

Current Opinion in **Nephrology and Hypertension**

ČESKÉ VYDÁNÍ

Vedoucí redaktor:

Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

 Wolters Kluwer | Lippincott
Health Williams & Wilkins

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ

ČLEN
SKUPINY



Süddeutscher Verlag

Vychází za podpory
edukačního grantu

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in **Nephrology and Hypertension**

ČESKÉ VYDÁNÍ

- 25 Mechanismy a důsledky citlivosti na sůl a příjmu soli stravou**
Mehmet Kanbay, Yabing Chen, Yalcin Solak a Paul W. Sanders
- 31 Noční hemodialýza – vliv na clearance solutů, kvalitu života a přežití pacientů**
Philip A. McFarlane
- 38 Peritoneální dialýza – nedostatečně využívaná metoda**
Sirin Jiwakanon, Yi-Wen Chiu, Kamyar Kalantar-Zadeh a Rajnish Mehrotra
- 43 Otázky renovaskulárních onemocnění a ischemické nefropatie po studii ASTRAL**
Stephen C. Textor

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

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

© 2011 Lippincott Williams & Wilkins

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

Impact factor: 3,961

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: doc. 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, 12800 Praha 2

IČ: 26158299; tel.: 224 910 766, fax: 224 922 436; e-mail: lipovskak@tribune.cz, www.tribune.cz

Periodicita: třikrát ročně

Datum vydání: květen 2011

Redakce: Mgr. Hana Kučerová

Grafická úprava a zlom: Blanka Filounková

Vychází za 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.

Požírování 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.

© 2011 MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.

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

Mechanismy a důsledky citlivosti na sůl a příjmu soli stravou

Mehmet Kanbay^a, Yabing Chen^{b,c,d}, Yalcin Solake^e a Paul W. Sanders^{c,d,f}

^a Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Fatih University School of Medicine, Ankara, Turecko; ^b Department of Pathology, Nephrology Research and Training Center, University of Alabama at Birmingham, Alabama, USA; ^c Department of Veterans Affairs Medical Center, Birmingham, Alabama, USA; ^d Division of Nephrology, Department of Medicine, Selcuk University, Meram School of Medicine, Konya, Turecko; ^e Department of Medicine, Nephrology Research and Training Center, Birmingham, Alabama, USA

Adresa pro korespondenci: Paul W. Sanders, MD, Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, 642 Lyons-Harrison Research Building, 1530 Third Avenue, South, Birmingham, AL 35294-0007, USA

Mechanisms and consequences of salt sensitivity and dietary salt intake
Curr Opin Nephrol Hypertens 2011; 20:37–43
© 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

V posledních letech bylo dosaženo významného pokroku ve výzkumu mechanismů podmiňujících individuální citlivost na sůl. Tento přehledový článek se zabývá především vlivem sodíku a draslíku na funkci cév.

Nové poznatky

Příjem chloridu sodného (soli) vyvolává v kůži lymfangiogenezi zprostředkovanou makrofágy a přímo ovlivňuje funkci endotelových buněk s následným zvýšením tvorby transformujícího růstového faktoru β (TGF β) a oxidu dusnatého.

V podmínkách endoteliální dysfunkce, které vznikají například v průběhu stárnutí, způsobuje snížená tvorba oxidu dusnatého zvýraznění účinků TGF β na cévy, což vede k poklesu poddajnosti tepen a k hypertenzi. Důležitým kompenzačním prostředkem proti účinkům soli na cévní řečiště může být příjem draslíku stravou.

Souhrn

Přibývá zastánců názoru, že příjem sodíku stravou způsobuje v cévním a lymfatickém řečišti funkční změny, které jsou nezávislé na změnách krevního tlaku. Tyto změny mohou mít ochranný vliv proti rozvoji hypertenze citlivé na přísun soli. Přestože citlivost na sůl nelze přičíst výhradně těmto faktorům, porušení uvedených procesů způsobuje při vysokém příjmu soli rozvoj hypertenze. Studie odhalily další genetické a vnější faktory spojené s citlivostí na sůl, zejména však umožňují nahlédnout na adaptivní mechanismy uplatňující se při vysokém příjmu soli.

Klíčová slova

draslík ve stravě, oxid dusnatý, poddajnost tepen, sodík ve stravě, TGF β

Úvod

Hypertenze je v moderní společnosti jedním z nejčastějších onemocnění. Odhaduje se, že hypertenzí trpí 24 % dospělých Američanů [1]. Závažnost hypertenze nespočívá pouze v její vysoké prevalenci, nýbrž také v jejím blízkém vztahu ke kardiovaskulární morbiditě a mortalitě [2]. Uvážíme-li patogenetický původ hypertenze, za hlavní vnější faktor přispívající k rozvoji hypertenze je již delší dobu považován příjem chloridu sodného (NaCl – v článku je dále označován jako „sůl“) stravou. Je pozoruhodné, že přes intenzivní zájem a výzkum týkající se reakce krevního tlaku na příjem soli nebyla dosud vytvořena ucelená definice popisující citlivost na sůl. Je známo, že mezi jednotlivci existují rozdíly v reakci krevního tlaku na příjem soli stravou; na základě těchto reakcí lze vytvořit kategorie osob s citlivostí na sůl a osoby s rezistencí na sůl, nicméně přesné definice a protokoly používané k určení vlivu soli se u různých autorů liší. Někteří autoři například definují citlivost na sůl posunem křivky tlak–natriuréza; tento přístup je zaměřen na mechanismy hospodaření se solí v ledvinách. Jiné přístupy se zaměřují na zkoumání kardiovaskulárních důsledků citlivosti na sůl. Podle protokolu zastávaného Weinbergerem a spol. [3] se ráno podají v průběhu čtyř hodin intravenózně dva litry fy-

ziologického roztoku a po podání infuze se změří krevní tlak. Následující den se příjem sodíku stravou sníží na 10 mmol (pozn. editora: velmi nízký příjem odpovídající 0,6 g soli) a perorálně se podají tři 40mg dávky furosemidu. Následující ráno se opět změří krevní tlak. Po tomto dvoudenním protokolu byl u osob s citlivostí na sůl zaznamenán pokles středního arteriálního tlaku o více než 10 mm Hg, přičemž střední arteriální tlak osob s rezistencí na sůl klesl o méně než 5 mm Hg. Třetí (prostřední) skupinu tvořili jedinci, u nichž byl pokles krevního tlaku v rozmezí 6–9 mm Hg. Při použití těchto kritérií a jejich vztažení na celou populaci je patrné, že z 43 186 000 pacientů trpících hypertenzí v USA je 51 % citlivých na sůl a 33 % je rezistentních na sůl. To znamená, že omezení příjmu soli stravou by vedlo ke zlepšení kontroly krevního tlaku u poloviny pacientů s hypertenzí. Co se týče normotenzních osob, 26 % je citlivých na sůl a 58 % je rezistentních na sůl. Z toho vyplývá, že asi jedna čtvrtina jinak zdravých dospělých osob má zvýšenou citlivost na sůl; Tito jedinci si pravděpodobně ani nejsou vědomi toho, že při zvýšeném příjmu soli stravou u nich dochází k vzestupu krevního tlaku. Toto poslední pozorování je důležité, jelikož jiná prospektivní studie popsala srovnatelnou kumulativní mortalitu u normotenzních osob a hypertenzních jedinců [4]. Rizikové faktory, jež přispívají k roz-

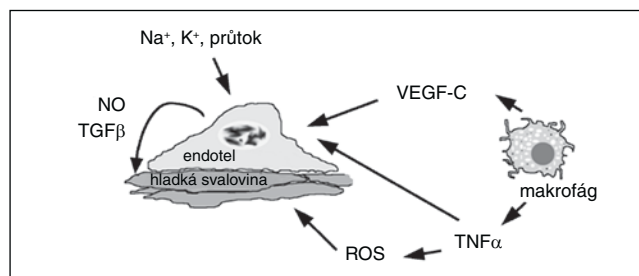
voji citlivosti na sůl, zahrnují rasu (zejména afroamerickou), onemocnění ledvin a stárnutí jako takové [5]. Epidemiologové nedávno na základě vlivu příjmu soli na krevní tlak a demografických charakteristik zjistili, že snížení příjmu sodíku přibližně na 1,2 g/den (3 g NaCl za den) by snížilo roční nárůst nových případů ischemické choroby srdeční o 60 000, cévních mozkových příhod o 32 000 a infarktu myokardu o 54 000; ačkoli by se tento příznivý účinek projevil u všech osob, relativní účinek by byl větší u černochů (a patrně u všech pacientů s citlivostí na sůl) všech věkových kategorií [6*].

Důležitost tohoto problému vyžaduje pochopení patofyziologických mechanismů uplatňujících se v citlivosti na sůl, avšak přesvědčivé důkazy o příčině (příčinách) citlivosti na sůl zatím nejsou k dispozici. V nedávno zveřejněných studiích autoři nabídli nové úhly pohledu na zásadní patofyziologické aspekty hypertenze navozené solí; závěry z těchto publikací jsou hlavním tématem tohoto přehledového článku.

Je citlivost na sůl důsledkem poruchy imunitního systému?

Tradiční názor, že zvýšený příjem soli vede k zadržování vody a následně k expanzi extracelulárního objemu, nedávno zpochybnili Machnik a spol. [7*]. Tito autoři vybranými postupy prokázali, že zvýšený příjem soli (8% NaCl + 1% fyziologický roztok k pití) způsobil u potkanů hromadění Na^+ v kůži a vzestup intersticiálního napětí spolu s hyperplazií sítě lymfatických kapilár. Při dalším zkoumání těchto mechanismů pak pozorovali, že zvýšení intersticiálního napětí u potkanů krmených stravou s vysokým obsahem soli vede u infiltrujících makrofágů k expresi proteinu TonEBP (tonicity-responsive enhancer binding protein – vazebný protein usnadňující transkripci ve vztahu ke zvýšenému osmotickému tlaku), který je transkripčním faktorem zvyšujícím tvorbu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru C (vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C). Je pozoruhodné, že vyčerpání makrofágů pomocí liposomálního kłodronátu vedlo k bloádě místní tvorby VEGF-C a k zamezení lymfatické hyperplazie. Znemožnění této kompenzační reakce mělo za následek vzestup krevního tlaku. Naše laboratoř před lety prokázala v cévním řečišti potkanů krmených

Obrázek 1 Souhrn údajů svědčících o tom, že endotel funguje jako „detektor soli“, který reaguje na změny v sodíku a draslíku a v průtoku změnou tvorby TGF β – fibrogenního růstového faktoru, upravujícího funkci endotelu a hladké svaloviny a vyvolávajícího tuhost cév, a také změnou tvorby oxidu dusnatého – vazodilatátoru, sloužícího také jako možný faktor kompenzující působení TGF β



Cytokiny tvořené makrofágy, jako například VEGF-C a TNF α , a reaktivní kyslíkové radikály (reactive oxygen species, ROS) mohou také přímo ovlivňovat endotel a hladkou svalovinu cév a přispívat k citlivosti na sůl. Podrobnosti jsou uvedeny v textu.

stravou s vysokým obsahem soli vzestup endoteliální izoformy syntázy oxidu dusnatého (NOS3). Tento vzestup byl zčásti zprostředkovan transformujícím růstovým faktorem β (transforming growth factor β , TGF β) [8,9]. Machnik a spol. [7*] ve své studii potvrdili vzestup množství NOS3 v endotelu kapilár, ale také zjistili, že v tomto procesu se uplatňují i makrofágy a VEGF-C (obr. 1).

Tato pozoruhodná kompenzační reakce poskytuje rezervoár pro ionty Na^+ sloužící jako ochrana před objemovou expanzí navozenou solí a pravděpodobně zvyšuje množství oxidu dusnatého vytvářeného NOS3 s cílem zabránit vzestupu krevního tlaku. Tento systém má nepochybně význam v regulaci krevního tlaku, protože přerušení tohoto obranného mechanismu způsobuje hypertenzi citlivou na přísun soli, přinejmenším u malých zvířat. Tato zjištění podporují úlohu lymfangiogeneze zprostředkované makrofágovým fagocytárním systémem v regulaci reakce krevního tlaku na příjem soli.

Makrofágy se při hypertenzi citlivé na přísun soli patrně přímo podílejí i na poškození cílového orgánu. Elmarakby a spol. [10] použili etanercept v potkaním modelu hypertenze se solí deoxykortikosteron-acetátu (DOCA) s cílem inhibovat tumor-nekrotizující faktor α (TNF α) – cytokin vytvářený primárně monocyty a makrofágy. Díky etanerceptu došlo k potlačení zánětu ledvin a proteinurie, aniž by byl ovlivněn účinek léčby solí DOCA na krevní tlak. Je zajímavé, že u potkanů Dahlova kmene citlivých na sůl a krmených po dobu pěti týdnů stravou s vysokým obsahem soli jsou plazmatické koncentrace TNF α zvýšené [11] a u potkanů kmene Sabra citlivých na sůl jsou zvýšené dokonce ještě před vlastním rozvojem hypertenze [12*]. U potkanů kmene Sabra dochází v průběhu nálože soli k dalšímu zvyšování TNF α a k rozvoji hypertenze. Tento cytokin hraje pravděpodobně svou úlohu v aktivaci oxidázy NADPH v polymorfonukleárních leukocytech, a tím v tomto modelu hypertenze citlivé na sůl vyvolává systémový oxidační stres a rozvoj hypertenze [12*]. Bylo by užitečné uskutečnit další studie u těchto hlodavců s cílem objasnit účinky inhibitorů TNF α , jakým je i etanercept.

Klíčové body

- Někteří jedinci, nikoli však všichni, reagují na vysoký příjem soli vzestupem krevního tlaku.
- Citlivost na sůl a nadměrný příjem soli samy o sobě mají významné účinky na kardiovaskulární systém.
- Nově byl popsán vliv sodíkových iontů na lymfangiogenezi.
- Příjem soli a draslíku stravou má přímý vliv na endotel, který nezávisí na krevním tlaku.
- Endotel pravděpodobně slouží jako detektor soli a draslíku.

Nedávný výzkum také naznačil, že na patogenезi hypertenze citlivé na sůl se podílejí i T-buňky. Guzik a spol. [13] popsali, že u myši *RAG-1^{-/-}*, jež postrádají buňky T i B, došlo v důsledku podání soli DOCA k mírnému vzestupu krevního tlaku a ke zmenšení vaskulárního oxidačního stresu. Možná úloha adaptivní imunity v cévní patologii spojené s hypertenzí citlivou na sůl byla zkoumána také s použitím normotenzních potkanů (kmene Brown Norway – BN), hypertenzních potkanů (Dahlova kmene s citlivostí na sůl – salt-sensitive, SS) a potkanů konsomického kmene (SSBN2 – u kterých byl chromosom 2 přenesen z potkanů kmene Brown Norway do potkanů Dahlova kmene). Systolický tlak měřený metodou snímání pulsové vlny na ocasu zvířete byl u potkanů Dahlova kmene vyšší v porovnání s potkany kmene Brown Norway a byl nižší u potkanů kmene SSBN2 než u potkanů Dahlova kmene. V porovnání s potkany kmenů Brown Norway a SSBN2 vykazovali potkani Dahlova kmene zvýšené koncentrace zánětlivých markerů v aortě, včetně aktivace nukleárního faktoru κB (NF- κB) a zvýšené infiltrace $CD4^+$ T-buněk. V tkáni aorty potkanů Dahlova kmene byla také pozorována menší infiltrace buněk linie regulačních T-buněk, podobně jako u kmene SSBN2. Autoři usoudili, že v tomto genetickém potkaním modelu hypertenze citlivé na sůl se projevuje výraznější zánětlivá odpověď v cévách, která byla zmírněna přenosem chromosomu 2 z normotenzního druhu, u něhož byla také pozorována zvýšená tvorba imunosupresivních mediátorů [14*]. Přestože tato otázka nebyla dostatečně popsána, kombinovaná zjištění podporují význam adaptivní imunity a funkce T-buněk v rozvoji hypertenze citlivé na sůl a poškození cílového orgánu.

Sůl ve stravě, transformující růstový faktor β a oxid dusnatý

TGF β sestává z rodiny tří typů pleiotropních růstových faktorů, které mají komplexní účinky na vývoj orgánů, růst buněk a jejich diferenciaci, především jsou však důležité pro expresi proteinů extracelulární matrix a v procesu cévní a renální fibrózy při různých chorobných stavech [15]. Ačkoli je prokázáno, že všechny tři typy TGF β mají podobné funkce, u savců je za nejdůležitější považován TGF β_1 . Ten je syntetizován mnoha buněčnými typy včetně endotelu a je vylučován v podobě latentního dimerického proteinového komplexu [16]. V průběhu intracelulárního zpracování je z molekuly odštěpen „latency-associated peptide“ (LAP), který ale zůstává po sekreci nekovalentně spojen se zralým peptidem. Vazba tohoto komplexu na latentní proteiny vázající TGF β (latent TGF β -binding protein, LTBP) jej směřuje do přilehlého intersticia. Odstranění latentního TGF β umožňuje zralé, biologicky aktivní formě TGF β interakci s receptorem [17]. Takto působí TGF β_1 vyloučený endotelem na přilehlou hladkou svalovinu cév nebo endotel. TGF β se zřejmě uplatňuje při regulaci krevního tlaku. U myši s vyřazeným genem *EMILIN1* je pozorována zvýšená signalizace TGF β_1 v cévní stěně. U těchto zvířat se rozvíjí periferní vazokonstrikce a arteriální hypertenze; těmto procesům lze

především inaktivací jedné alely *TGFB1* [18]. Parenterální podání anti-TGF β -protilátky potkanům Dahlova kmene citlivým na sůl významně snížilo krevní tlak a související proteinurii a zmírnilo glomerulosklerózu a intersticiální a vaskulární fibrózu [19].

Studie s normotenzními potkany ukázala, že nadměrný přívod soli způsobuje rychlé zvýšení tvorby aktivního TGF β [9,20]. Jak již bylo popsáno výše, přívod soli stravou vede u normotenzních potkanů, potkanů Dahlova/Rappova kmene rezistentních na sůl (R) [21–24] a u zdravých lidí [25] ke změně tvorby oxidu dusnatého. Ten kromě svých hemodynamických účinků také ovlivňuje tvorbu TGF β_1 navozenou solí [26]. Intracelulární signální procesy podílející se na zvýšení tvorby oxidu dusnatého navozené solí jsou u potkanů spojeny s fosforylací NOS3 na aminokyselinovém zbytku 1176 zprostředkovanou Akt. K aktivaci Akt dochází při vzniku komplexu Pyk2/c-Src/fosfatidylinositol-3-kináza [27]. Nadměrný přívod soli tedy vyvolává tvorbu TGF β a současně oxidu dusnatého, který slouží jako faktor zmírňující účinky TGF β . Nicméně nakonec se zdá, že profibrotický účinek TGF β není možné inhibovat. Yu a spol. [28] popsali depozitu kolagenu v arteriích, arteriolách, glomerulech a v srdečním a ledvinovém intersticiu normotenzních (WKY) a hypertenzních (SHR) potkanů krměných po dobu osmi týdnů stravou obsahující 8 % soli. Depozice kolagenu vede k tuhosti tepenné stěny, která může způsobit srdeční hypertrofii a remodelaci mikrocirkulace. Důsledky zmenšené poddajnosti cév v mikrocirkulaci jsou obzvláště závažné v mozku a ledvinách, tedy ve dvou orgánech, jejichž perfuze je charakterizována vysokým průtokem i pulsním tlakem [29].

Nedávno publikované studie potvrzují škodlivý vliv zvýšeného přívodu soli stravou na složení a funkci cév u lidí. Ve skupině 34 jinak zdravých osob s hypertenzí vedlo zvýšení příjmu sodíku z 60 na 150 a 200 mmol/den po dobu čtyř týdnů k významnému zvýšení rychlosti šíření pulsové vlny (0,35–0,39 m/s), jež je ukazatelem tuhosti tepen. Došlo také ke zvýšení systolického a diastolického tlaku, nicméně slabá korelace mezi rychlostí šíření pulsové vlny a krevním tlakem svědčí o tom, že účinek na cévní řečiště není závislý na krevním tlaku [30*]. Naopak v dvojité zaslepené, placebem kontrolované zkřížené studii se staršími dospělými osobami s prehypertenzí vedl nízký příjem soli na konci prvního týdne ke zvětšení poddajnosti karotických tepen o 27 % a toto zlepšení se na konci studie v druhém týdnu stabilizovalo na 46 % [31]. Dickinson a spol. [32*] zkoumali vliv snížení příjmu sodíku ze 150 na 50 mmol/den po dobu dvou týdnů u obézních (BMI $31,6 \pm 2,6$ kg/m²) normotenzních mužů a žen a po dobu podávání stravy se sníženým obsahem sodíku pozorovali zlepšení endoteliální funkce, projevující se zvýšenou vazodilatací navozenou průtokem. Autoři nepozorovali zlepšení rychlosti šíření pulsové vlny, nicméně studie měla krátké trvání a nebyla dostatečně průkazná pro zachycení menší změny než 2 m/s. Účinek soli byl zkoumán také v heterogenní populaci dospělých osob s nekomplikovanou hypertenzí podáním sodíku stravou v množství 165 nebo 110 mmol/den (9,7–6,5 g soli/den) po dobu šesti

týdnů. Při tomto mírném snížení příjmu soli došlo k poklesu krevního tlaku, rychlosti vylučování albuminu močí a rychlosti šíření pulsové vlny [33*]. Kombinované důkazy podporují význam přívodu soli stravou pro regulaci tuhosti tepen a možná i endoteliální funkce.

