

Current Opinion in
**Nephrology
and Hypertension**

ČESKÉ VYDÁNÍ

Vedoucí redaktoři:

Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

Prof. MUDr. Jiří Widimský, jr., CSc.

 Wolters Kluwer | Lippincott
Health Williams & Wilkins

Vychází za podpory
edukačního grantu

 MEDICAL TRIBUNE CZ

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in

Nephrology and Hypertension

ČESKÉ VYDÁNÍ

- 1 Stanovení renálního rizika**
(editorský přehled)
Maarten W. Taal a Barry M. Brenner
- 4 Klinické studie v nefrologii – úspěch, nebo selhání**
Jose A. Garcia-Donaire, Julian Segura a Luis M. Ruilope
- 8 Stenóza cév – biologie a intervence**
Prabir Roy-Chaudhury a Timmy C. Lee
- 14 Měření tělesného tuku u chronického onemocnění ledvin – význam pro výzkum a klinickou praxi**
Tetsuo Shoji, Eiji Ishimura a Yoshiki Nishizawa
- 19 Vyšetření krevního tlaku u dětí**
Manish D. Sinha a Christopher J. D. Reid

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

© 2008 Lippincott Williams & Wilkins
www.co-nephrohypertens.com

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, a prof. MUDr. Jiří Widimský, jr., CSc.

Vydavatel: MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., Na Moráni 5, 128 00 Praha 2
IČ: 26158299; tel.: 224 916 916, fax: 224 922 436; e-mail: mt@medical-tribune.cz, www.medical-tribune.cz

Datum vydání: únor 2008

Periodicita: třikrát ročně

Šéfredaktor: Mgr. Jaroslav Hořejší

Redakce: Mgr. René Prahel a Mgr. Hana Kučerová

Grafická úprava a zlom: Radka Pojkarová

Tisk: TISKÁRNA REPROPRINT, s. r. o.

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.

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

Redakce neodpovídá za obsah uveřejněné reklamy.

Články obsažené v této publikaci jsou názorem autorů a Abbott Laboratories neodpovídá za jejich obsah.

© 2008 MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

ISSN 1802-3827

Registrováno pod č. MK ČR E 17375

Stanovení renálního rizika

Maarten W. Taal^a a Barry M. Brenner^b

^a Department of Renal Medicine, Derby Hospitals NHS Foundation Trust and Centre for Integrated Systems in Biology and Medicine, University of Nottingham, Derby City General Hospital, Derby, Velká Británie, a ^b Renal Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

Adresa pro korespondenci: Maarten W. Taal, MD, Derby City General Hospital, Uttoxeter Road, Derby DE22 3NE, Velká Británie
E-mail: maarten.taal@derbyhospitals.nhs.uk

Defining renal risk
Curr Opin Nephrol Hypertens 2007;16:554–556
© 2007 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Úvod

Povědomí o problematice dříve nediagnostikovaného chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) vzrostlo díky přijetí celosvětově rozšířeného systému klasifikace CKD podle K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Worldwide) [1] a používání vzorce pro stanovení glomerulární filtrace (GF) ze studie Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [2]. Podle údajů z poslední doby lze předpokládat, že tímto onemocněním by mohlo být postiženo až 16,8% populace USA [3]. Výsledkem byla chvályhodná snaha o zintenzivnění jednoduchého vyšetření (screeningu) na přítomnost CKD a o zavedení optimální léčby zaměřené na zpomalení progresu CKD s konečným cílem snížit potřebu transplantační léčby. Tento stav však přináší i nové úkoly. Za prvé, je nutné vypracovat optimální strategii screeningu CKD. Je zřejmé, že screening celé populace by nebyl rentabilní [4]. Proto je třeba vypracovat strategii screeningu pacientů se zvýšeným rizikem rozvoje CKD. Za druhé, pacienti s CKD představují heterogenní skupinu a riziko progresu do terminálního stadia onemocnění ledvin (end-stage renal disease, ESRD) se u pacientů s podobnou hodnotou GF liší. Proto se pacienti s CKD liší – kromě potřeby léčebného zásahu – i v doporučeních ohledně dlouhodobé prognózy v souvislosti s diagnózou.

