

**Ghiduri de
practică medicală
Boala Cronică de Rinichi**

©Societatea Română de Nefrologie
Ghiduri de practică medicală
Bola Cronică de Rinichi

Editura ARTPRINT

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

Bola Cronică de Rinichi

Prof Dr Adrian Covic, Prof Dr Gabriel Mircescu,
Prof Dr Gheorghe Gluhovschi, Conf Dr Adalbert Schiller

București: ARTPRINT, 2007

ISBN XXX-XXXX-XX-X

I. Adrian Covic

II. Gabriel Mircescu

III. Gheorghe Gluhovschi

IV. Adalbert Schiller

XXX.XX

Tipar realizat de ARTPRINT
Str. Sulina nr. 26, București
Tel/Fax 021 336 36 33

Membrii Grupului de lucru pentru redactarea ghidului

Prof Dr Gabriel Mircescu
Prof Dr Adrian Covic
Prof Dr Gheorghe Gluhovschi
Dr Cristina Căpușă
Dr Paul Gusbeth Tatomir
Conf Dr Adalbert Schiller
Dr Cristian Serafinceanu
Prof Dr Eugen Moța
Dr Costel Spânu
Dr Constantin Verzan

Membrii Grupului de experți ai ghidului

Prof Dr Gheorghe Gluhovschi
Prof Dr Mirela Gherman Căprioară
Prof Dr Alexandru Ciocâlțeu

Membrii Comitetului Director al Societății Române de Nefrologie

Adrian Covic
Gabriel Mircescu
Ovidiu Golea
Mirela Gherman Căprioară
Adalbert Schiller
Eugen Moța
Liliana Gârneață
Constantin Verzan
Maria Covic
Paul Gusbeth Tatomir
Cristian Serafinceanu
Dan Vlăduțiu
Gheorghe Gluhovschi
Aurel Bizo
Ioan Pațiu
Dimitrie Capșa
Cornel Rusan
Costel Spânu

CUPRINS

INTRODUCERE	I
SINTEZĂ	1
RECOMANDĂRI	15
I. DIAGNOSTICUL BOLII CRONICE DE RINICHI	16
Definiția Bolii cronice de rinichi	16
Rata filtrării glomerulare	17
Examenul sumar de urină	24
Leziuni ale rinichiului la investigații imagistice renale	31
Diagnosticul bolii renale primare	33
Trimiterea pacienților cu Boală cronică de rinichi către nefrolog	37
II. MONITORIZAREA ȘI TRATAMENTUL ÎN BOALA CRONICĂ DE RINICHI	41
Stadiile Bolii cronice de rinichi	41
Planul de îngrijire în Boala cronică de rinichi	41
Măsuri igienico-dietetice generale în Boala cronică de rinichi	48
Dieta hipoproteică	49
Controlul hipertensiunii arteriale	53
Controlul proteinuriei	64
Controlul nefropatiei diabetice	67
Controlul riscului cardio-vascular	71
Controlul anemiei renale	75
Controlul tulburărilor metabolismului mineral	79
Controlul acidozei metabolice	83
Administrarea medicamentelor în Boala cronică de rinichi	85
Imunizarea în Boala cronică de rinichi	86
III. PREGĂTIREA PENTRU TRATAMENTUL SUBSTITUTIV RENAL	89
Pregătirea pentru tratamentul substitutiv renal	89

Definirea gradelor utilizate în ghidurile de practică medicală

[Grad A]

Situații în care există dovezi științifice (analiza primară a cel puțin unui studiu prospectiv, randomizat, controlat, cu număr de subiecți suficient de mare și un *end-point* clinic relevant) că indicația diagnostică sau terapeutică este utilă, respectiv eficientă.

[Grad B]

Situații în care există dovezi științifice (analiza secundară a unor studii prospective, randomizate, controlate, cu număr de subiecți suficient de mare, sau analiza primară a unor studii caz-control de înaltă calitate sau studii randomizate cu un număr mai mic de pacienți) că indicația diagnostică sau terapeutică este utilă, respectiv eficientă.

[Grad C]

Situații în care există dovezi științifice (studii observaționale sau modele experimentale de boli renale) că indicația diagnostică sau terapeutică este utilă, respectiv eficientă.

INTRODUCERE

Elaborarea de ghiduri și de măsuri de evaluare pentru îngrijirea pacienților cu Boală Cronică de Rinichi (BCR) este impusă de recunoașterea pe plan mondial a importanței detectării BCR, în scopul intervenției terapeutice cât mai precoce. BCR a fost recunoscută ca o problemă de sănătate publică în numeroase țări dezvoltate, iar recunoașterea ei timpurie facilitează implementarea unor măsuri generale și terapeutice cu scopul de a reduce ritmul de degradare a ratei filtrării glomerulară (RFG). Prin aceasta, se poate micșora atât numărul bolnavilor care necesită terapie de substituție a funcției excretorii renale (TSFR), cât și riscul – deja crescut – de Boală cardiovasculară (BCV) asociat BCR. În plus, pot fi prevenite sau tratate adecvat și alte manifestări patologice asociate frecvent cu BCR.

Ghidurile prezente se referă la adulți (>18 ani) de toate vârstele. Ele sunt concepute în special pentru orientarea medicilor de familie și a medicilor nefrologi în privința aspectelor cheie de abordare a pacienților cu BCR. Totuși, ghidurile sunt utile și pentru medicii cu alte specialități – cardiologie, medicină internă, urologie, ginecologie etc. – implicați în îngrijirea bolnavilor aflați în unul sau

altul dintre stadiile BCR. Din acest punct de vedere, este de anticipat că diferite societăți profesionale medicale vor elabora ghiduri care vor atinge probleme conexe BCR. De aceea, coordonarea între diferitele ghiduri este deosebit de importantă.

Un obiectiv fundamental al ghidurilor este acela *de a încuraja clinicianul de orice specialitate să solicite consultul unui nefrolog pentru îngrijirea unui pacient cu BCR, indiferent de stadiu*. Deci, recomandările nu trebuie interpretate ca o limitare a libertății medicilor sau a pacienților de a solicita consultații specializate, în orice moment, indiferent de starea clinică.

Recomandările ghidurilor sunt orientate în mod special către abordarea și îngrijirea pacienților cu BCR. Autorii recunosc că există numeroase alte situații în care trimiterea la nefrolog este obligatorie: insuficiența renală acută (IRA), sindromul nefrotic, anomaliile hidro-electrolitice și acido-bazice inexplicabile, hipertensiunea arterială refractară, chiar fără alte semne ale bolii de rinichi. În aceste situații, ghidurile prezente au o aplicabilitate mai redusă. De asemenea, problemele ridicate de bolnavii tratați prin mijloace de substituție a funcțiilor renale – dializă sau transplant – care vor face obiectul unor ghiduri distincte, sunt numai incidental atinse.

Deși recomandările se bazează pe date științifice, nu întotdeauna valorile de graniță există sau pot fi precis definite. De aceea, răspunderea dificilă de încadrare revine întotdeauna medicului practician, care trebuie să integreze toate informațiile disponibile în interesul pacientului.

Recomandările sunt însoțite de măsuri de evaluare a aplicării, utile pentru aprecierea implementării ghidului.

Referințe

- Burden RP, Tomson C. Identification, management and referral of adults with chronic kidney disease: concise guidelines. *Clin Med* 2005. **5**: 635-42.
- Lameire N, Jager K, Van Biesen W, et al. Chronic kidney disease: a European perspective. *Kidney Int Suppl* 2005 Dec; **(99)**:S30-S38.

**Ghiduri de
practică medicală
Boala Cronică de Rinichi**

SINTEZĂ

I. DIAGNOSTICUL BOLII CRONICE DE RINICHI

Recomandarea 1.1. Definiția Bolii cronice de rinichi

Boala cronică de rinichi este definită de:

(1) **reducerea ratei filtrării glomerulare** (RFG) sub $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, cu durată de minim 3 luni

sau

(2) **afectarea renală** cu o durată mai mare de 3 luni.

Afectarea renală poate fi diagnosticată în absența cunoașterii etiologiei și constă în anomalii structurale sau funcționale ale rinichiului reflectate prin:

- anomalii ale examenelor de urină: proteinurie, albuminurie, hematurie, leucociturie;
- anomalii ale analizelor din sânge: retenție azotată, diselectrolitemie, acidoză metabolică;
- anomalii ale investigațiilor imagistice renale;
- leziuni morfopatologice ale rinichilor la biopsia renală.

[Grad B]

Recomandarea 1.2. Rata filtrării glomerulare

a) Funcția renală trebuie evaluată folosind rata estimată a filtrării glomerulare calculată plecând de la creatinina serică prin formula MDRD cu patru variabile (MDRD 4).

[Grad B]

b) Creatinina serică trebuie determinată printr-o metodă care să permită extrapolarea rezultatelor la cele obținute prin metoda folosită în studiul *Modification of Diet in Renal Disease* sau la cea cromatografică.

[Grad B]

c) La fiecare măsurare a creatininei serice, laboratoarele trebuie să determine și să înscrie în buletinul de analiză și rata filtrării glomerulare estimată (eRFG) prin formula MDRD 4, iar rezultatul trebuie înregistrat în documentele medicale ale bolnavului.

[Grad B]

d) Evaluarea ratei filtrării glomerulare trebuie făcută la examenul inițial, cu ocazia fiecărei internări și ulterior cel

puțin anual la persoanele cu risc crescut de a dezvolta BCR (vezi **Tabelul II**) sau cu BCR confirmată.

[Grad C]

- e) O valoare a eRFG < 60 mL/min/1.73 m² la un pacient fără BCR cunoscută impune reevaluare și excluderea insuficienței renale acute (*acute kidney injury* - injurie acută a rinichiului).

[Grad B]

Recomandarea 1.3. Examenul sumar de urină

- a) Examenul sumar de urină (cu bandeletă reactivă) trebuie efectuat la examenul inițial, cu ocazia fiecărei internări și ulterior cel puțin anual la persoanele cu risc crescut de a dezvolta BCR (vezi **Tabelul II**) sau cu BCR confirmată.

[Grad C]

- b) Atunci când examenul cu bandeletă reactivă este anormal, sunt necesare explorări suplimentare.

[Grad C]

- c) La pacienții cu proteinurie $\geq 1+$ persistentă la cel puțin două determinări în interval de două săptămâni la examenul cu bandeletă reactivă, proteinuria trebuie evaluată suplimentar prin determinarea raportului proteinurie (albuminurie)/creatininurie în prima urină de dimineață.

[Grad C]

- d) La bolnavii de diabet zaharat, trebuie folosite bandelele albumin-specifice sau trebuie determinat raportul albuminurie/creatininurie chiar dacă testul cu bandelela reactivă obișnuită este negativ.

[Grad B]

- e) Pacienții cu hematurie la examenul inițial cu bandeletă reactivă necesită determinarea eRFG și a proteinuriei.

[Grad C]

- f) Pacienții cu leucociturie la examenul inițial cu bandeletă reactivă necesită evaluare suplimentară.

[Grad C]

- g) Pacienții cu anomalii confirmate ale examenului inițial cu bandeletă reactivă necesită examen al sedimentului urinar.

[Grad C]

Recomandarea 1.4. Leziuni ale rinichiului la investigații imagistice renale

Pacienții cu leziuni ale rinichiului demonstrate prin investigații imagistice renale au Boală cronică de rinichi, indiferent de nivelul eRFG.

[Grad C]

Recomandarea 1.5. Diagnosticul bolii renale primare

Pacienții cu Boală cronică de rinichi trebuie investigați pentru precizarea bolii renale primare.

[Grad C]

Recomandarea 1.6. Trimiterea pacienților cu Boală cronică de rinichi către nefrolog

Pacienții cu Boală cronică de rinichi trebuie îndrumați către serviciile de nefrologie pentru:

- a) Confirmarea diagnosticului de Boală cronică de rinichi;
- b) Precizarea bolii renale primare;
- c) Stabilirea planului de îngrijire;
- d) Evaluare periodică.

În acest scop, nefrologii ar trebui să negocieze cu medicii de alte specialități – medicină de familie, cardiologie, diabetologie, urologie ș.a. – protocoale comune¹ de îngrijire a pacienților cu Boală cronică de rinichi, incluzând criteriile de trimitere.

[Grad C]

¹ Protocoalele sunt înțelegeri scrise, cu caracter normativ, între secțiile nefrologice și secțiile de altă specialitate, recunoscute de Ministerul Sănătății Publice și de Casa Națională de Asigurări de Sănătate

II. MONITORIZAREA ȘI TRATAMENTUL ÎN BOALA CRONICĂ DE RINICHI

Recomandarea 2.1. Stadiile Bolii cronice de rinichi

Stadiile Bolii cronice de rinichi sunt definite în funcție de valorile eRFG și trebuie menționate în documentele medicale ale pacienților (Tabelul IX).

[Grad B]

Recomandarea 2.2. Planul de îngrijire în Boala cronică de rinichi

- a) Toți pacienții adulți cu Boală cronică de rinichi, indiferent de stadiu sau vârstă, trebuie să fie incluși într-un Program de monitorizare și tratament, cu distribuție rațională a sarcinilor între nivelurile de asistență medicală primară, secundară și terțiară.

[Grad C]

- b) Pentru fiecare pacient trebuie întocmit un Plan de îngrijire, care include obiectivele, parametrii și frecvența monitorizării, ca și măsurile terapeutice.

[Grad C]

- c) Planul de îngrijire include elemente generale și elemente specifice: (i) stadiului Bolii cronice de rinichi, (ii) bolii renale primare, (iii) riscului de progresie a Bolii cronice de rinichi, (iv) riscului cardio-vascular și este particularizat în funcție de situația clinică a fiecărui pacient.

[Grad C]

Recomandarea 2.3. Măsurile igienico-dietetice generale în Boala cronică de rinichi

Planul de îngrijire al tuturor pacienților adulți cu Boală cronică de rinichi, indiferent de stadiu sau de vârstă, trebuie să includă referiri la măsurile igienico-dietetice generale:

- a) Întreruperea fumatului.

[Grad B]

- b) Încurajarea exercițiilor fizice aerobe.

[Grad C]

- c) Reducerea masei corporale.
[Grad B]
- d) Reducerea aportului de sodiu sub 100mmol/zi (<2.5 g sare de bucătărie/zi) în caz de HTA și situații cu retenție hidro-salină.
[Grad B]
- e) Reducerea aportului de etanol ≤ 3 unități/zi (bărbați), respectiv ≤ 2 unități/zi (femei)¹.
[Grad C]

Recomandarea 2.4. Dieta hipoproteică

- a) Pentru adulții cu Boală cronică de rinichi în stadiile 1-4, este recomandată o dietă cu 0.75–1.0g proteine/kg/zi.
[Grad B]
- b) Administrarea unei diete hipoproteice (<0.6g proteine /kg/zi) poate fi luată în discuție la pacienți în stadiul 5, nedializați, în scopul controlului tulburărilor metabolice și, posibil, al încetinirii modeste a progresiei Bolii cronice de rinichi.
[Grad B]
- c) Dietele sever hipoproteice suplimentate cu cetoanalogi pot fi utile în amânarea inițierii tratamentului substitutiv renal, la bolnavi selecționați în stadiul 5 al Bolii cronice de rinichi.
[Grad B]

Recomandarea 2.5. Controlul hipertensiunii arteriale

Tratamentul hipertensiunii arteriale trebuie inițiat la toți bolnavii, indiferent de stadiul BCR, când PA >140/90mmHg.

[Grad A]

Valorile țintă sunt $\leq 130/80$ mmHg.

[Grad A]

- a) inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocanții receptorilor angiotensinei (BRA) trebuie să facă parte din schema antihipertensivă a pacienților cu BCR și

¹

1 unitate conține 8 grame de alcool etilic

proteinurie >1000mg/g creatinină urinară, cu excepția cazurilor în care există o contraindicație clară a acestora;

[Grad A]

- b) Inițierea tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu blocanți ai receptorilor angiotensinei la pacienții cu Boală cronică de rinichi trebuie efectuată de medicul specialist nefrolog:

- când $eRFG \leq 59 \text{ mL/min/1.73m}^2$

[Grad C]

sau

- atunci când sunt necesare asocieri de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cu blocanți ai receptorilor angiotensinei.

[Grad C]

- c) Indicațiile tratamentului hipertensiunii arteriale cu asocieri de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cu blocanți ai receptorilor angiotensinei la pacienți cu Boală cronică de rinichi nu sunt definite.

[Grad C]

- d) Diureticele trebuie să facă parte din schema de tratament a pacienților cu BCR, cu excepția cazurilor în care există o contraindicație clară a acestora.

[Grad A]

Alegerea diureticului se face în funcție de eRFG și de starea volumului extracelular:

1. Diureticele tiazidice sunt eficiente în monoterapie când $eRFG \geq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$.
2. Diureticele de ansă sunt recomandate:
 - Oridecâteori este nevoie de reducerea rapidă și importantă a volumului extracelular;
 - Când $eRFG < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$, situație în care sunt necesare doze mai mari de diuretic de ansă.
3. Combinația diuretice de ansă + diuretice tiazidice este recomandată atunci când volumul extracelular este mare, evident la examenul clinic, indiferent de nivelul eRFG.

4. Deși diureticele antialdosteronice au efect antiproteinuric mai pronunțat, nu se administrează:
 - când $eRFG \leq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$;
 - în asociere cu IECA/BRA când $eRFG \leq 59 \text{ mL/min/1.73m}^2$, fără recomandarea medicului specialist nefrolog;
 - la pacienți cu risc adițional de hiperpotasemie (diabetici, nefropatii interstițiale), fără recomandarea medicului specialist nefrolog.
 5. Pentru a crește siguranța în utilizare, monitorizarea tratamentului cu diuretice include:
 - măsurarea presiunii arteriale;
 - determinarea eRFG;
 - măsurarea potasiului seric.
- e) Pentru controlul bun al presiunii arteriale, în Boala cronică de rinichi sunt necesare asocieri de antihipertensive din mai multe clase, adăugate progresiv (**Figura 2**).

[Grad B]

Recomandarea 2.6. Controlul proteinuriei

Proteinuria trebuie redusă în Boala cronică de rinichi până la valori $< 500 \text{ mg/g}$ creatinină urinară, indiferent de stadiul BCR,

[Grad A]

în interval de 6 luni,

[Grad B]

prin:

- a) control adecvat al presiunii arteriale;
[Grad A]
- b) administrare de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și/sau blocanți ai receptorilor angiotensinei;
[Grad A]
- c) dietă hiposodată și hipoproteică, renunțare la fumat și reducerea masei corporale;
[Grad B]

- d) administrare de antialdosteronice, cu excepția cazurilor în care există o contraindicație clară a acestora (vezi **Recomandarea 2.5.**).

[Grad B]

Recomandarea 2.7. Controlul nefropatiei diabetice

- a) Pentru controlul proteinuriei, pacienții cu diabet zaharat (DZ) trebuie tratați cu IECA sau BRA, titrate până la doza maximă tolerată, cu excepția situațiilor în care aceste clase de medicamente sunt clar contraindicate:

- pentru prevenirea microalbuminuriei (MA), dacă au HTA, dar nu și microalbuminurie,

[Grad B]

- pentru prevenirea macroalbuminuriei, dacă au microalbuminurie, indiferent de valorile presiunii arteriale.

[Grad A]

- b) Pentru controlul presiunii arteriale, tratamentul antihipertensiv trebuie condus conform **Recomandării 2.5.** Schema antihipertensivă va include obligatoriu IECA sau BRA și diuretic.

[Grad A]

- c) La pacienții cu diabet zaharat și BCR trebuie obținut controlul bun al glicemiei, definit printr-o valoare a hemoglobinei glicozilate (HbA1c) <7.5%.

[Grad B]

- d) La pacienții cu diabet zaharat și BCR, LDL-colesterolul trebuie menținut sub 100mg/dL.

[Grad B]

Recomandarea 2.8. Controlul riscului cardio-vascular

- a) Riscul cardio-vascular trebuie evaluat anual la pacienții cu Boală cronică de rinichi - incluzând măsurarea LDL-colesterolului, a indicelui de masă corporală și PA, cu aprecierea sedentarismului, fumatului și a consumului de băuturi alcoolice,

[Grad C]

iar cei cu risc mare vor fi tratați conform ghidurilor de bună practică ale Societăților de Cardiologie.

[Grad C]

- b) Inhibitorii de HMG CoA-reductază pot întârzia progresia Bolii cronice de rinichi și reduc riscul cardio-vascular. Inhibitorii de HMG CoA-reductază vor fi utilizați la toți pacienții cu Boală cronică de rinichi în stadiile 1-5 fără dializă care au indicație pentru statine conform ghidurilor internaționale, în absența unor contraindicații specifice.

[Grad C]

Recomandarea 2.9. Controlul anemiei renale

- a) Tratamentul anemiei poate ameliora rata de progresie, prognosticul cardio-vascular și calitatea vieții în Boala cronică de rinichi.

[Grad B]

- b) Pacienții cu Boală cronică de rinichi trebuie investigați pentru a stabili cauza anemiei, atunci când $Hb \leq 11 \text{g/dL}$.

[Grad B]

- c) Dacă $Hb \leq 11 \text{g/dL}$ și nu se găsește o cauză a anemiei, inițierea tratamentului cu agenți stimulatori ai eritropoiezei este recomandată numai după corectarea deficitului de fier (ferinină serică $\geq 100 \text{ng/mL}$; TSAT $> 20\%$).

[Grad B]

- d) Este de preferat administrarea agenților stimulatori ai eritropoiezei pe cale subcutanată în stadiile 3-5, la bolnavi non-dializați.

[Grad B]

- e) Valoarea individuală țintă a hemoglobinei este de 11g/dL , astfel încât $\geq 85\%$ dintre bolnavii aflați în observația unui serviciu să atingă valori $\geq 10,5 \text{g/dL}$.

[Grad B]

- f) Nu este indicat ca, sub tratament, valorile hemoglobinei să depășească 12g/dL , iar niveluri peste 13g/dL sunt contraindicate.

[Grad B]

- g) Tratamentul anemiei renale trebuie condus de nefrologi.
[Grad B]

Recomandarea 2.10. Controlul tulburărilor metabolismului mineral

- a) Tratamentul tulburărilor metabolismului mineral poate ameliora afectarea scheletului osos, rata de progresie, prognosticul cardio-vascular și calitatea vieții în Boala cronică de rinichi.

