni trije osnovni znaki: pulz, brnenje in šum.

Pulz

Pulza pri dobro delujoči AV fistuli ali graftu ni ali je le slabo tipen, AV-fistula ali graft sta stisljiva. Pulz se ojača pri motnji v odtoku, npr. pri stenozi, in je proporcionalen stopnji stenoze (slika 6).



Slika 6. Tipanje pulza s konico prsta. Normalno je pulz nad fistulo šibek ali ga ni, fistulna vena je mehka in stisljiva.

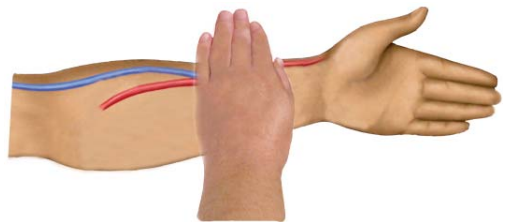
Brnenje

Brnenje (angl.: thrill) je znak, ko tipljemo vibracije, ki nastanejo zaradi velikega pretoka krvi, in je lahko prisotno nad celotnim potekom fistulne vene oz. grafta ali je lokalizirno. Normalno tipljemo sistolično in diastolično komponento. Lokalizirana oblika je odraz turbulentnega toka, ki je posledica stenoze. Za spremljanje brnenja uporabljamo vse prste ali celo dlan (slika 7).

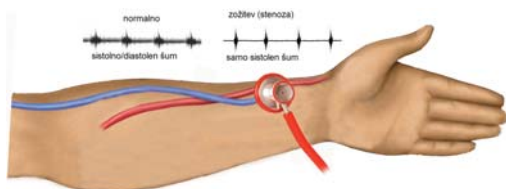
Šum

Šum je slušni znak brnenja in za spremljanje potrebujemo stetoskop. Normalno je v celotnem poteku AV fistule ali grafta slišen sistolo-diastoličen šum, ki ima nizko frekvenco. V primeru stenoze postane šum visokofrekvenčen, izgubi diastolično komponento in oslabi na mestih višje od stenoze ali se pojavi celo turbulenca (slika 8).

Poleg uporabe opisanih znakov pa lahko dodatno diagnostiko opravimo še z dvigom okončine, kar omogoča ocenjevanje odtoka iz fistule, in z



Slika 7. Tipanje brnenja z dlanjo. Normalno je brnenje nežno in v celotnem poteku fistulne vene, prisotni sta sistolična in diastolična komponenta.



Slika 8. Poslušanje šuma, ki je najbolj slišen nad anastomozo. Normalno je nizkofrekvenčen s sistolično in diastolično komponento, pri stenozi pa je visokofrekvenčen samo s sistolično komponento.

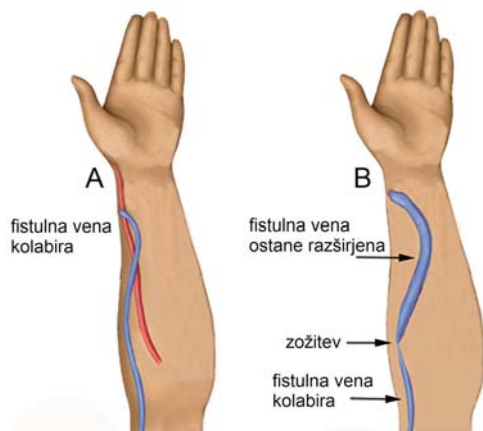
ocenjevanjem ojačitve pulza, ki omogoča oceno dotoka v fistulo.

Dvig zgornje okončine

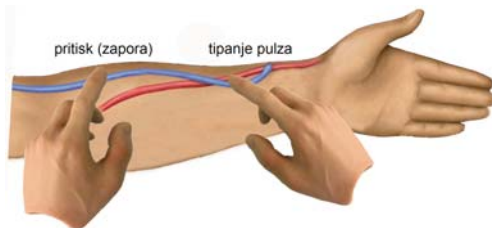
Ob dvigu zgornje okončine se AV fistula, ki je zaradi učinka težnosti po navadi napeta, sprazni in vena ohlapne. V primeru motnje v odtoku pa ostane napeta do nivoja motnje v odtoku, proksimalno na okončini za zožitev pa se sprazni (slika 9).

Ojačitev pulza

Fistulna vena je pri dobro delujoči AV fistuli stisljiva in pulza ni tipati. Pri pritisku proksimalno od anastomoze se pulz okrepi. Okrepitev pulza je neposredno sorazmerna z dotokom v fistulo (slika 10). Oba testa lahko izvedemo zelo hitro, vendar preden je bolnik priključen na HD.



Slika 9. Pregled fistule z dvigom roke. A – ob normalnem pretoku fistula kolabira. B – pri stenozi na mestu pred stenozo ostane razširjena, za mestom stenoze kolabira.



Slika 10. Ojačitev pulza. Pri prekinitvi toka krvi na nekem mestu se pulz med tem mestom in anastomozo ojača.

Fizikalni pregled AV fistule in grafta je hitro izvedljiv in visoko poveden. Potreben je pred vsako hemodializo in vedno ob motnjah v delovanju. Kot orodje uporabljamo tri osnovne znake: tipanje pulza in brnenje ter poslušanje šuma. Z dvigom okončine z AV fistulo in spremljanjem stopnje okrepitve pulza lahko v zelo kratkem času izključimo motnjo v odtoku iz oz. v dotoku krvi v AV fistule.

NAJPOGOSTEJŠI PROBLEMI V DELOVANJU AV FISTULE IN AV GRAFTA TER NJHOVO ODKRIVANJE S FIZIKALNIM PREGLEDOM

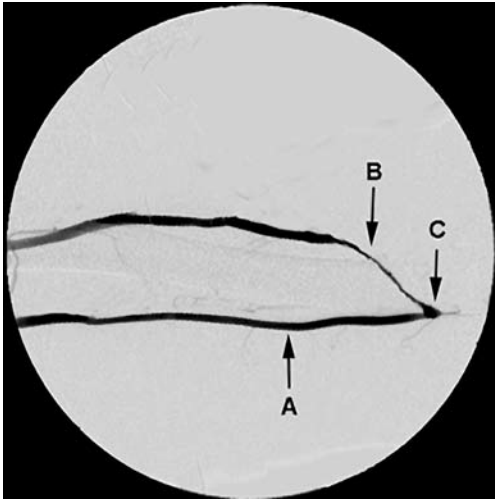
Motnja v delovanju AV fistule ali AV grafta lahko nastane v vseh delih krvnega obtoka.

Zgodnje motnje v delovanju AV fistule

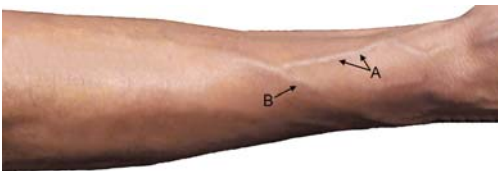
V to skupino spadajo fistule, ki se v treh mesecih po konstrukciji ne razvijejo do te mere, da bi zagotavljale minimalni pretok krvi za hemodializo 250–300 ml/min. Najpogostejša vzroka sta stenoza tik za anastomozo (juksta-anastomotična stenoza), zaradi česar je premajhen dotok krvi in akcesorne veje fistulne vene, prek katerih se izgublja pomembna količina pretoka, potrebnega za fistulno veno (slika 11 in slika 12).

Stenoza tik nad anastomozo

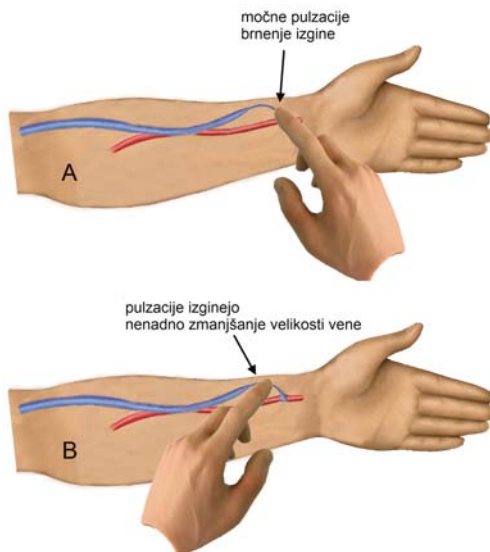
Ugotovimo jo s fizikalnim pregledom. Nad samo anastomozo je tipen zelo močan pulz, brnenje pa je sistolično, manjka diastolična komponenta. Pulz in brnenje pa izgineta na mestu stenoze in proksimalno od nje (slika 13).



Slika 11. Angiogram juksta-anastomotične stenoze. A – radialna arterija, B – stenotični segment fistulne vene, C – anastomoza.



Slika 12. Klinični videz akcesorne vene. A – radiocefalična AV fistula, B – akcesorna vena.



Slika 13. Fizikalni pregled jukstaanastomotične stenoze. A – pregled anastomoze, B – pregled stenotičnega dela.

Akcesorne veje fistulne vene

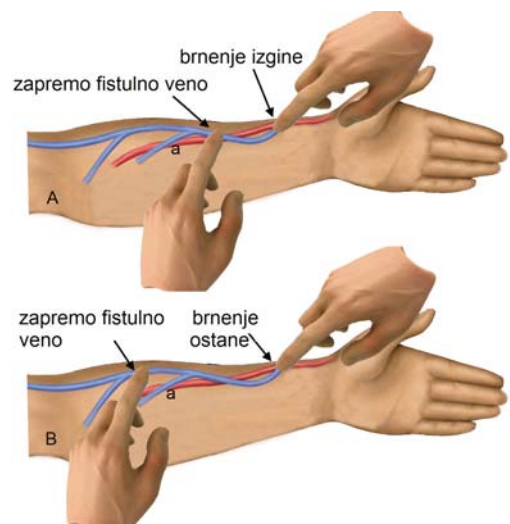
Te veje so pomembne zato, ker vsaka veja preusmeri določen del toka krvi iz glavne vene. S fizikalnim pregledom lahko ugotovimo hemodinamsko pomembnost teh ven s pritiskom na glavno fistulno veno pred odcepom akcesorne vene in nad njim. Če je ta nepomembna, bo brnenje nad glavno veno skoraj izginilo, v nasprotnem primeru pa bo skoraj v celoti ohranjeno in nad akcesorno vejo celo okrepljeno (slika 14).

Pozne motnje v delovanju AV-fistule

Pozne motnje v delovanju AV-fistule so:

- zožitev arterije,
- zožitev vene,
- tromboza,
- ishemija,
- anevrizma in psevdanevrizma,
- infekcija.

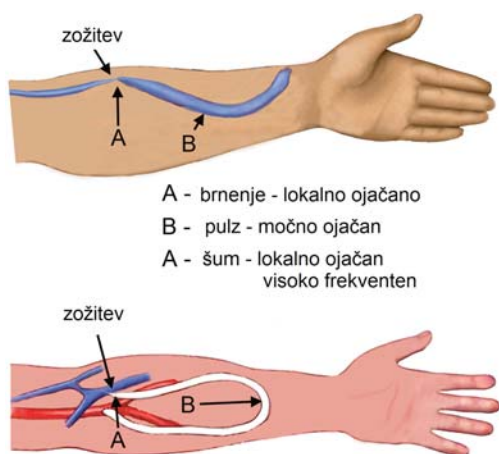
Zožitev arterije. Je najpogostejše posledica sprememb v arterijski steni, največkrat kot zaplet sladkorne bolezni. Arterija je neelastična in se ne more razširiti, kar je omejitev za povečanje pretoka, ki se običajno zgodi pri AV fistuli in grafu. Klinično to ugotavljamo z oslavitvijo okrepitve pulza po stisnjenju proksimalno od ana-



Slika 14. Fizikalni pregled akcesorne vene. A – zapora vene distalno od akcesorne vene, B – zapora vene proksimalno od akcesorne vene.

stomoze, ki je posledica premajhnega dotoka iz polnilne arterije.

Zožitev fistulne vene ali venske anastomoze AV grafta. Povzroči hemodinamske spremembe v žilnem pristopu. S palpacijo lahko ugotovimo močno brnenje tik nad zožitvijo, ki ob močnejši zožitvi ohrani samo sistolično komponento, za zožitvijo pa se pojavi turbulenca, ki jo tudi lahko tipamo. Pred zožitvijo pa je ojačan pulz (slika 15).



Slika 15. Fizikalni pregled AV fistule in grafta s hudo vensko stenozo.

Pomagamo si lahko tudi s poslušanjem s stetoskopom, ko je slišen visokofrekvenčni sistoličen šum nad zožitvijo, za tem mestom pa turbulentni nizkofrekvenčni šum.

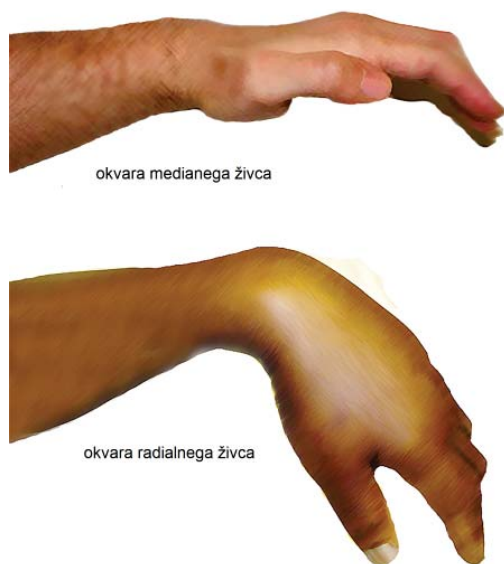
Tromboza. Je popolna zamašitev AV fistule ali grafta. Nastane zaradi zmanjšanja pretoka skozi veno ali AV graft. Lahko je posledica zmanjšane dotoka, ki je posledica zožitve arterije ali vene, padca krvnega tlaka in hude izsušitve. Lahko nastane tudi zaradi motenj v strjevanju krvi. Ob pregledu je fistulna vena ali AV graft otrdel, ni slišati šuma ali tipati brnenja in ni tipati pulza. Običajno je predel v poteku vene tudi pordel zaradi reaktivnega vnetja vene.

Ishemija oziroma premajhna prekrvitev delov okončine distalno od anastomoze.

Ishemična monomelična nevropatija. To je okvara, ki nastopi takoj po kirurškem posegu

konstrukcije AV fistule in je posledica ishemije živca ali celo infarkta živca. Kaže se z močno oslabelostjo prizadete roke, mravljinčenjem in hudimi bolečinami. Pri fizikalnem pregledu najdemo oslabelost distalnih mišic, senzibilitetne izpade, ob tem pa toplo roko in normalne periferne pulze (slika 16).

Sindrom kradeža. Posledica preslabe prekrvitve distalno od anastomoze, ker se preveč pretočka iz polnilne arterije preusmeri v fistulno veno, je sindrom kradeža. Bolniki navajajo bledico ali



Slika 16. Tipični videz drže roke zaradi ishemične monomelične nevropatije.

celo cianozo prstov. Prsti in dlani so hladne, pojavijo se bolečine v tem predelu, ki se med dializo ojačajo, navajajo tudi odrevenelost in oslajeno gibljivost. S fizikalnim pregledom najdemo poleg znakov, ki jih navajajo bolniki, zmanjšano občutljivost, odsotnost pulzov in ob dalj časa trajajoči ishemiji tudi ulceracije in gangrenozne spremembe (slika 17). Pri tem pregledu moramo vedno opraviti tudi primerjavo z nasprotno okončino.

Anevrizma in psevdonevrizma. Anevrizma je sprememba, ki nastane na AV fistuli zaradi oslavitve žilne stene ob punktiranju na istem mestu in velikega tlaka v veni (slika 18).



Slika 17. Suha gangrena na konici prsta zaradi sindroma kradeža.



Slika 19. Psevdoanevrizma AV fistule.

Psevdoanevrizma pa po navadi nastane na AV graftu, kjer zaradi punktiranja z dializnimi iglami na istem mestu nastanejo defekti v steni AV grafta in kri zaradi velikega tlaka odteka v okolno tkivo ter oblikuje anevrizmi podobno formacijo z velikim pretokom, vendar brez okolne stene (slika 19).

S trajanjem se lahko obe spremembi povečujeta in zato je treba spremljati velikost z merjenjem premera ob vsaki hemodializi. Oceniti moramo morebitne spremembe na koži v tem predelu, kot so ulceracije ali celo krvavitve. Istočasna stenoza višje od anevrizme pospeši njen nastanek in zato napravimo pregled na stenozo z elevacijo okončine, ko ostane anevrizmatski del pred zožitvijo napet in celo pulzirajoč, proksimalneje od stenoze pa se sprazni (slika 9).

Infekcije. Infekcije se pri AV fistuli in pri AV graftu nekoliko razlikujejo. Infekcija AV fistule se kaže kot celulitis ob žili z lokalizirano rdečino, oteklino in bolečnostjo ter je pogosto povezana

z anevrizmo, hematomo ob fistulni veni, lahko se razvije v absces, najpogosteje po punkciji z dializno iglo, kjer je še gnojna sekrecija in fluktuacija.

Infekcija AV grafta je lahko povrhnja ali globoka. Povrhnja infekcija ne zajame samega AV grafta, je površinska, pojavijo se lahko manjše pustule, ni fluktuacije in minimalna bolečnost (slika 20).

Globoka infekcija se kaže z rdečino, oteklino, bolečnostjo in celo gnojnim iztekanjem in sega do AV grafta ter po koži tudi zunaj območja AV grafta (slika 21).



Slika 18. Anevrizmi na fistulni veni.



Slika 20. Povrhnja infekcija z majhnimi pustulami (puščici).



Slika 21. Globoka infekcija z oteklino, rdečino in pustulami (puščici).

Vnetje (inflamacija) pa ni infekcija, ampak vnetna reakcija kože takoj po vstavitvi AV grafta in se kaže z bledo rdečino v celotnem poteku AV grafta, skoraj brez oteklina, brez fluktuacijo in le z minimalno bolečnostjo (slika 22).

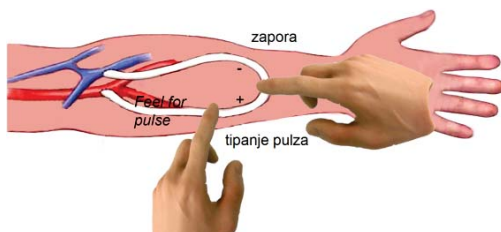
Določitev smeri toka krvi in recirkulacije

Fizikalni pregled je zelo uporaben in poveden tudi pri določanju smeri toka krvi pri »loop« AV graftu na podlakti ali stegnu, kjer včasih ne vemo, kateri del je dovodni in kateri odvodni, kar je pomembno za preprečitev recirkulacije. S stisnjenjem AV grafta in tipanjem pulza pred zaporo in za njo bomo ugotovili, kateri krak dovaja in kateri odvaja kri (slika 23).

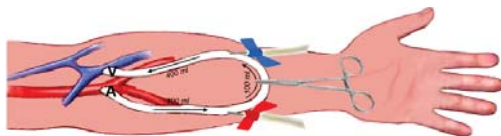
Fizikalni pregled mogoča tudi oceno, ali gre za recirkulacijo ali ne. Za ta pregled mora biti bolnik priključen na hemodializo in spremljamo vrednosti arterijskega in venskega tlaka na mo-



Slika 22. Kožna rdečina v poteku arterio-venskega grafta.



Slika 23. Določitev toka krvi pri »loop« AV graftu.



Slika 24. Testiranje na recirkulacijo AV grafta.

nitorju. Na veno ali AV graft pritisnemo med arterijsko in vensko iglo (slika 24).

Če ni recirkulacije, se arterijski sicer negativni tlak in venski sicer pozitivni tlak ne spreminjata. Če je prisotna recirkulacija zaradi premajhnega dotoka (zožitev arterije), se arterijski tlak zmanjša oziroma postane bolj negativen, ker je nižji dotok krvi iz venskega dela, venski tlak pa se skoraj ne spremeni.

Pri recirkulaciji zaradi motenega venskega odтока (venska zožitev višje) pa se močno poveča venski tlak, arterijski tlak pa se le malo zmanjša, ker ni venskega dotoka.

Ta preiskava je uporabna tudi v primeru, da sta obe igli zamenjani, ni pa uporabna, če sta igli preblizu skupaj, kar je tudi lahko vzrok za recirkulacijo.

S fizikalnim pregledom lahko z zelo veliko verjetnostjo ugotovimo večino zapletov pri AV fistuli in AV graftu. Potrebno je redno spremljanje videza in delovanja žilnih pristopov, kar omogoči pravočasno ukrepanje in s tem podaljšano preživetje AV fistule in AV grafta.

Za vzdrževanje kakovosti zdravja in življenja bolnikov s končno ledvično odpovedjo in na nadomestnem zdravljenju s hemodializo je ustrezen

žilni pristop ključnega pomena. To je po zdaj veljavnih spoznanjih AV fistula, ki mora zagotavljati zadosten pretok krvi in biti dostopna za zbadanje z dializnimi iglami. Poleg nekaterih skupnih navodil v zvezi z AV fistulami je zelo pomemben individualni pristop k posameznemu bolniku. Pomembna je zgodnja opredelitev za obliko nadomestnega zdravljenja ter zgodnje načrtovanje AV fistule predvsem na osnovi klini-

čnega pregleda in neinvazivnih preiskav ter tudi dovolj zgodnja konstrukcija AV fistule.

Fizikalni pregled AV fistule ali AV grafta je zelo enostavna metoda, dosegljiva v vsakem času, je poceni in zelo povedna. Šele na osnovi fizikalnega pregleda je smiselno uporabiti dodatne in invazivnejše ter dražje preiskave, s katerimi potrdimo klinično postavljen sum in tudi terapevtsko ukrepamo.

Zahvala avtorja: nekatere slike so uporabljene in adaptirane z dovoljenjem G. Beartharda, ZDA, za kar se mu zahvaljujem.

PRIPOROČENA LITERATURA

Asif A, Agarwal AK, Yevzlin AS, Wu S, Bearthard G, eds. *Interventional nephrology*. NewYork: McGrawHill, 2012.

Bakran A, Mickley V, Passlick-Deetjen J eds. *Management of the renal patient: clinical algorithms on vascular access for haemodialysis*. Lengerich: Pabst Science Publishers, 2003.

Coentrão L, Faria B, Pestana M. Physical examination of dysfunctional arteriovenous fistulae by non-interventionalists: a skill worth teaching. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:1993–6.

Konner K, Nonnast-Daniel B, Ritz E. The arteriovenous fistula. *J Am Soc Nephrol* 2003;15:1669–80.

Malovrh M. Approach to patients with end-stage renal disease who need arteriovenous fistula. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 Suppl 5: v50–2.

Malovrh M. Native arteriovenous fistula: preoperative evaluation. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1218–25.

Malovrh M. Strategy for the maximal use of native arteriovenous fistulae for hemodialysis. *Scientific World Journal* 2006; 6: 808–15.

Malovrh M. The role of sonography in the planning of arteriovenous fistulas for hemodialysis. *Semin Dial* 2003; 16: 299–303.

Malovrh M. Update on pre-operative assessment. In: Tordoir J, ed. *Vascular access*. Turin: Edizioni Minerva Medica, 2009. p. 15–20.

Premru V. Preservation of veins in predialysis patients and early referral. *Blood Purif* 2002; 20: 2.



NADOMESTNO ZDRAVLJENJE S PERITONEALNO DIALIZO

Andrej Guček, Jelka Lindič, Jernej Pajek

Kakšna je razširjenost peritonealne dialize v svetu in pri nas?

Kaj je dializna polprepustna membrana pri peritonealni dializi in kako je sestavljena?

S katerimi procesi se odvija peritonealni transport odpadnih snovi in odvečne tekočine?

Kaj potrebujemo za izvajanje peritonealne dialize?

Kakšna je sestava dializnih raztopin in kakšne so razlike med standardnimi in novejšimi, bolj biokompatibilnimi raztopinami?

Kakšne vrste peritonealne dialize poznamo? Kaj je CAPD, APD?

Kakšne so prednosti in slabosti peritonealne dialize?

Kako ocenimo dializiranost bolnika na peritonealni dializi?

Kako predpišemo peritonealno dializo?

Kronična peritonealna dializa (PD) je že dolgo poznana oblika nadomestnega zdravljenja končne odpovedi ledvic (KOL). Leta 1976 so uvedli kontinuirano ambulantno peritonealno dializo (CAPD), ki je s svojo enostavnostjo, stalnostjo in udobnostjo precej pripomogla k ponovni oživitvi PD. Zaradi izjemne učinkovitosti zadnja leta vse pogostejše uporabljamo PD z aparatom – avtomatizirana PD (APD). Konec decembra leta 2013 je bilo v Sloveniji zdravljenih s peritonealno dializo 4,3 % bolnikov na nadomestnem zdravljenju. Odstotek bolnikov na PD je sicer po različnih deželah različen (slika 1) in znaša v povprečju 11 %. Na razširjenost metode vpliva veliko različnih dejavnikov, od zdravstvenih do ekonomskih in nenavadnih. Ko so v svetu raziskovali, kateri so vzroki za manjše vključevanje bolnikov v ta način zdravljenja, so med drugim ugotovili, da je večina nefrologov, ki delajo v praksi več kot 11 let, za razliko od mlajših zdravnikov v veliki večini bolnikom kot način zdravljenja predlagala hemodializo. Hkrati se je izkazalo, da so se bolniki, ki so bili pravočasno seznanjeni z vsemi možnimi načini nadomestnega zdravljenja, v več kot 50 % odločili za zdravljenje s peritonealno dializo. Zagotovo je iz več razlogov smiselno, da bi zaradi svojih prednosti PD postala začetna oblika zdravljenja v celostni

(angl.: integrated) oskrbi bolnikov s KOL, saj gre za dopolnjevanje in prednosti posameznih metod nadomestnega zdravljenja (peritonealne dialize, presaditve ledvic in hemodialize).

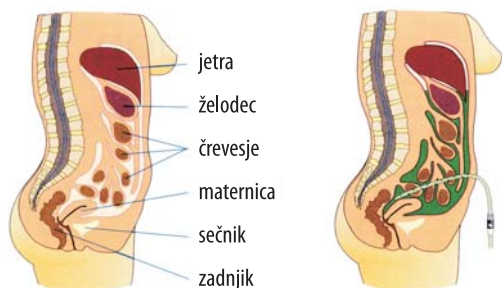


Slika 1. Odstotek bolnikov, ki so se v različnih državah v letu 2010 zdravili s hemodializo (HD) in peritonealno dializo (PD).

OSNOVE PERITONEALNE DIALIZE

PD se odvija znotraj telesa, kjer peritonealna membrana loči kri v peritonealnih kapilarah od dializne tekočine v peritonealni votlini. Peritonej je dializna polprepustna membrana. PD izvajamo tako, da skozi stalen peritonealni kateter v

peritonealno votlino večkrat dnevno vtočimo svežo dializno raztopino in iztočimo dializat (slika 2).



Slika 2. Trebušna votlina je obdana s trebušno membrano. Pri peritonealni dializi se skozi stalni kateter v peritonealno votlino vtoči dializna raztopina.

Anatomija

Peritonej je serozna membrana površine 1–2 m², ki obdaja peritonealno votlino; bogato je prepletena s krvnimi in limfnimi žilami ter z živčevjem. Deli se na visceralni (obdaja črevesje in notranje organe) in parietalni peritonej (obdaja notranjo stran trebušne stene in diafragmo). Visceralni peritonej je pomembnejši zaradi večjega skupnega peritonealnega krvnega pretoka (50–150 ml na minuto). Peritonealni transport je manj odvisen od dejanske peritonealne površine kot od učinkovite peritonealne površine (površine peritonealnih kapilar, ki pridejo v stik z dializatom) in njene oddaljenosti od mezotelija.

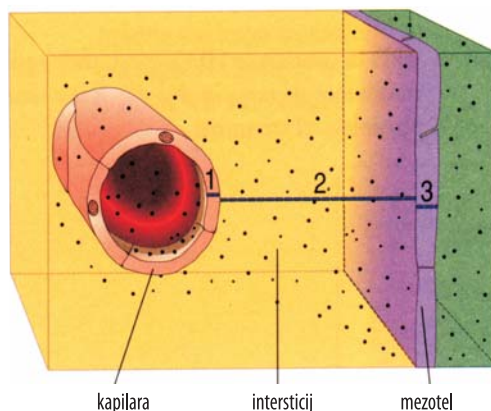
Peritonealna membrana deluje kot dializator. Sestavljena je iz (slika 3):

- plasti mirujoče tekočine,
- mezotelija,
- intersticija,
- endotelne bazalne membrane,
- kapilarnega endotelija,
- plasti mirujoče kapilarne krvi.

