

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

ČESKÉ VYDÁNÍ

Vedoucí redaktor:

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

 Wolters Kluwer Health | Lippincott
Williams & Wilkins

Vychází za podpory
edukačního grantu

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ
ČLEN SKUPINY  **Süddeutscher Verlag**

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

ČESKÉ VYDÁNÍ

- 2 Dosažení cíle – výsledky iniciativy
Fistula First Breakthrough Initiative**
Janet R. Lynch, Sumit Mohan a William M. McClellan
- 11 Denervace renálního sympatiku u hypertenze**
Michael Doumas, Charles Faselis a Vasilios Papademetriou
- 17 Dlouhodobé výsledné ukazatele u dárců ledvin**
Benjamin R. Morgan a Hassan N. Ibrahim
- 22 Abstrakta**

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**
ČLEN SKUPINY SV SÜDDEUTSCHER VERLAG

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

© 2012 Lippincott Williams & Wilkins

<http://journals.lww.com/co-nephrolhypertens>

Impact factor: 4,457

Editor: Barry M. Brenner, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

České vydání. Licence poskytnuta vydavatelstvím Lippincott Williams & Wilkins.

Výběr článků a odborná redakce: prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Vydavatel: MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o., Na Moráni 5, 128 00 Praha 2

IČ: 26158299; tel.: 224 910 766; e-mail: lipovskak@tribune.cz, www.tribune.cz

Periodicita: třikrát ročně

Datum vydání: únor 2012

Redakce: Mgr. Hana Kučerová

Grafická úprava a zlom: Blanka Filounková

Vychází z podpory edukačního grantu společnosti Abbott Laboratories, s.r.o.

MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o., má výhradní právo na překlady a publikaci článků z časopisu Current Opinion in Nephrology and Hypertension.

Požizování kopií jakéhokoli článku nebo jeho části a jejich šíření v jakékoli formě bez předchozího souhlasu nakladatelství Lippincott Williams & Wilkins a MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o., je zakázáno.

Články obsažené v této publikaci jsou názorem autorů a MEDICAL TRIBUNE CZ ani Abbott Laboratories neodpovídají za jejich obsah.

MEDICAL TRIBUNE CZ neodpovídá za obsah reklamy.

© 2012 MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.

ISSN 1802-3827. Registrováno pod č. MK ČR E 17375

Vážení čtenáři, milé kolegyně, vážení kolegové,

zdá se to nedávno, co jsme uvedli na čtenářský trh první číslo českého výběru z časopisu *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* (CONH). Ve skutečnosti však uběhlo již pět let a nyní zahajujeme šestý ročník. Dovolte mi při té příležitosti krátké ohlédnutí.

Časopis CONH ve své anglické verzi začal vycházet v roce 1992 v nakladatelství Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins. Záhy si získal u široké čtenářské obce respekt i oblibu pro své pojetí prezentace nefrologické a hypertenziologické problematiky – CONH je dlouhodobě znám jako časopis přinášející šestkrát ročně přehledové články (review) na vybraná témata, která jsou jednak zpracována renomovanými světovými odborníky, jednak jsou přinášena v unikátním formátu, jenž podává systematický a kritický 4–8stránkový přehled vlastních názorů autorů s akcentací na odkazy v originální literatuře nedávno publikované ve světových časopisech. Je velkou výhodou, že od doby napsání článku k jeho zveřejnění uplyne krátká doba, a proto jsou tato témata zpracována ve skutečně aktuální podobě. Specifickým a velmi užitečným rysem CONH jsou i stručné 1–3věté komentáře stěžejních referencí s klasifikací jejich důležitosti.

Česká verze CONH si dala za úkol přinášet překlady vybraných článků z originálního vydání CONH, mimo jiné i proto, že vzhledem ke své finanční náročnosti má tento časopis v České republice omezenou dostupnost. Cílem bylo, aby časopis pomohl čtenářům lépe se orientovat v dnes dostupných informacích a aby upozornil na to nejhodnotnější a nejzajímavější, co mění doslova před našima očima tvář současné medicíny v oboru nefrologie a hypertenziologie. Vzhledem k omezenému prostoru i ekonomickým nákladům byla zvolena periodicitu časopisu třikrát ročně s obvykle čtyřmi přeloženými články. Přesto si časopis na českém trhu získal své místo a svou čtenářskou obec. Nepochybně k tomu přispělo i to, že vychází za podpory edukačního grantu společnosti Abbott. Za pět let vydávání časopisu tak bylo publikováno více než 60 článků.

V originální verzi CONH (editorem je v současné době světově známý Barry Brenner) byla v roce 2011 zavedena novinka, a sice uvedení velmi užitečných „klíčových bodů“ („key points“), které v přehledné a krátké formě shrnují ty nejvýznamnější závěry. I pro českou verzi CONH jsme od letošního rohu připravili menší změnu ve struktuře časopisu. Místo původních většinou čtyř článků v plné verzi budeme nyní prezentovat jen dva až tři články a na zbývajících stránkách budeme zveřejňovat překlady abstrakt dalších 6–8 článků z originální verze CONH. Věříme, že tato změna přispěje k rozšíření přinášených informací pro čtenáře, přičemž zájemci si mohou opatřit plnou verzi článku v originální verzi. Od letošního roku má navíc časopis zcela novou grafickou úpravu. Další dobrou zprávou je, že jednotlivá čísla CONH budou vyvěšována na webové stránce České nefrologické společnosti.

Na závěr mi dovolte poděkovat za dlouhodobou spolupráci stabilnímu týmu, který zůstává poněkud skryt za rutinní prací, ale bez jehož přispění by práce na časopise nebyla možná – paní Ing. Jaroslavě Purkertové ze společnosti Abbott, která podporuje vydávání časopisu, dále paním kolegyním, které připravují překlady – MUDr. Kataríně Nehézové, MUDr. Ludmile Brunerové a MUDr. Petře Ronové – a za nakladatelství MEDICAL TRIBUNE CZ paní redaktorce Mgr. Haně Kučerové.

S přáním dalšího zajímavého a podnětného čtení

Ivan Rychlík

vedoucí redaktor českého vydání

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

Dosažení cíle – výsledky iniciativy Fistula First Breakthrough Initiative

Janet R. Lynch^a, Sumit Mohan^b a William M. McClellan^c

Účel přehledu

Tento přehledový článek podává souhrnné informace o aktivitách a působení iniciativy Fistula First Breakthrough Initiative (FFBI – Průlomová iniciativa pro časné založení arteriovenózní píštěle), o zveřejněných informacích o změnách v péči o cévní přístupy od spuštění iniciativy a o některých otázkách, které tento program otevřel.

Nové poznatky

FFBI je sledovací systém, který k šíření zlepšovacích návrhů využívá systému End-Stage Renal Disease Network (Síť ESRD). Současně se zavedením programu došlo od roku 2003 ke zvýšení prevalence použití arteriovenózní píštěle v průměru o 3,3 % ročně, což představuje zásadní zlepšení o 1,3 % v porovnání s předchozí situací. Zároveň došlo k poklesu dlouhodobého použití centrálních žilních katétrů u prevalentní populace. Stále více jednotlivých pracovišť dosahuje cílových hodnot stanovených FFBI, tedy 66% prevalence použití arteriovenózní píštěle; nicméně výsledky se v různých zeměpisných oblastech liší, což nelze vysvětlit pouze demografickými a klinickými charakteristikami pacientů.

Souhrn

Intervence Síť ESRD, které představují jednu z funkcí FFBI, pravděpodobně přispěly k častějšímu používání arteriovenózních píštělí, avšak vzhledem k nedostatku řádně provedených výzkumů nelze toto zlepšení jednoznačně připsat jenom systému Síť ESRD. Zbývá proto mnoho otázek a možností. Dosud není jasné, jakým způsobem lze rozpoznat pacienty, kteří nejsou vhodnými kandidáty k založení arteriovenózní píštěle. Také je nutné ještě prozkoumat vliv FFBI na mortalitu pacientů. FFBI musí pokračovat v aktivitách vedoucích k rozpoznání odlišností v používání píštělí a k identifikaci příčin těchto odlišností. K tomu, aby FFBI dosáhla svých cílů, musí uplatnit různé postupy.

Klíčová slova

arteriovenózní píštěl, cévní přístup, hemodialyzační přístup

ÚVOD

Hemodialyzovaní pacienti mají v USA vyšší riziko úmrtí v porovnání s obecnou populací i s populacemi s terminálním selháním ledvin (end-stage renal disease, ESRD) z jiných zemí [1]. Snížení této vysoké míry mortality je trvalým cílem programů pro zvýšení kvality, které jsou realizovány prostřednictvím Centers for Medicare & Medicaid Services [2]. Přibývá důkazů o tom, že úsilí vynaložené na zvýšení kvality léčby hemodialýzou a léčby anémie v Síti ESRD bylo úspěšné, částečně jako odpověď na zavedení těchto programů. Další důkazy svědčí o tom, že zmíněné zkvalitnění péče je spojeno s poklesem mortality [3,4[•],5[•],6].

Infekce krevního řečiště jakožto významná příčina morbidity a mortality hemodialyzovaných pacientů představují z hlediska kvality péče hlavní předmět zájmu v léčbě pacientů s ESRD. Počet hospitalizací z důvodu infekcí krevního řečiště a jiných infekcí cévních přístupů u hemodialyzovaných pacientů dramaticky stoupl; tyto infekce zapříčinily téměř 10 % všech úmrtí v uvedené populaci v průběhu let 2005–2007 [7]. Poslední přehledy epidemiologie, sledování a prevence infekcí krevního řečiště u hemodialyzovaných pacientů vyzdvihují úlohu centrálního žilního katétru (cen-

tral venous catheter, CVC), použitého pro dialyzační cévní přístup, jako jednoho z hlavních modifikovatelných rizikových faktorů z hlediska těchto infekcí [8,9]. Postupy vedoucí ke snížení výskytu infekcí krevního řečiště zahrnují eliminaci současného použití CVC a založení permanentního cévního přístupu při zahájení dialýzy, dále péči o katétr podle principů založených na důkazech a konečně pravidelné sledování výskytu infekce na úrovni zdravotnického zařízení.

Tato pozorování vedla k aktuální snaze Centers for Medicare & Medicaid Services zkvalitnit péči o pacienty s ESRD a snížit mortalitu, čehož lze dosáhnout zvýšeným používá-

^a Mid-Atlantic Renal Coalition, Richmond, Virginie, ^b Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, ^c Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgie, USA

Adresa pro korespondenci: Dr William M. McClellan, MD, MPH, Emory University, Rollins School of Public Health, 1518 Clifton Road, Atlanta, GA 30322, USA

E-mail: wmcclle@sph.emory.edu

Achieving the goal: results from the Fistula First Breakthrough Initiative
Curr Opin Nephrol Hypertens 2011; 20:583–592

© 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

ním arteriovenózních píštělí u hemodialyzovaných pacientů. Tento program se nazývá Fistula First Breakthrough Initiative (FFBI). Předkládaný přehledový článek shrnuje aktivity a působení FFBI a zveřejněné informace o změnách v péči o cévní přístupy od zavedení programu a rozebírá několik problémů vzniklých v důsledku tohoto programu.

SYSTÉM SLEDOVÁNÍ TERMINÁLNÍHO SELHÁNÍ LEDVIN V USA A POSTUPY KE ZKVALITNĚNÍ PÉČE

ESRD Network (Síť ESRD) a United States Renal Data System (USRDS) zřizují populační, geograficky ucelený systém sledování ESRD. Zeměpisné oblasti pokryté Sítí ESRD jsou znázorněny na obrázku 1. Systémy sledování jednotlivých onemocnění obvykle provádějí sběr, analýzu a šíření informací o výskytu nemoci, o jejích výsledných ukazatelích, v tomto případě o ESRD, a podporují a hodnotí postupy ke zlepšení zachytu, léčby a kontroly nemoci. Princip těchto činností lze nejlépe vysvětlit jako přenos „nejlepší péče“ („best practice“) do účinné péče orientované na populaci. Systém sledování nemocí řízený Sítí ESRD je v současnosti doplněn o systém sledování chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD), vytvořený Centers for Disease Control and Prevention [10–12]. Tyto dva systémy společně poskytují přímý přístup k jedinečným zdrojům údajů umožňujícím studium všech stadií CKD.

Rozsáhlé iniciativy pro zvýšení kvality pokrývající komplexní systémy zdravotní péče jsou velmi náročné a právě hemodialyzační cévní přístup dobře ilustruje složitost problému [13,14]. Klíčovou složkou těchto intervencí je postup péče, který byl na základě důkazů stanoven jako nejlepší a který by měl charakterizovat péči v rámci systému. FFBI je založena na doporučených postupech Clinical Practice Guidelines for Vascular Access vydaných iniciativou Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) nadace National Kidney Foundation a aktualizovaných v roce 2006 [15].

Již dlouhou dobu je dobře známo, že parametry „nejlepší péče“ založené na doporučených postupech (sledování klinické výkonnosti) jsou k jednotnému zavedení postupů „nejlepší péče“ do veřejné zdravotní péče nezbytné, nikoli však dostačující. Místo toho byly se zkvalitněním péče v systému ESRD spojeny mnohostranné postupy, které zahrnovaly šíření doporučení, zpětnovazební informace o charakteru a výsledcích zdravotní péče, napojení této zpětné vazby na intervence zaměřené na zvýšení kvality s cílem podpořit úspěšné způsoby péče a pomoc při zavádění organizačních změn [16].

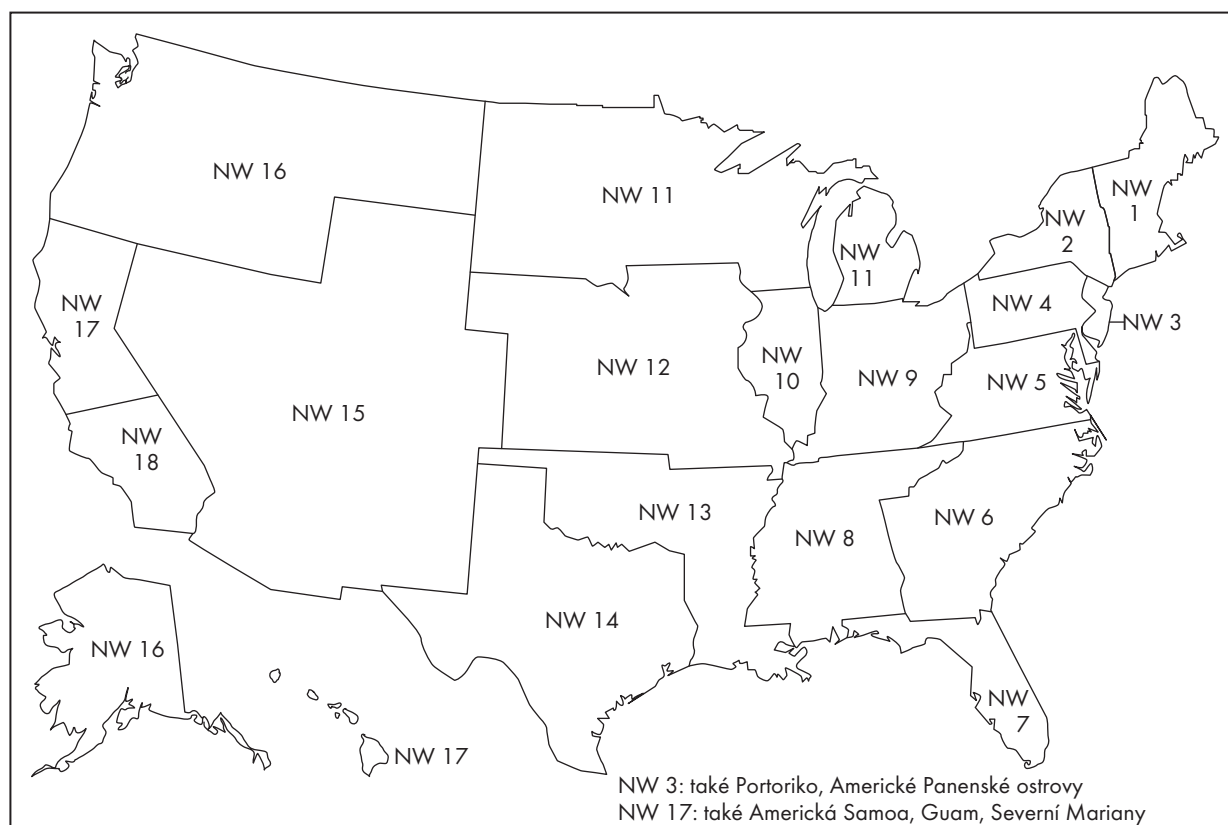
Centers for Medicare & Medicaid Services, vědomy si úskalí, uzavřely na období let 2002–2005 dohodu s Institute for Healthcare Improvement (IHI) o podpoře Sítě ESRD při zvyšování četnosti založení a používání arteriovenózní píštěle u dialyzovaných pacientů v USA. IHI zavedl systém pro šíření (tj. „systém pro urychlení zlepšení prostřednictvím šíření návrhů na změnu v rámci organizace a mezi organizacemi“), představující koncepční model pro FFBI [17,18]. Zavedený systém pro šíření zahrnoval přípravu na šíření postupů k založení a použití arteriovenózní píštěle u vhodných pacientů prostřednictvím rozvoje návrhů na zlepšení známých jako koncepty změn, stanovení cíle pro použití arteriovenózní píštěle v USA a rozvoj, realizace a doladění plánu pro šíření.

KLÍČOVÉ BODY

- Iniciativa Fistula First Breakthrough Initiative (FFBI) představuje úspěšné zavedení plánu na šíření zásad „nejlepší péče“ o dialyzační přístupy, což se odráží i v prevalenci použití arteriovenózní píštěle, která v průběhu času stabilně a přírůstkově stoupá v porovnání s dřívější situací.
- V souvislosti s FFBI se snižuje dlouhodobé používání centrálních žilních katétrů u prevalentní populace – dosahuje hodnot pod 10 %, což je v souladu s doporučenými postupy pro použití cévních přístupů v klinické praxi, které byly vydány iniciativou Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) nadace National Kidney Foundation a aktualizovány v roce 2006.
- Nacházíme značné geografické rozdíly v prevalenci použití arteriovenózní píštěle, přestože rozdíly ve výsledcích v jednotlivých oblastech se v průběhu času zmenšují.
- Aktivity Sítě ESRD (End-Stage Renal Disease Network) zaměřené na zvýšení kvality jsou spojeny se zlepšením v používání arteriovenózní píštěle, ačkoli bez důkazů založených na randomizovaných hodnoceních nelze toto zlepšení jednoznačně přisoudit činnosti Sítě ESRD.
- Při úsilí dosáhnout cíle 66% prevalence arteriovenózních píštělí není zatím jasné, jakým způsobem rozpoznat pacienty, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro použití arteriovenózní píštěle.

Zavedení zásad „nejlepší péče“ do veřejné zdravotní péče je jedním z úkolů Sítě ESRD. Tato vyvinula mnohostranné intervence zahrnující koncepty s cílem pomoci zdravotnickým zařízením zavést doporučené postupy KDOQI pro použití cévních přístupů. Tyto intervence zahrnovaly vzdělávací a kvalitativní zvyšující aktivity a nástroje založené na konceptech změn, které nabídly způsoby, jak dosáhnout vyšší četnosti arteriovenózních píštělí v léčebných zařízeních (tab. 1). V rámci FFBI byli vybráni vedoucí pracovníci – většinou šlo o klinické lékaře s výbornými výsledky, kteří byli přihlášení na vzdělávací programy charakteru „peer-to-peer“ zaměřené na zlepšování použití arteriovenózní píštěle.