Důkazy z podmínek *in vitro* svědčí o přímém vlivu koncentrace sodíku v médiu na tuhost endotelu [34,35]. Endotelové buňky v kultuře ztuhly a v případě, že koncentrace sodíku v médiu stoupla ze 135 na 145 mEq/l, vytvářely méně oxidu dusnatého navozeného průtokem. Tato změna ve funkci endotelových buněk vlivem zvýšené koncentrace sodíku v médiu však byla pozorována pouze při současné přítomnosti aldosteronu [34]. Toto zjištění může být klinicky relevantní, jelikož snížení příjmu soli na velmi nízkou hodnotu (10 mmol/den) vedlo k malému, leč významnému poklesu plazmatické koncentrace sodíku (kolem 3 mEq/l) v porovnání s hodnotami získanými od stejných pacientů přijímajících sůl v množství 350 mmol/den [36].

Endoteliální dysfunkce se sníženou tvorbou oxidu dusnatého, která se vyskytuje při stárnutí nebo v podmínkách oxidačního stresu, může urychlit účinky TGFβ na cévní systém. U myši bez NOS3 je průměrná rychlost šíření pulsové vlny vyšší než u nemutovaných („wild-type“) myši [37]. Při porovnání s cévní tkání mladých zvířat bylo pozorováno, že stárnutím dochází ke snížení průtokem zprostředkované aktivity Akt a tvorby oxidu dusnatého a souvisejícího vzestupu rychlosti šíření pulsové vlny [37]. Potkaní Dahlova/Rappova kmene citliví na sůl (S) vykazují na rozdíl od potkanů Dahlova/Rappova kmene rezistentních na sůl (R) porušenou tvorbu oxidu dusnatého, která se při zvýšeném přívodu soli ještě zvýrazní [21,22]. Cévní a glomerulární tvorba aktivního TGFβ₁ a oxidu dusnatého u potkanů R i S přímo koreluje, avšak u potkanů S s prehypertenzi je tvorba TGFβ₁ zvýšená a rozdíly v endoteliální tvorbě TGFβ₁ a oxidu dusnatého mezi potkany S a R se dále zvýrazňují podáváním stravy se zvýšeným obsahem soli [26]. Inhibice oxidu dusnatého vede u zvířat, která jsou krmena stravou s vysokým obsahem soli, k její retenci a k rozvoji hypertenze citlivé na sůl [38] a v případě delšího trvání způsobuje poškození ledvin [39].

Ma a spol. [40*] zkoumali vliv soli u myši s chybějícím mitochondriálním odpráhujícím proteinem 2 (uncoupling protein 2, UCP2) s cílem posoudit, v jakém rozsahu se oxidační stres uplatňuje při vyčerpání oxidu dusnatého a vyvolání hypertenze citlivé na sůl. U homozygotních myši bez UCP2 došlo k vzestupu krevního tlaku a tvorby superoxidu a k rozvoji cévní dysfunkce se sníženou tvorbou oxidu dusnatého, zatímco u nemutovaných myši nebyl pozorován žádný vliv vysokého přívodu soli. Tato pozorování svědčí pro spoluúčast reaktivních kyslíkových radikálů v patogenezi hypertenze citlivé na sůl cestou vyčerpání oxidu dusnatého. Avšak tuto koncepci nedávno zpochybnili Kopkan a spol. [41*], kteří prokázali, že podání stravy s vysokým obsahem soli myším s chybějící NOS3 mělo za následek rozvoj hypertenze a intrarenální tvorbu superoxidu a tyto důsledky byly zmírněny podáním mimetika superoxidodismutázy tempolu. Skutečnost, že u těchto zvířat došlo po podání tempolu k úpra-

vě krevního tlaku, svědčí o presorickém účinku superoxidu, který je nezávislý na endoteliálním oxidu dusnatém.

Kombinované důkazy podporují názor, že způsob, jakým endotel reaguje na nadměrný přívod soli, určuje další pochody v cévním řečišti. S postupným zvyšováním přívodu soli endotel zpočátku reaguje vzestupem koncentrace TGFβ – matrigenního růstového faktoru podílejícího se na tuhosti cév. Účinky TGFβ kompenzuje vzestup koncentrace oxidu dusnatého, časem však tuto rovnováhu narušují jiné pochody, jako je tvorba reaktivních kyslíkových radikálů. Dlouhodobými následky by mohly být snížená poddajnost cév, vazokonstrikce a hypertenze. Tyto pochody by měly horší průběh u pacientů s citlivostí na sůl, u kterých by byly udržovány podmínky nadměrného množství soli a tvorba oxidu dusnatého by byla narušená.

Nejde pouze o sodík: význam draslíku v citlivosti na sůl

Čím dál více sílí přesvědčení o úloze obsahu draslíku v patogenezi citlivosti na sůl a souvisejícího onemocnění cév. Studie INTERSALT (International Study of Salt and Blood Pressure) naznačila, že snížení vylučování draslíku o 50 mmol/den je spojeno se vzestupem systolického tlaku o 3,4 mm Hg a diastolického tlaku o 1,9 mm Hg [42]. Metaanalýza 33 randomizovaných studií hodnotících vliv zvýšeného příjmu draslíku na krevní tlak vyhodnotila, že podávání draslíku vede k malému, ale významnému snížení systolického i diastolického tlaku [43]. V prospektivní analýze studií Trials of Hypertension Prevention (TOHP I a TOHP II) byl vyšší poměr vyloučeného sodíku k draslíku spojen se zvýšeným rizikem rozvoje kardiovaskulárního onemocnění [44]. Nicméně minimálně v jedné nedávno publikované studii u malé skupiny pacientů s mírnou hypertenzí nevedlo podávání draslíku po dobu šesti týdnů ke snížení krevního tlaku, ke zlepšení endoteliální dysfunkce ani ke zmírnění tuhosti tepen [45*].

He a spol. [46*] v nedávno zveřejněné randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii popsali, že podávání draslíku – ve formě chloridu draselného nebo bikarbonátu draselného – stravou osobám s mírnou hypertenzí nezpůsobilo pokles krevního tlaku, hodnoceného obvyklým klinickým měřením, ale vedlo ke zvýšení rychlosti šíření pulsové vlny, jež odráží tuhost tepen, a došlo také ke zlepšení endoteliální funkce, stanovené vazodilatací navozenou průtokem. Tudiž zatímco publikované práce nejsou v otázce draslíku úplně jednotné, tato dobře provedená studie a také mnoho dalších studií poskytují přesvědčivé důkazy o úloze draslíku v prevenci kardiovaskulárních onemocnění.

Nedávno zveřejněná studie Yinga a spol. [47*] poskytuje náhled do jednotlivých mechanismů. Normotenzním potkanům byla po dobu čtyř dnů podávána strava s různým obsahem soli a draslíku. Se stoupajícím obsahem draslíku ve stravě klesala močová koncentrace aktivního soli indukovaného TGFβ. Inhibice vysoce vodivých kalcium aktivovaných draslíkových kanálů způsobila snížení cévní tvorby soli indukovanou

vaného TGF β , ale neovlivnila tvorbu TGF β v izolovaných prstencích tkáně aorty potkanů krměných stravou s nízkým obsahem soli. Zvýšená koncentrace iontů draslíku v médiu také inhibovala cévní tvorbu TGF β navozenou solí. Tato pozorování ukázala na zajímavý vztah mezi přívodem draslíku a soli stravou a dále na zcela zásadní úlohu endoteliálního kalcium aktivovaného draslíkového kanálu v reakci cév na nadměrný přívod soli [47].

Mikroskopie atomárních sil nám umožnila získat nový pohled na funkci endotelových buněk coby „detektorů soli“ [35]. Oberleithner a spol. [48] pomocí prasečích endotelových buněk v kultuře předvedli, že přidání draslíku do kultury způsobuje zduření a změknutí endotelové buňky a vyvolává uvolnění oxidu dusnatého. Zvýšení koncentrace sodíku v médiu současně s přidáním aldosteronu (jeho přidání k sodíku je nezbytné k tomu, aby došlo ke stimulaci tuhnutí buněk v kultuře [34]) zamezilo uplatnění příznivého vlivu draslíku na tvorbu oxidu dusnatého endotelovými buňkami. Tyto fascinující studie provedené *in vitro* podporují výsledky fyziologických studií, které naznačují, že endotel se uplatňuje jako detektor přívodu soli a že koncentrace draslíku hraje významnou úlohu v regulaci účinků soli.

Závěr

Obecně je dobře známo, že nadměrný příjem soli je u některých, ne však u všech osob jednoznačně spojen s hypertenzí. Nicméně mechanismy, které se podílejí na rozvoji citlivosti na sůl, jsou komplexní a zahrnují jak genetické vlivy, tak vlivy okolního prostředí. Fenotyp citlivosti na sůl je tudíž heterogenní, s četnými mechanismy, které potenciálně spojují vysoký přívod soli se vzestupem krevního tlaku. Nadměrný příjem soli má navíc funkční a patologické účinky na cévní řečiště, které jsou nezávislé na krevním tlaku. Nedostatek pozornosti, kterou lékaři věnují přívodu soli stravou, způsobila pravděpodobně snadná dostupnost diuretik; aktuální údaje snad přinesou vývoj nových farmakologických prostředků, které budou zaměřeny na poškození cílového orgánu nadměrným přívodem soli. Závěry nedávno zveřejněných studií naznačují, že důraz kladený na stravu s odpovídajícím množstvím soli a draslíku může mít léčebný význam, který je srovnatelný s účinky medikace nebo je dokonce převyšuje. Další výzkum v oblasti molekulárních a buněčných mechanismů uplatňujících se v přímém působení sodíku a draslíku na cévní řečiště poskytne důležité informace pro pochopení citlivosti na sůl, a tím umožní řídit a zlepšovat individualizované dietní postupy s cílem zabránit rozvoji cévní tuhosti a hypertenze navozené solí.

Poděkování

Tato práce byla podpořena granty od National Institutes of Health R01 DK046199 (P. W. Sanders), R01 HL092215 (Y. Chen) a P30 DK079337 (George M. O'Brien Kidney and Urological Research Centers Program) (P. W. Sanders) a Office of Research and Development, Medical Research Service, Department of Veterans Affairs (Y. Chen a P. W. Sanders).

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, *et al.* Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension* 1995; 25:305–313.
2. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, *et al.* Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360:1347–1360.
3. Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC, *et al.* Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 1986; 8(Suppl II):II-127–II-134.
4. Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE, Weinberger M. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. *Hypertension* 2001; 37(2 Part 2):429–432.
5. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996; 27(3 Pt 2):481–490.
6. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, *et al.* Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010; 362:590–599.
- Tato prospektivní studie zkoumala účinky snížení příjmu soli na kardiovaskulární výsledné ukazatele z hlediska perspektivy veřejného zdravotnictví a hodnocení nákladů. Výsledky studie prokázaly podstatné snížení četnosti kardiovaskulárních příhod a léčebných nákladů při snížení příjmu soli stravou přibližně na 3 g/den.
7. Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, *et al.* Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med* 2009; 15:545–552.
- Tato studie objevila novou cestu v patofyziologii hypertenze citlivé na sůl. Prokázala, že strava s vysokým obsahem soli způsobuje intersticiální hypertonicitou akumulaci sodíku v kůži, která vede ke zvýšené hustotě a k hyperplazii sítě lymfatických kapilár. Hlavní patofyziologické změny v této modelaci lymfatických kapilár zahrnují aktivaci proteinu TonEBP v buňkách mononukleárního fagocytárního systému infiltrujících intersticiu kůže a sekreci VEGF-C makrofágy. Spotřebávání buněk mononukleárního fagocytárního systému nebo vychytávání VEGF-C posiluje retenci hypertonického objemu v intersticiu, snižuje expresi endoteliální syntázy oxidu dusnatého a zvyšuje krevní tlak.
8. Ying W-Z, Sanders PW. Dietary salt enhances glomerular endothelial nitric oxide synthase through TGF- β 1. *Am J Physiol* 1998; 275(1 Pt 2):F18–F24.
9. Ying W-Z, Sanders PW. Dietary salt increases endothelial nitric oxide synthase and TGF- β 1 in rat aortic endothelium. *Am J Physiol* 1999; 277(4 Pt 2):H1293–H1298.
10. Elmarakby AA, Quigley JE, Imig JD, *et al.* TNF- α inhibition reduces renal injury in DOCA-salt hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294:R76–83.
11. Gu JW, Tian N, Shparago M, *et al.* Renal NF- κ B activation and TNF- α upregulation correlate with salt-sensitive hypertension in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291:R1817–R1824.
12. Mazon R, Itzhaki O, Sela S, *et al.* Tumor necrosis factor- α : a possible priming agent for the polymorphonuclear leukocyte-reduced nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate oxidase in hypertension. *Hypertension* 2010; 55:353–362.
- Tato preklinická studie přináší nové poznatky o tom, že pro navození hypertenze citlivé na sůl je důležitá primární aktivace („priming“) polymorfonukleárních leukocytů (PMNL). Autoři ukázali, že TNF- α se chová jako iniciátor „primingu“ PMNL v modelu s potkany kmene Sabra citlivými na sůl. Tito potkani měli již před rozvojem hypertenze zvýšenou koncentraci TNF- α a nálož soli koncentraci tohoto cytokinu dále zvyšila.
13. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, *et al.* Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med* 2007; 204:2449–2460.
14. Viel EC, Lemarie CA, Benkirane K, *et al.* Immune regulation and vascular inflammation in genetic hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298:H938–H944.
- V této důležité experimentální studii představili autoři hypotézu, že T-lymfocyty se při geneticky podmíněné hypertenzi citlivé na sůl podílejí na cévním zánětu pod vlivem chromosomu 2. Autoři použili myši konsomického kmene, u nichž byl chromosom 2 přenesen z potkanů kmene Brown Norway na potkany Dahlova kmene. Výsledky studie ukázaly, že přenos chromosomu 2 z potkanů kmene Brown Norway vede ke snížení krevního tlaku, zánětlivých markerů a mediátorů v porovnání s potkany Dahlova kmene citlivými na sůl. Tyto výsledky svědčí o centrální regulační úloze chromosomu 2 v cévní homeostáze, a to pravděpodobně působením na rovnováhu mezi regulačními buňkami a pomahačskými T-lymfocyty.
15. Border WA, Okuda S, Languino LR, *et al.* Suppression of experimental glomerulonephritis by antiserum against transforming growth factor β 1. *Nature* 1990; 346:371–374.
16. Derynck R, Jarrett JA, Chen EY, *et al.* Human transforming growth factor-beta complementary DNA sequence and expression in normal and transformed cells. *Nature* 1985; 316:701–705.
17. Annes JP, Munger JS, Rifkin DB. Making sense of latent TGF-beta activation. *J Cell Sci* 2003; 116(Pt 2):217–224.
18. Zacchigna L, Vecchione C, Notte A, *et al.* Emilin1 links TGF-beta maturation to blood pressure homeostasis. *Cell* 2006; 124:929–942.
19. Dahly AJ, Hoagland KM, Flasch AK, *et al.* Antihypertensive effects of chronic anti-TGF- β antibody therapy in Dahl S rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283:R757–R767.
20. Ying W-Z, Sanders PW. Dietary salt modulates renal production of transforming growth factor- β in rats. *Am J Physiol* 1998; 274(4 Pt 2):F635–F641.

21. Chen PY, Sanders PW. L-Arginine abrogates salt-sensitive hypertension in Dahl/Rapp rats. *J Clin Invest* 1991; 88:1559–1567.
22. Chen PY, Sanders PW. Role of nitric oxide synthesis in salt-sensitive hypertension in Dahl/Rapp rats. *Hypertension* 1993; 22:812–818.
23. Deng X, Welch WJ, Wilcox CS. Renal vasoconstriction during inhibition of NO synthase: effects of dietary salt. *Kidney Int* 1994; 46:639–646.
24. Shultz PJ, Tolins JP. Adaptation to increased dietary salt intake in the rat: role of endogenous nitric oxide. *J Clin Invest* 1993; 91:642–650.
25. Bech JN, Nielsen CB, Ivarsen P, *et al.* Dietary sodium affects systemic and renal hemodynamic response to NO inhibition in healthy humans. *Am J Physiol* 1998; 274(5 Pt 2):F914–F923.
26. Ying W-Z, Sanders PW. The interrelationship between TGF- β 1 and nitric oxide is altered in salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285:F902–F908.
27. Ying WZ, Aaron K, Sanders PW. Dietary salt activates an endothelial proline-rich tyrosine kinase 2/c-Src/phosphatidylinositol 3-kinase complex to promote endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. *Hypertension* 2008; 52:1134–1141.
28. Yu HCM, Burrell LM, Black MJ, *et al.* Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats. *Circulation* 1998; 98:2621–2628.
29. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005; 46:200–204.
30. Todd AS, Macginnley RJ, Schollum JB, *et al.* Dietary salt loading impairs arterial vascular reactivity. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:557–564.
- Tato malá intervenční studie potvrzuje současné znalosti o tom, že nálož soli u hypertenzních osob způsobuje významný vzestup rychlosti šíření pulsové vlny a krevního tlaku. Vzhledem k malému počtu účastníků studie bylo obtížné učinit závěr, že nálož soli má škodlivé účinky na cévní strukturu nezávisle na vzestupu krevního tlaku.
31. Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, Seals DR. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension* 2004; 44:35–41.
32. Dickinson KM, Keogh JB, Clifton PM. Effects of a low-salt diet on flow-mediated dilatation in humans. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:485–490.
- Tato randomizovaná zkřížená studie s normotenzními dospělými osobami s nadváhou a obezitou ukázala, že strava s nízkým obsahem soli umožňuje uplatnění příznivých účinků na cévní řečiště, hodnocených vazodilatací navozenou průtokem. Tato studie prokázala příznivé působení snížení příjmu soli na endotel, které je nezávislé na snížení krevního tlaku.
33. He FJ, Marciniak M, Visagie E, *et al.* Effect of modest salt reduction on blood pressure, urinary albumin, and pulse wave velocity in white, black, and Asian mild hypertensives. *Hypertension* 2009; 54:482–488.
- Autoři této randomizované, dvojité zaslepené zkřížené studie ukázali, že i mírné omezení příjmu soli stravou vede ke snížení albuminurie, krevního tlaku a tuhosti tepen.
34. Oberleithner H, Riethmüller C, Schillers H, *et al.* Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:16281–16286.
35. Oberleithner H, Kusche-Vihrog K, Schillers H. Endothelial cells as vascular salt sensors. *Kidney Int* 2010; 77:490–494.
36. He FJ, Markandu ND, Sagnella GA, *et al.* Plasma sodium: ignored and underestimated. *Hypertension* 2005; 45:98–102.
37. Soucy KG, Ryoo S, Benjo A, *et al.* Impaired shear stress-induced nitric oxide production through decreased NOS phosphorylation contributes to age-related vascular stiffness. *J Appl Physiol* 2006; 101:1751–1759.
38. Tolins JP, Shultz PJ. Endogenous nitric oxide synthesis determines sensitivity to the pressor effect of salt. *Kidney Int* 1994; 46:230–236.
39. Fujihara CK, Michellazzo SM, De Nucci G, Zatz R. Sodium excess aggravates hypertension and renal parenchymal injury in rats with chronic NO inhibition. *Am J Physiol* 1994; 266(5 Pt 2):F697–F705.
40. Ma S, Ma L, Yang D, *et al.* Uncoupling protein 2 ablation exacerbates high-salt intake-induced vascular dysfunction. *Am J Hypertens* 2010; 23:822–828.
- Tato preklinická studie představila nové údaje týkající se úlohy odpřahujícího proteinu 2 v hodnocení citlivosti na sůl. U myši s vyřazeným genem pro odpřahující protein 2 došlo v průběhu krmení stravou s vysokým obsahem soli na rozdíl od kontrolních nemutovaných myši k rozvoji hypertenze. Mechanismy uplatňující se v tomto procesu představovaly chybějící suprese markerů oxidačního stresu a nedostatek oxidu dusnatého.
41. Kopkan L, Hess A, Husková Z, *et al.* High salt intake enhances superoxide activity in eNOS knockout mice leading to the development of salt-sensitivity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299:F656–F663.
- Výsledky této experimentální studie u myši s vyřazeným genem pro eNOS odhalily význam zvýšeného oxidačního stresu – zde konkrétně ve formě superoxidu – v navození hypertenze citlivé na sůl.
42. Intersalt: an International Study of Electrolyte Excretion and Blood Pressure. Results for 24 h urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1988; 297:319–328.
43. Whelton PK, He J, Cutler JA, *et al.* Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; 277:1624–1632.
44. Cook NR, Obarzanek E, Cutler JA, *et al.* Joint effects of sodium and potassium intake on subsequent cardiovascular disease: the Trials of Hypertension Prevention follow-up study. *Arch Intern Med* 2009; 169:32–40.
45. Berry SE, Mulla UZ, Chowienzyk PJ, Sanders TA. Increased potassium intake from fruit and vegetables or supplements does not lower blood pressure or improve vascular function in UK men and women with early hypertension: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2010; 2:1–9.
- Tato randomizovaná, kontrolovaná zkřížená studie neprokázala příznivý vliv podávání draslíku stravou na krevní tlak, tuhost tepen, endotelální funkci ani na koncentraci izoprostanu a C-reaktivního proteinu v moči a séru pacientů s hypertenzí v časných stádiích.
46. He FJ, Marciniak M, Carney C, *et al.* Effects of potassium chloride and potassium bicarbonate on endothelial function, cardiovascular risk factors, and bone turnover in mild hypertensives. *Hypertension* 2010; 55:681–688.
- Autoři této randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie zjistili, že podávání draslíku může být prospěšné z hlediska zlepšení endotelální dysfunkce a zmírnění albuminurie.
47. Ying WZ, Aaron K, Wang PX, Sanders PW. Potassium inhibits dietary salt-induced transforming growth factor- β production. *Hypertension* 2009; 54:1159–1163.
- Tato experimentální studie ukázala na důležitou úlohu endotelálního kalcium aktivovaného draslíkového kanálu v reakci cév na nadměrný přívod soli a také poukázala na to, že zvýšený přívod draslíku stravou u potkanů krmených stravou s vysokým obsahem soli by mohl snížit tvorbu TGF β .
48. Oberleithner H, Callies C, Kusche-Vihrog K, *et al.* Potassium softens vascular endothelium and increases nitric oxide release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:2829–2834.
- Autoři prokázali, že akutní zvýšení draslíku ve fyziologickém rozmezí vede ke zduření a změknutí endotelových buněk a zvyšuje uvolňování oxidu dusnatého. Vysoká fyziologická koncentrace sodíku v přítomnosti aldosteronu těmto změnám zabrání.