Glavna komponenta peritonealne membrane, ki je najpomembnejša bariera prehodu snovi in tekočine, je kapilarni endotelij.

Peritonealne kapilare imajo pore treh velikosti:

- velike pore (premera 20–40 nm) so špranje med endotelijskimi celicami v venulah, skozi katere potujejo večje molekule (tudi beljakovine) s pomočjo konvekcije,



Slika 3. Peritonealna membrana. Toplenci in tekočina prehajajo prek treh osnovnih plasti v trebušni mreni.

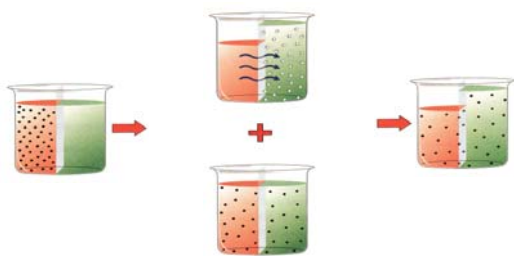
- majhne pore (premera 4–6 nm) so prav tako špranje med endotelijskimi celicami v kapilarah, vendar jih je bistveno več in so odgovorne za transport majhnih topljencev (sečnina, kreatinin, Na⁺, K⁺). Majhne pore predstavljajo 95 % hidravlične permeabilnosti peritonealne membrane;
- zelo majhne pore (premera < 0,8 nm), imenovane akvaporini, so celični kanalčki, ki so najgostejši in odgovorni za transport vode.

Fiziologija peritonealnega transporta

Peritonealni transport se odvija hkrati s tremi različnimi procesi: z difuzijo, z ultrafiltracijo in z absorpcijo.

Difuzija je najpomembnejša za odstranitev uremičnih odpadnih produktov. Odvisna je od koncentracijskega gradienta topljencev med krvjo v kapilari in dializno raztopino, učinkovite peritonealne površine, notranjega upora peritonealne membrane in molekularne teže topljencev. Difuzija je bolj odvisna od dializne raztopine kot od krvnega pretoka v peritoneju. V tem se razlikuje od hemodialize (slika 4).

Ultrafiltracija. Je posledica osmotskega gradienta med relativno hipertonično dializno raztopino in relativno hipotonično kapilarno krvjo. Odvisna je od koncentracijskega gradienta osmotskega agensa (običajno glukoze) (slika 5), učinkovite peritonealne površine, hidravlične prevodnosti peritonealne membrane, odbojnega



Slika 4. Prehajanje tekočine in topljencev skozi peritonealno membrano z difuzijo in konvekcijo.

količnika osmotskega agensa, gradienta hidrostatskega tlaka med kapilarnim tlakom (okoli 20 mmHg) in intraperitonealnim tlakom (okoli 7 mmHg) in gradienta onkotskega tlaka. Ultrafiltracija ni samo transport vode, ampak tudi konvekcijski transport topljencev. Zaradi precejjanja (»sieving«) na peritonealni membrani konvekcija ni proporcionalna koncentraciji v krvi. Skozi akvaporine prehaja le voda brez topljencev, odgovorni so za polovico ultrafiltracije. Ultrafiltracija je zaradi precejjanja manj pomembna za konvekcijski transport malih topljencev.

Absorpcija tekočine in topljencev (brez precejjanja). Poteka skozi limfni sistem in je precej stalna, od 1,0 do 2,0 ml/min. Manjši del (20–30 %) se absorbira direktno skozi limfne odprtine mezo-govnic diafragme. Večji del peritonealne tekočine (70–80 %) se absorbira v mezo-govnice in peritonealne kapilare trebušne stene in črevesja. Odvisna je tudi od intraperitonealnega tlaka: ob večjem tlaku se absorbira več tekočine (sede je



Slika 5. Vpliv časa kopeli in koncentracije glukoze v dializni raztopini na ultrafiltracijo. Večja kot je koncentracija glukoze, večja prostornina tekočine se odstrani na začetku. Po določenem času pa bolnik začne tekočino absorbirati, namesto da bi jo izgubil.

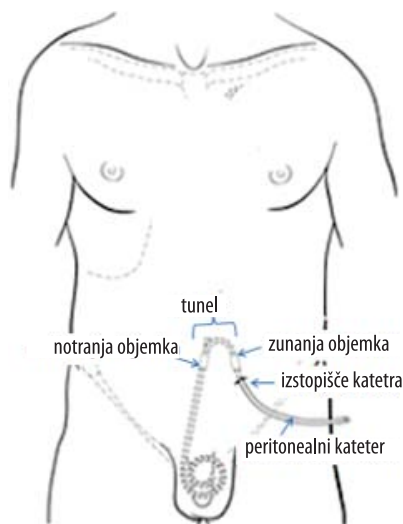
tlak večji kot leže; pri večji intraperitonealni prostornini je tlak večji).

Difuzija je najpomembnejša za odstranitev uremičnih odpadnih produktov. Ultrafiltracija je posledica osmotskega gradienta med relativno hipertonično dializno raztopino in relativno hipotonično kapilarno krvjo. Absorpcija tekočine in topljencev poteka skozi limfni sistem.

PRIPOMOČKI ZA PERITONEALNO DIALIZO

Peritonealni dializni kateter

Peritonealni dializni katetri so potrebni za trajni pristop do peritonealne votline. Najpogostejše jih vstavljamo operativno paramediano v sprednjo trebušno steno, skozi premo mišico, s konico katetra v mali medenici. Katetri so silastični, z dakronskima objemkama za vraščanje okolnega tkiva, ki ga dobro pričvrstita, zato preprečujeta okužbe (slika 6). Od izstopišča katetra do zuna-



Slika 6. Lega peritonealnega katetra. Izstopišče peritonealnega katetra je vedno usmerjeno navzdol. Del med izstopiščem in zunanjo objemko imenujemo sinus. Na notranji strani trebušne stene je kateter dodatno pričvrščen z notranjo objemko. Del od zunanje objemke skozi trebušno steno imenujemo kanal (tunel).

nje objemke poteka sinus, ki postopoma epitelizira. Kateter ima več stranskih luknjic v ravnem in zavitem intraperitonealnem delu (slika 7), intraperitonealni del je lahko tudi raven. Dobro delujoč in neokužen kateter je odločilni dejavnik pri kronični PD.

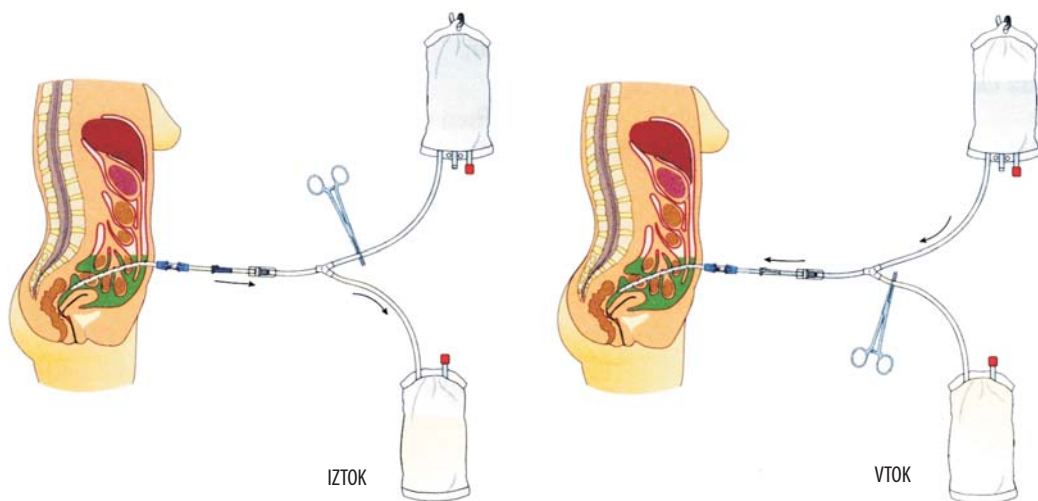


Slika 7. Različni katetri za peritonealno dializo.

Vrečke z dializno raztopino

Vrečke za peritonealno dializo so različnih velikosti (običajno 2–2,5 litrov za CAPD in 5 litrov za APD), plastične, prozorne, industrijsko napolnjene in sterilizirane, za enkratno uporabo. Prvotne enojne vrečke so na CAPD zamenjale dvojne vrečke, ki se jih z dodatnim cevjem (Y-cevje pri dvojnih vrečkah) spoji s katetrom ob menjavi peritonealne raztopine. Pri dvojnih vrečkah je ena polna, druga pa prazna, kar le z enkratno priključitvijo na kateter omogoča najprej iztok dializata iz trebuha ter vtok sveže peritonealne raztopine. Na ta način iztok dializata izpere cevje, po katerem se nato vtoči svež dializat, kar pomaga preprečevati peritonitis. Po zamenjavi se uporabljeni vrečki z cevjem vred zavržeta (slika 8). Pri APD lahko poljubno število vrečk spojimo na samodejni napravi, ki sama opravlja menjave raztopine, ko so bolniki običajno ponoči priključeni na aparat.

Peritonealne dializne raztopine so običajno pakirane v enodelnih vrečkah s sestavo, prikazano v tabeli 1. Standardne raztopine so v tabeli označene od 1 do 3. Bikarbonatna raztopina (oznaka 4) ima dvodelno vrečko, kjer se glukozni del zmeša z bikarbonatno – laktatnim delom neposredno pred uporabo.



Slika 8. Po iztoku bolnik s ščipalko zapre iztočno cevje, nato spusti iz vrečke svežo raztopino (približno 100 ml) v iztočno vrečko. S tem prečisti del cevja in spusti zrak v iztočno vrečko. Šele nato sledi vtok.

Tabela 1. Sestava peritonealne dializne raztopine (v mmol/l).

raztopina	standardna			bikarbonatna	icodextrin	aminske kisline
	1	2	3			
natrij	132,0	132,0	132,0	132,0	133,0	132,0
kalij	0	0	0	0	0	0
magnezij	0,75	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
kalcij	1,75	1,75	1,25	1,25	1,75	1,25
klor	102,0	96,0	95,0	95,0	96,0	105,0
laktat	35,0	40,0	40,0	15,0	40,0	40,0
bikarbonat	0	0	0	25, 0	0	0
icodextrin (g/l)	0	0	0	0	75,0	0
aminokisline	0	0	0	0	0	87,0
pH	5,5	5,5	5,5	7,4	7,3	6,7
glukoza (g/dl)	1,36	ali	2,27	ali	3,86	0
osmolnost (mOsm/l)	345	ali	395	ali	484	365

V standardnih raztopinah (1–3) in bikarbonatni raztopini (4) je osmotski agens glukoza v treh različnih koncentracijah oziroma hiperosmolarnostih (1,36 %, 2,27 %, 3,86 %). Da ne pride do karamelizacije glukoze med sterilizacijo standardnih vrečk, je potreben nefiziološko nizek pH. Tako glukoza kot nizek pH in degradacijski produkti glukoze (ki nastanejo spontano med procesi priprave, sterilizacije in hranjenja glukoznih raztopin) so nebiokompatibilni. Zato so razvili dvoprostorsko vrečko, kjer se glukoza sterilizira ob nizkem pH 3,2 (kar bistveno zmanjša nastajanje razpadnih produktov glukoze), pa tudi kalcij in magnezij sta ločena od bikarbonata (prepreči se obarjanje). Končni rezultat je bolj biokompatibilna raztopina s fiziološkim pH. Te raztopine pri nas uporabljamo od leta 2005. Že vrsto let pa poleg standardnih raztopin uporabljamo še raztopine z osmotskim agensom polimerom glukoze (icodextrin) (raztopina 5 v tabeli 1). 7,5% icodextrin omogoča dobro ultrafiltracijo pri daljših kopelih kljub normoosmolarnosti (ultrafiltracijo namreč zagotavlja koloidno osmotski tlak icodextrina). Raztopine z 1,1% aminskimi kislinami (raztopina 6 v tabeli 1) nimajo glukoze, pa vendar imajo blago ultrafiltracijo, ki je po velikosti primerljiva raztopini 1. Predvsem de-

lujejo prehranjevalno, kar je posebno pomembno pri podhranjenih bolnikih.

Aparati za peritonealno dializo

Aparati za samodejno menjavo peritonealne raztopine so vse bolj izpopolnjeni in varnejši. Enostaven in zelo uporaben je aparat za menjavo ene same vrečke, ki jo sam opravi bolniku ponoči med spanjem (npr. menjava pete vrečke). Zapletenejši pa so aparati, imenovani ciklerji, ki lahko opravijo različno število menjav različno velike prostornine peritonealne raztopine (npr. ponoči). Ob zaključku menjav lahko aparat še vtoči raztopino zadnje vrečke, ki ostane v trebušni votlini do naslednje ročne menjave ali ponovnih menjav z aparatom naslednji večer. V zadnjem času je možno spremljanje zdravljenja ali reprogramiranje aparata s pomočjo kartice (diskete) ali s pomočjo računalnika kar na daljavo.

REZIDUALNO LEDVIČNO DELOVANJE

Dokazano je, da je preostalo ledvično delovanje pri bolnikih na peritonealni dializi dalj časa ohranjeno v primerjavi z bolniki na hemodializi. Zaradi boljše presnovne in volumnske kontrole ob preostali diurezi, boljših očištkov majhnih ter

srednje velikih molekul in delno ohranjene endokrine ledvične funkcije je bolnike z delno ohranjeno ledvično funkcijo lažje voditi. Danes vemo, da je velikost rezidualne ledvične funkcije pozitivno povezana z boljšim preživetjem in manjšo obolevnostjo bolnikov na PD (enako velja tudi za bolnike na hemodializi). Zato še posebno pri bolnikih na PD na rezidualno ledvično delovanje skrbno pazimo in se izogibamo nefrotoksičnim zdravilom in kontrastnim sredstvom, če je le mogoče. Vendar pa moramo delovanje ledvic redno spremljati in pravočasno povečati učinkovitost PD, ko bolnik izgublja preostalo ledvično delovanje in diurezo.

VRSTE PERITONEALNE DIALIZE

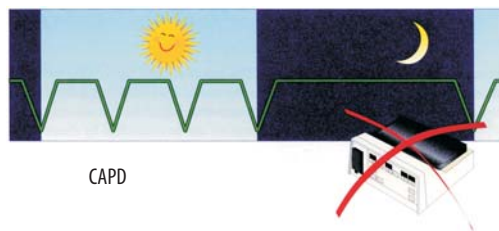
Peritonealno dializo delimo na CAPD, APD in njune različne kombinacije. V zadnjem času se je razvila asistirana PD. PD je možno kombinirati tudi s hemodializo.

Kontinuirana ambulantna peritonealna dializa (CAPD)

Bolniki jo izvajajo neprestano, običajno z menjavami 4 vrečk na dan (3–5 vrečk). Peritonealna raztopina je stalno prisotna v trebuhu. Vtok sveže raztopine po predhodnem iztoku uporabljenе raztopine skupaj z ultrafiltratom (dializatom) izvajajo ročno z uporabo težnosti. Običajno je volumen vtoka 2 litra (1,5–2,5 litra). Standardna CAPD so 4 menjave po 2 litra (8 litrov raztopine) na dan. Uporabljajo samo sistem dvojnih vrečk, ki se po uporabi zavržejo. V času kopeli bolniku ostane le stalni kateter, primerno pričvrščen na trebušno steno in skrit pod obleko. Na naši kliniki smo CAPD uvedli 1983 leta (slika 9).

Avtomatizirana peritonealna dializa (APD)

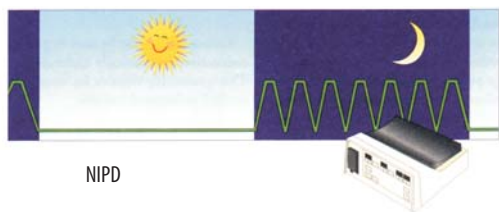
Izjava se intermitentno s pomočjo ciklerja, lahko le ponoči (nočna intermitentna peritonealna dializa – NIPD) ali čez dan (dnevna intermitentna peritonealna dializa – DIPD). CCPD (kontinuirana PD s ciklerjem) pomeni, da je ob zaključku nočne PD v trebuhu raztopina, ki ostane tam do naslednje priključitve na aparat. Ko je bolnik na aparatu 8–10 ur, aparat 3–10-krat vtoči 1,5–3 li-



Slika 9. Kontinuirana ambulantna peritonealna dializa (CAPD) se izvaja ročno. Tekočina je 24 ur v stiku s peritonealno membrano. Menjave se izvajajo 3–4-krat dnevno, ponoči bolnik menjav ne dela.

tra dializne raztopine; tako se uporabi 8–22 litrov peritonealne raztopine na dan. Uporabljajo vrečke s 5 litri, ki jih lahko kombinirajo še z 2-litrskimi vrečkami (slika 10 in slika 11).

Običajno se peritonealna votlina med menjavami v celoti izprazni. Če pa na APD izmenjujemo le del raztopine v trebuhu, del pa tam med menjavo ostaja, govorimo o plimski (angl.: tidal) PD (TPD). Na ta način pridobimo na učinkovitosti APD, ker je tudi med pogostejšimi menjavami stalno prisotna raztopina in se dializiranje ne prekinja (slika 12).



Slika 10. Nočna intermitentna peritonealna dializa (NIPD) je avtomatizirana tehnika (APD) prekinjenega pretoka s 5–10 menjavami ponoči. Podnevi ima bolnik prazen trebuh.



Slika 11. Ciklična kontinuirana ambulantna peritonealna dializa (CCPD) je APD, ki se izvaja ponoči in podnevi.



Slika 12. Plimska peritonealna dializa (TPD) je metoda APD, pri kateri del vtočene raztopine po iztoku še ostane v trebušni votlini.

Kombinirano CCPD se pogosto uporablja za izboljšanje učinkovitosti. Poleg CCPD z vtočeno zadnjo vrečko se še dodatno opravi ročna menjava ene ali dveh vrečk čez dan. Če bolnik čez dan raztopine ne zamenja, potem je najbolje za dolgo dnevno menjavo uporabiti icodextrin. APD pri nas izvajamo od 1988 leta, odstotek PD-bolnikov pa narašča.

Različne vrste peritonealne dialize so CAPD, NIPD, CCPD in plimska dializa.

IZVAJANJE PERITONEALNE DIALIZE

Menjave lahko izvaja vsak bolnik sam ali ob pomoči svojcev. V preteklosti je bil neredko vzrok za to, da bolniki niso bili zdravljeni s PD, prav nezmožnost za samostojno izvajanje PD, še posebno pri starostnikih. Zaradi telesnih in socialnih ovir za izvajanje PD se je v zadnjem času tudi pri nas razvila asistirana PD. Asistirana PD pomeni, da izvajanje PD na bolnikovem domu prevzame patronažna služba, če je nastanjen v domu starejših občanov, pa to izvaja tam zaposleno medicinsko osebje. Na ta način je omogočena dobra kakovost in prijaznejši način zdravljenja v bolnikovem življenjskem okolju.

PREDNOSTI IN SLABOSTI PERITONEALNE DIALIZE

Prednosti peritonealne dialize so tudi argumenti za začetek nadomestnega zdravljenja ledvic s PD. Ker poteka PD na domu, omogoča bolniku precejšno svobodo, neodvisnost in manjše dietne omejitve (tudi manj strog režim vnosa soli in te-

kočine, večji vnos živil, ki vsebujejo kalij). Tudi rezidualna ledvična funkcija se v primerjavi s hemodializo (HD) dalj časa ohranja. Prednost kontinuirane metode je stabilnost bolnikovega stanja, saj ni velikih nihanj v volemiji in elektrolitih, kot jih srečamo pri hemodializi, kar je lahko pomembna prednost pri bolnikih s srčnim popuščanjem, boljše je začetno urejanje arterijskega tlaka. Med prednostmi PD prištevajo še manjšo možnost okužbe s HCV, hitro delovanje presajene ledvice po transplantaciji, ohranjanje žilja za poznejše pristope za HD, manj dializne amiloidoze in manj anemije oziroma porabe epoetina.

Med slabosti peritonealne dialize spada časovna omejenost metode (le redki bolniki so več kot 10 let na PD), kar je še posebno izraženo po izgubi rezidualne ledvične funkcije. Ravno nasprotno je pri HD, kjer ni tehničnih omejitev za odpoved metode, ampak je omejitev bolnik s svojimi zapleti. PD kot metoda odpove predvsem zaradi okužb (peritonitisi, okužbe katetra) in okvarjenega peritoneja ob uporabi nebiokompatibilnih peritonealnih raztopin.

Peritonealna dializa omogoča bolniku precejšno svobodo, neodvisnost in manjše dietne omejitve. Poteka na bolnikovem domu.

ZAPLETI PERITONEALNE DIALIZE

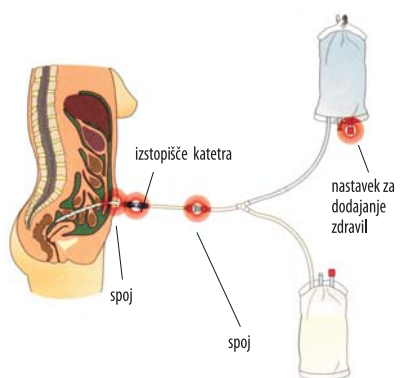
Najpogostejši zapleti so povezani z okužbami (slika 13), drugi so redkejši.

Peritonitis

Peritonitis je najpomembnejši zaplet, saj najbolj poškoduje peritonealno membrano; je najpogostejši razlog za odstranitev katetra in v 30–80 % celo za prekinitve peritonealne dialize. Pogostost peritonitisa je bila v prvih letih uporabe peritonealne dialize zelo visoka. S številnimi ukrepi se je zmanjšala na eno epizodo peritonitisa na okoli 36 bolnikovih mesecev zdravljenja.

Etiopatogeneza. Pot okužbe je najpogostejše skozi peritonealni kateter zaradi onesnaženja pri menjavi vrečk, ob katetru pri okužbi okolice ka-

tetra v trebušni steni, skozi črevesno steno ali skozi sečila in redkeje hematogeno (slika 13). Pogostost peritonitisov se manjša (pri dvojnih vrečkah je klinična smernica, da naj pogostost peritonitisa ne presega 1 epizoda na 18 bolnikovih mesecev, t.j. 0,67 epizode na bolnikovo leto), vendar so ti vse resnejši. Pri nas se zadnja leta 1 peritonitis pojavlja na 48–88 mesecev. Najpogostejši povzročitelji so koagulaza negativni stafilokoki, streptokoki, enterokoki, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* in glive. Ob peritonitisu je ena od glavnih diagnostičnih nalog ugotoviti vzrok peritonitisa. Pri tem nam je v veliko pomoč vrsta povzročitelja, ki ga ugotovimo z mikrobiološkimi preiskavami.



Slika 13. Najpogostejša pot vnosa povzročitelja bakterijskega peritonitisa.

Koagulaza negativni stafilokoki običajno povzročijo blag peritonitis, ki je posledica kontaminacije zaradi nesterilnega dotika. Zdravljenje hitro odpravi težave, se pa lahko ponovi zaradi tvorbe biofilma na peritonealnem katetru in je v tem primeru treba kateter odstraniti, lahko pa se odločimo tudi za hkratno vstavitve novega katetra pri isti operaciji.

Peritonitis z zlatim stafilokokom so hudi, lahko so posledica kontaminacije ob izvajanju PD, pogostejše pa so povezani s sočasno okužbo izstopišča ali kanala peritonealnega katetra, zato je za ozdravitev v tem primeru potrebna odstranitev katetra. Pogostost peritonitisa s *Staph. aureus* je večja pri nosilcih te bakterije v nosu, zato jih aktivno iščemo in nosilstvo odpravljamo.

Streptokokni peritonitis je po navadi povezan s slabo ustno higieno ali karioznim zobovjem in se hitro pozdravi.

Enterokoki povzročijo hud peritonitis, v polovici primerov je izoliran še nek drug povzročitelj. Izvor okužbe je običajno v prebavilih, zato so potrebne ustrezne diagnostične preiskave. Možen izvor okužbe je tudi okužba izstopišča ali kanala.

Peritonitis zaradi okužbe s *Pseudomonas aeruginosa* je huda okužba, ki dostikrat pripelje do ponavljajočih se peritonitisov in odstranitve peritonealnega katetra s preходом na hemodializo zaradi hudih okvar peritonealne membrane. Največkrat je povezana z okužbo izstopišča ali kanala, zato je treba takšen kateter zamenjati, še preden se razvije peritonitis. Redkeje je vzrok okužbe druge.

Kadar je povzročitelj ena po Gramu negativna bakterija moramo pomisliti na črevesni vir peritonitisa (divertikulitis, kolitis, zaprtje), čeprav je možna tudi kontaminacija z dotikom.

Kadar peritonitis povzročijo bakterije vrste *Corynebacterium*, ki spadajo med normalno kožno floro, se peritonitis pogosto ponavlja in lahko zato privede do odstranitve peritonealnega katetra.

Okužba s *Stenotrophomonas* je po navadi združena s predhodnim večkratnim antibiotičnim zdravljenjem.

Če v izpirku izoliramo multiple organizme, je verjeten »kirurški« peritonitis zaradi perforacije ali drugačne patologije.

Glivični peritonitis je hud zaplet, nanj pomislimo po nedavnem zdravljenju bakterijskega peritonitisa z antibiotiki. Najpogostejše ga povzroča *Candida*, redkeje *Aspergillus*. V tem primeru moramo takoj odstraniti kateter.

Redek vzrok za peritonitis je okužba z mikobakterijami. Nanjo pomislimo, kadar kljub antibiotični terapiji ni pravega izboljšanja stanja ali pri relapsnem peritonitisu, kjer ne izoliramo povzročitelja.

Diagnoza. Peritonitis potrdimo, kadar sta pri bolniku izpolnjena vsaj dva kriterija od naštetih:
- občutljivost ali bolečina v trebuhu,

- moten peritonealni izpirek, ki vsebuje več kot 100 levkocitov na mm^3 izpirka (od teh več kot 50 % nevtrofilcev) in
- dokazani mikrobi v peritonealnem izpirku.

Pri hudem peritonitisu so lahko navzoča še druga znamenja: slabost, bruhanje, driska, povišana temperatura in motnje pri iztoku dializata. Za dokaz povečanega števila levkocitov je pri hitri diagnostiki v pomoč tudi pozitiven esterazni test (uporabimo testni urinski listič).

Glede na časovno pojavnost ponovitve peritonitisa ločimo:

- rekurentni peritonitis: pojavi se v 4 tednih po končanem zdravljenju, povzročitelj ni isti, ampak drug,
- relapsni peritonitis: pojavi se v 4 tednih po končanem zdravljenju, povzročitelj je isti kot predhodno,
- ponovni peritonitis: pojavi se več kot 4 tedne po končanem zdravljenju, povzročitelj je isti kot predhodno,
- refraktorni peritonitis: kljub zdravljenju je izpirek po 5 dneh usmerjenega zdravljenja po antibiogramu še vedno moten,
- z okužbo katetra povezani peritonitis: sočasno s peritonitisom ima bolnik okužbo izstopišča katetra ali podkožnega kanala z istim povzročiteljem ali pa eno mesto sterilno.

Zdravljenje. Po odvzemu laboratorijskih preiskav in peritonealnih kultur lahko peritonealno votlino v primeru izrazite bolečnosti in prizadetosti bolnika večkrat speremo (napravimo hitre lavaže z 2 litroma peritonealne raztopine) in nadaljujemo z izvajanjem CAPD. Dokler je izpirek še moten, dodajamo v peritonealno raztopino po 500 IE heparina/liter peritonealne raztopine. Za zdravljenje peritonitisa veljajo priporočila med-

narodne zveze za peritonealno dializo (International Society for Peritoneal Dialysis – ISPD) iz leta 2010, v katerih na začetku še vedno svetujejo empirično terapijo za zdravljenje po Gramu pozitivnih in po Gramu negativnih povzročiteljev. Največ dobrih izkušenj imamo z intraperitonealnim zdravljenjem s cefazolinom in gentamicinom. Oba antibiotika dajemo intraperitonealno, lahko kontinuirano ali pa intermitentno (tabela 2).