Síť ESRD získává každý měsíc přístupové údaje ze všech oblastních hemodialyzačních středisek, s možnou výjimkou jednotek intenzivní péče, pediatrických zařízení, středisek poskytujících pouze peritoneální dialýzu, zařízení pro speciální případy a trvale či dočasně uzavřených zařízení. Také střediska Veterans Health Administration patří mezi zařízení, která z hlediska charakteru projektu nelze považovat za vhodná k zařazení. Sběr údajů z jednotlivých pracovišť zahrnuje samostatné sčítání hemodialyzačních přístupů použitých u prevalentních a incidentních pacientů, včetně pacientů s funkční arteriovenózní píštělí, s CVC se současně přítomnou arteriovenózní píštělí, s CVC se současně přítomným arteriovenózním štěpem, s CVC používaným méně než 90 dní bez přítomnosti jiného přístupu a s CVC používaným 90 dní a déle bez přítomnosti jiného přístupu. Tyto vzájemně se vylučující kategorie umožňují průběžné sledování incidence a prevalence cévních přístupů na konkrétních střediscích ve všech léčebných zařízeních v USA. Popis údajů FFBI lze najít pod položkou „Documentation“ na webových stránkách <http://www.fistulafirst.org/About-FistulaFirst/FFBIData.aspx>.



OBRAZEK 1. Zeměpisné oblasti End-Stage Renal Disease Network (Sítě ESRD). Oblasti Sítě ESRD jsou smluvními partnery Centers for Medicare & Medicaid Services, jež jsou odpovědné za sledování a zvyšování kvality po celých USA a na jejich dalších územích.

TABULKA 1. Třináct konceptů změn iniciativy Fistula First ke zvýšení používání arteriovenózních píštělí

- 1 rutinní hodnocení cévních přístupů na principu „kontinuálního zvyšování kvality“
- 2 včasné odeslání k nefrologovi
- 3 včasné odeslání k chirurgovi k vyhodnocení možnosti „pouze arteriovenózní píštěle“ a včasného založení píštěle
- 4 výběr chirurga na základě nejlepších výsledků, ochoty a schopnosti poskytovat následnou péči o přístup
- 5 uplatnění plného rozsahu chirurgických postupů k hodnocení a založení arteriovenózní píštěle
- 6 sekundární založení arteriovenózní píštěle u pacientů s arteriovenózními štěpy
- 7 založení arteriovenózní píštěle u indikovaných pacientů s katétre
- 8 nácvik zavedení kanyl do arteriovenózní píštěle
- 9 sledování a udržování píštěle k zajištění náležité funkce přístupu
- 10 školení pro pečující osoby a pro pacienty
- 11 úprava léčby na základě výsledných ukazatelů
- 12 úprava nemocničních systémů pro lepší záchyt chronického onemocnění ledvin a podporu plánování a založení arteriovenózní píštěle
- 13 podpora snahy pacientů žít pokud možno co nejkvalitnější život prostřednictvím seberealizace

Zdroj: Fistula First Breakthrough Initiative. Dostupné na <http://fistulafirst.org/Professionals/FFBChangeConcepts.aspx> (přístup 21. května 2011).

ZAVEDENÍ FISTULA FIRST BREAKTHROUGH INITIATIVE

Úsilí o zvýšené používání arteriovenózních píštělí v programu Medicare ESRD sahá zpětně do doby schválení Balanced Budget Act (zákonu o vyrovnaném rozpočtu) z roku 1997 a z něj vyplývajících aktivit zaměřených na zvýšení kvality v rámci programu ESRD Clinical Performance Measures prováděného systémem Sítě ESRD [19]. Tyto programové snahy usilovaly o prosazení použití arteriovenózních píštělí pro hemodialyzační cévní přístup na základě „jejich lepší průchodnosti, nízké míry výskytu komplikací, lepší adekvátnosti, nižších nákladů pro zdravotní systém a nižšího rizika úmrtí pacientů“. Na začátku července 2003 byla zahájena iniciativa National Vascular Access Improvement Initiative (NVAII), jejímž cílem bylo dosažení 50% použití arteriovenózních píštělí u incidentních pacientů a 40% použití u prevalentních pacientů do června 2006. V roce 2005 vešla iniciativa NVAII ve známost jako FFBI a byl stanoven nový cíl pro prevalenci arteriovenózních píštělí ve výši 66 %.

VÝVOJ PREVALENCE A INCIDENCE POUŽÍVÁNÍ ARTERIOVENÓZNÍ PÍŠTĚLE A CENTRÁLNÍHO ŽILNÍHO KATÉTRU BĚHEM PŮSOBNÍ FISTULA FIRST BREAKTHROUGH INITIATIVE

Údaje získávané každý měsíc v rámci funkcí FFBI od roku 2003 spolu s omezenými údaji z předchozích ročních sledování prováděných Centers for Disease Control and Pre-

vention umožňují vyhodnotit odpovídající vývoj před zavedením FFBI a po něm.

Zvýšení prevalence používání arteriovenózní píštěle

V letech 1995–1997 došlo k mírné změně v četnosti použití arteriovenózních píštělí, a sice z 22,2 % na 22,8 %. V letech 1999–2003 bylo zaznamenáno zlepšení ve výši kolem 2,0 % za rok. Původně vytyčeného cíle 40% prevalence použití arteriovenózních píštělí v USA bylo dosaženo v srpnu 2005, což bylo 10 měsíců před původně stanoveným termínem. Posléze byl vytyčen nový cíl – 66% prevalence použití arteriovenózních píštělí do roku 2009. Od roku 2003, současně se zavedením NVAII/FFBI, došlo ke zvýšení četnosti použití arteriovenózních píštělí průměrně o 1,3–3,3 % ročně. Tento vývoj je znázorněn na obrázku 2 – je vztažen k použití arteriovenózních štěpů a k celkovému použití CVC [20].

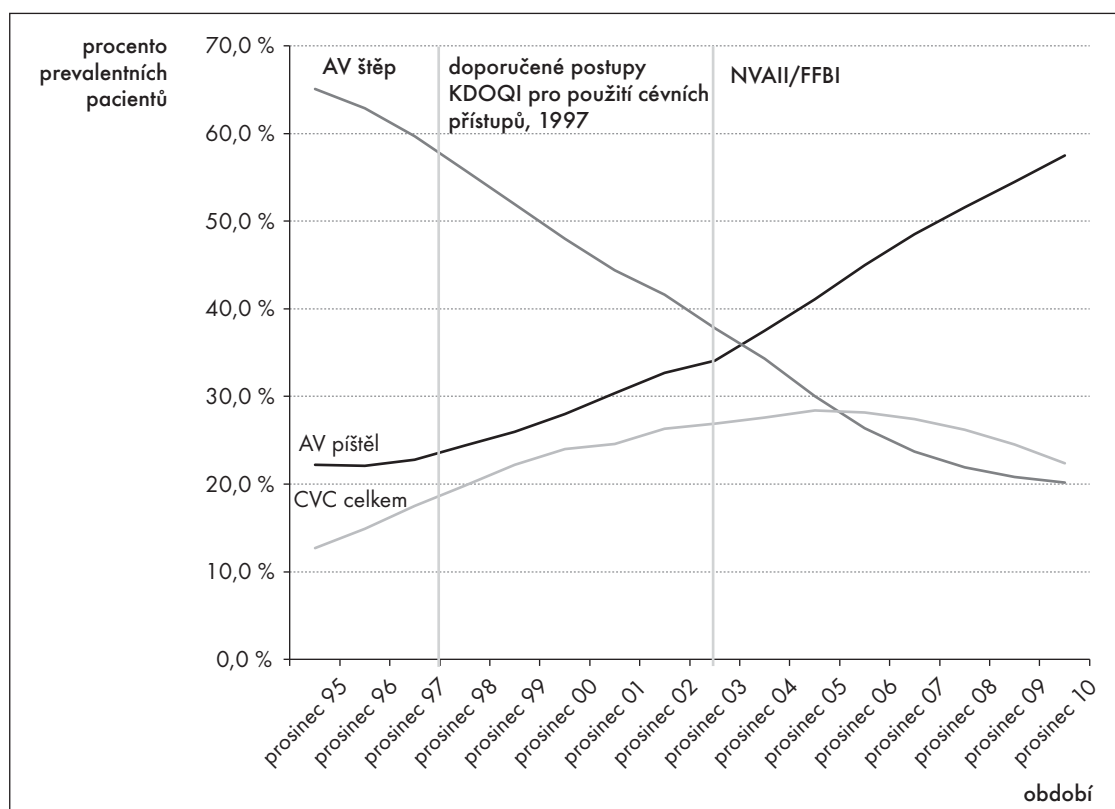
Ke zpracování nedávno zveřejněných výsledků FFBI byly použity prevalentní údaje ze 4 064 středisek v USA s průměrným počtem 10 a více hemodialyzovaných pacientů v průběhu 40 měsíců od ledna 2007 do dubna 2010 a zjišťovala se dosažitelnost 66 % cílové hodnoty pro prevalence použití arteriovenózních píštělí [21*]. Na úrovni středisek došlo

ke zvýšení průměrné prevalence použití arteriovenózních píštělí o více než 10 % (45,3–55,5 %). Zároveň bylo zaznamenáno zvýšení zastoupení středisek dosahujících 66 % cílové hodnoty – z 6,4 % na 19,0 % – a cíle dosáhlo na dobu alespoň jednoho měsíce celkem 1 458 středisek (35,9 %).

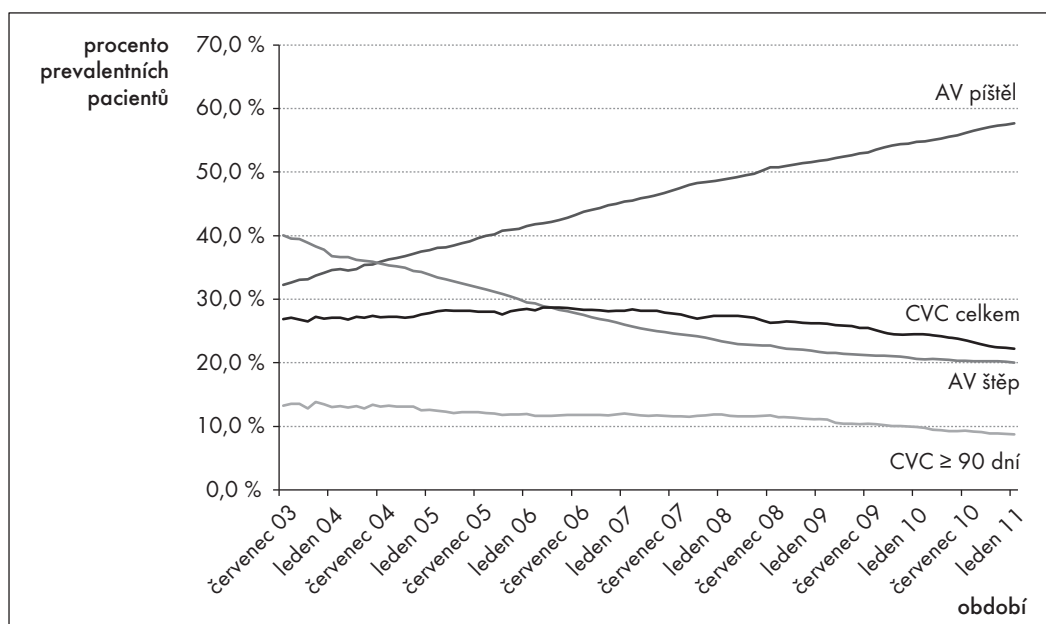
Uvedené výsledky se v různých částech země významně lišily. Například průměrné zastoupení středisek v rámci oblasti Sítě ESRD dosahující cílové hodnoty po dobu minimálně jednoho měsíce v průběhu 40 měsíců činilo 38,7 % $\pm$ 15,0 % (SD – směrodatná odchylka). Podíl středisek v rámci Sítě ESRD dosahujících 66 % cílové hodnoty v dubnu 2010 se pohyboval od nejnižších 9,4 % k nejvyšším 49,2 %. Přestože se v jednotlivých oblastech Sítě ESRD lišily také soubory případů, v této analýze vysvětlovaly odlišné soubory případů a jiné charakteristiky středisek pouze asi 20 % rozdílů v prevalenci použití arteriovenózních píštělí.

Pokles prevalence používání centrálního žilního katétru

Na obrázku 3 je znázorněn vývoj prevalence celkového použití CVC a použití CVC po dobu 90 nebo více dní v období od července 2003 do ledna 2011. Po počátečním vzestupu došlo v několika uplynulých letech k poklesu celkového po-



OBRÁZEK 2. Vývoj prevalence používání arteriovenózní píštěle, arteriovenózního štěpu a celkového používání centrálního žilního katétru u hemodialyzovaných pacientů v USA v období od prosince 1995 do prosince 2010. Používání arteriovenózních (AV) píštělí, jež stouplo po zveřejnění doporučených postupů pro použití cévních přístupů v klinické praxi vydaných iniciativou Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) nadace National Kidney Foundation v roce 1997, se ještě rychleji zvýšilo v souvislosti se spuštěním iniciativy National Vascular Access Improvement Initiative (NVAII) v roce 2003. NVAII se v roce 2005 změnila v iniciativu Fistula First Breakthrough Initiative (FFBI). Celkové používání centrálních žilních katétrů (CVC), které zpočátku stouplo, v posledních letech postupně klesá. Údaje za období prosinec 1995–1997 a 1999–2002 jsou převzaty z práce Finelliho a spol. [20]. V roce 1998 nebyly shromážděny žádné údaje. Údaj uvedený pro rok 1998 představuje interpolovanou střední hodnotu mezi hodnotami z prosince 1997 a z prosince 1999. Údaje za období od prosince 2003 do prosince 2010 jsou čerpány z Fistula First Data. Dostupné na <http://www.fistulafirst.org/AboutFistulaFirst/FFBIData.aspx> [přístup 1. června 2011].



OBRAZEK 3. Vývoj prevalence používání arteriovenózní píštěle, arteriovenózního štěpu, celkového používání centrálního žilního katétru a používání centrálního žilního katétru po dobu 90 a více dní u hemodialyzovaných pacientů v USA v období od července 2003 do ledna 2011. Současné se vzestupem používání arteriovenózních (AV) píštělí a s poklesem používání arteriovenózních štěpů celkové používání centrálních žilních katétrů (CVC) zpočátku stoupl. Nicméně v posledních letech stabilně pokleslo jak celkové používání CVC, tak i dlouhodobé používání CVC. Údaje z Fistula First Data. Dostupné na <http://www.fistulafirst.org/AboutFistulaFirst/FFBIDData.aspx> [přístup 1. června 2011].

užití CVC. V průběhu FFBI došlo také k plynulému poklesu dlouhodobého použití CVC z 13,3 % na 8,8 % (33,8% pokles), které dosáhlo prevalence odpovídající doporučeným postupům KDOQI, podle nichž se má CVC používat dlouhodobě po dobu 90 a více dní u méně než 10 % pacientů [15].

Zvýšení prevalence používání arteriovenózní píštěle

Ve zprávě připravené pro Centers for Medicare & Medicaid Services, jejíž autoři čerpali údaje z Medical Evidence Report, bylo uvedeno, že podíl všech hemodialyzovaných pacientů zahajujících ambulantní dialýzu se založenou arteriovenózní píštělí v průběhu roku 2009 činil 30,1 % a podíl funkčních arteriovenózních píštělí představoval 14,3 % (Výroční zpráva Fistula First Breakthrough Initiative z roku 2010, vypracovaná Mid-Atlantic Renal Coalition, 8. února 2011; dostupné na www.fistulafirst.gov).

V červenci 2003 činil podíl incidentních pacientů s ESRD se založenou arteriovenózní píštělí 24,7 %, přičemž u 12,7 % těchto pacientů byla arteriovenózní píštěl funkční. V lednu 2011 činily tyto hodnoty 35,0 % a 17,8 %. Na obrázku 4 jsou uvedeny hodnoty pro jednotlivé měsíce získané na základě údajů z webových stránek Fistula First (<http://www.fistulafirst.org/AboutFistulaFirst/FFBIDData.aspx>). V období od července 2003 do ledna 2011 byl zaznamenán plynulý vzestup jak podílu založených arteriovenózních píštělí, tak i podílu použitých arteriovenózních píštělí u incidentních pacientů; konkrétní hodnoty činily 41,7 %, resp. 40,2 %, a směrnice křivek odpovídala 0,14 %, resp. 0,058 %, za měsíc. Důležitým aspektem vývoje v uvedených dvou případech je vysoký stupeň variability mezi jednotlivými měsíci, odrážející mnohem menší počet incidentních pacientů.

NĚKOLIK VÝZNAMNÝCH OTÁZEK VYVOLANÝCH FISTULA FIRST BREAKTHROUGH INITIATIVE

Ve spojení s FFBI vyvstalo několik otázek. Některé vedly k objasnění základního poslání iniciativy a jejích výsledků, zatímco jiné zbývá zodpovědět dalším výzkumem a dotazováním.

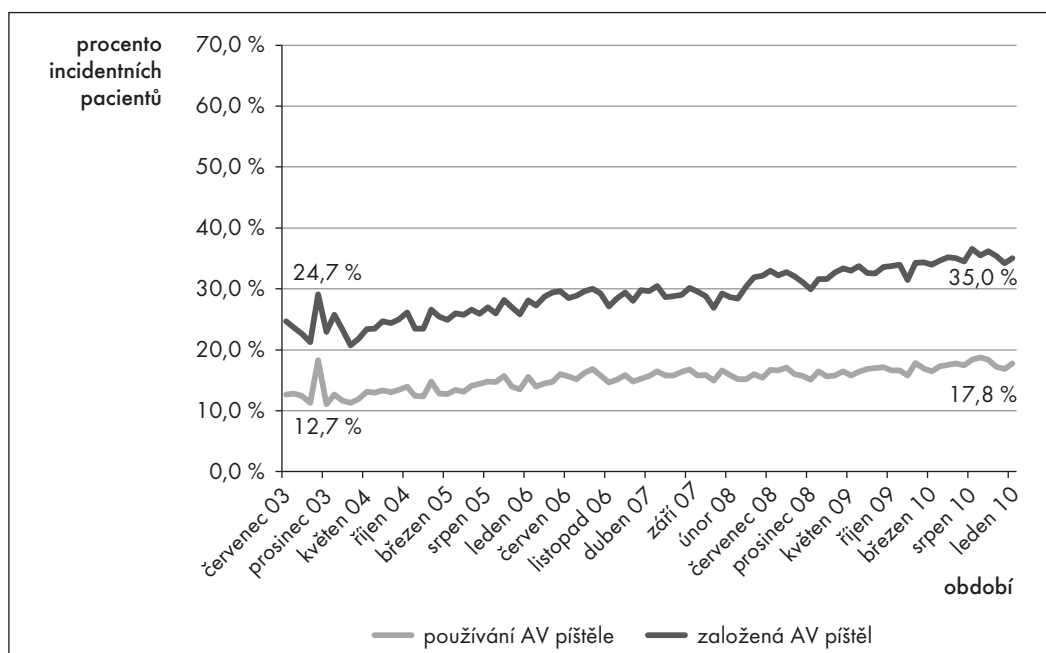
„Nejprve píštěl“ neznamená „pouze píštěl“

FFBI nedávno upřesnila, že její cíl „nejprve píštěl“ („Fistula First“) je především cílem ke snížení morbidita a mortality spojené s použitím katétrů a arteriovenózních štěpů a nelze jej chápat jako „pouze píštěl“ [22,23*]. Toto prohlášení reaguje na zjištění, že část populace nemá přiměřené anatomické poměry pro založení arteriovenózní píštěle. Nicméně zatím není jasné, jakým způsobem rozpoznat tuto populaci pacientů a začlenit tuto informaci do sledovacích systémů.