Noční hemodialýza – vliv na clearance solutů, kvalitu života a přežití pacientů

Philip A. McFarlane

Division of Nephrology, University of Toronto and the Keenan Research Centre in the Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Kanada

Adresa pro korespondenci: Philip A. McFarlane, MD, PhD, FRCP(C), Medical Director of Home Dialysis, Division of Nephrology, St. Michael's Hospital, University of Toronto and the Keenan Research Centre in the Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, 61 Queen Street East, 9th floor, Toronto, ON M5C 2T2, Canada
E-mail: phil.mcfarlane@utoronto.ca

Nocturnal hemodialysis: effects on solute clearance, quality of life, and patient survival
Curr Opin Nephrol Hypertens 2011; 20:182–188
© 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Konvenční hemodialýza je často považována za nedostatečně komplexní metodu léčby urémie. Hemodialyzovaní pacienti si často stěžují na horší kvalitu života a obecně vykazují významně vyšší mortalitu. Noční hemodialýza je založena na dlouhých nočních výměnách prováděných v domácím prostředí nebo v dialyzačním středisku. Tento přehledový článek shrnuje poznatky o tom, jak dlouhé noční dialýzy ovlivňují clearance látek s malou a střední molekulovou hmotností a jak tato léčba ovlivňuje kvalitu života a přežití pacientů.

Nové poznatky

Noční hemodialýza je účinnější při odstraňování zejména látek s malou a střední molekulovou hmotností a vede ke zlepšení kvality života, především v oblastech přímo ovlivněných onemocněním ledvin. Přežití pacientů léčených noční hemodialýzou je vyšší, než se očekávalo, a nedávné studie naznačují, že tyto pacienti mají zhruba třetinovou úmrtnost v porovnání s obdobnými pacienty léčenými konvenční hemodialýzou.

Souhrn

Přestože tyto závěry stojí za pozornost, je těžké posoudit, jaký velký podíl na výsledcích těchto studií mají délka a načasování dialýz, a naopak, co závisí na charakteristikách pacienta. Je žádoucí dále pokračovat ve výzkumu v této oblasti.

Klíčová slova

hemodialýza, kvalita života, noční, přežití, urémie

Úvod

Při posuzování zdravotního stavu pacientů musíme brát v úvahu především dva důležité parametry, a to kvalitu života při daném onemocnění a vliv zdravotního stavu na přežití. Bohužel hemodialyzovaní pacienti s terminálním selháním ledvin si často stěžují na výrazně horší kvalitu života, trpí následky protražovaného uremického stavu a vykazují významně vyšší úmrtnost než věkově srovnatelné kontrolní osoby. Pravděpodobným vysvětlením těchto neuspokojivých výsledků je, že konvenční dialyzační techniky nenahrazují funkci vlastních ledvin dostatečně komplexně. V tomto článku se budeme zabývat delšími dialyzačními výkony, které přinášejí lepší výsledky. Zaměříme se zejména na výsledky klinických studií zkoumajících prodloužené dialýzy v noci – noční hemodialýzy. Ačkoli noční hemodialýzy vedou ke zlepšení mnoha parametrů, jako jsou odpověď na léčbu erythropoetinem [1], vyšší hemodynamická stabilita při léčbě [2], lepší kontrola krevního tlaku [3,4], zmírnění spánkové apnoe [5], zlepšení kontroly parametrů metabolismu minerálních látek [6–8] a dokonce i obnovení ženské plodnosti [9], v tomto přehledu se soustředíme na to, zda noční hemodialýzy skutečně lépe upra-

vují uremický stav a zda opravdu příznivě ovlivňují kvalitu života a přežití.

Neadekvátnost „adekvátní“ hemodialýzy

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin často trpí důsledky uremického syndromu, který dosud nebyl dostatečně definován jako klinický syndrom spojený se systémovými obtížemi typu nevolnosti, únavy a snížené chuti k jídlu [10]. Poprvé byl tento syndrom popsán v roce 1840 [11]. V pokročilejších stádiích způsobuje urémie přímé poškození orgánů, například perikarditidu a uremickou encefalopatii. Přesné příčiny vedoucí k urémii nejsou dosud jasné [12] a jsou patrně výsledkem komplexní interakce mezi retinovanými metabolity (tj. látkami, které jsou za normálních okolností vylučovány z těla ledvinami a tudíž jsou v tělech pacientů s nedostatečností ledvin zadržovány) [13] a dalšími následky onemocnění ledvin (jako je např. metabolická acidóza, retence tekutin, anémie a dysbalance minerálních látek) a dále přidruženými nemocemi, jako jsou diabetes mellitus a kardiovaskulární onemocnění [14]. Zatímco o přesných příčinách urémie se stále vedou diskuse, její klinické důsledky jsou jasné. Pacienti s pokročilou nedostatečností

ledvin se necítí dobře, mají celkově sníženou kvalitu života [15,16], vyšší kardiovaskulární riziko a horší hodnoty přežití [17–19]. Dialýza je zahajována až u pacientů s terminálním selháním ledvin. Dialýza bohužel poskytuje jen neúplnou náhradu normální funkce ledvin, takže mnoho dialyzovaných pacientů si stále stěžuje na příznaky urémie. Kvalita života dialyzovaných pacientů je mezi chronicky nemocnými jedná z nejnižších a jejich úmrtnost je v porovnání se stejnou věkovou skupinou zdravých lidí 10–1 000krát vyšší [15,19].

Měli bychom přemýšlet o tom, proč konvenční hemodialýza není dostatečně účinná při léčbě mnoha pacientů s urémií. Adekvátnost dialýzy se běžně určuje měřením množství odstraněné urey. Urea reprezentuje clearance látek s malou molekulovou hmotností, které jsou poměrně snadno dialyzovatelné (tj. nejsou silně vázány na proteiny, jsou distribuovány v krevním kompartmentu a poměrně dobře přecházejí přes dialyzační membránu). Cíl, kterého chceme dosáhnout při odstraňování urey při jednom sezení, je eKt/V urey nejméně 1,4 [20]. Nicméně konvenční cíle pro adekvátnost dialýzy při odstraňování malých molekul představují jen 15 % toho, co odstraní zdravé ledviny [14,21]. Uremické příznaky se začínají projevovat ve zvýšené míře ve chvíli, kdy glomerulární filtrace poklesne pod 25 % normální funkce ledvin. Nepřekvapuje tedy, že „adekvátně“ dialyzovaní pacienti mohou mít stále příznaky urémie. Dalším komplikujícím faktorem je skutečnost, že urea sama o sobě pravděpodobně není důležitým uremickým toxinem, protože sérová koncentrace urey u hemodialyzovaných pacientů neovlivňuje projev urémie ani výsledný klinický stav [22].

Stále více pozornosti se dnes věnuje látkám s větší molekulovou hmotností, které významně přispívají ke vzniku uremického syndromu. Látky s větší molekulovou hmotností se bohužel hůře oddialyzovávají a měření clearance urey nadhodnocuje jejich skutečnou clearance [23]. Stejně tak molekuly, které jsou pevně vázány na bílkoviny nebo které se pomalu přesouvají z extravaskulárního prostoru do prostoru intravaskulárního, mohou být špatně dialyzovatelné [23].

Odhaduje se, že přes 80 % případů hypertenze u hemodialyzovaných pacientů je důsledkem retence soli a tekutin. Dalším důležitým problémem u dialyzovaných pacientů je udržování euvolemického stavu k udržení kontroly krevního tlaku, čímž se snižuje možné kardiovaskulární riziko, například progresse hypertrofie levé srdeční komory [24–26]. Ačkoli je dosažení kvalitní kontroly krevního objemu konvenční hemodialýzou žádoucí, může být poměrně složité, protože maximální ultrafiltrace je limitována schopností pacienta reperfundovat vaskulární prostor z tkání a jeho schopností hemodynamicky zvládnout zmenšující se intravaskulární objem. Pokud objem ultrafiltrace přesáhne objem vaskulární reperfúze z tkání a hemodynamická odpověď není dostatečná, může dojít k hemodynamické nestabilitě.

„Adekvátní“ konvenční hemodialýza zatím selhává při dosahování svých cílů v podobě dobré clearance látek s malou a střední molekulovou hmotností a při dosahování euvolemie u dialyzovaných pacientů. Alternativní metody tedy pravděpodobně mohou poskytnout „adekvátnější“ dialýzu

Klíčové body

- Konvenční hemodialýza odstraňuje látky s malou molekulovou hmotností přibližně na úrovni 15 % funkce zdravých ledvin a clearance látek s větší molekulovou hmotností je samozřejmě ještě nižší.
- Noční hemodialýza (6–8 hodin, třikrát nebo vícekrát v týdnu) je účinnější při odstraňování látek s malou a střední molekulovou hmotností.
- Pacienti léčení noční hemodialýzou obvykle hodnotí kvalitu svého života lépe než pacienti léčení konvenční hemodialýzou. Toto zlepšení je pozorováno zejména v oblastech kvality života ovlivněných onemocněním ledvin a v případech, kdy byla kvalita života před zahájením hemodialýzy obzvláště špatná.
- Dlouhodobé přežití při léčbě noční hemodialýzou je vyšší než u konvenční hemodialýzy a je srovnatelné s přežitím po úspěšné transplantaci ledviny od zemřelého dárce. Přežití po transplantaci od živícího dárce je delší.
- Dosud jen jedna studie randomizovala pacienty k léčbě buď noční, nebo konvenční hemodialýzou. Problematika vyžaduje další výzkum, protože ve stávajících studiích je stále mnoho možných nedořešených problémů.

tím, že zlepší clearance látek s malou a střední molekulovou hmotností a lépe udrží euvolemický stav.

Prevalence noční hemodialýzy

Noční hemodialýza není novou modalitou v léčbě renálního selhání. První zprávy o provádění nočních hemodialýz pocházejí z 60. let 20. století, z dob počátků hemodialýzy. Byly prováděny v domácím prostředí i v nemocnici [27,28]. Zájem o noční hemodialýzu postupně klesal a zkušeností s dlouhými hemodialýzami byl nedostatek, kromě významné výjimky – dialýzy ve francouzském Tassinu, kde prováděli osmihodinové denní dialýzy třikrát týdně již od zahájení programu v roce 1970 [29]. První zprávy o programu domácích nočních hemodialýz pocházejí z počátku 90. let 20. století z kanadského Toronta [4]. První zprávy o programu nočních hemodialýz prováděných v dialyzačním středisku (DS) jsou z konce 90. let z kanadského Montrealu [30]. Přesto je noční hemodialýza stále málo využívanou modalitou. Například v roce 2005 z celkového počtu 15 938 kanadských hemodialyzovaných pacientů využívalo noční hemodialýzy prováděné v DS pouze 25 z nich a pouze dalších 503 provádělo domácí hemodialýzu v některém z dialyzačních režimů – konvenčním, krátké denní dialýzy a noční dialýzy. Zdá se, že noční hemodialýzy se začínají využívat více v určitých oblastech. Například v Kanadě vzrostlo využití domácí hemodialýzy za jeden rok od roku 2004 do roku 2005 z 2,2 % všech hemodialýz na 3,2 % [17]. Podle zprávy Home Dialysis Central (www.hemodialysis.org) v USA stouplo množství programů nabízejících noční hemodialýzu ze 73 v roce 2004 na 300 v roce 2008 [31]. V publikaci International

Quotidian Dialysis Registry Report bylo v roce 2010 uvedeno 216 pacientů v Kanadě léčených noční hemodialýzou, z nichž 93,5 % provádělo dialýzu v domácím prostředí. Naproti tomu v USA bylo registrováno 1 030 pacientů léčených noční dialýzou, ale absolutní většina z nich (92,8 %) byla léčena noční hemodialýzou prováděnou v DS. V Austrálii a na Novém Zélandu je podle tohoto registru nejvyšší počet pacientů léčených noční hemodialýzou 2 069, z nichž u 68,3 % se hemodialýza provádí v domácím prostředí [32].

Tyto údaje naznačují, že stále více pacientů má možnost provádět delší noční hemodialýzy buď doma, nebo v DS.

Clearance látek s malou molekulovou hmotností při noční hemodialýze

V průběhu hemodialýzy se sérová koncentrace urey rychle a asymptomaticky snižuje. Během prvních dvou hodin klesne koncentrace urey o 75% a potom pomalu dále klesá po zbytek sezení [33]. Z toho vyplývá, že většina urey se odstraní na začátku sezení a že další prodlužování hemodialýzy už nemá další vliv na odstraňování urey. Studie naznačují, že při noční hemodialýze je urea mírně, ale přesto významně více odstraňována než při konvenční hemodialýze. Naše skupina z pracoviště v St. Michael v Torontu sledovala 39 pacientů. Tito nemocní byli sledováni 12 měsíců před změnou modality z konvenční hemodialýzy v DS na noční hemodialýzu prováděnou v DS třikrát týdně a 12 měsíců po této změně [34]. Procentuální snížení urey se zvýšilo ze 74 % při konvenční hemodialýze na 89 % při noční hemodialýze prováděné v DS ($p < 0,001$). Skupina ze Západní nemocnice v Glasgow publikovala podobné výsledky u 53 pacientů léčených noční hemodialýzou prováděnou v DS v porovnání se stejným počtem demograficky srovnatelných nemocných léčených konvenční hemodialýzou [35]. Pacienti léčení noční hemodialýzou prováděnou v DS měli procentuální snížení urey 77,1 % a pacienti léčení konvenční hemodialýzou 71,6 % ($p < 0,01$). Společnost Fresenius publikovala údaje o velké kohortě 655 pacientů léčených noční hemodialýzou prováděnou v DS, kteří byli porovnáváni se srovnatelnou skupinou 15 334 pacientů léčených konvenční hemodialýzou v jejich DS [36]. U pacientů léčených noční hemodialýzou prováděnou v DS činilo eKt/V na jednu hemodialýzu $2,21 \pm 0,56$ a u kontrolních osob pak $1,46 \pm 0,32$.

Zvýšení frekvence nočních hemodialýz může významně zvětšit odstraňování urey. Ve studii z kanadského Londýna bylo porovnáváno 12 pacientů léčených domácí noční hemodialýzou se 22 demograficky srovnatelnými kontrolními osobami. Clearance urey byla měřena různými metodami a nebyl shledán významný rozdíl v clearance urey na jedno sezení, ale pacienti, kteří prováděli hemodialýzu šestkrát týdně, měli týdenní eKt/V $8,11 \pm 0,46$ při domácí noční hemodialýze, zatímco kontrolní osoby měly týdenní eKt/V $4,26 \pm 0,17$ ($p < 0,001$) [37]. Podobné výsledky prokazující zvýšení týdenní clearance urey publikovaly i ostatní skupiny autorů provádějících často noční hemodialýzu [16,38].

Optimální metoda pro stanovení odstraňování urey u pacientů podstupujících delší a/nebo častější hemodialýzy je stále kontroverzní [38,39]. Některé práce poukazují na to, že tvorba urey v průběhu noční hemodialýzy může být významně nižší než ve dne [40]. To je samozřejmě problém, protože současné kinetické modely používané pro měření clearance urey předpokládají konstantní tvorbu urey. Tyto studie potvrzují, že noční hemodialýza prováděná třikrát týdně nebo častěji může výrazně zvýšit odstraňování látek s malou molekulovou hmotností. Nalezení optimálních metod měření tohoto účinku ještě vyžaduje další výzkum.

Clearance látek se střední molekulovou hmotností při noční hemodialýze

Zvyšování účinnosti dialýzy pomocí vyššího krevního průtoku, vyššího průtoku dialyzátu a zkvalitňování cévního přístupu má větší vliv na odstraňování látek s malou molekulovou hmotností než na clearance látek s větší molekulovou hmotností [41,42]. Větší molekuly udržují významně vyšší gradient mezi krví a dialyzátem v průběhu dialýzy, a proto jejich odstraňování velmi závisí na délce dialýzy [33,43]. Tato skutečnost se jeví jako přitažlivá, protože delší hemodialýzy mohou být účinnější nejen při odstraňování látek s malou molekulovou hmotností, ale mohou též zvýšit účinnost odstraňování látek, které se obvykle velmi špatně odstraňují z těla dialyzovaného pacienta. Ačkoli fosfor je látka s malou molekulovou hmotností, jeho kinetika je podobná kinetice látek se střední molekulovou hmotností [44–46]. Děje se tak v důsledku jeho výrazné hydratace a pomalého transferu mezi kompartmenty. Proto by fosfor měl být při řešení otázek účinnosti hemodialýzy považován za látku se střední molekulovou hmotností.

V jedné zkřížené studii s 11 hemodialyzovanými pacienty s anurií zvýšily osmihodinové dialýzy odstraňování urey v porovnání se čtyřhodinovými dialýzami o 22,6 % ($p < 0,003$). Clearance β_2 -mikroglobulinu se střední molekulovou hmotností se zvýšila o 39,2 % ($p < 0,0005$) [23*]. Jiná výzkumná skupina potvrdila u devíti pacientů, že clearance β_2 -mikroglobulinu a fosfátů se významně zvýšila, když byla léčba prodloužena ze čtyř na osm hodin [43]. Je zajímavé, že tyto studie využívaly uzavřený hemodialyzační systém s fixním objemem dialyzátu a s fixní rychlostí krevní i dialyzační pumpy, takže objem očištěné krve i dialyzátu byl bez ohledu na trvání léčby stejný. To podporuje teorii, že clearance látek s větší molekulovou hmotností při prodlouženém trvání dialýzy není jen funkcí expozice pacienta vyššímu objemu dialyzátu nebo ošetření většího množství krve.