Oba tyto problémy by mohla pomoci vyřešit přesnější definice rizika rozvoje CKD u běžné populace a rizika progresu u osob s nově diagnostikovaným CKD. Vzhledem k vysoké prevalenci CKD je jasné, že mnoho pacientů je léčeno výhradně lékaři primární péče. Proto potřebujeme spolehlivou a jednoduchou metodu definice renálního rizika, kterou by mohlo používat široké spektrum pracovníků ve zdravotnictví. Tento článek je přehledem známých rizikových faktorů rozvoje CKD se zvláštním důrazem na proteinurii a autoři se v něm zamýšlejí nad nedávnými snahami sloučit rizikové faktory do skóre renálního rizika.

Rizikové faktory chronického onemocnění ledvin

Rizikovými faktory rozvoje CKD nebo progresu CKD se již zabývalo velmi mnoho studií, jejichž výsledky byly podrobně analyzovány [5]. Pohled na seznam nejvýznamnějších faktorů ukazuje, že tyto rizikové faktory lze rozdělit na predisponující, spouštěcí a stále se opakující (tab. 1–3). Toto rozdělení je důležité, protože predisponující a spouštěcí faktory pomáhají vyhledávat pacienty s rizikem rozvoje CKD, které je nutné pravidelně sledovat, zatímco stále se opakující faktory lze použít ke stanovení rizika progresu u pacientů s již prokázaným CKD. Tyto kategorie se nepochybně do značné míry překrývají, protože některé faktory jsou současně predisponující i stále se opakující. Ačkoli epidemiologické studie přinesly obrovské množství údajů o rizikových faktorech, žádná z nich nebyla konkrétně uspořádána tak, aby mohla hodnotit relativní význam všech známých rizikových faktorů, a pouze několik těchto studií se pokusilo kvantifikovat dlouhodobé renální riziko u jednotlivých pacientů.

Proteinurie jako ovlivnitelný rizikový faktor progresu chronického onemocnění ledvin

Proteinurie je již dlouho známým ukazatelem glomerulopatie a longitudinální studie prokázaly, že stupeň proteinurie je významným nezávislým prediktorem prognózy funkce ledvin. Screening 107 192 pacientů z běžné populace prokázal, že proteinurie stanovená vyšetřením moče pomocí diagnostických proužků je nejspolehlivějším prediktorem vzniku ESRD po 10 let [6]. V jiné populační studii byla zvýšená albuminurie spojena se statisticky významně zvýšeným rizikem poklesu stanovené GF na hodnoty nižší než 60 ml/min/1,73 m² po průměrnou dobu dalších 4,2 roku [7]. I zvýšení albuminurie v rámci fyziologického rozmezí je u pacientů s diabetem 2. typu spojeno se zvýšeným rizikem pozdějšího rozvoje manifestní proteinurie [8]. Několik velkých prospektivních studií potvrdilo, že u pacientů s diabetickou nefropatií [9,10] a s nediabetickým CKD [11–13] je proteinurie při výchozím vyšetření silným nezávislým prediktorem poklesu GF nebo rizika vzniku ESRD. Ve studiích z poslední doby [10,13,14] bylo dále zjištěno, že relativní pokles proteinurie po zahájení renoprotektivní léčby a dosažená hodnota proteinurie jsou přesnými prediktory dalšího poklesu GF. Tyto poznatky byly potvrzeny metaanalýzou [15] údajů 1 860 pacientů s nediabetickým CKD, která prokázala, že hodnota proteinurie docílená antihypertenzní léčbou je silným nezávislým prediktorem doby potřebné k dosažení kombinovaného hodnoceného parametru ESRD