Empirično antibiotično terapijo izberemo glede na predhodno pozitivne kulture peritonealnih izpirkov ali brisov izstopišča katetra in morebitne alergije. Če moramo standardni protokol prilagoditi, je vankomicin primerna zamenjava za cefazolin, gentamicin pa lahko zamenja cefalosporin tretje generacije (npr. ceftazidim). Vankomicina in gentamicina zaradi stranskih učinkov ne uporabljamo skupaj. Ob rezidualni glomerulni filtraciji, $> 5 \text{ ml/min}$, in v primeru hitre izmenjave glede na PET test odmerke antibiotikov povečamo za 25 %.

Po prejetju pozitivne kulture in antibiograma antibiotično zdravljenje prilagodimo povzročitelju. Tretji dan v izpirku ponovimo določitev levkocitov na mm^3 izpirka (in kulturo izpirka); če je njihovo število $> 1090/\text{mm}^3$, to napoveduje slabši izid zdravljenja (večja verjetnost, da bo treba odstraniti kateter). Če kljub ustreznemu, z izvidom antibiograma podprtemu zdravljenju po petih dneh ne dosežemo uspeha, je treba odstraniti peritonealni kateter.

Antibiotike, ki jih uporabljamo pri zdravljenju peritonitisa, uporabljamo skladno s priporočili ISPD iz leta 2010, ki so vedno v posodobljeni obliki prosto dostopna na medmrežju, v prirejeni obliki so navodila povzeta v tabeli 3. Vanko-

Tabela 2. Empirično zdravljenje akutnega peritonitisa pri izvajanju peritonealne dialize.

cefazolin kontinuirano	cefazolin intermitentno*
- obremenilni odmerek: 500 mg/1 l dializata - vzdrževalni odmerek 125 mg/1 l dializata v vsako vrečko	15 mg/kg telesne teže v eno vrečko/24 ur
gentamicin intermitentno*	
- 0,6 mg/kg telesne teže v eno vrečko/24 ur - aplikacija novega odmerka, ko je serumska koncentracija pred aplikacijo $< 2 \mu\text{mol/l}$	

*pri intermitentnem odmerjanju antibiotikov naj bo dializat v kontaktu s peritonealno membrano vsaj 6 ur

Tabela 3. Odmerjanje intraperitonealnih antibiotikov pri bolnikih na nadomestnem zdravljenju s peritonealno dializo.

antibiotik	intermitentno odmerjanje (odmerek na menjavo, 1x dnevno)	kontinuirano odmerjanje (mg/l dializne raztopine, vse menjave)
gentamicin, netilmicin ali tobramicin	0,6 mg/kg	PrO 8, VzO 4
cefazolin ¹ , cefalotin	15 mg/kg	PrO 500, VzO 125
cefepim ²	1000 mg	PrO 500, VzO 125
ceftazidim	1000–1500 mg	PrO 500, VzO 125
amoksicilin	ni podatka	PrO 250–500, VzO 50
ampicilin, oksacilin, nafcilin	ni podatka	VzO 125
penicilin G	ni podatka	PrO 50000e, VzO 25000e
ciprofloksacin	ni podatka	PrO 50, VzO 25
daptomicin	ni podatka	PrO 100, VzO 20
linezolid	200–300 mg na dan peroralno	
teikoplanin	15 mg/kg	PrO 400, VzO 20
vankomicin ⁴	15–30 mg/kg vsakih 3–7 dni	PrO 1000, VzO 25
amfotericin	ni možno	1,5 vsi odmerki
flukonazol ³	200 mg na 24–48 h	
ampicilin/sulbaktam	2 g na 12 ur	PrO 1000, VzO 100
imipenem/cilastatin	1g dvakrat na dan	PrO 250, VzO 50
kvipristin/dalfopristin	25 mg/l v vsako drugo menjavo + 500 mg i.v. 2x na dan	
trimetoprim/sulfametoksazol	960 mg dvakrat na dan peroralno	

¹ pri APD dajemo cefazolin 20 mg/kg i.p. vsak dan v dolgi menjavi

² pri APD dajemo cefepim 1 g i.p. v eni menjavi na dan

³ pri APD dajemo flukonazol 200 mg i.p. v eno menjavo na 24–48 ur

⁴ pri APD dajemo vankomicin prvi odmerek 30 mg/kg v dolgo menjavo, ponovne odmerke pa 15 mg/kg v dolgo menjavo, da obdržimo serumsko raven nad 15 µg/ml

Okrajšave: PrO – prvi odmerek, VzO – vzdrževalni odmerek

micin je rezerviran za zdravljenje peritonitisa, katerega povzročitelj sta proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (MRSA) ali proti meticilinu odporni *Staphylococcus epidermidis* (MRSE).

Zdravljenje peritonitisa, ki ga povzročijo po Gramu pozitivne bakterije, traja 14 dni, če je sočasno prisotno vnetje izstopišča/kanala, pa 21 dni; peritonealni kateter v tem času odstranimo in ga znova vstavimo po sanaciji okužbe.

Če je povzročitelj *Staphylococcus aureus*, zdravljenje podaljšamo na vsaj 21 dni, ob sočasni okužbi izstopišča/kanala je treba kateter odstraniti, ponovna vstavev je priporočena šele 3 tedne ali več po ozdravitvi. Če je vzrok kontaminacija z dotikom, katetra v primeru dobrega odgovora ni nujno odstraniti, moramo pa poleg osnovnega antibiotika (intraperitonealni cefazolin ali van-

komicin) dodati tudi drugi antibiotik, najbolje rifampicin za 7 dni. Pri zdravljenju z vankomicinom damo naslednji odmerek, ko pade nivo zdravila pod 15 µg/ml, v praksi to najpogosteje pomeni doziranje na 3–5 dni v odmerku 15–30 mg/kg.

Kadar so povzročitelji po Gramu negativne bakterije, zdravimo 14 dni, če je povzročitelj *Pseudomonas aeruginosa*, pa 21 dni. Pseudomonasno okužbo zdravimo vedno z dvema antibiotikoma: sistemskim kinolonom in cefalosporinom 3. generacije ceftazidimom (ali piperacilinom, imipenemom, cefepimom).

Polimikrobni bakterijski peritonitis s po Gramu negativnimi bakterijami zdravimo 14 dni z metronidazolom, ampicilinom in ceftazidimom ali gentamicinom in iščemo vzrok za nastanek pe-

ritonitisa. Najpogostejše gre za trebušno obolenje, ki zahteva operativno zdravljenje, v tem primeru odstranimo kateter. Če gre za več po Gramu pozitivnih povzročiteljev, je prognoza lahko boljša, saj je pogosto vzrok kontaminacija z dotikom. V tem primeru zdravimo 21 dni, če je dober odziv na zdravljenje. Če je vzrok takega peritonitisa okužba katetra, ga je treba odstraniti.

Glivični peritonitis je hud zaplet, nanj pomislimo po nedavnem zdravljenju bakterijskega peritonitisa z antibiotiki. Najpogostejše ga povzroča *Candida*, redkeje *Aspergillus*. Empirično zdravimo s flukonazolom p.o. ali i.p., ali če je bolnik nedavno prejemal flukonazol, z amfotericinom B i.v., saj intraperitonealna uporaba amfotericina povzroča kemično vnetje in bolečine. V zdravljenju glivičnega peritonitisa se uveljavlja tudi uporaba ehinokandinov (npr. kaspofungin). Takoj po izolaciji gliv v kulturi izpirka je poleg usmerjenega zdravljenja, ki naj traja vsaj 4 tedne, nujna čimprejšnja odstranitev peritonealnega katetra.

Zdravljenje peritonitisa zaradi okužbe z mikobakterijami je enako kot zdravljenje tuberkuloze. Kateter odstranimo, opraviti pa moramo tudi potrebne preiskave za ugotovitev lokalizacije tuberkuloze.

Kadar iz peritonealnega izpirka ne izoliramo povzročitelja, govorimo o peritonitisu z negativno kulturo. Če je empirično zdravljenje učinkovito, z njim nadaljujemo za obdobje 14 dni. Če zdravljenje ni učinkovito, pa ponovno pošljemo vzorce krvi, seča in izpirka za identifikacijo morebitnih patogenih bakterij, gliv in mikoplazme ter opravimo potrebno morfološko diagnostiko.

Indikacije za odstranitev peritonealnega katetra so:

- refraktarni peritonitis,
- relaps peritonitisa,
- odporna ali kronična okužba izstopišča peritonealnega katetra in/ali zunanje objemke, še posebej pri okužbi s *Staphylococcus aureus* in *Pseudomonas aeruginosa*,
- glivični peritonitis,
- sekundarni peritonitis ob sočasni intraabdominalni patologiji,

- okužbi z mikobakterijami in
- pri okužbi z multiplimi enterobakterijami.

Po odstranitvi katetra nadaljujemo s parenteralno antibiotično terapijo in nadomestnim zdravljenjem s hemodializo. Pri relapsu peritonitisa lahko ob ustrezni antibiotični terapiji po zbistritvi izpirka kateter zaradi biofilma odstranimo in sočasno vstavimo novega. Običajno se sicer odločamo za ponovno vstavev peritonealnega katetra 3 tedne po odstranitvi, nikoli pa ne pri refraktarnem ali glivičnem peritonitisu. Po hudem peritonitisu je ponovna vstavev peritonealnega katetra po ozdravitvi vprašljiva zaradi adhezij in odpovedi peritonealne membrane, večinoma bolniki nadaljujejo zdravljenje s hemodializo.

Smrtnost zaradi peritonitisa je najmanjša pri peritonitisu s koagulaza negativnimi stafilokoki (1 % epizod peritonitisa) in največja (20–45 %) pri glivičnem peritonitisu.

Preprečevanje nastanka peritonitisa je pomembno vsaj toliko, kot sta zgodnja diagnoza in pravilno zdravljenje. Njegovo incidenco lahko zmanjšamo z menjavami v aseptičnih razmerah, s skrbno nego izstopišča katetra, pravočasno odstranitvijo okuženega katetra, zdravljenjem nosilcev *Staphylococcus aureus* v nosu ter z edukacijo in veliko motivacijo bolnika in dializnega osebja. Incidenca peritonitisa v nekem dializnem centru je pomemben kvantitativni kazalnik kakovosti zdravljenja in ga mora vsak center redno spremljati.

Peritonitis je glavni zaplet peritonealne dialize in glavni vzrok prehoda na hemodializo. Ukrepati moramo hitro, bolnike je treba o prepoznavanju, pravilnem ravnanju in hitrem prihodu vnaprej podučiti. Ključ do uspešnega zdravljenja je optimiziran protokol ravnanja in empirične izbire antibiotikov, ki ga mora imeti vsak center pripravljenega vnaprej.

Okužba peritonealnega katetra

To je prav tako pogost zaplet in lahko tudi vzrok za prekinitev zdravljenja s peritonealno dializo. Incidenca je zelo različna (od enega na 12 do

enega na 240 bolnikovih mesecev) in je posledica različnih razmer, v katerih poteka zdravljenje s peritonealno dializo ter različnih doktrin dializnih centrov. Najresnejše so okužbe s *Staphylococcus aureus* in *Pseudomonas aeruginosa*.

Klinična slika. Okužba peritonealnega katetra lahko poteka kot okužba izstopišča, zunanje objemke in kanala, t.j. predela v trebušni steni, skozi katerega je vstavljen peritonealni kateter.

Pri pregledu izstopišča peritonealnega katetra s povečevalnim steklom ocenjujemo zunanost izstopišča (del izstopišča, ki je viden, ko katetra ne privzdignemo) in vidni del sinusa (začetek kanala oziroma zunanji rob sinusa, ki je viden, ko je kateter privzdignjen). Različni značilni videzi izstopišča so opisani v tabeli 4.

Okužbe peritonealnega katetra delimo na akutne in kronične okužbe izstopišča katetra. Akutna okužba izstopišča traja manj kot 4 tedne in se kaže z:

- gnojnim ali krvavim izcedkom iz izstopišča,
- rdečino kože, ki v premeru meri več kot 13 milimetrov ali za dvojni premer katetra,
- oteklino,
- umikom epitelijskega v sinusu,
- bolečino in
- razraščanjem granulacijskega tkiva.

Glavni znak akutne okužbe izstopišča je gnojav izcedek. Rdečina je variabilni znak, katerega ob-

čutljivost in specifičnost sta manjši. Diagnozo okužbe izstopišča zato postavimo vedno, ko je prisoten gnojav izcedek, s prisotnimi drugimi znaki ali brez njih. Pozitivno kulturo brisa izstopišča brez kliničnih znakov okužbe vrednotimo kot kolonizacijo.

Kronična okužba traja več kot 4 tedne, lahko z obilnim granulacijskim tkivom ali pa je klinično manj izražena. Pri širjenju okužbe katetra od izstopišča v okolico zunanje objemke in globlje proti notranji objemki govorimo o okužbi kanala. Za okužbo kanala peritonealnega katetra je značilen eritem, oteklina in bolečina, vendar pogosto ti znaki kljub okužbi niso prisotni. Večinoma je pri okužbi kanala prisotno vnetje izstopišča katetra.

Zdravljenje. Zdravljenje okužb katetra temelji na štirih stebrih:

- mikrobiološka kultura,
- pravilna uporaba sistemskega antibiotika,
- intenzivirana lokalna nega izstopišča ter
- dobra imobilizacija katetera.

Akutna okužba izstopišča je nujno stanje, podobno kot peritonitis. Pri akutnih okužbah izstopišča najprej odvezamo mikrobiološki bris izcedka v izstopišču. Uvedemo sistemski antibiotik, najpogosteje peroralno, izjemoma je možno intraperitonealno dajanje. Sprva je izbira empirična, pri manj agresivnem poteku lahko

Tabela 4. Ocena videza izstopišča peritonealnega katetra.

ocena izstopišča	odlično	dobro	nezanesljivo okužba	akutna okužba	kronična okužba
krusta	je ni		je prisotna		
barva kože	naravna ali temna	naravna ali eritem premera < 13 mm	eritem premera > 13 mm		naravna ali eritem premera < 13 mm
zunanji izcedek	ga ni		suh izcedek	gnojen ali krvav, moker izcedek	
izcedek v sinusu	ne ali minimalen, prozoren ali gost		serozen, gnojen ali krvav, ni iztisljiv	gnojen ali krvav, večja količina	
zunanje granulacije	jih ni		blage		izrazito meso
granulacije v sinusu	jih ni	včasih, globlje v sinusu, blage	blage		izrazito meso
epitelij v sinusu	zrel, pokriva vidni sinus	zrel ob robu sinusa, globlje občutljiv	delno prisoten v sinusu, se umika ali ga ni		

počakamo na izvid brisa. Če gre za zelo blage znake, se pred uvedbo sistemskega antibiotika lahko odločimo tudi za poskus intenzivnejše lokalne nege izstopišča z uporabo 3% NaCl in lokalnega antibiotika.

Empirično zdravljenje naj vedno krije okužbo s *Staphylococcus aureus*. Najpogosteje empirično izberemo flukloksacilin 500 mg na 6 ur. Če ima bolnik potrjeno akutno okužbo s *Staphylococcus aureus*, dodamo rifampicin (ki ga v monoterapiji ne smemo uporabljati). Če ima bolnik v anamnezi okužbo s *Pseudomonas aeruginosa*, mora empirični antibiotik kriti tudi to bakterijo (uporabimo ali dodamo npr. ciprofloksacin v odmerku 250 mg na 12 ur in pazimo, da tega antibiotika bolnik ne jemlje skupaj s fosfatnimi vezalci ali železom). Če je okužba s *Pseudomonas aeruginosa* potrjena, moramo zdraviti z dvema antibiotikoma vsaj 3 tedne (po navadi drugi antibiotik dodamo intraperitonealno, npr. ceftazidim ali gentamicin, lahko tudi imipenem ali piperacilin).

Splošno navodilo je, da odmerjanje sistemskih antibiotikov pri zdravljenju okužb izstopišča in tunela odrejamo po priporočilih ISPD iz leta 2010, ki so prosto dostopna na medmrežju. Povzema jih tabela 5.

Granulacije izžigamo s srebrovim nitratom. Za diagnosticiranje morebitnega vnetja zunanje objemke ali podkožnega kanala in spremljanje zdravljenja si pomagamo z ultrazvočno preiskavo (UZ) okolice katetra v trebušni steni. Slab prognostičen znak je, če je UZ okoli zunanje objemke prisotno hipoehogeno - utekočinjeno področje debeline več kot 1 milimeter. Če UZ pokaže širjenje okužbe katetra v kanal proti notranji objemki, moramo kateter odstraniti še pred razvojem peritonitisa.

Najkrajše trajanje zdravljenja je 2 tedna, pogosto pa moramo zdraviti 3–4 tedne (vsekakor to velja za psevdomonasne okužbe in okužbe s *Staphylococcus aureus*). Pred zaključkom antibiotika mora imeti izstopišče ponovno normalen videz. Če po tem času ni uspeha, a okužba ne prodira v kanal, razmislimo o zamenjavi katetra, novega lahko vstavimo na drugo sterilno mesto v sklopu iste operacije. Če se okužbe izstopišča ponavljajo pogosto v krajšem času, jih zdravimo do 3-krat s sistemskimi antibiotiki po antibiogramu v trajanju do 6 tednov. Najpogosteje gre v teh primerih za razvoj kronične okužbe izstopišča. V tem primeru priporočamo odstranitev ali zamenjavo PD katetra.

Tabela 5. Oralni antibiotiki za sistemsko zdravljenje okužb izstopišč katetra.

antibiotik	odmerjanje
amoksicilin	250–500 mg na 12 ur
cefaleksin	500 mg na 8 do 12 ur
ciprofloksacin	250 mg na 12 ur
klaritromicin	500 mg prvič, nato 250 mg na 12 do 24 ur
eritromicin	500 mg na 6 ur
flukloksacilin ali kloksacilin	500 mg na 6 ur
linezolid	400–600 mg na 12 ur
metronidazol	400 mg na 8 ur
moksifloksacin	400 mg na 24 ur
ofloksacin	400 mg prvi dan nato 200 mg na 24 ur
trimetoprim/sulfametoksazol	80/400 mg na 24 ur
flukonazol	200 mg na 24 ur 2 dni, nato 100 mg na 24 ur
flucitozin	0,5–1 g/dan titriran do odgovora in serumske ravni 25–50 mg/ml
pirazinamid	25–35 mg/kg 3-krat tedensko
rifampicin	450 mg na 24 ur pri teži < 50 kg; 600 mg na 24 ur pri teži > 50 kg
izoniazid	200–300 mg na 24 ur

Na zmanjševanje okužb pri PD pomembno vpliva ugotavljanje in zdravljenje nosilcev *S. aureusa* v nosu. Mupirocin se vse pogosteje uporablja za dnevno negovanje izstopišča PD-katetra, prav tako tudi za lokalno zdravljenje blagih okužb izstopišča katetra. Možno je uporabiti tudi gentamicin. Glavno mesto lokalnih antibiotičnih mazil ni v zdravljenju okužb izstopišč, ampak v njihovem preprečevanju. Antibiotična mazila za nego izstopišča naj bi uporabljal vsak bolnik. V našem centru največ uporabljamo mupirocin.

Zatekanje dializata ob katetru

Zgodnje zatekanje dializata ob katetru v trebušno steno po navadi preneha, če s peritonealno raztopino prekinemo za nekaj dni ali tednov.

Do poznega zatekanja v trebušno steno pride pri poškodbi peritoneja (ob katetru, v kili, v operativni brazgotini). Nastane lahko tudi edem genitalij. Incidenca je pod 10 %. Za potrditev klinične ocene edema trebušne stene napravimo ultrazvočno preiskavo, peritoneografijo ali računalniško tomografijo s kontrastom. Možna je tudi uporaba slikanja z magnetno resonanco brez kontrasta (T2-uravnoveženo slikanje).

Potrebna je začasna prekinitev peritonealne dialize (2 ali več tedna) ali kirurška korekcija kil oziroma odprtega processus vaginalis.

Trebušne kile

Indirektne in direktne trebušne kile nastanejo pri 10–15 % bolnikov. Najpogostejše so popkovne in dimeljske kile ter kile v operativnih brazgotinah. Pogostejše se razvijejo pri starejših, multiparah in bolnikih, zdravljenih z glukokortikoidi. Običajno jih opredelimo že s kliničnim pregledom, natančno jih prikažemo s peritoneografijo ali ultrazvočno preiskavo. Terapija je hernioplastika in začasna prekinitev peritonealne dialize.

V primeru kirurške korekcije kil bolnika ni vedno treba prevesti na hemodializo. Če je rezidualno ledvično delovanje zadosti veliko, lahko z PD prekinemo po korektivni operaciji za 2–3 dni in nato uporabimo manjše volumne dializata, ki jih nato v razmakih po 1–2 tedna postopno povečujemo. Dobra rešitev za zgodnje obdobje po korektivni operaciji je tudi začasna uvedba no-

čne APD s suhim dnevom, saj je leže intraperitonealni pritisk najmanjši.

Hidrotoraks

Hidrotoraks je redek zaplet (incidenca pod 5 %), nastane pa zaradi zatekanja dializne raztopine skozi odprtine v preponi v prsni prostor. Akutni hidrotoraks nastane po navadi na desni strani in se pokaže že nekaj ur ali tednov po začetku zdravljenja s peritonealno dializo. Diagnozo zatekanja dializata postavimo z meritvijo koncentracije glukoze v punktatu (ki je navadno zvečana, ne pa vedno). Učinkovita ukrepa sta takojšna prekinitev peritonealne dialize in torakalna drenaža. Po 2–3 tednih lahko poskusimo s ponovno PD, vendar sprva z režimom, ki daje manjše intraperitonealne pritiske (manjši volumen, menjave lažje). Včasih dializat že sam deluje sklerozirajoče in do ponovitve ne pride več. V primeru recidiva se lahko odločimo za plevrodezo ali operativno oz. plevroskopsko prešitje oz. kritje defekta v preponi, če ga najdemo.

Težave z dihanjem

Lahko se pokažejo pri bolnikih z manjšo telesno težo in več kot dvoliterskimi peritonealnimi kopelmi zaradi dviga prepone, ki se slabše premika pri dihanju. Tudi bolniki z manjšo pljučno rezervo (bolniki s KOPB, z restriktivno motnjo ventilacije, po pljučnem edemu) slabo prenašajo kopeli, večje od 2 litrov.

Hematoperitonej

Hematoperitonej je redek zaplet, ne tako nevaren kot zastrašujoč. Vzroki so različni, najpogostejši pa ginekološki (menstruacija, ovulacija). Redko je posledica neoplazme (ledvičnega karcinoma, adenokarcinoma kolona), policistične bolezni ledvic, antikoagulacijskega zdravljenja, poškodbe v povezavi s peritonealnim katetrom. Po dolgotrajnejši peritonealni dializi moramo v diferencialni diagnozi pomisliti tudi na enkapsulirajočo peritonealno sklerozo. V resnejših primerih je potrebna eksplorativna laparotomija. Pri benignih vzrokih hematoperitonej običajno hitro spontano preide. Terapevtsko ukrepamo z dodajanjem heparina, da bi preprečili strdke v katetru (npr. 500 IE heparina na liter dializata).

Tabela 6. Stopnje razvoja enkapsulirajoče peritonealne skleroze in klinične ugotovitve.

stadij	ugotovitve
1. asimptomatski stadij (prodromalna faza)	ultrafiltracijska odpoved, hiter transport topljencev, hipoproteinemija, hemoperitonej, ascites po odstranitvi katetra ne izgine
2. vnetni stadij	hemoperitonej, vročina, ascites, zvečan C-reaktivni protein, hujšanje, driska
3. napredujoča enkapsulirajoča skleroza	obstrukcija črevesja (ileus) s tipno maso v trebuhu, zaprtje, slabost in bruhanje, ascites
4. končna obstruktivna faza	anoreksija, popolna zapora črevesja, tipna masa v trebuhu (angl.: cocoon)

Opravimo lahko tudi nekaj zaporednih hitrejših menjav (spiranj). Dializata ne segrejemo, ampak ga uporabimo pri sobni temperaturi.

Odpoved peritonealne membrane

Odpoved peritonealne membrane je redek zaplet zdravljenja. Povezana je s trajanjem peritonealne dialize (vpliv nebiokompatibilnih raztopin, predvsem glukoze in nizkega pH) in pogostostjo peritonitisov (nastanek adhezij pri peritonitisu s *Staphylococcus aureus* ali pri glivičnem peritonitisu). Značilna patohistološka slika je nastanek peritonealne fibroze oz. skleroze, neovaskularizacija in vaskulopatija z žilno okluzijo.

Redko se pojavi enkapsulirajoča peritonealna skleroza (EPS), incidenca je 1,8/1000 bolnikovih let. Kaže se z malabsorbcijo, motnjami v pasaji črevesja in nerešljivim ileusom, ki ima v napreduvali fazi bolezni veliko smrtnost (tabela 6). Vzroki nastanka EPS še niso povsem jasni. Najverjetneje gre za učinek več dejavnikov. Zdravljenje je zahtevno. Bolnik potrebuje popolno parenteralno prehrano, imunosupresivno zdravljenje z metilprednisolonom in tamoksifenom in v primeru okužbe usmerjeno antibiotično ali antimikotično zdravljenje. Ob uvedbi zdravljenja postopoma prenehamo z zdravljenjem s peritonealno dializo in bolnika zdravimo s hemodializo. Končna razrešitev tega zapleta je kirurška, po navadi je treba napraviti zelo zahtevno in dolgotrajno (in včasih večkratno) operativno adheziolizo.

Resni zapleti peritonealne dialize so vnetje izstopišča katetra, peritonitis, ultrafiltracijska odpoved in enkapsulirajoča peritonealna skleroza.

IZBIRA BOLNIKOV

Zaželeno je zgodnje vodenje bolnikov s kronično ledvično boleznijo v nefrološki ambulantni, kjer jih pravočasno, izčrpno in objektivno seznanimo z vsemi možnimi oblikami nadomestnega zdravljenja. Odločitev o izboru metode vedno sprejememo skupno z bolniki. Če so pravočasno seznanjeni z vsemi metodami nadomestnega zdravljenja, se jih celo več kot 50 % odloči za zdravljenje s PD.

Omejitve za zdravljenje s PD so redke: zmanjšana peritonealna površina (zarastline po okužbah, operacijah), hude vnetne bolezni črevesja, kronične okužbe trebušne stene, kolostome in ileostome, močno izražena hipertrigliceridemija, podhranjenost ali lumbalgija. Kile in hemoroide, pa tudi žolčne kamne ali kronični holecistitis kirurško oskrbimo pred začetkom PD, po navadi sočasno ob vstavitvi peritonealnega katetra.

PD priporočamo bolnikom, ki želijo ostati neodvisni in imeti liberalnejšo dieto, saj je vnos tekočine praktično normalen in pri vnosu sadja in zelenjave zaradi vsebnosti kalija ni posebnih omejitev. PD je primerna za vse vrste bolnikov s končno odpovedjo ledvic: za otroke pred transplantacijo, dejavne odrasle bolnike, ki čakajo na presaditev ledvice, za ledvične bolnike z oslabeлим srcem, starejše bolnike, bolnike s sladkorno boleznijo, za bolnike z izčrpanim žilnim pristopom za HD. V zadnjem času se kaže, da je PD ustrezna metoda tudi za zdravljenje srčnih bolnikov s kroničnim kongestivnim srčnim popuščanjem, ki nimajo končne ledvične odpovedi, saj omogoča zadostno odstranitev tekočine, izboljšanje simptomov in možnost življenja v domačem okolju. Ne nazadnje je treba poudariti, da

metoda asistiranje PD (ali izvajanje PD s pomočjo) omogoča izvajanje PD tudi na domu bolnikov, ki je ne morejo izvajati sami. Namesto njih jo na domu izvaja patronažna služba, tistim, ki živijo v institucijah, kot so domovi starejših občanov, pa PD izvaja medicinsko osebje ustanove.

PD je posebno primerna za otroke pred transplantacijo, dejavne odrasle bolnike pred transplantacijo, za bolnike z oslabelem srcem, starejše bolnike, bolnike s sladkorno boleznijo, za bolnike z izčrpanim žilnim pristopom za HD.

PREDPISOVANJE PERITONEALNE DIALIZE

Dializno zdravljenje s PD uvedemo pri kronični ledvični bolezni stopnje 5 (GF pod 15 ml/min/1,73 m²) takrat, ko se pojavijo znaki oz. simptomi uremije, če ne moremo dosegati euolemije ali urejenega krvnega pritiska ali če najdemo znake slabšanja prehranjenosti bolnika.