[Grad C]

- b) La pacienții cu BCR înainte de inițierea dializei trebuie monitorizate și menținute în valorile țintă:

PTH intact	40-70pg/mL (4.4-7.7pmol/L)	BCR Stadiul 3
	70-110pg/mL (7.7-12.1pmol/L)	BCR Stadiul 4-5
25(OH)D	>30ng/mL (75nmol/L)	BCR Stadiul 3-5
Fosfat seric	2.7-4.6mg/dL (0.87-1.49mmol/L)	BCR Stadiul 3-5
Calcemie	în limitele normale ale laboratorului	BCR Stadiul 3-5
Produs fosfo-calcic	≤55mg ² /dL ²	BCR Stadiul 3-5
Bicarbonat seric	≥22mEq/L	BCR Stadiul 3-5

[Grad B]

- c) Intervențiile terapeutice indicate sunt:
- Corectarea carenței de vitamină D, când 25(OH)D <30ng/mL, în funcție de severitatea deficitului cu derivați naturali ai vitaminei D;

[Grad B]

- Corectarea hiperfosfatemiei, dacă există, prin restricție dietetică de fosfați și administrare de carbonat sau acetat de calciu 3-6g/zi, în timpul meselor;
- Corectarea acidozei metabolice;
- Dacă iPTH continuă să fie mare, poate fi administrat calcitriol 0.125-0.25μg/zi sau doze echivalente de alfacalcidol per os, cu monitorizarea calcemiei, fosfatemiei și a iPTH.

[Grad B]

- d) Tratamentul trebuie condus de medicul specialist nefrolog.
[Grad B]

Recomandarea 2.11. Controlul acidozei metabolice

Acidoza metabolică apare de obicei în BCR stadiul 5, este un factor de progresie a degradării funcției renale, favorizează malnutriția, osteodistrofia renală și are consecințe negative cardio-vasculare.

[Grad B,C]

- a) Acidoza metabolică trebuie corectată la toți pacienții cu BCR predializați, atunci când bicarbonatul seric scade sub 17mEq/L , cu excepția situațiilor în care există contraindicații.

[Grad C]

- b) Tratamentul trebuie să aibă ca țintă un bicarbonat seric $\geq 22\text{mEq/L}$.

[Grad C]

- c) Corectarea acidozei se realizează, de preferință, cu bicarbonat de sodiu, administrat pe cale orală.

[Grad C]

- d) Doza de bicarbonat de sodiu recomandată este de $0.5\text{-}1\text{mmol}$ ($40\text{-}80\text{mg}$)/kg corp pe zi, administrată în una-două prize.

[Grad C]

- e) Din cauza conținutului în sodiu, cantitatea de bicarbonat de sodiu necesară pentru combaterea acidozei poate conduce câteodată la supraîncărcare cu sodiu, exacerbând HTA și insuficiența cardiacă.

[Grad C]

- f) Bicarbonatul de sodiu este de preferat citratului de sodiu, atunci când pacientul se află sub tratament cu chelatori de fosfat pe bază de aluminiu.

[Grad C]**Recomandarea 2.12. Administrarea medicamentelor în Boala cronică de rinichi**

Administrarea medicamentelor trebuie făcută după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu:

- a) cu adaptarea dozei;
b) considerând interacțiunile posibile;
c) evitând medicamentele cu efect nefrototoxic potențial.

[Grad C]

Recomandarea 2.13. Imunizarea în Boala cronică de rinichi

La pacienții cu Boală cronică de rinichi în stadiile 4-5 trebuie:

- a) Monitorizate infecțiile cu virusuri transmisibile prin sânge (virusurile hepatitei B, C și HIV);
- b) Realizată imunizarea împotriva: virusului gripal, virusului hepatitei B și pneumococului.

[Grad C]

III. PREGĂTIREA PENTRU TRATAMENTUL SUBSTITUTIV RENAL**Recomandarea 3.1. Pregătirea pentru tratamentul substitutiv renal**

Pacienții cu Boală cronică de rinichi în stadiul 5 trebuie să fie urmăriți în serviciile de nefrologie care au facilități de dializă și relații funcționale cu centrele de transplant cu cel puțin 6 luni înainte de data anticipată a inițierii tratamentului substitutiv renal, pentru:

[Grad B]

- a) Evaluare și tratament al manifestărilor insuficienței renale (anemie, dezechilibre fosfo-calcice, hidro-electrolitice sau acido-bazice, patologie cardio-vasculară).
- b) Evaluare și consiliere în vederea alegerii metodei de tratament substitutiv renal.
- c) Realizarea căii de abord pentru dializă: fistula arterio-venoasă cu 3 luni și inserția cateterului peritoneal cu 14 zile înainte de data anticipată a inițierii dializei.
- d) Evaluarea în vederea transplantului renal și înscrierea pe liste de așteptare cu cel puțin 6 luni înainte de data anticipată a necesității de inițiere a tratamentului substitutiv renal.
- e) Inițierea tratamentului substitutiv renal.

Ghiduri de practică medicală pentru Boala Cronică de Rinichi

RECOMANDĂRI

I. DIAGNOSTICUL BOLII CRONICE DE RINICHI

Recomandarea 1.1. Definiția Bolii cronice de rinichi

Boala cronică de rinichi este definită de:

(1) **reducerea ratei filtrării glomerulară (RFG)** sub 60mL/min/1.73m², cu durată de minim 3 luni

sau

(2) **afectarea renală** cu o durată mai mare de 3 luni.

Afectarea renală poate fi diagnosticată în absența cunoașterii etiologiei și constă în anomalii structurale sau funcționale ale rinichiului reflectate prin:

- anomalii ale examenelor de urină: proteinurie, albuminurie, hematurie, leucociturie;
- anomalii ale analizelor din sânge: retenție azotată, diselectrolitemie, acidoză metabolică;
- anomalii ale investigațiilor imagistice renale;
- leziuni morfopatologice ale rinichilor la biopsia renală.

[Grad B]

Comentarii

Boala cronică de rinichi este mai degrabă un concept epidemiologic decât unul clinic. Acest concept a fost creat, între altele, pentru a unifica nomenclatura și pentru a permite comunicarea între nefrologi și medicii cu diferite specialități. La baza lui stă riscul crescut de a necesita tratament substitutiv al funcțiilor renale (sau de deces) al bolnavilor cu afectare renală persistentă (>3 luni) evidențiable prin diverse investigații paraclinice sau prin reducerea filtrării glomerulare sub 60mL/min/1.73m² cu o durată mai mare de 3 luni, indiferent de natura bolii renale primare.

Prin definiție, BCR reunește bolnavii cu diferite nefropatii, având sau nu insuficiență renală (**Figura 1**). În ambele situații, evaluarea nefrologică este necesară, fie pentru diagnosticul bolii renale primare, fie pentru evaluarea precisă a deficitului funcțional renal. Cu alte cuvinte, după diagnosticul Bolii cronice de rinichi este obligatoriu de precizat atât boala renală primară, cât și gradul deficitului funcțional renal. Deci, în nici un caz diagnosticul de Boală

cronică de rinichi nu exclude necesitatea diagnosticului de afectare renală, care trebuie stabilit de nefrolog.

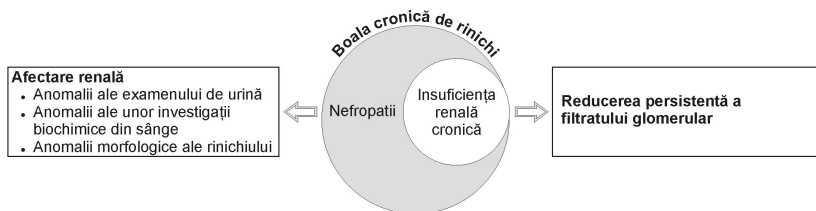


Figura 1. Conceptul de Boală cronică de rinichi

În acest sens, conceptul de Boală cronică de rinichi poate fi privit ca o modalitate de triaj, bazată pe elemente de diagnostic simple și reproductibile, general aplicabile într-un sistem de sănătate.

Referințe

- Burden RP, Tomson C. Identification, management and referral of adults with chronic kidney disease: concise guidelines. *Clin Med* 2005. **5**: 635-42.
- Lameire N, Jager K, Van Biesen W, et al. Chronic kidney disease: a European perspective. *Kidney Int* 2005; [Suppl] (**99**):S30-S38.

Recomandarea 1.2. Rata filtrării glomerulare

- a) Funcția renală trebuie evaluată folosind rata estimată a filtrării glomerulare calculată plecând de la creatinina serică prin formula MDRD cu patru variabile (MDRD 4).
[Grad B]
- b) Creatinina serică trebuie determinată printr-o metodă care să permită extrapolarea rezultatelor la cele obținute prin metoda folosită în studiul *Modification of Diet in Renal Disease* sau la cea cromatografică.
[Grad B]
- c) La fiecare măsurare a creatininei serice, laboratoarele trebuie să determine și să înscrie în buletinul de analiză și rata filtrării glomerulare estimată (eRFG) prin formula MDRD 4, iar rezultatul trebuie înregistrat în documentele medicale ale bolnavului.
[Grad B]

Măsurile de evaluare a implementării

- *Procentul persoanelor cu risc crescut de BCR care au consemnat în documentele medicale (foaie de observație, dosar de urmărire ambulatorie) valoarea estimată a RFG și valorile creatininei serice (CreaS).*
- *Procentul pacienților cu BCR care au consemnat în documentele medicale (foaie de observație, dosar de urmărire ambulatorie) valoarea estimată a RFG și valorile CreaS.*

Comentarii

Rata filtrării glomerulare este cel mai bun parametru de evaluare a funcției renale.

Metodele de determinare directă a ratei filtrării glomerulare – *clearance*-ul creatininei endogene (în 100 minute sau în 24 ore), *clearance*-ul inulinei sau *clearance*-urile izotopice – sunt fie imprecise, fie incomode pentru bolnav sau dificil de aplicat în practica medicală uzuală.

Deoarece relația dintre rata filtrării glomerulare și creatinina serică (CreaS) nu este liniară, creatinina serică nu este un indicator bun al funcției renale. Astfel, în stadii inițiale, CreaS crește semnificativ numai în cazul unei reduceri substanțiale a funcției renale: creșterea concentrației serice a creatininei de la 1 la 2mg/dL, poate corespunde unei scăderi a RFG de la 120 la 40mL/min. Mai mult, creatininemia este influențată nu numai de filtrarea glomerulară, ci și de vârstă, sex, volumul masei musculare, tipul dietei și de gradul excreției ei tubulare (care crește proporțional cu progresia insuficienței renale și poate fi modificat de unele medicamente).

De aceea, au fost introduse metode indirecte, de estimare a ratei filtrării glomerulare, plecând de la concentrația creatininei în ser (**Tablelul I**).

Formula Cockcroft-Gault a fost prima utilizată și este cel mai des folosită pentru estimarea *clearance*-ului creatininei (Cl_{creat}). Este ușor de calculat la patul bolnavului. Are două dezavantaje majore: este relativ puțin precisă (în general supraestimează RFG) și necesită cunoașterea masei corporale a pacientului, informație frecvent inaccesibilă laboratorului.

Tablel I. Metode de estimare prin calcul a ratei filtrării glomerulare**Ecuția cu 4 variabile MDRD (MDRD4)**

$$\text{RFG (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 186^{(1)} \times [\text{creatinina serică } \mu\text{mol/L/88.4}]^{-1.154} \times \text{vârsta (ani)}^{-0.203} \times 0.742 \text{ (pentru sexul feminin) și} \times 1.210 \text{ (pentru afro-americiani)}$$

¹⁾ 175 atunci când sunt folosite metode de determinare care permit extrapolarea la determinările creatininei prin spectroscopie de masă cu diluție izotopică

În cazul în care laboratorul nu poate raporta în acest fel rezultatele, se poate folosi

Formula Cockcroft-Gault

$$\text{Cl}_{\text{creat}} \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = [140 - \text{vârsta (ani)}] \times \text{greutatea (kg)} / 72 \times \text{creatinina serică (mg/dL)} \times 0.85 \text{ (pentru sexul feminin) și,}$$

Alternativ, se pot folosi calculatoare *on-line* pentru aceste ecuații:

MDRD: http://nephron.org/cgi-bin/MDRD_GFR/cgi

<http://www.hdcn.com/calcf/gfr.htm>

Cockcroft-Gault: <http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>

Ecuțiile MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) au un grad mai mare de precizie, deoarece au fost obținute utilizând datele unei cohorte mari de subiecți investigați după un protocol strict. Dintre aceste ecuații, cea mai utilizată este MDRD4, care ia în calcul patru variabile (creatinina serică, vârsta, sexul și apartenența etnică). Este recomandată de *US Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)*, *European Best Practice Guidelines (EBPG)* și de *Kidney Disease Improving Outcome (KDIGO)*. Are două dezavantaje majore: nu poate fi calculată la patul bolnavului și necesită corecția creatininei determinate de fiecare laborator, pentru a corespunde valorilor obținute prin metoda de determinare utilizată în studiul MDRD (metoda Beckman CX3). Mai mult, nu există un standard internațional acceptat pentru determinarea creatininei, atât determinarea colorimetrică (Jaffé), cât și cea enzimatică având variabilități importante, intra- sau interlaboratoare. De aceea, este recomandat ca laboratoarele să utilizeze numai metode ale căror rezultate pot fi extrapolate la cele obținute prin metoda utilizată în studiul MDRD sau prin cromatografie și să specifice metoda de determinare pe buletinul de analiză.

d) Evaluarea ratei filtrării glomerulare trebuie făcută la examenul inițial, cu ocazia fiecărei internări și ulterior cel puțin anual la persoanele cu risc crescut de a dezvolta BCR (vezi **Tabelul II**) sau cu BCR confirmată.
[Grad C]

Măsurile de evaluare a implementării

- *Procentul persoanelor aflate în evidență cu eRFG determinat.*
- *Procentul persoanelor cu risc crescut pentru BCR și eRFG determinat anual.*

Comentarii

Determinarea eRFG la bolnavi fără risc de Boală cronică de rinichi în populația generală, cu scop de *screening*, are o utilitate discutabilă, numărul persoanelor depistate fiind prea mic pentru a justifica costul investigației. Cu toate acestea, eRFG trebuie determinat atunci când pacienții sunt luați în evidență, deoarece se obține o valoare de referință, în funcție de care pot fi interpretate valorile ulterioare.

Epidemiologia Bolii cronice de rinichi este în curs de evaluare. Totuși, o serie de factori de risc sunt conturați, fără ca lista din **Tabelul II** să fie definitivă. La persoanele care se află într-una dintre aceste categorii, eRFG trebuie determinat cel puțin odată pe an, pentru ca intervenția terapeutică să fie cât mai precoce.

Tabelul II. Factori de risc pentru Boala cronică de rinichi

1) Pot crește susceptibilitatea rinichiului

- Vârsta >65 ani
- Istoric:
 - familial (rude gradul I) de nefropatii, insuficiență renală, dializă sau transplant renal;
 - de greutate mică la naștere (<2.5kg);
 - de reducere a masei rinichilor (nephrectomie, rinichi unic)
 - de insuficiență renală acută în antecedente
- Nivel socio-economic scăzut
- Expunere la solvenți organici, benzină și derivați, siliciu, plumb

2) Pot iniția leziuni ale rinichiului

- Afecțiuni:
 - Diabet zaharat
 - Sindrom dismetabolic
 - Hipertensiune arterială
 - Boală aterosclerotică (coronariană, cerebrală sau periferică)
 - Boli sistemice care pot afecta rinichiul (LED, vasculite, poliartrită reumatoidă, spondilită ankilopoietică, mielom multiplu)
 - Infecții sistemice (VHB, VHC, HIV)
 - Infecții urinare complicate
 - Litiază reno-urinară de infecție, consecutivă obstrucției sau metabolic activă (>1 episod pe an)
 - Obstrucții ale tractului urinar (obstrucție cunoscută sau suspectată a colului vezical, inclusiv prin adenom al prostatei, vezică neurologică, derivații ale tractului urinar)
- Situații care necesită tratamente de lungă durată cu medicamente potențial nefrottoxice:
 - inhibitori de enzimă de conversie ai angiotensinei (IECA), blocați ai receptorilor angiotensinei (BRA);
 - antiinflamatoare nesteroidiene (AINS);
 - carbonat de litiu;
 - mesalazină și alte derivați 5-aminosalicilici
 - inhibitori de calcineurină (ciclosporină, tacrolimus)
 - antineoplazice (cis-platin, metotrexat)

3) Pot accelera declinul funcțional renal la pacienți cu BCR confirmată*

- Hipertensiune arterială

- Proteinurie >1000mg/g creatinină urinară
- Control incorect al glicemiei**
- Dislipidemie
- Obezitate
- Fumat

* Frecvența evaluării eRFG depinde de stadiul BCR și poate fi mai mare decât o dată pe an

** La bolnavii diabetici.

De asemenea, eRFG va fi determinată cu frecvența impusă de stadiu, cel puțin anual (vezi **Tabelul XI**), la pacienții cu BCR confirmată.

e) O valoare a eRFG < 60 mL/min/1.73 m² la un pacient fără BCR cunoscută impune reevaluare și excluderea insuficienței renale acute (*acute kidney injury* - injurie acută a rinichiului).
[Grad B]

Comentarii

Deoarece definiția Bolii cronice de rinichi presupune valori ale eRFG mai mici de 60 mL/min/1.75 m² cu o durată mai mare de 3 luni, atunci când există valori mici ale eRFG în absența unui diagnostic anterior de BCR este necesară reevaluarea pacientului.

În condițiile în care insuficiența renală acută [injurie acută a rinichiului (IAR) – *acute kidney injury (AKI)*] presupune intervenție de urgență, până la proba contrarie, orice pacient cu depistare recentă a unei disfuncții renale trebuie considerat a avea IAR. În general, IAR se caracterizează prin alterarea rapidă a funcției renale, în ore/zile, instalată într-un context clinic sugestiv. Criteriile *Acute Kidney Injury Network* pentru diagnosticul IAR sunt: o reducere abruptă (48 ore) a funcției renale definită printr-o creștere a nivelului creatininei serice cu mai mult de 0.3 mg/dL SAU o creștere procentuală a creatininei serice cu mai mult de 50% (1.5 ori) față de valorile anterioare SAU o reducere a debitului urinar (oligurie documentată de sub 0.5 mL/min pentru mai mult de 6 ore). Aceste criterii trebuie aplicate în contextul clinic și după reechilibrare hidrică, atunci când este cazul.

Reevaluarea include:

- 1) Revizuirea tuturor determinărilor anterioare ale creatininei serice – dacă acestea există – pentru estimarea RFG și aprecierea ratei deteriorării. Reducerea acceptată a eRFG este de 1mL/min pe an după vârsta de 50 de ani. Degradarea mai accelerată impune trimitere la nefrolog pentru cercetarea cauzelor.
- 2) Evaluare clinică pentru:
 - a. Excluderea unei afecțiuni care determină insuficiență renală acută (injurie acută renală), de exemplu: septicemie, insuficiență cardiacă, hipovolemie, obstrucție a căii urinare (vezică urinară palpabilă) etc.;
 - b. Revizuirea schemei terapeutice, în mod special a medicamentelor nou introduse cunoscute a determina scăderea eRFG prin:
 - i. Modificări hemodinamice glomerulare (antihipertensive – mai ales inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron – sau antiinflamatoare nesteroidiene);
 - ii. Reducerea volemiei (de exemplu, diuretice de ansă);
 - iii. Nefrită interstițială acută alergică (de exemplu, peniciline, cefalosporine, chinolone, mesalazina, diuretice, antiinflamatoare nesteroidiene, inhibitori ai pompei de protoni).
- 3) Efectuarea unui examen de urină:
 - a. hematuria și proteinuria sugerează glomerulonefrita, potențial acută sau rapid progresivă;
 - b. leucocituria și proteinuria sugerează nefrita interstițială, de asemenea potențial acută.
- 4) Se repetă măsurarea creatininei serice cel puțin odată și cel mai târziu după 5 zile, pentru excluderea progresiei rapide.
- 5) Se verifică criteriile pentru trimitere la serviciul de nefrologie (vezi **Tabelul VII**) și, în cazul în care trimiterea nu este indicată, se recomandă includerea pacientului într-un program de Boală cronică de rinichi.

Referințe

- Froissart M., Rossert J, Jacquot C, et al. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16** (3): 763-73.
- Manjunath G., Sarnak MJ, Levey AS. Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertension* 2001; **10**(6): 785 – 92.
- Poggio ED, Nef PC, Wang X, et al. Performance of the Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients. *Am J Kidney Dis* 2005;**46**(2): 242-52.
- Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Int Med* 2004; **141**(12): 929-37.
- Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, et al. The importance of standardization of creatinine in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: implications for CKD management programmes. *Nephrol Dial Transplant*; 2006, **21**(1) :77-83.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; **130**:461–470.
- Section I. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17**[Suppl 7]:7–15.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;**39**: S1–266.
- Mehta RL et al: Acute Kidney Injury Network (AKIN): report on initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care* **11**:R31 (2007).

Recomandarea 1.3. Examenul sumar de urină

- a) Examenul sumar de urină (cu bandeletă reactivă) trebuie efectuat la examenul inițial, cu ocazia fiecărei internări și ulterior cel puțin anual la persoanele cu risc crescut de a dezvolta BCR (vezi **Tabelul II**) sau cu BCR confirmată.
- b) Atunci când examenul cu bandeletă reactivă este anormal, sunt necesare explorări suplimentare.
[Grad C]

Măsuri de evaluare a implementării

- *Procentul pacienților în evidență care au examen de urină efectuat.*
- *Procentul pacienților cu risc crescut de BCR care au examen de urină efectuat anual.*

Comentarii

Examenul sumar de urină are un rol central în diagnosticul Bolii cronice de rinichi, deoarece definiția BCR presupune și afectare renală cu o durată mai mare de 3 luni, care constă în anomalii structurale și funcționale ale rinichiului reflectate și prin modificări ale urinii. De aceea, examenul sumar de urină trebuie inclus între investigațiile obligatorii.

Investigația trebuie efectuată din prima urină matinală proaspăt emisă, folosind bandelele reactive. Atunci când există anomalii (proteinurie, hematurie, leucociturie), este necesară aprofundare prin examene complementare.

c) La pacienții cu **proteinurie $\geq 1+$ persistentă** la cel puțin două determinări în interval de două săptămâni la examenul cu bandeletă reactivă, proteinuria trebuie evaluată suplimentar prin determinarea raportului proteinurie (albuminurie)/creatininurie în prima urină de dimineață.