Tabulka 1 Rizikové faktory chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) – predisponující faktory

Vyšší věk
Rodinná anamnéza CKD:
dědičné nefropatie
rodinná anamnéza CKD
Etnická příslušnost
Pohlaví
Metabolický syndrom
Hyperfiltrační stavy:
nízký počet nefronů
diabetes mellitus
krevní tlak >125/75 mm Hg
obezita
vysoký příjem bílkovin
anémie
Vysoká normální hodnota vylučování albuminu močí
Dyslipidémie
Kardiovaskulární onemocnění

nebo zdvojnásobení hodnoty kreatininu [relativní riziko: 5,56; 95% interval spolehlivosti (confidence interval, CI): 3,87–7,89 pro každé zvýšení proteinurie o 1,0 g/den]. Je třeba přiznat, že uvedené údaje pocházejí z observačních studií. Byla však již provedena prospektivní studie [16] s 360 pacienty s nediabetickým CKD, která potvrdila přínos léčby zaměřené na maximální snížení proteinurie. V této studii byli pacienti randomizováni k podávání inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI) nebo blokátoru receptoru pro angiotensin (angiotensin receptor blocker, ARB) ve standardní dávce oproti maximální antiproteinurické dávce buď ACEI, nebo ARB (celkem čtyři randomizované skupiny). U pacientů s maximální antiproteinurickou dávkou byly i přes shodné hodnoty krevního tlaku u obou skupin léků pozorovány větší snížení proteinurie (50–53% oproti 35–41%) a nižší incidence primárního hodnoceného parametru zdvojnásobení hodnoty kreatininu, ESRD nebo úmrtí [17,9% oproti 31,3% ($p=0,025$) ve skupině s ACEI; 15,5% oproti 29,5% ($p=0,022$) ve skupině s ARB]. Spolu s důkazy z experimentů o tom, že expozice renálních tubulárních buněk vysoké koncentraci plazmatických proteinů vyvolává vznik prozánětlivého a profibrotického fenotypu, vedou tato zjiš-

Tabulka 2 Rizikové faktory chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) – spouštěcí faktory

Primární onemocnění ledvin
Onemocnění močových cest:
obstrukce
recidivující infekce močových cest
Nefrotoxické látky:
analgetika a nesteroidní antirevmatika
antibiotika a antivirotika
kontrastní látky
lehké řetězce
olovo

Tabulka 3 Rizikové faktory chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) – stále se opakující faktory

Snížený počet nefronů
Proteinurie
Systolický krevní tlak > 130 mm Hg
Vysoký příjem bílkovin ve stravě
Obezita
Anémie
Hypoproteinémie
Dyslipidémie
Kuřáctví
Nefrotoxické látky
Hyperurikémie
Kardiovaskulární onemocnění

tění k formulaci hypotézy, že filtrované plazmatické proteiny přímo přispívají k progresivnímu poškození tubulů a k rozvoji intersticiální fibrózy [17]. Jiní autoři však některé aspekty této hypotézy zpochybnili [18]. Ať už se hypotéza potvrdí nebo ne, je zřejmé, že proteinurie se dnes považuje za jediný nejdůležitější marker renálního rizika. Metaanalýza údajů od 1 860 pacientů s nediabetickým CKD navíc prokázala, že proteinurie rovněž předpovídá, zda bude léčba ACEI přínosná. U pacientů s hodnotou proteinurie nejméně 0,5 g/den při výchozím vyšetření byla léčba ACEI – oproti jiným antihypertenzivům – spojena s větším přínosem u všech úrovní rizika. U pacientů s proteinurií menší než 0,5 g/den však nebyl pozorován žádný další přínos k ochranné funkci ledvin [19]. Význam proteinurie při definování renálního rizika vedl britskou „UK Consensus Conference on early stage CKD“ k doporučení doplnit systém klasifikace CKD podle K/DOQI o používání indexu „p“ na konci označení stadia onemocnění k odlišení pacientů s významnou proteinurií (> 1 g/den) a tedy s vyšším rizikem progresse [20]. Tento první pokus o zavedení pojmu renálního rizika do klasifikačního systému bychom měli jen vítat.