Zvýšením počtu nočních hemodialýz lze významně zvýšit odstraňování větších molekul (stejně jako malých molekul). Počáteční studie zabývající se účinností každodenních nočních hemodialýz prokázaly, že celková týdenní clearance fosfátů byla významně vyšší než při konvenční hemodialýze ($161,6 \pm 59,0$ mmol/týden oproti $75,8 \pm 0,6$ mmol/týden; $p < 0,01$) [47]. V této studii mohlo všech osm pacientů léčených noční hemodialýzou vysadit všechny vazače fosfá-

tů, a to i při vyšším příjmu fosfátů stravou. Nověji skupina autorů z kanadského Calgary publikovala výzkum zahrnující 52 pacientů, kteří byli randomizováni k léčbě buď konvenční, nebo domácí noční hemodialýzou [48**]. Pacienti zařazení do studie se zajímali o domácí noční dialýzu a byli pro ni vhodní. Tato randomizovaná studie je dosud jediná, která se zabývá nočními hemodialýzami. U 26 pacientů léčených domácí noční hemodialýzou poklesla sérová koncentrace fosfátů z $5,5 \pm 1,5$ mg/dl ($1,76 \pm 0,48$ mmol/l) na $4,4 \pm 1,7$ mg/dl ($1,41 \pm 0,54$ mmol/l), zatímco u 25 pacientů léčených konvenční hemodialýzou stoupla ze $4,9 \pm 1,3$ mg/dl ($1,57 \pm 0,42$ mmol/l) na $5,3 \pm 1,9$ mg/dl ($1,70 \pm 0,61$ mmol/l) ($p < 0,01$ při porovnání skupin). K tomuto snížení sérové koncentrace fosfátů došlo i přes snížení nebo vysazení vazačů fosfátů u 19 z 26 pacientů léčených domácí noční hemodialýzou, oproti pouhým 3 z 25 pacientů léčených konvenční hemodialýzou ($p < 0,001$). Další sdělení potvrdilo, že změny v koncentracích fosfátů nebyly způsobeny výraznou změnou v příjmu fosfátů stravou [49].

Ačkoli tyto studie prokázaly, že noční hemodialýza prováděná třikrát týdně nebo častěji zvyšuje odstraňování látek s malou i střední molekulovou hmotností, vliv na odstraňování látek silně vázaných na bílkoviny, jako jsou například homocystein, kyselina hippurová, kyselina indol-3-octová a indoxylsulfát, je výrazně menší; toto je oblast vhodná pro další výzkum [23*].

Vliv noční hemodialýzy na kvalitu života

Většina hemodialyzovaných pacientů si stěžuje na nápadně nízkou kvalitu života. Studie naznačují, že skóre užitečnosti (utility score) (které využívá různé metody posuzování kvality života v hodnotách od 0 do 1, kdy 0 je nejhorší možná kvalita života a 1 nejlepší) u dialyzovaných pacientů je nižší než u pacientů s takovými postiženími, jako jsou slepota, paraplegie, nehodgkinský lymfom po chemoterapii nebo metastazující karcinom jater [15]. Dosud publikované práce naznačují, že noční hemodialýza je spojena s vyšším skóre užitečnosti, tj. s lepší kvalitou života. Výzkumná skupina z kanadského Toronta zjistila při použití jednoduchého, ale neověřeného dotazníku, že pacienti léčení noční hemodialýzou prováděnou v DS potvrdili zlepšení kvality spánku, zmírnění křečí, zlepšení chuti k jídlu, energie a celkové kvality života v porovnání se stavem při léčbě konvenční hemodialýzou [34]. Nebyly prokázány změny ve stupni únavy. Velká kohortová studie společnosti Fresenius obsahovala také údaje informující o kvalitě života [36]. Skóre popisující fyzickou zdatnost v SF-36 bylo u pacientů léčených noční hemodialýzou prováděnou v DS vyšší než u pacientů léčených konvenční hemodialýzou ($37,5 \pm 11,7$ oproti $33,1 \pm 10,6$), zatímco nebyla pozorována žádná změna ve skóre mentální složky. Údaje o kvalitě života pacientů byly bohužel získány jen u 20 % pacientů a nejsou k dispozici údaje o reprezentativnosti vzorku těchto pacientů.

Pacienti léčení domácí noční hemodialýzou vykazují lepší kvalitu života. Naše výzkumná skupina z kanadského Toron-

ta popsala, že 24 pacientů léčených domácí noční hemodialýzou vnímá významně lepší kvalitu života než 19 demograficky srovnatelných nemocných léčených konvenční hemodialýzou (skóre užitečnosti $0,77 \pm 0,23$ oproti $0,53 \pm 0,35$; $p = 0,03$) [16]. Skóre užitečnosti u pacientů léčených domácí noční hemodialýzou bylo podobné jako u pacientů po úspěšné transplantaci ledviny, což může objasnit některé neoficiální zprávy o tom, že někteří pacienti léčení domácí noční hemodialýzou se dobrovolně nechali vyřadit z čekací listiny na transplantaci ledviny [50,51]. Výzkumná skupina z kanadského Londýna sledovala kvalitu života pacientů léčených domácí noční hemodialýzou a demograficky srovnatelných pacientů léčených konvenční hemodialýzou pomocí metody „time-trade-off“ (TTO – „časová směna“) [52]. Získané skóre užitečnosti bylo u pacientů léčených domácí noční hemodialýzou významně vyšší než u pacientů léčených konvenční hemodialýzou ($0,781 \pm 0,171$ oproti $0,703 \pm 0,266$; $p < 0,05$). Navíc pacienti léčení domácí noční hemodialýzou retrospektivně hodnotili kvalitu svého života v době léčby konvenční hemodialýzou jako mimořádně nízkou ($0,231 \pm 0,243$; $p < 0,05$). Randomizovaná studie z Calgary také porovnávala kvalitu života u pacientů léčených domácí noční hemodialýzou a u nemocných léčených konvenční hemodialýzou [53]. Byl pozorován mírný trend ke zlepšení skóre indexu Euroqol-EQ-5D u pacientů léčených domácí noční hemodialýzou v porovnání s počátečními hodnotami a zejména s obdobím před randomizací, kdy byli pacienti léčení konvenční hemodialýzou, ale výsledky nebyly statisticky významné. Je zajímavé, že základní skóre u obou skupin pacientů léčených konvenční hemodialýzou i domácí noční hemodialýzou v této studii bylo v pásmu kolem 0,7, což je významně více v porovnání s tím, co obvykle pozorujeme u hemodialyzovaných pacientů, a zhruba ve stejném pásmu, jaké je pozorováno u pacientů po úspěšné transplantaci ledviny. To může snižovat potenciál noční hemodialýzy k významnému zlepšení celkové kvality života. V této studii udávali pacienti léčení domácí noční hemodialýzou klinicky i statisticky významné zlepšení v oddílech „oblasti života ovlivněné onemocněním ledvin“ (Kidney Disease Quality of Life, KDQOL), specificky v doménách „vliv onemocnění ledvin“ (Effect of Kidney Disease) a „břemeno onemocnění ledvin“ (Burden of Kidney Disease).

Celkově noční hemodialýza významně zmírňuje příznaky vyvolané onemocněním ledvin a rovněž zlepšuje celkovou kvalitu života. Tyto vlivy jsou ještě nápadnější u pacientů, jimž se při léčbě konvenční hemodialýzou daří velmi špatně. Je však nutné zdůraznit, že ačkoli zlepšení skóre užitečnosti na úroveň kolem 0,7–0,8 představuje potenciálně významné zlepšení celkové kvality života dialyzovaných pacientů, skóre v tomto rozmezí u zdravé populace znamená velmi sníženou kvalitu života. Ačkoli pacienti léčení noční hemodialýzou se cítí lépe, je obtížné tvrdit, že se cítí dobře v celkovém průměru. Běžně používané metody získávání skóre užitečnosti od hemodialyzovaných pacientů mají různé provozní postupy a často přinášejí rozporuplné výsledky. Je nutné pokračovat ve výzkumu, abychom lépe definovali optimální metody stanovení kvality života dialyzovaných pacientů [54].

Vliv noční hemodialýzy na přežití pacientů

Dosud nebyly provedeny žádné randomizované studie zabývající se noční hemodialýzou, které by byly zaměřeny na přežití pacientů. Proto jsou analýzy přežití pacientů léčených noční hemodialýzou buď jen popisné, nebo používají k porovnání kontrolní skupiny pacientů léčených konvenční hemodialýzou nebo po transplantaci ledviny.

První zprávy o tom, že prodloužení dialýzy vede ke zlepšení přežití pacientů, přinesli autoři z francouzského Tassinu. Tato výzkumná skupina popsala u svých pacientů významně nižší úmrtnost, než je obvyklé v ostatních oblastech [29]. Jejich pacienti byli dialyzováni osm hodin třikrát týdně, ale častěji ve dne než v noci. Později referovali o delším přežití pacientů v porovnání s neselektovanými pacienty léčenými hemodialýzou v britském Nottinghamu. Rozdíl byl ještě významnější u skupin pacientů s nízkým a středním rizikem [55].

Několik prací z poslední doby popisuje přežití pacientů léčených noční hemodialýzou. Kanadská skupina CAN-SLEEP informovala o 247 pacientech léčených noční hemodialýzou v letech 1994–2006. Míra přežití bez komplikací (kdy komplikace byla definována jako úmrtí nebo technické selhání) po jednom roce činila 95,2 % a po pěti letech 80,1 % [56]. Ačkoli přežití v dané kohortě předpovídalo mnoho demografických parametrů, jako jsou věk a diabetes mellitus, neočekávaným zjištěním bylo, že frekvence hemodialýz neovlivnila mortalitu. Autoři neporovnávali míru přežití těchto pacientů s jinými kontrolními skupinami, ale míra jednoletého přežití u kanadských hemodialyzovaných pacientů v daném období činila kolem 81 % a míra pětiletého přežití pak kolem 38 % [17]. Výzkumná skupina využívající databázi United States Renal Data System (USRDS) popsala 94 pacientů léčených noční hemodialýzou a porovnála je s 940 pacienty léčenými konvenční hemodialýzou s použitím skóre náchylnosti (propensity score) [31]. Tato analýza prokázala, že mortalita pacientů léčených noční hemodialýzou byla v porovnání s kontrolní skupinou pouze třetinová [poměr rizik (hazard ratio, HR): 0,36; 95% interval spolehlivosti (confidence interval, CI): 0,22–0,61; $p = 0,0001$].

Významným úkolem těchto studií bylo objasnit zbývající nejasnosti. Přes veškeré snahy sestavit kontrolní skupiny, které by měly podobnou charakteristiku jako skupina pacientů léčených noční hemodialýzou, existuje stále mnoho parametrů, které buď nejsou měřeny (např. úroveň vzdělání, socioekonomický status, míra podpory od rodiny a přátel), nebo je obtížné až nemožné je měřit (např. motivace), a je samozřejmě pravděpodobné, že tyto faktory se u pacientů léčených noční hemodialýzou liší od faktorů u nemocných léčených konvenční hemodialýzou. Je velmi těžké posoudit, jaký podíl na přínosu pozorovaném u noční hemodialýzy připadá na technické výhody a jaký podíl připadá na jiné, neznámé faktory. Autoři jedné aktuální studie zvolili zajímavý přístup, aby omezili vliv neznámých faktorů: porovnávali přežití pacientů léčených noční hemodialýzou s přežitím pacientů po transplantaci ledviny [57]. Pacienti po transplan-

taci jsou také vysoce selektovanou skupinou pacientů, významně se odlišující od dialyzovaných pacientů, kteří nejsou schopni podstoupit transplantaci nebo jsou zařazeni na čekací listině na transplantaci [58], a proto mohou tvořit přijatelnou kontrolní skupinu pro porovnávání s pacienty léčenými noční hemodialýzou. Tato studie porovnávala 177 kanadských pacientů léčených domácí noční hemodialýzou s 1 062 pacienty po transplantaci ledviny od nežijícího dárce a s podobným počtem pacientů po transplantaci ledviny od žijícího dárce, kteří byli vyhledáni v databázi USRDS. Míra přežití pacientů léčených domácí noční hemodialýzou a pacientů po transplantaci ledviny od nežijícího dárce byla podobná (HR: 0,87; 95% CI: 0,50–1,51; $p = 0,61$). Míra přežití pacientů po transplantaci ledviny od žijícího dárce však byla vyšší (HR: 0,51; 95% CI: 0,28–0,91; $p = 0,02$).

Jediná randomizovaná studie s touto tematikou porovnávala 26 náhodně vybraných pacientů, kteří byli indikováni k domácí noční hemodialýze, a 25 vybraných pacientů, kteří byli indikováni ke konvenční hemodialýze [48]. Tato studie nebyla prováděna s cílem zjistit míru přežití. Jejím primárním výsledným ukazatelem byla změna objemu levé srdeční komory. Hypertrofie levé komory je nezávislým prediktorem přežití dialyzovaných pacientů [59] a regrese hypertrofie levé komory vede ke snížení četnosti kardiovaskulárních komplikací a ke zlepšení míry přežití dialyzovaných nemocných [60]. Za šest měsíců se objem levé komory ve skupině s domácí noční hemodialýzou zmenšil průměrně o $13,8 \pm 23,0$ g a ve skupině s konvenční hemodialýzou se zvětšil o $1,5 \pm 24,0$ g.

Tyto studie výrazně naznačují, že noční hemodialýza vede k významně delšímu přežití. Je ovšem složité určit, jaký podíl na tom mají patientské faktory a kolik lze přičíst na vrub dialyzační modalitě.

Ekonomické hledisko

Hemodialýza je jednou z nejnákladnějších léčebných metod, kterou je společnost ochotná financovat pro zlepšení přežití pacientů [61]. Prodlužování dialýzy potenciálně zvyšuje náklady, které již nemusí být pro některé plátce přijatelné [62]. Ve většině zemí je cena hemodialýzy tvořena zejména personálními náklady [63–65], a proto domácí hemodialýza umožňuje snížení nákladů prostřednictvím snížení personálních nákladů. V Kanadě jsou náklady na domácí noční hemodialýzu o 10 000 USD na patientský rok nižší než náklady na konvenční dialýzu v DS, přestože jsou dialýzy častější a delší [63]. Náklady na dialýzu prováděnou třikrát týdně v DS závisejí především na potřebě ošetrovatelské péče, protože náklady na další spotřební materiál se již nezvyšují a stoupá jen spotřeba dialyzačního roztoku, což je poměrně nepodstatná položka. Jelikož jsou noční hemodialýzy spojeny s vyšší hemodynamickou stabilitou, mohly být sníženy náklady na práci zdravotních sester při nočních službách v DS zvýšením počtu pacientů na jednu sestru v noci. Například v našem programu máme nyní poměr pacient : sestra v běžném denním provozu buď 2 : 1, nebo 3 : 1. Při nočním pro-

gramu v DS byl tento poměr zpočátku 4 : 1, nyní je již 5 : 1 [34]. Přidání „čtvrté směny“ může také pomoci zvládnout více pacientů bez nutnosti výrazně navýšit provozní náklady nebo dokonce rozšířit stávající DS nebo stavět nové zařízení.

Závěr

Důvodem k prodloužení hemodialýzy jsou zlepšení clearance látek, které se problematicky dialyzují, a lepší udržení euvolemie. Noční hemodialýzy tyto parametry zlepšují. Noční hemodialýza již byla pacienty akceptována a je spojena s klinicky a statisticky významným zlepšením kvality života a se zlepšením přežití pacientů. Většina těchto údajů byla získána z nerandomizovaných studií. Výsledky proto mohou být ovlivněny určitými charakteristikami pacientů, kteří jsou léčeni tímto způsobem. Provedení velké studie, kde by byli pacienti randomizováni k dialyzačním modalitám různého typu, by bylo velmi komplikované. Dosud například nebyla provedena žádná velká randomizovaná studie porovnávající pacienty léčené hemodialýzou a nemocné léčené peritoneální dialýzou. To staví pacienty i lékaře do nesnadné pozice, kdy musejí rozhodovat, zda dosavadní poznatky ospravedlňují větší prosazování noční hemodialýzy a který typ pacientů bude mít z dané léčby prospěch.

Prohlášení

Tato studie nebyla sponzorována ani finančně podpořena z externích zdrojů. P. A. McFarlane pracoval v minulosti v poradním sboru společnosti Fresenius a Baxter.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
 - = mimořádně významné.
1. Rioux JP, Chan CT. Nocturnal home hemodialysis and its impact on erythropoietin responsiveness. *Clin Nephrol* 2010; 74:167–172.
 2. Basile C, Libutti P, Di Turo AL, *et al.* Haemodynamic stability in standard bicarbonate haemodialysis and long-hour slow-flow bicarbonate haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:252–258.
 3. Luik AJ, Charra B, Katzarski K, *et al.* Blood pressure control and hemodynamic changes in patients on long time dialysis treatment. *Blood Purif* 1998; 16:197–209.
 4. Pierratos A. Nocturnal home haemodialysis: an update on a 5-year experience. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2835–2840.
 5. Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med* 2001; 344:102–107.
 6. Lindsay RM, Alhejaili F, Nesrallah G, *et al.* Calcium and phosphate balance with quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:24–29.
 7. Pierratos A, Hercz G, Sherrard DJ, *et al.* Calcium, phosphorus metabolism and bone pathology on long term nocturnal hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:274A.
 8. Walsh M, Manns BJ, Klarenbach S, *et al.* The effects of nocturnal compared with conventional hemodialysis on mineral metabolism: a randomized-controlled trial. *Hemodial Int* 2009; 14:174–181.
 9. Barua M, Hladunewich M, Keunen J, *et al.* Successful pregnancies on nocturnal home hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:392–396.
 10. Almeras C, Argilés A. The general picture of uremia. *Semin Dial* 2009; 22:329–333.
 11. Piory P. *Traité d'alterations du sang*. Bailliere, Paris, France, 1840.
 12. Pierratos A. Effect of therapy time and frequency on effective solute removal. *Semin Dial* 2001; 14:284–288.
 13. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, *et al.* Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003; 63:1934–1943.
 14. McFarlane PA. More of the same: improving outcomes through intensive hemodialysis. *Semin Dial* 2009; 22:598–602.