[Grad C]

d) La bolnavii de diabet zaharat, trebuie folosite bandelele albumin-specifice sau trebuie determinat raportul albuminurie/creatininurie chiar dacă testul cu bandeleta reactivă obișnuită este negativ.

[Grad B]

Măsuri de evaluare a implementării

- *Procentul pacienților cu proteinurie $\geq 1+$ la examenul cu bandeletă reactivă, la care a fost determinat raportul proteinurie (albuminurie)/creatininurie.*

Comentarii

Testul cu bandeletă reactivă este cea mai adecvată metodă de *screening* al proteinuriei la pacientul cu risc de BCR sau cu BCR confirmată (**Tabelul II**). La pacienții cu proteinurie pozitivă ($\geq 1+$) la examenul sumar de urină, trebuie cercetată mai întâi persistența proteinuriei, prin repetarea de cel puțin două ori a testului cu bandeletă reactivă în interval de două săptămâni în prima urină emisă dimineața (pentru excluderea proteinuriei ortostatice).

La pacienții cu proteinurie persistentă, excreția proteinelor urinare este în mod tradițional măsurată în colecția de urină din 24 de ore.

Dacă este realizată cu acuratețe, determinarea cantitativă a proteinuriei este cea mai precisă modalitate de a măsura proteinuria. Totuși, utilitatea clinică a colectării de urină în 24 ore este limitată de inconvenientul adus pacientului, de acuratețea frecvent discutabilă a colectării integrale a probelor și de dificultatea în procesarea probelor. Numeroase studii au arătat o bună corelație între proteinuria determinată în urina colectată în 24 ore și raportul proteinurie/creatininurie determinat în urina de dimineață. Raportul proteinurie/creatininurie se exprimă în mg/g sau în g/g, situație în care valoarea obținută este aproximativ aceeași cu cea a proteinuriei din colecția în 24 ore, exprimată în grame/24 ore.

La bolnavii de diabet zaharat, albuminuria este un indicator patognomonic precoce de Boală cronică de rinichi, precedând reducerea eRFG. Deoarece albuminuria, deși crescută, poate fi sub limita de sensibilitate a bandetelor reactive uzuale, în monitorizarea bolnavilor cu diabet zaharat este indicată fie utilizarea de bandelete albumin-specifice, fie determinarea directă a raportului albumină/creatinină urinare printr-o metodă suficient de sensibilă pentru a detecta niveluri ale albuminuriei mai mici de 20mg/dL. În plus, identificarea microalbuminuriei persistente atât la bolnavi diabetici cât și non-diabetici este un indicator prognostic de risc crescut al complicațiilor cardio-vasculare. De aceea, chiar în absența confirmării diagnosticului de Boală cronică de rinichi, acești pacienți trebuie atent monitorizați.

Definițiile albuminuriei și proteinuriei în funcție de metoda de determinare sunt prezentate în **Tabelul III**.

Tabelul III. Criteriile de diagnostic ale albuminuriei și proteinuriei

	Microalbuminurie	Albuminurie	Proteinurie
Urină din 24 ore	30-300mg/zi	>300mg/zi	150-300mg/zi
Bandeletă reactivă (bandeletă albumin-specifică)	>3mg/dL	>20mg/dL	>30mg/dL
Eșantion de urină*			
- M	>17 mg/g (1.9g/mmol)	>250mg/g (28g/mmol)	>250mg/g (28g/mmol)
- F	> 25 mg/g (2.8g/mmol)	> 355mg/g (40g/mmol)	>355 mg/g (40g/mmol)

Nivelurile specifice celor două sexe provin din studiul *Warram et al* (1996) și au fost adoptate de ghidurile *K/DOQI. American Diabetes Association* definește microalbuminuria ca raport albumină/creatinină >30mg/g și albuminuria ca raport albumină/creatinină >300mg/g fără niveluri specifice sexelor (*Bakker 1999*).

* Valorile sunt exprimate în mg albumină(proteine)/g (nmol) creatinină urinară

La prima identificare a unei proteinurii persistente ($\geq 1+$ la examenul cu bandeletă indicatoare), atitudinea depinde de valoarea proteinuriei, de prezența hematuriei și de valorile eRFG:

- a) dacă raportul proteinurie/creatininurie este mai mare de 200mg/g, se trimite la nefrolog de rutină, indiferent de valoarea eRFG;
- b) dacă raportul proteinurie/creatininurie este mai mare de 1000mg/g și este asociată hematurie microscopică (sindrom nefritic), se trimite la nefrolog de urgență, indiferent de eRFG;
- c) dacă raportul proteinurie/creatininurie este mai mare de 3000mg/g și este asociată hipoalbuminemie (sindrom nefrotic), se trimite la nefrolog de urgență, indiferent de eRFG;
- d) se verifică și celelalte criterii pentru trimitere (vezi **Tabelul VII**) și, în cazul în care trimiterea nu este indicată, se recomandă includerea pacientului într-un Program de Boală cronică de rinichi.

Au fost demonstrate corelații inverse strânse între proteinuria determinată din urina recoltată în 24 ore sau proteinuria determinată din eșantion spontan emis și viteza de progresie a BCR. De aceea, proteinuria trebuie monitorizată în BCR, iar reducerea sub 500mg/g este una dintre țintele terapiei.

Concordanța rezultatelor obținute pentru proteinurie prin cele două moduri nu este la fel de bună în cazul în care proteinuria este de rang nefrotic sau în acela în care masa musculară a pacientului se află la extreme, situații în care este preferată determinarea proteinuriei din 24 ore. De asemenea, excreția urinară de albumină și proteine variază larg în timpul zilei, dezavantaj care poate fi contracarat prin determinarea raportului proteinurie (albuminurie)/creatininurie exclusiv din prima urină de dimineață.

Referințe

- Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, et al. Cost benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ration. *Clin Nephrol* 2001; **55**(6): 436-47.
- Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Timed urine collections are not needed to measure urine protein excretion in clinical practice. *Am J Kidney Dis* 2006;**47**(1):1-7.

- Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, et al. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *New Engl J Med* 1983;**309**(25):1543-6.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001;**60**(3):1131-40.
- Morales JV, Weber R, Wagner MB, et al. Is morning urinary protein/creatinine ration a reliable estimator of 24 hour proteinuria in patients with glomerulonephritis and different levels of renal function? *J Nephrol* 2004; **17**(5):666-72.
- Rodby RA, Rohde RD, Sharon Z, et al. The urine protein to creatinine ratio as a predictor of 24-hour urine protein excretion in type 1 diabetic patients with nephropathy. The Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 1995;**26**(6):904-9.
- Ruggenti P, Gaspari F, Perna A, et al. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein: creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *BMJ* 1998;**316**(7130):504-9.
- Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, et al. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. *Arch Intern Med* 1987;**147**(5):943-4.
- Shidham G, Herbert LA. Timed urine collections are not needed to measure urine protein excretion in clinical practice. *Am J Kidney Dis* 2006;**47**(1):8-14.

e) Pacienții cu **hematurie** la examenul inițial cu bandeletă reactivă necesită determinarea eRFG și a proteinuriei.
[Grad C]

Comentarii

Metoda curentă de diagnostic a hematuriei este bandeleta reactivă, procentul de rezultate fals negative fiind similar cu cel al metodei microscopice.

Sensibilitatea bandeletei reactive pentru hemoglobină corespunde prezenței a 5-21 hematii/mcL sau 1-4 hematii/câmp¹. Valoarea de referință a normalului pentru hematurie la examenul microscopic al sedimentului urinar este de 0-3 hematii/câmp¹ la bărbați și 0-12 hematii/câmp¹ la femei, ceea ce corespunde la 3-20 hematii/mcL. Sensibilitatea bandeletei reactive pentru hemoglobină se suprapune acestor valori de referință, astfel că rezultatul cuprins între „urme” și

¹ câmp microscopic cu mărire înaltă

1+ poate fi întâlnit la până la 3% dintre subiecții normali. De aceea, hematuria este considerată patologică atunci când la bandeleta reactivă se obțin rezultate $\geq 1+$.

Deoarece metoda bandeletei reactive are o sensibilitate de 91-100% și o specificitate de 65-99% (nu poate distinge între eritrocite, hemoglobină și mioglobină), la pacienții cu suspiciune de BCR este recomandată corelarea sa cu examenul sedimentului urinar.

Metoda etalon de evaluare a hematuriei este examenul microscopic în contrast de fază, care permite și aprecierea integrității hematiilor, iar acesta este practicat în serviciile specializate.

Utilitatea investigării hematuriei prin examen de urină în populația neselectată este redusă, deoarece șansele de a depista astfel bolnavii cu nefropatii sunt prea mici în raport cu costurile. Indicațiile de investigare a hematuriei cu bandeleta reactivă sunt confirmarea unei hematurii macroscopice sau suspiciunea de hematurie microscopică.

Hematuria macroscopică necesită evaluare de urgență. După excluderea rapidă a obstrucției prin explorări imagistice este indicată trimitere de urgență către nefrolog, mai ales dacă eRFG este anormală sau se deteriorează.

Hematuria microscopică trebuie căutată activ în caz de reducere recentă a eRFG (respectiv a unei creșteri recente a concentrației serice a creatininei), de depistare recentă a unei proteinurii sau de suspiciune de boală multisistemică cu afectare renală.

Atunci când la un examen ocazional se depistează hematurie microscopică la testul cu bandeletă reactivă, trebuie mai întâi excluse contaminarea (sângerare pe cale genitală – menstruație), infecțiile (care pot fi responsabile de rezultate fals pozitive) și traumatismele. În al doilea timp, este recomandată determinarea eRFG și a proteinuriei. Bolnavii cu hematurie microscopică și $eRFG < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ trebuie trimiși de rutină serviciilor de nefrologie, iar în cazul celor cu valori normale ale eRFG:

- a) dacă nu există proteinurie la testul bandeletei reactive, este indicată excluderea unei cauze urologice (mai ales la vârste peste 50 de ani) și, în absența acesteia, se abordează ca BCR stadiul 1 sau 2;

- b) dacă raportul urinar proteine/creatinină $>200\text{mg/g}$, se referă de rutină la nefrolog și se încadrează în consecință, cel mai probabil ca BCR stadiile 1 sau 2.

Un caz particular este cel al bolnavilor cu nefropatie diabetică constituită care dezvoltă microhematurie. Deoarece șansele lor de a avea afecțiuni nefrologice non-diabetice sunt mari, este indicată trimiterea lor imediată către nefrolog.

Referințe

- Tomson C, Porter T.: Asymptomatic microscopic or dipstick haematuria in adults: which investigations for which patients? A review of the evidence. *BJU Int* **90**:185–98,2002.
- Woolhandler S, Pels RJ, Bor DH, Himmelstein DU, Lawrence RS. Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders.: I. Hematuria and proteinuria. *JAMA* **262**:1214–9;1989.
- Laitner S. Renal Disease. Population screening for bladder cancer and glomerulonephritis. A review of the evidence with policy recommendations, October 2002.
rms.nelh.nhs.uk/screening/viewResource.asp?categoryID=1340&dg=107&uri=http%3A//libraries.nelh.nhs.uk/common/resources/%3Fid%3D60473.
- McDonald MM, Swagerty D, Wetzel L. Assessment of microscopic hematuria in adults. *Am Fam Physician* **73**(10):1748-54,2006.
- <http://www.clinlabnavigator.com/Tests/Urinalysis.html>
- Froom P, Etzion R, Barak M. What Is an Abnormal Test Strip Urinary Erythrocyte Concentration? *Clin Chem* **50**(3):673-675,2004.

f) Pacienții cu **leucociturie** la examenul inițial cu bandeletă reactivă necesită evaluare suplimentară.
[Grad C]

Comentarii

Leucocituria poate fi un indiciu de infecție urinară. Deoarece infecția urinară poate interfera semnificativ cu testele cu bandeletă reactivă, este recomandat ca examenul bacteriologic al urinei să precedă evaluarea cu bandeletă indicatoare a hematuriei sau proteinuriei.

Rezultatele pozitive sunt raportate semicantitativ ca: „urme”, 1+, 2+, sau 3+. Sensibilitatea pentru bandeletele Multistix este de 5-15 leucocite/câmp¹, iar a bandeletelor cu reactivi Chemstrip – de 20 leucocite/mcL urină.

¹ câmp microscopic cu mărire înaltă

Atitudinea la depistarea leucocituriei depinde de existența proteinuriei. Leucocituria este semn de BCR, dacă este persistent însoțită de proteinurie cu un raport proteine/creatinină urinară >200mg/g. Situația impune trimitere de rutină la nefrolog pentru evaluare. Dimpotrivă, leucocituria chiar persistentă, în absența proteinuriei (raport proteine/creatinină urinară <200mg/g) sugerează leziuni ale tractului urinar, sau originea în tractul genital, mai ales la femei.

Referințe

- *** K/DOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39[Suppl 1]:S1-S246;2002.

g) Pacienții cu anomalii confirmate ale examenului inițial cu bandeletă reactivă necesită examen al sedimentului urinar.
[Grad C]

Comentarii

Examenul microscopic al sedimentului urinar este o metodă diagnostică extrem de utilă în nefrologie. În afară de aspectul hematiilor, poate identifica cilindri și alte elemente patologice nedetectate cu metoda bandeletelor reactive: celule epiteliale tubulare, cristale, lipide sau microorganisme.

Referințe

- *** K/DOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39[Suppl 1]:S1-S246;2002.
- Fogazzi GB, Fenili D. Urinalysis and microscopy. În *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, sub red. Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG. vol 1, ed a II-a, Oxford University Press, Oxford, 1998:21-38.

Recomandarea 1.4. Leziuni ale rinichiului la investigații imagistice renale

Pacienții cu leziuni ale rinichiului demonstrate prin investigații imagistice renale au Boală cronică de rinichi, indiferent de nivelul eRFG.
[Grad C]

Comentarii

Leziunile rinichiului implică riscul potențial de degradare în timp a funcției renale, chiar dacă la depistare eRFG este mai mare sau egal cu 90mL/min/1.73m². De aceea, orice pacient cu vreunele dintre anomalii prezentate în **Tabelul IV**, trebuie trimis pentru evaluare nefrologică sau urologică, după caz, și inclus în programul de Boală cronică de rinichi, indiferent de valoarea eRFG.

Tabelul IV. Leziuni ale rinichiului la investigații imagistice renale

Metoda imagistică/ Elementul	Patologie renală asociată
Ultrasonografie	
Aspect general	Nefrocalcinoză, litiază, hidronefroză sau tumori
Ecogenitate crescută	Boli (micro)chistice sau nefropatii „medicale”
Rinichi mici ¹ hiperecogeni	În general, indică nefropatii cronice
Rinichi mari ¹	În general, indică boli asociate cu sindrom nefrotic, boli infiltrative (amiloidoză) sau tumori
Inegalitate ² și cicatrici ale rinichilor	Sugerează boli vasculare renale, boli urologice sau tubulo-interstițiale datorate calculilor sau infecției
Examen Doppler	Poate fi util în investigarea trombozei venoase și în stenoza arterială
Urografia intravenoasă	Asimetria morfologică sau funcțională a rinichilor, prezența hidronefrozei, a calculilor obstructivi, tumori, cicatrice sau a tubilor colectorii dilatați în rinichiul spongios medular
Tomografia computerizată	Obstrucții, tumori, chisturi, calculi. Cea helicoidală cu substanță de contrast - stenoză de arteră renală
Rezonanța magnetică nucleară	Tumori, tromboze venoase, chisturi etc. Utilizarea angiografiei cu gadolinium poate fi utilă atunci când funcția renală este redusă.
Scintigrafia renală	Asimetrii de formă sau de funcție ale rinichilor Dovezi funcționale ale stenozei arterei renale, cicatrice sau pielonefrită

¹ Diametrul longitudinal normal al rinichiului, determinat echografic este de 11±1cm și depinde de vârsta și dimensiunea corporală a pacientului

² Diferență a diametrului longitudinal mai mare de 1.5cm

Referințe

- *** K/DOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* **39**[Suppl 1]:S1-S246;2002.
- Kiw-Yong Kang, Young Joon Lee, Soon Chul Park, Chul Woo Yang, Yong-Soo Kim, In Sung Moon, Yong Bok Koh, Byung Kee Bang, and Bum Soon Choi: A comparative study of methods of estimating kidney length in kidney transplantation donors. *Nephrol Dial Transplant* **22**: 2322-2327;2007.

Recomandarea 1.5. Diagnosticul bolii renale primare

Pacienții cu Boală cronică de rinichi trebuie investigați pentru precizarea bolii renale primare.

[Grad C]

Măsuri de evaluare a implementării

- *Procentul pacienților cu Boală cronică de rinichi care au diagnosticul bolii renale primare precizat.*

Comentarii

Conceptul de Boală cronică de rinichi crează cadrul general pentru îngrijirea integrată, de către medici cu diferite specialități, a pacienților cu nefropatii, încă din stadii incipiente. Riscul unei astfel de abordări este acela de a trece cu vederea, în practica de zi cu zi, boala renală primară. Adesea, boala renală primară poate beneficia de măsuri terapeutice specifice, care pot reduce suplimentar progresia spre stadiile avansate, iar măsurile terapeutice adresate Bolii cronice de rinichi necesită, uneori, modulare în funcție de boala renală primară. Este de așteptat ca frecvența recunoașterii pacienților cu Boală cronică de rinichi aflați în stadii inițiale, în care intervenția specifică adresată nefropatiei cauzale poate fi eficientă, să crească odată cu introducerea conceptului de BCR. De aceea, este recomandat ca diagnosticul nefropatiei cauzale să fie precizat la câți mai mulți dintre pacienții cu BCR.

Diagnosticul bolii renale primare trebuie stabilit, de regulă, în serviciile de nefrologie.

Deși există numeroase boli renale, simptomatologia lor poate fi sistematizată – plecând de la indicatorii de afectare renală discutați în **Recomandările 1.1-1.4** și de la unele manifestări clinice simple – în câteva tipuri de prezentare clinică (**Tablelul V**).

Tabelul V. Tipuri de prezentare clinică a bolilor rinichiului

Tipul de prezentare clinică	eRFG (mL/min/1.73m ²)	Proteinurie (mg/g creatinină urinară)	Sediment urinar	Explorări imagistice	Alte manifestări
HTA de cauză renală	variabilă	de obicei <1000	variabil (sărac)	± Asimetrie morfo-funcțională renală	Variabile
Insuficiență renală	15-59	variabilă	variabil	variabile	Complicații ale reducerii RFG
Insuficiență renală decompensată	<15 sau dializă	variabilă	variabil	variabile	Uremie
Sindrom nefritic	variabilă	de obicei >1000	Hematurie, Cilindri hematici	variabile	Edeme HTA
Sindrom nefrotic	variabilă	>3000	± Hematurie ± Cilindri hematici ± Corpi grășoși	variabile	Edeme, ± HTA Hipoalbuminemie Hiperlipemie
Sindroame tubulare	de obicei normală	de obicei <1000	de obicei normal	de obicei normale	Dezechilibre hidro-electrolitice, acido-bazice, glicozurie, aminoacidurie
Simptome ale tractului urinar asociate bolilor renale	variabilă	de obicei <1000	Leucociturie ± Cilindri leucocitari	de obicei anormale	De obicei, datorate infecției sau obstrucției, litiazice sau nu, ale tractului urinar
Anomalii asimptomatice ale examenului de urină	≥90	<3000	Hematurie ± Cilindri hematici Leucociturie ± Cilindri leucocitari	variabile	Fără simptome
Anomalii radiologice reno-urinare	≥90	de obicei normală	de obicei normal	Hidronefroză, dilatații caliceale sau ale tubilor colector, chisturi, asimetrie morfologică sau funcțională renală	Fără simptome

Hipertensiunea arterială este frecvent asociată bolilor rinichiului însoțind leziunile parenchimului renal sau insuficiența renală (reno-parenchimotoasă) sau precedând instalarea leziunilor parenchimului renal, respectiv IR, ca o consecință a leziunilor arterelor renale (reno-vasculară). eRFG este variabilă, ca și proteinuria, dar sunt întâlnite modificări ale examenului de urină în primul caz sau modificări imagistice renale într-al doilea.

Insuficiența renală, acută sau cronică, poate însoți oricare nefropatie. Adaugă tabloului clinic al bolii renale manifestări dependente de gradul de reducere a filtratului glomerular.

Sindromul nefritic asociază de obicei oligurie, edeme, HTA și hematurie cu cilindri hematici, proteinurie <3000mg/g creatinină urinară și reducerea variabilă a eRFG.

Sindromul nefrotic are ca elemente caracteristice edemul, proteinuria mai mare de 3000mg/g creatinină urinară și hipalbuminemia. Poate sau nu să fie însoțit de HTA sau de insuficiență renală.

Sindroamele tubulare rezultă din disfuncția nefrocitară, reflectată prin dezechilibre hidrice (diabet insipid nefrogen), electrolitice (hiper-/hipopotasemie, hiper calciurie, hiperfosfaturie), acido-bazice (acidoză tubulară), ale glucozei (glicozurie renală) sau ale aminoacizilor (aminoacidurie). Mai rar primitive, acestea însoțesc bolile renale tubulo-interstițiale. De obicei, HTA lipsește, iar eRFG nu este scăzut.

Simptomele tractului urinar sugerează afectare renală tubulo-interstițială, rezultând din infecție și obstrucție, litiatică sau nu.

Anomaliile asimptomatice ale examenului de urină sunt definite ca proteinurie <3000mg/g creatinină urinară, hematurie asociată sau nu cu cilindrie (sugerând boli glomerulare), leucociturie și cilindrie (sugerând boli tubulo-interstițiale). Filtratul glomerular poate sau nu să fie modificat. Prin definiție bolnavii sunt asimptomatici.

Anomaliile radiologice reno-urinare asimptomatice sunt definite ca modificări morfologice ale rinichiului sau căilor urinare, descoperite la explorarea imagistică a unor bolnavi fără simptome și fără modificări ale eRFG sau ale examenului de urină.

Utilizarea tipului de prezentare clinică în orientarea diagnosticului spre grupele de boli renale frecvent întâlnite în practică este schițată în **Tabelul VI**.