Skóre renálního rizika

I přes význam proteinurie je zřejmé, že existuje mnoho dalších faktorů, které lze použít k přesnější definici renálního rizika. Již dříve se různí autoři pokusili spojit tyto faktory do skórovacích systémů, které definují renální riziko u jednotlivých pacientů. Ve studii RENAAL [9] bylo sledováno 1 513 pacientů s diabetickou nefropatií. Víceproměnnou analýzou výchozích ukazatelů byly jako nezávislé rizikové faktory ESRD stanoveny poměr močového albuminu ke kreatininu, sérový albumin, sérový kreatinin a hemoglobin, přičemž skóre rizika bylo určeno pomocí koeficientů těchto faktorů. Stratifikace pacientů podle skóre rizika prokázala výrazný rozdíl mezi prvním a posledním kvantilem (míra výskytu příhod: 6,7 oproti 257,2 na 1 000 pacientů za rok). Zatímco albuminurie byla nejspolehlivějším samotným prediktorem ESRD, skóre rizika zvýšilo predikční hodnotu nejméně trojnásobně, zvláště u pacientů s nízkým rizikem. Podobný přístup byl použit u 2 269 pacientů s IgA-nefropatií.

Víceproměnnou analýzou [21] byly jako prediktory doby do vzniku ESRD stanoveny systolický krevní tlak, proteinurie, celková bílkovina v séru, 1/sérový kreatinin a histologický stupeň při výchozí biopsii. Tyto proměnné byly společně s věkem, pohlavím a závažností hematurie použity k vypracování skórovacího systému k výpočtu čtyřleté a sedmileté kumulativní incidence ESRD. Mezi vypočteným a pozorovaným rizikem byla zjištěna shoda [plocha pod křivkou operační charakteristiky (area under ROC curve; ROC = receiver operating characteristic): 0,939; 95% CI: 0,930–0,964]. Ve třetí studii [19] byla použita společná databáze 11 klinických studií s 1 860 pacienty s nediabetickým CKD. Při použití Coxovy analýzy proporcionálních rizik byly jako nezávislé rizikové faktory kombinovaného hodnoceného parametru doby do vzniku ESRD nebo zdvojnásobení hodnoty kreatininu určeny věk, sérový kreatinin, proteinurie a systolický krevní tlak. Ke stratifikaci pacientů do kvartilů rizika byl vypracován a použit model rizika. Roční incidence kombinovaného hodnoceného parametru byla u pacientů v kontrolní skupině v kvartilu s nejnižším rizikem 0,4% oproti 28,7% v nejvyšším kvartilu a u pacientů randomizovaných do skupiny s podáváním ACEI 0,2% oproti 19,7%. Zajímavé je zjištění, že model rizika odhalil i heterogenitu rizika v rámci podskupin, kdy byli pacienti stratifikováni podle přítomnosti proteinurie při výchozím vyšetření minimálně v hodnotě 500 mg/den. Jinou možností, která byla použita ke stanovení individuálního rizika vzniku ESRD v hypotetické populaci pacientů v USA pomocí základních demografických údajů, krevního tlaku a výše proteinurie, je stanovení rizika pomocí simulace rozhodovacích algoritmů a Bayesova modelu [22].