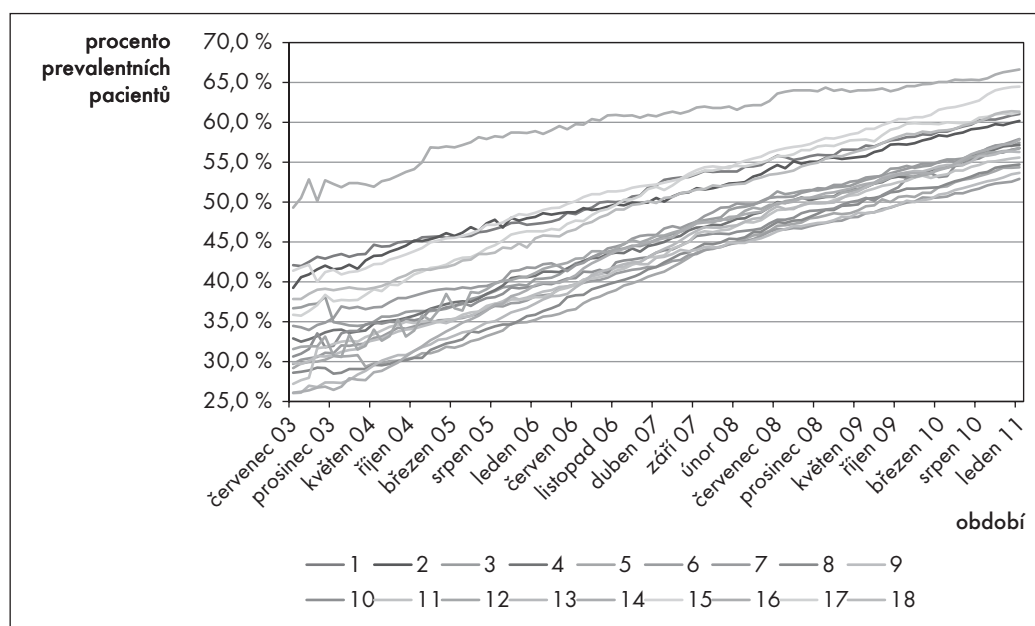
Geografické rozdíly v používání arteriovenózní píštěle

Jednou z hlavních otázek vyvolaných údaji FFBI je značná geografická variabilita zaznamenaná v prevalenci použití arteriovenózních píštělí, přestože rozdíly ve výsledcích se v průběhu času zmenšují (obr. 5). Tato skutečnost je podrobněji znázorněna v tabulce 2, která poskytuje údaje o průměrných výsledcích a variabilitě v různých oblastech Sítě ESRD v průběhu dvou časových období, a sice října 2004 a října 2010, a rovněž údaje o velikosti změn ve výsledcích.

Výzkum prokázal, že demografické a klinické vlastnosti pacientů na úrovni Sítě ESRD, které byly spojeny s vyšší prevalencí použití arteriovenózní píštěle v roce 2010, zahrnovaly vyšší podíl pacientů-mužů, pacientů mladšího věku, bělochů a pacientů léčených v zařízeních, která jsou součástí rozsáhlé sítě dialyzačních středisek [21*]. Avšak tímto



OBRÁZEK 4. Trendy incidence zakládání a používání arteriovenózních píštělí u hemodialyzovaných pacientů v USA v období od července 2003 do ledna 2011. V průběhu času zahajuje stále více pacientů hemodialýzu prostřednictvím arteriovenózní (AV) píštěle nebo má arteriovenózní píštěl založenou, ačkoli dosud nevyzrálou. Termín „založená arteriovenózní píštěl“ zahrnuje používané i ještě nepoužívané píštěle. Údaje z Fistula First Data. Dostupné na <http://www.fistulafirst.org/AboutFistulaFirst/FFBIDData.aspx> [přístup 1. června 2011].



OBRÁZEK 5. Měsíční prevalence používání arteriovenózní píštěle u hemodialyzovaných pacientů v Síti ESRD v období od července 2003 do ledna 2011. Používání arteriovenózní píštěle se v jednotlivých zeměpisných oblastech Síti ESRD liší, ale rozdíly ve výsledcích se zmenšují. Údaje z Fistula First Data. Dostupné na <http://www.fistulafirst.org/AboutFistulaFirst/FFBIDData.aspx> [přístup 1. června 2011].

modelem bylo možno vysvětlit celkem pouze 20 % rozdílů v použití arteriovenózních píštělí mezi jednotlivými oblastmi Síti ESRD. Tato skutečnost naznačuje, že k odlišnostem v použití arteriovenózních píštělí přispívají kromě charakteristik pacientů pravděpodobně i jiné faktory.

Úloha zeměpisné polohy v rozdílech incidence a prevalence použití arteriovenózních píštělí byla zkoumána prostřednictvím určení stupně chudoby oblasti, v níž se nachází středisko pacienta a která odráží vyčerpanost oblasti. Tato analýza vy-

užila vzorku pěti oblastí Síti ESRD zahrnující 16 států, 28 135 pacientů léčených na 1 127 hemodialyzačních střediscích. Hlavním zjištěním byla skutečnost, že 30měsíční křivka změny prevalence použití arteriovenózní píštěle v letech 2003–2005 nezávisela na chudobě oblastí (p pro trend = 0,9519), zatímco incidence použití arteriovenózní píštěle byla inverzně spojena s chudobou oblasti (p pro trend = 0,001). Souhrnně lze konstatovat, že koncentrace chudoby v oblasti, v níž se nachází příslušné léčebné zařízení, je spojena s pacienty s ESRD,

TABULKA 2. Změny procentuálního zastoupení prevalentních hemodialyzovaných pacientů s používanou arteriovenózní píštělí v USA v Síti ESRD v letech 2004–2010

	Říjen 2004		Říjen 2010		2004–2010	
	počet pacientů	používání arteriovenózních píštělí (%)	počet pacientů	používání arteriovenózních píštělí (%)	změna	velikost změny (%)
Síť ESRD USA	278 629	36,8	364 368	57,1	20,3	55,2
1	9 829	45,1	11 318	60,3	15,2	33,7
2	16 058	45,2	24 396	59,8	14,6	32,3
3	12 341	36,3	15 526	57,0	20,7	57,0
4	13 291	35,7	15 813	56,6	20,9	58,5
5	17 018	30,5	20 021	53,9	23,4	76,7
6	27 359	34,4	34 475	52,3	17,9	52,0
7	16 456	38,3	21 093	57,1	18,8	49,1
8	15 999	30,5	20 521	54,2	23,7	77,7
9	20 717	34,1	25 832	52,8	18,7	54,8
10	11 264	35,1	14 966	56,2	21,1	60,1
11	16 937	34,9	22 121	55,1	20,2	57,9
12	7 742	33,9	12 029	56,3	22,4	66,1
13	12 150	31,3	14 502	56,0	24,7	78,9
14	24 405	31,4	34 114	56,8	25,4	80,9
15	12 702	43,8	17 350	64,0	20,2	46,1
16	7 322	54,1	9 961	65,9	11,8	21,8
17	14 591	40,9	19 628	60,9	20,0	48,9
18	22 448	41,4	30 972	61,0	19,6	47,3
Souhrnná statistika:						
minimum		30,5		52,3	11,8	21,8
maximum		54,1		65,9	25,4	80,9
rozmezí		23,6		13,6	13,6	59,1
průměr		37,6		57,6	20,0	55,6
směrodatná odchylka		6,3		3,7	3,5	16,6

Zdroj: Mid-Atlantic Renal Coalition. Výroční zpráva Fistula First Breakthrough Initiative z roku 2010. Dostupné na: <http://www.fistula-first.org/LinkClick.aspx?fileticket=diRHh5AoBiY%3d&tabid=39> [přístup 1. června 2011].

nikoli však s následným zlepšením v použití arteriovenózní píštěle u prevalentních pacientů. Tyto výsledky naznačují, že program Medicare ESRD pravděpodobně zmírňuje vliv chudoby na použití arteriovenózní píštěle [24].

JAKÝCH VÝSLEDKŮ, JEŽ VEDLY KE ZMĚNĚ V POUŽÍVÁNÍ ARTERIOVENÓZNÍ PÍŠTĚLE, BYLO DOSAŽENO POMOCÍ SYSTÉMU SÍŤE ESRD?

Systematický průzkum intervencí FFBI zaměřených na zvýšení kvality, který byl proveden Síť ESRD, byl realizován pomocí hlášení o dosaženém pokroku, odesílaných čtvrtletně jednotlivými částmi Sítě ESRD organizacím Centers for Medicare & Medicaid Services v období od 1. července 2009 do 30. června 2010 (tab. 13, Výroční zpráva FFBI z roku 2010). Abstrahované údaje byly vyhodnoceny jednotlivými oblastmi Sítě ESRD a upraveny tak, aby odrážely i další aktivity, které nebyly zachyceny v dostupné dokumentaci. V průběhu sledovaného období, které skončilo 30. června 2010, vypracovaly všechny části Sítě ESRD alespoň jeden projekt FFBI pro zvýšení kvality (průměr: 2,7 návrhů na zlepšení na oblast Sítě ESRD). Počet středisek zúčastněných v těchto aktivitách činil 9–388. Vybráno bylo 15 zlepšovacích postupů, které zahrnovaly zaměření na střediska určená k inter-

venci, organizování workshopů a školení, šíření zpětnovazebních zpráv specifických pro jednotlivá střediska, šíření edukačních materiálů a uskutečňování místních návštěv s cílem zvýšit použití arteriovenózních píštělí. Oblasti Sítě ESRD uplatnily průměrně 10,5 jednotlivých intervenčních složek, což představuje 70 % dostupných intervenčních složek v průběhu roku. Nejméně častou zaznamenanou intervencí bylo sdílení postupů s velkými dialyzačními organizacemi (41,2 % hlášení); naproti tomu zpětnovazební zprávy, zaměření na málo aktivní léčebná střediska a organizování workshopů aplikovalo 100 % oblastí Sítě ESRD.

Intervence podpořené údaji ze sledování jsou založeny na doporučených postupech pro klinickou praxi založených na důkazech a na způsobu péče, jež byla předchozím výzkumem prohlášena za „nejlepší péči“. Sledovací systémy popisují aktivity a výsledky, avšak obecně nejsou schopny poskytnout pevné důkazy o tom, že vlastní sledovací postupy samy o sobě přispěly k zaznamenaným trendům. V případě FFBI byly aplikované intervence spojeny s efektivním uplatněním postupů „nejlepší péče“. Každopádně bez důkazů založených na randomizovaném hodnocení nelze jednoznačně prohlásit, že zaznamenané změny byly výsledkem činnosti systému.

Uvedenou otázkou se nedávno zabývali van der Veer a spol. [16] ve svém systematickém přehledu o strategiích použitých

k zavedení postupů „nejlepší péče“ pro náhradu funkce ledvin do běžné komunitní praxe. Nalezli konzistentní důkazy o tom, že mnohostranné strategie k zavedení těchto postupů do praxe jsou u ESRD úspěšné. Kromě toho několik randomizovaných hodnocení intervencí Sítě ESRD zaměřených na zlepšení jiných ukazatelů kvality prokázalo nezávislý účinek Sítě ESRD [25–27]. Není tedy bezdůvodný návrh, aby podstatná část činnosti Sítě ESRD zaměřené na převedení doporučených postupů KDOQI pro použití cévních přístupů v klinické praxi do efektivní komunitní praxe byla realizována až poté, co bude úspěšně zahájena iniciativa FFBI.

Vedlo zvýšené používání arteriovenózních píštělí a snížené používání centrálních žilních katétrů k poklesu mortality?

Navzdory očekávání, že zvýšené používání arteriovenózních píštělí povede u populace s ESRD k poklesu mortality, sledovací systémy dosud neposkytly důkazy, které by podpořily sníženou mortalitu v důsledku FFBI. Touto otázkou se zabývala i obzvláště významná série studií provedená systémem Fresenius Medical Care System ve střediscích v Severní Americe [28]. Lacson a spol. [29] vypočítali skóre kvality na základě dosažení hemodialyzačních cílů pro Kt/V, dodržování léčby, koncentraci hemoglobinu, koncentraci bikarbonátu, koncentraci albuminu a fosforu, přítomnost arteriovenózní píštěle a nepřítomnost CVC. Dodržení cíle jednotlivými středisky bylo méně než optimální, přičemž 64 % středisek dosáhlo čtyř nebo méně cílů a 8 % středisek splnilo více než pět z osmi cílů. Byla nalezena významná spojitost mezi vyšším počtem dosažených cílů v léčebném zařízení a nižší mírou hospitalizace a mortality. Se sníženou mortalitou byly nejsilněji spojeny dva parametry – vyhýbání se použití CVC a koncentrace albuminu. Na začátku sledování bylo 43 % pacientů dialyzováno pomocí píštěle, 27 % pomocí štepů a 29 % pomocí CVC; změna používaného cévního přístupu z CVC na permanentní arteriovenózní přístup (štep nebo píštěl) byla spojena se sníženou morbiditou a s 31% poklesem mortality. Převedení CVC na permanentní katétr bylo také spojeno s 31% poklesem rizika hospitalizace [30]. Naproti tomu výměna permanentního přístupu za CVC vedla k většímu než dvojnásobnému zvýšení rizika úmrtí. Zmíněné zprávy bohužel neposkytly informace o snížení hospitalizace nebo mortality ze specifických příčin.

Měly by být z úvah o uplatnění Fistula First Breakthrough Initiative vyloučeny některé populace pacientů?

Na téma vhodnosti uplatnění intervencí zaměřených na podporu použití arteriovenózní píštěle jako přednostního cévního přístupu u všech pacientů proběhly četné diskuse. Obavy pramení ze skutečnosti, že aktuální doporučené postupy pro použití cévních přístupů v klinické praxi, které používá FFBI, nejsou založeny na rozsáhlých publikovaných pracích založených na důkazech. Jak popsali Allon a Lok [31], problémem je, že nerozpoznané odlišnosti v možnostech úspěšného založení zralé arteriovenózní píštěle mohou u některých pacientů bezděčně vést k vyčerpání cévních lokalizací vhodnějších pro založení arteriovenózního štepů, s následnou protrahovanou závislostí na katétru a zvýšeným rizikem rozvoje bakteriémie a stenózy centrálních žil [20]. Druhý problém spočívá v tom, že dlouhodobé použití arteriove-

nózní píštěle může zvýšit riziko kardiovaskulárních komplikací [21]. Jak poznamenali Allon a Lok [31], není pochyb o tom, že potřebujeme rozsáhlé multicentrické, randomizované klinické studie porovnávající umístění píštěle a štepů a s dostatečnou statistickou silou a délkou sledování, které by umožnily zodpovědět tyto otázky.

V této otázce je mimořádně významné rozpoznat skupiny pacientů s ESRD, u nichž arteriovenózní píštěl zřejmě není nejlepší volbou cévního přístupu. Tyto skupiny se mohou vyznačovat omezenou předpokládanou délkou dožití a nízkou pravděpodobností vyžrání píštěle. Tato charakteristika však nemusí být tak zřetelná, jak by se mohlo očekávat. Například k určení vhodnosti založení arteriovenózní píštěle se často používá věk – na základě předpokládaného dožití a přiměřenosti stavu cévního systému [32]. Jennings a spol. [33] však ve své nedávno zveřejněné práci naznačili, že věk možná není tím hlavním faktorem. Uvedení autoři postupně zkoumali 461 pacientů ve věku 65 let a starších, v rozmezí 65–94 let, o průměrném věku 73 let, kteří byli v letech 2003–2009 odesláni k chirurgickému založení cévního přístupu. Získané údaje pacientů ve věku 65–94 let o primární, primární asistované a kumulativní funkční průchodnosti byly v porovnání s údaji pacientů ve věku 21–64 let následující: po 12 měsících 59,9 %, 93,7 % a 96,9 % a po 24 měsících 45,3 %, 90,1 % a 94,6 %. Důležité je, že ve výsledných ukazatelích funkčního přístupu nebyl s přibývajícím věkem pacientů zaznamenán statisticky významný rozdíl. Uvedené údaje naznačují, že míra průchodnosti arteriovenózních píštělí nebyla v populaci starších pacientů v porovnání s mladšími nemocnými statisticky odlišná; toto pozorování by mělo být dále sledováno na národní úrovni.

SMĚR DALŠÍHO VÝVOJE

Iniciativa FFBI se nadále rozvíjí. Četné koncepty změn vytvořené FFBI jsou zaměřeny na zakládání permanentních cévních přístupů a trvalou péči o ně prostřednictvím obecných a cévních chirurgů a pracovníků jiných specializací, jako je diagnostická radiologie či nefrologie. Rozdíly v míře incidence a prevalence používání arteriovenózní píštěle mezi oblastmi v rámci Sítě ESRD mohou souviset s dostupností specializovaných pracovníků a s charakterem a preferencemi jejich individuální praxe. Další zvyšování používání arteriovenózní píštěle vyžaduje lepší pochopení způsobu práce v rámci těchto různých specializací, jež umožní určit jednotlivé lékaře nebo specializace, které jsou spojeny se suboptimálním způsobem práce. Za tímto účelem již FFBI začala poskytovat údaje o chirurgických požadavcích na úrovni pacientů z jednotlivých oblastí Sítě ESRD, které umožní těmto oblastem vypracovat zpětnou vazbu a zaměřit úsilí na zvýšení kvality konkrétních málo výkonných poskytovatelů péče, dialyzačních středisek a/nebo subspecializací.

ZÁVĚR

Iniciativa FFBI představuje úspěšnou realizaci plánu, jak šířit postupy „nejlepší péče“ o dialyzační přístupy, umocněnou prováděním sledovacích opatření a jejich navázáním na edukační materiály, nástroje na zjišťování výsledků a „koncepty změn“. Používání píštělí v USA zůstává hluboko pod optimálními hodnotami a zvýšení těchto čísel bude vyžadovat

neustálé úsilí ve spojení s rozpoznáváním pacientů, pro něž nemusí být pístěť tím nejlepším řešením. K plnému dosažení cíle 66% používání arteriovenózní pístětle musí FFBI pokračovat v rozpoznávání jak rozdílů v použití pístětle, tak i příčin těchto rozdílů a zavést postupy k jejich odstranění.

Prohlášení

Analýzy, na nichž byla tato práce založena, byly provedeny pod smluvním číslem 500-2010-NW005C s názvem End Stage Renal Disease Network Organization for the District of Columbia, Maryland, Virginia and West Virginia a sponzorovány Centers for Medicare & Medicaid Services, Department of Health and Human Services. Obsah této publikace neodráží nutně názory nebo zásady Department of Health and Human Services; zmínění obchodních názvů, komerčních produktů nebo organizací rovněž neznamená schválení Vládou USA. Autoři přebírají plnou odpovědnost za přesnost a úplnost uvedených údajů. Tato práce je přímým výsledkem programu Healthcare Quality Improvement Program založeného Centers for Medicare & Medicaid Services, který podnítl identifikaci projektů ke zvýšení kvality odvozených z analýzy způsobů péče, takže tato práce nevyžadovala žádné speciální dotace tímto smluvním partnerem. Autoři vítají návrhy a příspěvky týkající se zkušeností s otázkami uvedenými v této práci.