Tabelul VI. Relația dintre tipul de prezentare clinică și principalele grupe de boli renale

Grupa de boli renale	Tipul de prezentare clinică
Nefropatia diabetică	Anomalii ale examenului de urină (proteinurie) asimptomatice Sindrom nefrotic HTA IR
Glomerulonefrite	
Proliferative	Sindrom nefritic Anomalii ale examenului de urină (proteinurie, hematurie, cilindrurie) asimptomatice ±HTA ±IRC
Non-inflamatorii	Sindrom nefrotic Anomalii asimptomatice ale examenului de urină (proteinurie) ±HTA ±IRC
Nefropatii tubulo-interstițiale	
Inflamatorii	Simptome ale tractului urinar Sindroame tubulare Anomalii ale examenului de urină (proteinurie, leucociturie, cilindrurie) asimptomatice Anomalii imagistice reno-urinare asimptomatice ±HTA ±IRC
Non-inflamatorii	Sindroame tubulare Anomalii asimptomatice ale examenului de urină (proteinurie, leucociturie, cilindrurie) Anomalii imagistice reno-urinare asimptomatice ±HTA ±IRC
Boli renale chistice	Simptome ale tractului urinar Anomalii ale examenului de urină (proteinurie, hematurie, leucociturie, cilindrurie) asimptomatice Anomalii imagistice reno-urinare asimptomatice ±HTA ±IRC
Boli vasculare ale rinichiului	
Vase mari	HTA Anomalii imagistice reno-urinare asimptomatice ±IR

Vase medii	HTA Anomalii ale examenului de urină (proteinurie) asimptomatice
Vase mici	±IR Sindrom nefritic ± Manifestări multisistemice ±HTA Anomalii ale examenului de urină (proteinurie, hematurie, cilindriurie) asimptomatice

Referințe

- *** K/DOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* **39**[Suppl 1]:S1-S246;2002.
- Levey AS, Perrone RD, Madaio MP: Laboratory assessment of renal disease: Clearance, urinalysis and renal biopsy, in Brenner BM, Rector FR (eds): *The Kidney*. Philadelphia, PA, W.B. Saunders, pp 919-968, 1991.

Recomandarea 1.6. Trimiterea pacienților cu Boală cronică de rinichi către nefrolog

Pacienții cu Boală cronică de rinichi trebuie îndrumați către serviciile de nefrologie pentru:

- a) Confirmarea diagnosticului de Boală cronică de rinichi;
- b) Precizarea bolii renale primare;
- c) Stabilirea planului de îngrijire;
- d) Evaluare periodică.

În acest scop, nefrologii ar trebui să negocieze cu medicii de alte specialități – medicină de familie, cardiologie, diabetologie, urologie ș.a. – **protocoale comune¹ de îngrijire a pacienților cu Boală cronică de rinichi, incluzând criteriile de trimitere.**

[Grad C]

Măsuri de evaluare a implementării

- *Procentul secțiilor/compartimentelor/cabinetelor de nefrologie care au semnat protocoale de îngrijire a pacienților cu Boală cronică de rinichi comune cu alte specialități.*

¹ Protocoale sunt înțelegeri scrise, cu caracter normativ, între secțiile nefrologice și secțiile de altă specialitate, recunoscute de Ministerul Sănătății Publice și de Casa Națională de Asigurări de Sănătate

Comentarii

Este de așteptat că introducerea conceptului de Boală cronică de rinichi va determina creșterea numărului bolnavilor depistați în stadii incipiente și, în consecință, a adresabilității către serviciile de nefrologie.

Se poate anticipa că cele aproximativ 70 de servicii specializate în nefrologie din România vor avea mari dificultăți în a face față numai afluxului celor aproape 65000 de pacienți estimați a avea BCR în stadiul 3.

Pe de altă parte, numeroase studii atestă ameliorarea netă a evoluției pacienților cu BCR indiferent de stadiu care au beneficiat de urmărire specializată în nefrologie, în ceea ce privește controlul unor co-morbidități – hipertensiune arterială, anemie, tulburări ale metabolismului fosfo-calcic etc. – al ritmului de progresie a BCR sau al supraviețuirii (inclusiv după inițierea tratamentului substitutiv renal).

În consecință, este crucial ca fiecare serviciu nefrologic să comunice cu alte servicii medicale în vederea stabilirii unor criterii de trimitere, în cadrul impus de Ghidurile de bună practică.

În **Tabelul VII** sunt prezentate criteriile cadru pentru trimiterea bolnavilor către serviciile de nefrologie, ierarhizate în funcție de nivelul de urgență a trimiterii. Această ierarhizare este impusă de capacitatea actuală redusă a serviciilor de nefrologie din România și urmărește evitarea situațiilor în care bolnavii nu au acces, în condiții de siguranță, la servicii specializate. De aceea, criteriile amintite nu trebuie interpretate ca o limitare a libertății medicilor sau a pacienților de a solicita consultații specializate, în orice moment, indiferent de starea clinică.

Situațiile care impun trimitere imediată sunt acelea în care întârzierea inițierii tratamentului (inclusiv prin dializă) poate determina evoluție gravă sau deces.

Trimiterea de urgență indică posibilitatea agravării situației clinice în lipsa unui tratament prompt.

Trimiterea de rutină se adresează situațiilor în care consulturile pot fi planificate.

Informațiile necesare la trimiterea către serviciile de nefrologie sunt prezentate în **Tabelul VIII**.

Tabelul VII. Criterii cadru pentru trimitere la serviciul de Nefrologie

Probleme nefrologice, indiferent de eRFG

Trimitere imediată pentru:

- Creștere a concentrației creatininei serice cu 0.3mg/dL sau creștere procentuală a creatininei serice cu mai mult de 50% (1.5 ori) față de valorile anterioare sau o reducere a debitului urinar (oligurie documentată de sub 0.5mL/min pentru mai mult de 6 ore)
- HTA malignă
- Tulburări ale echilibrului hidro-electrolitic (hiperkaliemie >7.0mEq/L, hipokaliemie <2.5 mEq/L, hipercalcemie >11mg/dL)
- Tulburări ale echilibrului acido-bazic (acidoză metabolică severă, bicarbonat standard <15mEq/L)

Trimitere de urgență pentru bolnavii cu eRFG stabil și:

- Proteinurie >3000mg/g creatinină urinară și hipoalbuminemie, ±edeme (sindrom nefrotic)
- Proteinurie >1000mg/g creatinină urinară asociată cu hematurie microscopică (sindrom nefritic)

Trimitere de rutină pentru bolnavii cu eRFG stabil și:

- Proteinurie $\geq 1+$ la testul bandeletei reactive (>200mg/g creatinină urinară) asociată sau nu cu hematurie microscopică
- Hematurie macroscopică cu evaluare urologică negativă

În raport de eRFG

Trimitere imediată

eRFG (mL/min/1.73m²)

<15mL/min/1.73m², indiferent dacă sunt prezente manifestări ale uremiei sau nu

Trimitere de urgență

15-29mL/min/1.73m², dacă BCR nu este cunoscută sau eRFG nu este stabilă și trimitere de rutină în restul cazurilor

Trimitere de rutină

30-59mL/min/1.73m²

dacă se constată:

- Scădere progresivă a eRFG sau creștere progresivă a concentrației creatininei serice
- Prezența hematuriei microscopice
- Proteinurie >200mg/g creatinină urinară
- Anemie inexplicabilă (Hb<11g/dL), acidoză, kaliemie, calcemie sau fosfatemie anormale
- Suspiciune de boală sistemică, de ex. LES
- PA „necontrolabilă” ($\geq 150/90$ mmHg la 3 agenți antihipertensivi)

Trimiterea nu este necesară 60-89mL/min/1.73m²

dacă nu există vreuna din situațiile de mai sus (vezi **Probleme nefrologice**)

Orice trimitere trebuie însoțită de informațiile din **Tabelul VIII**.

Tabelul VIII. Informații minimale obligatorii pentru trimitere*

1. Anamneză medicală generală
 2. Simptomatologie reno-urinară
 3. Medicație
 4. Examen fizic (elemente relevante pozitive - PA, diureză etc.)
 5. Testul bandeletei reactive pentru hematurie și proteinurie
 6. Raportul proteinurie/creatininurie, în caz de existență a proteinuriei
 7. Hemograma
 8. Valorile serice: creatinină, sodiu, potasiu, albumine, calciu, fosfat, colesterol, glicemie
 9. Hb A1c (în diabetul zaharat)
 10. Toate rezultatele anterioare ale creatininemiei
 11. Ecografie abdominală, dacă este disponibilă
-

* în cazul pacienților incluși în programe de monitorizare și tratament ale Bolii Cronice de Rinichi se adaugă parametrii de monitorizare, corespunzător stadiului

Referințe

- van Biesen W, Vanholder R, Veys N et al. The importance of standardization of creatinine in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: implications for CKD management programmes. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**(1) :77-83.
- Burden RP and Tomson C. Identification, management and referral of adults with chronic kidney disease: concise guidelines. *Clin. Med* 2005;**5**:635-42.
- Joint Specialty Committee on Renal Medicine of the Royal College of Physicians and the Renal Association, and the Royal College of General Practitioners. *Chronic kidney disease in adults: UK guidelines for identification, management and referral*. London: Royal College of Physicians, 2006.

II. MONITORIZAREA ȘI TRATAMENTUL ÎN BOALA CRONICĂ DE RINICHI

Recomandarea 2.1. Stadiile Bolii cronice de rinichi

Stadiile Bolii cronice de rinichi sunt definite în funcție de valorile eRFG și trebuie menționate în documentele medicale ale pacienților (Tabelul IX).

[Grad B]

Recomandarea 2.2. Planul de îngrijire în Boala cronică de rinichi

a) Toți pacienții adulți cu Boală cronică de rinichi, indiferent de stadiu sau vârstă, trebuie să fie incluși într-un **Program de monitorizare și tratament**, cu distribuție rațională a sarcinilor între nivelurile de asistență medicală primară, secundară și terțiară.

[Grad C]

b) Pentru fiecare pacient trebuie întocmit un **Plan de îngrijire**, care include obiectivele, parametrii și frecvența monitorizării, ca și măsurile terapeutice.

[Grad C]

c) **Planul de îngrijire** include elemente generale și elemente specifice: (i) stadiului Bolii cronice de rinichi, (ii) bolii renale primare, (iii) riscului de progresie a Bolii cronice de rinichi, (iv) riscului cardio-vascular și este particularizat în funcție de situația clinică a fiecărui pacient.

[Grad C]

Măsuri de evaluare a implementării:

- *Procentul pacienților care au consemnat în documentele medicale (foaie de observație, dosar de urmărire ambulatorie) stadiul Bolii cronice de rinichi.*
- *Procentul pacienților din stadiile 1-5 care au Plan de îngrijire corect întocmit.*
- *Procentul pacienților din stadiile 1-5 care au Plan de îngrijire corect efectuat.*

Comentarii

Stadiile Bolii cronice de rinichi au fost definite de grupul de experți ai *United States National Kidney Foundation* plecând de la studii populaționale care au stratificat riscul complicațiilor insuficienței renale, al co-morbidităților cardio-vasculare, al inițierii tratamentului substitutiv renal sau al decesului, în funcție de valoarea eRFG (**Tabelul IX**). Valorile de *cut-off* pentru eRFG au fost alese pentru a crește specificitatea, cu riscul asumat al reducerii sensibilității. Cu alte cuvinte, un număr de cazuri de BCR pot scăpa încadrării corecte. De aceea, sarcina dificilă de a încadra pacienții cu valori de graniță ale eRFG, revine practicienilor responsabili de îngrijirea lor directă. În aceste situații, raționamentul clinic trebuie să integreze toate informațiile disponibile, în folosul bolnavului.

Toate măsurile de îngrijire a pacienților cu Boală cronică de rinichi sunt dictate de stadiu. De aceea, evaluarea precisă a stadiului și înscrierea sa în documentele medicale ale bolnavilor sunt deosebit de importante.

În **Tabelul IX** sunt prezentate stadiile BCR și cadrul general al planului de monitorizare și tratament pentru fiecare stadiu, iar în **Tabelul XI**, parametrii de monitorizare.

Tabelul IX. Stadiile Bolii cronice de rinichi. Cadrul de monitorizare și tratament

Stadiul BCR	Definiție	eRFG (mL/min/1.73 m ²)	Frecvența minimă a examinării	Responsabilitate ¹	Obiective ² ale Planului de îngrijire
1	Afectarea rinichiului cu funcție renală normală	≥90 și alte dovezi ale afectării renale cronice ³	12 luni	Medic de Medicină de familie Medici de alte specialități Medici nefrologi	Depistare activă a BCR prin <i>screening</i> al bolnavilor la risc Identificarea și combaterea factorilor de risc (BCR, cardio-vascular) Tratamentul bolii primare (renale+extrarenale)
2	Afectarea rinichiului cu alterare ușoară a funcției renale	60-89 (CreaS <1.5mg/dL) și alte dovezi ale afectării renale cronice ³	12 luni	Medic Medicină de familie Medici de alte specialități Medici nefrologi	Măsurile generale Încetinirea progresiei Reducerea riscului cardio-vascular
3	Afectarea rinichiului cu alterare moderată a funcției renale	30-59 (CreaS 1.5-4mg/dL)	3 ⁴ -6 luni (12 luni când eRFG stabil ⁵)	Medic Medicină de familie Medici de alte specialități Medici nefrologi	Tratamentul anemiei Tratamentul dezechilibrelor fosfo-calcice
4	Afectarea rinichiului cu alterare severă a funcției renale	15-29 (CreaS 4-6mg/dL)	2 luni (6 luni când eRFG stabil ⁵)	Medic Medicină de familie Medici de alte specialități Medic nefrolog	Pregătire pentru tratament de substituție a funcțiilor renale Tratamentul tulburărilor HE ⁶ și AB ⁷
5	Decompensare renală	<15 sau pacient dializat	1 lună	Medic Medicină de familie Medic nefrolog	Tratament de substituție a funcțiilor renale

¹ Responsabilitatea revine specialității subliniate² În fiecare stadiu, se aplică și măsurile recomandate în stadiile anterioare³ Dovezi ale afectării renale cronice pot fi: proteinurie (microalbuminurie) persistentă; hematurie persistentă (după excluderea altor cauze, de ex. bolile urologice); anomalii structurale ale rinichilor demonstrate imagistic (de ex. boală renală polichistică, nefropatie de reflux etc.), alte boli ale rinichiului demonstrate prin biopsie renală⁴ 3 luni, atunci când sunt necesare monitorizare și tratament pentru anemie sau dezechilibre fosfo-calcice⁵ eRFG stabil = modificare de <2mL/min/1.73 m² la un interval de minim 6 luni⁶ Hidroelectrolitice⁷ Acido-bazice

Stadiul 1 presupune valori normale ale eRFG ($\geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$), diagnosticul fiind susținut de semnele afectării renale (vezi **Secțiunea I**). În primul rând, trebuie identificați bolnavii aflați în acest stadiu, prin cercetarea eRFG și a examenului de urină, la persoanele cu factorii de risc prezentați în **Tabelul II** (vezi **Secțiunea I**). Monitorizarea nefrologică este cel puțin anuală, investigațiile minime fiind eRFG și examenul de urină. Intervențiile terapeutice se adresează factorilor de risc. Rolul principal în depistarea factorilor de risc, monitorizarea și combaterea lor îl au medicii de familie, care integrează informațiile venite de la medicii cu alte specializări implicați în îngrijirea bolnavului. În funcție de contextul clinic și de boala renală primară, intervenția specialistului nefrolog, poate fi sau nu necesară.

Tabelul X. Manifestări/consecințe ale Bolii cronice de rinichi, în funcție de stadiu

Stadiul BCR	eRFG (mL/min/1.73m ²)	Manifestări/consecințe ale BCR
1	≥ 90	Manifestări specifice bolii renale primare HTA (mai frecventă comparativ cu pacienții fără BCR)
2	60-89	Manifestări specifice bolii renale primare HTA (frecventă)
3	30-59	HTA (de regulă, 50-60%) Scăderea absorbției calciului Reducerea excreției fosfatului Creșterea PTH, reducerea nivelului 25(OH)D și/sau 1,25(OH) ₂ D Alterarea metabolismului lipoproteinelor Reducerea spontană a aportului proteic Anemie renală Hipertrofie ventriculară stângă
4	15-29	Manifestări din stadiul precedent, dar mai pronunțate, plus: - Acidoză metabolică - Hiperkaliemie - Malnutriție - Scăderea libidoului
5	<15 (sau dializă)	Manifestări din stadiul precedent, dar cu severitate sporită, plus: - Retenție hidro-salină determinând aparentă insuficiență cardiacă - Anorexie - Vărsături - Prurit

Stadiul 2 este diagnosticat atunci când indicatorilor de afectare renală li se asociază reducerea ușoară a eRFG ($60\text{-}89\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$). Monitorizarea nefrologică este anuală, include cel puțin eRFG și examenul de urină și este condusă, de regulă, de către medicii de familie. Intervenția se adresează în principal încetării progresiei Bolii cronice de rinichi și reducerii riscului cardio-vascular. Deoarece mulți dintre bolnavii cu nefropatii constituite (de exemplu, nefropatii glomerulare, nefropatii diabetice, nefropatii vasculare) care beneficiază de monitorizare și intervenții terapeutice specifice se află în acest stadiu, rolul medicilor nefrologi sau cu alte specializări (diabetologie, cardiologie ș.a) crește.

Stadiul 3 este caracterizat de reducerea moderată a funcțiilor renale (eRFG $30\text{-}59\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$). Din punct de vedere clinic, încep să apară manifestări ale deficitului funcțiilor renale și devine necesară creșterea frecvenței (la 3-6 luni) și extinderea investigațiilor de monitorizare și a intervenției terapeutice în această zonă (anemie, dezechilibre fosfo-calcice) (**Tabelul IX, Tabelul X**). Responsabilitatea monitorizării și intervenției se împarte între medicului de familie și specialistul nefrolog.

În **stadiul 4**, funcția renală este sever alterată (eRFG $15\text{-}29\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$), iar manifestările clinice determinate de aceasta sunt mai pronunțate. Frecvența monitorizării crește (2 luni), include suplimentar investigarea electroliților și a echilibrului acido-bazic. Intervențiile terapeutice se adresează acestor tulburări, dar locul principal revine pregătirii pentru tratamentul substitutiv renal. De aceea, responsabilitatea revine medicului specialist nefrolog.

Stadiul 5 corespunde decompensării renale (eRFG $<15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$). Deoarece alegerea momentului inițierii tratamentului substitutiv este importantă, monitorizarea se face lunar și este condusă de medicul nefrolog. Bolnavii aflați în tratament de substituție a funcțiilor renale au același regim, cu mențiunea că parametrii de monitorizare sunt mai estinși, în funcție de metoda de tratament substitutiv.

Tabelul XI. Parametri de monitorizare în Boala cronică de rinichi, în funcție de stadiu

Parametru	Stadiul				
	1	2	3	4	5
Presiunea arterială	+	+	+	+	+
Indicele de masă corporală (IMC)	+	+	+	+	+
SGA*	± ¹	± ¹	± ¹	+ ¹	+ ¹
Hemograma	+	+	+	+	+
Albumina serică	+	+	+	+	+
Glicemie	+	+	+	+	+
Hb A1c (în diabetul zaharat)	+	+	+	+	+
Colesterol seric total	+	+	+	+	+
LDL-colesterol seric	+	+	+	+	+
Trigliceride serice	+	+	+	+	+
Na (sânge ± urină)	± ¹	± ¹	± ¹	+	+
K (sânge ± urină)	± ¹	± ¹	± ¹	+	+
Calcemie	± ¹	± ¹	+	+	+
Fosfatemie	± ¹	± ¹	+	+	+
Echilibrul acido-bazic	± ¹	± ¹	± ¹	+	+
Creatinina serică	+	+	+	+	+
eRFG	+	+	+	+	+ ²
Uree serică	+	+	+	+	+
Acid uric seric	+	+	+	+	+
Saturarea transferinei	± ³	± ³	± ³	± ³	± ³
Feritină serică	± ³	± ³	± ³	± ³	± ³
Proteina C reactivă	+	+	+	+	+
Fosfataza alcalină	± ¹	± ¹	+	+	+
TGP	± ¹	± ¹	± ¹	+	+
TGO	± ¹	± ¹	± ¹	+	+
Examen de urină	+	+	+	+	+
Proteine urinare	+	+	+	+	+
Uree urinară	+	+	+	+	+
Creatinină urinară	+	+	+	+	+
Parathormon intact seric	± ¹	± ¹	+	+	+
25(OH)D, 1,25(OH) ₂ D	± ¹	± ¹	+	+	+

continuare la pag. 47

Parametru	Stadiul				
	1	2	3	4	5
Ag HBs și Ac anti-VHB	± ¹	± ¹	± ¹	± ¹	+
Ac anti-VHC	± ¹	± ¹	± ¹	± ¹	+
Ac anti-HIV	± ¹	± ¹	± ¹	± ¹	+
Ac anti-CMV	± ¹	± ¹	± ¹	± ¹	+
Exsudat nazal	± ¹	± ¹	± ¹	± ¹	+
Ag histocompatibilitate	-	-	-	-	+
EKG	+	+	+	+	+
Ecografie cardiacă	+	+	+	+	+
Ecografie abdominală	+	+	+	+	+
Rx torace	+	+	+	+	+

* Scor global de apreciere subiectivă a stării de nutriție (vezi Ghiduri de practică medicală – Malnutriția în Boala cronică de rinichi)

¹ În funcție de natura bolii renale primare, de situația clinică și de tratament pot fi necesare și în alte stadii ale BCR

² La bolnavii dializați Kt/V total

³ Sunt necesare în caz de anemie (Hb<11g/dL), tratată sau nu

Referințe

- Kidney Disease Quality Outcomes Initiative: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;**39**(Suppl 1):S1- S266.
- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;**67**(6):2089-100.
- Li PK, Weening JJ, Dirks J, et al. A report with consensus statements of the International Society of Nephrology 2004 Consensus Workshop on Prevention of Progression of Renal Disease, Hong Kong, June 29,2004. *Kidney Int (Suppl)* 2005;**94**(7):S2 – S7.
- *** Societatea Română de Nefrologie. Ghiduri de practică medicală. Malnutriția în Boala cronică de rinichi. Editura Curtea Veche. București, 2007.