Ocena dializiranosti in predpisovanje odmerka dialize

Osnovni cilj PD je dobro bolnikovo telesno stanje (dobro počutje, urejen arterijski tlak, stabilna primerna teža, normovolemija) brez uremične simptomatike (anoreksije, izgube apetita, izgube okusa, podhranjenosti). Poleg klinične ocene, ki je najvažnejša, si pomagamo še z laboratorijskimi izvidi (serumska koncentracija kreatinina, Ca²⁺, fosfata, albuminov, sečnine) in z različnimi testi za oceno adekvatnosti dialize, ki so nam vodilo pri predpisovanju primerne vrste in količine PD.

Peritonealni ekvibracijski test (PET) opredeli transport na peritonealni membrani s količnikom med dializno (D) in plazemsko (P) koncentracijo topljenca po 4 urah testne raztopine: D/P sečnine, D/P kreatinina, D/P Na⁺ itd. PET izvedemo s 4-urnim vtokom 2 litrov raztopine z 2,27% (ali 3,86%) glukoze. Ekvibracijski količnik odraža kombinirani učinek difuzije in ultrafiltracije. Odvisen je od molekularne teže, permeabilnosti membrane in učinkovite peritonealne površine. S testom ugotovimo tudi neto odstranitev tekočine – ultrafiltracijo.

Glede na rezultat PET bolnike razdelimo na:

- zelo hitre izmenjevalce z D/P kreatinina > 0,81: transport je zelo hiter zaradi velike učinkovite peritonealne površine ali visoke notranje permeabilnosti (majhnega membranskega upora). UF so majhne zaradi hitrega zmanjšanja osmotskega gradienta ob resorpciji glukoze. Večje so izgube beljakovin v dializno raztopino. Za te bolnike so najprimernejše oblike PD: NIPD, CCPD z dnevnim icodextrinom.
- povprečno hitre izmenjevalce z D/P kreatinina 0,65–0,81: zagotavljajo dober transport in primerno UF. Bolniki so primerni za: CAPD, CCPD, NIPD, TPD.
- povprečno počasne izmenjevalce z D/P kreatinina 0,5–0,65: boljša je UF kot transport. Če imajo bolniki še rezidualno diurezo, so zanje primerne CAPD ali CCPD. Ob zniževanju diureze je nujno povečanje doze PD (večji volumen, več menjav).
- zelo počasne izmenjevalce z D/P za kreatinin < 0,5: zelo počasen transport odraža majhno membransko permeabilnost ali majhno učinkovito peritonealno površino, majhna je resorpcija glukoze in izguba beljakovin. Če so ti bolniki manjše postavbe, jih lahko dializiramo s pojačano CAPD (večji volumen) ali pa je potreben prehod na hemodializo.

Peritonealni očitki za določene topljence so rezultat difuzije, ultrafiltracije in absorpcije tekočine. Ne izražajo se v ml/min, temveč v litrih/teden. Na PD so očitki nižji kot na HD, vendar gre za kontinuirane metode, tako da so tedenski očitki primerljivi. Poleg peritonealnega očistka moramo določiti tudi očistek rezidualne ledvične funkcije, s seštevkom dobimo skupni tedenski očistek.

Ciljni skupni tedenski očistek sečnine, merjen z produktom Kt/V (očistek, pomnožen s časom in deljen z razporeditvenim volumnom za sečnino), je 1,7 ali več. Za počasne izmenjevalce na APD je postavljen še dodatni kriterij, vezan na najmanjši očistek kreatinina, ki naj bo vsaj 45 L/teden/1,73 m², vendar povsem zadnje kanadske smernice tega kriterija več ne poudarjajo. Ne glede na izmerjene številke velja priporočilo, da je treba pri bolniku z uremičnimi simp-

tomi oz. poslabšanjem prehranjenosti povečati odmerek dialize, če za slabšanje stanja ni najti drugih vzrokov.

Peritonealni transport opredelimo s PET testom, s katerim ločimo počasne izmenjevalce od hitrih, ocenimo ultrafiltracijo in popravimo odmerjanje peritonealne dialize.

Odstranjevanje natrija, kalija, uravnavanje magnezija, kalcija in acidobaznega ravnovesja

V standardni peritonealni raztopini je 132 mmol/l Na^+ , ki se odstranjuje tako z difuzijo kot konvekcijo. Na PD so pri ultrafiltracijah odstranitve vode večje kot odstranitve Na^+ zaradi precejanja Na^+ (precejevalni koeficient je 0,5). Tako je čista odstranitev Na^+ pri 2-litrski kopeli z 1,36% glukozo v 4 urah zelo majhna. Pri 3,86% kopeli pa znaša odstranitev Na^+ 70 mmol/l ultrafiltrata. To moramo upoštevati pri predpisovanju dialize anuričnim bolnikom. Z rezidualno diurezo odstranimo še približno 70 mmol Na^+ /liter seča. Z večkratno uporabo hipertonične peritonealne raztopine in z veliko UF lahko povzročimo hipernatriemijo, ponovno zaradi precejanja Na^+ . Posledica je lahko žeja, hipervolemija in posledična neurejenost krvnega tlaka.

V standardnih peritonealnih raztopinah ni K^+ . Zato je difuzijski gradient v raztopini velik in je difuzija za odstranitev K^+ najpomembnejša. Ker je malo K^+ zunajcelično, je konvekcijsko odstranjevanje minimalno. Pri standardni CAPD odstranimo okoli 30 mmol K^+ na dan. Ob ohranjeni rezidualni diurezi se odstrani še 20 mmol K^+ na dan. V 10–30 % se lahko razvije hipokaliemija. Pri koncentraciji K^+ v peritonealni raztopini 4 mmol/l se je v 50 % pojavila nevarnejša hiperkaliemija.

Standardne raztopine vsebujejo 0,75–0,25 mmol/l Mg^{2+} . Ker se serumska koncentracija Mg^{2+} ob uporabi raztopin z 0,75 mmol/l lahko poveča, običajno uporabljamo raztopine z manjšo koncentracijo.

Sprva smo uporabljali raztopine z 1,75 mmol/l Ca^{2+} , kar je vodilo zaradi difuzije Ca^{2+} v serum v pozitivno bilanco Ca^{2+} v telesu. Ob istočasni

uporabi kalcijevih vezalcev fosforja se je tudi več Ca^{2+} absorbiralo v črevesju (povprečno 700 mg Ca^{2+} pri 6 gr CaCO_3), kar je lahko vodilo v hiperkalcemijo in kalcinacije. Zato so zmanjšali koncentracijo Ca^{2+} v raztopini na 1,25 mmol/l, kar vzdržuje negativno bilanco Ca^{2+} (odstrani 160 mg Ca^{2+} dnevno) in lahko vzdržujemo ionizirani Ca^{2+} v normalnem območju.

Presnovna acidoza je med resnejšimi zapleti pri odpovedi ledvic in jo je treba skrbno popraviti. Sprva so za pufer v peritonealni raztopini uporabljali acetat, ki je poškodoval peritonealno membrano. Nato so ga zamenjali za laktat v koncentraciji 35–40 mmol/l. Še najboljše popravitev presnovne acidoze dosežemo z uporabo novejših, biokompatibilnejših in bolj fizioloških bikarbonatnih raztopin, ki vsebuje 25 mmol/l bikarbonata in 15 mmol/l laktata in je zdaj edina, ki jo uporabljamo. Če je potrebno, dodamo še natrijev bikarbonat v obliki kapsul. Cilj zdravljenja s peritonealno dializo je vzdrževati serumski nivo bikarbonata v visoko normalni koncentraciji 27–28 mmol/l.

Odstranjevanje vode

Neto odstranitev vode je rezultat peritonealne ultrafiltracije in peritonealne absorpcije. Različni izmenjevalci imajo različne UF pri opravljenem PET. Pri standardnem vtoku 2 litrov 2,27% glukoze je pri počasnejših izmenjevalcih UF od 320 do 600 ml ter celo 1200 ml pri zelo počasnih. Pri hitrih izmenjevalcih je UF le od 320 do 35 ml, pri zelo hitrih pa tekočina zastaja v telesu, UF je negativna (od 35 do minus 470 ml). Zaradi relativno konstantne peritonealne absorpcije vode (120 ml/uro) lahko povečamo UF s povečanjem hipertoničnosti (3,86% glukoza), čemur se raje izogibamo, s skrajševanjem časa kopeli in z večjimi volumni raztopine. Še boljša je uporaba osmotskega agensa z visokim odbojnim koeficientom (npr. polimer glukoze – icodextrin). Rezidualno diurezo lahko povečamo z diuretikom (furosemid).

Cilj zadostnosti peritonealne dialize je doseganje euolemije, kar je enako pomembno kot doseganje ciljev za očistek uremičnih presnovkov. S kombiniranjem peritonealne ultrafiltracije in spodbujanja diureze želimo doseči vsaj 1 liter

dnevnega odstranjevanja tekočine, vendar so to priporočilo, zapisano v smernicah iz leta 2005, kritizirali. Bolj smiselno je priporočilo, da ne gledamo le na absolutno količino dnevno odstranjene tekočine, ampak smo pozorni predvsem na volumski status bolnika in še posebno skrbno presojamo zadostnost volumskega vodenja, če ima bolnik manj kot 250 ml dnevne peritonealne ultrafiltracije oz. manj kot 750 ml v primeru, da je anuričen.

Kadar nam ne uspe doseči normovolemije, so bolniki hipertenzivni z edemi. Eden od razlogov je lahko odpoved UF, ki je pri hipervolemičnem bolniku definirana z $UF < 400$ ml po 4 urni kopeli z 2 litroma raztopine 3,86% glukoze. To se zgodi pri 1,6–6 % bolnikov na PD.

Odpoved UF. Delimo jo v tri vrste: tip I, tip II in tip III. Tip I ima membrano z zelo hitrim izmenjevanjem ($D/P > 0,8$), majhno UF, ki je manjša od 35 ml/uro, majhna je koncentracija glukoze v dializatu na koncu kopeli (< 28 mmol/l). Ukrepamo s skrajševanjem časa kopele (npr. uvedba APD) in uvedemo eno menjavo z icodextrinom. Tip II ima majhno UF, vendar počasen transporter ($D/P < 0,5$) z veliko kon-

centracijo glukoze v dializatu. To se zgodi zaradi zmanjšanja vodne permeabilnosti membrane ali zmanjšanja površine membrane. Lahko je odraz peritonealne fibroze, hudih peritonitov, adhezij, sklerozirajočega peritonitisa. Treba se je izogibati dolгим kopelim in tudi velikim volumnom.

Tip III je izguba akvaporinov in s tem UF ob ohranjenem transportu topljencev z veliko koncentracijo Na v dializatu. Pri tej okvari deloma zamenjamo glukozo za icodextrin ali začasno prekinemo PD.

Peritonealna dializa je enakovredna oblika nadomestnega zdravljenja končne odpovedi ledvic, ki predstavlja zdravljenje na domu. Bolnika na peritonealni dializi dobro dializiramo z individualno izbiro vrste in količine PD. Metoda je učinkovita in varna, še posebno ob ohranjeni rezidualni ledvični funkciji. Ob odpovedi transportne ali ultrafiltracijske funkcije peritonealne membrane bolnika premostimo na hemodializo še pred razvojem morebitnih zapletov.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Blake PG, Bargman JM, Brimble KS et al. Canadian Society of Nephrology Work Group on Adequacy of Peritoneal Dialysis. Clinical practice guidelines and recommendations on peritoneal dialysis adequacy 2011. *Perit Dial Int* 2011; 31: 218–39.
- Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, eds. Handbook of dialysis. 4th ed. Philadelphia: Lipincott Williams Wilkins, 2001.
- Dombros N, Dratwa M, Feriani M et al. EBPG Expert Group on Peritoneal Dialysis. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 7 Adequacy of peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 Suppl 9: ix24–7.
- Gambro Basics 7. Peritoneal Dialysis. Lund: Gambro Education, 1995: 3–21.
- Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph KD, eds. Textbook of peritoneal dialysis, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000.
- Goodlad C, Brown AE. Encapsulating peritoneal sclerosis: what have we learned? *Sem Nephrol* 2011; 31: 183–98.
- Khanna R, Nolph KD, Oreopoulos DG. The essential of peritoneal dialysis, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1993: 1–111.
- Li PK, Szeto CC, Piraino B et al. International Society For Peritoneal Dialysis. Peritoneal Dialysis-Related Infections Recommendations: 2010 Update. *Perit Dial Int* 2010; 30: 393–423.
- Tanjala S, Purnell TS, Auguste P et al. Comparison of life participation activities among adults treated by hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation: a systematic review. *Am Journal of Kidney Dis* 2013; 62: 953–73.
- Van Biesen W, Williams JD, Covic AC et al. EuroBCM Study Group. Fluid status in peritoneal dialysis patients: the European Body Composition Monitoring (EuroBCM) study cohort. *PLoS One*. 2011 Feb 24; 6: e17148.



PRESADITEV LEDVICE

Damjan Kovač

Pri katerem očistku kreatinina bolnika že lahko vključimo na čakalni seznam za presaditev ledvice?

Kolikšen je največji indeks telesne mase, pri katerem še presadimo ledvico?

Pri katerih bolnikih moramo pred presaditvijo ledvice opraviti invazivno srčno diagnostiko?

Ali sta hepatitis B in C zadržek za presaditev ledvice?

Kdaj je pred presaditvijo potrebna nefrektomija?

Ali lahko bolniku s pozitivnim titrom ANCA protiteles presadimo ledvico?

Ali lahko vplivamo na to, kako hitro bo bolnik prejel ledvico umrlega darovalca?

Kateri so najpogostejši tehnični zapleti po presaditvi?

Katera imunosupresivna zdravila prejema bolnik s presajeno ledvico in koliko časa?

V kakšnem odstotku je akutna zavrnitev ledvice reverzibilna?

Ali lahko bolniki sami vplivajo na zmanjšanje nevarnosti za pojav kožnega raka?

Kolikšno je 3-letno preživetje presajene ledvice v Sloveniji?

Ali je preživetje diabetikov s SB tipa 1 po kombinirani presaditvi ledvice in trebušne slinavke boljše ali slabše, kot če jim presadimo samo ledvico?

Presaditev ledvice je oblika zdravljenja končne ledvične odpovedi. Z napredkom kirurške tehnike presaditve in imunosupresivnega zdravljenja je presaditev ledvice najuspešnejša metoda nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi. Presaditev izboljša kakovost življenja in podaljša dolgoročno preživetje bolnikov. V prvih treh mesecih po presaditvi je sicer zaradi perioperativnih zapletov umrljivost večja kot pri dializnih bolnikih, po devetem mesecu pa je smrtnost manjša kakor pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo in so na čakalnem seznamu za presaditev. Življenjska doba se najbolj podaljša mladim bolnikom in diabetikom. Presaditev je možna od umrlega ali od živega darovalca ledvice. Zaradi zahtevnosti posega mora potencialni prejemnik ledvice izpolnjevati zdravstvene pogoje za presaditev, zato so pred presaditvijo potrebne preiskave, s katerimi ocenimo, ali je bolnik primeren kandidat za presaditev ledvice.

OSNOVE IMUNOLOGIJE PRESADITVE

Presaditev ledvice med dvema človekoma z različnim genotipom je alogenska presaditev, pre-

sadek je v tem primeru alograft. Imunski odgovor proti organu imenujemo alogenski odgovor.

Geni glavnega histokompatibilnostnega kompleksa (MHC) kodirajo najmočnejše transplantijske antigene. Pri človeku imenujemo molekule MHC humani levkocitni antigeni (HLA). Poznamo dva razreda HLA-antigenov: razred I (HLA I) in razred II (HLA II). Molekule HLA I predstavljajo HLA-A, -B in -C in se nahajajo na vseh jedrnih celicah. HLA II (HLA-DP, -DQ in -DR) se nahajajo samo na antigen prezentirajočih celicah (APC). Stopnja skladnosti v HLA-antigenih je pomembna pri pogostosti zavrnitev in vpliva na preživetje ledvice. Pri presaditvi ledvice tipiziramo tkiva na antigene HLA-A, -B in -DR. Največji vpliv na preživetje presajene ledvice ima skladnost v HLA-DR, manjšo HLA-B in najmanjšo HLA-A.

Poznamo tudi ne-HLA antigene, ki so lahko pomembni pri zavrnitvi, na kar kaže, da se akutna zavrnitev lahko pojavi tudi pri presaditvi med HLA identičnima dvojčkoma. Minorni histokompatibilnostni antigeni (MiHA) so manjši peptidi, ki se nahajajo na vezalnem mestu donor-

jevih MHC molekul. Antigenske verige A in B, ki sta v povezavi z MHC razreda I (MICA in MICB) se nahajajo tudi na endotelih celicah. Nastanek protiteles proti MICA in MICB lahko sproži s protitelesi povzročeno (humoralno) akutno zavrnitev. Druga protitelesa, ki lahko povzročijo akutno humoralno zavrnitev so uperjena proti receptorjem angiotenzina II, glutathion S-tranferazi in endoteliju. V skupino ne-HLA antigenov spadajo tudi antigeni krvnih skupin ABO; nekompatibilna presaditev privede zaradi predhodno stvorjenih protiteles do hiperakutne zavrnitve. S pripravo bolnika z desenzitacijo, pri kateri se iz obtoka odstrani hemaglutinine A in/ali B, je možna tudi ABO nekompatibilna presaditev. Faktor Rhesus pri presaditvi ni pomemben, saj ni izražen na endoteljskih celicah.

Prepoznavanje antigenov presajene ledvice poteka po treh poteh. Pri direktni poti limfociti T prejemnika neposredno prepoznajo antigene HLA na darovalčevih celicah, pri indirektni poti limfociti T prepoznajo peptide, ki jih prezentirajo APC. Pri semidirektni poti, ki pa klinično ni pomembna, APC prezentirajo intaktne darovalčeve HLA antigene limfocitom T. Direktna pot je pomembna v zgodnjem potransplantacijskem obdobju, indirektna pot pa je pomembnejša pri poznejših zavrnitvah in pri kronični zavrnitvi.

Aktivacijo limfocita sprožijo trije signali. Prvi signal nastane ob interakciji med T-celičnim receptorjem in CD3 kompleksom na APC. Drugi signal je kostimulatorni signal, ki nastane ob interakciji receptorjev in ligandov na APC in limfocitu T. Oba signala sta potrebna za nastanek tretjega (rastnega) signala, to je nastanek interleukina-2 in interleukina-15. Popolno aktiviran limfocit se klonsko razmnoži in tvori številne citokine in efektorske limfocite T, ki privedejo do celične zavrnitve presadka.

Limfociti B se aktivirajo ob stiku za antigene specifičnimi receptorji na površini limfocita B in HLA antigeni, ki jim jih prezentirajo celice T pomagalk (CD4⁺Th2). Aktivacija privede do razmnoževanja, diferenciacije, pretvorbe v plazmatke in izločanja protiteles. Limfociti T olajšajo aktivacijo limfocitov B prek receptorjev na svoji površini in prek citokinov (IL-4). Protitele-

sa, ki nastajajo, se vežejo na HLA-antigene na darovalčevih celicah in aktivirajo komplementni sistem ali pa delujejo preko receptorjev Fc na celicah ubijalkah, nevtrofilcih in eozinofilcih.

Za dolgoročno preživetje presadka je najpomembnejša skladnost v antigenih HLA-DR, manj v HLA-B in najmanj v HLA-A.

DAROVALEC LEDVICE

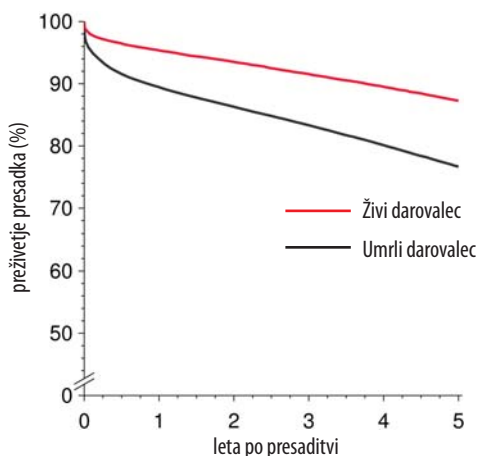
Umrli darovalec

Večino presaditev ledvic v svetu opravijo od umrlih darovalcev. Kriterij za odvzem organa je komisijsko potrjena možganska smrt, v nekaterih državah pa je dovoljen tudi odvzem organov po srčni smrti. Pogoji za odvzem organov se razlikujejo med transplantacijskimi centri. Pri nas ne presajamo ledvic darovalcev, mlajših od 5 let, je pa možna presaditev dveh otroških ledvic enemu odraslemu prejemniku. Zadržki za sprejem ledvice umrlega so okužba z virusom pridobljene imunske pomanjkljivosti (HIV), virusom hepatitisa B (HBV) ali virusom hepatitisa C (HCV) in pripadnost ogroženim skupinam za takšno okužbo, sepsa, nezdravljena huda okužba, generalizirana virusna okužba, akutni pielonefritis, znana kronična ledvična bolezen, akutna ledvična okvara, potencialno metastazirajoči tumor, poškodba ledvice, perforacija črevesa. Nekatere raziskave kažejo, da akutna ledvična okvara pri idealnem darovalcu ne vpliva na preživetje presajene ledvice. Prisotnost anti-HBc pri darovalcu je relativna kontraindikacija za presaditev. Če ima prejemnik prisotna protitelesa anti-HBs, je možnost konverzije pri prejemniku majhna in ledvico takšnega darovalca sprejmemo, če pa teh protiteles nima, ledvico odklonimo. Najdaljša sprejemljiva hladna ishemija ledvice je 36 ur (čas od začetka izpiranja ledvice s hladilno tekočino pri darovalcu do vzpostavitve pretoka krvi skozi ledvico v prejemniku). Darovalci, ki so starejši od 60 let ali stari med 50 in 60 let z vsaj enim dejavnikom tveganja (arterijska hipertenzija, zadnji serumski kreatinin več kot 133 $\mu\text{mol/l}$, smrt zaradi možgansko-žilnega dogodka), so neideal-

ni darovalci in ledvice takšnih darovalcev imajo slabše dolgoročno preživetje kakor ledvice idealnih darovalcev.

Živi darovalec

V svetu se zaradi nesorazmerja med številom bolnikov z ledvično odpovedjo, ki postopno narašča, in številom ledvic umrlih darovalcev, ki se ne povečuje, čakalna doba za presaditev ledvice podaljšuje. Zaradi tega se v številnih državah zadnja leta povečuje število presaditev ledvic živih darovalcev. Statistika Evrotransplanta kaže, da je že več kot četrtina vseh presaditev od živih darovalcev. Presajanje ledvic živih darovalcev spodbuja tudi dejstvo, da je preživetje ledvice živega darovalca boljše kakor ledvice umrlega (razpolovni čas preživetja ledvic od 12 do 20 let, pri ledvicah umrlih darovalcev od 8 do 9 let) (slika 1). Pomembno je tudi spoznanje, da je preživetje ledvice tem boljše, čim manj časa je bolnik zdravljen z dializo. Zaradi dodelitvenih pravil je zaenkrat majhna verjetnost, da bi bolnik prejel ledvico umrlega darovalca pred odpovedjo ledvic. Presaditev pred dializo mu omogoča skoraj izključno presaditev od živega darovalca. V Sloveniji je lahko darovalec ledvice oseba, ki je s prejemnikom genetsko, družinsko ali emocionalno povezana. O darovanju odloča poleg nefrologa tudi etična komisija za presaditve. Potrebna je tu-



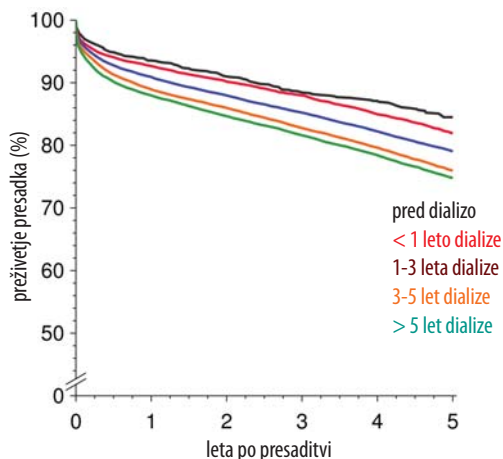
Slika 1. Preživetje presadka živih in umrlih darovalcev (vir: Collaborative Transplant Study, K-15011E-0214. prva presaditev, obdobje 2000–2012).

di psihološka ocena darovalca. Ocena darovalca ledvice mora izključiti ledvično bolezen in druge pridružene bolezni, zaradi katerih bi se lahko darovalcu po darovanju ledvice poslabšalo zdravstveno stanje. Zadržki za darovanje ledvice so: arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, proteinurija več kot 200 mg dnevno, očistek kreatinina manj kot 80 ml/min, indeks telesne mase več kot 30 kg/m², bolezni drugih organov, kot so kronična pljučna bolezen, srčno-žilne bolezni, maligne bolezni, prisotnost antigena HBs, prisotnost protiteles proti HCV, bolezni ledvic, kot so ledvični kamni, ciste ledvic ali pomembne anatomske nepravilnosti ledvic. Darovalec mora poznati perioperativno tveganje za smrt (0,03–0,06 %) in za resnejše zaplete (0,23–1,8 %). Če prejemnik nima zadržkov, med prvimi preiskavami določimo krvno skupino, ki mora biti skladna, in navzkrižni test, ki mora biti negativen. V nekaterih tujih centrih s predpripravo z imunosupresijo in plazmaferezo opravijo presaditev, tudi če krvna skupina med darovalcem in prejemnikom ni skladna. Dolgoročno spremljanje darovalcev je pokazalo pogostejši pojav proteinurije, niso pa ugotovili pogostejšega pojavljanja arterijske hipertenzije. Pri darovalcih priporočamo enkrat letno pregled v nefrološki ambulanti. Pri nekaterih ledvičnih boleznih, ki se pogosto povrnejo na presajeni ledvici (primarna fokalna glomeruloskleroza, membranoproliferacijski glomerulonefritis), darovanje ledvice živega darovalca ni zaželeno.

V Sloveniji je lahko darovalec ledvice za časa življenja oseba, ki je s prejemnikom genetsko, družinsko ali emocionalno povezana. Ledvica živega darovalca ima boljše dolgoročno preživetje kakor ledvica umrlega in omogoča presaditev že pred začetkom zdravljenja z dializo.

PRIPRAVA LEDVIČNEGA BOLNIKA NA PRESADITEV LEDVICE

Izkazuje se, da je preživetje presajene ledvice tem boljše, čim krajši čas je bil bolnik pred presaditvijo zdravljen z dializo (slika 2). Najboljše preživetje ledvice je, če prejme bolnik ledvico že



Slika 2. Preživetje presadka v odvisnosti od časa zdravljenja z dializo pred presaditvijo (vir: Collaborative Transplant Study, K-89121E-0214, prva presaditev, ledvica umrlega darovalca, obdobje 2000–2012).

pred začetkom zdravljenja z dializo. Zato je zaželeno, da začnemo bolnika s kronično ledvično boleznijo pripravljati na presaditev ledvice že pred dokončno odpovedjo ledvic pri očistku kreatinina 20 ml/min, če se ledvično delovanje postopoma slabša.

S pripravo bolnika na presaditev začnemo že pred končno odpovedjo ledvic pri očistku kreatinina 20 ml/min.

Zadržki za presaditev ledvice

Starost. Zgornja starostna meja ni kronološko določena. Ravnamo se po biološki starosti bolnika. Tudi pri bolnikih, starejših od 75 let, presaditev ni kontraindicirana, če nimajo pomembnih pridruženih bolezni.

Debelost. Tveganje za pooperativne zaplete se pomembno zveča pri indeksu telesne mase nad 30 kg/m², zato je to zgornja meja, pri kateri še uvrstimo bolnika na seznam za presaditev.

Kajenje. V našem centru kajenje zaenkrat ni zadržek za presaditev, je pa zaželeno, da bolnik preneha kaditi. Kajenje po presaditvi pomembno vpliva na pojav srčno-žilnih zapletov, malignomov in vpliva na preživetje presadka.