Střet zájmů

Autoři neuvedli žádný střet zájmů.

ODKAZY A DOPORUČENÁ LITERATURA

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Levin NG, Ravid RA. The Medicare end-stage renal disease program: a report from the Institute of Medicine. *N Engl J Med* 1991; 324:1143–1148.
2. Jencks SF, Wilensky GR. The health-care quality improvement initiative: a new approach to quality assurance in medicare. *J Am Med Assoc* 1992; 268:900–903.
3. Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE, Ashby VB, et al. Improvements in dialysis patient mortality are associated with improvements in urea reduction ratio and hematocrit, 1999–2002. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:127–135.
4. Slinin Y, Guo HF, Gilbertson DT, et al. Meeting KDOQI guideline goals at hemodialysis initiation and survival during the first year. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1574–1581.
- Studie použila databázi USRDS k prokázání skutečnosti, že lepší dodržování cílů uvedených v doporučených postupech KDOQI pro použití cévních přístupů a koncentrace hemoglobinu a albuminu je spojeno s podstatným a statisticky významným snížením mortality v prvním roce. Autoři našli stupňovitý vztah mezi zlepšujícím se dodržováním doporučení a nižší mortalitou. Tyto výsledky převyšují podobné analýzy u prevalentních pacientů, poukazují na důležitost kvality péče jako modifikovatelného rizikového faktoru pro nepříznivé výsledné ukazatele u populace s ESRD a dále podporují rozvoj agregovaných skórovacích systémů pro kvalitu péče, použitelných v budoucnosti sledovacími systémy.
5. Wikstrom B, Jacobson SH, Bragg-Gresham J, et al. Dialysis outcomes and practice patterns study estimate of patient life-years attributable to modifiable hemodialysis practices in Sweden. *Scand J Urol Nephrol* 2010; 44:113–120.
- Studie použila výsledky kohortové studie Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS II, 2002–2004) k určení počtu let života získaných dodržováním modifikovatelných způsobů léčby (dávka dialýzy, anémie, sérová koncentrace fosforu, vápníku a albuminu a použití katétru pro cévní přístup). K největšímu prodloužení předpokládaného dožití pacientů by vedlo zvýšení koncentrace albuminu nad 35 g/l (441 let života) a snížení používání katétru na středisku pod 10 % (409 let života). Jak autoři poznamenali, počet získaných let života může sloužit jako motivace ke zkvalitnění péče o pacienty pomocí dodržování doporučení a bylo by nanejvýš zajímavé zopakovat uplatnění této metody s použitím údajů z USA.
6. Plantinga LC, Fink NE, Jaar BG, et al. Attainment of clinical performance targets and improvement in clinical outcomes and resource use in hemodialysis care: a prospective cohort study. *BMC Health Serv Res* 2007; 7:5.
7. U S Renal Data System. USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD; 2009; 13:324–332.
8. Patel PR, Kallen AJ, Arduino MJ. Epidemiology, surveillance, and prevention of bloodstream infections in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:566–577.
9. Akoh JA. Vascular access infections: epidemiology, diagnosis, and management. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13:324–332.
10. Grams ME, Plantinga LC, Hedgeman E, et al. Validation of CKD and related conditions in existing data sets: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2011; 57:44–54.
11. McClellan W. Processes of care and reduced mortality among hemodialysis patients in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1905–1907.
12. Powe NR, Plantinga L, Saran R. Public health surveillance of CKD: principles, steps, and challenges. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:S37–S45.
13. Allon M. Fistula First: recent progress and ongoing challenges. *Am J Kidney Dis* 2011; 57:3–6.
14. Goodkin DA, Pisoni RL, Locatelli F, et al. Hemodialysis vascular access training and practices are key to improved access outcomes. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:1032–1042.
15. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy and vascular access. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48(suppl. 1):S1–S322.
16. van der Veer SJK, Jager KJ, Nache AM, et al. Translating knowledge on best practice into improving quality of RRT care: a systematic review of implementation strategies. *Kidney Int* 2011; 80:1021–1134.
17. Massoud MR, Nielsen GA, Nolan K, et al. A framework for spread: from local improvements to system-wide change. IHI Innovation Series White Paper. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement; 2006.
18. Nolan K, Schall MW, Erb F, Nolan T. Using a framework for spread: the case of patient access in the Veterans Health Administration. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2005; 31:339–347.
19. Sugarman JR, Frederick PR, Frankenfield DL, et al. Developing clinical performance measures based on the dialysis outcomes quality initiative clinical practice guidelines: process, outcomes, and implications. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:806–812.
20. Finelli L, Miller JT, Tokars JL, et al. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial* 2005; 18:52–61.
21. Lynch JR, Wasse H, Armistead NC, McClellan WM. Achieving the goal of the Fistula First Breakthrough Initiative for prevalent maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011; 57:78–89.
- Zpráva o nedávných výsledcích iniciativy FFBI. Další dokumenty vypovídají o zlepšeních spojených s uplatněním FFBI.
22. Foley RN, Chen SC, Collins AJ. Hemodialysis access at initiation in the United States, 2005–2007: still ‘catheter first’. *Hemodial Int* 2009; 13:533–542.
23. Sales CM, Schmidt RJ. Fistula First clarifies its message. *J Vasc Surg* 2010; 52:1699–e1.
- Práce Foleye a spol. [22] a Salese a spol. [23] nabízejí další perspektivy v pokračující diskusi o úloze arteriovenózních štěpů v řízení používání hemodialyzačních arteriovenózních přístupů. Jde o rozsáhlou publikaci pojednávající o důležitém nevyřešeném problému, který dosud není podložen přesvědčivými důkazy.
24. McClellan WM, Wasse H, McClellan AC, et al. Geographic concentration of poverty and arteriovenous fistula use among ESRD patients. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1776–1782.
25. Bond TC, Patel PR, Krisher J, et al. Improving immunization rates among ESRD clinics: a group-randomized evaluation of a quality improvement intervention. *Am J Epidemiol* 2009; 169:S82–S182.
26. McClellan WM, Hodgins E, Pastan S, et al. A randomized evaluation of two healthcare quality improvement program (HCQIP) interventions to improve the adequacy of hemodialysis care of ESRD patients: feedback alone versus intensive intervention. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:754–760.
27. Sehgal AR, Leon JB, Siminoff LA, et al. Improving the quality of hemodialysis treatment: a community-based randomized controlled trial to overcome patient-specific barriers. *JAMA* 2002; 287:1961–1967.
28. Lacson E, Wang WL, Lazarus JM, Hakim RM. Hemodialysis facility-based quality-of-care indicators and facility-specific patient outcomes. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:490–497.
29. Lacson E, Wang WL, Lazarus JM, Hakim RM. Change in vascular access and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:912–921.
30. Lacson E, Wang WL, Lazarus JM, Hakim RM. Change in vascular access and hospitalization risk in long-term hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1996–2003.
- Důležitá série studií ilustruje použití systémově specifických sledovacích údajů k provedení a posouzení dopadu intervencí zaměřených na zvýšení kvality.
31. Allon M, Lok CE. Dialysis fistula or graft: the role for randomized clinical trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:2348–2354.
32. Lok CE, Allon M, Moist L, et al. Risk equation determining unsuccessful cannulation events and failure to maturation in arteriovenous fistulas (REDUCE FTM I). *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:3204–3212.
33. Jennings WC, Landis L, Taubman KE, Parker DE. Creating functional autogenous vascular access in older patients. *J Vasc Surg* 2011; 53:713–719.

Účel přehledu

I přes velké množství antihypertenziv zůstává rezistentní hypertenze hlavním klinickým problémem. Nedávno dosažený technologický pokrok představuje intervenční léčbu rezistentní hypertenze jako jedno z nejžhavějších témat v hypertenziologii. Cílem tohoto přehledového článku je vysvětlit patofyziologické základy a mechanismy zprostředkující pokles krevního tlaku po denervaci renálního sympatiku, analyzovat nedávno publikované výsledky tohoto fascinujícího léčebného postupu a kriticky zhodnotit směr budoucího výzkumu.

Nové poznatky

Katétrová ablační denervace renálního sympatiku byla zpočátku zkoumána u 45 pacientů s rezistentní hypertenzí ve studii zaměřené na průkaz účinnosti tohoto konceptu. Po šesti měsících bylo dosaženo impozantního poklesu krevního tlaku o 30/15 mm Hg bez závažných komplikací. Druhá, kontrolovaná randomizovaná (nikoli zaslepená) studie tyto výsledky potvrdila a ověřila účinnost a bezpečnost uvedeného postupu. Nedávno byly publikovány dvouleté údaje, které prokázaly trvání poklesu tlaku i po dvou letech.

Souhrn

Dosud zveřejněné údaje naznačují, že ablační denervace renálního sympatiku je poměrně snadno proveditelným, účinným a dobře snášeným intervenčním postupem léčby rezistentní hypertenze. Průlomové studie denervace renálního sympatiku u farmakologicky rezistentní hypertenze připravily cestu výzkumu dalších chorobných stavů, u kterých hyperaktivita sympatiku zřejmě hraje klíčovou úlohu. Počáteční vlna nadšení však musí být následována přísným zkoumáním možností, omezení, indikací a kontraindikací tohoto postupu.

Klíčová slova

denervace renálního sympatiku, léčba hypertenze, rezistentní hypertenze, sympatický nervový systém

ÚVOD

Přes široké armamentarium více než 100 účinných antihypertenzivních léčiv je velkým zklamáním nízká míra dobré kontroly krevního tlaku (TK) v celosvětovém měřítku. Příčiny selhání dobré kompenzace TK lze hledat v několika faktorech, které zahrnují nevhodné měření TK, netečnost lékaře, špatnou adherenci k léčbě, neúčinné kombinace či neadekvátní dávky antihypertenziv, zvýšený příjem soli, užívání léčiv, o kterých je dobře známo, že jsou schopné navodit či zhoršit hypertenzi, a konečně i přítomnost sekundárních forem hypertenze [1,2]. Nicméně i když se nám podaří ovlivnit výše uvedené přispívající činitele, TK zůstává u části hypertoniků rezistentní i vůči vhodně zvoleným multikombinacím. Rezistentní hypertenze je definována jako nekontrolovaná hypertenze přítomná i přes podávání minimálně trojkombinace antihypertenziv zahrnujících diuretikum [3]. Prevalence rezistentní hypertenze podle různých studií kolísá od 5 % do 50 %, nicméně riziko rezistentní hypertenze a přínos dosažení dobré kontroly TK u těchto pacientů nebyly dosud dostatečně zkoumány [4]. Nedávno publikované epidemiologické údaje z průzkumu NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) ukáza-

la 8,9% prevalenci rezistentní hypertenze (12,8 % léčených pacientů) [5[•]] a obdobná čísla jsou hlášena i ze Španělska [6[•]]. Vzhledem k celosvětově obrovskému počtu hypertoniků (více než 1 miliarda pacientů) dosahují značného klinického významu i procentuálně poměrně malé podskupiny pacientů s rezistentní hypertenzí.

PATOFYZIOLOGICKÉ ASPEKTY

Úloha eferentního a aferentního renálního sympatiku v patogenezi a udržování hypertenze a dalších chorobných stavů

^a Veterans Affairs Medical Center – George Washington University
^a ^b Veterans Affairs Medical Center – Georgetown University, Washington, District of Columbia, USA

Adresa pro korespondenci: Michael Doumas, PhD, VAMC 50 Irving Street NW, Washington, DC 20422, USA

E-mail: michalisdoumas@yahoo.co.uk

Renal sympathetic denervation in hypertension

Curr Opin Nephrol Hypertens 2011; 20:647–653

© 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

i účinek denervace renálního sympatiku byly nedávno shrnuty v přehledových článcích Geralda DiBony a Vita Campeseho – dvou průkopníků v této oblasti [7^{••}, 8^{••}].

Souhrnně vyjádřeno, aktivace renální eferentace vyvolává tři druhy účinků na renální funkci: zvyšuje sekreci reninu prostřednictvím adrenoreceptorů β_1 , zvyšuje reabsorpci vody a sodíku prostřednictvím adrenoreceptorů α_{1B} a navozuje renální vazokonstrikci s poklesem průtoku krve ledvinami a poklesem glomerulární filtrace prostřednictvím adrenoreceptorů α_{1A} [7^{••}]. Tyto účinky jsou závislé na míře hyperaktivity sympatiku, dochází k nim postupně a předpokládá se, že hrají významnou úlohu u stavů s retencí sodíku, jako například u městnaného srdečního selhání a hypertenze. Renální aferentní vlákna pravděpodobně přispívají k homeostáze TK prostřednictvím aktivace sympatiku. Aferentní signály z ledvin jsou integrovány v centrálním nervovém systému, výsledkem čehož jsou zvýšené výboje nervů sympatiku. Tyto sympatoexcitační účinky byly pozorovány u několika experimentálních modelů v odpovědi na poškození ledvin [8^{••}].

Denervace renálního sympatiku představuje inovativní zvrat starého konceptu: selektivní renální denervace přichází místo radikální splanchnikektomie, která byla velmi populární ve 40.–50. letech 20. století v léčbě maligní hypertenze [9]. Excesivní sympatektomie byla doprovázena impozantním poklesem TK a významným zlepšením přežití. Nicméně nežádoucí účinky radikální sympatektomie společně s příchodem medikamentózní léčby zavedly tuto metodu do propadliště dějin. Koncept byl posléze oživen po zavedení nové fascinující techniky umožňující selektivní renální denervaci prostřednictvím katéetrové ablace.

POPIS METODY

Katéetrová ablace renálního sympatiku je rychlá, minimálně invazivní metoda, vyžadující invazivní přístup k renální tepně, kterého je obvykle dosaženo perkutánně přes femorální tepnu. Poté se vodič zavede do ústí renální tepny a po něm se zavede speciálně upravený katétr (Simplicity[®], Ardian, Palo Alto, Kalifornie, USA). Konec katétru se umístí do distální části jedné renální tepny a nízkovoltážní (pod 8 wattů) radiofrekvenční energie se nechá prostřednictvím elektrody působit na endotel po dobu dvou minut. Radiofrekvenční energie vede k transmurální lézi a k poškození vláken sympatiku v adventicii tepenné stěny. Katétr se pak odstraní a radiofrekvenční energie se aplikuje 4–5krát podélně a po obvodu tepny. Poté se obdobný postup provede v kontralaterální tepně. Výkon trvá kolem 40 minut, je minimálně invazivní a bez závažných komplikací, o nichž je pojednáno níže.

V současné době se zkoumá jiný typ katétru používaný pro chemickou sympatektomii, u něhož se využívá lokální infuze guanethidinu prostřednictvím mikrojhly.

MECHANISMY ZPROSTŘEDKUJÍCÍ POKLES KREVNIHO TLAKU

Renální denervace oslabuje lokální a systémovou aktivitu sympatiku. Nedávno publikovaná kazuistika pacienta s dlouhodobou rezistentní hypertenzí osvětluje naše chápání mechanismů odpovědných za pokles TK po renální denervaci

KLÍČOVÉ BODY

- Výsledky denervace renálního sympatiku v dosažení poklesu krevního tlaku u pacientů s rezistentní hypertenzí jsou impozantní.
- Snížení krevního tlaku přetrvává i po dvou letech.
- Oslabení systémové hyperaktivity sympatiku může působit příznivě při postižení cílových orgánů a u dalších chorobných stavů.
- Nežádoucí účinky se vyskytují vzácně a nejsou závažné; je ovšem třeba získat další zkušenosti.
- S napětím se očekávají dlouhodobé výsledky denervace renálního sympatiku.

[10]. Pozorované zvýšené bazální renální uvolnění noradrenalinu odhalilo zvýšenou aktivitu eferentního renálního sympatiku. Renální denervace významně snižuje nejen renální (o 50–75 %), ale i celotělové (o 42 %) uvolňování noradrenalinu, což naznačuje, že po aplikaci radiofrekvenční ablace dochází k aferentní denervaci společně s eferentní denervací. Oslabení systémové hyperaktivity sympatiku bylo dále ověřeno dalším přímým parametrem – aktivitou svalového sympatiku, která poklesla k normálu během jednoho měsíce a přetrvávala v normálním rozmezí během celé roční doby sledování. Renální denervace vedla kromě příznivých účinků na hyperaktivitu sympatiku také k významnému vzestupu renálního plazmatického průtoku, což ověřilo experimentální údaje týkající se účinků renálního sympatiku na renální hemodynamiku.

V nedávno publikované kazuistice dvou žen se syndromem polycystických ovaríí snížila renální denervace významně hyperaktivitu sympatiku hodnocenou pomocí postgangliové aktivity eferentního svalového sympatiku (o 17–33 %) a celotělového uvolňování noradrenalinu (o 28 %) za 12 týdnů po provedení výkonu [11^{••}].

Ačkoli u jednoho pacienta bylo pozorováno 50% snížení aktivity reninu [10], je třeba pokračovat ve výzkumu účinků renální denervace na systém renin–angiotensin–aldosteron (RAAS). Skutečně v nedávno zveřejněné studii s 11 nizozemskými pacienty s rezistentní hypertenzí, kteří podléhali renální denervaci, zůstala plazmatická aktivita reninu po dobu jednoho měsíce nezměněna, zatímco sérové koncentrace aldosteronu významně poklesly (z 391 pmol/l na 250 pmol/l) [12]. Vzhledem k těsnému vztahu mezi sympatickým nervovým systémem a RAAS lze po renální denervaci očekávat supresi RAAS.

K určení relativního podílu aferentní a/nebo eferentní denervace na poklesu TK a k ozřejmění účinků renální denervace na kontraregulační mechanismy podílející se na udržování TK je třeba dalšího extenzivního výzkumu k objasnění mechanismů poklesu TK po denervaci sympatiku.

HUMÁNNÍ KLINICKÉ STUDIE

Účinnost a bezpečnost denervace renálního sympatiku byla hodnocena v průlomové studii zaměřené na průkaz účinnosti tohoto principu, která byla zveřejněna v roce 2009 [13]. Studie byla provedena u 50 pacientů s rezistentní hypertenzí [systolický krevní tlak (STK) > 160 mm Hg i přes trojkombinaci

antihypertenziv zahrnující diuretikum]. Pět pacientů nebylo možné zařadit do skupiny s intervencí a bylo použito jako kontrolní osoby, zatímco u ostatních 45 pacientů byla provedena katérová renální denervace. Aplikace metody vedla k mohutnému poklesu TK, což bylo zjevné již od prvního měsíce po výkonu, a po 12 měsících bylo dosaženo poklesu o 27/17 mm Hg. Pokles průměrného STK byl významně menší (11 mm Hg), byl-li TK hodnocen pomocí ambulantního monitorování. Účinnost ablační denervace renálního sympatiku byla ověřena hodnocením renálního uvolňování noradrenalinu, které pokleslo v podskupině 10 pacientů téměř na polovinu. V doprovodném komentáři bylo vyjádřeno nadšení ohledně tohoto inovativního přístupu v léčbě rezistentní hypertenze, i když byly zdůrazněny některé nedostatky této studie [14], zvláště chybění pečlivého vyloučení pacientů s hypertenzí bílého pláště a se sekundární hypertenzí a nejvíce nutnost kontrolní skupiny v řádně randomizované studii.