Recomandarea 2.3. Măsuri igienico-dietetice generale în Boala cronică de rinichi

Planul de îngrijire al tuturor pacienților adulți cu Boală cronică de rinichi, indiferent de stadiu sau de vârstă, trebuie să includă referiri la măsurile igienico-dietetice generale:

1. Întreruperea fumatului
[Grad B]
2. Încurajarea exercițiilor fizice aerobe
[Grad C]
3. Reducerea masei corporale
[Grad B]
4. Reducerea aportului de sodiu sub 100mmol/zi
5. (<2.5 g sare de bucătărie/zi) în caz de HTA și situații cu retenție hidro-salină
[Grad B]
6. Reducerea aportului de etanol ≤ 3 unități/zi (bărbați), respectiv ≤ 2 unități/zi (femei)¹
[Grad C]

Măsuri de evaluare a implementării:

- Procentul pacienților din stadiile 1-5 care au incluse în Planul de îngrijire măsurile igienico-dietetice generale.

Comentarii

Fumatul este un factor de risc, nu numai pentru bolile cardio-vasculare, dar și pentru Boala cronică de rinichi, iar un studiu recent a sugerat că întreruperea fumatului poate reduce progresia BCR.

Efortul fizic contribuie la controlul masei corporale, la menținerea masei musculare (chiar la bolnavi dializați) și poate reduce proteinuria.

Reducerea masei corporale ameliorează controlul presiunii arteriale, inclusiv la pacienți cu BCR și participă la reducerea riscului cardio-vascular.

Reducerea aportului de sodiu este un element important în controlul presiunii arteriale, crește eficiența antihipertensivă a inhibitorilor enzimei de conversie și scade proteinuria.

¹ 1 unitate conține 8 grame de alcool etilic

Consumul de etanol în cantitate mare favorizează creșterea PA și crește riscul cardio-vascular, dar nu pare a fi un factor de risc pentru BCR la bărbații aparent sănătoși.

Referințe

- Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen WM, Hillege HL et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med*;133:585–91;2000.
- Schiff H, Lang SM, Fischer R. Stopping smoking slows accelerated progression of renal failure in primary renal disease. *J Nephrol*;15:270–4;2002.
- Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J et al. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol*;14:1480–6;2003.
- Morales E, Valero MA, Leon M, Hernandez E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis*;41:319–27;2003.
- Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*;42:878–84;2003.
- Pechter U, Maarros J, Mesikepp S, Veraksits A, Ots M. Regular low-intensity aquatic exercise improves cardio-respiratory functional capacity and reduces proteinuria in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant*; 18:624–5;2003.
- Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, Janssen WM et al. Sodium intake affects urinary albumin excretion especially in overweight subjects. *J Intern Med*;256:324–30;2004.
- Weir MR, Fink JC. Salt intake and progression of chronic kidney disease: an overlooked modifiable exposure? A commentary. *Am J Kidney Dis*;45:176–88;2005.
- Perneger TV, Whelton PK, Puddey IB, Klag MJ. Risk of end-stage renal disease associated with alcohol consumption. *Am J Epidemiol*;150:1275–81;1999.
- Schaeffner ES, Kurth T, de Jong PE, Glynn RJ et al. Alcohol consumption and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *Arch Intern Med*;165:1048–53;2005.

Recomandarea 2.4. Dieta hipoproteică

- a) Pentru adulții cu Boală cronică de rinichi în stadiile 1-4, este recomandată o dietă cu 0.75–1.0g proteine/kg/zi.
[Grad B]
- b) Administrarea unei diete hipoproteice (<0.6g proteine/kg/zi) poate fi luată în discuție la pacienți în stadiul 5, nedializați,

în scopul controlului tulburărilor metabolice și, posibil, al încetinerii modeste a progresiei Bolii cronice de rinichi.

[Grad B]

- c) Dietele sever hipoproteice suplimentate cu cetoanalogi pot fi utile în amânarea inițierii tratamentului substitutiv renal, la bolnavi selecționați în stadiul 5 al Bolii cronice de rinichi.

[Grad B]

Măsurile de evaluare a implementării

- Procentul pacienților cu Boală cronică de rinichi în stadiile 1-4 cu dietă cu 0.75-1.0g proteine/kg/zi.

Comentarii

A fost documentată asocierea dintre consumul crescut de proteine de origine animală și declinul funcțional renal la bolnavi cu BCR constituită, dar nu și la indivizi sănătoși, fapt care argumentează că dieta hiperproteică ($\geq 1.5\text{g/kg/zi}$) este un factor de accelerare a progresiei și nu de inițiere în BCR. Dovezi în acest sens au fost furnizate de date obținute dintr-un studiu prospectiv nerandomizat cu durată de 11 ani (*Nurses' Health Study*), care a arătat o modificare de $0.25\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ per 10g excedentare de proteine ingerate la persoanele cu RFG inițial $>80\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ ($n = 1135$) și o modificare de $-1.69\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ per 10g proteine la persoanele cu RFG inițială între $55-79\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ ($n = 489$).

O dietă hipoproteică (0.6g/kg/zi) ar avea efecte potențial favorabile prin:

- corectarea simptomelor sindromului uremic (retenție azotată, acidoză, anomalii ale metabolismului fosfor-calcic, rezistență periferică la insulină) și a HTA;
- încetinirea ratei de declin a funcției renale.

Susținerea efectului asupra progresiei BCR provine din studii multicentrice, randomizate și din meta-analize, deși au fost raportate și rezultate care neagă eficacitatea. Controversele pot fi explicate prin durate diferite de urmărire, includerea unor pacienți cu stadii diferite de afectare funcțională renală, variabilitatea obiectivelor urmărite și a metodelor utilizate pentru evaluarea funcției renale, neglijarea rolului complianței pacienților la dieta hipoproteică, neglijarea intervenției unor factori concomitenți.

Datorită complianței incomplete la dietă, recomandarea ingestiei de 0.6g proteine/kg greutate corporală ideală pe zi rezultă, de obicei, într-un aport efectiv de 0.7-0.8g/kg/zi. Măsurarea excreției de uree și de creatinină în urina din 24 ore este recomandată pentru monitorizarea periodică a complianței. Acest nivel al restricției de proteine pare suficient pentru a determina încetinirea vitezei de progresie a bolii renale și de scădere a proteinuriei în nefropatiile diabetice și non-diabetice.

Deși analiza inițială a datelor din studiul MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) referitoare la 585 subiecți cu RFG 25-55mL/min/1.73m² (MDRD - studiul A), nu a constatat o reducere semnificativă a declinului filtrării glomerulare după dieta hipoproteică (diferența între ratele de declin anual al RFG 0.8mL/min), o analiză secundară a rezultatelor studiului B al MDRD (255 pacienți cu RFG 13-24mL/min/1.73m²) a arătat că reducerea aportului proteic cu 0.2g/kg/zi a fost urmată de scăderea cu 29% a declinului filtratului glomerular (declinul anual al RFG a fost cu 1.15mL/min mai redus) și cu 51% a riscului relativ de includere în dializă sau deces.

Rezultatele unor meta-analize au întărit convingerea utilității dietei hipoproteice. Astfel, Pedrini a constatat o reducere cu 33% a riscului de deces sau de pierdere a rinichiului la bolnavii non-diabetici și cu 44% la cei cu diabet zaharat. Revizuirea a 13 studii clinice incluzând 1817 bolnavi cu BCR non-diabetică și 102 bolnavi cu nefropatie diabetică a concluzionat că dieta hipoproteică întârzie declinul funcțional renal în ambele situații, deși beneficiul a fost relativ redus (0.53mL/min/an). O estimare ulterioară a rezultatelor raportate în studiul MDRD a înregistrat întârzierea inițierii TSFR cu cel mult un an ca urmare a aderenței la dieta hipoproteică timp de 9 ani. Dieta hipoproteică poate fi încercată numai la pacienții relativ tineri, cu speranță mare de viață, fără riscuri majore de malnutriție sau malnutriție evidentă clinic, deoarece scăderea spontană a aportului de proteine este o caracteristică a reducerii moderat-severe a eRFG, care echivalează cu dieta hipoproteică.

Reducerea mai drastică a aportului de proteine, cu circa 50% față de necesarul minim estimat de 0.6g/kg/zi (dietă sever hipoproteică), este posibilă numai dacă este asociată cu suplimentare de analogi fără azot ai aminoacizilor esențiali (cetoanalogi). Efectele

favorabile ale acestei abordări terapeutice au fost susținute de studii necontrolate. De exemplu, *Zakar* a raportat la 107 bolnavi pre-dializați cu RFG medie la inițierea studiului de $16.7\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, o scădere medie a filtratului glomerular de numai $1.9\text{mL}/\text{min}/\text{an}$, ceea ce reprezintă aproximativ o cincime din rata de declin observată de alți autori în absența dietei hipoproteice. Din păcate, acest studiu nu a avut lot de control. Un alt studiu, la bolnavi diabetici tratați cu IECA, a demonstrat reducerea cu numai 4% a filtratului glomerular în prezența dietei sever hipoproteice comparativ cu 16% în cazul celor cu dietă hipoproteică uzuală. Mai recent, într-un studiu cu lot de control, dieta hipoproteică severă suplimentată cu cetoanalogi ai acizilor aminați a permis menținerea stabilă a eRFG și a parametrilor nutriționali timp de 6 luni, cu ameliorarea acidozei și a tulburărilor metabolismului mineral.

Recomandarea dietei hipoproteice timp îndelungat, în special a celei sever hipoproteice, a ridicat problema riscului de agravare a malnutriției protein-calorice, ceea ce ar contribui la creșterea morbidității și mortalității bolnavilor cu BCR atât înainte, cât și după inițierea dializei. Cu toate acestea, rezultatele studiilor clinice nu par să susțină presupusele efecte nocive. Astfel, *Aparicio* și col nu au observat apariția malnutriției sau creșterea riscului de deces după inițierea tratamentului substitutiv renal la bolnavi tratați anterior cu diete hipoproteice.

Dietele sever hipoproteice suplimentate cu cetoanalogi ai aminoacizilor esențiali pot fi utile pentru întârzierea inițierii tratamentului substitutiv renal, la bolnavi selecționați.

Referințe

- Martin WF, Armstrong LE, Rodriguez NR.: Dietary protein intake and renal function. *Nutrition & Metabolism*;2:25;2005.
- Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, Spiegelman D, Curhan GC.: The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. *Ann Intern Med*;138:460-467;2003.
- Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME, Ladson-Wofford SE, Nahman NS Jr, Rovin BH.: Renoprotection: One or many therapies? *Kidney Int*;59:1211-1226;2001.
- Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, Klahr S.: Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown?

Modification of Diet in Renal Disease Study group. *Am J Kidney Dis*; **10**:2426-2439;1999.

- Pedrini MT, Levey AS, Lau J et al.: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-diabetic renal diseases: a meta analysis. *Ann Intern Med*; **124**: 627–32; 1996.
- Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ et al. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998; **31**: 954–61.
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; **330**: 877-84.
- Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P.: Clinical benefits of slowing the progression of renal failure. *Kidney Int*; **68(suppl 99)**:S152-S156;2005.
- Zakar G, for the Study group. The effect of a keto acid supplement on the course of chronic renal failure and nutritional parameters in predialysis patients and patients on regular dialysis therapy: The Hungarian Ketosteril Cohort Study. *Wien Klin Wochenschr*; **113**(17-18):688-694; 2001.
- Aparicio M, Chauveau P, de Precigout V, Bouchet J-L, Lasseur C, Combe C.: Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by a supplemented very low protein diet. *J Am Soc Nephrol*; **11**:708-716;2000.
- Mircescu G., Gârneață L., Stancu S.H., Căpușă C.: Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. **17**(3):179-88; 2007
- Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW. Trends towards a beneficial effect of low protein diet during additional follow-up in the MDRD Study [abstract]. *J Am Soc Nephrol*; **5**: 336A;1994.
- Parving HH. Renoprotection in diabetes: genetic and non-genetic risk factors and treatment. *Diabetologia*; **41**: 745–59;1998.

Recomandarea 2.5. Controlul hipertensiunii arteriale

Tratamentul hipertensiunii arteriale trebuie inițiat la toți bolnavii, indiferent de stadiul BCR, când PA >140/90mmHg.

[Grad A]

Valorile țintă sunt ≤130/80mmHg.

[Grad A]

Măsuri de evaluare a implementării

- *Proporția pacienților cu BCR aflați în evidență pentru cel puțin 6 luni, a căror ultimă PA consemnată este în valorile țintă.*

Comentarii

Tratamentul adecvat al HTA la pacientul cu BCR are un beneficiu dublu: reducerea ratei de progresie a BCR și reducerea riscului cardiovascular. Deși reducerea PA realizează în mod evident protecție renală și cardiovasculară, nivelul optim al PA este controversat.

Două studii mari, prospective și randomizate (MDRD și AASK), care au investigat efectul scăderii PA asupra progresiei BCR, nu au dat răspunsuri clare. Cu toate acestea, analizele *post-hoc* ale datelor MDRD au arătat, totuși, că nivelul inițial al proteinuriei (>1g/24 ore) este determinant pentru efectul PA asupra ratei de progresie a BCR. Astfel, atingerea unei ținte a PA de 125/75mmHg (față de 140/90mmHg) are un avantaj nefroprotector net. În plus, analizele secundare au scos în evidență legături semnificative între scăderea RFG și PA obținută, determinând autorii să ridice ținta PA la 130/80mmHg pentru pacienții cu proteinurie <1g/zi și să o mențină la <125/75mmHg pentru cei care au proteinurie >1g/zi. Studiul MDRD a demonstrat o reducere a riscului relativ de a atinge stadiul 5 al BCR cu 32%, iar a riscului de deces de orice cauză combinat cu atingerea stadiului 5 BCR cu 23% la pacienții randomizați pentru atingerea unor valori presionale joase.

În mod similar, o meta-analiză a datelor a 1860 pacienți non-diabetici raportează cel mai scăzut risc de progresie a BCR pentru valori ale PA sistolice de 110-129mmHg, însă riscul de progresie a BCR crescut la cei cu PA sistolică <110 mmHg. Pentru valori presionale foarte mici, mărirea riscului renal a fost confirmată și la pacienții diabetici (analiza secundară a datelor studiului IDNT). Reducerea valorilor presionale a fost asociată, în BCR prin nefropatie diabetică cu o creștere a supraviețuirii renale și generale, însă mortalitatea generală a crescut la subiecții cu PA sistolică <120mmHg.

Există consens în cadrul organizațiilor profesionale de nefrologie, hipertensiune și diabet, în a recomanda valori țintă pentru presiunea arterială <130/80mmHg la toți pacienții cu BCR, indiferent de stadiu.

Deși sunt date care sprijină alegerea unui ținte <125/75mmHg la pacienții cu proteinurie >1g/zi, există preocuparea că, la anumiți pacienți, atingerea acestei ținte ar avea un efect prognostic nefavorabil.

Referințe

- 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 Transplantation* 2003;**18**(10):2047-53.
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. 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 Eng J Med* 1994;**330**(13):877- 84.
- Li PK, Weening JJ, Dirk J, et al. A report with consensus statements of the International Society of Nephrology 2004 Consensus Workshop on Prevention of Progression of Renal Disease, Hong Kong, June 29, 2004. *Kidney Int* 2005; (**Suppl**)**94**(7):S2-S7.
- Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;**123**(10):754-62.
- Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial: Clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005;**16**:3027-3037.
- Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005;**142**(5): 342-51.

a) inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocanții receptorilor angiotensinei (BRA) trebuie să facă parte din schema antihipertensivă a pacienților cu BCR și proteinurie >1000mg/g creatinină urinară, cu excepția cazurilor în care există o contraindicație clară a acestora;
[Grad A]

Măsuri de evaluare a implementării

- *Proporția pacienților cu BCR și proteinurie >1000mg/g creatinină urinară, fără contraindicații pentru IECA sau BRA, care au cel puțin unul dintre aceste medicamente în ultima schemă terapeutică stabilită de nefrolog.*

Comentarii

Numeroase studii clinice prospective, randomizate, la pacienți cu BCR, au demonstrat că tratamentul cu IECA sau BRA realizează nefroprotecție, concomitent cu reducerea eficientă a PA.

În mod particular, tratamentul cu IECA a redus rata de progresie a BCR la pacienții cu DZ tip 1, dar și la pacienții cu nefropatii

non-diabetice cu proteinurie $>1\text{g/zi}$. În plus, un studiu randomizat recent a arătat că tratamentul cu IECA poate asigura o protecție renală crescută (scăderea cu 43% a riscului combinat de dublare a creatininei serice, necesitate de tratament substitutiv renal sau de deces) la pacienții cu BCR non-diabetică avansată (CreaS $3\text{-}5\text{mg/dL}$). O meta-analiza recentă a analizat 11 studii randomizate și controlate care compară inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei cu alte antihipertensive la pacienți cu BCR (predominant non-diabetică). Meta-analiză a evidențiat reducerea cu 31% a riscului relativ de atingere a stadiului 5 al BCR la cei tratați cu IECA, efect independent de reducerea PA. În același timp, efectul nefroprotector al IECA a fost proporțional cu nivelul inițial al proteinuriei, beneficiul renal fiind absent la cei a căror proteinurie inițială era sub $0.5\text{g}/24\text{ore}$. Deci, conform datelor actuale, vor beneficia de tratament cu inhibitorii ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) pacienții cu proteinurie $>1\text{g/zi}$. Însă, nu este exclus ca unii dintre pacienții cu proteinurie $<1\text{g}/24\text{ ore}$ să profite de pe urma efectului nefroprotector al IECA.

Tratamentul cu BRA are, de asemenea, efect nefroprotector – scăderea cu 16-23% a riscului combinat de dublare a creatininei serice, necesitate de tratament substitutiv renal și deces – cel puțin la pacienții cu DZ tip 2 și nefropatie diabetică clinic manifestă.

Două studii prospective randomizate și controlate au raportat reduceri importante ale morbidității și mortalității cardio-vasculare posibil consecutive tratamentului cu IECA la pacienții cu risc ridicat de evenimente cardio-vasculare majore. În schimb, analiza datelor unui studiu efectuat la pacienții cu cardiopatie ischemică stabilă nu a evidențiat un efect cardio-protector al IECA. Însă, o analiză secundară a studiului PEACE a evidențiat un risc crescut de deces la pacienții cu RFG inițială $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ și o reducere importantă a mortalității generale la subgrupul tratat cu IECA. Aceste studii nu au inclus pacienți cu BCR avansată, deoarece aceasta a constituit un criteriu de excludere, astfel încât nu există dovezi certe ale reducerii riscului cardio-vascular cu IECA în stadiile avansate ale Bolii cronice de rinichi. Având în vedere că bolile cardio-vasculare reprezintă cea mai importantă cauză de deces în Boala cronică de rinichi, pare însă rezonabilă recomandarea tratamentului cu IECA/BRA atât pentru reducerea riscului cardio-vascular, cât și pentru reducerea progresiei BCR.

Referințe

- Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl J Med* 2004;**351**(20):2058-68.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med* 2001;**345**(12):861-9.
- Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;**362**(9386):782-8.
- Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia. Randomised placebo - controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;**349**:1857-63.
- Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Eng J Med* 2006;**354**(2):131-140.
- Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Int Med* 2001;**135**(2):73-87.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;**329**:1456-1462.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2001;**345**(12):851-60.
- Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;**354**(9176):359-04.
- Solomon SD, Rice MM, Jablonski KA, et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the prevention of events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation* 2006; **114**:26-31.
- The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;**342**:145-153.
- Wright JT, Jr., Bakris G, Grooms T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;**288**(19):2421-31.

b) Inițierea tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu blocanți ai receptorilor angiotensinei la pacienții cu Boală cronică de rinichi trebuie efectuată de medicul specialist nefrolog:

- când $eRFG \leq 59 \text{ mL/min/1.73m}^2$
[Grad C]
- sau*
- atunci când sunt necesare asocieri de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cu blocați ai receptorilor angiotensinei.
[Grad C]

Măsurile de evaluare a implementării

- Procentul pacienților cu BCR stadiul ≥ 3 tratați cu IECA și/sau BRA, cu schemă terapeutică stabilită de medicul nefrolog.

Comentarii

Inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron au avantaje indiscutabile în tratamentul Boli cronice de rinichi. Totuși, utilizarea lor este limitată în acest context de reținerea practicienilor de a le prescrie din cauza potențialelor efecte adverse, în principal scăderea acută a RFG și hiperpotasemia, ambele mai frecvente atunci când eRFG scade sub $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$.

Analiza secundară a studiului *RENAAL* - care a inclus bolnavi cu nefropatie diabetică, unii cu $eRFG < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ - deci cu risc major de efecte adverse, a relevat că proporțiile hiperkaliemiei și a creșterii acute a creatininei serice au fost similare în lotul bolnavilor tratați cu sartani, cu cele înregistrate în lotul bolnavilor tratați cu medicație antihipertensivă convențională (1.7 și 1.5% față de 1.1 și 0.5%). De asemenea, în studiul IDNT, deși riscul hiperkaliemiei a fost mai mare în cazul sartanilor față de alte antihipertensive (1.9% pentru irbesartan, față de 0.5% pentru amlodipină), nu au existat accidente imputabile blocaților BRA. Rezultate similare au fost înregistrate și pentru IECA, în studiul REIN.

Mai mult, chiar supraviețuirea bolnavilor cu stenoze de arteră renală este ameliorată de inhibitorii sistemului RAA și, este posibil, ca printre bolnavii incluși în studiile mari care au demonstrat reno- sau cardio-protecția să existe mulți cu stenoze asimptomatice de arteră renală.

Pe de altă parte, efectul de nefroprotecție al IECA/BRA este demonstrabil și atunci când $eRFG < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$, iar beneficiul

terapeutic este cel puțin la fel de important în ciuda valorilor reduse ale filtrării glomerulare. În plus, au fost stabilite corelații între șansele de răspuns la tratament și reducerea inițială a eRFG.

De aceea, pare rezonabil ca inițierea tratamentului să fie efectuată de medicul nefrolog, atunci când, fie eRFG <60mL/min/1.73m², fie când sunt prescrise asocieri de IECA cu BRA.

Măsurile indicate pentru minimalizarea riscurilor sunt:

- 1) Prudență în administrarea IECA/BRA sau asocierii lor, la bolnavii cu nefropatii interstițiale, nefropatii diabetice și BCR avansată sau predispuși depleției volumice.
- 2) Inițierea tratamentului cu doza minimă recomandată.
- 3) Determinarea creatininemiei serice și a kaliemiei:
 - Înainte de inițierea tratamentului;
 - La 3, 7 și 14 zile de la inițiere;
 - După fiecare creștere ulterioară de doză.
- 4) Dacă eRFG scade cu mai mult de 30% sunt indicate:
 - Întreruperea tratamentului;
 - Investigare pentru stenoză de arteră renală.
- 5) Dacă potasemia crește >6mEq/L:
 - Se întrerup alte medicamente cunoscute a determina hiperkaliemie (antiinflamatoare non-steroidiene, beta-blocante, antialdosteronice – spironolactonă, eplerenonă);
 - Se evaluează dieta;
 - În caz de persistență a hiperkaliemiei, se întrerup IECA/BRA.