15. Bell CM, Chapman RH, Stone PW, *et al.* An off-the-shelf help list: a comprehensive catalog of preference scores from published cost-utility analyses. *Medical Decis Making* 2001; 21:288–294.
16. McFarlane PA, Bayoumi AM, Pierratos A, *et al.* The quality of life and cost utility of home nocturnal and conventional in-center hemodialysis. *Kidney Int* 2003; 64:1004–1011.
17. Canadian Institute For Health Information: 2007 Annual Report – Treatment of End-Stage Organ Failure in Canada, 1996 to 2005. Ottawa, Canada; 2008.
18. The United States Renal Data System: overall hospitalization and mortality. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:S136–S140.
19. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:S112–119.
20. 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:S1–S322.
21. Gotch FA. The current place of urea kinetic modelling with respect to different dialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:10–14.
22. Johnson WJ, Hagge WW, Wagoner RD, *et al.* Effects of urea loading in patients with far-advanced renal failure. *Mayo Clin Proc* 1972; 47:21–29.
23. Basile C, Libutti P, Di Turo AL, *et al.* Removal of uraemic retention solutes in standard bicarbonate haemodialysis and long-hour slow-flow bicarbonate haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:1296–1303.
- Dobře provedená studie, která ukazuje, že noční hemodialýza zvyšuje odstraňování látek s malou a střední molekulovou hmotností a že tento proces není závislý na objemu očištěné krve a dialyzátu.
24. Charra B, Laurent G, Chazot C, *et al.* Clinical assessment of dry weight. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Suppl 2):16–19.
25. Fishbane S, Natke E, Maesaka JK. Role of volume overload in dialysis-refractory hypertension. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:257–261.
26. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, *et al.* The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1574–1579.
27. New developments with artificial kidney. *Br Med J* 1963; 1:1685–1686.
28. Eschbach JW Jr, Wilson WE Jr, Peoples RW, *et al.* Unattended overnight home hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1966; 12:346–356.
29. Laurent G, Charra B. The results of an 8 h thrice weekly haemodialysis schedule. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(Suppl 6):125–131.
30. Deziel C. Rediscovering long duration hemodialysis. *Nephrol News Issues* 1997; 11:41–42.
31. Johansen KL, Zhang R, Huang Y, *et al.* Survival and hospitalization among patients using nocturnal and short daily compared to conventional hemodialysis: a USRDS study. *Kidney Int* 2009; 76:984–990.
- Studie USRDS porovnávající pacienty léčené noční hemodialýzou s demograficky srovnatelnými pacienty léčenými konvenční hemodialýzou. Pacienti léčení noční hemodialýzou mají zhruba třetinovou mortalitu než pacienti v kontrolní skupině.
32. Nesrallah GE, Moist LM, Awaraji C, *et al.* An international registry to compare quotidian dialysis regimens with conventional thrice-weekly hemodialysis: why, how, and potential pitfalls. *Semin Dial* 2004; 17:131–135.
33. Kuhlmann MK. Phosphate elimination in modalities of hemodialysis and peritoneal dialysis. *Blood Purif* 2010; 29:137–144.
34. Bugeja A, Dacouris N, Thomas A, *et al.* In-center nocturnal hemodialysis: another option in the management of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:778–783.
35. Powell JR, Oluwaseun O, Woo YM, *et al.* Ten years experience of in-center thrice weekly long overnight hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1097–1101.
36. Lacson E, Wang W, Lester K, *et al.* Outcomes associated with in-center nocturnal hemodialysis from a large multicenter program. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 5:220–226.
37. Suri R, Depner TA, Blake PG, *et al.* Adequacy of quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:42–48.
38. Pierratos A, McFarlane P, Chan CT. Quotidian dialysis: update 2005. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14:119–124.
39. Gotch FA. Definitions of dialysis dose suitable for comparison of daily hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis to conventional thrice weekly dialysis therapy. *Hemodial Int* 2004; 8:172–182.
40. Daugirdas JT, Depner TA, Greene T, *et al.* Effects of reduced intradialytic urea generation rate and residual renal clearance on modeled urea distribution volume and Kt/V in conventional, daily, and nocturnal dialysis. *Semin Dial* 2010; 23:19–24.
41. Gutzwiller JP, Schneditz D, Huber AR, *et al.* Increasing blood flow increases Kt/V(urea) and potassium removal but fails to improve phosphate removal. *Clin Nephrol* 2003; 59:130–136.
42. Tonelli M, Wang W, Hemmelgarn B, *et al.* Phosphate removal with several thrice-weekly dialysis methods in overweight hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:1108–1115.
43. Elout S, Van Biesen W, Dhondt A, *et al.* Impact of hemodialysis duration on the removal of uremic retention solutes. *Kidney Int* 2007; 73:765–770.
44. Gotch FA, Panililo F, Sergeyeva O, *et al.* A kinetic model of inorganic phosphorus mass balance in hemodialysis therapy. *Blood Purif* 2003; 21:51–57.
45. DeSoi CA, Umans JG. Phosphate kinetics during high-flux hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:1214–1218.
46. Spalding EM, Chamney PW, Farrington K. Phosphate kinetics during hemodialysis: evidence for biphasic regulation. *Kidney Int* 2002; 61:655–667.
47. Mucci I, Hercz G, Uldall R, *et al.* Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 1998; 53:1399–1404.
48. Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW, *et al.* Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:1291–1299.
- Odkazy [48*], [49] a [53] citují údaje z jediné studie, v níž byli pacienti randomizováni k léčbě buď noční, nebo konvenční hemodialýzou. Noční hemodialýza je spojena s regresí hypertrofie levé komory, s lepší kontrolou

- metabolismu minerálních látek a se zlepšením oblastí kvality života ovlivněných onemocněním ledvin.
49. Schorr M, Manns BJ, Culleton B, *et al.* The effect of nocturnal and conventional hemodialysis on markers of nutritional status: results from a randomized trial. *J Ren Nutr* 2011; 21:271–276.
 50. Laupacis A, Keown P, Pus N, *et al.* A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996; 50:235–242.
 51. McFarlane PA. Should patients remain on intensive hemodialysis rather than choosing to receive a kidney transplant? *Semin Dial* 2010; 23: 516–519.
 52. Heidenheim AP, Muirhead N, Moist L, *et al.* Patient quality of life on quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:36–41.
 53. Manns BJ, Walsh MW, Culleton BF, *et al.* Nocturnal hemodialysis does not improve overall measures of quality of life compared to conventional hemodialysis. *Kidney Int* 2009; 75:542–549.
 54. McFarlane PA. Estimating preference scores in conventional and home nocturnal hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:477–483.
 55. Innes A, Charra B, Burden RP, *et al.* The effect of long, slow haemodialysis on patient survival. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:919–922.
 56. Pauly RP, Maximova K, Coppens J, *et al.* Patient and technique survival among a Canadian multicenter nocturnal home hemodialysis cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1815–1820.
 - Popis přežití pacientů a životnosti techniky u 247 kanadských pacientů léčených noční hemodialýzou. Míra jednoletého přežití bez komplikací byla 95,2 % a míra pětiletého přežití 80,1 %.
 57. Pauly RP, Gill JS, Rose CL, *et al.* Survival among nocturnal home haemodialysis patients compared to kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:2915–2919.
 - Porovnání přežití kanadských pacientů léčených noční hemodialýzou s náhodně vybranými pacienty z USRDS, kteří podstoupili transplantaci ledviny buď od žijícího dárce, nebo od zemřelého dárce. Míra přežití mezi pacienty léčenými noční hemodialýzou a pacienty po transplantaci ledviny od zemřelého dárce byla srovnatelná. Pacienti po transplantaci ledviny od žijícího dárce přežívali déle.
 58. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, *et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341:1725–1730.
 59. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, *et al.* Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 36:286–290.
 60. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, *et al.* Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int* 2004; 65:1492–1498.
 61. Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, *et al.* How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations [see comments]. *CMAJ* 1992; 146:473–481.
 62. McFarlane PA. Interpreting cost-effectiveness in dialysis: can the most expensive be more expensive? *Kidney Int* 2006; 69:2120–2121.
 63. McFarlane PA, Pierratos A, Redelmeier DA. Cost savings of home nocturnal versus conventional in-center hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 62:2216–2222.
 64. Lee H, Manns B, Taub K, *et al.* Cost analysis of ongoing care of patients with end-stage renal disease: the impact of dialysis modality and dialysis access. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:611–622.
 65. McFarlane PA. Reducing hemodialysis costs: conventional and quotidian home hemodialysis in Canada. *Semin Dial* 2004; 17:118–124.

Peritoneální dialýza – nedostatečně využívaná metoda

Sirin Jiwakanon^{a,b}, Yi-Wen Chiu^{a,c}, Kamyar Kalantar-Zadeh^{a,d} a Rajnish Mehrotra^{a,d}

^a Los Angeles Biomedical Research Institute, Torrance, Kalifornie, USA; ^b Hatyai Hospital, Hatyai, Songkhla, Thajsko; ^c Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Tchaj-wan; ^d David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, Kalifornie, USA

Adresa pro korespondenci: Rajnish Mehrotra, 1124 W. Carson Street, Torrance, CA 90502, USA
E-mail: rmehrotra@labiomed.org

Peritoneal dialysis: an underutilized modality
Curr Opin Nephrol Hypertens 2010; 19:573–577
© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

U pacientů léčených hemodialýzou v dialyzačním středisku jsou změny v klinických výsledcích v porovnání s pacienty léčenými peritoneální dialýzou poněkud odlišné. Tyto rozdíly by měly podnítit lékaře i poskytovatele zdravotní péče k přehodnocení využívání peritoneální dialýzy.

Nové poznatky

Stále více důkazů potvrzuje skutečnost, že současné rozdělování dialyzačních metod v USA neodráží přání pacientů. Kromě toho je ve většině nedávno publikovaných kohortových studií míra pětiletého korigovaného přežití pacientů léčených hemodialýzou a peritoneální dialýzou pozoruhodně shodná (35 % oproti 33 %). Podobné výsledky byly hlášeny z Kanady, Austrálie a Nového Zélandu. Navíc kvalita života související se zdravotním stavem je u peritoneálně dialyzovaných pacientů a u nemocných léčených noční hemodialýzou podobná. Širší využívání peritoneální dialýzy v léčbě terminálního selhání ledvin se jeví jako ekonomicky výhodné i pro daňové poplatníky – plátce dialyzační péče.

Souhrn

Dosažení lepších klinických výsledků u pacientů léčených peritoneální dialýzou je dostatečným důvodem pro širší využívání této metody v léčbě terminálního selhání ledvin v USA. Podle našeho mínění může být peritoneální dialýzou léčeno 20–40 % pacientů. Každé významnější šíření této metody by však mělo být prováděno postupně, s odpovídajícím výškolením zdravotníků a za průběžného monitorování klinických výsledků.

Klíčová slova

hemodialýza, mortalita, léčba náhradou funkce ledvin, peritoneální dialýza, terminální selhání ledvin, využívání

Úvod

V současné době je incidence terminálního selhání ledvin (end-stage renal disease, ESRD) v USA na stagnující úrovni, lze však předpokládat, že probíhající populační růst povede k vzestupu počtu Američanů s ESRD [1]. Kromě toho také dostupnost dárců orgánů neodpovídá potřebám rozrůstající se populace s ESRD. Je tedy zřejmé, že vyšší počet pacientů zdravotně způsobilých k transplantaci ledviny bude nevyhnutelně dialyzován delší období. Přitom významná část pacientů není ze zdravotního hlediska schopna podstoupit transplantaci ledviny; tito pacienti budou dialyzováni po zbytek svého života. V současnosti je v USA více než 90 % dialyzovaných pacientů léčeno hemodialýzou v dialyzačním středisku; valná většina zbývajících pacientů je léčena domácí peritoneální dialýzou [1]. Peritoneální dialýza se v USA využívá podstatně méně než v jiných zemích Severní Ameriky (Kanada a Mexiko), v západní Evropě (Velká Británie, Nizozemsko, Belgie, Švédsko, Dánsko, Finsko, Island) a v Oceánii (Austrálie a Nový Zéland) [1]. V tomto přehledovém článku předkládáme nedávno zveřejněné po-

znatky, které podporují rozšíření peritoneální dialýzy pro léčbu ESRD v USA.

Využívání peritoneální dialýzy v USA neodráží přání pacientů

Častým argumentem je, že dialyzační populace v USA je pro domácí dialýzu prostě příliš stará a nemocná [2]. Avšak průměrný věk nově dialyzovaných pacientů v USA byl v letech 2002–2003 pouze o 1,5 roku vyšší než v letech 1996–1997, přičemž se nezměnil ani poměr diabetiků (45,5 % oproti 45,0 %), ani prevalence jiných přidružených onemocnění [3]. Přesto došlo k poklesu využívání peritoneální dialýzy bezmála o 35 % [3]. Četné studie z různých částí světa v souladu s těmito pozorováními popsaly, že více než tři čtvrtiny pacientů nemají při zahájení dialýzy žádné zdravotní nebo společenské kontraindikace peritoneální dialýzy. Tato zjištění byla potvrzena i nedávno zveřejněnou studií, která zkoumala fyzickou a psychosociální způsobilost 1 303 pacientů v sedmi severoamerických dialyzačních střediscích s průměrnou hodnotou glomerulární filtrace 24 ml/min/1,73 m²

[4*]. Podle zjištění různých členů zdravotnického personálu celkem 87 % těchto pacientů nemělo žádné fyzické kontraindikace, 83 % nemělo žádné psychosociální kontraindikace a 78 % nemělo ani fyzické, ani psychosociální kontraindikace peritoneální dialýzy [4*].

Často následuje argument, že ačkoli by pacienti mohli být dialyzováni v domácím prostředí, právě oni tento způsob léčby odmítají. Avšak takové tvrzení není podloženo výsledky průzkumů mezi pacienty. Ve dvouměsíčním průzkumu projektu ESRD Network 18 uvedly až dvě třetiny z 428 tázaných nově dialyzovaných pacientů, že při volbě způsobu léčby jim nebyla peritoneální dialýza vůbec nabídnuta [5]. Nebyl však zaznamenán vztah mezi zdravotním stavem pacientů a pravděpodobností nabídnutí peritoneální dialýzy; pouze méně než polovina pacientů sledovaná nefrologem déle než jeden rok uvedla, že jim byla nabídnuta jako metoda náhrady funkce ledvin peritoneální dialýza [5]. Nedávno publikovaná práce potvrzuje, že 81–87 % pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin v USA prostě neví o možnosti dialýzy v domácím prostředí [6].

Existuje velké množství údajů (některé byly zmíněny výše), které nás přivádějí k závěru, že překážky proti většímu rozšíření peritoneální dialýzy nejsou zdravotního charakteru, ale spočívají v systému zdravotnictví. Využívání peritoneální dialýzy tak ve skutečnosti neodráží přání pacientů. Jak nedávno výmluvně prohlásil Blake: „Je patrně odůvodněné usuzovat, že asymetrické rozdělování dialyzačních metod, vyskytující se v mnoha zemích, je důsledkem nepřítomnosti pravé svobodné volby pacienta. Pro tuto skutečnost svědčí větší než 40% využívání peritoneální dialýzy na straně jedné a menší než 15% na straně druhé.“ [7]

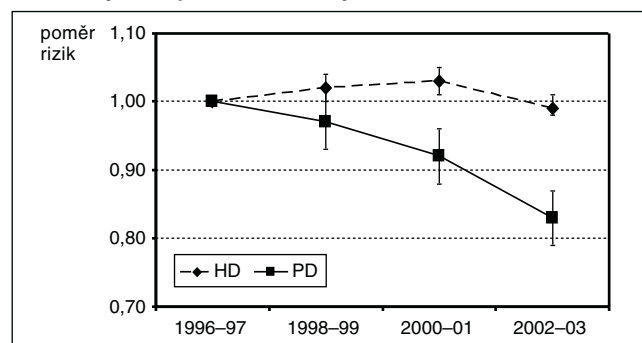
V posledních kohortových studiích je pětileté přežití pacientů léčených hemodialýzou v dialyzačním středisku a nemocných léčených peritoneální dialýzou podobné

Od té doby, co se peritoneální dialýza stala vhodnou metodou dlouhodobé náhrady funkce ledvin, soustředí se autoři na porovnání přežití pacientů léčených tímto způsobem a přežití nemocných léčených hemodialýzou v dialyzačním středisku. V 90. letech 20. století a na počátku 21. století byly studie z jednoho pracoviště nahrazeny prospektivními kohortovými studiemi nebo porovnáváním výsledků na základě údajů z národních registrů [8]. Přestože se výsledky jednotlivých studií poněkud lišily, umožnily nám učinit následující závěry: relativní riziko úmrtí u pacientů léčených hemodialýzou a u nemocných léčených peritoneální dialýzou se v průběhu času mění a rozdíly v klinických výsledcích jsou určovány věkem pacientů, stavem diabetu a přidruženými onemocněními [8]. U pacientů léčených peritoneální dialýzou je nižší riziko časného úmrtí v průběhu ESRD; čím je zdravotní stav pacienta lepší, tím je patrnější lepší hodnota jeho přežití [8]. Na druhé straně výsledky několika studií nastolily otázku o větším dlouhodobém riziku úmrtí u pacientů léčených peritoneální dialýzou [9,10].

Každopádně klinické výsledky se v průběhu času měnily. Analýza údajů z databáze United States Renal Data System (USRDS) prokázala, že v průběhu více než osmiletého období od roku 1996 se jednoróční mortalita u pacientů léčených hemodialýzou výrazně nezměnila. U pacientů, kteří zahájili peritoneální dialýzu v letech 2002–2003, naopak riziko úmrtí nebo převedení na hemodialýzu v průběhu prvního roku léčby kleslo o 17 % v porovnání s lety 1996–1997 (obr. 1) [3]. Významné zlepšení dlouhodobých klinických výsledků pacientů léčených peritoneální dialýzou bylo popsáno i v dalších studiích [11*]. Zjištění odlišných změn v klinických výsledcích u obou léčebných metod svědčí o tom, že většinu publikovaných výsledků porovnání těchto metod již nebude možné pro současnou klinickou praxi použít. Pacienti, kteří zahájili dialýzu po roce 2000, byli zahrnuti pouze v šesti studiích (K. Yeates, osobní sdělení) [12,13**,14*,15,16] – jen čtyři z nich zkoumaly dlouhodobý vývoj nebo popsaly klinické výsledky z nedávno zveřejněných kohortových studií a o nich také v dalším textu stručně pojednáme [12,13**,14*].

Jak lze předpokládat na základě rozdílů v klinických výsledcích hemodialyzovaných a peritoneálně dialyzovaných pacientů v průběhu času, rozdíl v pětiletém přežití u pacientů léčených těmito metodami v USA se postupně zmenšil [12]. U pacientů, kteří zahájili dialýzu v letech 2002–2004, nebyl ve skutečnosti zaznamenán významný rozdíl v míře pětiletého korigovaného přežití při léčbě hemodialýzou a při léčbě peritoneální dialýzou (35 % oproti 33 %) [12]. Jinak řečeno, v tomto období nebyl zaznamenán rozdíl v mediánu předpokládaného přežití u pacientů léčených hemodialýzou a u pacientů léčených peritoneální dialýzou (38,4 měsíce oproti 36,6 měsíce) [12]. Podobně také nebyly nalezeny žádné významné rozdíly v mortalitě u 6 337 dvojic pacientů spárovaných na základě skóre náchylnosti (propensity score) v USA, kteří zahájili léčbu hemodialýzou a peritoneál-

Obrázek 1 Poměry rizik pro úmrtí nebo převedení na hemodialýzu v průběhu prvních 12 měsíců u incidentních pacientů léčených hemodialýzou a peritoneální dialýzou



Při použití období 1996–1997 jako referenčního období a po provedení korekce na demografické charakteristiky, skladbu případů a laboratorní hodnoty měl poměr rizik (interval spolehlivosti) u pacientů zahajujících hemodialýzu tyto hodnoty: 1,02 (1,00–1,04) pro období 1998–1999; 1,03 (1,01–1,05) pro období 2000–2001; 0,99 (0,98–1,01) pro období 2002–2003. Odpovídající hodnoty poměru rizik pro pacienty zahajující peritoneální dialýzu byly tyto: 0,97 (0,93–1,02) pro období 1998–1999; 0,92 (0,88–0,96) pro období 2000–2001; 0,83 (0,79–0,87) pro období 2002–2003.

HD – hemodialýza; PD – peritoneální dialýza

Převzato se svolením z [8].

ní dialýzou v roce 2003 [korigovaný poměr rizik: 1,05 (interval spolehlivosti: 0,96–1,16)] [13**]; nebyly zjištěny žádné rozdíly ve čtyřleté korigované mortalitě u pacientů léčených jednou nebo druhou dialyzační metodou. Tato pozorování nejsou ojedinělá pouze v USA; podobné tendence byly hlášeny i z Kanady – míra pětiletého korigovaného přežití pacientů, kteří zahájili léčbu v letech 2001–2004, se neliší (K. Yeates, osobní sdělení). Podobné výsledky byly popsány i v Austrálii a na Novém Zélandu [14*]. Tato pozorování si zdánlivě protiče se závěry tří nedávno publikovaných prací z Oceánie, jejichž autoři u pacientů léčených peritoneální dialýzou popsali vyšší riziko mortality ze všech příčin, mortality z infekčních příčin a mortality z kardiovaskulárních příčin [14*, 17, 18]. Nicméně autoři nezohlednili rozdílné změny v klinických výsledcích u obou léčebných metod. Analýza mortality ze všech příčin byla vztažena na pacienty z období let 1991–2005, mortalita z infekčních příčin na pacienty z období let 1995–2005 a mortalita z kardiovaskulárních příčin na pacienty z období let 1997–2007. Při porovnání klinických výsledků z incidentního roku nebyl mezi hemodialyzovanými a peritoneálně dialyzovanými pacienty, kteří zahájili léčbu v roce 2004, zaznamenán žádný rozdíl v mortalitě ze všech příčin [14*].

V nejnověji zveřejněných kohortových studiích jsou tedy dlouhodobé klinické výsledky hemodialyzovaných a peritoneálně dialyzovaných pacientů nápadně podobné. Často se namítá, že tato skutečnost je výsledkem uváženějšího výběru pacientů pro léčbu peritoneální dialýzou v porovnání s praxí v 90. letech 20. století. Tuto možnost nelze v epidemiologických studiích vyloučit, nicméně podle našeho názoru je málo pravděpodobné, že by se významněji uplatnila, a sice ze dvou důvodů. Za prvé, větší pečlivost ve výběru pacientů pro léčbu peritoneální dialýzou přináší předpoklad, že o této metodě je uvažováno a že je nabídnuta více než třem čtvrtinám pacientů, kteří jsou považováni za fyzicky a psychosociálně způsobilé k peritoneální dialýze. Je zřejmé, že tato možnost není příliš pravděpodobná – naprostá většina pacientů neví o možnosti léčby peritoneální dialýzou. Za druhé, podobné klinické výsledky při použití obou dialyzačních metod lze nalézt v populacích s různou četností využití peritoneální dialýzy – v USA (7 %), v Kanadě (18 %) i v Austrálii a na Novém Zélandu (24 %). Srovnatelné riziko úmrtí u pacientů léčených oběma metodami je dostatečným důvodem pro rozšíření peritoneální dialýzy v USA.