Okužbe. Aktivne akutne in kronične okužbe so zadržek za presaditev. Po ozdravljeni tuberkulozi je potreben vsaj enoletni interval opazovanja zaradi morebitne povrnitve bolezni. Ponavljajoče se okužbe zgornjih sečil so indikacija za nefrektomijo pred presaditvijo. Bolnike, zdravljene s peritonealno dializo, ki so preboleli peritonitis, še 6 tednov po ozdravitvi ne smemo vključiti na čakalni seznam. Pri bolnikih, ki so kolonizirani z MRSA, je pred presaditvijo potrebna dekolonizacija, kar dokažemo s tremi zaporednimi negativnimi nadzornimi brisi. Okužba s HIV ni absolutni zadržek za presaditev ledvice. Bolniku z okužbo s HIV lahko presadimo ledvico, če sodelujejo pri zdravljenju, če je bilo število celic CD4+ T⁺ > 200/μL in je bilo v zadnjih 3 mesecih stabilno, če v zadnjih 3 mesecih ni bilo mogoče zaznati RNA virusa HIV, v zadnjih 6 mesecih ni bilo oportunističnih okužb, ne kažejo znakov progresivne multifokalne levkoencefalopatije in kronične črevesne kriptosporidioze ali limfoma.

Malignomi. Bolnika lahko na čakalni seznam vključimo 2–5 let po zdravljeni maligni bolezni, če v tem času ne zasledimo ponovitve bolezni. Imunosupresijska zdravila, ki jih bolnik prejema po presaditvi, bi namreč neugodno vplivala na potek neozdravljene maligne bolezni. Kljub temu varnostni interval ne izključi povsem možnosti ponovitve malignoma. Po podatkih registra IPTTR (»Israel Penn Transplant Tumor Registry«) se malignom lahko ponovi pri 54 % bolnikov, če je bil zdravljen 2 leti pred presaditvijo, pri 33 % zdravljenih 2–5 let pred presaditvijo in pri 13 % zdravljenih 5 ali več let pred presaditvijo. Interval priporočenega čakanja pred presaditvijo prikazuje tabela 1.

Kronične bolezni drugih organov. Zadržek za presaditev ledvice predstavljajo takrat, kadar bolnik zaradi njih ni sposoben za operativni poseg ali bi imunosupresijsko zdravljenje po presaditvi poslabšalo bolezni. Bolnik ni kandidat za presaditev ledvice, če je pričakovano preživetje manj kot dve leti. Kronične jetrne bolezni in napredovala bolezen srca so zadržki za presaditev ledvice. Ti bolniki so potencialni kandidati za kombinirano presaditev organov. Huda kronična

Tabela 1. Priporočeni interval med zdravljenjem nekaterih malignih bolezni in uvrstitvijo na čakalni seznam za presaditev ledvice.

vrsta malignoma	najkrajši interval čakanja
ledvica	
- karcinom < 5 cm	2 leti
- karcinom > 5 cm	5 let
- Wilmsov tumor	2 leti
mehur	
- in situ	1 leto
- invazivni	5 let
maternica	
- in situ cervikalni	2 leti
- invazivni cervikalni	5 let
- korpus maternice	2 leti
testis	2 leti
ščitnica	2 leti
dojka	5 let
kolorektum	5 let
prostata	2 leti
limfom	2 leti
koža	
- melanom	5 let
- skvamozni	2 leti
- bazaliom	0

pljučna bolezen lahko ovira varno splošno anestezijo, ob napredovali žilni bolezni pa je lahko otežkočena žilna anastomoza in tudi motena prekrvitev spodnje okončine.

Psihiatrične bolezni. Pred vključitvijo bolnika s psihiatrično boleznijo je potreben posvet s psihiatrom, ki bo ocenil bolnikovo sodelovanje in morebitni škodljivi vpliv imunosupresijskih zdravil na psihiatrično bolezen. Posvet je potreben tudi pri bolnikih, ki so bili v preteklosti samomorilni, in pri bolnikih, ki so se v preteklosti zdravili zaradi psihoze ali alkoholizma. Alkoholizem in uživanje drog sta absolutna zadržka za presaditev ledvice.

Nesodelovanje bolnika. Ne glede na okoliščine in etiologijo je nesodelovanje bolnika pri jemanju zdravil v času priprave na presaditev v povezavi z nejemanjem zdravil po presaditvi. Pri

takšnih kandidatih je smiselno počakati nekaj mesecev in oceniti, ali so sposobni ustreznega sodelovati pri rednem jemanju zdravil in dializnem zdravljenju. Pri bolnikih, ki sami ne dosežejo takšne stopnje sodelovanja, je pomembno, da jim pomagamo s psihoterapijo. Nesodelovanje je še posebno pogosto pri najstnikih in mlajših odraslih in znaša po presaditvi po nekaterih podatkih v svetu med 5–43 %, kar je pogost vzrok za odpoved presajene ledvice. Sodelovanje bolnika je v veliki meri odvisno od prizadevanja zdravstvenega osebja za ozaveščenje bolnikov.

Preiskave pred presaditvijo ledvice

Pred presaditvijo opravimo najprej osnovne preiskave, ki jih glede na pridružene bolezni, anamnestične podatke ali nepravilnosti osnovnih preiskav razširimo z dodatnimi preiskavami. Osnovne preiskave, ki so indicirane pri vseh bolnikih, so navedene v tabeli 2.

Ocena srčno-žilnega sistema. Poleg malignomov so bolezni srca in ožilja najpogostejši vzrok umrljivosti po presaditvi ledvice. Pred presaditvijo je zato potrebna natančna ocena srčno-žilnega sistema. Poleg EKG in UZ srca je pri večini bolnikov potrebna dodatna diagnostika. Pri obremenitvenem testiranju bolniki pogosto zaradi

Tabela 2. Preiskave in pregledi pred presaditvijo ledvice.

preiskave in pregledi pred presaditvijo
- EKG
- UZ srca
- RTG pljuč in srca
- RTG trebuha
- UZ trebuha
- paratiroidna serija*
- mikcijski cistouretrogram*
- oftalmološki pregled
- ORL pregled
- stomatološki pregled
- ginekološki pregled
- urološki pregled (vsi moški)
- pregled anesteziologa

* potencialno neobvezne preiskave

Tabela 3. Indikacije za perfuzijsko scintigrafijo srca z dipiridamolom ali UZ srca z dobutaminom.

indikacije za perfuzijsko scintigrafijo srca z dipiridamolom ali UZ srca z dobutaminom
sladkorna bolezen tipov 1 ali 2
preboleli miokardni infarkt ali stanje po PTCA
dva ali več dejavnikov tveganja za srčni zaplet:
- starost: moški ≥ 45 let, ženske ≥ 55 let
- pozitivna anamneza zgodnje koronarne bolezni pri starših ali sorojencih (moški < 55 let, ženske < 65 let)
- patološki EKG
- kajenje
- dislipidemija (HDL-holesterol $< 0,9$ mmol/l ali celokupni holesterol $> 5,2$ mmol/l)
- arterijska hipertenzija
- zdravljenje z dializo več kot 2 leti
- UZ znaki diastolične ali sistolične disfunkcije levega prekata

Okrajšave: PTCA - perkutana transluminalna koronarna angioplastika, UZ - ultrazvočni

utrujenosti ne dosežejo 80 % maksimalne obremenitve, ki bi bila povedna, zato to preiskavo opuščamo. Namesto nje opravimo perfuzijsko scintigrafijo srca z dipiridamolom ali UZ srca z dobutaminom. Če UZ srca ne pokaže motenj krčljivosti in scintigrafsko ni videti reverzibilnih motenj perfuzije miokarda, z veliko verjetnostjo izključimo ishemično bolezen srca. Če je izvid perfuzijske scintigrafije srca patološki, je treba pred presaditvijo opraviti koronarografijo. Indikacije za preiskave so navedene v tabelah 3 in 4. Pri simptomatskih bolnikih in bolnikih z dejavniki tveganja za aterosklerozo je potrebna tudi podrobna ocena vratnih arterij in perifernega žilja. Pri bolnikih, pri katerih najdemo na pregledni sliki abdomna kalcinacije, je treba napraviti CT angiografijo medeničnih arterij.

Zaradi velikega tveganja za srčno-žilne zaplete je pred presaditvijo potrebna natančna ocena srčno-žilnega sistema.

Ocena gastrointestinalnega sistema. Pri asimptomatski holecistolitiazii odstranitev žolč-

Tabela 4. Indikacije za koronarografijo.

indikacije za koronarografijo
- patološki izvid perfuzijske scintigrafije srca z dipiridamolom ali UZ srca z dobutaminom
- simptomatska ishemična bolezen srca
- bolezen srčnih zaklopk
- srčno popuščanje zaradi ishemične bolezni srca
- preboleli miokardni infarkt ali stanje po PTCA

Okrajšave: PTCA - perkutana transluminalna koronarna angioplastika, UZ - ultrazvok

nika pred presaditvijo ni potrebna, razen pri diabetikih. Pri bolnikih z anamnezo holecistitisa pa je pred presaditvijo potrebna holecistektomija. Razpoznava holecistitisa po presaditvi je namreč pogosto otežena. Anamnestični podatek o ulkusni bolezni zgornjih prebavil je indikacija za gastroduodenoskopijo. Aktivna ulkusna bolezen je zadržek za presaditev ledvice. Pri bolnikih z anamnezo divertikulitisa je smiselno pred presaditvijo opraviti pasajno preiskavo ali kolonoskopijo zaradi morebitnega operativnega ukrepanja pred presaditvijo; divertikuloza je namreč najpogostejši razlog za perforacijo kolona po presaditvi ledvice.

Bolezni jeter. Ciroza jeter, klinično aktiven hepatitis in kronične bolezni jeter so kontraindikacija za presaditev ledvice. Zaradi toksičnega vpliva imunosupresijskih zdravil lahko pride pri teh stanjih do poslabšanja jetrne bolezni.

Hepatitis B. Bolniki z okužbo s HBV imajo po presaditvi krajšo življenjsko dobo kakor bolniki brez HBV. Glavni vzrok večje umrljivosti so odpoved jeter in okužbe. Incidenca konverzije (izgotje HBsAg, HBeAg in HBV DNA) je manjša in reaktivacija pogostejša kakor pri bolnikih, ki ne prejemajo imunosupresivnih zdravil. O primernosti bolnika za presaditev se odločimo na osnovi biopsije jeter, ki je potrebna pri teh bolnikih, in seroloških preiskav. Aminotransferaze so lahko kljub hudim spremembam v biopatu normalne. Odsotnost HBV DNA ali HBeAg pred presaditvijo ne izključuje reaktivacije virusa po presaditvi. Pri bolnikih s hudim kroničnim hepatitisom ali cirozo je presaditev kontraindici-

rana. Bolniki s pozitivnim HBeAg ali HBV DNA so pred presaditvijo ledvice kandidati za zdravljenje s protivirusnimi zdravili. Interferon alfa pogosto ni učinkovit zaradi zmanjšane imunske sposobnosti dializnih bolnikov. Učinkovitejšje je zdravljenje z lamivudinom, ki prepreči transkripcijo virusne DNA. Uspešno zdravljenje povzroči izginotje HBV DNA iz seruma in normalizacijo jetrnih transaminaz, vztraja pa HBsAg pozitivnost. Največja nevarnost je nastanek odpornosti, zato običajno zdravijo s kombinacijo virostatikov. Učinkovita sta tudi entecavir in tenofovir.

Hepatitis C. Jetrna bolezen zaradi okužbe s HCV pomembno skrajša preživetje bolnikov po presaditvi ledvice. Pri vseh bolnikih s protitelesi proti HCV določimo v serumu HCV RNA za oceno viremije. Če je prisotno zvečanje alanin aminotransferaze (ALT), je pri bolniku pred presaditvijo potrebna biopsija jeter. Pri ugotovljeni jetrni cirozi je to zadržek za presaditev ledvice. Pri bolnikih z aktivnim hepatitisom uvedemo zdravljenje z interferonom alfa. Bolnikov po presaditvi ne zdravimo z interferonom alfa, saj zdravilo ni učinkovito, lahko pa privede tudi do zavrnitve presadka. Zato je pomembno, da bolnika s kronično okužbo s HCV zdravimo že pred presaditvijo.

Ocena sečil. Pred presaditvijo bolnikom običajno opravimo mikcijski cistouretrogram (MCUG) za oceno velikosti sečnega mehurja, vezikoureternega refluksa in zaostanka seča. Če ugotovimo nepravilnosti, je potreben dodaten posvet z urologom. Če pripravljamo na presaditev bolnika, ki še nima dokončne ledvične odpovedi in ni imel nikoli okužb sečil ali drugih težav z mehurjem, MCUG ni potreben. Urološki pregled je potreben pred presaditvijo pri vseh moških. Morebitno hiperplazijo prostate je treba oceniti in zdraviti že pred presaditvijo. Nevrogeni mehur ni zadržek za presaditev, če se bolnik lahko nauči samokateterizacije.

Pri vezikoureternem refluksu s ponavljajočimi se okužbami sečil ali hidroureterjem je potrebna nefrektomija. Pri bolniku s policističnimi ledvicami je nefrektomija potrebna pri okužbah cist ali krvavitvah v ciste ali če so ledvice tako velike,

Tabela 5. Indikacije za nefrektomijo pred presaditvijo ledvice.

indikacije za nefrektomijo
- ponavljajoče se okužbe zgornjih sečil - okuženi ledvični kamni - refluks z akutnimi okužbami sečil - huda renoparenhimska arterijska hipertenzija - velike, policistično spremenjene ledvice

da onemogočajo vsaditev nove ledvice. Indikacije za nefrektomijo lastnih ledvic pred presaditvijo ledvice prikazuje tabela 5.

Presnovna bolezen kosti. Pri bolnikih z napredovalim in neobvladljivim sekundarnim hiperparatiroidizmom je pred presaditvijo potrebna paratiroididektomija. Pri napredovalem sekundarnem hiperparatiroidizmu se po presaditvi parathormon ne normalizira, pač pa se pojavi terciarni hiperparatiroidizem s hiperkalcemijo. Če je hiperparatiroidizem blag, se paratiroidni hormon zaradi normalizacije presnove vitamina D, kalcija in fosfatov po presaditvi pogosto normalizira.

Presejalne preiskave za izključitev maligne bolezni. Za izključitev karcinoma dojke morajo ženske po 40. letu starosti opraviti mamografijo. Pri moških nad 40. letom starosti določimo za prostato specifični antigen (PSA). Pri vseh bolnikih je potreben pregled vsaj treh vzorcev blata na okultno krvavitev. Pri pozitivnem testu je potrebna gastroduodenoskopija in kolonoskopija. Po 60. letu moramo za izključitev paraproteinemije opraviti proteinogram seruma. Monoklonska gamopatija ni zadržek za presaditev ledvice, vseeno pa priporočajo enoletni opazovalni interval pred vključitvijo na čakalni seznam. Pri analgetični nefropatiji in predhodnem zdravljenju z imunosupresijo pregledamo sediment seča na maligne celice.

Cepljenje kandidatov za presaditev ledvice in bolnikov s presajeno ledvico

Tako kot drugi bolniki z okrnjeno imunostjo imajo tudi bolniki s presajeno ledvico večje tveganje za nekatere okužbe, zato morajo prejeti ustrezna cepiva. Ker imajo bolniki s končno ledvično odpovedjo zmanjšan imunski odziv na šte-

vilna cepiva, je treba cepljenja opraviti čim bolj zgodaj v poteku bolezni. Posebno pomembno je, da so vsa potrebna cepljenja z živimi cepivi opravljena pred presaditvijo, ker so pozneje, ko bolnik prejema imunosupresivna zdravila, kontraindicirana. Z mrtvimi cepivi lahko začnemo cepiti 6 mesecev po presaditvi ledvice, vendar je imunski odziv lahko zmanjšan, odvisno od stopnje imunske oslabelosti v času cepljenja.

Priporočila za cepljenje pred presaditvijo.

Pred presaditvijo je treba preveriti, ali ima oseba opravljena vsa rutinska cepljenja (proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, otroški paralizi, hemofilusu influence tipa b, hepatitisu B, ošpi-

cam, mumpsu, rdečkam in humanim papilomskim virusom), predvidena za določeno starost v skladu s programom cepljenja in zaščite z zdravili, in ali je treba dodati manjkajoče odmerke. Z živimi cepivi lahko cepimo, vendar ne zadnji mesec pred presaditvijo in ne tistih, ki prejemajo imunosupresivna zdravila. Cepljenje z mrtvimi cepivi je treba zaključiti dva tedna pred presaditvijo, sicer je zaščitni odziv manj verjeten. Poleg rutinskih cepljenj je priporočljivo še cepljenje proti pnevmokoknim okužbam, hepatitisu B in proti gripi, za neimune/dovzetne pa tudi cepljenje proti noricam.

Tabela 6. Priporočljiva cepljenja za kandidate za presaditev ledvice in bolnike s presajeno ledvico.

cepivo proti bolezni/okužbi	mrtvo / živo	pred presaditvijo	po presaditvi, če ni bilo zaključeno pred presaditvijo	odmerjanje
gripa	M	da	da (vsako leto)	1 odmerek (otroci od 6 mes. do 9 let, ki še niso bili cepljeni: 2 odmerka)
hepatitis B* (če ni HBsAg in anti-HBs < 10 mIE/ml)	M	da	da	3 ali 4 odmerki
pnevmokokne okužbe (konjugirano cepivo 13-valentno)	M	da	da	1 odmerek (otroci < 5 let: 2 odmerka oz. v skladu s priporočili)
pnevmokokne okužbe (polisaharidno cepivo, 8 tednov po konjugiranem cepivu)	M	da	da	1 odmerek + 1 revakcinacija čez 5 let
davica, tetanus (in oslovski kašelj) (če je > 10 let od osnovnega cepljenja)	M	da	da	1 odmerek
ošpice, mumps, rdečke (za necepljene bolnike)	Ž (zaključiti vsaj 1 mesec pred presaditvijo)	da	ne	2 odmerka (z vsaj 4-tedenskim presledkom)
norice (za dovzetne bolnike)	Ž (zaključiti vsaj 1 mesec pred presaditvijo)	da	ne	2 odmerka (s 6-tedenskim presledkom)

* uporabi se cepivo, namenjeno bolnikom, zdravljenim s hemodializo

Priporočila za cepljenje po presaditvi. Cepljenje z mrtvimi cepivi se lahko spet začne 6 mesecev po presaditvi. Če cepljenje ni bilo zaključeno pred presaditvijo, se zaključi po presaditvi. Z živimi cepivi se po presaditvi praviloma ne cepi. Priporočljivo je vsakoletno cepljenje proti gripi.

Sistemske bolezni. Aktivnost sistemskega lupusa eritematozusa (SLE) se po uvrstitvi v nadomestni program zdravljenja z dializo običajno zmanjša. Bolniki s klinično aktivno boleznijo niso kandidati za presaditev, pozitivni serološki testi ob klinično neaktivni bolezni pa niso zadržek za presaditev ledvice. Če so bolniki že predhodno prejeli imunosupresivna zdravila, je po presaditvi večja verjetnost oportunističnih okužb in limfomov. Zaradi predhodnega zdravljenja z glukokortikoidi je potrebna ocena kostne prizadetosti. Bolnikom z boleznijo zaradi protiteles proti glomerulni bazalni membrani (anti-GBM) ne presadimo ledvice, dokler ni klinično stabilen in v serumu vsaj 6 mesecev nima več prisotnih protiteles proti bazalni membrani. Tudi pri ANCA vaskulitisih mora biti bolnik vsaj 6 mesecev v klinični remisiji, brez imunosupresije ali na vzdrževalnih odmerkih. Titer ANCA protiteles nima napovedne vrednosti.

Posebna stanja pred presaditvijo ledvice. Pri najdbi drugih bolezni sodelujejo pri odločitvi o primernosti bolnika za presaditev ustrezni specialisti, ki najbolj poznajo morebitno tveganje ob imunosupresivnem zdravljenju in možnost ozdravitve bolnika. Pri bolnikih s policistično boleznijo ledvic je po presaditvi večja verjetnost gastrointestinalnih zapletov zaradi divertikuloze. Pri bolnikih, ki imajo ADPBL in pozitivno anamnezo subarahnoidalne krvavitve (SAH) ali pozitivno družinsko anamnezo možganske anevrizme ali SAH, je treba opraviti MR glave brez kontrasta. Bolniki na antikoagulacijskem zdravljenju potrebujejo vnaprej izdelano shemo spremembe antikoagulacijskega zdravljenja ob presaditvi glede na osnovno ledvično bolezen. Shemo izdelata specialist v antitrombotični ambulanti. Bolniki, ki prejemajo antiagregacijska zdravila, potrebujejo neposredno pred presaditvijo trombocitno plazmo. Pred presaditvijo

moramo biti pozorni na morebitno trombofilijo. Pri bolnikih s SLE ugotovimo pri okoli 50 % antifosfolipidni sindrom s prisotnostjo antifosfolipidnih ali antikardiolipinskih protiteles. Anamnestično lahko ugotovimo tromboze in spontane abortuse. Antifosfolipidna protitelesa lahko ugotovimo tudi pri okoli eni četrtini bolnikov z ledvično odpovedjo, ki nimajo SLE in ki so prav tako ogroženi zaradi tromboz. Pri bolnikih z anamnezo tromboz je treba opraviti teste za opredelitev neodzivnosti na aktivirani protein C, faktor V Leiden, mutacije gena za protrombin, antikardiolipinska protitelesa, lupusne antikoagulate, aktivnost proteina C, protein S, koncentracijo antitrombina III in homocisteina. Ogroženi so tudi bolniki z zelo veliko koncentracijo protrombina. Pri bolnikih s trombofilijo priporočajo po presaditvi preventivno antikoagulacijsko zdravljenje.

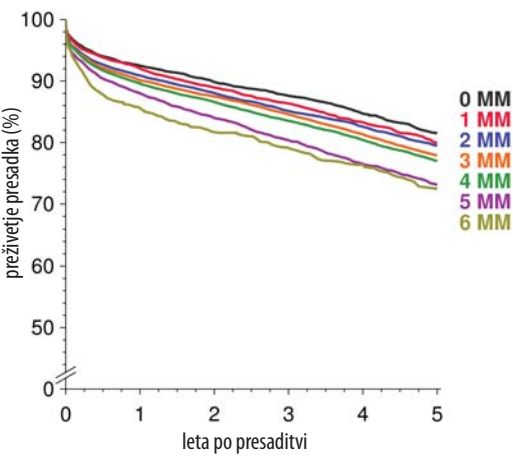
Imunološke preiskave

V Centru za tipizacijo tkiv Zavoda RS za transfuzijsko medicino določijo tkivno skladnost in senzibiliziranost bolnika. Tkvino skladnost določamo za antigene HLA-A, HLA-B in HLA-DR. Vse tipizacije se izvedejo dvakrat, zaradi večje zanesljivosti se je uveljavila tipizacija na ravni DNA. Bolnik je lahko senzibiliziran zaradi predhodnih transfuzij, presaditev organov ali nosečnosti. Senzibilizacijo označujemo z odstotkom PRA (angl.: panel reactive antibody). V preteklosti so ga določali s limfocitotoksičnim testom na »panelu« limfocitov petdesetih ljudi, katerih tkivni antigeni so bili enako pogosti kot v splošni populaciji. Danes uporabljajo za določitev odstotka PRA test ELISA. Odstotek PRA določa imunski status bolnika in nam pove, s kolikšnim odstotkom naključnih darovalcev bi imel prejemnik pozitiven navzkrižni test in zato ne bi bili primerni darovalci. Bolnik je senzibiliziran, če ima odstotek PRA > 5, in visoko senzibiliziran, če je odstotek PRA > 85. Visoko senzibilizirani bolniki so vključeni v posebne dodelitvene programe, ki jim omogočijo prednost pri dodelitvi organov. S pomočjo antigenov HLA določimo tudi specifičnost prejemnikovih protiteles in na ta način določimo antigene HLA, ki jih darovalec ne sme imeti, to so tako imenovani ne-

sprejemljivi antigeni. Določitev senzibilizirano-sti bolnika (odstotek PRA) obnavljamo vsake tri mesece.

VKLJUČITEV NA ČAKALNI SEZNAM

Po opravljenih preiskavah in odsotnosti za-držkov za presaditev bolnika vključimo na ča-kalni seznam. V Sloveniji lahko na čakalni se-znam za presaditev vključimo samo bolnike, ki imajo stalno bivališče v Sloveniji. Bolnik, ki je na čakalnem seznamu države ET, ne sme biti soča-sno na čakalnem seznamu druge države, ki ni članica ET. Pri prijavljanju bolnika na čakalni se-znam imamo možnost opredeliti starost daro-valca. Za naše prejemnike, ki so mlajši kot 30 let, smo določili starostno mejo darovalca od 5 do 40 let, za starejše prejemnike pa od 5 do 65 let. Opredelimo tudi tkivno skladnost med prejem-nikom in darovalcem, ki je pomembna pri do-lgoročnem preživetju presadka (slika 3). Naj-manjša skladnost, ki jo želimo v našem centru, je skladnost v enem antigenu HLA-B in enem an-tigenu HLA-DR. Opredelimo lahko še nekatere druge značilnosti darovalcev. Tako pri nas ne sprejemamo ledvic dajalcev po srčnem zastoju, darovalcev, ki imajo pozitiven HBsAg ali prisot-



Slika 3. Preživetje presadka v odvisnosti od tkivne sklad-nosti (vir: Collaborative Transplant Study, K-21111E-0214, prva presaditev, ledvica umrlega darovalca, obdobje 2000–2012), (MM – neskladni antigeni; angl.: miss-match).

Tabela 7. Odstotek presaditev ledvic v Eurotransplantu leta 2012, preddializno in v različnih obdobjih po začetku dializnega zdravljenja.

obdobje	odstotek presaditev
preddializno	2,3
0–5 mesecev po 1. dializi	1,5
6–11 mesecev po 1. dializi	4,6
12–23 mesecev po 1. dializi	13,5
24–59 mesecev po 1. dializi	41,2
več kot 60 mesecev po 1. dializi	36,8

na protitelesa proti HCV. Ne sprejemamo ledvic darovalcev, ki so umrli z evtanazijo. Odstotek presaditev ledvic v Eurotransplantu le-ta 2012, preddializno in v različnih obdobjih po začetku dializnega zdravljenja prikazuje tabela 7.

DODELJEVANJE LEDVICE

Dodeljevanje ledvice poteka v ET po do-delitvenem algoritmu, kar omogoča preglednost in pravilnost pri dodeljevanju organov. Pri do-delitvi ledvice imajo prednost bolniki, ki čakajo na kombinirano presaditev organov (npr. ledvica in trebušna slinavka, ledvica in jetra ipd.), in bolniki, ki so visoko senzibilizirani in so vklju-čeni v poseben dodelitveni program (AM pro-gram – angl.: acceptable mismatch program). Če med bolniki v teh programih ni ustreznega prejemnika, se ledvica dodeli bolniku, ki je z darovalcem popolnoma skladen. Če takšnega bol-nika ni na čakalnem seznamu, se ledvica dodeli bolniku na čakalnem seznamu, ki doseže največ-je število točk. Število točk je rezultat seštevek točk več dodelitvenih dejavnikov:

- stopnje skladnosti (čim bolj skladna sta pre-jemnik in darovalec, tem več točk prejme pre-jemnik),
- verjetnosti neskladja (upošteva se krvno skupi-no in zadnjo stopnjo senzibilizacije),
- časa čakanja na ledvico (od dneva 1. dialize),
- izvora darovalca (če je darovalec iz Slovenije, prejmejo vsi slovenski bolniki dodatne točke),
- ravnotežja izmenjave (če je Slovenija v pre-te-klosti več ledvic oddala v ET, kot jih je iz ET

prejela, prejmejo slovenski bolniki dodatne točke) in

- stopnje nujnosti: HU (zelo nujno – angl.: high urgency). Kodo HU lahko prejme le bolnik po predhodni odobritvi komisije ET. Kandidat je bolnik, ki ima izčrpane žilne pristope za hemodializo in nima možnosti za peritonealno dializo, bolnik, ki je zaradi dializnega zdravljenja samomorilen, ali bolnik s hudo uremično polinevropatijo. Indikacija so tudi hudi cistitisi po presaditvi ledvice in trebušne slinavke z drenažo izvodila trebušne slinavke v sečni mehur, če je ledvica prenehala delovati in bolnik nima diureze. Število bolnikov, ki se jim lahko dodeli oznaka HU, je omejeno na 1 % bolnikov na aktivnem čakalnem seznamu.

Bolniki, ki so bili vključeni na čakalni seznam pred 16. letom starosti, prejmejo še dodatne točke (pediatrični bonus), zaradi česar je čas čakanja na ledvico za otroke krajši kot za odrasle.