Referințe

- The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet*, 1997;**349**:1857-1863
- Ruggenti P, Perna A, Benini R, Bertani T, Zoccali C, Maggiore Q, Salvadori M, Remuzzi G. In chronic nephropathies prolonged ACE inhibition can induce remission: dynamics of time-dependent changes in GFR. *J Am Soc Nephrol*;**10**(5):997-1006;1999.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in

patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*;345(12):861-869;2001.

- Remuzzi G., Ruggenti P, Perna A et al: Continuum of Renoprotection with Losartan at All Stages of Type 2 Diabetic Nephropathy: A Post Hoc Analysis of the RENAAL Trial Results. *J Am Soc Nephrol* 15: 3117–3125, 2004.
- Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006;354(2):131-140.
- Losito A, Gaburri M, Errico R, Parente B, Cao PG. Survival of patients with renovascular disease and ACE inhibition. *Clin Nephrol*;52:339–43;1999.
- Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med*;160:685–93;2000.
- Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE. A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predicts long-term stability of renal function. *Kidney Int*;51:793–7;1997.
- Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med*;347:1256–61; 2002.
- Palmer BF. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what to do if the serum creatinine and/or serum potassium concentration rises. *Nephrol Dial Transplant*;18:1973–5; 2003.

c) Indicațiile tratamentului hipertensiunii arteriale cu asocieri de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cu blocanți ai receptorilor angiotensinei la pacienți cu Boală cronică de rinichi nu sunt definite.

[Grad C]

Comentarii

O serie de date experimentale și clinice au sugerat obținerea unor beneficii suplimentare prin blocarea concomitentă a enzimei de conversie și a receptorilor angiotensinei, fapt care are susținere fiziologică deoarece angiotensina II este generată din angiotensina I și pe alte căi enzimatice (chimază, proteaze serice), care pot fi responsabile de până la 40% din cantitatea de angiotensină II, mai ales în situații patologice, iar BRA sunt mai eficiente datorită inhibării directe a receptorilor tisulari. Acest avantaj este reflectat mai degrabă, de reducerea suplimentară a proteinuriei decât de controlul mai bun al presiunii arteriale.

Nu există încă studii care să permită evaluarea precisă a beneficiilor asocierii de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cu

blocanți ai receptorilor angiotensinei la pacienți cu Boală cronică de rinichi. Rezultatele studiului COOPERATE susțin că o combinație IECA + ARB reduce semnificativ riscul de a atinge un *end-point* combinat (dublare creatininemie sau inițiere dializă) față de IECA în monoterapie, la pacienți cu BCR non-diabetici, dar numai pe baza acestor date nu se pot face recomandări ferme.

La bolnavi diabetici, studiile demonstrează că blocada dublă determină hipotensiune arterială la 5% dintre pacienți, hiperkaliemie la 3% și creșterea creatininei serice la 8%.

Referințe

- Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T.: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;**361**(9352): 117-24.
- Jacobsen P, Andersen S, Rossing K et al.: Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int*; **63**:1874–80;2003.

d) Diureticele trebuie să facă parte din schema de tratament a pacienților cu BCR, cu excepția cazurilor în care există o contraindicație clară a acestora. [Grad A]

Alegerea diureticului se face în funcție de eRFG și de starea volumului extracelular:

1. Diureticele tiazidice sunt eficiente în monoterapie când $eRFG \geq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$.
2. Diureticele de ansă sunt recomandate:
 - Oridecâteori este nevoie de reducerea rapidă și importantă a volumului extracelular;
 - Când $eRFG < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$, situație în care sunt necesare doze mai mari de diuretic de ansă.
3. Combinația diuretice de ansă + diuretice tiazidice este recomandată atunci când volumul extracelular este mare, evident la examenul clinic, indiferent de nivelul eRFG.
4. Deși diureticele antialdosteronice au efect antiproteinuric mai pronunțat, nu se administrează:
 - când $eRFG \leq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$;

- în asociere cu IECA/BRA când eRFG $\leq 59 \text{ mL/min/1.73m}^2$, fără recomandarea medicului specialist nefrolog;
 - la pacienți cu risc adițional de hiperpotasemie (diabetici, nefropatii interstițiale), fără recomandarea medicului specialist nefrolog.
5. Pentru a crește siguranța în utilizare, monitorizarea tratamentului cu diuretice include:
- măsurarea presiunii arteriale;
 - determinarea eRFG;
 - măsurarea potasiului seric.

Măsuri de evaluare a implementării

- *Procentul pacienților cu BCR și hipertensiune arterială tratați cu diuretice din totalul celor hipertensivi.*

Comentarii

Retenția de sodiu este o caracteristică a Bolii cronice de rinichi și conduce la creșterea volumului extracelular. Deși adesea inaparentă clinic, hipervolemia este frecventă, așa cum demonstrează studii recente efectuate cu ajutorul bioimpedanței, chiar din stadiul 2 al BCR. Mai mult, deși hipertensiunea arterială poate lipsi, consecințele cardio-vasculare precoce – remodelarea cardiacă (cu hipertrofie ventriculară stângă) și vasculare (reducerea complianței arteriale) – sunt prezente.

Administrarea de diuretice poate reduce volemia anulând aceste efecte. În plus, ele potențează efectul antihipertensiv și anti-proteinuric al inhibitorilor SRAA.

Antialdosteronicele au efecte anti-proteinurice și antifibro-zante, utile atât în limitarea progresiei Bolii cronice de rinichi, cât și în reducerea riscului cardio-vascular. Beneficiile lor sunt limitate însă de riscul hiperpotasemiei, care devine periculoasă atunci când eRFG scade sub $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$, situație în care sunt contraindicate. Riscul hiperpotasemiei este, de asemenea, crescut de asocierea cu alți antagoniști ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron. De aceea, tratamentul cu antialdosteronice trebuie inițiat de medicii specialiști nefrologi.

Principalele efecte adverse ale diureticelor în BCR decurg din efectul lor farmacodinamic: hipovolemia și diselectrolitemia. Cel mai adesea, hipovolemia se manifestă prin scăderea PA și reducerea eRFG, iar diselectrolitemia, prin variații ale potasiului seric. Pentru a minimaliza riscurile, este recomandată schema de monitorizare prezentată în **Tabelul XII**.

Tabelul XII. Monitorizarea tratamentului diuretic în Boala cronică de rinichi

Valori bazale	PAS	>120mmHg	<120mmHg
	eRFG	>60	<60
	% scădere eRFG	<15	>15
	Nivelul bazal al potasiului seric pentru tiazide/diuretice de ansă	>4.5 mEq/L	<4.5 mEq/L
	Nivelul bazal la potasiului pentru antialdosteronice	<4 mEq/L	>4 mEq/L
Interval de monitorizare	După inițiere sau după creșterea dozei	4-12 săptămâni	<4 săptămâni
	După stabilizarea PA	6-12 luni	1-6 luni

Referințe

- Sarafidis PA, Bakris G: Antihypertensive Therapy in the Presence of Proteinuria. *Am J Kidney Dis* **49**:12-26, 2006.
- Bakris G, Williams M et al: Preserving Renal Function in Adults With Hypertension and Diabetes: A Consensus Approach. *Am J Kidney Dis* **36**:646-661,2000.
- Bellizzi V, Scalfi L, Terracciano V et al: Early Changes in Bioelectrical Estimates of Body Composition in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* **17**:1481-1487, 2006.
- Essig M, Escoubet B, de Zuttere D et al: Cardiovascular remodelling and extracellular fluid excess in Early stages of Chronic Kidney Disease. *Nephrol Dial Transplant Advance Access Publication* doi: 10.1093/ndt/gfm542.
- Levy A, Andreoli A et al: K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease: *Am J Kidney Dis* **43**:(Suppl 1), 206-222,2004.

e) Pentru controlul bun al presiunii arteriale, în Boala cronică de rinichi sunt necesare asocieri de antihypertensive din mai multe clase, adăugate progresiv (**Figura 2**).
[Grad B]

Din discuția anterioară, rezultă că inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron și diureticele sunt antihypertensive de primă

indicație în Boala cronică de rinichi. Tratamentul este condus în funcție de valorile eRFG și de înscrierea în valorile țintă. Asocierile de antihipertensive sugerate de datele existente în prezent sunt prezentate în **Figura 2**.

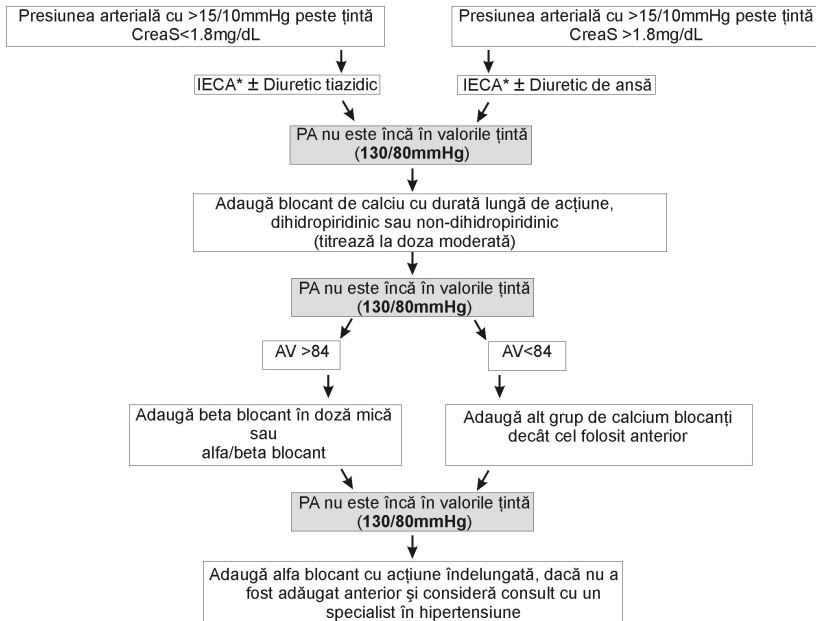


Figura 2. Asocieri de antihipertensive recomandate în Boala cronică de rinichi

* Pot fi utilizați BRA, când există efecte secundare ale IECA sau la bolnavi cu diabet zaharat tip 2 cu nefropatie diabetică

Referințe

- Bakris G, Williams M et al: Preserving Renal Function in Adults With Hypertension and Diabetes: A Consensus Approach. *Am J Kidney Dis* 36:646-661, 2000.

Recomandarea 2.6. Controlul proteinuriei

Proteinuria trebuie redusă în Boala cronică de rinichi până la valori <500mg/g creatinina urinară, indiferent de stadiul BCR,

[Grad A]

în interval de 6 luni,

Grad B]

prin:

- a) control adecvat al presiunii arteriale;
[Grad A]
- b) administrare de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și/sau blocanți ai receptorilor angiotensinei;
[Grad A]
- c) dietă hiposodată și hipoproteică, renunțare la fumat și reducerea masei corporale;
[Grad B]
- d) administrare de antialdosteronice, cu excepția cazurilor în care există o contraindicație clară a acestora (vezi **Recomandarea 2.5.**).
[Grad B]

Măsuri de evaluare a implementării

- *Procentul pacienților cu BCR aflați în evidență de cel puțin 6 luni, a căror ultimă proteinurie consemnată este în valorile țintă.*

Comentarii

Există numeroase date experimentale și clinice care susțin influența negativă a proteinuriei asupra ratei de progresie a Bolii cronice de rinichi.

Progresia nefropatiilor cronice proteinurice este cu atât mai rapidă cu cât proteinuria este mai mare: rata de declin a RFG este 3-4mL/min/an dacă proteinuria este sub 1g/zi, însă crește la 7-14mL/min/an la bolnavii cu proteinurie >3g/zi. Rezultate similare au fost raportate de *Ruggenti* și col (274 bolnavi non-diabetici urmăriți 3 ani): proteinuria la inițierea studiului a fost cel mai bun factor predictiv al progresiei BCR. De asemenea, declinul eRFG a apărut la puțini dintre bolnavii cu proteinurie sub 2.5g/zi, dar a fost marcat (>10mL/min/1.73m² pe an) la cei cu proteinurie nefrotică (peste 4.3g/zi). Riscul progresiei la stadiul terminal a depășit 30% pe an pentru bolnavii cu proteinurie >4g/g creatinină urinară, iar timpul probabil până la inițierea dializei la aceștia a fost sub 1 an.

Evaluarea factorilor de risc pentru dublarea creatininemiei sau atingerea stadiului ce necesită tratament de substituție a funcțiilor renale (TSFR) la 1513 bolnavi cu diabet zaharat tip II și nefropatie secundară

în cadrul studiului RENAAL a demonstrat că proteinuria, evaluată prin raportul albumină/creatinină urinară, este cel mai puternic factor predictiv independent al progresiei bolii renale (raport de risc 6.2). Proteinuria a fost redusă cu 29% după 3 luni de tratament cu losartan, reducere care s-a menținut pe tot parcursul studiului, între 35-39%. Mai mult, reducerea proteinuriei a fost asociată cu scăderea semnificativă a riscului de producere a evenimentelor renale și cardio-vasculare, mai ales cu necesitatea inițierii dializei (după ajustarea proteinuriei la valorile de pe întreaga durată a studiului, riscul estimat al inițierii dializei a scăzut de la 28.6% la 14.1%), ceea ce susține ideea că reducerea proteinuriei este parțial responsabilă de efectul renoprotector al terapiei cu losartan. Procentul de reducere a proteinuriei este un bun factor predictiv al riscului de inițiere a tratamentului substitutiv renal: pentru fiecare scădere cu 50% a proteinuriei în primele 6 luni de tratament cu losartan, a fost evidențiată reducerea cu 36% a riscului de a atinge *end-point*-ul renal combinat (dublarea creatininei serice, TSFR sau deces) și cu 45% de a ajunge la TSFR.

O analiză secundară a studiului MDRD a găsit o reducere a declinului RFG cu 1mL/min/an pentru fiecare gram de reducere a proteinuriei la 4 luni după intervenția terapeutică cu antihipertensive și dietă hipoproteică.

Deci, principalele mijloace terapeutice capabile să reducă proteinuria sunt medicația antihipertensivă condusă astfel încât presiunea arterială sistolică să fie sub 125mmHg la bolnavii cu proteinurie peste 3g/zi și medicamentele care antagonizează sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Acțiunea anti-proteinurică a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei este potențată de dieta hipoproteică, restricția dietetică de sare și de terapia diuretică. Tratamentul hipolipemiant cu statine, întreruperea fumatului și scăderea ponderală la obezi par a avea efect anti-proteinuric suplimentar.

Studii observaționale pe loturi mici de bolnavi au subliniat efecte favorabile ale terapiei cu spironolactonă sau eplerenonă (antagonist selectiv al receptorilor pentru aldosteron) asupra proteinuriei la pacienți cu BCR, mai ales la bolnavi diabetici cu microalbuminurie. Riscul hiperkaliemiei impune precauții în administrare (vezi **Recomandarea 2.5**).

Nu numai reducerea proteinuriei este importantă, ci și intervalul de timp în care se obține. Persistența îndelungată a proteinuriei la

valori mari este asociată cu un risc mai mare de degradare a funcției renale. De aceea, intervalul de 6 luni pentru reducerea prin intervenții terapeutice a proteinuriei pare rezonabil.

Referințe

- Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME, Ladson-Wofford SE, Nahman NS Jr, Rovin BH. Renoprotection: One or many therapies? *Kidney Int*;59:1211-1226;2001.
- The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet*;349:1857-1863; 1997.
- Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *New Engl J Med*;339(20):1448-1456;1998.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*;345(12):861-869;2001.
- Praga M. Therapeutic measures in proteinuric nephropathy. *Kidney Int*;68(suppl 99):S137-S141;2005.
- Schjoedt K.J., Rossing K., Ranganholm J.T., Boomsma F., Rossing P., Tarnow L., Parving H-H. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int*;68:2829-2836;2005.

Recomandarea 2.7. Controlul nefropatiei diabetice

- a) Pentru **controlul proteinuriei**, pacienții cu diabet zaharat (DZ) trebuie tratați cu IECA sau BRA, titrate până la doza maximă tolerată, cu excepția situațiilor în care aceste clase de medicamente sunt clar contraindicate:
- pentru prevenirea microalbuminuriei (MA), dacă au HTA, dar nu și microalbuminurie, [Grad B]
 - pentru prevenirea macroalbuminuriei, dacă au microalbuminurie, indiferent de valorile presiunii arteriale. [Grad A]
- b) Pentru **controlul presiunii arteriale**, tratamentul antihipertensiv trebuie condus conform **Recomandării 2.5**. Schema antihipertensivă va include obligatoriu IECA sau BRA și diuretic. [Grad A]

Măsuri de evaluare a implementării:

- *Procentul pacienților cu DZ și MA (fără contraindicații specificate pentru IECA sau BRA) care au avut inclus IECA sau BRA în ultima schemă terapeutică.*
- *Proporția pacienților cu DZ și MA tratați cu IECA sau BRA în doză maximă tolerată la ultimul control medical.*

Comentarii

Administrarea inhibitorilor enzimei de conversie a prevenit apariția microalbuminuriei la pacienți cu diabet zaharat tip 2 și hipertensiune arterială normoalbuminurici, spre deosebire de calcium blocanți, într-un studiu randomizat controlat (BENEDICT). De aceea, IECA au indicație atât în prima linie a tratamentului antihipertensiv, cât și în prevenirea instalării proteinuriei.

Stadiul incipient al afectării renale la pacienții cu diabet zaharat este diagnosticat prin microalbuminurie. Microalbuminuria identifică pacienții cu risc crescut de nefropatie diabetică clinic manifestă (proteinurică) și insuficiență renală consecutivă. Există numeroase studii care arată că, la pacienții diabetici cu microalbuminurie, tratamentul cu IECA sau BRA reduce progresia BCR sau întârzie evoluția de la microalbuminurie la nefropatie diabetică manifestă, diminuând și riscul cardio-vascular.

La pacienții cu DZ tip 1, o meta-analiză care a inclus 12 studii cu 689 pacienți relevă că administrarea IECA a redus cu 62% riscul de evoluție spre nefropatie diabetică clinic manifestă.

În cazul pacienților cu DZ tip 2, efectul tratamentului cu IECA este mai puțin concludent, dar eficiența BRA este demonstrată de studii convingătoare (IRMA, RENAAL, IDNT).

De asemenea, trebuie luate în considerare rezultatele studiului HOPE, care a arătat că tratamentul cu IECA se asociază cu o reducere de 25% a riscului de apariție a infarctului miocardic, a accidentelor vasculare cerebrale, precum și a mortalității prin boală cardio-vasculară, împreună cu o reducere de 24% a incidenței nefropatiei diabetice clinic manifeste la pacienții cu DZ tip 2 cu normo/microalbuminurie.

Referințe

- Agardh CD, Garcia-Puig J, Charbonnel B, et al. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with

incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Hum Hypertens* 1996;**10**(3):185-92.

- Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1997;**20**(10): 1576-81.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2001;**345**(12):870-8.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*;**345**(12):861-869;2001.
- Sano T, Kawamura T, Matsumae H, et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent micro-albuminuria in well-controlled hypertensive and normotensive NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;**17**(5):420-4.
- The A. C. E. Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Int Med* 2001;**134**(5):370-9.
- The HOPE Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;**355**(9200):253-9.
- Trevisan R, Tiengo A. Effect of low-dose ramipril on microalbuminuria in normotensive or mild hypertensive non insulin-dependent diabetic patients. North-East Italy Microalbuminuria Study Group. *Am J Hypertension* 1995;**8**(9):876-83.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). *BMJ* 1998;**317**(7160):713-20.
- Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood-pressure independent effect. *Circulation* 2002;**106**(6): 672-8.
- Ruggenti P, Fassi A, Parvanova Ilieva A, et al for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;**351**: 1941-1951.

c) La pacienții cu diabet zaharat și BCR trebuie obținut controlul bun al glicemiei, definit printr-o valoare a hemoglobinei glicozilate (HbA_{1c}) <7.5%.
[Grad B]

Măsurile de evaluare a implementării

- Procentul pacienților cu nefropatie diabetică, urmăriți clinic cel puțin 6 luni, a căror ultimă valoare a HbA_{1c} a fost <7.5%.

Comentarii

Studiile DCCT și UKPDS au adus dovezi clare, conform cărora controlul adecvat al glicemiei previne dezvoltarea microalbuminuriei și a altor complicații microvasculare la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau 2. Prin contrast, datele privind efectul nefroprotector al controlului glicemic strict la pacienții cu MA sunt mai puțin concludente. La pacienții cu DZ tip 1, doar 2 din 5 studii, toate de mică amploare, au evidențiat o reducere a progresiei nefropatiei spre stadiul proteinuric la pacienții cu un control glicemic foarte strict, față de unul obișnuit. Totuși, faptul că se înregistrează ameliorări nete ale leziunilor diabetice glomerulare la pacienții cu DZ tip 1 cu normo/microalbuminurie după transplant pancreatic sugerează că, într-adevăr, un control riguros al glicemiei are beneficii nefroprotectoare.

În studiul UKPDS, controlul glicemic strict a fost asociat cu o întârziere în dezvoltarea proteinuriei și cu încetinirea ratei de creștere a creatininei serice, în cazul pacienților cu DZ tip 2 și microalbuminurie.

Până în prezent nu există date concludente privind efectul controlului glicemic asupra nefropatiei diabetice clinic manifeste. Totuși, pacienții în toate stadiile de nefropatie diabetică au un risc crescut de a dezvolta alte complicații microvasculare. În consecință, controlul riguros al glicemiei ar trebui instituit și pentru reducerea acestui risc.

Referințe

- Bangstad HJ, Osterby R, Dahl-Jorgensen K, et al. Improvement of blood glucose control in IDDM patients retards the progression of morphological changes in early diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1994;**37**(5):483-90.
- Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T. Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1986;**2**(8519):1300-4.
- Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *New Engl J Med* 1998; **339**(2):69-75.
- Microalbuminuria Collaborative Study Group. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *BMJ* 1995;**311**(7011):973-7.
- Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;**329**(5):304-9.
- The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic

nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995; **47**(6): 1703-20.