Po impozantních výsledcích nekontrolované studie proveditelnosti byla uskutečněna randomizovaná kontrolovaná studie, zveřejněná loni [15^{••}], jež zahrnovala 106 pacientů s rezistentní hypertenzí, kteří byli náhodně rozděleni do skupiny s renální denervací při pokračování předchozí léčby (52 pacientů) a do skupiny, v níž se pokračovalo v předchozí léčbě bez renální denervace (54 pacientů). U pacientů po renální denervaci bylo za šest měsíců dosaženo významného poklesu TK měřeného v ordinaci o 32/12 mm Hg (obr. 1), zatímco v kontrolní skupině k významnému poklesu TK nedošlo (1 mm Hg). Doma měřený TK poklesl za šest měsíců ve skupině po denervaci o 20/12 mm Hg a TK měřený ambulantním monitorováním poklesl o 11/7 mm Hg; v kontrolní skupině zůstal TK beze změn. Tento významný rozdíl v poklesu TK měřeného ambulantním monitorováním

oproti měření v ordinaci vyvolal pochybnosti [16]; rozdíl lze přičíst malému počtu případů ambulantně hodnoceného TK (pouze u 20 pacientů) a také dobře známému menšímu poklesu TK měřeného ambulantním monitorováním v porovnání s TK měřeným v ordinaci [17]. Dalším znepokojujícím, ačkoli ne neočekávaným nálezem je nedostatečná odpověď na renální denervaci u malé podskupiny pacientů. Šlo buď o neúplnou denervaci renálního sympatiku z důvodu technických problémů, nebo o skutečnost, že denervace renálního sympatiku není u některých pacientů s rezistentní hypertenzí dostatečně účinná. Doufáme, že v dalších studiích se podaří rozpoznat prediktory odpovědi na renální denervaci a že dojde k takovému zdokonalení techniky, aby bylo dosaženo úplné či téměř úplné denervace renálního sympatiku u všech osob podstupujících tento výkon. Významné nedostatky studie zahrnují nepřítomnost stínového výkonu (sham-operation) v kontrolní skupině, nedostatečné vyloučení hypertenze bílého pláště či sekundární hypertenze a poměrně krátkou dobu sledování (šest měsíců), což neposkytuje dostatečné ujištění o dlouhodobé účinnosti denervace renálního sympatiku [18].

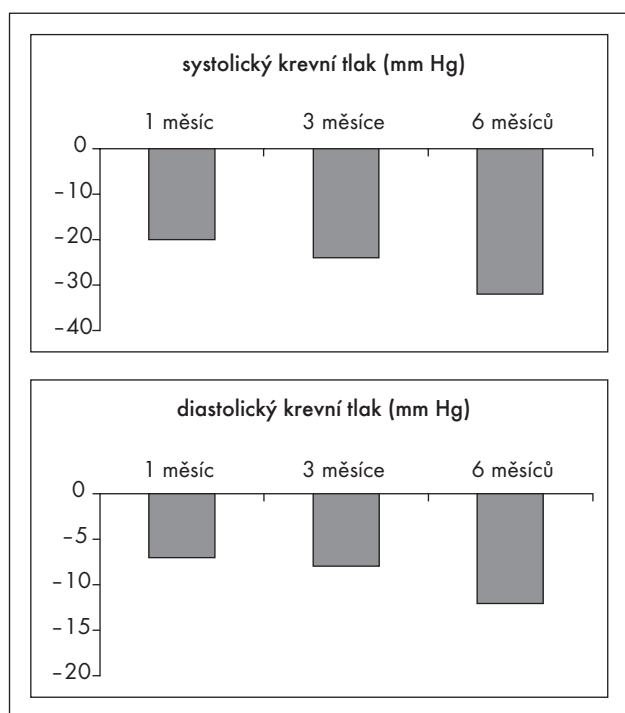
Katétr je povolen pro klinické použití v Evropě a renální denervace byla dosud provedena přibližně u 1 000 pacientů, zvláště v Německu a ve střední Evropě. Účinnost a bezpečnost renální denervace v klinické praxi má zásadní význam a vyžaduje bedlivé sledování.

DLOUHODOBÝ POKLES KREVNIHO TLAKU

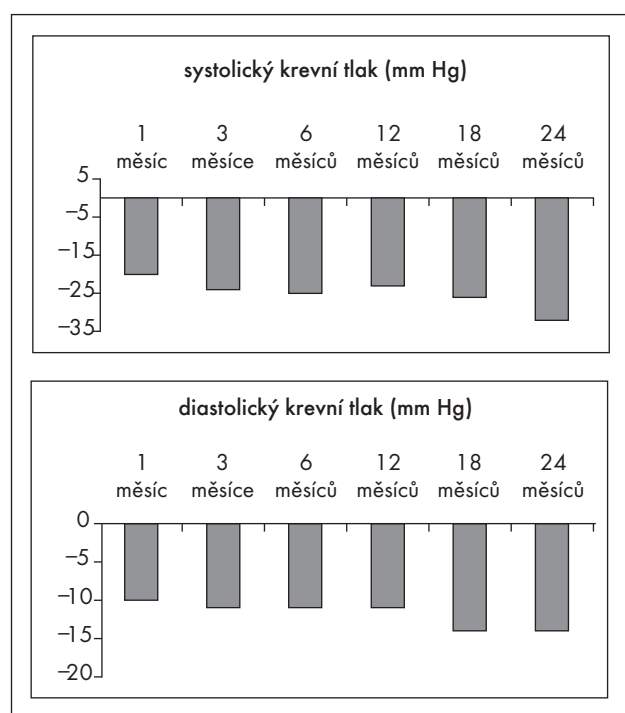
Stejní autoři nedávno zveřejnili dvouleté údaje poklesu TK po denervaci sympatiku, přičemž využili údaje z předchozí klinické studie [19^{••}]. Sledovali 153 pacientů s rezistentní hypertenzí z 19 center v Austrálii, Evropě a USA se zevšeobecněním pro celou západní civilizaci. Za poznámku nicméně stojí, že pouze 5 % pacientů nebylo bělošské rasy, což dále zdůrazňuje potřebu studií u různých etnických populací. Souběžná onemocnění zahrnovala ischemickou chorobu srdeční (22 %), diabetes mellitus (31 %) a hyperlipidémii (68 %), což zaručuje, že zkoumaná populace odpovídá každodenní klinické praxi.

Katérová denervace renálního sympatiku vedla k velmi významnému poklesu TK, který trval po celou dvouletou dobu sledování (obr. 2), přičemž u systolického TK bylo dosaženo poklesu o 32 mm Hg a u diastolického TK o 14 mm Hg. Pokles TK zůstal nezměněn dokonce i v případě, že nebylo povoleno navýšení medikace, či v případě, že analýza byla omezena pouze na 18 pacientů, kteří dokončili dvouleté sledování.

Dlouhodobé přetrvávání poklesu TK po renální denervaci vedlo ke vzniku několika hypotéz: k reinervaci buď po dobu dvou let nedochází, nebo k ní dochází, ale zůstává nefunkční; cévní remodelace vyvolaná denervací snižuje systémovou cévní rezistenci a udržuje pokles TK; hemodynamické změny vyvolané renální denervací zprostředkovávají dlouhodobé snížení TK; centrální baroreflex je resetován na nižší hodnoty TK; aferentní vlákna neregenerují, vliv centrálního nervového systému na periferní rezistenci je oslaben a vazodilatační mechanismy jsou posíleny; vazokonstrikční kontraregulační mechanismy jsou naproti tomu potlačeny či oslabeny; k trvalému poklesu TK přispívají další neznámé či dosud nedostatečně prozkoumané mechanismy. Je zřej-



OBRÁZEK 1. Průměrný pokles systolického a diastolického krevního tlaku po denervaci renálního sympatiku ve studii Simplicity-2. Upraveno se svolením podle [15^{••}].



OBRÁZEK 2. Průměrný pokles systolického a diastolického krevního tlaku za dva roky po denervaci renálního sympatiku. Upraveno se svolením podle [19^{••}].

mé, že k objasnění mechanismů navození a udržování poklesu TK vyvolaného renální denervací je zapotřebí mnoha dalších výzkumů.

VLIV NA FUNKCI LEDVIN

V krátkodobých klinických studiích [13,15^{••}] nebyly pozorovány žádné významné změny renální funkce po renální denervaci. Renální funkce byla hodnocena pomocí několika parametrů zahrnujících sérovou koncentraci kreatininu a cystatinu C, vypočítanou glomerulární filtraci (estimated glomerular filtration rate, eGFR) či poměr albumin/kreatinin v moči. Nedávno byly popsány změny eGFR po dvou letech po renální denervaci [19^{••}]. U žádného pacienta nebyly zaznamenány standardní parametry zhoršení renální funkce (zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, 4. stadium chronického onemocnění ledvin či progresse do dialýzy). U 64 pacientů, jejichž údaje byly k dispozici po 12 měsících, zůstaly hodnoty eGFR během prvního roku sledování stabilní, s průměrným poklesem o 2,9 ml/min/1,73 m² (95% interval spolehlivosti: -6,2 až +0,3). Nicméně u 10 pacientů, kteří dokončili dvouleté sledování, byl zaznamenán znepokojivý pokles eGFR o 16 ml/min/1,73 m². Toto výrazné zhoršení renální funkce bylo přičítáno zvláště přidání spironolactonu u pěti pacientů. U zbývajících pěti pacientů činil pokles eGFR 7,8 ml/min/1,73 m², obdobný očekávanému poklesu za stejné období u pacientů s hypertenzí. Nicméně tyto nálezy indikují pečlivé sledování renální funkce po renální denervaci v budoucích studiích a vyvolávají pochybnosti o vhodnosti přidání spironolactonu u pacientů po denervaci či naopak o provádění renální denervace u pacientů již léčených spironolactonem.

Fascinujícím pozorováním je, že u ženy se syndromem polycystických ovarií došlo po třech měsících po renální denervaci k poklesu glomerulární hyperfiltrace [11^{••}]. Vzhledem k tomu, že glomerulární hyperfiltrace je počátečním nálezem u diabetické nefropatie, bylo by velmi zajímavé vyhodnotit, zda je renální denervace schopná normalizovat glomerulární hyperfiltraci a uplatnit renoprotektivní účinky u diabetiků.

GLUKÓZOVÁ HOMEOSTÁZA

Hyperaktivita sympatiku přispívá prostřednictvím hemodynamických mechanismů k inzulinové rezistenci, neboť zvýšené uvolňování noradrenalinu snižuje krevní průtok a vychytávání glukózy a noradrenalin vykazuje přímé nepříznivé účinky na svalové buňky [20]. Denervace renálního sympatiku má patrně příznivé účinky na metabolismus glukózy. V nedávno publikované studii s 50 pacienty s rezistentní hypertenzí [21^{••}] byl metabolismus glukózy hodnocen pomocí parametru glykémie a inzulinémie nalačno a koncentrace C-peptidu, orálního glukózového tolerančního testu (oGTT) a indexů inzulinové rezistence HOMA (Homeostasis Model Assessment) a QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index). U 37 pacientů byla provedena denervace renálního sympatiku, zatímco zbývajících 13 pacientů sloužilo jako kontrolní osoby. Metabolismus glukózy byl hodnocen na začátku a po třech měsících. Bylo zjištěno, že denervace renálního sympatiku významně snižuje hodnotu glykémie nalačno (o 9,4 mg/dl, tj. 0,5 mmol/l), inzulinémie nalačno (o 11,6 μUI/ml), C-peptidu (o 2,3 ng/ml) a indexu HOMA (o 3,7). Příznivé účinky byly pozorovány také u glykémie ve druhé hodině oGTT. Za zmínku stojí, že příznivé účinky renální denervace na metabolismus glukózy se objevily dokonce i v podskupině 13 pacientů s jasným diabetem, což vyvolalo hypotézu, že renální denervace může u diabetiků zlepšit glykemickou kontrolu. Tato hypotéza ovšem vyžaduje další přezkoumání.

Je třeba poznamenat, že ačkoli jsou indexy HOMA a QUICKI široce používanými parametry inzulinové rezistence vykazujícími dobrou korelaci s hyperinzulinemickým euglykemickým clampem (HEC), představuje HEC zlatý standard hodnocení inzulinové rezistence. Jsme proto přesvědčeni, že k ověření příznivých účinků renální denervace na inzulinovou rezistenci je třeba provést studie s využitím HEC. Kazuistika dvou žen se syndromem polycystických ovarií, které prodělaly denervaci renálního sympatiku, ukázala významné zlepšení inzulinové senzitivity (hodnoceno pomocí HEC) za tři měsíce po výkonu o 20,9 %, resp. 14,4 % [11^{••}]. To představuje významný aspekt, neboť hypertenze a diabetes se často vyskytují společně a inzulinová rezistence je přítomná téměř u poloviny pacientů s hypertenzí. Příznivé účinky renální denervace na metabolismus glukózy představují značný bonus tohoto nového intervenčního přístupu v léčbě hypertenze.

ÚČINKY U JINÝCH CHOROBNÝCH STAVŮ

Běžnou endokrinopatií u žen reprodukčního věku je syndrom polycystických ovarií (polycystic ovary syndrome, PCOS), charakterizovaný hypertenzí, obezitou, inzulinovou rezistencí a abnormalitami menstruačního cyklu. PCOS byl v poslední době asociován s hyperaktivitou sympatického

nervového systému; závažnost syndromu koreluje se stupněm hyperaktivity sympatiku [22]. Nedávno publikovaná kauzistika dvou žen s PCOS odhaluje účinky renální denervace [11••]. Denervace renálního sympatiku u ženy s třiletou anamnézou amenorey oslabil celkovou aktivitu sympatiku, snížila TK, zlepšila inzulinovou senzitivitu a vedla dokonce k obnovení menstruačního cyklu. Tyto nálezy jsou velmi zajímavé a zaslouží si podrobné zkoumání v dalších studiích.

Denervace renálního sympatiku může být potenciálně přínosnou u několika dalších chorobných stavů charakterizovaných hyperaktivitou sympatiku.

Možné příznivé účinky renální denervace zahrnují:

- zlepšení kontroly TK a výsledných kardiovaskulárních ukazatelů u městnavého srdečního selhání;
- regresi hypertrofie levé srdeční komory;
- lepší kontrolu srdeční frekvence či prevenci vzniku fibrilace síní;
- kontrolu arytmií zprostředkovaných sympatikem;
- lepší kontrolu anginy pectoris;
- zmírnění zhoršení renální funkce;
- snížení albuminurie;
- zlepšení inzulinové rezistence;
- snížení četnosti kardiovaskulárních příhod u terminálního selhání ledvin;
- zlepšení výsledných renálních a kardiovaskulárních ukazatelů u chronického onemocnění ledvin mírného stupně;
- lepší kontrolu TK u chronického onemocnění ledvin mírného stupně i u terminálního selhání ledvin;
- lepší kontrolu TK u hypertenze spojené s obezitou;
- lepší kontrolu TK u syndromu obstrukční spánkové apnoe.

KRÁTKODOBÁ A DLOUHODOBÁ BEZPEČNOST

Zdá se, že katéetrová renální denervace je dobře snášena. Dosud zveřejněné výsledky naznačují, že nežádoucí účinky jsou vzácné a nejsou závažné. V rozsáhlejší práci bylo referováno o 153 pacientech, kteří prodělali renální denervaci, přičemž komplikace se vyskytly pouze u čtyř z nich (3 %) [19••]: u tří pacientů došlo v místě vpichu do femorální tepny k rozvoji pseudoaneuryzmatu – hematomu – během katetrizace a u jednoho pacienta došlo k disekci renální tepny ještě před radiofrekvenční ablací, která byla zvládnuta zastentováním renální tepny. Všechny komplikace se obešly bez dlouhodobých následků.

Během výkonu a po něm se vzhledem k destrukci aferentních senzorických vláken běžně vyskytuje bolestivost, k jejímuž zmírnění se podávají anxiolytika a intravenózní opiáty. Čtyři pacienti popisovali přechodnou, občasnou či trvalou bolest v boku, která byla úspěšně zvládnuta pomocí analgetik či nesteroidních antirevmatik. U jednoho pacienta byla nutná prodloužená hospitalizace kvůli paresteziím.

V jedné klinické studii se vyskytlo sedm případů přechodné bradykardie během výkonu [15••], vyžadující podání atropinu, ovšem bez dlouhodobých následků. U pacientů po denervaci bylo hlášeno pět závažných nežádoucích příhod, zatímco u kontrolních osob byly hlášeny tři příhody; tyto příhody zahrnovaly anginu pectoris, transitorní ischemickou ataku, hypotenzi a hypertenzní epizody, nauzeu a otoky. Je třeba poznamenat, že pacienti zařazení do skupiny s renální denervací měli více komorbidit než kontrolní osoby (ischemická choroba srdeční: 19 % oproti 7 %; diabe-

tes mellitus: 40 % oproti 28 %). Případy rezistentní hypertenze s těmito komorbiditami představují vysoké riziko a je u nich třeba očekávat výskyt závažných kardiovaskulárních příhod. Proto je velmi zapotřebí uskutečnit randomizované kontrolované studie k vyhodnocení vlivu renální denervace na výsledné kardiovaskulární ukazatele.

Hlavní námitka vůči renální denervaci spočívá v tom, zda může ablace renální tepny způsobit tvorbu trombu nebo anatomických změn vedoucích ke stenóze tepny. Endovaskulární ablace vyvolává poškození endotelu a představuje substrát pro vytvoření akutního trombu a aterosklerotického plátu v dlouhodobém horizontu. Ačkoli jde o teoretickou námitku, výsledky studií na zvířatech ukazují, že trombus se tvoří velmi vzácně a že během čtyř týdnů po ablaci dochází k obnovení endotelu, čímž se minimalizuje riziko pozdní trombózy či tvorby aterosklerotického plátu.

BUDOUCÍ VÝZKUM

Významnou oblastí výzkumného zájmu je úloha renální denervace u mírnějších forem hypertenze [23]. Ačkoli je tato metoda velmi ctizádnostivá, pokud se ukáže jako účinná a dlouhodobě dobře snášená, bude poprvé představovat jednorázovou a trvalou „léčbu“ vysokého TK místo současné celoživotní farmakoterapie. Možnost, že renální denervace se ukáže být „antibiotikem“ v léčbě hypertenze, otevírá nové cesty, nicméně dříve než dojdeme k jednoznačným závěrům, je na místě opatrný skepticismus.

Dříve než se dočkáme širokého použití renální denervace v klinické praxi, je podle našeho názoru třeba provést několik pečlivě navržených randomizovaných studií.

Zde uvádíme návrhy dalšího klinického výzkumu v oblasti denervace renálního sympatiku:

- studie porovnávající denervaci se spironolactonem u pacientů s rezistentní hypertenzí s poklesem TK jako primárním cílovým parametrem ke stanovení eventuální nadřazenosti renální denervace nad farmakoterapií;
- studie porovnávající renální denervaci s maximalizovanou farmakoterapií u pacientů s rezistentní hypertenzí hodnotící výsledné kardiovaskulární ukazatele; vzhledem k nejisté úloze renální angioplastiky u renovaskulární hypertenze se zdá být rozumné zjistit tvrdé cílové parametry, než necháme počáteční nadšení proniknout do klinické praxe;
- studie u „respondérů“ na renální denervaci porovnávající postupné snižování souběžné antihypertenzní medicíny oproti pokračování ve stávající léčbě, přičemž primárním cílovým parametrem bude TK a sekundárními cílovými parametry budou poškození cílových orgánů a kardiovaskulární příhody;
- studie zaměřená na odhalení, zda jsou všechny kategorie antihypertenziv srovnatelně účinné u pacientů po denervaci, či zda existují preferované nebo kontraindikované kombinace; teoretický základ pro tuto studii představují výše uvedené účinky na renální funkci v případě, že byl pacientům po denervaci přidán spironolacton;
- studie u dalších stavů, u kterých je známá klíčová úloha hyperaktivity sympatiku, například u terminálního selhání ledvin, chronického onemocnění ledvin, syndromu obstrukční spánkové apnoe, městnavého srdečního

selhání, život ohrožující arytmie zprostředkované sympatikem, cirhózy apod.;

- pilotní studie u pacientů s mírnou hypertenzí bez poškození cílových orgánů k vyhodnocení možnosti trvalé léčby hypertenze.