Dodeljevanje ledvice poteka v Eurotransplantu po natančnem algoritmu, kar omogoča preglednost in pravilnost pri dodeljevanju organov. Na dodeljevanje ledvic ne moremo vplivati.

SENIORSKI PROGRAM PRESADITVE LEDVICE

To je program dodeljevanja ledvic darovalcev, starejših od 65 let, prejemnikom, starejšim od 65 let. Dodeljevanje organov je regionalno z namenom čim krajše hladne ishemije. Pri dodeljevanju je ledvic znotraj tega programa se upošteva le krvna skupina in čas čakanja, PRA mora biti manj kot 5 % z izjemo bolnikov, ki čakajo na ponovno presaditev. Zaradi krajšanja hladne ishemije se ne upošteva HLA skladnost, pred presaditvijo se opravi le navzkrižni test.

PRESADITEV LEDVICE

Neposredno pred presaditvijo opravijo v centru za tipizacijo tkiv navzkrižni test (angl.: cross-match), s katerim ugotavljajo prisotnost antidozorskih protiteles v prejemnikovi krvi. Test se

opravi tako, da se združi na mikrotitrski ploščici limfocite darovalca s serumom prejemnika. Po dodatku komplementa in barvila se pod mikroskopom opazuje limfocite darovalca. Če so prisotna protitelesa proti tkivnim antigenom darovalca, pride do lize limfocita in vdora barvila v limfocite. Pozitiven navzkrižni test je absolutna kontraindikacija za presaditev, saj bi v primeru presaditve prišlo do takojšnje (hiperakutne) zavrnitve presadka.

Ledvico presadijo urologi v ingvinalno ložo. Arterijo in veno presajene ledvice anastomozirajo običajno z arterijo in veno iliaco communis. Sečevod vsijejo v sečni mehur in vanj vstavijo opornico (splint), ki omogoča dober odtok seča. Opornico odstranimo cistoskopsko po šestih tednih. Po odpustu opravljajo bolniki redne preglede v ambulantni za bolnike s presajeno ledvico, pogostost obiskov prilagajamo zdravstvenemu stanju. Če je delovanje presajene ledvice dobro in stabilno, so pregledi po enem letu na 2 meseca, po 2 letih pa na 3 mesece.

IMUNOSUPRESIJA PO PRESADITVI LEDVICE

Za ustrezno imunosupresijo zdravimo bolnike sočasno z več imunosupresivnimi zdravili, s čemer dosežemo učinkovitejšo zavoro imunskega sistema na več nivojih, obenem pa lahko s tem zmanjšamo odmerke posameznih imunosupresivov in njihove neželene učinke.

Imunosupresijski protokol

Na osnovi znanja o učinku posameznih imunosupresivov in lastnih izkušenj uporabljajo transplantacijski centri specifične imunosupresijske protokole. V našem centru prejmejo bolniki za indukcijsko imunosupresijo monoklonska protitelesa proti interleukinskim-2 (IL-2) receptorjem (baziliksimumab: pred presaditvijo in 4. dan po presaditvi), visoko senzibilizirani bolniki pa protitimocitna protitelesa prve tri dni po presaditvi. Izmed drugih imunosupresivnih zdravil prejmejo metilprednisolon, ciklosporin ali takrolimus in mikofenolat mofetil ali natrijev mikofenolat. Začetni odmerki metilprednisolona znaša 0,4 mg/kg telesne teže, zmanjšujemo ga vsak

teden do vzdrževalnega odmerka, ki znaša 0,08 mg/kg. Odmerek ciklosporina prilagajamo koncentraciji v krvi, prve tri mesece je zaželena koncentracija 65–150 ng/ml, pozneje pa 30–65 ng/ml (izmerjeno s kemiluminiscentnim imunskim testom na mikrodelcih). Odmerek mikofenolat mofetila znaša 750 mg 3-krat dnevno, pri bolnikih, ki so lažji kot 50 kg, pa 500 mg 3-krat dnevno. Pri zdravljenju s takrolimusom je odmerek mikofenolat mofetila manjši, ker ne vpliva na njegovo presnovo tako kot ciklosporin. Azatioprina v rutinski imunosupresiji ne uporabljamo več, ga pa občasno še uporabimo kot zamenjavo za mikofenolat mofetil, če ga bolniki ne prenašajo.

Novejša imunosupresivna zdravila. *Everolimus* sicer še ne uporabljamo v rutinskem imunosupresivskem protokolu. Spada v skupino zaviralcev mTOR (iz angl.: mammalian target of rapamycin). Učinkuje na proliferacijo celic prek faz G₁ in S celičnega ciklusa in vpliva na hematopoetske in nehematopoetske celice. Po navadi ga uporabljamo kot zamenjavo za kalcinevrinske zaviralce zaradi njihove nefrotoksičnosti ali pri bolnikih z malignomi zaradi njegovega protiangiogeneznega učinka. Možna je tudi kombinacija z mikofenolat mofetilom. *Belatacept* je monoklonsko protitelo, ki se kompetitivno veže na receptor B7 in tako prepreči nastanek kostimulatornega signala, ki je nujen za aktivacijo limfocita. Dosedanje raziskave so pokazale, da se lahko, če ga kombiniramo z basiliksimabom, glukokortikoidi in mikofenolat mofetilom, izognemo kalcinevrinskim inhibitorjem. Daje se intravensko enkrat na mesec, razvijajo pa tudi obliko za subkutano aplikacijo.

Neželeni učinki. Najpogostejši neželeni učinki *kalcinevrinskih zaviralcev* (*ciklosporin*, *takrolimus*) so nefrotoksičnost zaradi vazokonstriktornega učinka in nastajanja intersticijske fibroze, trombotična mikroangiopatija, arterijska hipertenzija, hiperkalemija, hiperkloremična acidoza, hipomagnezija, hepatopatija, hipertrihoza (samo ciklosporin), hipertrofija dlesni (samo ciklosporin), hiperlipidemija (samo ciklosporin), neurotoksičnost (bolj takrolimus), protrombotično učinkovanje, hiperglikemija (bolj takrolimus),

okužbe, malignomi, hiperurikemija in protin. Neželeni učinki mikofenolat mofetila in natrijevega mikofenolata so prebavne motnje, kot so driska, gastritis in/ali bruhanje, levkopenija, anemija in trombocitopenija, teratogenost, okužbe in limfoproliferativne bolezni. *Everolimus* povzroča nefrotoksični učinek kalcinevrinskih zaviralcev, če se kombinira z njimi, povzroča hipokaliemijo in hipomagneziemijo, proteinurijo, ki je lahko tudi nefrotska, angioedem ob kombinaciji z ACE-zaviralci, slabše celjenje ran, teratogenost, hiperlipidemijo, intersticijsko pljučnico, levkopenijo, anemijo in trombocitopenijo. *Glukokortikoidi* povzročajo katarakto, hiperlipidemijo, osteonekrozo, zmanjševanje kostne mase, slabše celjenje ran, glukozno intoleranco in neugoden učinek na psiho. *Azatioprin* povzroča levkopenijo, anemijo, trombocitopenijo, hepatitis, holestazo in redko pankreatitis.

Če se pojavijo neželeni učinki imunosupresivnih zdravil, jih lahko zamenjamo za drug imunosupresiv.

Interakcije imunosupresivnih zdravil

Kalcinevrinski zaviralci imajo interakcije s številnimi zdravili. Zdravila lahko zvečajo ali zmanjšajo koncentracijo kalcinevrinskega zaviralca v krvi. Koncentracijo pomembno zmanjšajo: rifampicin, barbiturati, fenitoin, karbamazepin. Tudi zdravilna rastlina šentjanževka lahko zmanjša koncentracijo ciklosporina v krvi. Koncentracijo kalcinevrinskega zaviralca pomembno povečajo nekateri blokatorji kalcijevih kanalov (verapamil, diltiazem), ketokonazol, flukonazol, eritromicin in še nekateri drugi makrolidni antibiotiki. Azitromicin nima pomembnega vpliva na koncentracijo kalcinevrinskega zaviralca v krvi. Sok grenivke poveča koncentracijo kalcinevrinskega zaviralca pri sočasnem jemanju. Interakcija med kalcinevrinskim zaviralcem in nekaterimi zdravili lahko privede do pojava toksičnosti dodanega zdravila. Pri sočasni uporabi statinov in kalcinevrinskega zaviralca lahko pride do rhabdomiolize in jetrne okvare, če ustrezno ne zmanjšamo odmerka statinov. Sočasno jemanje azatioprina in alopurinola lahko povzroči hudo zavoro kostnega mozga, če odmerka azatioprina ustrezno ne zmanjšamo.

Baziliksimab, metilprednisolon, ciklosporin in mikofenolat mofetil so osnovna imunosupresivna zdravila, ki jih pri nas prejme večina bolnikov. Visoko senzibilizirani bolniki prejmejo antitimocitni globulin, metilprednisolon in takrolimus. Imunosupresijo prejema bolnik ves čas delovanja presajene ledvice. Pri stranskih učinkih ob stabilnem delovanju presajene ledvice in če bolnik ni imel v zadnjih 6 mesecih zavrnitve glukokortikoide postopno ukinemo. Pri predpisovanju novih zdravil se moramo vedno najprej prepričati, da zdravilo nima interakcij z imunosupresivnimi zdravili.

ZAPLETI PO PRESADITVI

Zapoznelo delovanje presajene ledvice

O zapoznelem delovanju ledvice govorimo, če bolnik v prvem tednu po presaditvi zaradi slabega delovanja presajene ledvice še vedno potrebuje dializno zdravljenje. V Sloveniji je incidence zapoznelega delovanja ledvice okoli 23 %. Vzroki za zapoznelo delovanje so dolg čas hladne ishemije, visoka starost darovalca, slabša kakovost ledvice. Histološko ugotovimo akutno tubulno nekrozo. V večini primerov se ledvično delovanje vzpostavi v nekaj dneh do največ nekaj tednih. Če se delovanje ledvice ne vzpostavi, govorimo o primarnem nedelovanju ledvice.

Tehnični zapleti po presaditvi ledvice

Po operativnem posegu se lahko pojavijo tehnični zapleti. Tromboza ledvične arterije se pojavi pri manj kot 1 % bolnikov. Običajno se pojavi v prvih dneh po presaditvi in neizbežno privede do odpovedi presadka. Tromboza ledvične vene se pojavlja v 1–6 %. Ob hitrem ukrepanju in reoperaciji je ledvico pogosto možno rešiti. Najpogostejši zaplet je nastanek limfokele, kar pomeni nabiranje limfe v okolici ledvice. UZ jo najdemo v do 50 %, klinično pa je pomembna, če povzroča obstrukcijo sečevoda, kar se zgodi v 2–10 %. Urinom pomeni uhajanje seča iz sečevoda, najpogostejše je posledica nekroze sečevoda. Zožitev sečevoda, ki ovira odtok seča iz ledvice, je najpogostejše posledica ishemije sečevoda, ki ne privede do nekroze, pač pa do bra-

zgotinjenja in zožitve sečevoda. Možen vzrok je tudi brazgotinjenje ob presajeni ledvici. Redek zaplet je zožitev ledvične arterije, ki se pojavi kasneje.

Akutna zavrnitev presajene ledvice

Akutna zavrnitev presajene ledvice se pojavi najpogosteje v začetnem obdobju po presaditvi. Če se pojavi v prvih treh mesecih, gre za zgodnjo akutno zavrnitev, pozneje jo imenujemo pozna zavrnitev. Akutno zavrnitev lahko povzroča celična in/ali s protitelesi povzročena reakcija, zato razlikujemo akutno celično in akutno humoralno zavrnitev. Potekata lahko tudi sočasno. Za celično zavrnitev je značilna infiltracija intersticija z mononuklearnimi levkociti in tubulitis. Če so prizadete tudi žile, govorimo o žilni celični zavrnitvi. Za lažje odločanje o zdravljenju in prognozi akutne zavrnitve klasificiramo po Banffski klasifikaciji (tabela 8). Diagnozo, obliko in stopnjo zavrnitve postavimo histološko. Humoralno zavrnitev povzročajo protitelesi, uperjena proti različnim antigenom prejemnika, lahko so tudi ne-HLA protitelesi. Diagnosticiramo jo z določitvijo protidonorskih protiteles v serumu bolnika, s prikazom C4d z imunohistokemično ali imunofluorescenčno metodo na peritubulnih kapilarah in značilnimi patohistološkimi spremembami ledvičnega tkiva. Celično zavrnitev zdravimo s petdnevnimi pulzi metilprednisolona. Če ostane zavrnitev rezistentna, jo zdravimo z antitimocitnimi protitelesi. Več kot 95 % celičnih zavrnitev je reverzibilnih. Humoralno zavrnitev zdravimo s kombinacijo plazmafereze in intravenski imunoglobulini. Običajno zamenjamo ciklosporin s takrolimusom, ki je nekoliko močnejši imunosupresiv. Če to zdravljenje ni učinkovito, zdravimo z rituksimabom (anti-CD20 protitelo), ki učinkuje na limfocite B, in/ali bortezomibom, ki učinkuje na plazmatke.

Pogostost akutne zavrnitve se nekoliko razlikuje med transplantacijskimi centri in je z novimi imunosupresivnimi zdravili v prvem letu večinoma manj kot 15 %.

Kronične spremembe presadka

V preteklosti je bil pogosto uporabljan izraz kronična transplantacijska nefropatija, ki pa je zelo

Tabela 8. Banffska klasifikacija zavrnitve presajene ledvice (poenostavljen prikaz).

1. Normalna histopatološka slika.
2. S protitelesi povzročene spremembe (lahko sovpadajo s kategorijami 3, 4, 5, 6). Akutna aktivna s protitelesi povzročena zavrnitev. Kronična aktivna s protitelesi povzročena zavrnitev. C4d pozitivnost brez znakov zavrnitve.
3. Suspektna akutna z limfociti T povzročena zavrnitev (lahko sovpada s kategorijami 2, 5, 6).
4. Z limfociti T povzročena (celična) zavrnitev (lahko sovpada s kategorijami 2, 5, 6). Akutna T-celična zavrnitev. I.A., I.B. intersticijski infiltrat s tubulitisom. II.A., II.B. mononukleranocelični infiltrat z endarteritisom. III. transmuralni arteritis in/ali limfocitno vnetje v steni arterije s fibrinoidno nekrozo. Kronična aktivna T-celična zavrnitev.
5. Intersticijska fibroza in tubulna atrofija, brez dokazov specifične etiologije. I. Blaga intersticijska fibroza in tubulna atrofija. II. Zmerna intersticijska fibroza in tubulna atrofija. III. Huda intersticijska fibroza in tubulna atrofija.
6. Drugo. Histopatološke spremembe, nastale zaradi drugih bolezni ledvičnega presadka, ki so nezavrnitvene narave. Lahko sovpadajo s kategorijami 2, 3, 4, 5.

nespecifičen in nepoveden, zato se danes v transplantacijski histopatologiji ne uporablja več. Zaobjemal je kronične spremembe predvsem tubulointersticija, ki so bile posledica imunskih in neimunskih dejavnikov (predhodne akutne zavrnitve, kronična zavrnitev, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, ishemija presadka, velika starost darovalca, nefrotoksičnost kalcinevrinskih zaviralcev, kajenje). Danes poskušamo kronične spremembe opredeliti bolj specifično, da lahko ustrezno terapevtsko ukrepamo. Predvsem je pomembno, da prepoznamo morebitno kronično zavrnitev presadka in kalcinevrinsko nefrotoksičnost.

Sladkorna bolezen

Do 25% prejemnikov ledvice razvije novo nastalo sladkorno bolezen v prvih treh letih po presaditvi. Za diagnozo sladkorne bolezni veljajo standardna merila. Dejavniki tveganja so starost nad štirideset let, debelost, okužba s HCV in citomegalovirusom (CMV), sladkorna bolezen med sorodniki prve generacije, povezana je s prisotnostjo nekaterih HLA. Pri zdravljenju s takrolimusom je tveganje za nastanek sladkorne

bolezni štirikrat večje kakor pri zdravljenju s ciklosporinom. Pojav sladkorne bolezni po presaditvi je povezan z večjim tveganjem za okužbe in s krajšim preživetjem presajene ledvice.

Okužbe

Zaradi zmanjšanja imunske odpornosti so po presaditvi okužbe pogostejše, povzročajo jih tudi oportunisti. Za preventivo okužbe s *Pneumocystis jirovecii* prejemajo bolniki eno leto trimetoprim-sulfametoksazol v odmerku 80 mg/400 mg na dan. V začetnem obdobju preprečujemo kandidiazo ustne votline in požiralnika z antimikotikom v obliki gela ali peroralne raztopine. Bolniki, ki so CMV seronegativni in prejmejo ledvico CMV seropozitivnega darovalca, prejemajo preventivno valganciklovir šest mesecev, CMV seropozitivni prejemniki, ki prejmejo ledvico CMV seropozitivnega darovalca, prejemajo preventivo tri mesece. Če sta prejemnik in darovalec seronegativna, preventiva z valganciklovirjem ni potrebna. Odmerek valganciklovirja je treba prilagajati ledvičnemu delovanju. Bolniki z Mantouxovim testom, večjim od 5 mm, prejemajo eno leto preventivno izoniazid. Pomembna je tudi

ustrezna antibiotična zaščita pred nekaterimi posegi (npr. puljenje zob, cistoskopija). Svetujemo vsakoletno cepljenje proti gripi in na 5 let proti pnevmokoku.

Okužbe po presaditvi razdelimo v tri obdobja. Prvi mesec po presaditvi se pojavljajo okužbe, povezane z operacijo, in so podobne kot pri drugih kirurških bolnikih, to so pljučnice, okužbe operativne rane, žilnih pristopov in sečil, med virusnimi okužbami pa je pogosta reaktivacija virusa herpes simpleks. Drugi do šesti mesec po presaditvi se pojavlja okužba ali reaktivacija CMV, Epstein-Barrovega virusa, varičela zoster virusa in okužba z adenovirusi, aspergilusom, kandido, mikobakterijo, izjemoma tudi s kriptokokom, listerijo, nokardijo in pnevmocisto. Od šestega meseca dalje se v večini pojavljajo običajne bakterijske okužbe, lahko tudi pozne oportunistične okužbe: kriptokok, CMV (retinitis ali kolitis), varičela zoster, virus polioma BK, mikobakterija. Okužba z virusom polioma BK je pomembna zaradi možnega vpliva na delovanje presajene ledvice. Seroprevalenca tega virusa v populaciji je 60–90 %. Ob imunosupresiji se lahko virus reaktivira, kar povzroči intersticijski nefritis in poslabšanje delovanja ali celo odpoved presadka. V nekaterih centrih je incidenca do 12 %, pri nas pa jo zasledimo zelo redko. Okužbo in poslabšanje delovanja presadka zdravimo z zmanjšanjem imunosupresije, predvsem odmerka antimetabolitov (mikofenolat mofetil in azatioprin), običajno dodamo v terapijo leflunomid. Fluorokinoloni se niso izkazali kot uspešno zdravilo.

Kostna bolezen

Kortikosteroidi in ciklosporin povzročajo pri bolnikih po presaditvi naglo izgubljanje kostne mase. To je najbolj izrazito v prvih 6–12 mesecih. V tem obdobju se lahko kostna masa zmanjša tudi za več kot 10 %. Zaradi tega so po presaditvi pogostejši zlomi kosti, incidenca zlomov je 7–11 %, pri diabetikih pa je še večja. Kostno gostoto rutinsko merimo z denzitometrijo ob presaditvi, priporočljivo jo je znova izmeriti 1 leto po presaditvi in pozneje obdobje. Tudi pri bolnikih po presaditvi ima določeno napovedno vrednost za zlome. Ničesar nam ne po-

ve o kakovosti kostnine, ki je lahko pri bolnikih po presaditvi nepredvidljiva. Za zdravljenje dajemo preventivno analog vitamina D in pri naglem izgubljanju kostne mase ali pri kostni gostoti v območju osteoporoze tudi bisfosfonate v obliki tablet (alendronat, ibandronat) ali intravensko (pamidronat), če peroralno zdravilo slabo prenašajo. Bisfosfonati zmanjšajo izgubljanje kostne mase, ni pa še znano, ali zmanjšajo incidenco zlomov. Bisfosfonati so relativno kontraindicirani pri oslavljenem ledvičnem delovanju. Bisfosfonata ne predpišemo, če sumimo ali imamo histološko potrjeno adinamično kostno bolezen. Možen zaplet zdravljenja s kortikosteroidi je tudi aseptična nekroza, najpogostejše glavice stegenice. Dokončno diagnozo postavimo z magnetnoresonančno preiskavo. Zdravljenje tega zapleta je razbremenitev sklepa, postopna ukinitvev glukokortikoidov in kirurški poseg.

Hiperlipidemija

Motnja v presnovi lipidov je pogosta po presaditvi ledvice. Glavni dejavnik so imunosupresivna zdravila (kortikosteroidi, ciklosporin, everolimus). Po zmanjšanju začetnega velikega odmerka imunosupresivnih zdravil se koncentracija lipidov sicer zmanjša, vendar redko doseže priporočene vrednosti. Ustrezna zdravila so statini, vendar moramo paziti na interakcijo s kalcinevrinskimi zaviralci. Ciklosporin poveča koncentracijo statinov, še posebno pravastatina in lovastatina. Zato so največji odmerki statinov prilagojeni. Najvišji odmerek atorvastatina je 10 mg, simvastatina 20 mg, lovastatina 20 mg, pravastatina 20 mg in fluvastatina 80 mg. Če terapija s statinom ni dovolj uspešna, pride v prvi vrsti v poštev ezetimib, ki blokira intestinalno resorpcijo holesterola in nima opisanih interakcij s ciklosporinom. Kontraindiciran je pri pridruženih jetrni bolezni. Možna je tudi kombinacija statina in fibratov (fenofibrat, gemfibrozil), vendar moramo biti previdni, ker lahko povzročijo miozitis in rhabdomiolizo. Opisujejo tudi povečanje serumske koncentracije kreatinina do 40 %. Od fibratov je najvarnejši gemfibrozil. Kontraindicirani so pri morebitni pridruženih jetrni bolezni ali zmanjšanjem ledvičnem delovanju. Izmenjevalcev žolčnih kislin zaradi gastro-

intestinalnih stranskih učinkov ne uporabljamo. Ciljna vrednost LDL-holesterola po presaditvi ledvice je $< 2,6$ mmol/l.

Pri zdravljenju s statini je treba upoštevati interakcijo s kalcinevrinskimi zaviralci (ciklosporin, takrolimus). Prevelik odmerek statina lahko povzroči hudo rabdomiolizo.

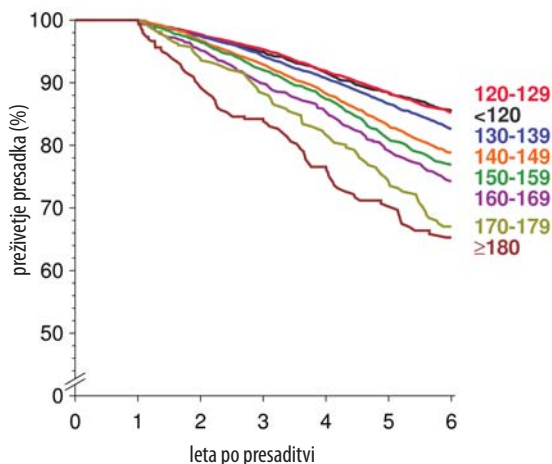
Arterijska hipertenzija

Hipertenzijo ugotovimo pri 60–80 % bolnikov s presajeno ledvico in je neodvisni dejavnik tveganja za odpoved presadka (slika 4). Ciljni krvni tlak je po priporočilih $\leq 130/80$ mmHg. Večina bolnikov potrebuje kombinirano terapijo. Zdravljenje hipertenzije se ne razlikuje od zdravljenja pri drugih populacijah bolnikov. Zaradi anti-proteinuričnega učinka in ugodnega učinka na kronično transplantacijsko nefropatijo pogosto zdravimo z zaviralci ACE ali antagonisti receptorjev angiotenzina II. Pred uvajanjem teh zdravil mora biti izključena stenoza ledvične arterije presadka. Pri težko vodljivi hipertenziji moramo pomisliti na stenozo ledvične arterije.

Po presaditvi je treba intenzivno zdraviti arterijsko hipertenzijo in hiperlipidemijo, saj so srčno-žilne bolezni med najpogostejšimi vzroki obolevnosti in umrljivosti po presaditvi ledvice. Ciljni krvni tlak je po priporočilih $\leq 130/80$ mmHg.

Malignomi

Zaradi imunosupresivnih zdravil imajo bolniki povečano tveganje za nastanek malignoma. Največje je tveganje za nastanek kožnega raka (20-krat večje v deželah z veliko sonca in 7-krat večje v severnih deželah z manj sonca). Najpogostejši je ploščatocelični karcinom. Bolniki lahko z zaščito kože z oblačili in kremo zmanjšajo nevarnost za nastanek kožnega raka. Tveganje za nastanek nekožnega malignoma je 3,5-krat večje kot pri zdravi populaciji. Nekateri malignomi so nedvomno povezani z virusnimi okužbami, npr. potransplantacijske limfoproliferativne bolezni (PTLD) so povezane z okužbo z Epste-



Slika 4. Preživetje presadka v odvisnosti od sistoličnega krvnega tlaka (mmHg). (vir: Collaborative Transplant Study, K-61141E-0214, ledvica umrlega darovalca, obdobje 2000-2012).

in-Barrovim virusom, Kaposijev sarkom s humanim virusom herpes 8. Med nekožnimi malignomi so najpogostejši limfomi, Kaposijev sarkom, genitourinarni karcinomi, karcinom požiralnika in ščitnice in hematološke maligne bolezni. Nekateri malignomi, kot so karcinom pljuč, dojke ali prostate, niso pogostejši pri bolnikih s presajeno ledvico.

Ponovitev ledvične bolezni na presajeni ledvici

Nekatere ledvične bolezni, ki so pripeljale do odpovedi lastnih ledvic, se lahko ponovijo na presajeni ledvici. Med temi se najpogosteje ponovita fokalna glomeruloskleroza in membranoproliferacijski glomerulonefritis, ki lahko pomembno okvarita tudi presajeno ledvico. Zato pri teh dveh boleznih odsvetujemo presaditev ledvice sorodnika. Ponovi se lahko tudi diabetična ledvična okvara in glomerulonefritis IgA, ki pa redko privedeta do odpovedi presajene ledvice. Pogostost ponovitve ledvične bolezni in preživetje presajene ledvice v odvisnosti od osnovne ledvične bolezni prikazujeta tabela 9 in slika 5.

Tabela 9. Pogostost ponovitve ledvične bolezni na presajeno ledvico. GN – glomerulonefritis.

ledvična bolezen	pogostost ponovitve ledvične bolezni na presadku (%)	izguba presadka zaradi ponovitve ledvične bolezni (%)
primarna fokalna glomeruloskleroza	10–15	40–50
nefropatija IgA	30–60	16–33
membranoproliferacijski GN tipa 1	20–30	30–40
membranoproliferacijski GN tipa 2	80–100	20
membranski GN	10–29	< 50
HUS/TTP klasični	0–13	redko
HUS/TTP družinski	57	100
diabetična nefropatija	80–100	5
lupusni glomerulonefritis	1–30	redko
sistemski vaskulitis	10–20	20–50

Okrajšave: GN – glomerulonefritis; HUS – hemolitično uremični sindrom; TTP – trombotična trombocitopenična purpura

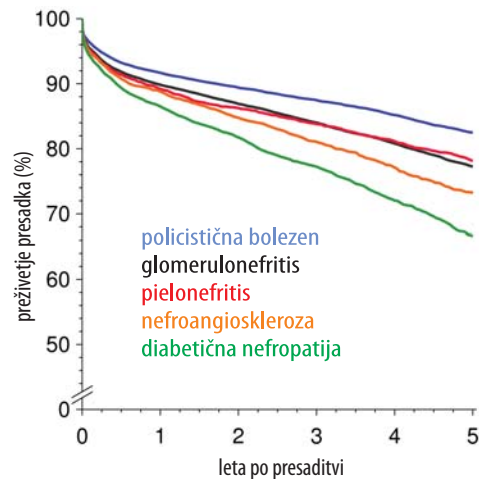
NAČRTOVANJE POTOMSTVA PO PRESADITVI LEDVICE

Po presaditvi ledvice je obvezna kontracepcija tako pri ženskah kot tudi pri moških s presajeno ledvico. Pri prirojenih ledvičnih boleznih svetujemo pred načrtovanjem potomstva genetsko svetovanje. Nosečnost pri ženskah je možna ob dobrem delovanju ledvice in majhni proteinuriji po enem letu po presaditvi. Glukokortikoidi, azatioprin, ciklosporin in takrolimus ne povečajo verjetnosti prirojenih napak, zvečajo pa možnost zastajanja rasti ploda in prezgodnjega poroda. Vsaj tri mesece pred načrtovano nosečnostjo je treba ukiniti mikofenolat mofetil, ki lahko povzroči predvsem razvojne nepravilnosti obraza in ušesa. Šest tednov prej je treba ukiniti everolimus ter drugo terapijo, ki ni združljiva z nosečnostjo.