Perspektivy

Snaha vypracovat skóre renálního rizika naznačuje, že renální riziko lze poměrně přesně definovat i při poměrně malém počtu proměnných, které jsou v klinické praxi běžně měřeny. Zajímavé je zjištění, že přes odlišnost hodnocených populací byly rizikové faktory použité v každém skórovacím systému podobné. Každý skórovací systém však byl vypracován pro specifickou podskupinu pacientů a nebyl zatím potvrzen v nezávislé populaci. Výzkum se proto v budoucnu musí zaměřit na ověření popsaných skórovacích systémů; navíc je třeba vypracovat skóre rizik, která by byla použitelná u pacientů s CKD v 1.–3. stadiu různé etiologie. Cílem by měl být skórovací systém použitelný na všech úrovních klinické péče i ve výzkumu. Úsilí by se mělo soustředit i na definici optimálního zaměření a účinnosti screeningu CKD u běžné populace. To si nejspíše vyžádá i uspořádání dalších prospektivních studií, které by shrnuly komplexní údaje o známých rizikových faktorech progresse

CKD. Jako příklad jednoznačného přínosu takového přístupu lze uvést Framinghamskou studii [23], na jejímž základě bylo definováno kardiovaskulárního riziko. Stále vyšší povědomí o vysoké prevalenci převážně nediagnostikovaného CKD a o následcích pro pacienta, ale i pro poskytovatele zdravotní péče ukazuje na naléhavou potřebu vypracování skóre renálního rizika.

Odkazy

1. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1–S266.
2. Levey AS, Coresh J, Greene T, *et al.* Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247–254.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors: United States, 1999–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:161–165.
4. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, *et al.* Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003;290:3101–3114.
5. Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: developing renal risk scores. *Kidney Int* 2006;70:1694–1705.
6. Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, *et al.* Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int* 1996;49:800–805.
7. Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, *et al.* An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int Suppl* 2004;S18–S21.
8. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, *et al.* Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006;55:1832–1839.
9. Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, *et al.* Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:761–767.
10. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, *et al.* Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:281–287.
11. Hunsicker LG, Adler S, Caggiola A, *et al.* Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997;51:1908–1919.
12. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, nondiabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857–1863.
13. Lea J, Greene T, Hebert L, *et al.* The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Int Med* 2005;165:947–953.
14. Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 2003;63:2254–2261.
15. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, *et al.* Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of nondiabetic renal disease. *Kidney Int* 2001;60:1131–1140.
16. Hou FF, Xie D, Zhang X, *et al.* Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18: 1889–1898.
17. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2974–2984.
18. Zandi-Nejad K, Eddy AA, Glasscock RJ, *et al.* Why is proteinuria an ominous biomarker of progressive kidney disease? *Kidney Int Suppl* 2004;92: S76–S89.
19. Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, *et al.* Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1959–1965.
20. UK Consensus Conference on early stage CKD. UK consensus statement on the management of early CKD:2007. <http://www.renal.org/CKDguide/consensus.html> [přístup 3. srpna 2007].
21. Wakai K, Kawamura T, Endoh M, *et al.* A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2800–2808.
22. Dimitrov BD, Perna A, Ruggenenti P, *et al.* Predicting end-stage renal disease: Bayesian perspective of information transfer in the clinical decision-making process at the individual level. *Kidney Int* 2003;63: 1924–1933.
23. Kannel WB, Larson M. Long-term epidemiologic prediction of coronary disease: the Framingham experience. *Cardiology* 1993;82:137–152.

Klinické studie v nefrologii – úspěch, nebo selhání

Jose A. Garcia-Donaire, Julian Segura a Luis M. Ruilope

Hypertension Unit, Nephrology Department,
Hospital 12 de Octubre, Madrid, Španělsko

Adresa pro korespondenci: Luis M. Ruilope,
Hypertension Unit, Hospital 12 de Octubre,
Av. Córdoba s/n, 28041 Madrid, Španělsko
E-mail: ruilope@ad-hocbox.com

Clinical trials in nephrology: success or failure
Curr Opin Nephrol Hypertens 2007;16:59–63
© 2007 Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Shromáždili jsme velké množství údajů, které hovoří ve prospěch snižování vysokého krevního tlaku při zpomalování progresu chronického onemocnění ledvin. U všech pacientů s chronickým onemocněním ledvin, zvláště v přítomnosti albuminurie, bychom měli zvážit použití blokátorů systému renin–angiotensin–aldosteron.