ZÁVĚR

Selektivní denervace renálního sympatiku je lákavým terapeutickým postupem a poskytuje nový významný nástroj k dalšímu výzkumu patogeneze hypertenze a obousměrného vztahu mezi ledvinami a sympatickým nervovým systémem. Renální denervace je patrně účinná u pacientů s rezistentní hypertenzí a je jimi dobře snášena. Dříve než bude tato nová metoda přijata k použití v každodenní klinické praxi, je třeba ještě zodpovědět několik otázek.

Praktikující lékař může shledat předkládané údaje jako příliš předběžné na to, aby bylo možno dospět k definitivním závěrům. Ačkoli tento názor sdílíme, věříme, že dostupné údaje umožňují střízlivý a zdrženlivý optimismus a zaslouží si další výzkum v oblasti rezistentní hypertenze i dalších stavů charakterizovaných hyperaktivitou sympatiku.

Prohlášení

Autoři prohlašují, že v souvislosti se zpracováním tohoto přehledového článku neobdrželi finanční podporu.

Střet zájmů

Autoři neuvedli žádný střet zájmů.

ODKAZY A DOPORUČENÁ LITERATURA

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1749–1757.
2. Faselis C, Doumas M, Papademetriou V. Common secondary causes of resistant hypertension and rationale for treatment. *Int J Hypertens* 2011; 2011:236239.
3. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment. *Hypertension* 2008; 117:510–526.
4. Doumas M, Papademetriou V, Douma S, et al. Benefits from treatment and control of patients with resistant hypertension. *Int J Hypertens* 2010; 2011:318549.
5. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* 2011; 57:1076–1080.
- První studie zabývající se prevalencí rezistentní hypertenze v obecné populaci.
6. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57:898–902.

- Nejrozsáhlejší studie pacientů s rezistentní hypertenzí ověřenou ambulantním monitorováním TK.
7. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298:R245–R253.
- Přehledový článek byl zpracován průkopnický ve výzkumu sympatického nervového systému a pojednává o patofyziologických principech denervace renálního sympatiku.
8. Campese VM, Ku E, Park J. Sympathetic renal innervation and resistant hypertension. *Int J Hypertens* 2011; 2011:814354.
- Přehledový článek ukazuje klíčovou úlohu aferentních renálních nervů na udržování TK, stimulaci sympatiku a účinek aferentní renální denervace na TK.
9. Doumas M, Faselis C, Papademetriou V. Renal sympathetic denervation and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2010; 105:570–576.
10. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361:932–934.
11. Schlaich MP, Straznicki N, Grima M, et al. Renal denervation: a potential new treatment modality for polycystic ovary syndrome? *J Hypertens* 2011; 29:991–996.
- Významná studie naznačuje možné příznivé účinky nejen u rezistentní hypertenze, ale i u dalších chorobných stavů.
12. Voskuil M, Verloop WL, Blankenstijn PJ, et al. Percutaneous renal denervation for the treatment of resistant essential hypertension: the first Dutch experience. *Neth Heart J* 2011; 19:319–323.
13. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373:1275–1281.
14. Doumas M, Douma S. Interventional management of resistant hypertension. *Lancet* 2009; 373:1228–1230.
15. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:1903–1909.
- První kontrolovaná randomizovaná studie zabývající se denervací renálního sympatiku, v níž byl pozorován významný pokles TK u pacientů po denervaci v porovnání s kontrolními osobami.
16. Bunte MC. Renal sympathetic denervation for refractory hypertension. *Lancet* 2011; 377:1074.
17. Esler M. Renal sympathetic denervation for refractory hypertension. *Lancet* 2011; 377:1074–1075.
18. Doumas M, Douma S. Renal sympathetic denervation: the jury is still out. *Lancet* 2010; 376:1878–1880.
19. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57:911–917.
- Hodnotná práce prezentuje dlouhodobou účinnost a bezpečnost denervace renálního sympatiku. Velmi významné je trvání poklesu TK během dvouletého sledování.
20. Lembo G, Grassi G. A lesson from polycystic ovarian syndrome: untangling the role of renal sympathetic nervous system on hypertension and insulin resistance. *J Hypertens* 2011; 29:836–837.
21. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011; 123:1940–1946.
- Příznivé účinky renální denervace na metabolismus glukózy naznačují možný přínos tohoto postupu u obézních pacientů a u diabetiků.
22. Sverrisdottir YB, Mogren T, Kataoka J, et al. Is polycystic ovary syndrome associated with high sympathetic nerve activity and size at birth? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294:E576–E581.
23. Papademetriou V, Doumas M, Tsioufis K. Renal sympathetic denervation for the treatment of difficult-to-control or resistant hypertension. *Int J Hypertens* 2011; 196518.

Účel přehledu

Žijící dárci ledvin čelí jedinečnému rozhodnutí sebeobětování; toto rozhodnutí ovšem s sebou nese potenciální riziko. Cílem tohoto přehledového článku je upozornit na existující výzkumné práce týkající se perioperační morbidity, mortality a dlouhodobých výsledných ukazatelů u žijících dárců ledvin.

Nové poznatky

Nedávno publikované studie dlouhodobého přežití dárců ledvin potvrdily, že očekávaná doba přežití pro žijící dárce ledvin je vynikající a riziko rozvoje terminálního selhání ledvin se nezvyšuje. Dlouhodobé výsledné ukazatele zdravotního stavu žijících dárců patřících k etnicky menšinovým skupinám ovšem nemusí být tak příznivé. Autoři nedávno zveřejněných studií usuzují, že afroameričtí a hispánští dárci vykazují – obdobně jako nedárci těchto ras – vyšší riziko rozvoje chronického onemocnění ledvin, hypertenze a diabetes mellitus. Značnou pozornost upoutaly také výsledné ukazatele u dárců se zdravotními komplikacemi, ačkoli výsledné ukazatele u jinak zdravých obézních a starších dárců se zdají být příznivé.

Souhrn

Darování ledviny od žijícího dárce je upřednostňovanou transplantační alternativou pro mnoho pacientů s terminálním selháním ledvin. Přežití a zdravotní následky dárcovství jsou prokazatelně vynikající. Tyto příznivé výsledné ukazatele pramení z pečlivých screeningových vyšetření, nicméně k průkazu dlouhodobé bezpečnosti žijících dárců ve skupinách s vysokým rizikem je třeba dalších výzkumů.

Klíčová slova

ledviny, výsledné ukazatele zdravotního stavu, žijící dárci

ÚVOD

Zdravotní a etické dopady darování ledviny žijícím dárce zůstávají již od provedení první transplantace ledviny v roce 1954 kontroverzním tématem [1]. Akt sebeobětování dárce vedl k definici principu *primum non nocere* (především neškodit) (http://www.nlm.nih.gov/hmd/greek/greek_oath.html). Tento akt dárcovského entuziasmu vykazuje nejlepší dlouhodobé výsledné ukazatele u příjemce, často rodinného příslušníka či blízkého příbuzného [2,3]. Napětí při zvažování mezi perioperačními a dlouhodobými riziky u dárce a významným klinickým přínosem poskytnutým příjemci zůstává významnou klinickou výzvou pro celou transplantační komunitu. Rostoucí nedostatek dárců v době vzrůstajících národních a celosvětových požadavků podnítl zájem o dárcovství od žijících dárců. Značná část výzkumu se soustředila na perioperační morbiditu a dlouhodobé výsledné ukazatele zdravotního stavu u žijících dárců ledvin. V tomto článku probíráme nedávno publikované údaje, které poskytují cenné informace o národních trendech, etnicky menšinových populacích USA a celé skupině dárců.

PERIOPERAČNÍ A DLOUHODOBÉ PŘEŽITÍ ŽIJÍCÍCH DÁRCŮ

Segev a spol. [4••] v nedávno zveřejněné studii porovnávali 80 000 dárců ledvin zahrnutých do programu UNOS

(United Network for Organ Sharing) s populací odpovídajícího věku a se stejnými komorbiditami, rozdělené podle věku, pohlaví a rasy. Předchozí výzkum perioperační mortality po nefrektomii dárce ukázal, že chirurgický výkon je celkově dobře snášen a je bezpečný [5–7]. Segev a spol. [4••] popsali 25 úmrtí během 90 dní po darování ledviny. Chirurgická mortalita po darování ledviny činila 3,1 úmrtí na 10 000 dárců a byla vyšší u mužů, u černochů a Hispánců a u dárců s hypertenzí. Nebyly pozorovány významné rozdíly v mortalitě korigované na věk, index tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) či kouření a po dobu trvání studie nebyly zaznamenány žádné změny v mortalitě. Ačkoli je diskutabilní, zda jsou přibližně tři úmrtí na 10 000 dárcovských nefrektomií přijatelná, toto číslo poskytuje důležitou informaci, které by měly být zavzaty do standardních informovaných souhlasů dárců.

Division of Renal Diseases and Hypertension, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA

Adresa pro korespondenci: Hassan N. Ibrahim, MD, MS, Division of Renal Diseases and Hypertension, University of Minnesota, 717 Delaware Street S.E., Suite 353, Mail Delivery Code 1932, Minneapolis, MN, 55414, USA
E-mail: ibrah007@umn.edu

Long-term outcomes of kidney donors

Curr Opin Nephrol Hypertens 2011; 20:605–609

© 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Několik důležitých monocentrických studií potvrzuje, že u dárců ledvin není zkráceno přežití (tab. 1) [8–10]. Fehrman-Ekholm a spol. [11] dokonce zjistili, že švédští dárce ledvin žijí déle než příslušníci obecné kontrolní populace. Ve své analýze 459 dárců, kteří darovali ledvinu v letech 1964–1994, činila míra 20letého přežití u dárců 85 % oproti 66 % u kontrolních osob. Okamoto a spol. [9] došli při sledování 601 japonských dárců, kteří darovali ledvinu v letech 1970–2006, k podobným závěrům (míra 20letého přežití 86,4 %). Na Univerzitě v Minnesotě byla publikována extenzivní monocentrická studie zahrnující téměř 3 700 dárců ledvin v rozpětí 40 let [10]. Výsledky této studie byly podrobně shrnuty v roce 2010 v originálním vydání tohoto časopisu [12]. Stručně vyjádřeno, míra 20letého přežití činila ve skupině dárců 93,5 %, zatímco v kontrolní skupině odpovídajícího věku 89,5 %.

Uvedené studie ovšem čelí kritice z důvodu určitých nedostatků, včetně omezení na jedno akademické pracoviště a relativní rasové homogenity dárců, což v případě studie Univerzity v Minnesotě znamenalo, že do ní bylo zařazeno 98,8 % bělochů. Otázkou zůstává, zda lze výsledky z takovýchto studií s pečlivým výběrem dárců a s velmi přísným sledováním po darování ledviny generalizovat. Segev a spol. [4**] se pokusili porovnat přežití dárců v celostátním měřítku s přežitím dárců z uvedených monocentrických studií. Zjistili, že po mediánu sledování 6,3 roku nebyl zjištěn rozdíl v celkové dlouhodobé mortalitě mezi dárce a kontrolní skupinou vybranou z průzkumu NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey).

RIZIKO TERMINÁLNÍHO SELHÁNÍ LEDVIN U DÁRCŮ LEDVIN

Riziko terminálního selhání ledvin (end-stage renal disease, ESRD) u dárců ledvin se nezdá být zvýšeno. Fehrman-Ekholm a spol. [8] popsali šest případů ESRD ve skupině 1 112 dárců, tedy 0,5% riziko, které je srovnatelné s rizikem u obecné švédské populace. Okamoto a spol. [9] popsali tři případy ESRD z 601 sledovaných dárců na jejich japonském pracovišti. Ibrahim a spol. [10] hlásili rozvoj ESRD u 11 dárců ledvin – tedy četnost 0,2 %. Nicméně činit celkové závěry ohledně rizika rozvoje ESRD omezuje skutečnost, že ESRD

KLÍČOVÉ BODY

- V obecné populaci je dlouhodobá očekávaná délka života pečlivě vybraných dárců ledvin vynikající a riziko terminálního selhání ledvin (ESRD) není zvýšeno.
- Afroameričtí a hispánští dárce mají – obdobně jako nedárci stejných ras – vyšší riziko rozvoje chronického onemocnění ledvin, hypertenze a diabetes mellitus, ačkoli důkazy o rozvoji ESRD jsou různorodé.
- Ženy s předchozí anamnézou porodnických komplikací zahrnujících preeklampsii a gestační hypertenzi mají vyšší riziko nepříznivých porodnických výsledných ukazatelů po darování ledviny.
- Prediktory špatné kvality života dárců zahrnují: ztrátu štěpu u příjemce, zdravotní problémy po darování ledviny a nepřibuznost dárce.

se v těchto studiích vyskytlo poměrně málo často, a také to, že do studie byli zařazeni ve značné míře pouze dárce bílé rasy. Nedávno bylo riziko rozvoje ESRD hodnoceno u 8 915 dárců, kteří darovali ledvinu v jednom ze tří amerických zařízení – na Univerzitě v Minnesotě, na Univerzitě v Alabamě a v Mayo Clinic [13]. Celkově došlo k rozvoji ESRD u 59 (0,7 %) dárců po dobu sledování 0–45 let. Jako významné rizikové faktory pro rozvoj ESRD byly identifikovány vyšší věk a vyšší BMI.

Znepokojení panuje ohledně rizika rozvoje ESRD u populací s tradičně vyšším rizikem, zvláště u Afroameričanů a Hispánců [10]. Gibney a spol. [14] zjišťovali údaje bývalých dárců ledvin z databáze UNOS Organ Procurement Transplantation Network, kteří byli zařazeni na čekací listinu pro transplantaci ledviny. Zaznamenali, že ačkoli Afroameričané tvořili pouze 14,3 % všech dárců ledvin, představovali 44 % (50 ze 126) dárců na čekací listině. Rizikové faktory pro rozvoj ESRD zahrnovaly mužské pohlaví a darcovství před 35. rokem věku. Muži tvořili 44 % dárců, nicméně 58 % ze skupiny s ESRD [14]. Tyto nálezy je ovšem třeba interpretovat opatrně, vezmeme-li v úvahu neúplné hlášení příhod a použití čekací listiny pro transplantaci jako zástupného parametru stavu ESRD. Ve studii Talera a spol.

TABULKA 1. Porovnání studií zabývajících se dlouhodobým přežitím a rizikem rozvoje terminálního selhání ledvin u žijících dárců ledvin

Studie	Místo provedení studie	Délka sledování	Kontrolní osoby k porovnání	Přežití dárců (%)	Počet případů ESRD (%)
Fehrman-Ekholm a spol. [8], (n = 1 112)	Švédsko	1964–2005, průměr 12 let	obecná švédská populace ^a	20 let = 85	6 (0,5)
Okamoto a spol. [9], (n = 601)	Japonsko	1970–2006, medián 13,7 roku	obecná japonská populace ^a	20 let = 86,4	3 (0,5)
Ibrahim a spol. [10], (n = 3 698)	Univerzita v Minnesotě	1963–2007, medián 12,2 roku	obecná populace USA ^b	20 let = 93,5	11 (0,2)
Segev a spol. [4**], (n = 80 347)	dárce z USA (registr UNOS) ^c	1994–2009, medián 6,3 roku	kontrolní skupina odpovídajících osob z NHANES III ^d	12 let = 97,9	N/A

BMI (body mass index) – index tělesné hmotnosti; ESRD (end-stage renal disease) – terminální selhání ledvin

^a předpokládané přežití založené na věku, pohlaví a kalendářním roku

^b osoby přiřazené podle věku, pohlaví, rasy a BMI s použitím National Center on Health Statistics

^c United Network for Organ Sharing

^d osoby přiřazené podle věku, pohlaví, rasy, BMI a komorbidit

[13], zahrnující údaje ze tří velkých transplantačních center v oblasti Univerzity v Alabamě s podstatným zastoupením afroamerické populace, neměli Afroameričané vyšší riziko rozvoje ESRD.

Lentine a spol. [15**] také nedávno zkoumali otázku ESRD a chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) v etnicky menšinových, méně zkoumaných populacích. Provedli retrospektivní analýzu spojující předchozí dárcovství ledviny s databází pojišťovny: 76,3 % dárců bylo bílých, 13,1 % černých, 8,2 % Hispánců a 2,4 % jiné rasy či etnika. Po uplynutí mediánu 7,7 roku od dárcovství měli afroameričtí a hispánští dárci vyšší riziko rozvoje hypertenze, CKD a diabetes mellitus vyžadujících farmakologickou léčbu. Pokud se ovšem údaje porovnávaly se stejnou menšinovou kontrolní populací z průzkumu NHANES III, neměla žádná rasová podskupina vyšší riziko rozvoje těchto sledovaných onemocnění. Celkem mělo 5,2 % dárců diagnózu CKD bez upřesnění stadia onemocnění. Ve skupině 1 786 bílých dárců nebyl zjištěn žádný případ ESRD, zatímco ve skupině 271 černých dárců došlo k rozvoji ESRD u dvou osob (0,7 %) a ve skupině 197 hispánských dárců u jedné osoby (0,5 %). Ačkoli studie vykazuje několik podstatných nedostatků (např. retrospektivní analýza, závislost na vyžádaných administrativních údajích a možné výběrové zkreslení), Lentine a spol. jednoznačně prokázali, že předchozí rozpoznání rizikové faktory pro rozvoj CKD v menšinové populaci přetrvávají i po dárcovské nefrektomii. Nejasné zůstává pouze to, zda dárcovství ledviny mění v těchto menšinových populacích sklon k rozvoji CKD. Toto zjištění by mohlo být relevantní pro eventuální odrazování dárců z menšinových etnik od darování ledviny za života – přístup, který by mohl ohrozit dostupnost život zachraňující léčby pro skupinu osob s nejvyšší prevalencí ESRD. Nicméně tyto výsledky vyvolávají námitku, že dlouhodobé riziko jednostranné nefrektomie nemusí být u všech etnických podskupin podobné, a zdůrazňují potřebu přísného dlouhodobého sledování nebělošských žijících dárců pro přesné určení rizika ESRD a bezpečnosti darování ledviny od žijících dárců.

VÝSLEDNÉ UKAZATELE U DÁRCŮ SE ZDRAVOTNÍMI KOMPLIKACEMI

S ohledem na rostoucí potřebu darování orgánů byly vyvinuty snahy bezpečně rozšířit výběrová kritéria pro žijící dárce na širší skupinu dárců se zdravotními komplikacemi, definovaných jako osoby vyššího věku, obézní, s kontrolovanou hypertenzí, s mikroskopickou hematurií, s nefrolitiázou či dokonce s mikroalbuminurií. Kanadská odnož sítě DONOR (Donor Nephrectomy Outcomes Research Network) publikovala přehled shrnující předchozí výzkum výsledných ukazatelů u této skupiny dárců [16].