Kvalita života související se zdravotním stavem je u pacientů léčených domácí dialýzou a u nemocných léčených peritoneální dialýzou podobná

ESRD je chronické onemocnění, které významně ovlivňuje kvalitu života pacientů související se zdravotním stavem. Stejně jako délka života je důležitá i jeho kvalita; otázka, jak kvalitu života související se zdravotním stavem ovlivňují jednotlivé dialyzační metody, je tudíž bezpochyby opodstatněná. Hodnocení kvality života samotnými pacienty je ovliv-

něno jejich očekáváními, a proto nepřekvapuje, že ve většině studií nebylo možné prokázat rozdíly v kvalitě života pacientů související se zdravotním stavem při použití hemodialýzy a peritoneální dialýzy. V uplynulých letech bylo mnoho pozornosti věnováno dialýze v domácím prostředí a v nedávno provedené studii porovnávali autoři z Toronta kvalitu života související se zdravotním stavem u pacientů léčených peritoneální dialýzou a u nemocných léčených noční hemodialýzou. Mezi dvěma skupinami pacientů nebyl nalezen významný rozdíl v primárním onemocnění ledvin, ve fyzickém stavu, v psychickém stavu ani ve výskytu deprese. Nicméně u pacientů léčených peritoneální dialýzou byla zaznamenána větší sociální podpora než u nemocných léčených domácí hemodialýzou [19]. V současnosti očekáváme výsledky studie Frequent Hemodialysis Network o vlivu častější hemodialýzy na tělesné zdraví pacientů; dosud známé údaje však svědčí o tom, že typ dialyzační metody (peritoneální dialýza nebo noční hemodialýza) nemá vliv na kvalitu života související se zdravotním stavem u pacientů dialyzovaných v domácím prostředí.

Využívání peritoneální dialýzy lze rozšířit asistovanou peritoneální dialýzou

Přestože pokles využívání peritoneální dialýzy nelze vysvětlit stárnutím dialyzované populace, absolutní počet starších pacientů se stále zvyšuje. U starších osob se častěji setkáváme s celkovým chábáním a s možnými zdravotními a společenskými překážkami bránícími používání peritoneální dialýzy, která vyžaduje schopnost sebeobsluhy [20]. Není tedy nic překvapivého, že využívání peritoneální dialýzy s věkem pacientů významně klesá. Publikace z různých částí světa (Dánska, Kanady a Francie) uvádějí zkušenosti s asistovanou peritoneální dialýzou, při níž se vlastní léčebná procedura provádí za pomoci docházející zdravotní sestry nebo rodinného příslušníka [20–22]. Ve studiích z Kanady byla pomoc rodinného příslušníka u pacientů s přítomností překážky bránící samostatné peritoneální dialýze spojena se zlepšením způsobilosti k peritoneální dialýze z 63 % na 80 % a s rozšířením využití peritoneální dialýzy z 23 % na 39 % [23]. Kromě toho lze asistovanou peritoneální dialýzu bezpečně použít i u starších pacientů odeslaných k léčbě pozdě a také v případech neplánovaného zahájení dialýzy [21]. Konečně i určitá menší (ne však zanedbatelná) část pacientů zahajujících asistovanou peritoneální dialýzu pokračovala po prvních několika měsících léčby k samostatné peritoneální dialýze [20].

Pravděpodobně jedinou zemí na světě, kde jsou peritoneálně dialyzovaní pacienti starší a více nemocní než nemocní léčení hemodialýzou, je Francie. Tato skutečnost je výsledkem podpory asistované peritoneální dialýzy formou finančního ohodnocení pro docházející zdravotní sestry, které je nezávislé na vlastní úhradě za dialyzační proceduru [22]. Není tedy nic překvapujícího, že v letech 2000–2004 bylo celkem 22 % peritoneálních dialýz asistovaných – 14 % případů tvořila asistence docházející zdravotní sestrou a 8 %

asistence rodinným příslušníkem [22]. Korigovaná četnost peritonitidy byla v případě asistence docházející zdravotní sestrou významně vyšší, avšak dodatečné proškolení sester vedlo ke snížení tohoto rozdílu [22].

Výsledky zmíněných prací svědčí o tom, že způsobilost pacienta k peritoneální dialýze lze posílit pomocí asistované peritoneální dialýzy. Lze předpokládat, že se změnou úhradových schémat a s nástupem systému „seskupování“ úhrad v USA se asistovaná peritoneální dialýza stane finančně perspektivní i v této zemi. Ačkoli nelze očekávat její široké využívání, v některých integrovaných systémech zdravotní péče může být vhodná.

Ve vyspělých zemích je širší využívání peritoneální dialýzy ekonomicky výhodné

Počáteční kapitálová investice a další náklady na pracovní sílu významně zvyšují souhrnné výdaje za provozování hemodialýzy v dialyzačním středisku [24]. U peritoneální dialýzy jsou náklady na pracovní sílu naopak nižší; nejvyšší náklady na léčbu jsou zde spojeny zejména se zajištěním sterilních roztoků. Ve vyspělých zemích s drahou pracovní silou je celková cena hemodialýzy v porovnání s cenou peritoneální dialýzy dlouhodobě významně vyšší [24]. V jedné systematické přehledové práci byl poměr nákladů na hemodialýzu k nákladům na peritoneální dialýzu v USA odhadnut na 1,20–1,52 [24]. Naproti tomu v mnoha rozvojových zemích jsou náklady na pracovní sílu značně nižší, zatímco náklady na dovoz roztoků pro peritoneální dialýzu jsou významně vyšší. Z tohoto důvodu je peritoneální dialýza v mnoha rozvojových zemích ekonomicky nákladnější [24].

V roce 2007 představovali pacienti s ESRD v USA o něco více než 1 % všech osob pojištěných v systému Medicare, současně však náklady na jejich léčbu tvořily 5,8 % celkových nákladů Medicare [1]. Přes nižší náklady spojené s peritoneální dialýzou poskytují Centra služeb zdravotních pojišťovacích systémů Medicare a Medicaid (Centers for Medicare and Medicaid Services, CMS) za hemodialýzu i za peritoneální dialýzu stejné úhrady. Tímto způsobem se CMS snaží motivovat k širšímu využívání peritoneální dialýzy – tedy zvýšením potenciální výnosnosti této léčby pro poskytovatele zdravotní péče. Navíc parenterální aplikace léčiv je pojišťovacím systémem hrazena odděleně a přitom tato léčiva se podstatně častěji používají u hemodialyzovaných pacientů. Tyto větší příjmy za hemodialyzované pacienty více než jen kompenzují výnosnost peritoneální dialýzy, spojené s nižšími dialyzačními náklady. V roce 2007 vyplatil systém zdravotního pojištění Medicare za hemodialyzované pacienty přibližně o 20 000 USD více než za pacienty léčené peritoneální dialýzou. Dokonce i v případě, že zohledníme vyšší riziko následné změny dialyzační metody u peritoneálně dialyzovaných pacientů, jsou platby na pacienta a rok u pacientů zahajujících léčbu peritoneální dialýzou v systému Medicare významně nižší [25]. V tomto kontextu se v USA v současné době nacházíme na vrcholu významné změny úhradových schémat. Očekává se, že nová pravidla „seskupování“ úhrad

umožní poskytnout podobnou výši úhrad za provedení dialýzy a za parenterální aplikaci léčiv pro pacienty léčené hemodialýzou i peritoneální dialýzou. Prostřednictvím nižších přímých nákladů na léčbu a méně častou parenterální aplikací léčiv by se peritoneální dialýza mohla stát výnosnější.

Závěr

V tomto přehledovém článku jsme poskytli důkazy o tom, že využívání peritoneální dialýzy v současnosti neodráží přání pacientů a je pravděpodobně výsledkem selhání systému péče v období kolem zahájení dialýzy. Širší využívání peritoneální dialýzy v léčbě ESRD je z ekonomického hlediska odůvodněné jak pro daňové poplatníky – tedy plátce zdravotní péče, tak s nastupujícími změnami v úhradových schématech i pro poskytovatele zdravotní péče. V posledních kohortových studiích je míra pětiletého korigovaného přežití u pacientů léčených hemodialýzou a peritoneální dialýzou významně podobná. Tyto a další argumenty uvedené v tomto článku jsou důvodem pro vytvoření vyrovnanějšího, jednotného a především důsledného přístupu k edukaci o typech dialyzačních metod pro pacienty s pokročilým chronickým onemocněním ledvin. Rozšíření a obecná dostupnost kvalitního školení o dialyzačních metodách jistě povede k širšímu využívání domácí dialýzy, včetně dialýzy peritoneální. Domníváme se, že tímto přístupem by mohla být peritoneální dialýza využita pro léčbu až 20–40 % všech dialyzovaných pacientů v USA. Rozšíření peritoneální dialýzy by přitom vedlo ke značným úsporám peněz daňových poplatníků, aniž by byly ohroženy klinické výsledky pacientů. Avšak toto rozšíření peritoneální dialýzy by mělo být provázáno přiměřeným proškolením zdravotnického personálu nefrologických pracovišť a pečlivým sledováním klinických výsledků pacientů.

Poděkování

Tato práce byla zčásti podpořena grantem DK077341 z National Institutes of Health (R. Mehrotra a K. Kalantar-Zadeh), Baxter Healthcare (R. Mehrotra) a DaVita Inc. (R. Mehrotra a K. Kalantar-Zadeh).

R. Mehrotra získal výzkumné granty od společnosti Baxter Healthcare, pro kterou pracoval za tímto účelem jako konzultant a od níž obdržel honorář. R. Mehrotra a K. Kalantar-Zadeh získali výzkumné granty od společnosti DaVita Inc.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. U.S. Renal Data System, USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2009.
2. Blake PG, Finkelstein FO. Why is the proportion of patients doing peritoneal dialysis declining in North America? *Perit Dial Int* 2001; 21:107–114.
3. Mehrotra R, Kermah D, Fried L, *et al.* Chronic peritoneal dialysis in the United States: declining utilization despite improving outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2781–2788.

4. Mendelssohn DC, Mujais SK, Soroka SD, *et al.* A prospective evaluation of renal replacement therapy modality eligibility. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:555–561.
- V této studii byli ošetřující nefrologové a ostatní členové zdravotnického personálu v sedmi zařízeních v USA a v Kanadě požádáni o určení způsobilosti predialyzačních pacientů s chronickým onemocněním ledvin 3.–5. stadia ke všem jednotlivým metodám náhrady funkce ledvin (k hemodialýze, peritoneální dialýze a transplantaci ledvin). Z hlediska fyzické a psychosociální způsobilosti bylo hodnoceno celkem 1 303 pacientů, přičemž u 78 % pacientů nebyla nalezena ani fyzická, ani psychosociální kontraindikace peritoneální dialýzy.
5. Mehrotra R, Marsh D, Vonesh E, *et al.* Patient education and access of ESRD patients to renal replacement therapies beyond in-center hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68:378–390.
6. Finkelstein FO, Story K, Firaneck C, *et al.* Perceived knowledge among patients cared for by nephrologists about chronic kidney disease and end-stage renal disease therapies. *Kidney Int* 2008; 74:1178–1184.
7. Blake PG. Free modality choice: aspiration or illusion? Introduction. *Perit Dial Int* 2009; 29:133–134.
8. Khawar O, Kalantar-Zadeh K, Lo WK, *et al.* Is the declining use of long-term peritoneal dialysis justified by outcome data? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1317–1328.
9. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, *et al.* Hemodialysis and peritoneal dialysis: comparison of adjusted mortality rates according to the duration of dialysis: analysis of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis 2. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2851–2860.
10. Jaar BG, Coresh J, Plantinga LC, *et al.* Comparing the risk for death with peritoneal dialysis and hemodialysis in a national cohort of patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2005; 143:174–183.
11. Mehrotra R, Chiu YW, Kalantar-Zadeh K, Vonesh E. The outcomes of continuous ambulatory and automated peritoneal dialysis are similar. *Kidney Int* 2009; 76:97–107.
- V této studii byly hodnoceny klinické výsledky 66 381 pacientů, jež podstoupili peritoneální dialýzu 90. den trvání ESRD v USA v letech 1996–2004. U nemocných, kteří zahájili léčbu v letech 2002–2004, bylo riziko úmrtí a převedení na hemodialýzu o 45 %, resp. 38 % nižší v porovnání s pacienty, kteří zahájili léčbu v letech 1996–1998.
12. Mehrotra R, Chiu YW, Kalantar-Zadeh K, *et al.* Similar outcomes with hemodialysis and peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2011; 171:110–118.
13. Weinhandl ED, Foley RN, Gilbertson DT, *et al.* Propensity-matched mortality comparison of incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:499–506.
- Z celkového počtu 98 875 dospělých osob, které zahájily dialyzační léčbu v průběhu roku 2003, našli autoři celkem 6 337 dvojic hemodialyzovaných a peritoneálně dialyzovaných pacientů spárovaných na základě skóre náchylnosti. Prostřednictvím analýzy podle léčebného záměru (intent-to-treat) bylo zjištěno, že pacienti zahajující peritoneální dialýzu v den 0 trvání ESRD mají o 8 % nižší riziko úmrtí v porovnání s pacienty zahajujícími léčbu hemodialýzou. Míra čtyřletého korigovaného přežití incidentních hemodialyzovaných a peritoneálně dialyzovaných pacientů činila 48 %, resp. 47 % ($p = 0,50$).
14. McDonald SP, Marshall MR, Johnson DW, Polkinghorne KR. Relationship between dialysis modality and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:155–163.
- U celkového počtu 25 287 osob, které zahájily dialyzační léčbu v letech 1991–2005, provedli autoři porovnání klinických výsledků pacientů léčených hemodialýzou a nemocných léčených peritoneální dialýzou, u nichž trvala dialyzační léčba i 90. den trvání ESRD. Popsali vyšší dvouletou mortalitu u pacientů léčených peritoneální dialýzou v celé kohortě. Nicméně při podskupinové analýze bylo zaznamenáno progresivní zlepšení klinických výsledků a u pacientů, kteří zahájili léčbu v roce 2004, nebyl zaznamenán mezi oběma dialyzačními metodami žádný rozdíl v mortalitě.
15. Liem YS, Wong JB, Hunink MG, *et al.* Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis survival in The Netherlands. *Kidney Int* 2007; 71:153–158.
16. Huang CC, Cheng KF, Wu HD. Survival analysis: comparing peritoneal dialysis and hemodialysis in Taiwan. *Perit Dial Int* 2008; 28(Suppl 3):S15–S20.
17. Johnson DW, Dent H, Hawley CM, *et al.* Associations of dialysis modality and infectious mortality in incident dialysis patients in Australia and New Zealand. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:290–297.
18. Johnson DW, Dent H, Hawley CM, *et al.* Association of dialysis modality and cardiovascular mortality in incident dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1620–1628.
19. Fong E, Bargman JM, Chan CT. Cross-sectional comparison of quality of life and illness intrusiveness in patients who are treated with nocturnal home hemodialysis versus peritoneal dialysis. *Int J Nurs Stud* 2007; 2:1195–1200.
20. Oliver MJ, Quinn RR, Richardson EP, *et al.* Home care assistance and the utilization of peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2007; 71:673–678.
21. Povlsen JV. Unplanned start on assisted peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol* 2009; 163:261–263.
22. Verger C, Duman M, Durand PY, *et al.* Influence of autonomy and type of home assistance on the prevention of peritonitis in assisted automated peritoneal dialysis patients. An analysis of data from the French Language Peritoneal Dialysis Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1218–1223.
23. Oliver MJ, Garg AX, Blake PG, *et al.* Impact of contraindications, barriers to self-care and support on incident peritoneal dialysis utilization. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:2737–2744.
24. Just PM, Riella MC, Tschosik EA, *et al.* Economic evaluations of dialysis treatment modalities. *Health Policy (Amsterdam, Netherlands)* 2008; 86:163–180.
25. Shih YC, Guo A, Just PM, Mujais S. Impact of initial dialysis modality and modality switches on Medicare expenditures of end-stage renal disease patients. *Kidney Int* 2005; 68:319–329.

Otázky renovaskulárních onemocnění a ischemické nefropatie po studii ASTRAL

Stephen C. Textor

Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

Adresa pro korespondenci: Stephen C. Textor, MD, Professor of Medicine, Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Issues in renovascular disease and ischemic nephropathy: beyond ASTRAL

Curr Opin Nephrol Hypertens 2011; 20:139–145
© 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Ačkoli je dobře známo, že stenóza renální tepny vede k vzniku a/nebo zhoršení hypertenze a ohrožuje funkci ledvin, nedávno publikované studie naznačují, že mnohé pacienty je možné léčit konzervativní antihypertenzní léčbou, bez nutnosti revaskularizace renálních tepen. Tyto studie byly ovšem z mnoha důvodů kritizovány, mimo jiné z toho důvodu, že do nich byly zařazeny rozsáhlé skupiny pacientů pouze s menším stupněm vaskulární stenózy.

Nové poznatky

Zatímco středně významná stenóza je spojena se zachovanou oxygenací kůry i dřeně, významná stenóza je zjevně spojena s jejím snížením, které je možné odhalit pomocí magnetické rezonance závislé na míře okysličení krve (BOLD-MR). Po provedení revaskularizačních výkonů na stenotických renálních tepnách je jen malá pravděpodobnost, že dojde k dalšímu uzavírání tepny vedoucím ke ztrátě funkce. Experimentální studie potvrzují, že při přítomnosti aterosklerózy, která aktivuje lokální (tkáňové) prozánětlivé a fibrogenní kaskády v ledvinách, je poststenotické mikrovaskulární poškození závažnější. Experimentální studie s endotelovými progenitorovými buňkami naznačily, že je možné dosáhnout zotavení renální vaskulatury i funkce, a to dokonce bez obnovení krevního průtoku.

Souhrn

Krátkodobé prospektivní studie zůstávají v rozporu s výsledky observačních studií, které prokázaly zlepšení kontroly krevního tlaku, stabilizaci renální funkce a zdokonalení léčby některých pacientů s městnavým srdečním selháním. Nefrologové musí léčbu v komplexní skupině pacientů s renovaskulárními onemocněními individualizovat a cíleně vyhledávat ty nemocné, kteří budou mít nejpravděpodobněji prospěch z revaskularizace renálních tepen.

Klíčová slova

BOLD-MR, hypertenze, ischemická nefropatie, kyslík, stenóza renální tepny

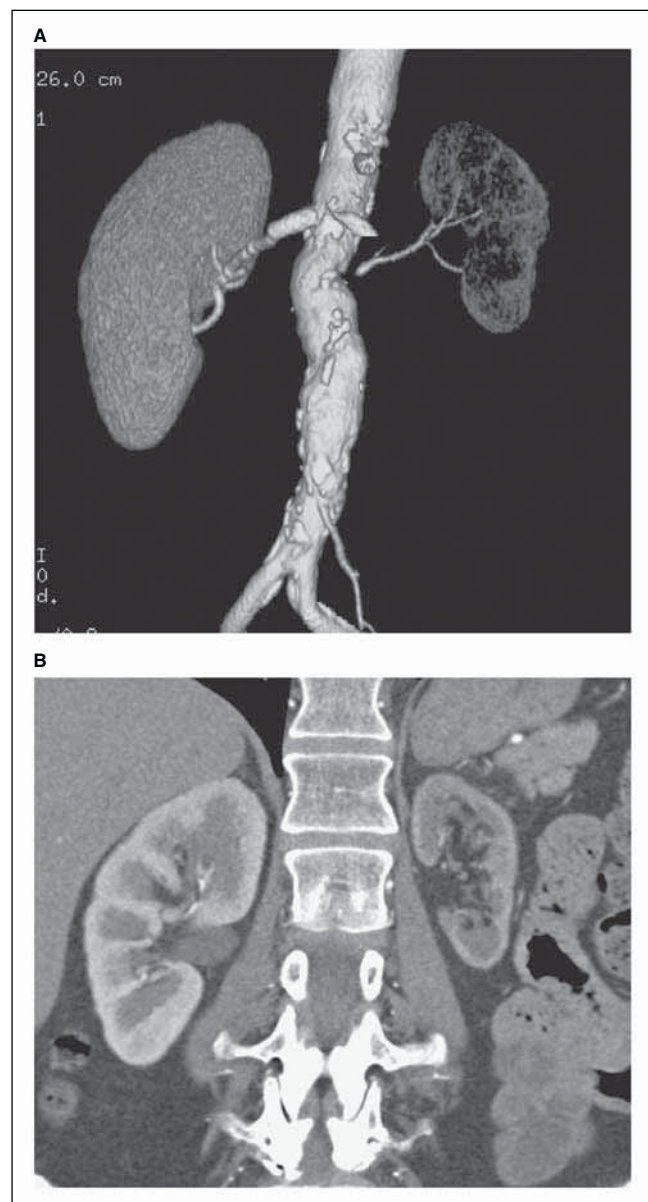
Úvod

Léčba renovaskulárních onemocnění stále zůstává velkou výzvou. Před více než 70 lety kliničtí lékaři poznali, že aterosklerotická stenóza renální tepny (atherosclerotic renal artery stenosis, ARAS) snižuje průtok krve ledvinami a vede ke vzniku hypertenze nebo zhoršuje již přítomnou hypertenzi. Proto se zdálo, že chirurgická či endovaskulární revaskularizace, účinně obnovující průtok krve ledvinami, je jasným cílem léčby. Je pozoruhodné, že dnes je renovaskulární hypertenze často úspěšně zvládnána anti-hypertenzní léčbou bez použití revaskularizace. Zároveň může ale závažný a trvalý cévní uzávěr ovlivnit tkáň ledvin za stenózou a vést k prořidnutí renální mikrovaskulatury a ke zhoršení funkce ledvin, což je někdy spojeno s nevratným poškozením parenchymu. Proto je poněkud problematické rozpoznat pacienty s kritickým snížením

průtoku krve ledvinami ve fázi, kdy je revaskularizace ještě možná a smysluplná.