Nové poznatky

Analýza výsledné funkce ledvin hodnocené pomocí glomerulární filtrace ve studiích primárně věnovaných kardiovaskulární protekci u hypertoniků, zvláště ve studii ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) vyvolala pochybnosti ohledně účinnosti blokády systému renin–angiotensin–aldosteron při snižování krevního tlaku a tedy i ochrany funkce ledvin u hypertoniků. Toto téma je mimořádně zajímavé, protože u mnoha klinických stavů (včetně arteriální hypertenze) bylo prokázáno zvýšené kardiovaskulární riziko spojené s poklesem renální funkce. Zvyšování celkového kardiovaskulárního rizika provázejícího chronická onemocnění ledvin nutně vede k užívání léků blokujících systém renin–angiotensin–aldosteron kvůli ochraně kardiovaskulárního systému bez ohledu na výslednou funkci ledvin.

Souhrn

Tento přehledový článek se zabývá nejnovějšími údaji hodnotícími parametry renální funkce v klinických studiích věnovaných primárně jak vyšetřování funkce ledvin, tak i arteriální hypertenzi a jejím důsledkům pro kardiovaskulární systém.

Klíčová slova

aldosteron, blokáda receptoru pro angiotensin, inhibice angiotensin-konvertujícího enzymu, systém renin–angiotensin, výsledná funkce ledvin

Úvod

Termínem chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) se označuje rozvoj chronické renální nedostatečnosti z mnoha různých příčin [1]. Do studií hodnotících vliv různých léčebných strategií na vývoj renální funkce byli obvykle zařazováni pacienti s primárním onemocněním ledvin nebo s diabetickou nefropatií – v časném stadiu nebo již manifestním. Vzhledem ke krátké době sledování (nejčastěji dva roky) vstupovala většina pacientů do studie s proteinurií (makroalbuminurií), aby bylo možné porovnat ochranný vliv léků na funkci ledvin vzájemně mezi sebou nebo s placebem. V případě mikroalbuminurie bylo hlavním cílem sledovat změnu tohoto parametru bez hodnocení renální funkce měřením koncentrace kreatininu v séru nebo stanovením glomerulární filtrace (GF).

Současná mezinárodní doporučení věnovaná arteriální hypertenzi považují za hlavní kardiovaskulární rizikové faktory mikroalbuminurii, zvýšení koncentrace kreatininu v séru a snížení stanovené GF (estimated GF, eGF) [2,3], které ještě dále zvyšují riziko způsobené jinými faktory [2,3,4*]. Pacienti s terminálním selháním ledvin (end-stage renal disease, ESRD) tvoří menšinu z těch, u nichž dojde k rozvoji CKD, a lze je považovat za přeživší, protože úmrtí z kardiovaskulárních příčin postihne naprostou většinu pacientů s CKD ještě před rozvojem

ESRD. Skutečnost, že vztah mezi kardiovaskulárními onemocněními a CKD je tak úzký, vedla ke zvýšenému zájmu o sledování vývoje funkce ledvin ve studiích zahrnujících jak pacienty s hypertenzí, tak i pacienty se srdečním selháním nebo po infarktu myokardu (IM). Tento zájem je plně oprávněný, neboť při všech těchto stavech předpovídá změna renální funkce kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Chronické onemocnění ledvin již od svých časných stadií zvyšuje kardiovaskulární riziko hypertoniků a jedinců s manifestním kardiovaskulárním onemocněním [4*,5*]. Aby se snížil počet kardiovaskulárních příhod u pacientů s CKD, je nutné provádět účinné komplexní terapeutické postupy, které ochrání jak ledviny, tak i kardiovaskulární systém. Tyto postupy je třeba začít uplatňovat již v časných stadiích CKD; u všech hypertoniků se zvýšeným celkovým kardiovaskulárním rizikem je naprosto nezbytné důsledně usilovat o dosažení cílové hodnoty krevního tlaku (TK) [2,3].