Mikofenolat mofetil lahko povzroči prirojene napake tudi, če zdravilo jemlje moški, zato je potrebna njegova ukinitve, če moški s presajeno ledvico načrtuje potomstvo.

KOMBINIRANA PRESADITEV LEDVICE IN TREBUŠNE SLINAVKE

Pri bolnikih z ledvično odpovedjo zaradi diabetične ledvične bolezni ob sladkorni bolezni tipa 1 je utemeljena sočasna presaditev ledvice in



Slika 5. Preživetje presadka v odvisnosti od osnovne ledvične bolezni. (vir: Collaborative Transplant Study, K-75211E-0214, ledvica umrlega darovalca, obdobje 2000–2012).

trebušne slinavke. Novejši podatki kažejo, da je kombinirana presaditev uspešna tudi pri nekaterih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Priprava se ne razlikuje bistveno od priprave bolnika na presaditev samo ledvice. Dodatno je potrebna določitev z glukagonom stimuliranega C-peptida, testov za trombofilijo in antibiogram blata. Poseg je obsežnejši in združen z več možnimi tehničnimi zapleti. Tudi imunosupresivno zdravljenje se ne razlikuje pomembno od imunosu-

presije po presaditvi ledvice; namesto ciklosporina prejemajo ti bolniki takrolimus. Desetletno preživetje presajene trebušne slinavke znaša okoli 54 %. Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1, ki prejmejo ledvico in trebušno slinavko, živijo v povprečju 10 let več, kot če prejmejo samo ledvico. Z uspešno presaditvijo trebušne slinavke se upočasni napredovanje makroangiopatije, re-

tinopatija se stabilizira, nevropatija pa se lahko nekoliko izboljša.

Pri bolnikih z ledvično odpovedjo zaradi diabetične ledvične bolezni ob sladkorni bolezni tipa 1 je utemeljena sočasna presaditev ledvice in trebušne slinavke.

Zahvala: za priporočila o cepljenju se zahvaljujem dr. Marti Grgič Vitek, dr. med., spec. epidem. iz Centra za nalezljive bolezni Nacionalnega inštituta za javno zdravje.

PRIPOROČENA LITERATURA

Arnol M, Kandus A, Bren A, Buturovič-Ponikvar J, eds. Presaditev ledvic. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center, 2009.

Chow J, Golan Y. Vaccination of Solid-Organ Transplantation Candidates. Clin Infect Dis 2009; 49 (10): 1550–6.

Danovitch GM, ed. Handbook of kidney transplantation. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010.

European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. Nephrol Dial Transplant 2013; 28: Suppl 2: ii1–71.

Eurotransplant Annual Report 2012. Dostopno na: <http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=AR2012.pdf>

Kandus A. Presaditev ledvic. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Koželj M, Černelč P, eds. Interna medicina. 4rd ed. Ljubljana: Littera Picta, 2011: 1138–48.

Kandus A, Arnol M. Prikaz presaditve ledvic - stanje v Sloveniji v primerjavi z drugimi državami. V: Kandus A, Buturovič-Ponikvar J, Bren A, eds. Presaditev ledvic. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center, 2005. p. 22–8.

Kandus A, Lindič J, Kovač D, Bren A. Protokol za vključitev odraslih bolnikov na čakalno listo za presaditev ledvice umrlega darovalca. Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, KO za nefrologijo (zadnja dopolnitev: 12. december 2007).

Matitič M. Virusni hepatitis pri bolnikih po transplantaciji. V: Beović B, Strle F, Čizman M, eds. Okužbe pri transplantiranih. Novosti v infektologiji. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center Ljubljana, Medicinska fakulteta, 2005: 139–50.

NIAC. Immunization Guidelines for Ireland, 2013. Immunization of Immunocompromised Persons. Dostopno na: <http://www.immunisation.ie/en/HealthcareProfessionals/ImmunisationGuidelines/#d.en.9412>

Rubin LG, Levin MJ, Jungman P et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. Clin Infect Dis. 2014; 58: 309–18.

Sis B, Mengel M, Haas M et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. Am J Transplant 2010; 10: 464–71.

Zakotnik B, Čizman M, Tomažič J. Cepljenje pri bolnikih s presajenimi čvrstimi organi in krvotvornimi matičnimi celicami. V: Beović B, Strle F, Čizman M, eds. Ljubljana. Okužbe pri transplantiranih. Novosti v infektologiji. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center Ljubljana, Medicinska fakulteta, 2005. p. 231–41.



TERAPEVTSKA AFEREZA

Rafael Ponikvar

Kaj je aferaža?

Kakšne so tehnične značilnosti plazmafereze?

Kakšna je antikoagulacija pri plazmaferezi?

Katere so indikacije za plazmaferezo?

Katere bolezni zdravimo s plazmaferezo?

Kateri so zapleti zdravljenja s plazmaferezo?

Izraz plazmafereza izhaja iz grščine (*αφαίρειν*) in pomeni »odvzemati s silo«. Prvič so izraz plazmafereza uporabili John Abel, L. G. Rowntree in B. B. Turner leta 1914 v članku z naslovom: »Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis)«. V naslovu je povedano bistvo plazmafereze: je postopek, pri katerem se krvne celice (eritrociti, levkociti in trombociti) ločijo od plazme. Plazmafereza je lahko izmenjava plazme (angl.: plasma exchange – PE) ali plazmaperfuzija (angl.: plasmapheresis). Pri izmenjavi plazme se plazma odstrani iz telesa in nadomesti z nadomestno tekočino, pri plazmaperfuziji pa se plazma po ločitvi od celic zunaj telesa obdeluje (procesira) v perfuzijskih kapsulah ali sekundarnih plazmafiltrih ali adsorpcijskih kolumnah (npr. LDL–afereza, imunska adsorpcija) in se nato vrne v telo.

DAROVALSKA IN TERAPEVTSKA PLAZMAFEREZA

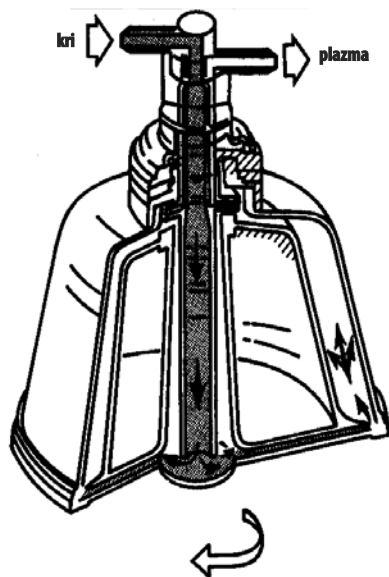
Začetki plazmafereze sežejo v čas 2. svetovne vojne, ko se je zelo povečala potreba po plazmi. To je bila plazmafereza pri krvodajalcih, ki se je ob izpopolnjenih aparaturah (centrifugalnih plazmaseparatorjih) razmahnila po 1948, ko je bilo že možno ločeno dobiti eritrocite, levkocite, trombocite in plazmo (krvodajalska oz. darovalska plazmafereza). Prvo objavljeno poročilo o uporabi plazmafereze za zdravljenje izvira iz leta 1952. Leta 1963 so plazmaferezo prvič upo-

rabili pri zdravljenju makroglobulinemije, leta 1971 pri zdravljenju hiperviskoznega sindroma. Uporaba terapevtske plazmafereze se je razmahnila po letu 1976.

TEHNIKE PLAZMAFEREZE

V tehničnem pogledu se plazmafereza (PF) deli na prvotnejšo centrifugalno PF in na membransko PF (plazmafiltracija), ki so jo za zdravljenje bolnikov prvič uporabili leta 1979. Pri obeh je treba speljati kri iz telesa (zunajtelesni krvni obtok): posebne krvne linije, podobno kot pri hemodializi, vodijo kri v plazmaseparator ali v plazmafilter in iz njih nazaj v telo. Žilni pristop so lahko (zaradi majhnega pretoka krvi, 100–150 ml/ minuto) dobro razvite periferne vene, kadar teh ni, uporabljamo hemodializne katetre ali AV fistule.

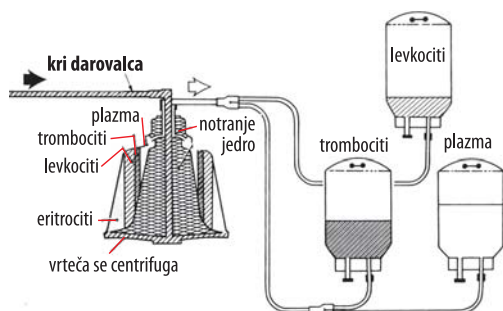
Centrifugalna PF. Pri centrifugalni PF se kri v zvonu podobni posodi centrifugira s hitrostjo 1400–5600 obratov na minuto (slika 1). Zaradi različnih specifičnih tež sestavin krvi nastajajo med centrifugiranjem plasti: specifično najtežji in najbolj na dnu so eritrociti, nad njimi je plast levkocitov, nato trombocitov in nad njimi plazma (slika 2). Starejše aparature so omogočale diskontinuirno PF, pri kateri so centrifugo ustavili in odvzeli želeni krvni derivat (npr. plazmo), preostalo pa vrnili darovalcu ali bolniku. Sodobne aparature med neprekinjenim vrtenjem centrifugalnega separatorja (kontinuirna PF) omogoča-



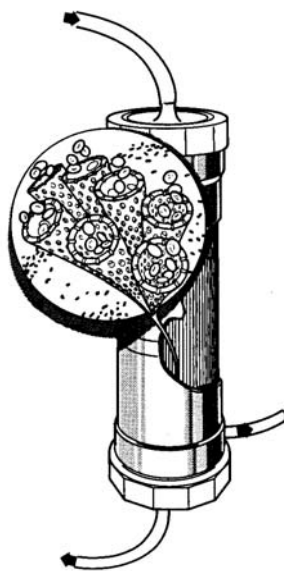
Slika 1. »Zvon« centrifugalnega plazmafereznega aparata.

jo odzemanje želenih elementov krvi in sočasno vračanje elementov, ki jih ne potrebujejo (npr. eritrocitov) nazaj bolniku.

Membranska PF. Pri membranski PF ločimo plazmo od krvnih celic s posebno, zelo prepustno membrano, ki v obliki kapilar sestavlja plazmafiltre, ki so podobni kapilarnim hemodializatorjem (slika 3). Plazmaferezna membrana se od hemodializne razlikuje po debelini (60–200 nm), ki je 8–25-krat večja, in premeru por (2000–6000 Å), ki so 80–240-krat večje kot pri hemodializni membrani. Filtracijska površina membrane je običajno okrog 0,5 m², število kapilar v plazmafiltru je 1000–3500.

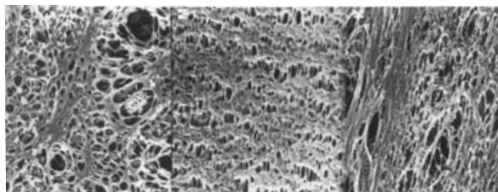


Slika 2. Shema centrifugalne plazmafereze.



Slika 3. Shema plazmafiltera.

Sodobne plazmaferezne membrane so iz sintetičnih materialov, polipropilena, polietilena, polivinil klorida, polivinil alkohola, polisulfona, polimetil metakrilata (slika 4). Pri nas uporabljamo membrano iz polipropilena. Prepustnost membrane je ogromna, prepušča molekule, večje od 2.000.000 Daltonov (D) (npr. hemofiltracijska membrana prepušča le do 40.000 D), kar praktično pomeni, da prepušča plazmo v celoti (slika 5 in 6). Tabela 1 kaže molekulsko maso nekaterih plazemskih beljakovin. Krvni pretok je od 50–100, ne več kot 150 ml/min. Transmembranski tlak (TMP) oz. vstopni tlak (»inlet pressure«) je majhen, manj kot 50 mmHg, transmembranski tlaki nad 100–150 mmHg pa lahko vodijo v hemolizo (mejni TMP je za vsak plazmafilter specifičen). Pri večanju TMP se količina plazmafiltrata bistveno ne poveča, pač pa



Slika 4. Plazmaferezna membrana.

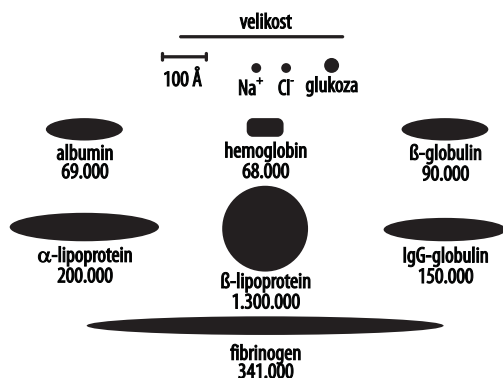
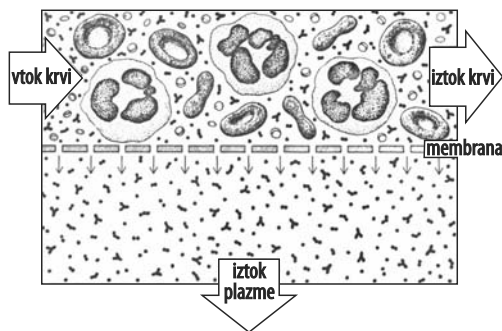
Tabela 1. Molekulska masa nekaterih plazemskih belja-kovin.

plazemska beljakovina	molekulska masa (D)
albumini	69.000
hemoglobin	68.000
β -globulin	90.000
imunoglobulin G	150.000
α -lipoprotein	200.000
fibrinogen	341.000
imunoglobulin M	970.000
β -lipoprotein	1.300.000
LDL-holesterol	2.400.000

se pri tem pomembno zmanjša prepustnost por in s tem kakovost prepuščanja plazemskih beljakovin. Pore se namreč zamašijo predvsem s trombociti in eritrociti ter beljakovinskimi makromolekulami, ki tvorijo t. i. »sekundarno« membrano.

Prednost membranske PF pred centrifugalno je v podobnosti s hemodializo (podoben princip zunajtelesnega krvnega obtoka) in to, da jo lahko dializno osebje po ustreznem izobraževanju relativno hitro obvlada.

Pri membranski PF je značilen tehnični zaplet hemoliza (zaradi prevelikega transmembranskega tlaka), pri centrifugalni PF pa trombocitopenija, ki je pri membranski ni. Centrifugalno PF delajo izključno v transfuzijskih ustanovah, večinoma kot darovalsko.

**Slika 5.** Shema oblik in relativnih velikosti plazemskih beljakovin.**Slika 6.** Shematični prikaz prehoda plazme prek membrane.

ANTIKOAGULACIJA PRI PLAZMAFEREZI

Pri membranski PF uporabljamo »poln« odmerek heparina: začetni odmerek 5000 IE in nato 2000–3000 IE/uro v infuziji. Heparin se v 40–60 % filtrira skupaj s plazmo in je zato potreba po njem relativno večja kot pri hemodializi. Želeni koagulacijski čas na ploščici je 20–25 minut.

Pri bolnikih s tveganjem za krvavitev se uporablja 4% trinatrijev citrat (citrat): pri krvnem pretoku okrog 100 ml/min začnemo z infuzijo 180 ml 4% citrata/uro v arterijsko linijo, pred plazmafiltrom (2,5–8 % krvnega pretoka), ki jo po potrebi povečamo, poleg tega pa infundiramo še 6–8 ml 1M CaCl_2 i.v./uro (na vensko linijo tik pred vrnitvijo krvi v telo). Ionizirani kalcij laboratorijsko preverjamo po vsakem litru odstranjene plazme in ga vzdržujemo v območju 1,15–1,3 mmol/l.

Antiagregacijska zdravila, kot je npr. prostaglandin, so kot antikoagulanti kontraindicirani, ker nimajo vpliva na antikoagulacijo plazme in pride pri njihovi uporabi do tromboze krvi v plazmafiltromu.

Tudi brezheparinska plazmafereza ni možna in je kontraindicirana.

MEHANIZMI DELOVANJA PLAZMAFEREZE

Mehanizmi delovanja plazmafereze so:

- odstranjevanje avtoprotiteles in imunskih kompleksov,

- zmanjševanje koncentracij faktorjev plazme, ki sodelujejo pri imunskih mehanizmih (imunoglobulini, fibrinogen),
- zmanjševanje koncentracij metabolitov z veliko molekularno maso (lipoproteini, holesterol),
- odstranjevanje molekul, ki povečujejo viskoznost krvi (paraproteini, lipoproteini, fibrinogen),
- razbremenitev retikuloendotelne sistema (RES) z odstranjevanjem faktorjev, ki se sicer odstranjujejo prek RES,
- aktivacija komplementa C3 (imunosupresija) in C5 (imunostimulacija),
- interakcija beljakovinskih molekul z membrano plazmafiltra (adsorpcija in desorpcija) s konformacijsko spremembo molekule, ki jo spremenjeno odstrani RES,
- odstranjevanje endogenih in eksogenih strupov, vezanih na plazemske beljakovine,
- nadomeščanje plazemskih faktorjev pri deficitarnih stanjih (npr. akutna jetrna insuficienca, TTP, atipični HUS).

ODMERJANJE AFEREZNEGA ZDRAVLJENJA

Načeloma mora biti odmerek plazmaferenze velik. Pri membranski PF mora biti med eno proceduro zamenjan vsaj 1 volumen plazme, najbolje vsak dan, če to dopuščajo koagulacijski faktorji. Le zelo redko (razen pri akutni jetrni insuficienci in TTP) popravljamo serumske koncentracije koagulacijskih faktorjev s plazmo, sicer PF raje za kakšen dan odložimo.

Pri selektivnih procedurah (imunski adsorpciji, LDL-aferezi) morajo biti volumni očiščene plazme veliki: po navadi trije, najmanj dva. Pri oceni učinkovitosti nam, kadar ne določamo patogenih molekul (npr. protitelesa proti glomerulni bazalni membrani - anti-GBM), pomagajo »označevalne« molekule (molekule »markerji«), kot so IgG ali celokupni holesterol ali LDL-holesterol, ki jih določamo pred proceduro in po njej. Časovni načrt zdravljenja je odvisen od porasta koncentracij označevalnih molekul med dvema procedurama in od razpolovnega časa sinteze molekul beljakovin, ki jih želimo odstraniti ($T_{1/2}$ sinteze je čas, ki je potreben, da se koncentraci-

ja npr. beljakovin poveča za 50 % normalne koncentracije). Razpolovni čas sinteze nekaterih beljakovin kaže tabela 2.

Tabela 2. Razpolovni čas sinteze nekaterih beljakovin ($T_{1/2}$ dni).

beljakovina	$T_{1/2}$ (dni)	normalna serumska koncentracija (g/l)
albumini	19	35–55
IgG	20	7–18
IgA	5,8	0,7–4,4
IgM	5,1	0,4–2,4
C3	2	1,3
fibrinogen	4	1,4–4,0
Faktor VIII	0,5	0,1
antitrombin	2	0,25

TEHNIKA IN TEHNOLOGIJA TERAPEVTSKE PLAZMAFERENZE

Membranska plazmaferenza

Prva oblika afereznega zdravljenja je bila neselektivna membranska PF, pri kateri se plazma prek plazmafiltra odstranjuje in v enaki količini nadomešča z nadomestno tekočino, ki jo praviloma sestavljajo humani albumini in hemofiltracijska tekočina tako, da je koncentracija albuminov v mešanici $> 30\text{ g/L}$. Praviloma uporabljamo svežo zmrznjeno plazmo kot nadomestno tekočino samo pri trombotični trombocitopenični purpuri (TTP) in pri fulminantni jetrni odpovedi. Zaradi nevarnosti prenosa virusov (HBV, HCV) in alergičnih reakcij se pri PF-zdravljenju drugih bolezni sveža zmrznjena plazma ne uporablja. En volumen plazme je približno 4–5 % telesne teže (TT), t.j.:

telesna teža $\times 0,07 \times (1 - \text{hematokrit})$

Pri menjavi enega volumna plazme se zamenja (obnovi) 66 % plazme, pri menjavi dveh volumnov se zamenja 87 % plazme in pri menjavi treh volumnov se zamenja 96 % plazme. Pri menjavi enega volumna plazme se zamenja »samo« 66 % plazme zato, ker se ves čas postopka vzdržuje enak volumen plazme z infuzijo nadomestne tekočine: kolikor plazme se odstrani, toliko nadomestne tekočine se infundira v telo. Najbolj

racionalna je zamenjava enega volumna plazme. Če je treba doseči v enem dnevu boljši učinek, je možno povečati število volumnov izmenjane plazme ali pa postopek čez nekaj ur ponoviti.

Pri membranski PF se neselektivno odstranijo vse beljakovine, tako patološke (ki jih želimo odstraniti) kot normalne (ki bi jih želeli ohraniti).

Imunska adsorpcija

Selektivnejša metoda zdravljenja imunskih bolezni je imunska adsorpcija (IA), ki odstranjuje imunoglobuline in imunske komplekse. Tudi v tej skupini so razlike v specifičnosti, ki so odvisne od sestave adsorpcijskih snovi v adsorpcijski kapsuli.

Imunska adsorpcija s proteinom A. Kot adsorpcijsko substanco uporablja protein A, ki je sestavni del celične stene bakterije *Staf. aureus*. Protein A ima veliko afiniteto do IgG1, IgG2 in IgG4, manj pa do IgG3, IgA in IgM. Interakcija ni imunološka: imunoglobulini se vežejo na protein A tako s Fac- kot Fab-fragmentom. Postopek je dvostopenjski: najprej se v plazmafiltru (plazmaseparatorju) plazma loči od celic, v drugem krogu pa teče plazma skozi imunoadsorpcijsko kolumno, ki vsebuje protein A. Tu poteka adsorpcija imunoglobulinov oz. imunskih kompleksov do nasičenja. Ko je to doseženo, se plazma preusmeri v drugo, regenerirano kolumno, prva pa se z eluenti izpere oz. očisti (regenerira) za naslednji ciklus. Posamezni ciklus traja okrog 10 minut. Količina obdelovane plazme je > 10 L, nadomestna tekočina ni potrebna. V prvem krogu je antikoagulant heparin, v drugem pa citrat (ACD), ki razen antikoagulacije preprečuje tudi aktivacijo komplementa (slika 7).

Imunska adsorpcija z uporabo specifičnih protiteles. Ta je v principu podobna opisani imunski adsorpciji s proteinom A, razlikuje se po načinu odstranjevanja protiteles iz plazme: na posebno nosilno podlago kolumne so pritrjena specifična protitelesa, ki odstranjujejo povsem določeno patogeno protitelo. Prednost je velika specifičnost in velika učinkovitost, pomanjkljivost pa dejstvo, da ob ne povsem poznanih vzro-

čnih dejavnikov bolezni ne vemo, ali je odstranjevanje prav ciljanih specifičnih protiteles zadostno za učinkovito zdravljenje. Tak primer je odstranjevanje protiteles proti b1-receptorjem v srcu pri idiopatični dilatativni kardiomiopatiji: ni nedvoumno jasno, ali zadošča samo odstranjevanje omenjenih protiteles ali pa je bolje uporabiti manj specifično protein A imunsko adsorpcijo in odstraniti širši krog protiteles.



Slika 7. Protein A imunska adsorpcija z zaporedno vezavo s hemodializo.

LDL afereza

Odstranjevanje holesterola pri familiarni homozigotni in heterozigotni hiperholesterolemiji je več kot deset let uveljavljeno učinkovito zdravljenje te bolezni.

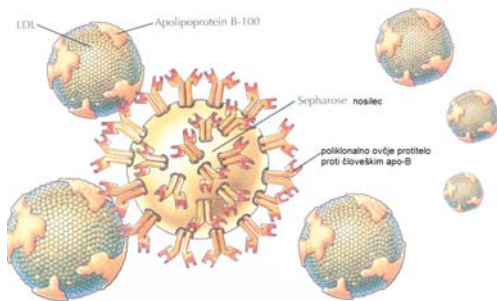
Najpreprostejši način odstranjevanje holesterola je bil z membransko PF, bolj selektivna je bila kaskadna lipofiltracija (primarni filter loči celice od plazme, ki teče v drugi – sekundarni filter, ki zadrži velike molekule – lipoproteine, preostale molekule beljakovin, kot so albumini in IgG, pa se filtrirajo in vrnejo v bolnikov obtok). Izboljšana verzija je bila termofiltracija, ki je podobna kaskadni lipofiltraciji, le da se plazma pred vstopom v sekundarni filter ogreje in se tako LDL-holesterol (angl.: low density lipoprotein) lažje loči od HDL-holesterola (angl.: high density lipoprotein) ter preprečuje nastajanje kriogela, ki maši membrano. Pozneje so se razvile učinkovitejše metode odstranjevanja holesterola, ki so izpodrinile pravkar opisane.

Pri tehnični različici, ki v kolumnah uporablja dekstran sulfat (sistem Kaneka, Japonska), je mehanizem delovanja elektrostatični privlak med



Slika 8. LDL afereza z dekstran sulfatom.

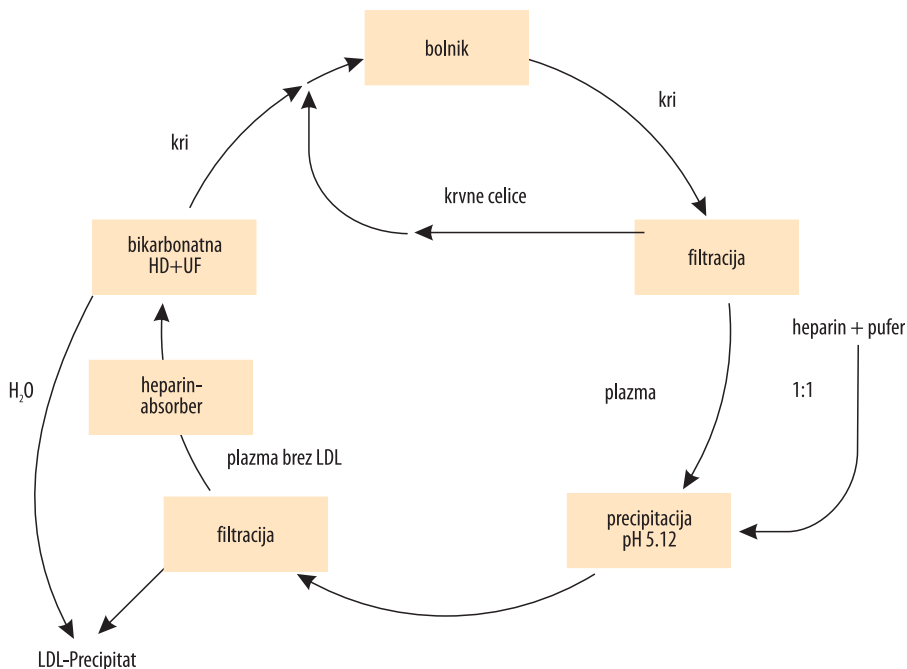
negativno nabitim dekstran sulfatom in (relativno) pozitivno nabitim apolipoproteinom B (apo-B), ki je sestavni del LDL- in VLDL-holesterola (angl.: very low density lipoprotein). Tudi tu so (kot pri IA) uporabili princip parnih kolumn, ki sočasno omogočajo proces adsorpcije holesterola v eni kolumni in regeneracijo druge kolumne, kar omogoča očiščenje velikih količin plazme (> 10 litrov). Opisani sistem več



Slika 9. LDL afereza z imunsko adsorpcijo.

kot 10 let uporabljamo tudi v našem centru (slika 8).

LDL-imunoadsorpcija je podobna LDL-aferezi z dekstran sulfatom. Razlika je v mehanizmu odstranjevanja lipidov, ki sloni na ovčjih protitelesih proti apo-B, ki so pritrjena na delcih sefaroze. Po zasičenju kolumn, skozi katero teče plazma, se ta regenerira, plazma pa se preusmeri v drugo kolumno, kjer je bila regeneracija (izpiranje s pufri) pravkar končana (slika 9).