- The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl Med* 1993; **329**(14):977-86.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; **352**(9131):837-53.

d) La pacienții cu diabet zaharat și BCR, LDL-colesterolul trebuie menținut sub 100mg/dL.
[Grad B]

Măsurile de evaluare a implementării

- *Procentul pacienților cu nefropatie diabetică, urmăriți clinic cel puțin 6 luni, a căror ultimă valoare a LDL-colesterol a fost <100mg/dL.*

Comentarii

În studiul Steno2 a fost examinat prospectiv (8 ani) efectul intervențiilor intensive – între care și tratamentul hipolipemiant cu statine – de reducere a riscului cardio-vascular și a celui de progresie a Bolii cronice de rinichi, la pacienții cu DZ tip 2 și microalbuminurie. Reducerile colesterolului total sub 175mg/dL și ale LDL-colesterolului sub 100mg/dL au fost predictorii puternici ai evoluției favorabile, renale și cardio-vasculare.

Referințe

- Gæde P., Vedel P., Larsen N., Jensen GVS, Parving H.H., Pedersen O.: Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*; **348**;5;2003.

Recomandarea 2.8. Controlul riscului cardio-vascular

a) Riscul cardio-vascular trebuie evaluat anual la pacienții cu Boală cronică de rinichi – incluzând măsurarea LDL-colesterolului, a indicelui de masă corporală și PA, cu aprecierea sedentarismului, fumatului și a consumului de băuturi alcoolice,
[Grad C]

iar cei cu risc mare vor fi tratați conform ghidurilor de bună practică ale Societăților de Cardiologie.

[Grad C]

b) Inhibitorii de HMG CoA-reductază pot întârzia progresia Boli cronice de rinichi și reduc riscul cardio-vascular. Inhibitorii de HMG CoA-reductază vor fi utilizați la toți pacienții cu Boală cronică de rinichi în stadiile 1-5 fără dializă care au indicație pentru statine conform ghidurilor internaționale, în absența unor contraindicații specifice.

[Grad C]

Măsurile de evaluare a implementării

- *Procentul pacienților cu BCR la care există consemnată în documentația medicală evaluarea riscului cardio-vascular în cursul ultimului an.*

Comentarii

Există dovezi din analiza secundară a unor studii epidemiologice care subliniază asocierea dislipidemie cu inițierea și accelerarea progresiei BCR. Analiza a 12728 de bolnavi cu creatininemie normală (11323) sau ușor crescută (sub 2mg/dL la bărbați și, respectiv, 1.8mg/dL la femei) extrași dintre cei incluși în studiul ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) a evidențiat o rată a incidenței de 5.1/1 000 persoane-ani a creșterii creatininei serice cu 0.4mg/dL pe parcursul perioadei de urmărire de 2.9 ani.

Hipertrigliceridemia și HDL-colesterolul scăzut au fost factori de risc independenți pentru declinul funcțional renal: nivelul trigliceridelor ≥ 156 mg/dL a fost asociat cu un risc relativ de creștere a creatininemiei de 1.65 și unul de 1.45 pentru reducerea cu 25% a RFG, față de cel întâlnit atunci când concentrația trigliceridelor serice era sub 78mg/dL.

Alte studii observaționale, retrospective sau prospective, cu număr relativ mic de pacienți au arătat o relație între creșterea trigliceridelor serice, hipercolesterolemie, raport crescut LDL/HDL-colesterol, pe de o parte și dezvoltarea nefropatiei diabetice sau non-diabetice pe de altă parte, deși au existat și raportări contrare.

În studiul MDRD, a fost demonstrat că HDL-colesterolul scăzut este un factor de risc independent pentru progresia BCR. Există și alte studii care reflectă o asociere între hiperlipemie și progresia BCR, dar nu poate fi concluzionat definitiv, deoarece rezultatele privind fracțiunea implicată au fost heterogene și, totodată, au fost înregistrate și studii care neagă această asociere.

Pornind de la bazele epidemiologice a fost presupus un rezultat favorabil al terapiei hipolipemiante asupra progresiei BCR și au fost întreprinse o serie de cercetări în acest sens, dar și în acest caz rezultatele nu sunt definitive. Totuși, majoritatea datelor susțin un efect renoprotector al statinelor. Un studiu clinic prospectiv, randomizat, controlat pe 56 bolnavi cu BCR și hipercolesterolemie deja tratați cu IECA sau BRA a demonstrat reducerea proteinuriei și stabilizarea *clearance*-ului creatininei la bolnavii care au primit suplimentar atorvastatin timp de un an, în comparație cu cei care au luat numai IECA/BRA, la care filtratul glomerular a scăzut.

Tonelli și col au concluzionat, într-o analiză secundară a unui sublot de 690 bolnavi incluși în studiul CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*) că tratamentul cu pravastatin poate încetini declinul funcțional renal cu 2.5mL/min/an la cei care au RFG<40mL/min/1.73m², mai ales dacă au și proteinurie.

Meta-analiza a 13 studii cu număr redus de bolnavi (între 15 și 118 per studiu), urmăriți între 3 și 26 luni sub tratament hipolipemiant, în special cu statine, a concluzionat că reducerea lipidelor plasmatică poate încetini degradarea RFG cu aproximativ 1.9mL/min/an (0.156mL/min/lună) și ar putea reduce proteinuria.

Până în prezent, nu există date care să susțină efectul renoprotector al terapiei hipolipemiante cu fibrați.

BCR este asociată cu un risc înalt de morbiditate cardio-vasculară, iar cele mai frecvente cauze de deces la pacienții cu BCR sunt cele cardio-vasculare. Cu toate că intervențiile specifice de reducere a riscului cardio-vascular au fost relativ puțin studiate în Boala cronică de rinichi, pare rezonabil a le asigura și acestor pacienți beneficiile unor tratamente verificate în populația generală.

Un studiu prospectiv a examinat efectul intervențiilor intensive de reducere a riscului CV la pacienții cu DZ tip 2 și microalbuminurie. Intervențiile au constatat în reducerea importantă a PA, administrarea de IECA, aspirină și tratament agresiv al dislipidemiei,

cu un control sever al glicemiei, regim igienico-dietetic, sistarea fumatului și recomandarea exercițiilor fizice. Pacienții randomizați pentru tratamentul intensiv au prezentat o reducere semnificativă cu 30% a evenimentelor cardio-vasculare, în comparație cu pacienții tratați convențional, pe parcursul unui interval de urmărire de aproximativ 8 ani.

Pacienții cu boală macrovasculară trebuie să primească tratament pentru hiperlipidemie, conform ghidurilor în vigoare. Pacienții cu diabet zaharat și BCR, dar fără boală macrovasculară demonstrată, trebuie să primească tratament hipolipemiant în conformitate cu ghidurile actuale.

La bolnavii dializați, cu diabet zaharat tip 2, populație cu înalt risc cardio-vascular, administrarea de statine într-un studiu randomizat nu a modificat semnificativ mortalitatea cardio-vasculară. De aceea, administrarea de statine nu pare a fi indicată de rutină la bolnavii hemodializați. Totuși, analiza relației dintre administrarea de statine și evenimentele cardio-vasculare în studiul DOPPS, a relevat reducerea mortalității generale cu 33%, a celei de cauză non-cardiacă cu 44% și a celei de cauză cardiacă cu 23%, la bolnavii tratați cu statine.

Referințe

- Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al.: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*; **384** (5):383-93;2003.
- Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ.: Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Kidney Int*; **58**:293-301;2000.
- Cases A, Coll E.: Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Kidney Int*; **68(suppl 99)**:S87-S93;2005.
- Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM.: A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis*; **41**(3):565-570;2003.
- Tonelli M, Moye L Sacks FM, Cole T, Curhan GC.: Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol*; **14**:1605-1613; 2003.
- Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL.: Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis. *Kidney Int*; **59**:260-269; 2001.

- Wanner C, Krane V, März W, et al, for the German Diabetes and Dialysis Study Group.: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*; **353**:238-248;2005.
- Mason NA; Bailie GR; Satayathum S; Bragg-Gresham JL; Akiba T; Akizawa T; Combe C; Rayner HC; Saito A; Gillespie BW; Young EW: HMG-coenzyme a reductase inhibitor use is associated with mortality reduction in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.*; **45**(1):119-26;2005
- Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D et al.: Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med*; **158**: 998–1004; 1998.
- Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR.: Hypercholesterolemia - a determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy. *Kidney Int Suppl*; **45**: S125–S131;1994.
- Yang WQ, Song NG, Ying SS et al.: Serum lipid concentrations correlate with the progression of chronic renal failure. *Clin Lab Sc*; **12**:104–8;1999.
- Oda H, Keane WF.: Lipids in progression of renal disease. *Kidney Int Suppl*; **62**: S36–S38;1997.
- Lam KS, Cheng IK, Janus ED et al.: Cholesterol-lowering therapy may retard the progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia*; **38**: 604–609;1995.
- Smulders YM, van Eeden AE, Stehouwer CD et al. Can reduction in hypertriglyceridaemia slow progression of microalbuminuria in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus? *Eur J Clin Invest*; **27**: 997–99;1997.
- Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, endorsed by the British Diabetic Association. *Heart*; **80**(Suppl 2):S1–29;1998.

Recomandarea 2.9. Controlul anemiei renale

- a) Tratamentul anemiei poate ameliora rata de progresie, prognosticul cardio-vascular și calitatea vieții în Boala cronică de rinichi.
[Grad B]
- b) Pacienții cu Boală cronică de rinichi trebuie investigați pentru a stabili cauza anemiei, atunci când $Hb \leq 11 \text{ g/dL}$.
[Grad B]
- c) Dacă $Hb \leq 11 \text{ g/dL}$ și nu se găsește o cauză a anemiei, inițierea tratamentului cu agenți stimulatori ai eritropoiezei este recomandată numai după corectarea deficitului de fier (ferinină serică $\geq 100 \text{ ng/mL}$; TSAT $> 20\%$).
[Grad B]

- d) Este de preferat administrarea agenților stimulatori ai eritropoiezei pe cale subcutanată în stadiile 3-5, la bolnavi non-dializați.
[Grad B]
- e) Valoarea individuală țintă a hemoglobinei este de 11g/dL, astfel încât $\geq 85\%$ dintre bolnavii aflați în observația unui serviciu să atingă valori $\geq 10.5\text{g/dL}$.
[Grad B]
- f) Nu este indicat ca, sub tratament, valorile hemoglobinei să depășească 12g/dL, iar niveluri peste 13g/dL sunt contraindicate.
[Grad B]
- g) Tratamentul anemiei renale este condus de nefrologi.
[Grad B]

Măsurile de evaluare a implementării

- *Procentul pacienților cu BCR aflați cu hemoglobina la valorile țintă dintre cei aflați în evidență.*

Prevalența anemiei renale depinde de stadiul BCR: 1% în stadiul 1, crește la 9% în stadiul 4 și la 33% în stadiul 5. Este mai mare al bolnavii cu diabet zaharat (22% față 8% la persoane cu BCR stadiul 3 non-diabetice).

Teoretic, corectarea anemiei ar trebui să influențeze favorabil atât progresia Bolii cronice de rinichi, cât și afectarea cardio-vasculară.

Sunt unele indicii că nivelul hemoglobinei este un factor de risc independent al progresiei BCR. Astfel, observația că un grad relativ modest de anemie afectează progresia BCR la bolnavii cu DZ tip 2 și nefropatie diabetică manifestă (riscul de dublare a creatininemiei sau inițiere a dializei a fost de 60% la cei cu $\text{Hb} < 11.2\text{g/dL}$, față de 20%, în cazul celor cu $\text{Hb} > 13.8\text{g/dL}$) a fost unul dintre primele argumente clinice în acest sens. Un alt studiu canadian a examinat influența concentrației serice a hemoglobinei asupra progresiei BCR către TSFR. A fost observat că riscul relativ de inițiere a tratamentului substitutiv renal este maxim pentru valorile cele mai mici ale Hb, la orice nivel al RFG inițiale.

Pe de altă parte, anemia este, alături de vârstă și HTA, un predictor independent al hipertrofiei ventriculare stângi. Creșterea presiunii arteriale cu 5mmHg este asociată cu un risc de 1.11, în timp

ce reducerea concentrație hemoglobinei cu 0.5g/dL, cu unul de 1.32. Însă, nu există studii care să demonstreze regresia hipertrofiei ventriculare stângi prin corectarea hemoglobinei până la valori normale.

Corectarea anemiei prin agenți stimulatori ai eritropoiezei ar putea, teoretic, întârzia progresia BCR nu numai datorită corectării anemiei cu reducerea hipoxiei, ci și acțiunilor non-hematologice ale eritropoietinei: reducerea stresului oxidativ (protecția celulelor tubulare, endoteliale și scăderea producției matricei extracelulare), efect anti-apoptotic (protecția celulelor tubulare și endoteliale), efecte pro-angiogene (protecția rețelei de capilare interstițiale). Există date clinice care susțin această ipoteză.

Într-un studiu prospectiv, dublarea creatininei serice a fost atinsă în intervalul de urmărire de 9 luni la 84% din 31 bolnavi cu insuficiență renală cronică și anemie netratați cu eritropoietină, comparativ cu 52% dintre cei 42 de bolnavi anemici cu IRC tratați cu eritropoietină și 60% dintre bolnavii cu IRC non-anemici (n=35). Un studiu controlat cu durată de urmărire de aproape 2 ani, pe 88 bolnavi non-diabetici cu creatininemie între 2-6mg/dL, randomizați fie pentru a primi tratament precoce cu eritropoietină 50UI/kg/săptămână (la Hb între 9-11.6mg/dL) sau a începe acest tratament numai când hemoglobina a scăzut sub 9g/dL, a demonstrat reducerea cu 58% a riscului relativ de a atinge *end-point*-ul cumulat al supraviețuirii renale (dublarea creatininemiei sau inițierea dializei) la bolnavii tratați precoce. Aceasta susține efectul favorabil al corectării anemiei cu agenți stimulatori ai eritropoiezei asupra încetinerii progresiei BCR și a întâzierii momentului în care este necesară TSFR. În plus, atrage atenția asupra necesității de a începe combaterea anemiei asociate BCR cât mai precoce.

Totuși, până în prezent lipsesc dovezile clinice irefutabile ale beneficiului corectării anemiei asupra încetinerii progresiei BCR, ceea ce face ca recomandările terapeutice să nu fie ferme. De altfel, nici valorile țintă nu sunt sprijinite de dovezi ferme. Două studii randomizate mari publicate recent au fost adresate acestor probleme. *“The Correction of Hemoglobin Outcomes in Renal Insufficiency”* (CHOIR) a demonstrat riscuri crescute pentru *end-point*-ul primar combinat analizat (deces, infarct miocardic, spitalizare pentru insuficiență cardiacă) la pacienții cu BCR non-dializați alocați unei ținte de 13.5g Hb/dL, față de cele ale bolnavilor la care ținta era de 11.5g Hb/dL. Mai mult, nici creșterea

calității vieții nu a fost superioară la bolnavii cu valori țintă mai mari. “*The Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta*” (CREATE) a investigat riscul de a atinge un *end-point* primar combinat de evenimente cardio-vasculare și o serie de *end-point-uri* secundare, între care necesitatea de a iniția dializa, la bolnavi în stadiile 3 și 4 ale BCR, tratați cu epoetin beta pentru a atinge două niveluri țintă ale hemoglobinei: „normale” (13-15g/dL) și „reduse” (10.5-11.5g/dL). Nu numai că frecvența evenimentelor cardio-vasculare nu a fost redusă în grupul cu valori mai mari ale hemoglobinei, ci inițierea dializei a fost mai frecvent necesară în același grup. De aceea, o țintă individuală de 11gHb/dL și o limită superioară de 12g/dL, par rezonabile.

Indiscutabil, anemia renală are o patogenie multifactorială, deficitul de eritropoietină având un rol important, alături de alți factori, dintre care sunt de menționat inflamația și deficitul de fier. Sunt studii care arată că aproape o treime dintre bolnavii cu BCR în stadiile 4-5 non-dializați pot atinge hemoglobina țintă numai prin tratament parenteral cu fier, fără ca funcția renală reziduală să fie negativ influențată, iar la bolnavii cu echilibru optim al fierului dozele de agenți stimulatori ai eritropoiezei sunt mai mici cu 10-15%. De aceea, tratamentul cu agenți stimulatori ai eritropoiezei trebuie precedat de optimizarea metabolismului fierului.

O serie de date arată că dozele de agenți stimulatori ai eritropoiezei sunt mai mici cu 10-20%, atunci când administrarea se face pe cale subcutanată. Calea subcutanată permite și mărirea intervalului de administrare la 14 zile, în condiții de siguranță terapeutică.

Deoarece cei mai mulți dintre pacienții care necesită tratament al anemiei renale se află în stadiile 4 și 5 ale BCR și din cauza implicațiilor medicale menționate, tratamentul anemiei renale trebuie condus de nefrologi.

Referințe

- Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J.: Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch Intern Med*; **162**:1401–8;2002.
- El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, Crook ED et al.: Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int*; **67**:1483–8;2005.
- Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ et al.: Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis*; **34**:125–34;1999.

- Shahinfar S, Dickson TZ, Ahmed T, Zhang Z, Ramjit D, Smith RD, Brenner BM.: Losartan in patients with type 2 diabetes and proteinuria: Observations from the RENAAL study. *Kidney Int*; **62(suppl 82)**:S64-S67; 2002.
- Levin A.: The relationship of haemoglobin level and survival: direct or indirect effects? *Nephrol Dial Transplant*, 17[Suppl5]:8-13; 2002.
- Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O.: Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron*; **77(2)**:176-185 (Abstract);1997.
- Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JPA, Siamopoulos KC.: Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: A randomized controlled trial. *Kidney Int*; **66**:753-760;2004.
- Singh AK, Szczech L, Tang KL et al. CHOIR Investigators.: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*; **355**:2085–2098; 2006.
- Silverberg DS, Iaina A, Peer G et al.: Intravenous iron supplementation for the treatment of the anaemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis*; **27**: 234–237;1996.
- Mircescu G, Gârneata L, Capusa C, and Ursea N.: Intravenous iron supplementation for the treatment of anaemia in pre-dialyzed chronic renal failure patients. *Nephro. Dial Transplant.*; **21**:120 – 124;2006.
- Fishbane S, Grei GL, Maesaka JK et al.: Reduction in recombinant human erythropoietin dosage by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis*; **26**: 41–46;1995.
- Macdougall IC, Tucker B, Thompson J et al. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int*; **50**:1694–1699;1996.
- Mircescu G, Gârneată L, Ciocâlțeu A, Golea O, Gherman-Căprioară M, Capsa D, Mota E, Gusbeth-Tatomir P, Ghenu A, Bălută S, Constantinovici N, Covic AC.: Once-every-2-weeks and once-weekly epoetin beta regimens: equivalency in hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis.*; **48(3)**: 445-55; 2006.
- Societatea Română de Nefrologie. Ghiduri de bună practică medicală – Anemia Renală. Editura Infomedica; București, 2005.

Recomandarea 2.10. Controlul tulburărilor metabolismului mineral

- a) Tratatamentul tulburărilor metabolismului mineral poate ameliora afectarea scheletului osos, rata de progresie, prognosticul cardio-vascular și calitatea vieții în Boala cronică de rinichi. **[Grad C]**
- b) La pacienții cu BCR înainte de inițierea dializei trebuie monitorizate și menținute în valorile țintă:

PTH intact	40-70pg/mL (4.4-7.7pmol/L)	BCR Stadiul 3
	70-110pg/mL (7.7-12.1pmol/L)	BCR Stadiul 4-5
25(OH)D	>30ng/mL (75nmol/L)	BCR Stadiul 3-5
Fosfat seric	2.7-4.6mg/dL (0.87-1.49mmol/L)	BCR Stadiul 3-5
Calcemie	în limitele normale ale laboratorului	BCR Stadiul 3-5
Produs fosfo-calcic	≤55mg ² /dL ²	BCR Stadiul 3-5
Bicarbonat seric	≥22mEq/L	BCR Stadiul 3-5

[Grad B]

c) Intervențiile terapeutice indicate sunt:

- Corectarea carenței de vitamină D, când 25(OH)D <30ng/mL, în funcție de severitatea deficitului cu derivați naturali ai vitaminei D;

[Grad B]

- Corectarea hiperfosfatemiei, dacă există, prin restricție dietetică de fosfați și administrare de carbonat sau acetat de calciu 3-6g/zi, în timpul meselor;
- Corectarea acidozei metabolice;
- Dacă iPTH continuă să fie mare, poate fi administrat calcitriol 0.125-0.25μg/zi sau doze echivalente de alfa-calcidol per os, cu monitorizarea calcemiei, fosfatemiei și a iPTH.

[Grad B]

d) Tratamentul trebuie condus de medicul specialist nefrolog.

[Grad B]

Măsuri de evaluare a implementării

- *Procentul bolnavilor cu PTH, 25(OH)D, fosfatemie, calcemie, produs fosfo-calcic în valorile țintă, din totalul celor în evidență.*

Comentarii

Tulburările metabolismelor calciului, fosforului, parathormonului și ale vitaminei D au consecințe nu numai asupra scheletului osos, ci și asupra bolii cardio-vasculare sau progresiei bolii cronice de rinichi.

Prima manifestare a acestor tulburări este creșterea parathormonului (PTH) seric, care apare la scăderea eRFG sub 60mL/min/1.73m², înainte de creșterea fosfatemiei. Creșterea PTH rezultă

dintr-o combinație de hipocalcemie, hiperfosfatemie și deficit de vitamină D activă. În etapele inițiale, hiperparatiroidismul este rezultatul secreției crescute de către fiecare celulă paratiroidiană, pentru ca ulterior să apară hiperplazia glandelor. De aceea, dozarea PTH este necesară din stadiile 3-4 ale BCR, mai ales că strategiile terapeutice se bazează pe nivelul PTH. Însă nu există dovezi că un control bun al hiperparatiroidismului în stadii incipiente ale BCR influențează prognosticul.