Tato otázka se stala spornou po zveřejnění dvou prospektivních randomizovaných studií, zvláště pak studie ASTRAL (Angioplasty and Stent for Renal Atherosclerotic Lesions), porovnávající farmakologickou léčbu s endovaskulární revaskularizací i bez ní. Ačkoli je tato studie v mnoha směrech problematická, žádná ze studií dosud neprokázala v době sledování významné zlepšení po renální revaskularizaci. Přestože závěry těchto studií byly velmi razantně odmítnuty [1,2], jejich uveřejnění v předních lékařských časopisech pravděpodobně povede ke snížení počtu provedených intervencí v oblasti stenotických renálních tepen. Vzhledem k tomu, že se výhody renální revaskularizace na základě výsledků z těchto studií zdají být minimální, může poklesnout i motivace diagnostikovat tuto patologii pomocí zobrazovacích metod.

Obrázek 1 CT-angiogram ischemické nefropatie



A: CT-angiogram ukazuje pokročilou aterosklerotickou stenózu renální tepny postihující levou ledvinu; stenóza vedla ke zmenšení velikosti ledviny. Je patrný stent v tepně normálně velké pravé ledviny. **B:** Koronární řez z vyšetření téhož pacienta ukazuje přítomný, ale snížený průtok krve kůrou a dříví v této ledvině.

Klíčové body

- Nedávno publikované prospektivní studie naznačují, že mnoho pacientů se středně významnou aterosklerotickou stenózou renální tepny může být – často poměrně dlouhou dobu – léčeno antihypertenzní farmakoterapií bez nutnosti renální revaskularizace.
- Pokud stenóza progreduje do významného uzávěru, schopnost ledviny přizpůsobit se sníženému krevnímu průtoku se vyčerpá, což vede k prořídnutí drobných cév, k atrofii kůry, k intersticiálnímu zánětu a k fibróze.
- Nedostatečný screening renovaskulárních onemocnění zvyšuje zodpovědnost nefrologů vyhledávat pacienty s onemocněním s vysokým stupněm rizika a u vybraných pacientů včas intervenovat k záchraně renální funkce.

Je tento závěr relevantní, nebo poněkud přehnaný? Pravděpodobně se může objevit více pacientů než kdy jindy, kteří mají významnou stenózu tepny s omezenou možností úpravy funkce po normalizaci krevního průtoku (obr. 1). V tomto přehledovém článku se budeme zabývat nedávno publikovanými pracemi, které zlepšily naše porozumění aterosklerotickému onemocnění ledvin.

Epidemiologie a patofyziologie

Stenóza renální tepny se vyvíjí jako jedna z orgánových lokalizací systémové aterosklerózy a může předcházet klinické manifestaci [3,4]. Přehled 1 957 CT-angiogramů u normotenzních potenciálních dárců ledvin ukazuje, že až u 5 % z nich je možno zjistit postižení renální tepny, většinou v závislosti na věku [5*]. Výsledky mnoha observačních a prospektivních studií shrnuli de Mast a Beutler do systematického přehledu [6*], který zahrnoval více než 15 000 pacientů. Autoři zdůrazňují, že 10,5 % pacientů, kteří podstoupili koronární angiografii, mělo přítomnou ARAS s větší než 50% obstrukcí renální tepny, s progresivně rostoucím rizikem v závislosti na počtu postižených koronárních tepen. Hypertonicí s podezřením na renovaskulární hypertenzi měli při vyšetření pomocí zobrazovacích metod patologický nález ve 14 % případů a diabetici dokonce až ve 20 %. Do přehledu byly zahrnuty také izolované studie u pacientů s městnavým srdečním selháním a s terminálním selháním ledvin, u nichž byl počet zjištěných stenóz ještě vyšší. Klinický význam a úloha nevýznamné stenózy renální tepny nejsou u těchto pacientů jasné.

Je dobře známo, že pacienti s ARAS mají vyšší riziko kardiovaskulárních příhod. Prospektivní studie u více než 300 pacientů sledovaných v kohortě stratifikované podle závažnosti stenózy na pacienty s nízkým rizikem (s menším než 50% uzávěrem) a pacienty s vysokým rizikem (s větším než 50% uzávěrem) prokázala vyšší relativní riziko pozdních kardiovaskulárních příhod v obou skupinách v porovnání s pacienty s esenciální hypertenzí bez prokazatelné stenózy. Během sledování o průměrné délce 8,2 roku došlo u 301 pacienta k 79 kardiovaskulárním příhodám. Vysoce riziková stenóza byla spojena s poměrem rizik (hazard ratio) podle Coxova modelu proporcionálních rizik 2,81 ($p = 0,002$), zatímco nízká riziková stenóza s poměrem rizik 2,32 ($p = 0,038$) [7]. Renovaskulární onemocnění tedy odráží míru kardiovaskulárního rizika.

Jak spouští významná stenóza změny krevního tlaku a renální funkce? Nedávno publikované studie znovu zdůraznily, že hemodynamicky měřitelného účinku může dosáhnout pouze velmi významná stenóza. Pečlivě provedené studie využívající roztažitelných balonků u lidí ukázaly, že k detekovatelné aktivaci systému renin–angiotensin je třeba dosáhnout aorto-renálního gradientu převyšujícího 10–20 mm Hg [8], což odpovídá průřezovému uzávěru blížímu se 70–80 %, tedy hodnotě významně vyšší než u 50% stenózy, která se často používá pro účely klinických studií [6*]. Obě nedávno publikované studie měly problémy s nad-

hodnocením závažnosti stenózy, částečně z důvodu nadhodnocení tepenné stenózy neinvazivními zobrazovacími metodami zahrnujícími MR-angiografii či CT-angiografii. Například do studie STAR (*pozn. red.: The Benefit of Stent Placement and Blood Pressure and Lipid-lowering for the Prevention of Progression of Renal Dysfunction Caused by Atherosclerotic Ostial Stenosis of the Renal Artery*) byli zahrnuti pacienti s větší než 50% stenózou zjištěnou pomocí MR-angiografie [9^{*}]. Osmadvaceti procentům (18 ze 64) pacientů z podskupiny randomizované k revaskularizaci nebyl ve skutečnosti implantován stent, a to většinou z toho důvodu, že skutečná stenóza byla podle arteriální angiografie menší nebo nebyla vůbec patrná. U pacientů ze studie ASTRAL bylo více než 40 % nakonec zařazeno s 50–70%, tedy méně významnou stenózou [10^{**}]. Síla této studie tak byla snížena zařazením pacientů s minimálním cévním postižením.

Průtok krve ledvinami se liší od průtoku v jiných důležitých orgánech, například v srdci či mozku, v aspektech, které ovlivňují cévní onemocnění. Ledviny jsou zvýšeně zásobeny krví podle požadavků aktuální metabolické potřeby. Významné rozdíly mezi perfuzí kůry a dřene ledvin odrážejí potřebu vysokého průtoku krve pro filtraci v kůře s významně sníženým průtokem krve ve dřeni, spojeným s vysokými energetickými nároky na transport solutů. V důsledku toho pak hlubší dřevňové vrstvy pracují trvale v podmínkách nižší oxygenace [11]. Nedávno publikované studie zdůrazňují, že zásobení dřene a kůry ledvin kyslíkem může být regulováno nezávisle na sobě a na kapacitě lokálních adaptačních mechanismů schopných kompenzovat změny krevního průtoku [12]. Evans a spol. [13] zveřejnili významný přehledový článek o fyziologické regulaci krevního průtoku a oxygenace v ledvinách. Tlak kyslíku v kůře je udržován v rozmezí 55–60 mm Hg, zatímco ve dřeni mohou jeho hodnoty klesat hluboko pod 30 mm Hg, až k hodnotám 5–10 mm Hg [13].

Je pozoruhodné, že renální žilní tlak kyslíku se pravidelně pohybuje kolem 60 mm Hg a může být dokonce vyšší než v arteriolách, což je ve shodě s protiproudovým obnovením tlaku kyslíku a pleglomerulárními arteriovenózními zkraty. Metodu detekce koncentrace deoxyhemoglobinu ve specifických sledovaných oblastech, včetně kůry a dřene ledvin, představuje magnetická rezonance závislá na míře okysličení krve (blood oxygen level-dependent magnetic resonance, BOLD-MR). Experimentální studie naznačují, že metoda BOLD-MR přesně postihuje změny tlaku kyslíku během uzavěru ureteru, po podání nefrotoxinu i při akutním snížení perfuze [14]. Głowiczki a spol. [15^{**}] sledovali pacienty s ARAS, která vedla během antihypertenzní léčby při kontrolovaném příjmu sodíku ke zmenšení objemu ledvin, k snížení krevního průtoku a k aktivaci systému renin-angiotensin. Tato studie ukázala významně zachovanou oxygenaci kůry a dřene během uvedených stabilních podmínek a zpochybnila tak názor, že k rozvoji syndromu renovaskulární hypertenze je třeba, aby byly ledviny ischemické [16]. Mnohé ledviny tolerují snížený krevní průtok a tkáňový objem bez větší ztráty oxygenace či viability. Tyto výsledky mohou vysvětlovat toleranci systémové antihypertenzní léčby

u značné části pacientů s renovaskulární hypertenzí. Zdůrazňují významnou schopnost průtoku krve ledvinami přizpůsobit se i středně významné ARAS a nedávno publikované prospektivní studie popsaly poměrně stabilní funkce ledvin během léčby [10^{**}, 17].

Nicméně pokročilá ARAS může vést k poškození parenchymu (viz obr. 1). Experimentální studie prokázaly, že samotný aterosklerotický terén modifikuje působení cévního uzávěru [18^{*}]. Vaskulární funkce, měřená odpovědí na stimulaci závislou na endotelu, a filtrace jako funkce krevního průtoku jsou u zvířat krmených stravou s vysokým obsahem cholesterolu významně zhoršeny. Vícečetné kaskády zahrnující aktivaci zánětlivého poškození, oxidační stres a fibrotizaci jsou pravděpodobně při ateroskleróze posíleny [19]. Některé z těchto kaskád jsou u živočišných modelů inhibovány podáváním statinů a antioxidantů. Histopatologická studie ledvin odstraněných pro téměř úplný arteriální uzávěr prokázala v ischemických ledvinách difúzní intersticiální fibrogenní známky, které byly u pacientů léčených statiny méně vyjádřeny [20]. Studie na prasečím modelu naznačují, že glomerulární filtrace a endoteliální funkce se sice po obnově průtoku krve endovaskulární dilatací provedenou za čtyři týdny zlepšily, ale kortikální perfuze, mikrovaskulární denzita a vzniklá fibróza se do původního stavu vrátily pouze částečně [21]. Je proto třeba vyvinout další metody, které by zlepšily schopnost angiogeneze a obnovení vaskulatury k prevenci nevratné ztráty funkce. Ilescu a spol. [22] ve své studii ukázali, že podání vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor, VEGF) v době navození stenózy zabraňuje mnohým z uvedených mikrovaskulárních změn, ačkoli není jasné, mohou-li být obnoveny *ad integrum*. Mnohé z těchto kaskád byly potvrzeny na myších modelech, u kterých naložení cévního klipu v poststenotických ledvinách vedlo v různé době k aktivaci široké škály signalizačních kaskád, zahrnujících proliferační markery přechodné p-ERK (fosfor-extracelulární regulované kinázy), inhibitory buněčného cyklu a transformující růstový faktor β (transforming growth factor β , TGF β) [23].

Výsledky důležité studie experimentálně navozené ARAS léčené infuzí endotelových progenitorových buněk prokázaly, že mikrovaskulární remodelace a markery angiogeneze se čtyři týdny po léčbě zlepšily, dokonce bez vyřešení stenózy [24^{**}]. V postižených ledvinách došlo ke zvýšení krevního průtoku a glomerulární filtrace. Autoři uzavírají, že přítomnost progenitorových buněk pravděpodobně podporuje stabilizaci a obnovení prořídle vaskulatury v poststenotických ledvinách. Tyto údaje nabízejí vysvětlení, že při poškození ledvin se za stenózou mohou kombinovat mnohé faktory, včetně zánětlivých, apoptotických a fibrogenních činitelů.

Diagnostika a léčba

Diagnóza renovaskulárních onemocnění může být stanovena některou ze zobrazovacích metod. Pokrok v rozlišení a technologii je obrovský, jak bylo nedávno publikováno v přehledovém článku [25]. Podrobné zhodnocení pokroku

při zobrazování cév není ovšem předmětem naší práce. Jak nejlépe určit, zda je uzávěr skutečně odpovědný za domnělé projevy renovaskulárních onemocnění, stále není jasné.

Nejdostupnějším zobrazovacím vyšetřením je v praxi ultrazvuk s použitím dopplerovské metody. Studie z multidetektorového CT vyšetření dnes poskytují jasné zobrazení za použití menšího množství jodové kontrastní látky, než tomu bylo v minulosti [26*]. Někteří autoři namítají, že mnohé z těchto metod nadhodnocují závažnost stenózy, což vede k revaskularizační léčbě některých pacientů, kteří mají jen nezávažné léze [9*]. Za zlatý standard byla dlouho považována intraarteriální angiografie, avšak některé studie tento předpoklad zpochybňují [27]. Cam a spol. [27] názorně objasňují, že angiografie může ve skutečnosti selhat v diagnostice stenotických lézí, které jsou detekovatelné podle průtokové rychlosti a gradientu před a za stenózou při měření ultrazvukem.

Někteří autoři tvrdí, že rozdíl mezi celkovým objemem ledvin (měřeným pomocí MR) a glomerulární filtrací jedné ledviny (měřenou pomocí dynamické scintigrafie) může detekovat „hibernující“ ledvinu, což je ledvina se sníženým krevním průtokem a filtrací, která ještě neatrofovala [28*].

Zatímco studie Głowického a spol. využívající metodu BOLD-MR ukázaly u léčených pacientů se středně pokročilým onemocněním nápadnou stabilitu oxygenace kůry a dřeň podle hodnoty parametru R_2^* , u pokročilejšího onemocnění s významnou stenózou byly úbytek funkčního parenchymu a snížená glomerulární filtrace skutečně spojeny se zjevnou kortikální ischemií, jak je znázorněno na obrázku 2 [29]. Existují limity adaptační schopnosti ledvin na zhoršenou perfuzi, která definitivně vede k ischemickému poškození.

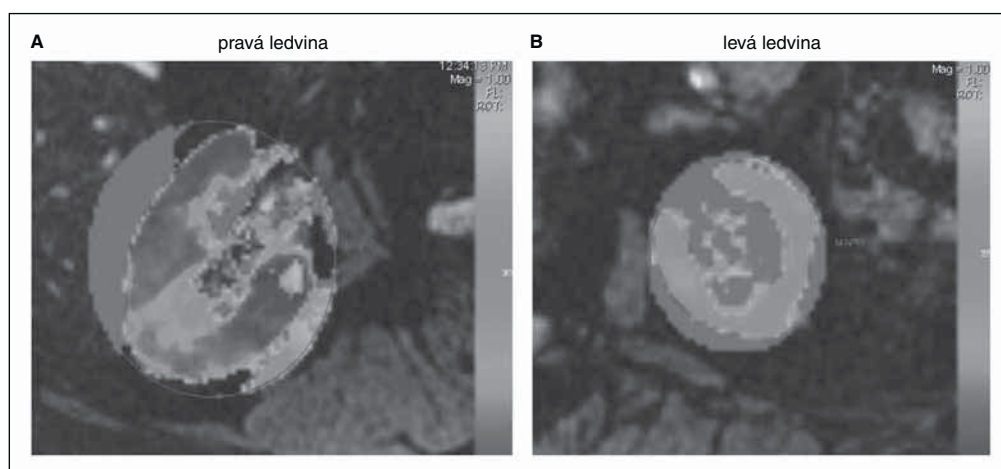
Shrneme-li uvedené skutečnosti, přítomnost renovaskulárního onemocnění detekují samotné zobrazovací metody. Zhodnocení, zda jsou léze hemodynamicky významné a/nebo zda omezují krevní průtok, čímž urychlují rozvoj hypertenze a poškození parenchymu, a zda budou mít pacien-

ti prospěch z renální revaskularizace, zůstává nadále stěžejním úkolem.

Studie hodnotící léčbu a jejich hodnocení – problém studie ASTRAL

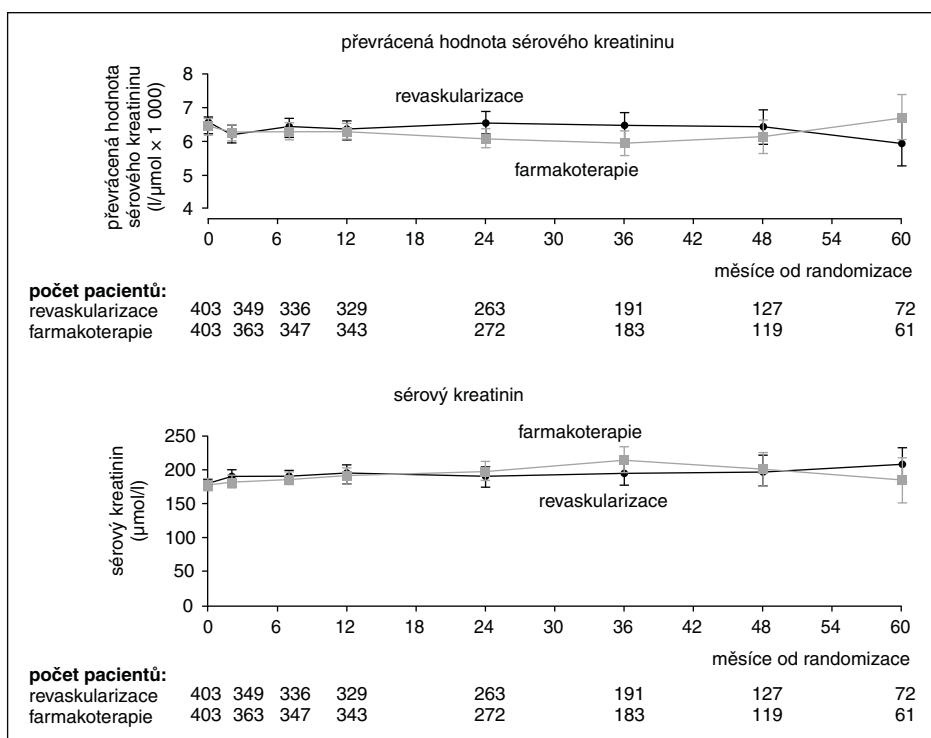
V průběhu posledních pěti let bylo zahájeno několik větších prospektivních studií hodnotících léčbu endovaskulárního onemocnění (souhrn viz v [17]). Zařazování pacientů do těchto studií však bylo náročné, převážně proto, že mezi klinickými lékaři jsou podstatné rozdíly v intenzitě osobního nasazení směrem k randomizovaným studiím hodnotícím léčbu. Do studie ASTRAL bylo zahrnuto 806 pacientů, u nichž si část klinických lékařů nebyla jista, zda budou mít prospěch z revaskularizace. Toto kritérium není jednoznačné z důvodu významu slova „jistota“; ve studii navíc nebyl specifikován počet kandidátů, kteří prošli screeningem, a přesný popis odhadování stupně stenózy. Vylučovací kritéria zahrnovala „nutnost chirurgického řešení“ a „pravděpodobnost“, že revaskularizace bude nutná v průběhu následujících šesti měsíců. Primárním sledovaným parametrem byla progresse renální insuficience. V průběhu sledování s mediánem 34 měsíců nemohly být zjištěny žádné rozdíly ve sledovaných renálních parametrech (progrese do terminálního selhání ledvin či zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu) (obr. 3) ani ve výskytu kardiovaskulárních příhod. Jak již bylo uvedeno výše, více než 40 % pacientů v obou větvích studie mělo podle odhadu jen 50–70% stenózu. Nepřekvapuje tedy, že sledovaná míra progresse (směrnice změny hodnoty vypočítané glomerulární filtrace) byla téměř desetinásobně menší, než se původně očekávalo při plánování studie. Navíc z blíže nespecifikovaných důvodů došlo někdy ke zpoždění v provedení renální revaskularizace (v rozmezí 0–520 dní). Ze 403 pacientů randomizovaných ke stentování byl stent skutečně zaveden pouze u 335 z nich, opět bez uvedení důvodů. Pacienti s nalože-

Obrázek 2 Metoda BOLD-MR (magnetická rezonance závislá na míře okysličení krve)



A, B: Parametrické axiální zobrazení R_2^* získané pomocí metody BOLD-MR na přístroji se silou magnetického pole 3 Tesla (T) u pacienta z obrázku 1. **A:** Škálou šedi jsou vyznačeny normálně nižší hodnoty R_2^* (což odpovídá deoxyhemoglobinu) viditelné v kůře, s postupným přechodem k vyšším hodnotám v hlubších dřeňových segmentech. Tento gradient se odvozuje od nižšího průtoku krve dřeň a vyšší spotřeby kyslíku dřeňovými segmenty s transportem solutů. **B:** Snímek menší ledviny ukazuje vyšší hodnoty R_2^* (méně intenzivní odstín) v kůře a širší úsek tkáně dřeň s vysokými hodnotami R_2^* ve dřeň, což odpovídá místnímu odkysličení. Zatímco středně významné stenózy jsou spojeny s normální oxygenací tkáně, tento příklad ukazuje, že významný uzávěr přesahuje adaptační mechanismy a vede ke tkáňové ischemii.