Slika 10. Shema sistema »HELP« LDL afereze.

Sistem HELP (angl.: heparin-induced extracorporeal LDL precipitation). Odstranjevanje holesterola temelji na dodajanju heparina in acetatnega pufra (enaki deli plazme in heparina s pufrom), ki zniža pH na 5,12 kar povzroči precipitacijo agregatov, ki nastanejo med holesterolom, fibrinogenom in heparinom. V sekundarnem filtru se precipitati s holesterolom odstranijo, očiščena plazma teče v adsorber za heparin (kjer se odstrani heparin), nato pa v hemodializator, kjer poteka bikarbonatna hemodializa, ki odstrani acetat, normalizira pH plazme in odstrani odvečno tekočino. Potem se plazma vrne v telo bolnika (slika 10).

Vse do sedaj opisane metode LDL afereze so temeljile na čiščenju plazme, ki jo je bilo treba najprej pridobiti s plazmaferezo. Postopek je relativno zapleten, zato so poskusili postopek poenostaviti in skonstruirati adsorber za LDL-holesterol, ki bi se lahko odstranjeval iz krvi. Pred slabimi desetimi leti so se pojavila prva poročila o LDL-adsorberju, kjer je modificiran poliakrilat gel, pritrjen na podlago, adsorpcijska substanca, ki deluje na principu elektrostatičnih privlačnih sil med negativno nabitim poliakrilat gelom in pozitivno nabitim apo-B (podobno kot pri dekstran sulfatu). Sistem so poimenovali **DALI** (angl.: direct adsorption of LDL lipoprotein), razvila pa ga je firma Fresenius, Nemčija. Na voljo so adsorpcijske kapsule različnih velikosti oz. kapacitet (750–1200 g). Učinkovitost odstranjevanja lipidov je manjša kot pri sistemu, ki uporablja dekstran sulfat, je pa priročnejši in primeren tudi za dializne centre, ki sicer LDL-afereze ne delajo.

Selektivnejše in bolj specifične aferezne metode (IA, LDL afereza) imajo pred klasično membransko PF prednost, ker pri postopku ni potrebna nadomestna tekočina in ker s postopkom ne vplivamo na sestavo plazme in koagulacijskih parametrov.

FOTOFEREZA

Fotofereza je bila prva ekstrakorporealna fototerapija, ki so jo uvedli 1988 za zdravljenje kož-

nega T-celičnega limfoma. V zadnjih letih se uporablja tudi za preprečevanje zavrnitev po transplantaciji srca. Ciljne celice so limfociti.

V postopku zdravljenja se z levkoferezo levkociti ločijo od eritrocitov. Levkocitomom, ki so v zunajtelesnem obtoku suspendirani v plazmi in fiziološki raztopini, dodajo 8-metoksipsoralen. Ta vstopi v jedro levkocitov in se veže na DNA. Suspenzija tako pripravljenih levkocitov poteka v obliki tankega »filma« pod ultravijolično svetlobo, ki psoralen aktivira in povzroči celicam smrtonosno poškodbo. Levkociti se nato vrnejo v telo bolnika in propadejo čez 1–2 tedna. V tem času poškodovani levkociti povzročijo avtologni supresorski odgovor, ki ga vodijo limfociti T in je usmerjen proti nepoškodovanim celicam istega kлона.

PLAZMAFEREZA PRI FULMINANTNI JETERNI ODPOVEDI

Nedvomno je ortotopna transplantacija jeter zdravljenje izbire pri fulminantni jetrni odpovedi. Vseeno pa so za premostitev do transplantacije potrebni terapevtski postopki, ki omilijo težko metabolno stanje in prispevajo k vzdrževanju življenja bolnika. V preteklosti so uporabljali tako hemodializo kot hemofiltracijo, hemoperfuzijo in plazmaferezo, največkrat v kombinaciji. Hemodializa je najboljši način za odstranjevanje amonijaka, ki je pomemben patogenetični dejavnik pri jetrni komi. Hemoperfuzija odstranjuje bilirubin in nekatere druge metabolite. S plazmaferezo po eni strani odstranjujemo vse makromolekule, ki so v žilju oz. v zunajcelični tekočini (in prehajajo v žilni prostor), po drugi strani pa s svežo zmrznjeno plazmo kot nadomestno tekočino obnavljamo tiste plazemske sestavine (npr. koagulacijske faktorje), ki jih jetra ne sintetizirajo več. Vzdrževanje življenja brez jetrne funkcije je izjemno zahtevno in ga je mogoče voditi le nekaj dni. Potrebne so PF nekajkrat na dan, z izmenjavo 2–3 volumnov plazme. Danes je na voljo nekaj za ta namen prirejenih aparatov (spominjajo na hemodializne monitorje), ki temeljijo na adsorpciji bilirubina in drugih toksičnih metabolitov. Sintetično funkcijo jeter nadomeščajo z infuzi-

jami plazme. V našem centru smo s kombinacijo PF in hemodialize 3 tedne uspešno zdravili in ohranjali pri življenju 3-letno deklico s fulminantno jetrno odpovedjo, ki je bila po tem uspešno transplantiрана.

INDIKACIJE ZA TERAPEVTSKO PLAZMAFEREZO

V tabeli 3 so prikazane indikacije za terapevtsko plazmaferozo in 4 indikacijske kategorije.

V kategorijo I spadajo bolezni, pri katerih je terapevtska PF standardna in sprejeta kot primarno zdravljenje ali kot prvo dodatno zdravljenje. Zdravljenje s PF je nedvomno indicirano. Učinkovitost zdravljenja sloni na podatkih randomiziranih kontroliranih študij ali na obsežnih nekontroverznih podatkih iz literature.

V kategorijo II spadajo bolezni, pri katerih je terapevtska PF splošno sprejeta oblika zdravljenja, ki pa ni primarno, ampak dodatno, podporno zdravljenje. Randomizirane, kontrolirane študije so na voljo pri nekaterih boleznih, pri drugih pa so v literaturi na voljo le majhne serije in opisi posamičnih primerov.

V kategorijo III spadajo bolezni, za katere menijo, da je PE koristna. Mnenje je podprto s pomanjkljivimi dokazi, bodisi za potrditev terapevtske učinkovitosti, bodisi razmerja med terapevtsko učinkovitostjo in tveganjem zdravljenja ter tudi koristi in cene (angl.: cost-benefit). Sem spadajo bolezni, pri katerih so kontrolirane študije kazale nasprotujoče si rezultate, anekdotična poročila pa so redka in nekonsistentna. Terapevtska PF se uporabi takrat, ko standardno zdravljenje ni učinkovito.

V kategorijo IV spadajo bolezni, za katere kontrolirane študije niso pokazale učinkovitosti zdravljenja s PF, anekdotični primeri pa tudi niso bili spodbudni.

BOLEZNI, KI SE NAJPOGOSTNEJE ZDRAVIJO S TERAPEVTSKO AFEREZO

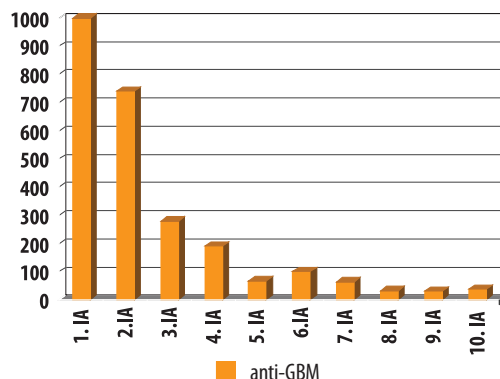
Hitro napredujoči glomerulonefritis (RPGN)

Sem spadajo bolezen, povzročena s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani (anti GBM),

imunokompleksni RPGN in ANCA pozitivni GN. Zdravljenje obsega uporabo steroidov, citostatikov (ciklofosfamid) in PF. Pri zadnji sta na voljo membranska PF in imunska adsorpcija (IA). Sheme zdravljenja s PF in IA so pri ANCA vaskulitisu s hudo ledvično prizadetostjo, ki zahteva nadomestno zdravljenje z dializo, ali s hudo pljučno krvavitvijo različne. Večina se v začetku opravlja proceduro vsak dan, nato se odločamo glede na klinično sliko in intenzivnost zdravljenja postopoma zmanjšujemo (tabela 4).

Pri bolezni, povzročeni s protitelesi anti-GBM, delamo PF vsak dan do negativizacije protiteles. Pri membranski PF se med vsako proceduro zamenja en volumen plazme, nadomestna tekočina so mešanica humanih albuminov in hemofiltracijske raztopine s koncentracijo albuminov > 30 g/l. Pri zmanjšanju fibrinogena pod 1 g/l PF odložimo, če je to mogoče, če ni, na koncu plazmaferoze odstranjeno plazmo nadomestimo s svežo zmrznjeno plazmo (15–20 ml/kg telesne teže). Učinkovitost odstranjevanja in zmanjševanja koncentracije protiteles anti-GBM kaže slika 11.

Pri IA se med vsako proceduro očistijo 2–3 volumni plazme. IA je mnogo učinkovitejša kot membranska PF. Zaradi majhne koncentracije imunoglobulinov se zmanjša humoralna imunost, zato je treba ob pojavu infekcije imunoglobuline nadomestiti in s procedurami začasno prenehati.



Slika 11. Protitelesa anti-GBM med zdravljenjem z imunsko adsorpcijo (IA).

Tabela 3. Indikacije za terapevtsko PF.

bolezen	PF procedura	indikacijska kategorija
ledvične in presnovne bolezni		
bolezen zaradi protiteles anti-GBM	PE / IA*	I
hitro napredujoči glomerulonefritis	PE / IA	II
- zavrnitvena reakcija presajene ledvice	PE	I
- senzibilizacija pred presaditvijo ledvice	PE / IA	III
- rekurentna primarna FSGS	PE / IA	III
transplantacija srca – zavrnitev	PE / IA	III
	fotofereza	III
akutna jetrna insuficienca	PE	III
familiarna hiperholesterolemija	selektivna adsorpcija	I
	PE	II
predoziranje zdravil	PE	III
zastrupitve	PE	III
kopičenje fitanične kisline	PE	I
avtoimune in revmatične bolezni		
krioglobulinemija	PE	II
idiopatska trombocitopenična purpura	PE / IA	II
Raynaudov sindrom (hiperfibrinogenemija)	PE	III
vaskulitis	PE	III
avtoimuna hemolitična anemija	PE	III
revmatoidni artritis	IA	II
	limfoplazmafereza	II
	PE	IV
sistemska skleroza	PE	III
sistemski lupus eritematosus	PE	III
hematološke bolezni		
ABO neskladna presaditev kostnega mozga	odstranitev E iz kostnega mozga	I
	PE / IA prejemnika	II
eritrocitoza/policitemija vera	venepunkcija	I
	eritrocitaferenza	II
trombotična trombocitopenična purpura	PE / IA	I
potransfuzijska purpura	PE	I
anemija srpastih celic	izmenjava eritrocitov	I
plazmocitom/hiperviskoznost	PE	II
plazmocitom / akutna okvara ledvic	PE	II
zaviralci faktorja VIII in IX	PE / IA	II
aplastična anemija / PRCA	PE / IA	III
kožni T-celični limfom	fotofereza	I
	leukofereza	III

bolezen	PF procedura	indikacijska kategorija
hemolitična bolezen novorojenčkov	PE	III
protitelesa proti trombocitom	PE	III
malaria/babesioza	izmenjava eritrocitov	III
nevrološke bolezni		
kronična inflamatorna demielinizirajoča poliradikulopatija (CIDP)	PE / IA	I
akutna inflamatorna demielinizirajoča poliradikulopatija (sindrom Guillain-Barré)	PE / IA	I
Lambert- Eaton miastenični sindrom	PE	II
multipla skleroza (relaps/progres)	PE	III
miastenija gravis	PE/IA	I
akutna inflamatorna demielinizirajoča bolezen CŽS	PE/IA	II
paraneoplastični nevrološki sindromi	PE	III
demielinizacijska polinevropatija z IgG/IgA	PE	I
Sydenhamova horea	PE	II
polinevropatija z IgM (Waldenstrom)	PE	II
	IA	III
krioglobulinemija s polinevropatijo	PE	II
multipli mielom s polinevropatijo	PE	III
sistemska amiloidoza	PE	IV
polimiozitis/ dermatomiozitis	PE	III
	levkofereza	IV
Rasmusenov encefalitis	PE	III
Stiff man sindrom	PE	III
otroška avtoimuna neuropsihiatrična motnja v povezavi s streptokokno okužbo (PANDAS)	PE	II

Okrajšave: *PE - izmenjava plazme, IA - imunska adsorpcija, anti-GBM - protitelesa proti glomerulni bazalni membrani, FSGS - fokalna segmentna glomeruloskleroza, PRCA - čista aplazija celic rdeče vrste (angl.: pure red cell aplasia)

Uspešnost pri ohranitvi ledvične funkcije je odvisna od stopnje tkivne okvare: pri obsežnih polmesecih v glomerulih in serumskem kreatininu $> 500 \mu\text{mol/l}$ so možnosti za ohranitev funkcije pri bolezni s protitelesi anti-GBM majhne.

Tabela 4. Časovni okvir intenzivnega zdravljenja RPGN.

Čas	Membranska PF	IA
1. teden	vsak dan	3–4-krat
2. teden	vsak 2. dan	2–3-krat
3. teden	vsak 3. dan	2-krat
4. teden	1-krat	1-krat

Več o bolezni, povzročeni s protitelesi anti-GBM je opisanega v posebnem poglavju.

Sistemska lupus eritematozus (SLE)

Indikacija za zdravljenje s PF ali IA je neodzivnost na standardno zdravljenje in zapleti: prizadetost centralnega živčevja, TTP/ITP, avtoimuna hemolitična anemija, RPGN in pnevmonitis.

Krioglobulinemija

Indikacija za zdravljenje s PF je pojav RPGN ali nefrotičnega sindroma ter neodzivnost na kortikosteroide in citostatike. PF delamo vsak dan, 1 volumen plazme, nadomestna tekočina so hu-

mani albumini in kristaloidi. Zdravljenje naj traja od 7 do 10 dni.

Multipli mielom

Pri akutnem poslabšanju ledvične funkcije, ki je posledica filtracije lahkih verig in depozicije v tubulih, so v preteklosti lahke verige odstranjevali s plazmaferezo. Odkar so na voljo visokoprepustne membrane hemofiltrov (npr. Theralite, Gambro, Švedska), ki učinkovito odstranjujejo lahke verige, se PF v tej indikaciji opušta.

Hiperviskozni sindrom

V polovici primerov je vzrok hiperviskoznega sindroma Waldenstromova makroglobulinemija, sicer pa še multipli mielom in drugo. Potrebni sta 1–2 PF z 1 volumnom plazme. Vzdrževalne PF delamo, če je to potrebno od 1-krat tedensko do 1-krat mesečno.

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) in hemolitično uremični sindrom (HUS)

TTP je posledica deficita metaloproteinaze, zaradi česar je potrebno zdravljenje s PF, nadomestna tekočina mora biti sveža zmrznjena plazma. Kadar je TTP posledica protiteles proti metaloproteinazi, sta potrebni tudi 2 PF na dan ali pa IA, ki ji sledi infuzija sveže zmrznjene plazme. Plazmafereze morajo biti narejene vsak dan, do izboljšanja. Prekinitev zdravljenja s PF mora biti postopna.

HUS v načelu plazmafereze za zdravljenje ne potrebuje. Zaradi podobne klinične slike s TTP pa se v začetku bolezni vedno odločimo za PF in jo opustimo šele tedaj, ko je na voljo zadosti dokazov, da gre za HUS.

Pri atipičnem HUS, kjer je motena regulacija aktivacije komplementnega sistema, je plazmafereza pomemben način zdravljenja. Plazmafereze se delajo vsak dan, 1–2 volumna plazme (pri 2 volumnih na dan je učinkovitost večja, če naredimo 2 proceduri s časovnim razmakom), nadomestna tekočina je sveža zmrznjena plazma, antikoagulant pa 4% ali 15% trinatrijev citrat. Plazmafereze se delajo do izboljšanja. Pomembno in zelo učinkovito zdravljenje je s humaniziranimi monoklonskimi protitelesi, z ekulizumabom, ki je protitelo proti komplementu C5.

Plazmafereza pri transplantaciji ledvic

Kombinacija plazmafereze in nizkega odmerka intravenskih imunoglobulinov (IVIG) pri humoralni zavrtnitveni reakciji. Načrtov za izvedbo plazmafereze (membranske ali centrifugalne) je več, od 3 zaporednih in nato še 2 dodatnih PF v prvem tednu zdravljenja in nato v naslednjih tednih vsak drugi dan, skupaj 3 plazmafereze tedensko, do protokolov s plazmaferezo vsak dan ali vsak drugi dan. Cilj zdravljenja je klinično izboljšanje (porast diureze, manjšanje koncentracije serumskega kreatinina) in negativizacija protiteles anti-HLA. Od tega je odvisno tudi število plazmaferez, ki se je pri različnih avtorjih gibalo med 6 in 17, mediana okrog 9. Večinoma se izmenja 1 volumen plazme (v grobem 5 % telesne teže), nadomestna tekočina je vedno mešanica kristaloidov in humanih albuminov (priporočljiva koncentracija albuminov v mešanici je 30 g/l), le če pride do zmanjšanja koagulacijskih faktorjev z motnjami v hemostazi, se na koncu plazmafereze nadomešča sveža zmrznjena plazma v odmerku 15 ml/kg, kar je običajno okrog 1000 ml. Po vsaki plazmaferezi se infundira nizek odmerek (100 mg/kg) anti-citomegalovirusnih (anti-CMV) hiperimunih globulinov gama. Največkrat dobijo bolniki 3-dnevni pulz metilprednisolona (5–10 mg/kg), vzdrževalna imunosupresivna terapija pa se spremeni tako, da se uvedeta takrolimus (vzdrževanje »trough« nivoja 10–15 µmol/l) in mikofenolat mofetil (1,5–2 g/dan). Verjetna dodatna prednost anti-CMV hiperimunih globulinov gama je še v zaščiti sicer zelo imunosuprimiranih bolnikov pred CMV infekcijo, ki je v primerih dodatne imunosupresije, kot je zdravljenje zavrtnitve, pogosta.

Različice kombinacije plazmafereze in intravenskih imunoglobulinov (IVIG) uporabljajo odmerki IVIG od 100 do 400 mg/kg po plazmaferezi ali po zaključku zdravljenja s PF enkratni odmerek 2 g/kg.

Imunska adsorpcija. Imunska adsorpcija (IA) s proteinom A je relativno selektivna aferezna metoda za odstranjevanje imunoglobulinov iz plazme. Odstranjujejo se imunoglobulini (Ig) G, IgA in IgM. Drugih beljakovin plazme, vključno z koagulacijskimi faktorji, se ne odstranjuje, za-

to so volumni plazme, iz katerih se lahko odstranjujejo imunoglobulini, med eno proceduro dosti večji (običajno 3-krat) in je tako učinkovitost odstranjevanja patoloških beljakovin velika. Kapaciteta odstranjevanja IgG je precej večja kot s plazmaferezo, zato so vsi protokoli oblikovano tako, da po končani imunski adsorpciji ne vključujejo tudi IVIG. Prednost imunske adsorpcije pred plazmaferezo je v učinkovitejšem odstranjevanju protidonorskih protiteles, slabost pa je večje število infekcij zaradi drastičnega zmanjšanja koncentracije imunoglobulinov pri bolniku, ki je že sicer močno imunosuprimiran, ni pa nadomeščanja IVIG, predvsem iz ekonomskih razlogov. Zdi se, da je IA najmočnejše orožje pri zdravljenju humoralne zavrtnitve, ki pa bi ga bilo treba izvajati skupaj z IVIG po vsaki IA v odmerku od 100–400 mg/kg telesne teže. V treh kliničnih raziskavah je 5/5, 9/10 in 6/6 bolnikov s humoralno zavrtnitvijo, ki so jih zdravili z imunsko adsorpcijo, obnovilo ledvično funkcijo. Vzporedni pojavi so bile infekcije dihal in sečil, nihče pa ni zaradi zdravljenja z imunsko adsorpcijo umrl. Bolniki so imeli anti-CMV profilakso z ganciklovirom.

Membranska plazmafereza ali imunska adsorpcija pri rekurenci fokalne segmentne glomeruloskleroze (FSGS) na transplantirani ledvici

Rekurenca FSGS se na transplantirani ledvici pojavi v okrog 30 %. Indikacija za začetek plazmafereze ali imunske adsorpcije je proteinurija od 0,5–1,0 g na dan. V prvem tednu napravimo 3 zaporedne in še 2 plazmafereze z izmenjavo 1 volumna plazme do zmanjšanja proteinurije pod 1 g/dan. Nadomestna tekočina so kristaloidi in humani albumini. Imunska adsorpcija se v drugem tednu naredi 3-krat in v naslednjih tednih 2–3-krat do izboljšanja. Pri ponovnem poslabšanju se cikel plazmaferez ponovi. Le pri majhnem številu bolnikov je za vzdrževanje čim nižje proteinurije in stabilne ledvične funkcije potrebna kronična plazmafereza ali imunska adsorpcija, ki se običajno izvaja vsake 3 tedne.

Priprava senzibiliziranih bolnikov na presaditev ledvice

Pri senzibiliziranih bolnikih se slednje skupaj z

dodatno imunosupresijo pripravi tudi s plazmaferezami, običajno na dan – 4, – 3, – 1, 0 in nato na dan 1 in 3 po transplantaciji.

Plazmafereza pri akutnem pankreatitisu in sepsi

Hude oblike akutnega pankreatitisa zaradi velike hipertrigliceridemije so uspešno zdravili s PF. Pri nas smo s PF uspešno zdravili več kot 40 bolnikov, serumski trigliceridi so bili od 40 do več kot 100 mmol/l. PF smo delali vsak dan do normalizacije serumskih trigliceridov, vsakič smo zamenjali 1–1,5 volumna plazme, nadomestna tekočina so bili mešanica kristaloidov in humanih albuminov.

PF je pomembno povečala preživetje bolnikov s septičnim šokom in akutno ledvično okvaro. Žal podatki slonijo na nekontroliranih študijah. Pri nas nam je s serijo 4 vsakodnevnih PF pri bolniku s poškodbo trebuha, peritonitisom in septičnim šokom, uspelo septični šok obvladati. Vsakič smo zamenjali 2 volumna plazme, nadomestna tekočina je bila sveža zmrznjena plazma.

Miastenija gravis

Plazmafereza je metoda izbire za zdravljenje na standardno terapijo odpornih bolnikov (metilprednisolon, piridostigmin bromid) z miastenijo gravis. Zaradi velike učinkovitosti odstranjevanja protiteles je najboljša IA. Bolniki, ki so zaradi oslabelosti mišične moči priključeni na respirator, potrebujejo akutno zdravljenje s PF ali IA. Pri naših bolnikih smo bili uspešni s 5–7 IA s 3 volumni obdelane plazme pri vsaki proceduri. Bolnike, ki so ostali od plazmaferezne odvisni, pa smo vključili v kronični program imunskih adsorpcij, običajno na 3–4 tedne z obdelavo 3 volumnov plazme. Takšno zdravljenje je klinično pomembno izboljšalo kakovost življenja.

Akutni demielinizacijski poliradikulonevritis (sindrom Guillain-Barré) in kronična inflamatorna demielinizacijska poliradikulonevropatija (CIDP)

Pri sindromu Guillain-Barré je zelo pomembno s PF oz. IA začeti čim prej: prvi teden delamo PF vsak dan (1 volumen plazme), naslednje tedne pa vsak drugi dan, do izboljšanja. Prenehanje

mora biti postopno zaradi možnosti ponovitve simptomatike. Imunsko adsorpcijo (s 3 volumni obdelane plazme) delamo prvi teden 3–4 krat, 2. teden 3-krat in naslednje tedne 2-krat do izboljšanja. Učinki pravočasnega plazmafereznega zdravljenja so pri naših bolnikih pripeljali do dramatičnega izboljšanja.

Pri progresivno potekajoči CIDP in neodzivnosti na intravensko aplikacijo imunoglobulinov (IVIG) začnemo zdraviti še s PF ali (še bolje) z IA. Akutno zdravljenje zahteva 1–2 ciklusa s po 5–7 IA postopkov z obdelavo 3 volumnov plazme med vsako proceduro. Večina bolnikov potrebuje kronični IA program: 1 IA vsake 3–4 tedne. Pri naših bolnikih smo z zdravljenjem izboljšali mobilnost, povečali mišično moč in zmanjšali bolečine v mišicah in s tem izboljšali kakovost življenja.

Primarni antifosfolipidni sindrom

Antifosfolipidni sindrom karakterizirajo protitelesa proti fosfolipidom ali proti plazemskim beljakovinam, ki so vezane na fosfolipide. Sem spadajo npr. kardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant, antiprotrombinska protitelesa, protitelesa proti β_2 -glikoproteinu 1. V klinični sliki dominirajo ponavljajoče se arterijske in venske tromboze s trombembolizmi, pri nosečnicah pride do spontanega splava. Za dolgoročno preprečitev tromboz uporabljajo visoke odmerke kumarinov (INR > 3), pri odpornih oblikah pa je potrebno še imunosupresijsko zdravljenje z metilprednizolonom in ciklofosfamidom. Kadar tudi to ni dovolj, uvedemo kronično imunoadsorpcijsko zdravljenje. Na 3–4 tedne naredimo IA z očiščenjem 3 volumnov plazme.

V centru za dializo zdravimo s kronično IA bolnika z antifosfolipidnim sindromom več kot 3 leta. Simptomi in znaki bolezni so precej bolj umirjeni kot pred IA zdravljenjem.

ZAPLETI PRI ZDRAVLJENJU Z AFEREZO

Tehnični zapleti so bili v preteklosti pogosti, danes pa jih skoraj ne srečamo več. Okvar aparatur, hemoliz, pokov kapilar in koagulacij krvi v sistemu pri nas praktično ni.

Pomembnejši in potencialno nevarni so medicinski zapleti. Sem spadajo alergične reakcije na nadomestno tekočino, predvsem na svežo zmrznjeno plazmo, bodisi v obliki kožnih sprememb (urtike), anafilaktičnega šoka ali (v najusodnejši obliki) pljučnega edema zaradi protiteles anti-HLA v plazmi darovalca. Zadnje se največkrat konča s smrtjo.

»Citratna toksičnost« (parestezije, mišični krči, motnje srčnega ritma) je posledica hipokalcemije zaradi uporabe citrata kot antikoagulant. Citrat vsebuje tudi sveža zmrznjena plazma. Pri vseh postopkih, kjer se uporablja citrat, skrbno določamo ionizirani kalcij in dodajamo CaCl_2 : 6 mmol/uro, če je nadomestna tekočina plazma, 6 mmol/uro pri adsorpcijskih postopkih, ki v drugem (plazminem) krogu uporabljajo citrat. Pri citratni proceduri, ki jo vodimo po protokolu, pa je v opisanih primerih odmerka CaCl_2 dvakrat večji (12 ml CaCl_2 /uro).

Kratkoročni zapleti so tromboze katetrov ali širokih ven, v katerih so vstavljeni katetri. Tedaj je treba katetre zamenjati. Enako velja pri katetrijskih infekcijah ali celo sepsah.

Pri uporabi sveže zmrznjene plazme je treba upoštevati možnost prenosa virusov HBV, HCV, HIV, pa tudi toksoplazmoze in sifilisa. Zaradi vpliva na humoralno imunost so pogostejše bakterijske in še posebno virusne okužbe.

PRIPOROČENA LITERATURA

McLeod BC. Clinical application of therapeutic apheresis. *J Clin Apheresis* 2000; 15: 1–159.

Nose Y, Kambic HE. Plasmapheresis: historical perspectives, therapeutic application, new frontiers. *Artif Organs* 1993; 17: 850–81.

Nydegger UE. Therapeutic apheresis in the 1990s. *Karger, Basel*, 1990: 1–282.

Ponikvar R, Buturović J, Čizman M et al. Hyperbaric oxygenation, plasmaexchange and hemodialysis for treatment of acute liver failure in a 3-year-old child. *Artif Organs* 1998; 22: 952–7.

IZDAJO KNJIGE BOLEZNI LEDVIC SO PODPRLI:



član skupine Sandoz