Teoretic, hiperfosfatemia poate favoriza progresia BCR prin depunerile intrarenale de calciu și fosfor, prin modificări hemodinamice glomerulare, prin modificarea concentrației intracelulare de calciu și fosfor sau prin inducerea hiperparatiroidismului. În studiile clinice la om, posibila relație dintre hiperfosfatemie și progresia bolii renale a fost ilustrată inițial în studiul AASK (*African American of Kidney Study*), apoi în studiul IDNT (*Diabetic Nephropathy Trial*), însă în aceste studii nu poate fi exclusă intervenția altor factori. Două studii recente confirmă nu numai rolul hiperfosfatemiei, dar și pe cel al creșterii produsului fosfo-calcic în progresia bolii renale. Primul studiu a demonstrat că fosfatemia $>3.3\text{mg/dL}$ și produsul fosfo-calcic $>30\text{mg}^2/\text{dL}^2$ cresc cu 29% riscul de progresie a bolii renale, la 985 pacienți cu BCR în stadiile 1-5. Într-un alt studiu, efectuat la bolnavi în stadiile 4-5 ale BCR, pentru fiecare creștere a fosfatului cu 1mg/dL , declinul funcției renale a sporit cu $0.154\text{mL}/\text{min}/\text{lună}$.

Tulburările metabolismului mineral reprezintă factori de risc cardio-vascular demonstrați la populația dializată, probabil prin favorizarea calcificărilor vasculare. Recent, studii efectuate în populația generală non-renală și la pacienți predializați au evidențiat aceeași creștere a riscului de mortalitate cardio-vasculară, pentru valori ale fosfatemiei $>3.5\text{mg/dL}$.

Ca urmare, fosfatemia este parametru de monitorizare în stadiile 3-5 ale BCR, iar valorile țintă ar trebui să fie sub $4-6\text{ mg/dL}$.

Controlul terapeutic al hiperfosfatemiei se realizează prin limitarea aportului și administrarea de chelatori ai fosfaților. Chelatorii uzuali ai fosfaților sunt săruri de calciu. Ei trebuie administrați cu prudență monitorizând calcemia, deoarece la bolnavii dializați utilizarea lor a fost asociată cu hipercalcemie, boală osoasă adinamică și risc crescut de calcificări vasculare. Pentru sevelamer, chelator de fosfat non-calcic non-aluminic, nu sunt suficiente date la bolnavi

non-dializați. Chelatorii pe bază de aluminiu sunt contraindicați, din cauza riscului intoxicației cu aluminiu. De aceea, prescrierea tratamentului cu chelatori de fosfați trebuie atent cântărită și revine specialistului nefrolog.

Deficitul de vitamină D activă este un alt determinant al hiperparatiroidismului secundar BCR. Deficitul derivă nu numai din reducerea suprafeței funcționale renale, cu micșorarea consecutivă a cantității de formă activă (1,25 dihidroxicalciferol), ci și din carența de vitamină D, care, deși datele sunt discordante, pare mai prevalentă decât se credea, mai ales la populația vârstnică cu BCR. Corectarea carenței cu derivați naturali ai vitaminei D ameliorează și riscul de fracturi și poate contribui la reducerea PTH. De aceea, determinarea nivelurilor 25(OH)D la pacienți în stadiul 3-4, cel puțin o dată, pare justificată. Pe de altă parte, tratamentul cu derivați ai vitaminei D poate crește produsul fosfo-calcic, dacă este administrat înainte de corectarea hiperfosfatemiei și în absența carenței. De aceea, calcemia, fosfatemia și produsul fosfo-calcic trebuie monitorizate și menținute în valorile țintă atunci când se administrează derivați ai vitaminei D.

Există studii epidemiologice în populația generală care demonstrează relații inverse între nivelul 25(OH) vitaminei D și șansele de supraviețuire, iar la bolnavii dializați, mortalitatea este mai mică la cei tratați cu derivați activi ai vitaminei D. Toate acestea sugerează că vitamina D are și efecte pleiotrope. Mai mult, dintre anomaliile metabolismului fosfo-calcic asociate BCR, cele mai convingătoare sugestii privind posibila influență negativă asupra degradării funcționale renale se referă la deficitul vitaminei D active.

Datele disponibile sunt, de asemenea, numai din experimente pe modele animale de boli renale inflamatorii și non-inflamatorii. În toate cazurile, însă, dozele non-hipercalcemice ale vitaminei D au atenuat progresia leziunilor renale prin acțiuni asupra ultrastructurii și numărului podocitelor, a numărului celulelor mezangiale, a deschiderii capilarelor glomerulare și prin efecte imunomodulatoare și anti-fibrogenetice. Până la confirmarea acestor supoziții în studii clinice controlate, nu pot fi făcute recomandări de utilizare a tratamentului cu derivați ai vitaminei D în scopul reducerii progresiei Bolii cronice de rinichi.

Nu există suficiente date pentru a recomanda calcimimetice în stadii incipiente ale BCR.

Referințe

- De Boer IH, Gorodetskaya I, Young B, Hsu CY, Chertow GM.: The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* **13**:2762–9;2002.
- Ritz E, Gross M-L, Dikow R.: Role of calcium-phosphorus disorders in the progression of renal failure. *Kidney Int* **68(suppl 99)**:S66-S70;2005.
- Ritz E, Kuster S, Schmidt-Gayk H, Stein G et al.: Low-dose calcitriol prevents the rise in 1,84-iPTH without affecting serum calcium and phosphate in patients with moderate renal failure (prospective placebo-controlled multicentre trial). *Nephrol Dial Transplant* **10**:2228–34;1995.
- Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME, Ladson-Wofford SE, Nahman NS Jr, Rovin BH.: Renoprotection: One or many therapies? *Kidney Int*, 2001;**59**:1211-1226.
- Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P.: Clinical benefits of slowing the progression of renal failure. *Kidney Int*;**68(suppl 99)**:S152-S156;2005.
- *** Societatea Română de Nefrologie. Ghiduri de bună practică medicală. Hiperparatiroidismul secundar Bolii cronice de rinichi. Editura Infomedica, București, 2005.
- Tonelli M., Sacks F., Pfeffer M., Gao Z.H., Curhan G. For the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators.: Relation between Serum Phosphate Level and Cardio-vascular Event Rate in People with Coronary Disease. *Circulation* **112**: 2627-2633, 2005.
- Kestenbaum B, Sampson Joshua N., Rudser Kyle D., Patterson D.J., Seliger S.L., Young B., Sherrard D.S. and Andress D.L.: Serum Phosphate Levels and Mortality Risk among People with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* **16**: 520-528,2005.
- Schwarz S., Trivedi B.K., Kalantar-Zadeh K., and Kovesdy C.P.: Association of Disorders in Mineral Metabolism with Progression of Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* **1**: 825–831, 2006.
- Voormolen N, Noordzij M., Grootendorst D.C, Beetz Y., Sijkens Y. W., van Manen J. G., Boeschoten E. W., Huisman R. M., Krediet R. T., Dekker F. W., and PREPARE study group. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, Advance Access, published on May 21, 2007.

Recomandarea 2.11. Controlul acidozei metabolice

Acidoza metabolică apare de obicei în BCR stadiul 5, este un factor de progresie a degradării funcției renale, favorizează malnutriția, osteodistrofia renală și are consecințe negative cardio-vasculare.

[Grad B, C]

- a) Acidoza metabolică trebuie corectată la toți pacienții cu BCR predializați, atunci când bicarbonatul seric scade sub

17mEq/L, cu excepția situațiilor în care există contraindicații.

[Grad C]

b) Tratatamentul trebuie să aibă ca țintă un bicarbonat seric >22mEq/L.

[Grad C]

c) Corectarea acidozei se realizează, de preferință, cu bicarbonat de sodiu, administrat pe cale orală.

[Grad C]

d) Doza de bicarbonat de sodiu recomandată este de 0.5-1mmol (40-80mg)/kg corp pe zi, administrată în una-două prize.

[Grad C]

e) Din cauza conținutului în sodiu, cantitatea de bicarbonat de sodiu necesară pentru combaterea acidozei poate conduce câteodată la supraîncărcare cu sodiu, exacerbând HTA și insuficiența cardiacă.

[Grad C]

f) Bicarbonatul de sodiu este de preferat citratului de sodiu, atunci când pacientul se află sub tratament cu chelatori de fosfat pe bază de aluminiu.

[Grad C]

Măsurile de evaluare a implementării

- *Procentul bolnavilor tratați cu bicarbonat de sodiu din totalul celor cu BCR și acidoză metabolică.*

Comentarii

Acidoza metabolică este, de obicei, o caracteristică a pacienților aflați în stadiul 5 al Boliilor cronice de rinichi. Dacă apare în stadii mai precoce, trebuie căutate alte cauze (anumite boli renale primare, de exemplu nefropatii tubulo-interstițiale). Este în principal determinată de scăderea excreției renale de acizi, dar poate fi influențată de dietă (aportul mare de proteine, inadecvat nivelului RFG, determină hiperproducție endogenă de acizi) și de terapia diuretică, care prin hipopotasemie poate ameliora acidoza.

Acidoza metabolică severă are efect inotrop negativ, produce vasodilatație și favorizează hiperkaliemia. În situații extreme, poate fi cauză de deces.

În studii experimentale și clinice, acidoza metabolică cronică este factor de progresie a Bolii cronice de rinichi, prin activarea complementului la nivelul tubului proximal. Stimulează catabolismul proteic, scade sinteza de proteine și induce rezistență la hormoni anabolizanți, determinând malnutriție.

Acidoza intervine și în patogenia osteodistrofiei renale. Pe de o parte, favorizează pierderea de masă osoasă, prin activarea reabsorbției și scăderea sintezei osoase, iar pe de altă parte, reduce sensibilitatea glandei paratiroide la calciu, contribuind la apariția hiperparatiroidismului secundar.

Studiile la bolnavii dializați au demonstrat creșterea riscului de deces la valori, înainte de dializă, ale bicarbonatului $<22\text{mEq/L}$. Deoarece consecințele acute și cronice ale acidozei sunt similare și la bolnavii nedializați, este rezonabil să considerăm aceleași limite pentru corecție, deși nu există studii în acest sens. Astfel, terapia agresivă a acidozei trebuie să fie obligatoriu implementată la orice bolnav cu Boală cronică de rinichi. Insuficiența cardiacă și HTA nu reprezintă contraindicații absolute ale terapiei cu bicarbonat, doza administrată fiind relativ mică, mai ales în condițiile unei terapii diuretice bine conduse. Este de subliniat că prin corectarea acidozei, efectul diureticelor crește.

Referințe

- Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D, Kopple JD: Metabolic Acidosis and Malnutrition – Inflammation Complex Syndrome in Chronic Renal Failure. *Seminars In Dialysis*, **17**(6):455-465;2004.
- Krieger NS, Bushinsky DA, Frick KK: Cellular Mechanism of Bone Resorbition induced by Metabolic Acidosis *Seminars In Dialysis* **16**(6): 463-466;2003.
- Cheuk-Chun Szeto and Kai-Ming Chow: Metabolic Acidosis and Malnutrition in Dialysis Patients. *Seminars In Dialysis*; **17**(5): 371-375;2004.
- David Voss D: Acidosis in Predialysis Patients. *Nephrology*, **10** (5):S193-S194;2005.

Recomandarea 2.12. Administrarea medicamentelor în Boala cronică de rinichi

Administrarea medicamentelor trebuie făcută după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu:

- a) cu adaptarea dozei;
- b) considerând interacțiunile posibile;

- c) evitând medicamentele cu efect nefrototoxic potențial.
[Grad C]

Măsuri de evaluare a implementării

- *Frecvența reacțiilor adverse medicamentoase raportate.*

Comentarii

Deficitul funcțional renal modifică atât parametrii farmacocinetici – absorbția, biodisponibilitatea, distribuția, eliminarea medicamentelor și/sau a metaboliților lor – cât și pe cei farmacodinamici (interacțiunea dintre forma activă a medicamentului și structura țintă). Multe dintre medicamente se elimină, ca atare sau sub formă de metaboliți activi, pe cale renală și sunt retenționate în stadiile avansate ale Bolii cronice de rinichi. În plus, leziunile renale cresc susceptibilitatea rinichiului la efecte nedorite ale medicamentelor.

Majoritatea pacienților cu BCR sunt tratați cu mai mult de patru preparate medicamentoase diferite, iar reacțiile adverse ale medicamentelor sunt de 4-5 ori mai frecvente în stadiile avansate ale Bolii cronice de rinichi.

În consecință, administrarea medicamentelor se face numai după evaluarea raportului risc/beneficiu, selecționând medicamentele a căror farmacocinetică este cel mai puțin influențată de insuficiența renală și adaptând doza în cazul celorlalte. Dacă sunt administrate simultan medicamente din mai multe clase, se vor avea în vedere și posibilele interacțiuni. Medicamentele nefrot toxice vor fi evitate. Deși există numeroase surse de informare referitoare la administrarea medicamentelor, erorile de prescriere sunt încă numeroase.

Referințe

- Long CL, Raebel MA, Price DW, Magid DJ. Compliance with dosing guidelines in patients with chronic kidney disease. *Ann Pharmacother*; **38**: 853–8; 2004.
- Pillans PI, Landsberg PG, Fleming AM, Fanning M, Sturtevant JM: Evaluation of dosage adjustment in patients with renal impairment. *Intern Med J*; **33**: 10–3; 2003.

Recomandarea 2.13. Imunizarea în Boala cronică de rinichi

La pacienții cu Boală cronică de rinichi în stadiile 4-5 trebuie:

- a) Monitorizate infecțiile cu virusuri transmisibile prin sânge (virusurile hepatitei B, C și HIV);

b) Realizată imunizarea împotriva: virusului gripal, virusului hepatitei B și pneumococului.
[Grad C]

Metode de evaluare a implementării

- *Procentul pacienților cu BCR stadiile 4-5 monitorizați pentru infecții cu virusuri transmisibile prin sânge.*
- *Procentul pacienților cu BCR stadiile 4-5 imunizați.*
- *Procentul pacienților care nu au hepatită B și care au fost vaccinați înainte de prima ședință de dializă.*

Normele americane și britanice recomandă imunizarea de rutină în Boala cronică de rinichi cu vaccin anti-gripal, anti-pneumococ și anti-hepatită B. În condițiile țării noastre, imunizarea împotriva hepatitei B are indicație majoră înainte de inițierea tratamentului substitutiv renal, având în vedere prevalența mare a infecției la bolnavii dializați.

Pacienții hemodializați prezintă un risc mic, dar semnificativ, de infecție cu virusul hepatitei B și cu alte boli transmisibile prin intermediul sângelui. Epidemii severe de hepatită B în unitățile de hemodializă au influențat considerabil morbiditatea și mortalitatea, nu numai la pacienții susceptibili, dar și la personalul medical. Pe de altă parte, infecția cu virusul hepatitei B scade șansele de supraviețuire și limitează succesul transplantului renal.

Vaccinarea anti-hepatită B poate realiza o protecție eficientă împotriva infecției. Studii clinice au dovedit că pacienții în program de hemodializă au răspunsuri net inferioare la vaccinare împotriva hepatitei B, în comparație cu pacienții non-renali. În vederea obținerii un nivel protector de anticorpi, este indicată administrarea vaccinului înainte de inițierea dializei, mai ales că pacienții care nu răspund complet necesită o perioadă mai mare de timp pentru a dezvolta titruri protectoare de anticorpi la re-vaccinare. Deoarece pacienții inițial dializați peritoneal trebuie priviți ca potențiali candidați la hemodializă, pregătirea lor trebuie să fie asemănătoare.

Pacienții ar trebui, de asemenea, să fie incluși într-un program de *screening* pentru hepatita C și infecția cu HIV, înainte de inițierea dializei, în vederea tratamentului adecvat și pentru implementarea procedurilor de izolare în unitățile de dializă.

Indicația imunizării trebuie să țină seama de boala renală primară, cântărind avantajele față de riscul activării nefropatiilor cu mecanism imunologic.

Referințe

- Department of Health. Immunisation against infectious disease 1996 – ‘the Green Book’. Chapter 25 (revised 2004): Pneumococcal Disease. London: DH, 2004. www.dh.gov.uk/assetRoot/04/12/32/40/04123240.pdf
- Department of Health. Immunisation against infectious disease 1996 – ‘the Green Book’. Chapter 18: Hepatitis B. London: DH, 1996. <http://www.dh.gov.uk/assetRoot/04/07/30/12/04073012.pdf>.

III. PREGĂTIREA PENTRU TRATAMENTUL SUBSTITUTIV RENAL

Recomandarea 3.1. Pregătirea pentru tratamentul substitutiv renal

Pacienții cu Boală cronică de rinichi în stadiul 5 trebuie să fie urmăriți în serviciile de nefrologie care au facilități de dializă și relații funcționale cu centrele de transplant cu cel puțin 6 luni înainte de data anticipată a inițierii tratamentului substitutiv renal, pentru:

[Grad B]

- a) Evaluare și tratament al manifestărilor insuficienței renale (anemie, dezechilibre fosfo-calcice, hidro-electrolitice sau acido-bazice, patologie cardio-vasculară).
- b) Evaluare și consiliere în vederea alegerii metodei de tratament substitutiv renal.
- c) Realizarea căii de abord pentru dializă: fistula arterio-venoasă cu 3 luni și inserția cateterului peritoneal cu 14 zile înainte de data anticipată a inițierii dializei.
- d) Evaluarea în vederea transplantului renal și înscrierea pe liste de așteptare cu cel puțin 6 luni înainte de data anticipată a necesității de inițiere a tratamentului substitutiv renal.
- e) Inițierea tratamentului substitutiv renal.

Măsuri de evaluare a implementării:

- Procentul pacienților cu BCR în stadiul 5 care au fost evaluați cu cel puțin 6 luni înainte de inițierea tratamentului substitutiv renal.
- Procentul pacienților cu BCR în stadiul 5 care au primit consiliere referitoare la metodele de tratament substitutiv renal cu cel puțin 3 luni înainte de inițierea acestora.
- Procentul pacienților care încep hemodializa cu fistulă arterio-venoasă nativă funcțională.
- Procentul pacienților dializați peritoneal care au necesitat hemodializă temporară înainte de inițierea DP.
- Procentul pacienților la care dializa este planificată și la care există documentația adecvată referitoare la eligibilitatea pentru transplant renal cu 6 luni înaintea inițierii dializei.

- *Procentul pacienților considerați transplantabili care au fost plasați pe lista de așteptare pentru transplant anterior inițierii dializei.*

Comentarii

În majoritatea studiilor, trimiterea târzie a pacienților spre serviciile specializate în nefrologie sau inițierea în condiții de urgență a tratamentului prin dializă sunt asociate cu riscuri crescute de mortalitate și morbiditate, precoce și pe termen lung.

Pregătirile pentru inițierea tratamentului substitutiv renal necesită intervenții complexe pentru a rezolva multiple aspecte medicale și psiho-sociale ale bolnavilor. Pacienții necesită consiliere adecvată în vederea alegerii între metodele de tratament substitutiv renal și pentru a face față impactului psiho-social pe care îl presupune tratamentul substitutiv renal.

În același timp, dacă bolnavii sunt luați în evidență din timp, este posibilă abordarea „integrată” a tratamentului substitutiv renal (dializă peritoneală → hemodializă ↔ transplant renal), astfel încât avantajele fiecărei metode de tratament substitutiv să fie valorificate în favoarea pacientului, cu utilizarea eficientă a resurselor sistemului.

Pe de altă parte, evaluarea și tratamentul manifestărilor uremiei, al patologiei cardio-vasculare sunt prioritare la pacientul cu BCR în stadiul 5, impactul lor prognostic pe termen lung fiind important.

Momentul oportun al realizării abordului pentru dializă este esențial în vederea minimalizării riscului și a stresului asociate cu debutul dializei.

Fistula arterio-venoasă (FAV) nativă este forma optimă de abord vascular pentru pacienții care necesită hemodializă. Prezența unei FAV maturate în momentul în care se inițiază dializa reduce riscurile de morbiditate, inclusiv de cauză infecțioasă, necesarul de spitalizare, conservă capitalul vascular al bolnavului și îi reduce stresul. Maturarea unei fistule arterio-venoase este un proces de durată. De aceea, este recomandată efectuarea fistulei cu cel puțin 3 luni înainte de data anticipată a inițierii hemodializei.

Similar, plasarea unui cateter peritoneal în momentul oportun permite instruirea adecvată a pacientului pentru efectuarea schimburilor dializei peritoneale și evită necesitatea hemodializei temporare.

De aceea, inserția cateterului peritoneal trebuie realizată cu cel puțin 2 săptămâni înainte de data anticipată a inițierii dializei peritoneale.

Transplantul renal (TR) îmbunătățește semnificativ supraviețuirea bolnavilor care au indicații pentru această metodă de tratament substitutiv renal. De aceea, aprecierea oportunității și pregătirea pentru transplantul renal ar trebui realizate anterior inițierii dializei.

Cu câteva luni înainte de inițierea tratamentului substitutiv renal, trebuie evaluate indicațiile și riscurile transplantului renal (inclusiv cele cardio-vasculare) și se oferă consiliere pacientului, luându-se în considerație și posibila existență a unui donator în viață. Pacienții ar trebui înscriși pe lista de așteptare pentru transplant renal, cu cel puțin 6 luni înaintea primei ședințe de dializă.

La modul ideal, pacientul cu BCR în stadiul 4 ar trebui evaluat și pregătit pentru un posibil transplant preemptiv, realizat înaintea inițierii dializei, sau pentru un transplant efectuat la cât mai scurt timp după inițierea dializei. La pacienții cu donator viu înrudit foarte determinat, se va prefera aceasta donare, în detrimentul grefei de la cadavru.

Referințe

- Caskey FJ, Wordsworth S, Ben T, et al. Early referral and planned initiation of dialysis: what impact on quality of life? *Nephrol Dial Transplantation* 2003;**18**(7):1330-8.
- Department of Health. National Service Framework for Renal Services, Part 1: Dialysis and Transplantation. 2004.
- Kessler M, Frimat L, Panescu V, et al. Impact of nephrology referral on early and midterm outcomes in ESRD: EPidemiologie de l'Insuffisance REnale chronique terminale en Lorraine (EPIREL): results of a 2-year, prospective, community-based study. *Am J Kidney Dis* 2003;**42**(3):474-85.
- Khan SS, Xue JL, Kazmi WH, et al. Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? *Kidney Int* 2005; **67**(3): 1038-46.
- Stack AG. Impact of timing of nephrology referral and pre-ESRD care on mortality risk among new ESRD patients in the United States. *AmJ Kidney Dis* 2003;**41**(2):310-8.
- Winkelmayer WC, Owen WF, Jr., Levin R, et al. A propensity analysis of late versus early nephrologist referral and mortality on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;**14**(2):486-92.
- European Best Practice Guidelines. Renal Transplantation. *Nephrol Dial Transplant*; **15** [suppl7]:39-51;2