Obrázek 3 Renální funkce v obou léčebných větvích studie ASTRAL, měřená převrácenou hodnotou koncentrace kreatininu a hodnotou sérové koncentrace kreatininu v průběhu času



Po dobu trvání studie nebyly patrné rozdíly mezi skupinami jako celky, a to ani pro sledované renální parametry (22 %), ani pro kardiovaskulární příhody (49 % a 51 %). Ačkoli byla tato studie velmi kritizována (viz text), podporuje pozorování, že mnozí pacienti s aterosklerotickou stenózou renální tepny zůstávají po dlouhou dobu stabilizovaní.

*Převzato se svolením z [10**].*

ným stentem potřebovali v poněkud menší míře antihypertenzní medikaci a byla u nich vyšší pravděpodobnost zavedení léčby blokátory systému renin–angiotensin, ačkoli volba léčby byla zcela ponechána na řešitelích studie. Uvedené komplikace v souvislosti s endovaskulárním stentováním vedly autory studie k závěru, že pozorovali „významné riziko, ale nikoli důkazy o jasném přínosu renální revascularizace u pacientů s aterosklerotickým renovaskulárním onemocněním“. ASTRAL je dosud nejrozsáhlejší publikovanou prospektivní randomizovanou studií porovnávající medikamentózní léčbu s použitím revascularizace a bez něj. Reakce specialistů na hypertenzi a intervence byly bouřlivé a několik z nich vyjádřilo znepokojení, že takto nepříznivé závěry jsou přehnané a ignorují pacienty, kteří mají významný prospěch ze zabránění katastrofickému vaskulárnímu uzávěru [1,2*,17]. Zatímco obecné závěry autorů mohou být přehnané, je třeba uznat, že tyto údaje podporují významnou stabilitu renální funkce, které je možné dosáhnout u mnohých pacientů léčených medikamentózně bez revascularizace. Konečnou interpretaci studie ASTRAL komplikuje chybění souběžného registru léčených pacientů, kteří nebyli zahrnuti do studie. Výsledky z probíhající studie z USA (CORAL – Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) mohou některé z těchto nedostatků odstranit, neboť zobrazovací metody, léčba a nábor pacientů byly voleny podle přísnějších standardů než ve studii ASTRAL. Nábor pacientů byl již ukončen a počátkem roku 2012 jsou očekávány prospektivní údaje.

V roce 2009 byla publikována menší studie, zahrnující pacienty randomizované k farmakoterapii se stentováním či bez něj a hodnotící progresi renálního onemocnění. V této studii byly po dobu dvou let porovnávány změny v clearance kreatininu u 140 pacientů. Pacienti byli do studie zařazeni na základě přítomnosti alespoň 50% stenózy, zjištěné blíže nespecifikovanými zobrazovacími metodami. Významný počet (28 %) pacientů randomizovaných k revascularizaci však tuto léčbu nepodstoupil, převážně proto, že při angiografii u nich byly zjištěny pouze minimální stenotické léze, což zdůrazňuje problém přesnosti hodnocení cévních lézí [9*]. Proto zřejmě nepřekvapuje, že i tato studie selhala ve zjištění rozdílů ve výsledných ukazatelích mezi oběma skupinami. Ve skupině pacientů, u nichž byla provedena intervence, se častěji vyskytly komplikace, což vedlo autory k závěru, že konzervativní léčba je jistější.

Výše uvedené výsledky jsou v rozporu s výsledky jiných studií. Objevují se retrospektivní studie, z nichž některé zpracovali autoři, kteří se zúčastnili studie ASTRAL. Kalra a spol. [30*] zveřejnili výsledky dvou prospektivních kohort z Velké Británie a Německa, ve kterých proběhla stratifikace na základě výchozích hodnot renálních funkcí. Do studie bylo zahrnuto 347 pacientů z Velké Británie (89 po revascularizaci) a 472 z Německa. Autoři studie uvádějí, že ke zlepšení renální funkce (definované jako 20% či větší vzestup clearance kreatininu) došlo dvakrát častěji u pacientů, kteří podstoupili revascularizaci, zvláště při pokročilém chronickém onemocnění ledvin (chro-

nic kidney disease, CKD) [30*]. Více než 50 % pacientů s CKD 4.–5. stadia vykazovalo po jednom roce měřitelné zlepšení glomerulární filtrace a na základě mnohorozměrné analýzy bylo zjištěno, že revaskularizace je spojena se 45% snížením mortality. V publikaci nejsou jasně uvedeny specifické rozdíly v populacích a léčbě mezi německou, invazivně léčenou kohortou a britskou, konzervativně léčenou kohortou. Zajímavé výsledky z kohorty 163 pacientů se sérovou koncentrací kreatininu vyšší než 2,0 mg/dl (196 μ mol/l), z nichž 31 % vyhovovalo klinickým a friminghamským kritériím městnavého srdečního selhání, zveřejnili také Kane a spol. [31**]. V porovnání se skupinou pacientů s CKD stejného stadia, kteří neprodělali revaskularizaci, měli pacienti se stenózou renální tepny léčení zavedením stentu lepší renální funkce, delší čas do hospitalizace pro městnavé srdeční selhání a užívali méně anti-hypertenzní medikace. Mortalita během doby sledování se mezi skupinami nelišila. Autoři uvádějí, že obnovení průtoku krve ledvinami zlepšilo léčbu retence tekutin a oddálilo hospitalizaci pro dekompenzaci při městnavém srdečním selhání. Balzer a spol. [32] publikovali prospektivní randomizované porovnání otevřeného chirurgického přístupu ($n = 25$ pacientů, 49 tepen) s endovaskulárním stentováním ($n = 25$ pacientů, 28 tepen), provedených v letech 1998–2004. Autoři studie zjistili, že ve skupině s chirurgickým přístupem byla mírně nižší morbidita, zatímco dlouhodobá mortalita se nelišila. Čtyřleté sledování potvrdilo zlepšení hodnot krevního tlaku a stabilizaci renální funkce u obou skupin, s nižším rizikem recidivy ve skupině s chirurgickým přístupem. Proto zůstává chirurgická léčba zlatým standardem renální revaskularizace [32].

Závěr

Jaká je současná situace? Pokrok v oblasti zobrazovacích metod a charakteristiky stárnoucí populace USA se spolupodílejí na vyšší detekci a prevalenci aterosklerotického renovaskulárního onemocnění. Dokonalá farmakoterapie zahrnující blokátory systému renin–angiotensin, široké užívání statinů a zanechání kouření mohou účinně vést – někdy i řadu let – k dobré kontrole krevního tlaku a stabilizaci funkce ledvin s minimálními známkami zjevné tkáňové ischemie. Tato skutečnost pravděpodobně omezuje potřebu vaskulárních intervencí v případě středně významné stenózy renální tepny, jak ukázaly studie ASTRAL a STAR. Závažnější onemocnění je spojeno s ischemií kůry ledvin a vede k postižení jejich mikrovaskulatury, což vyvolává fibrózu a nevratné poškození tkáně. Revaskularizace umožňuje snížit potřebu medikace, obnovuje krevní průtok ledvinami a může přispět k účinnější léčbě přítomného městnavého srdečního selhání. K tomu, abychom mohli kriticky závažné onemocnění optimálně léčit a poskytnout výhody renální revaskularizace těm, kteří z ní budou mít nejpravděpodobněji prospěch, je nezbytné pokračovat ve vývoji přesnějších metod schopných určit, kdy toto onemocnění ohrožuje funkci ledvin a/nebo život pacienta.

Poděkování a prohlášení

Popsaný projekt byl podpořen cenou č. P01HL085307 z National Heart, Lung, and Blood Institute a grantem NIH/NCRR CTSA č. UL1 RR024150. Za obsah článku odpovídají pouze autoři, a organizace National Heart, Lung, and Blood Institute ani National Institutes of Health se s jejich názory nemusí ztotožňovat.

Autor je řešitelem studie CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) pro USA.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
 - = mimořádně významné.
1. Mann SJ, Sos TA. Misleading results of randomized trials: the example of renal artery stenting. *J Clin Hypertens* 2010; 12:1–2.
 2. White CJ. Kiss my ASTRAL: one seriously flawed study of renal stenting after another. *Catheterization Cardiovasc Interventions* 2010; 75:305–307.
 - Ostrá kritika špatně provedených prospektivních studií řešících problematiku renální arteriální stenózy. Stručně shrnuje rizika neúměrného spoléhání se na výsledky studií, které nelze zevšeobecňovat u klinicky relevantních populací.
 3. Colyer WR, Cooper CJ. Cardiovascular morbidity and mortality and renal artery stenosis. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52:238–242.
 4. Plouin PF, Bax L. Diagnosis and treatment of renal artery stenosis. *Nature Rev Nephrol* 2010; 6:151–159.
 5. Lorenz EC, Vrtiska TJ, Lieske JC, *et al.* Prevalence of renal artery and kidney abnormalities by computed tomography among healthy adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:431–438.
 - Důkladný přehled CT-angiogramů dárců ledvin. U 5,3 % z 1 957 vyšetření byla přítomna detekovatelná aterosklerotická stenóza renální tepny. Pacienti, u kterých bylo podezření na renovaskulární hypertenzi, měli pozitivní nález pouze ve 14,1 % případů. Autoři se zabývali přehnaným rizikem u tohoto nízkého prahu (50% úzavěr) a nadhodnoceným významem výsledků z ojedinelých prací týkajících se terminálního selhání ledvin a městnavého srdečního selhání.
 6. de Mast Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *J Hypertens* 2009; 27:1333–1340.
 - Užitečné shrnutí předešlých publikací, v nichž byla při zobrazovacím vyšetření z jiné indikace zjištěna aterosklerotická stenóza renální tepny. Pacienti, u kterých bylo podezření na renovaskulární hypertenzi, měli pozitivní nález pouze ve 14,1 % případů. Autoři se zabývali přehnaným rizikem u tohoto nízkého prahu (50% úzavěr) a nadhodnoceným významem výsledků z ojedinelých prací týkajících se terminálního selhání ledvin a městnavého srdečního selhání.
 7. Dechering DG, Kruis HM, Adiyaman A, *et al.* Clinical significance of low-grade renal artery stenosis. *J Internal Med* 2010; 267:305–315.
 8. De Bruyne B, Manoharan G, Pijls NHJ, *et al.* Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1851–1855.
 9. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, *et al.* Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function. *Ann Intern Med* 2009; 150:840–848.
 - Významná, leč nekvalitní studie demonstrující úskalí prospektivních studií. Do prospektivní studie bylo zařazeno 140 pacientů na základě 50% vaskulární stenózy a clearance kreatininu nižší než 80 ml/min. Průměrná doba sledování byla dva roky. Ze 64 pacientů randomizovaných k renovaskulárnímu stentování zůstalo 18 neléčeno, převážně z toho důvodu, že angiografie 50% stenózu neprokázala. Studie proto měla velmi malou sílu, přičemž zahrnula pacienty s onemocněním mírného stupně.
 10. The ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361:1953–1962.
 - Významná studie, nicméně s určitým omezením, provedená u 806 pacientů vybraných na základě „nejistoty“, zda budou mít prospěch z revaskularizace v porovnání pouze s farmakoterapií. Celkově významně stabilní renální funkce se mezi skupinami nelišila. Tyto údaje zdůrazňují úspěch a stabilní účinek samotné farmakoterapie u mnoha pacientů s aterosklerotickou stenózou renální tepny po dobu mnoha let. Více než 40 % pacientů bylo z kategorie 50–70% stenózy, což pravděpodobně snížilo sílu studie.
 11. Warner L, Gomez SI, Bolterman R, *et al.* Regional decrease in renal oxygenation during graded acute renal arterial stenosis: a case for renal ischemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 296:R67–R71.
 12. Evans RG, Eppel GA, Michaels S, *et al.* Multiple mechanisms act to maintain kidney oxygenation during renal ischemia in anesthetized rabbits. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298:F1235–F1243.
 13. Evans RG, Gardiner BS, Smith DW, O'Conner PM. Intrarenal oxygenation: unique challenges and the biophysical basis of homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295:F1259–F1270.
 14. Gomez SI, Warner L, Haas JA, *et al.* Increased hypoxia and reduced renal tubular response to furosemide detected by BOLD magnetic resonance imaging in swine renovascular hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297:F981–F986.
 15. Glaviczki ML, Glockner JF, Lerman LO, *et al.* Preserved oxygenation despite reduced blood flow in poststenotic kidneys in human atherosclerotic renal artery stenosis. *Hypertension* 2010; 55:961–966.

- Pečlivě provedená studie u pacientů s aterosklerotickou stenózou renální tepny, v níž byla použita metoda MR závislé na míře okysličení krve (BOLD-MR) a ukázána dobře zachovaná oxygenace kůry i dřeně ledvin i přes významné snížení krevního průtoku a velikosti ledvin u většiny zařazených osob. Tato pozorování částečně vysvětlují stabilitu renální funkce u pacientů léčených farmakologicky ve studii ASTRAL.
- 16. Carey RM. Are kidneys not ischemic in human renal vascular disease? *Hypertension* 2010; 55:838–839.
- 17. Textor SC, McKusick MM, Misra S, Glockner J. Timing and selection for renal revascularization in the era of negative trials: what to do? *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52:220–228.
- 18. Urbiet-Caceres VH, Lavi R, Zhu XY, *et al.* Early atherosclerosis aggravates the effect of renal artery stenosis on the swine kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299:F135–F140.
 - Významná experimentální studie, která na prasečím modelu pojednává o významu úlohy časné aterosklerózy a zaměřuje se na změny v renální hemodynamické odpovědi a na tkáňovou fibrózu v porovnání se samotnou stenózou renální tepny.
- 19. Lerman LO, Textor SC, Grande JP. The mechanisms of tissue injury in renal artery stenosis: ischemia and beyond. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52:196–203.
- 20. Keddiss M, Garovic V, Bailey K, *et al.* Ischemic nephropathy secondary to atherosclerotic renal artery stenosis: clinical and histopathological correlates. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:3615–3622.
- 21. Favreau F, Zhu XY, Krier JD, *et al.* Revascularization of swine renal artery stenosis improves renal function but not the changes in vascular structure. *Kidney Int* 2010; 74:999.
- 22. Iliescu R, Fernandez SR, Kelsen S, *et al.* Role of renal microcirculation in experimental renovascular disease. *Nephrol Dialysis Transplant* 2010; 25:1079–1087.
- 23. Cheng J, Zhou W, Warner GM, *et al.* Temporal analysis of signaling pathways activated in a murine model of 2-Kidney,1-Clip hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297:F1055–F1068.
- 24. Chade AR, Zhu X, Lavi R, *et al.* Endothelial progenitor cells restore renal function in chronic experimental renovascular disease. *Circulation* 2009; 119:547–557.
- Významná experimentální studie ukazující potenciál pluripotentních buněk v krevním oběhu obnovit viabilitu krevních cév, zlepšit filtraci a obnovit tubulární funkci v ledvinách postižených redukcí vaskulatury za stenózou renální tepny. Tyto údaje poskytují logické odůvodnění úvah o použití kmenových buněk jako adjuvantní léčby při obnově renální struktury při ischemickém poškození ledvin.
- 25. Zhang HL, Sos TA, Winchester PA, *et al.* Renal artery stenosis: imaging options, pitfalls, and concerns. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 2:209–219.
- 26. Liu PS, Platt JF. CT angiography of the renal circulation. *Radiol Clin N Am* 2010; 48:347–365.
 - Vynikající přehled o současných požadavcích na kontrast a výhodách detailního zobrazení ledvin, včetně validního kvantitativního měření stupně stenózy.
- 27. Cam A, Chhatrwalla AK, Kapadia SR. Limitations of angiography for the assessment of renal artery stenosis and treatment implications. *Catheterization Cardiovasc Interventions* 2010; 75:38–42.
- 28. Cheung CM, Chrysochou C, Shurab AE, *et al.* Effects of renal volume and single-kidney glomerular filtration rate on renal functional outcome in atherosclerotic renal artery stenosis. *Nephrol Dialysis Transplant* 2010; 25:1133–1140.
 - Zajímavá studie kombinující měření zachovaného objemu ledviny (pomocí MR) a glomerulární filtrace jednotlivé ledviny (radioizotopovou metodou). Autoři prokazují větší pravděpodobnost úpravy glomerulární filtrace po revaskularizaci ledviny, pokud byl přítomen nepoměr mezi objemem ledvin a snížením glomerulární filtrace, a navrhuji termín „hibernující“ ledvina u stenózy renální tepny.
- 29. Textor SC, Lerman LO. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens* 2010; 23:1159–1169.
- 30. Kalra PA, Chrysochou C, Green D, *et al.* The benefit of renal artery stenting in patients with atheromatous renovascular disease and advanced chronic kidney disease. *Catheterization Cardiovasc Interventions* 2010; 75:1–10.
 - Zajímavá analýza údajů (provedená jedním z hlavních autorů studie ASTRAL s opačnými výsledky) z „prospektivních“ kohort pacientů z Velké Británie a Německa, kteří podstoupili renální revaskularizaci. Výsledky prokázaly, že ke zlepšení vypočítané glomerulární filtrace (eGFR) dochází s větší pravděpodobností u pacientů po revaskularizaci, a podle mnoho-rozměrné analýzy snižuje revaskularizace riziko úmrtí o 45 %, dokonce i u pacientů s pokročilým CKD.
- 31. Kane GC, Xu N, Mistrik E, *et al.* Renal artery revascularization improves heart failure control in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:813–820.
 - Významná klinická studie u pacientů s porušenou funkcí ledvin a s městnavým srdečním selháním. Srdeční selhání se běžně vyskytovalo u pacientů se stenózou renální tepny a bylo hlavním prediktorem mortality ze všech příčin. Revaskularizace snižovala počet hospitalizací a zlepšovala kontrolu městnavého srdečního selhání, ale neovlivňovala mortalitu.
- 32. Balzer KM, Pfeiffer T, Roszbach S, *et al.* Prospective randomized trial of operative vs. interventional treatment for renal artery ostial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2009; 49:667–674.

Zemplar snižuje albuminurii

- Potvrzeno
studií
VITAL^{1,2}



1. De Zeeuw D et al. Lancet 2010; 376(9752): 1543-51.
2. VITAL - The Selective **VIT**amin D Receptor **Act**ivator for Albuminuria Lowering Study.

Zkrácená informace o léčivém přípravku:

Zemplar 1 µg tobolky, Zemplar 2 µg tobolky, Zemplar 4 µg tobolky

Složení: Parikalcitolum 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 neaktuálnějšího iPTH/60. **Kontraindikace:** projevy intoxikace vitaminem D, hyperkalcémie nebo přecitlivělost na parikalcitol či jakoukoliv složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Nadměrná suprese PTH může vést k zvýšení hladin Ca v séru a k nízkooobratovému 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 vazáče fosfátů, je nutné snížení jejich dávek. **Interakce:** Hyperkalcémie potencuje toxicitu digitalisu. S parikalcitolem se nesmí podávat fosfát nebo sloučeniny příbuzné vitaminu 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 parikalcitol 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. Parikalcitol nelze významně odstranit dialýzou. **Podmínky uchovávání:** žádné zvláštní podmínky. **Balení:** blistr, 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, seznámete se, prosím, s úplnou informací o přípravku.

Abbott Laboratories, s.r.o., Hadovka Office Park, Evropská 2591/33d, 160 00 Praha 6.

Tel.: 267 292 111, fax: 267 292 100, www.abbott.cz