V několika studiích se dospělo k rozdílným závěrům ohledně eventuálního vlivu obezity na perioperační morbiditu a na dlouhodobé výsledné ukazatele zdravotního stavu [17–20]. Heimbach a spol. [19] z Mayo Clinic hodnotili riziko perioperačních komplikací a renální funkce po darování ledviny u 553 zdravých obézních dárců, kteří podstoupili laparoskopickou nefrektomii, a výsledky porovnávali s neobézními kontrolními osobami. Ačkoli u obézních dárců byla doba operace o 19 minut delší a celkový počet perioperačních komplikací (převážně méně významné infekce

rány) větší, nebyly shledány významné rozdíly v zásadních chirurgických komplikacích. Obdobně nebyl po 12 měsících zjištěn významný rozdíl v glomerulární filtraci (GFR) zjišťované pomocí iothalamátu či v přítomnosti mikroalbuminurie. Tavakol a spol. [17] v novější studii došli po průměrně 11letém sledování k závěru, že obézní žijící dárci nemají vyšší riziko rozvoje CKD než neobézní kontrolní osoby. U obézních dárců se častěji rozvinula hypertenze a dyslipidémie, ale nikoli častěji než u nedárcovských kontrolních osob s obdobným BMI z průzkumu NHANES III [18].

Okamoto a spol. [21] zkoumali potenciální vliv dárcovství ledviny u jedinců s preexistující zvýšenou glykemií nalačno. Celkem 444 dárců ledvin z jednoho japonského zařízení bylo rozděleno do dvou skupin podle výsledků glukózového tolerančního testu. Incidence perioperačních komplikací byla v obou skupinách srovnatelná a ani přežití se mezi skupinami významně nelišilo [21]. Ačkoli výsledky z uvedeného pracoviště naznačují, že jedinci s časně odhalenou poruchou glukózového metabolismu nemají dlouhodobé nepříznivé následky dárcovství, současným standardem je osoby se známou poruchou metabolismu glukózy včetně zjevného diabetes mellitus 2. typu či s významnou rodinnou anamnézou diabetické nefropatie od dárcovství odrazovat.

Nedávno byly také popsány výsledné ukazatele u starších žijících dárců. Dols a spol. [22] shromáždili údaje od 117 žijících dárců, kteří darovali ledvinu po 60. roce věku, a porovnávali je se 422 dárci mladšími 60 let s ohledem na vypočítanou glomerulární filtraci (estimated glomerular filtration rate, eGFR). Zjistili, že starší dárci mají sice před darováním nižší změřenou GFR, ovšem procentuální maximum poklesu po mediánu sledování 5,5 roku se mezi skupinami nelišilo. Ačkoli starší kohorta měla vyšší riziko poklesu eGFR pod 60 ml/min, neměl žádný z těchto starších dárců eGFR pod 30 ml/min.

GRAVIDITA PO DAROVÁNÍ LEDVINY

Norská studie ukázala, že korigované riziko preeklampsie u těhotných žen po darování ledviny bylo významně vyšší (5,7 %) v porovnání s těhotnými před darováním (2,6 %). Tento nálezn vyvolal obavy, že preeklampsie může mít dlouhodobé renální následky [23,24]. Ibrahim a spol. [25] publikovali dosud nejrozsáhlejší studii týkající se těhotenství u dárkyň ledvin, do níž bylo zařazeno 1 785 dárkyň. Výsledné ukazatele u rodiček po darování ledviny a u jejich plodů byly srovnatelné s publikovanými údaji z obecné populace. U žen těhotných před darováním ledviny i po něm byly gravidity po darování rizikovější ve smyslu nepříznivých výsledných ukazatelů u rodiček zahrnujících hypertenzi, gestační diabetes, proteinurii a preeklampsii, ovšem nikoli ve smyslu nepříznivých výsledných ukazatelů u plodů. Po korekci na věk, počet těhotenství a další demografické údaje zůstávala gravidita po darování ledviny rizikovým faktorem pro nepříznivé výsledné ukazatele u rodiček i plodů. Navíc dárkyňe s anamnézou preeklampsie měly vyšší prevalenci proteinurie a hypertenze, a to dokonce významně vyšší než v obecné populaci dárců. S ohledem na to, že ženy v reprodukčním věku jsou nejrozsáhlejší skupinou dárců ledvin, by měl být vliv dárcovství na výsledné ukazatele u rodiček součástí rutinní diskuse o rizicích darování orgánů. Ženy v době hodnocení eventuálního dárcovství by měly

být rutinně dotazovány na anamnézu gestačních komplikací a ženy s gestační hypertenzí či preeklampií by možná měly být od dárce odrazovány, zvláště v případech, že po darování ledviny ještě plánují další těhotenství.

KVALITA ŽIVOTA PO DAROVÁNÍ LEDVINY OD ŽIJÍCÍCH DÁRCŮ

Mjoen a spol. [26] publikovali výsledky dotazníku SF-36 a speciálního dotazníku týkajícího se darování ledviny shromážděné od 1 414 norských žijících dárců za období 40 let dárce. Na dotaz, zda by znovu souhlasili s darováním ledviny, odpovědělo 81 % respondentů „rozhodně ano“ a 14 % „možná ano“. Tato studie zdůraznila významné prediktory horší kvality života dárců, jaké byly v minulosti popsány [27], zvláště ztrátu štěpu u příjemce, zdravotní problémy po darování ledviny, nepříbuznost dárce a uplynutí doby kratší než 12 let od darování ledviny. Je důležité poznamenat, že norští dárce dostávají plnou lékařskou kompenzaci a jsou jim poskytovány celoživotní sledování a péče, což může být na překážku při porovnávání výsledků s jinými odlišnými situacemi dárců.

Kanadská síť DONOR nedávno provedla retrospektivní kohortovou studii porovnávající skóre kvality života u 203 dárců ledvin z devíti různých transplantačních center a u 104 zdravých nedárcovských kontrolních osob. Po uplynutí mediánu 5,5 roku sledování po darování ledviny nebyly zjištěny žádné rozdíly ve skóre kvality života mezi dárce a nedárce. Dárce příjemcům s nepříznivými výslednými ukazateli, zejména či se selháním štěpu měli podobné skóre jako dárce příjemcům, kterým se dařilo dobře [28].

DIABETES MELLITUS PO DAROVÁNÍ LEDVINY

K dispozici je pouze omezený počet studií zabývajících se otázkou vlivu dárce na následný rozvoj diabetu 2. typu nebo na průběh diabetu v solitární ledvině. Ibrahim a spol. [29] sledovali 2 919 dárců, z nichž u 114 se rozvinul diabetes mellitus 2. typu. S rozvojem diabetu 2. typu byly spojeny tyto faktory: mužské pohlaví, BMI vyšší než 30 kg/m², přítomnost hypertenze a pozitivní rodinná anamnéza diabetu 2. typu [29]. Z dárců-diabetiků mělo 67 % hypertenzi a 17,5 % albuminurii a v sérii následných měření kreatininu byla roční změna eGFR u dárců-diabetiků srovnatelná se změnami eGFR ve dvou kontrolních skupinách: u dárců bez diabetu a diabetiků s oběma ledvinami s mikroalbuminurií [30].

ZÁVĚR

Celkové dlouhodobé výsledné ukazatele u pečlivě vybraných žijících dárců zůstávají vynikající a riziko rozvoje ESRD je nízké. Autoři nedávno publikovaných studií upozornili na skutečnost, že etnické menšinové skupiny s vyšším rizikem rozvoje onemocnění ledvin mají vyšší relativní riziko rozvoje onemocnění ledviny po darování ledviny za života. Možné zdravotní následky u budoucích žijících dárců v těchto podskupinách stále nejsou jasné. Probíhající úsilí rozšířit okruh vhodných žijících dárců bude nevyhnutelně pokračovat, a zatímco současné údaje o dlouhodobých výsledných ukazatelích obězních a starších dárců se zdají

být příznivé, k ujištění o tom, že základní cíl ochrany zdraví v dlouhodobém horizontu a přežití dárců ledvin zůstane věcí primárního významu, je třeba pokračovat ve výzkumu.

Prohlášení

H. N. Ibrahim obdržel grant od NIH, který je povolen pro článek do řady časopisů Current Opinion.

Střet zájmů

Autoři neuvedli žádný střet zájmů týkající se přípravy tohoto rukopisu.

ODKAZY A DOPORUČENÁ LITERATURA

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
 - = mimořádně významné.
1. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, et al. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. JAMA 1956; 160:277–282.
 2. Mange K, Joffe M, Feldman H. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival on renal transplant from living donors. N Engl J Med 2001; 344:726–731.
 3. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. N Engl J Med 1995; 333:333–336.
 4. Segev D, Muzaale A, Caffo B, et al. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. JAMA 2010; 303:2248–2249.
 - Studie týkající se perioperačního 90denního a dlouhodobého přežití dárců v celostátním měřítu poskytla užitečné národní údaje. Ačkoli zdroj údajů (registru UNOS) je často neúplný, představuje v současné době nejlepší zdroj národních údajů v USA. Přednost studie spočívá v pečlivém výběru vhodné kontrolní skupiny pro porovnání.
 5. Johnson EM, Remucal MJ, Gillingham KJ, et al. Complications and risks of living donor nephrectomy. Transplantation 1997; 64:1124–1128.
 6. Matas AJ, Bartlett ST, Leichtman AB, Delmonico FL. Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999–2001: survey of United States transplant centers. Am J Transplant 2003; 3:830–834.
 7. Friedman AL, Peters TG, Jones KW, et al. Fatal and nonfatal hemorrhagic complications of living kidney donation. Ann Surg 2006; 243:126–130.
 8. Fehrman-Ekholm I, Norden G, Lennerling A. Incidence of end-stage renal disease among live kidney donors. Transplantation 2006; 82:1646–1648.
 9. Okamoto M, Akioka K, Nobori S. Short- and long-term outcomes after kidney donation: analysis of 601 cases over a 35-year period at Japanese single center. Transplantation 2009; 87:419–423.
 10. Ibrahim H, Foley R, Tan L, et al. Long-term consequences of kidney donation. N Engl J Med 2009; 360:459–469.
 11. Fehrman-Ekholm I, Elinder C, Stenbeck M, et al. Kidney donors live longer. Transplantation 1997; 64:976–978.
 12. Foley R, Ibrahim H. Long-term outcomes of kidney donors. Curr Opin Nephrol Hypertens 2010; 19:129–133.
 13. Taler SJ, Gillespie B, Ibrahim H. Predictors of end stage renal disease in live kidney donors at three U.S. kidney transplant centers. Am J Transplant 2011; 11:156.
 14. Gibney E, Parikh C, Garg A. Age, gender, race, and associations with kidney failure following living kidney donation. Transplantation Proc 2008; 40:1337–1340.
 15. Lentini K, Schnitzler M, Xiao H, et al. Racial variation in medical outcomes among living kidney donors. N Engl J Med 2010; 363:724–732.
 - Článek předkládá velmi potřebné informace o dlouhodobém zdravotním stavu menšinových etnik v USA. Ačkoli bylo zjištěno, že afroameričtí a hispánští dárce ledvin mají vyšší riziko rozvoje CKD v porovnání s bílými dárce, neměli vyšší riziko než nedárcovské kontrolní osoby stejné rasy, což vyvolalo otázku, zda není vyšší prevalence CKD a dalších stavů po darování ledviny důsledkem rasové variability nezávislé na dárcovské nefrektomii.
 16. Young A, Storsley C, Garg AX. Health outcomes for living kidney donors with isolated medical abnormalities: a systematic review. Am J Transplant 2008; 8:1878–1890.
 17. Tavakoli M, Flavio V, Hamid H. Long term renal function and cardiovascular disease risk in obese kidney donors. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4:1230–1238.
 18. Nogueira J, Weir M, Jacobs S, et al. A study of renal outcomes in obese living kidney donors. Transplantation 2010; 90:993–999.

19. Heimbach J, Taler S, Prieto M, *et al.* Obesity in living kidney donors: clinical characteristics and outcomes in the era of laparoscopic donor nephrectomy. *Am J Transplant* 2005; 5:1057–1064.
20. Reese PP, Feldman HI, Asch DA, *et al.* Short-term outcomes for obese live kidney donors and their recipients. *Transplantation* 2009; 88:662–671.
21. Okamoto M, Suzuki T, Fujiki M, *et al.* The consequences for live kidney donors with preexisting glucose intolerance without diabetic complication: analysis at a single Japanese center. *Transplantation* 2010; 89:1391–1395.
22. Dols LC, Kok NM, Roodnat JJ. Living kidney donors: impact of age on long-term safety. *Am J Transplant* 2011; 11:737–742.
23. Reisaeter A, Roislien J, Henriksen T, *et al.* Pregnancy and birth after kidney donation. The Norwegian experience. *Am J Transplant* 2009; 9:820–824.
24. Vikse B, Irgens L, Leivestad T, *et al.* Preeclampsia and risk of end stage renal disease. *N Engl J Med* 2008; 359:800–809.
25. Ibrahim H, Akkina S, Leister E, *et al.* Pregnancy outcomes after kidney donation. *Am J Transplant* 2009; 9:825–834.
26. Mjoen G, Stavem K, Westlie L, Midvedt K. Quality of life in kidney donors. *Am J Transplant* 2011; 11:1315–1319.
27. Johnson E, Anderson J, Jacobs C, *et al.* Long-term follow-up of living kidney donors: quality of life after donation. *Transplantation* 1999; 67:717–721.
28. Clemens K, Boudville N, Dew M. Long-term quality of life of living kidney donors: a multicenter cohort. *Am J Transplant* 2011; 11:463–469.
29. Ibrahim H, Kukla A, Cordner G, *et al.* Diabetes after kidney donation. *Am J Transplant* 2010; 10:331–337.
30. Parving H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, *et al.* The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:870–878.

Magnetická rezonance k posouzení struktury a funkce ledvin

Ferruh Artunc^a, Cristina Rossi^b a Andreas Boss^b

Účel přehledu

Magnetická rezonance (MR) je schopna podat vynikající anatomický obraz. Mimoto umožňuje také zkoumat funkční aspekty fyziologie ledvin, jako například renální perfuzi, glomerulární filtraci (GFR) či tkáňovou oxygenaci. Tento přehledový článek se zaměřuje na současný rozvoj v této oblasti s důrazem na využití v klinické praxi.

Nové poznatky

Metody určení GFR jsou velmi heterogenní a mají stále určité slabiny. Nicméně nová alternativní metoda měření GFR, využívající vymizení intenzity signálu z extracelulárního prostoru, nejlépe reprezentovaného oblastí zájmu v játrech (tzv. vymizení jaterních křivek), se ukázala být přesnou jak u zdravých osob, tak u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. U potenciálních dárců ledvin můžeme pomocí MR během jednoho vyšetření dosáhnout kompletního posouzení renální anatomie a funkce. Metody bez použití kontrastu lze využít k měření renální tkáňové oxygenace (tzv. MR závislá na míře oxygenace krve) či perfuze (metoda značení arteriálního spinu) a mohou tak pomoci v diagnostice a léčbě ischemického onemocnění ledvin, jako je stenóza renální tepny. Metody zobrazení difuze mohou poskytnout informace o prostorovém omezení difuze vody a o nádorové celularitě.

Souhrn

Funkční MR otevírá nové horizonty ve zkoumání renální fyziologie a patofyziologie *in vivo*. Ačkoli se tyto metody extenzivně používají zvláště ve výzkumu, velmi náročné zpracování údajů a chybění standardizace v současné době omezují jejich využití v širší klinické praxi. K vyhodnocení klinického významu metod funkční MR v časně detekci a charakterizaci onemocnění ledvin je třeba uskutečnit další studie.

Klíčová slova

aplikace, funkční, glomerulární filtrace, magnetická rezonance

KLÍČOVÉ BODY

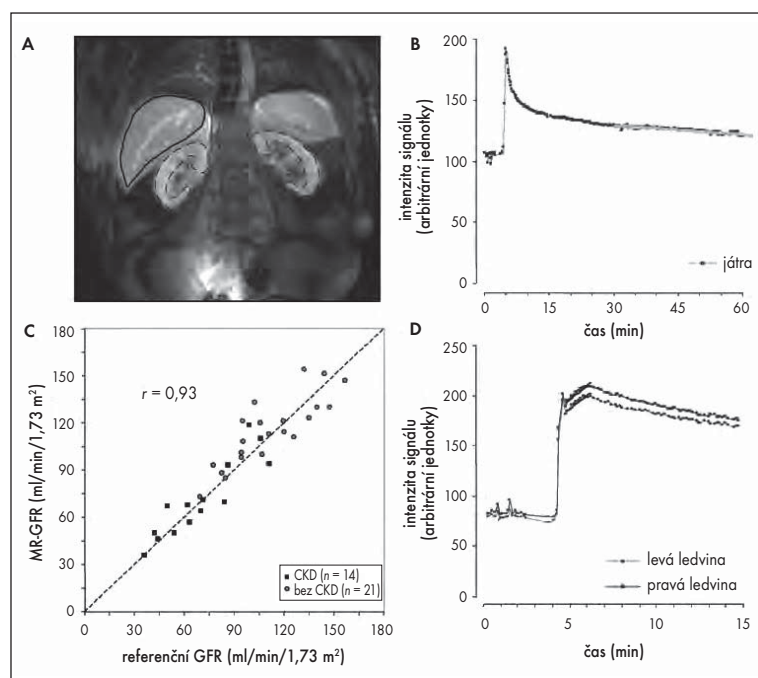
- Měření glomerulární filtrace pomocí dynamické MR s použitím postkontrastního zvýraznění je jednoduše proveditelné a poskytuje velmi dobré výsledky.
- Jednorázové vyšetření ledvin pomocí MR bylo úspěšně použito při screeningu potenciálních dárců ledvin.
- Hemodynamické změny po fyziologických či farmakologických intervencích mohou být detekovány měřením průtoku krve ledvinami s použitím fázového kontrastu či tkáňové perfuze se značením arteriálního spinu.
- Měření renální tkáňové oxygenace pomocí MR závislé na míře oxygenace krve je slibnou metodou, která odráží průtok krve ledvinami a tubulární transport.
- Metody zobrazení difuze mohou pomoci v rozlišení různých onemocnění ledvin.

^aSektion für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik, Abteilung Innere Medizin IV, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Německo, a ^bInstitut für Diagnostische und interventionelle Radiologie, UniversitätsSpital Zürich, Švýcarsko

MRI to assess renal structure and function

Curr Opin Nephrol Hypertens 2011; 20:669–675

© 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins



OBRÁZEK 1. Určení glomerulární filtrace a podílu stranové funkce ledvin. **A:** Oblast zájmu ručně zakreslena v oblasti jater (plná čára) a v oblasti kůry ledvin (čárkovaně) po injekci gadobutrolu. **B:** Průběh intenzity signálu nad játry po injekci gadobutrolu ukazuje typickou dvofázovou odpověď. Křivka představuje druhou fázi odpovídající renální exkreci. **C:** Graf glomerulární filtrace stanovené pomocí MR (MR-GFR) u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) (čtverečky) a potenciálních dárců ledvin s normální renální funkcí (kolečka). **D:** Křivka intenzity signálu nad kůrou ledvin. Po vrcholu průtoku je pozorován další vzestup odpovídající postkontrastnímu zvýraznění v oblasti kůry ledvin z důvodu glomerulární filtrace. Poměr mezi pravou a levou ledvinou byl získán z poměru směrnice a velikosti oblastí zájmu.

Převzato se svolením z: Artunc F, Yildiz S, Rossi C, et al. Simultaneous evaluation of renal morphology and function in live kidney donors using dynamic magnetic resonance imaging. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1986–1991.