Ledviny a krevní tlak

Ledviny hrají v kontrole TK klíčovou úlohu a zhoršení renální funkce obvykle vede k rozvoji arteriální hypertenze. Proto může být vysoký TK jak příčinou, tak i důsledkem CKD [6] a přispívá k nepříznivé prognóze funkce ledvin a kardiovaskulárního systému. Mezi mechanismy závislé na hypertenzi, které jsou zodpovědné za progresi CKD, patří

systémový TK a jeho přímý přenos do mikrocirkulace ledvin a do glomerulů i místní faktory závislé na přítomnosti dalších onemocnění, jako jsou diabetes mellitus či primární glomerulonefritida, které samy o sobě mohou vést k progresi renální postihnutí i v nepřítomnosti zvýšeného TK. Zvýšený TK a albuminurie jsou dva nejvýznamnější faktory přispívající k progresi renální insuficience do ESRD [7].

Ochrana ledvin při léčbě antihypertenzivy závisí na schopnosti antihypertenziv snížit systémový TK i na jejich specifických účincích na renální hemodynamiku [8]. Tyto účinky mohou mít pozitivní či negativní vliv na intraglomerulární tlak a prostřednictvím vazokonstrikce nebo vazodilatace eferentní arterioly mohou umožňovat přenos vysokého systémového TK, který je přítomen u mnoha pacientů s CKD i přes antihypertenzní léčbu, do ledvinné mikrocirkulace [8]. Nedávno publikovaná metaanalýza [9] 11 randomizovaných kontrolovaných studií hodnotila vliv systolického TK (STK) na výslednou funkci ledvin u 1 860 pacientů s nediabetickou nefropatií. Nižší riziko progresie onemocnění ledvin bylo pozorováno při hodnotách STK mezi 110 a 129 mm Hg. Vyšší hodnoty STK byly spojeny s náhlým vzestupem rizika bez ohledu na užívané antihypertenzivum. Zajímavým zjištěním bylo, že hodnoty STK nižší než 110 mm Hg byly také spojeny s vyšším rizikem, což je v souladu s možnými negativními účinky drastického snížení perfuzního tlaku v ledvinách v případě, že je renální cévní řečiště pod vlivem trvale vysokého TK a že došlo k rozvoji nefrosklerózy [10]. Nezávisle na hodnotě dosaženého TK zpomalovaly antihypertenzní léčebné režimy zahrnující inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI) progresi nediabetické nefropatie účinněji než režimy bez ACEI. K podobným závěrům dospěli i autoři sekundární analýzy studie IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) [11*], ve které riziko dosažení sledovaného parametru renální funkce u diabetické nefropatie klesalo postupně a trvale s klesajícím STK. Optimální renoprotektivní účinek byl prokázán při STK v rozmezí 120–130 mm Hg bez dalších příznivých účinků při hodnotách STK pod 120 mm Hg. Také zde vykazovala skupina léčená blokátorem angiotensinu II přídavný pozitivní účinek nad rámec pouhé kontroly TK dosažené jinými prostředky. Dvě prospektivní studie [12,13] nicméně ukázaly, že důsledné snížení TK na hodnoty nižší než 130/80 mm Hg nechrání GF účinněji než cílová hodnota TK pod 140/90 mm Hg.

Lze tedy shrnout, že snížení TK má u diabetické i nediabetické nefropatie bez ohledu na použité antihypertenzivum výrazný nefroprotektivní účinek. Důsledná úprava TK bez ohledu na to, jak jí je dosaženo, může mít i antiproteinurický účinek [14].