Snížení tělesné hmotnosti – opomíjený postup v léčbě chronického onemocnění ledvin

Hassan N. Ibrahim a Marc L. Weber

Účel přehledu

Obezita se stále častěji považuje za nezávislý rizikový faktor pro rozvoj chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD), což vyvolává otázku, zda by mohlo být zvládnutí obezity použito jako hlavní či doplňková léčba CKD a možná též jako prevence vzniku CKD. Cílem tohoto přehledového článku je zjistit vliv léčby obezity na renální výsledné ukazatele.

Nové poznatky

Mnohá pozorování ukázala zlepšení renálních parametrů po snížení tělesné hmotnosti. Přitom se zdá, že chirurgické i nechirurgické postupy jsou účinné v dosažení poklesu krevního tlaku a v úpravě proteinurie. Dále se ukázalo, že úbytek hmotnosti u obézních pacientů snižuje glomerulární filtraci, což není nevýznamným přínosem, vezmeme-li v úvahu, že intraglomerulární hypertenze s následnou hyperfiltrací u obézních osob může být hlavním mechanismem rozvoje CKD.

Souhrn

Po chirurgických či nechirurgických postupech snižujících tělesnou hmotnost dochází k úpravě proteinurie, krevního tlaku a glomerulární filtrace. Nicméně otázkou zůstává, zda zlepšení těchto zástupných výsledných ukazatelů povede po snížení hmotnosti také ke snížení rizika vzniku CKD nebo progresu již vzniklé CKD.

Klíčová slova

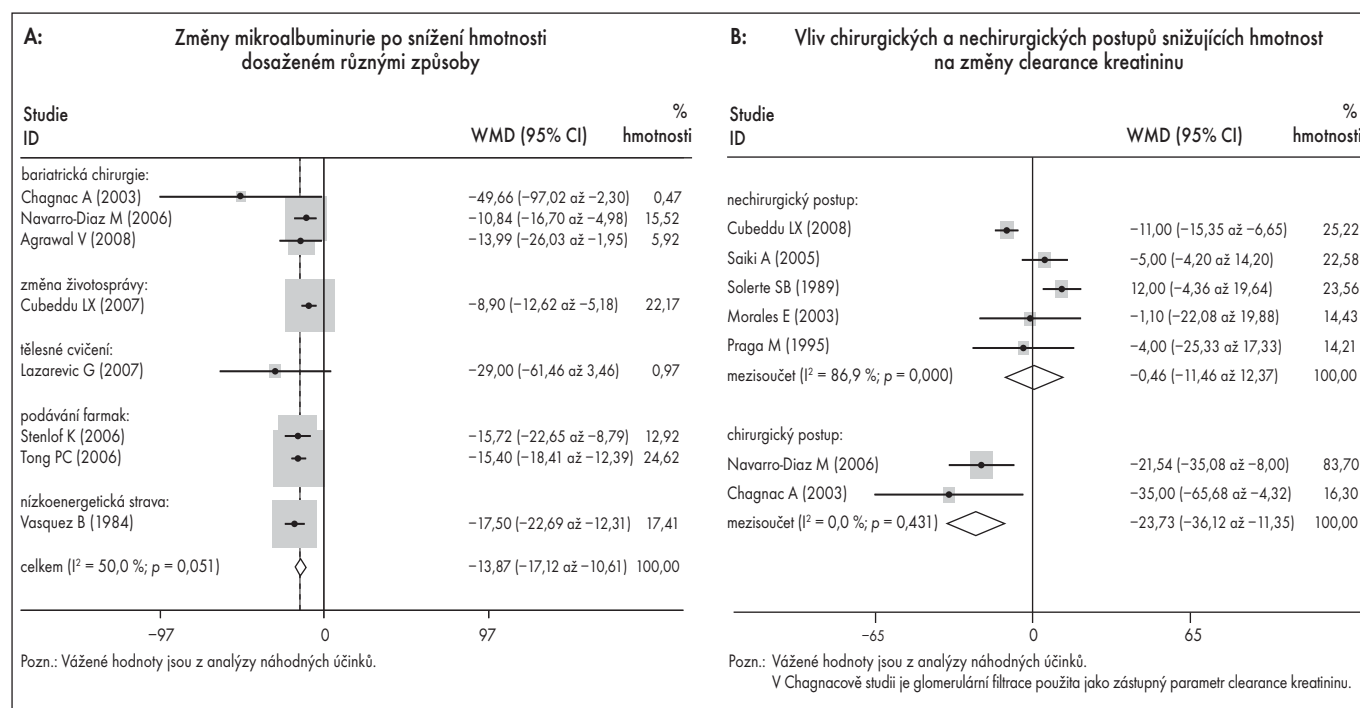
chronické onemocnění ledvin, obezita, snížení tělesné hmotnosti

Division of Renal Diseases and Hypertension, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA

Weight loss: a neglected intervention in the management of chronic kidney disease

Curr Opin Nephrol Hypertens 2010; 19:534–538

© 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins



OBRÁZEK 1. Změny renálních parametrů po snížení tělesné hmotnosti. **A:** Změny mikroalbuminurie po snížení hmotnosti dosaženém různými způsoby; **B:** vliv chirurgických a nechirurgických postupů snižujících hmotnost na změny clearance kreatininu. CI (confidence interval) – interval spolehlivosti; WMD (weighted mean difference) – vážená hodnota průměrného rozdílu

Trombotické mikroangiopatie – nové pohledy a nové výzvy

Peter F. Zipfel^{a,b}, Stefan Heinen^c a Christine Skerka^a

Účel přehledu

Trombotické mikroangiopatie (TMA) se projevují spektrem příbuzných poruch ve formě trombocytopenické purpury (TTP) a hemolytického uremického syndromu (HUS). Nové údaje o obou onemocněních podporují příbuznost těchto poruch a svědčí i o příbuzných patomechanismech, které se však projevují v různých orgánech. TTP primárně vzniká v neurologických oblastech a také v ledvinách; HUS je onemocněním ledvin. V případě TTP dochází k tvorbě trombů po uvolnění multimerů von Willebrandova faktoru (vWF); u HUS se domníváme, že poškození endotelových buněk způsobuje aktivaci komplementu a krevních destiček, což vede k tvorbě trombů.

Nové poznatky

Obě zmíněné poruchy jsou spojeny s genetickými mutacemi: u TTP je poškozen gen *ADAMTS13* pro štěpnou proteázu vWF a u HUS je mutacemi postiženo několik genů komplementu. U obou poruch jsou navíc přítomny autoimunitní formace se získanými, nově vytvořenými inhibitory ve formě autoprotilátek postihujících u TTP *ADAMTS13* a u HUS centrální komplementární inhibiční faktor H. U HUS se mohou autoprotilátky vytvořit v kontextu specifické, většinou homozygotní chromosomální delecce, jež představuje nový podtyp onemocnění, označovaný jako DEAP-HUS (deficient for CFHR proteins and autoantibody positive HUS – HUS s chybějícími proteiny CFHR a s přítomností autoprotilátek).

Souhrn

V současnosti dochází k postupnému ozřejmění mechanismů podmiňujících TMA a tak se otevírají nové možnosti pro přesnější diagnostiku, lepší léčbu a prognózu transplantace, které se stávají dostupnými pro pacienty. V tomto článku shrnujeme nedávno získané poznatky v této rychle se rozvíjející oblasti.

Klíčová slova

ADAMTS13, hemolytický uremický syndrom, chybná alternativní regulace komplementu, onemocnění ledvin, trombotická trombocytopenická purpura, trombotické mikroangiopatie, tvorba trombu

^a Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie, Jena, ^b Friedrich-Schiller-Universität Jena, Německo; ^c Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Kanada

Thrombotic microangiopathies: new insights and new challenges | *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19:372–378

© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Regenerace ledvin

Elena Lazzeri, Benedetta Mazzinghi a Paola Romagnani

Účel přehledu

K tomu, aby byla obnovena integrita a homeostáza tkáně po jakémkoli poškození, musí dojít k aktivaci a koordinaci různých nitrobuněčných a mezibuněčných drah. U většiny poškození je oprava tkáně založena na přeměně bývalé funkční tkáně ve shluk buněk a neorganizovanou extracelulární matrix, jež se označuje termínem „jizva“. Avšak většina orgánů dospělého těla, včetně ledvin, má potenciál pro regeneraci funkčních tkání v případě, že jsou obnoveny vhodné podmínky. V tomto přehledovém článku vyvzdvihujeme nové informace, které vedly k objevení regeneračních pochodů také v dospělých ledvinách.

Nové poznatky

Před nedávnem se objevilo velké množství důkazů svědčících o tom, že u dospělé ledviny představuje parietální epitel Bowmanova pouzdra rezervoár pro renální progenitorové buňky.

Souhrn

Objev hierarchicky uspořádané populace renálních progenitorových buněk v rámci Bowmanova pouzdra, které jsou schopny vytvořit nové podocyty a také buňky proximálního tubulu, přináší nový úhel pohledu na fyziologii ledvin. Navíc zjištění, že renální progenitorové buňky jsou schopny vytvořit i hyperplastické glomerulární léze, umožňuje nověji nahlédnout na patogenезi různých typů glomerulárních poruch, které by alespoň zčásti mohly být důsledkem abnormálních regeneračních odpovědí na poškození podocytů.

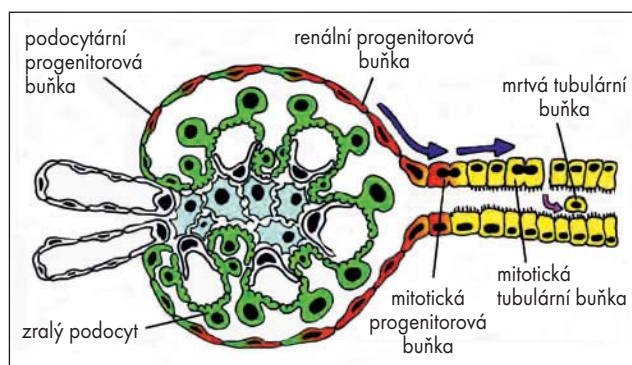
Klíčová slova

fokální segmentální glomeruloskleróza, podocyt, renální kmenová buňka, renální progenitorová buňka, rychle progredující (srpkovitá) glomerulonefritida

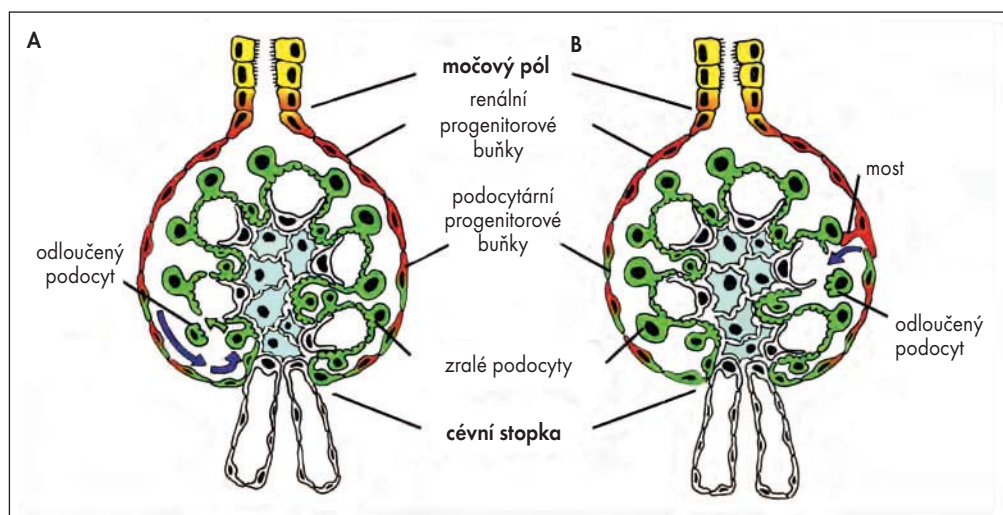
Excellence Centre for Research, Transfer and High Education for the Development of DE NOVO Therapies (DENOTHE), University of Florence, Florencie, Itálie

Regeneration and the kidney | *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19:248–253

© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins



OBRÁZEK 1. Předpokládané mechanismy regenerace tubulárních buněk. Renální progenitorové buňky (červeně) jsou umístěny na močovém pólu a jsou v těsné blízkosti tubulárních buněk (žlutě) v oblasti tubuloglomerulárního spojení. Populace přechodných buněk (červeně/žlutě) vykazuje smíšené vlastnosti renálních progenitorových buněk (červeně) a buněk proximálního tubulu (žlutě) a nachází se v oblasti tubuloglomerulárního spojení. V případě poškození tubulárních buněk dochází k dělení přilehlých diferencovaných tubulárních buněk a tím k nahrazení ztracených buněk. Opakované cykly proliferace mohou vést k vyčerpání regenerační kapacity tubulárních epitelových buněk. Avšak renální progenitorové buňky jsou schopny udržet velkou část proliferčních buněk do doby, než jsou vytvořeny nové tubulární progenitorové buňky v tubuloglomerulárním spojení. Směr diferenciace a proliferace je označen modrými šipkami. Fialová šipka ukazuje na mrtvou tubulární buňku.



OBRÁZEK 2. Předpokládané mechanismy regenerace podocytů. Renální progenitorové buňky CD24+CD133+ (červeně) se nacházejí na močovém pólu a přiléhají k podocytům (zeleně) v oblasti cévní stopky. Přechodná buněčná populace (červeně/zeleně) vykazuje vlastnosti buď renálních progenitorových buněk (červeně) nebo podocytů (zeleně) a je umístěna mezi močovým pólem a cévním pólem. V oblasti cévní stopky glomerulu přechodné buňky přiléhají k buňkám, jimž chybějí progenitorové znaky, ale které nesou markery podocytů a vykazují fenotypové znaky diferencovaných podocytů (zeleně). **A:** Renální progenitorové buňky vytvářejí nové podocyty prostřednictvím progresivní migrace, proliferace a diferenciace směrem k cévní stopce. Tento proces se uskutečňuje v průběhu růstu ledviny – v dětství a dospívání – a rovněž k němu může dojít po poškození ledviny, čímž umožňuje pomalou regeneraci, například po jednostranné nefrektomii. Směr diferenciace je označen modrými šipkami. **B:** U glomerulárních poruch charakterizovaných závažnou nebo akutní ztrátou/odloučením podocytů vytvářejí renální progenitorové buňky buněčné mosty mezi Bowmanovým pouzdem a glomerulárním trsem, které umožňují migraci a diferenciaci přilehlých progenitorových buněk a rychlé nahrazení ztracených podocytů. Avšak porucha regulace procesu může zahájit tvorbu hyperplastických glomerulárních lézí. Směr diferenciace a regenerace ztracených podocytů je označen modrou šipkou.



1 mcg



2 mcg

ZEMPLAR® TOBOLKY
pro pacienty s CKD* a SHPT**



Pokrok v prevenci a léčbě sekundární hyperparatyreózy



- **Selektivní**
- **Účinný**
- **Odlišný**



Zkrácená informace o léčivém přípravku:

Zemplar 1 µg tobolek, Zemplar 2 µg tobolek, Zemplar 4 µg tobolek

Složení: Paricalcitolum 1, 2 nebo 4 µg v 1 měkké tobolce. **Indikace:** Prevence a léčba sekundárního hyperparathyroidismu při chronické renální insuficienci a chronickém renálním selhání u pacientů na dialýze. **Dávkování: Chronická renální insuficience:** Přípravek se buď užívá jednou denně nebo třikrát týdně, kdy se užívá každý druhý den. **Úvodní dávka:** odvodí se podle výchozích hladin iPTH. Při hladině iPTH ≤ 500 pg/ml: 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. Při iPTH > 500 pg/ml: 2 µg denně nebo 4 µg třikrát týdně. **Titrační dávky:** vždy dle vztahu k výchozím hodnotám iPTH. 1) stejná a zvýšená hladina nebo snížení o < 30%: přidat 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. 2) snížení o ≥ 30% až ≤ 60%: bez úprav dávky. 3) snížení iPTH o > 60% či iPTH < 60 pg/ml: snížit o 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. **Chronické renální selhání:** Přípravek se užívá třikrát týdně každý druhý den. **Úvodní dávka:** vypočte se podle výchozích hladin iPTH (v pg/ml)/ 60 až do maximální úvodní dávky 32 µg. **Titrační dávky:** dle hladin iPTH a sérových hladin kalcia a fosforu. Užívá se vzorec: Titrační dávka (µg) = aktuální hladina iPTH (pg/ml)/60. Po zahájení léčby je třeba sledovat sérové hladiny kalcia a fosforu. Při hladině kalcia > 11 mg/dl (2,8 mmol/l) a součin Ca x P > 70 mg²/dl² (5,6 mmol²/l²) nebo iPTH ≤ 150 pg/ml je třeba snížit dávku o 2-4 µg oproti dávce vypočtené dle nejaktuálnějšího iPTH/60. **Kontraindikace:** projev intoxikace vitamínem D, hyperkalcémie nebo přecitlivělost na paricalcitol či jakoukoliv složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Nadměrná suprese PTH může vést k zvýšení hladin Ca v séru a k nízkoobratovému metabolickému kostnímu onemocnění. Během léčby je nutné pravidelně kontrolovat hladiny kalcia, fosfátů a iPTH v séru. Pokud se rozvine výrazná hyperkalcémie a pacient užívá kalciové vázače fosfátů, je vhodné snížení jejich dávek. **Interakce:** Hyperkalcémie potencuje toxicitu digitalisu. S paricalcitolem se nesmí podávat fosfát nebo sloučeniny příbuzné vitamínu D. Pro riziko hliníkové kostní toxicity se nesmí dlouhodobě podávat s přípravky s obsahem hliníku. Vysoké dávky kalcia nebo thiazidová diuretika mohou zvyšovat riziko hyperkalcémie. Pro riziko hypermagnezémie se nesmí podávat s přípravky s obsahem hořčíku. Při současném podávání s ketokonazolem je zapotřebí opatrnosti (inhibice cytochromu P450). **Těhotenství a kojení:** Potenciální riziko u lidí není známo, proto nesmí být užíván, pokud to není nezbytně nutné. Není známo, zda je paricalcitol vylučován do lidského mateřského mléka, při podávání kojícím ženám je nutno vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem pro ženu. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji: závratě, průjem, akné a pruritus, hyper- a hypokalcémie, snížení chuti k jídlu, méně často: zácpa, sucho v ústech, přecitlivělost, svalové křeče. **Předávkování:** Léčba spočívá v snížení dávky přípravku až přerušení léčby, je nutná dieta se sníženým přísunem kalcia a vysazení kalciových suplementů. Paricalcitol nelze významně odstranit dialýzou. **Podmínky uchovávání:** žádné zvláštní podmínky. **Balení:** blister, 7 nebo 28 tobolek v balení. **Držitel registračního rozhodnutí:** Abbott Laboratories s.r.o., Praha, Česká republika. **Registrační čísla:** Zemplar 1 µg: 56/002/08-C, Zemplar 2 µg: 56/003/08-C, Zemplar 4 µg: 56/004/08-C. **Datum poslední revize textu:** 02.06.2010. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. *Dříve, než přípravek předepíšete, seznámte se, prosím, s úplnou informací o přípravku.* Abbott Laboratories, s.r.o., Hádovka Office Park, Evropská 2591/33d, 160 00 Praha 6. Tel.: 267 292 111, fax: 267 292 100, www.abbott.cz

*CKD – chronické onemocnění ledvin
**SHPT – sekundární hyperparatyreóza