Studie z poslední doby zaměřené na výslednou funkci ledvin

Vzhledem k nefroprotektivním účinkům je blokáda systému renin–angiotensin–aldosteron (renin–angiotensin–aldosterone system, RAAS) na základě výsledků klinických studií a metaanalýz uváděna ve většině současných doporučení jako léčba první volby. Tyto studie při použití blokády

RAAS – na rozdíl od jiných antihypertenzních režimů – prokázaly téměř bez výjimky významné snížení proteinurie a rovněž zpomalení progresy k rozvoji sledovaných typů postižení funkce ledvin jak u diabetické, tak u nediabetické nefropatie [1–3,14]. Například Jafar a spol. ve své metaanalýze [9] zjistili 30–40% snížení celkového relativního rizika dvojnásobného zvýšení koncentrace sérového kreatininu a ESRD u pacientů s nediabetickou nefropatií léčených inhibitory ACE; ještě větší přínos byl pozorován u nemocných s vyšší proteinurií. Uvedené údaje naznačují, že výraznějšího nefroprotektivního účinku při použití blokády RAAS je dosaženo mechanismy nezávislými na TK.

Podobné pozitivní výsledky s blokádou RAAS kromě kontroly TK byly popsány u pacientů zařazených do studie RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) [15] a studie IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) [16]. Tyto dvě studie sledovaly pacienty s manifestní diabetickou nefropatií. Dva blokátory receptoru pro angiotensin (angiotensin receptor blocker, ARB) – losartan a irbesartan – byly porovnávány s placebem, resp. s placebem nebo amlodipinem. Údaje ze studie RENAAL prokázaly, že změny v albuminurii v prvních šesti měsících léčby vykazují přibližně lineární vztah ke stupni dlouhodobé nefroprotektce – každé 50% snížení albuminurie v prvních šesti měsících bylo během dalšího sledování spojeno s 45% snížením rizika rozvoje ESRD [17]. Sekundární analýza studie IDNT prokázala pokles rizika selhání ledvin v případě poklesu proteinurie v prvním roce sledování [18].

Blokáda RAAS také prokazatelně zabránila rozvoji manifestní diabetické nefropatie ve studii IRMA (Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria) [19]. Tato studie prokázala, že léčba blokátorem receptoru pro angiotensin irbesartanem u pacientů s diabetem 2. typu a s mikroalbuminurií zabránila – i přes obdobnou kontrolu TK – účinněji než placebo rozvoji proteinurie a napomohla návratu do pásma normoalbuminurie.

Možnost, že dvojitá blokáda RAAS kombinací ACEI a ARB je účinnější než každý z těchto léků v monoterapii, byla potvrzena ve studii COOPERATE (Combination Treatment of Angiotensin-II Receptor Blocker and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor in Nondiabetic Renal Disease) [20]. Do studie byli zařazeni jedinci s CKD na podkladě nediabetické nefropatie a s proteinurií. Kombinace losartanu a trandolaprilu byl účinnější než oba léky v monoterapii. K podobným výsledkům došli autoři studie hodnotící kombinaci candesartanu a enalaprilu [21*]. Tyto údaje potvrzují, že úplnější blokády RAAS se dosahuje kombinací ACEI a ARB, existuje však stále ještě možnost, že dávky vyšší než běžně užívané u jednotlivých lékových skupin (ACEI a ARB) by mohly být stejně účinné jako podávání nižších dávek léků obou skupin v kombinaci [22]. V souladu s touto představou prokázaly údaje z nedávno publikovaných studií [23*,24*], že zvýšení dávky ARB snižuje albuminurii. Jak prokázalo jediné přímé porovnání ACEI a ARB ve studii DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril) [25], je zvýšení dávky ARB z hlediska dlouhodobé výsledné funkce ledvin u pacientů s diabetem 2. typu a s mikroalbumin-

urí velmi důležité. Podle této studie vykazuje telmisartan (v dávkách 40–80 mg/den) srovnatelné nefroprotektivní účinky jako enalapril (v dávkách 10–20 mg/den).

Schopnost blokády RAAS zabránit rozvoji mikroalbuminurie u pacientů s diabetem 2. typu byla v poslední době ověřována ve studii BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetic Complications Trial) [26]. Trandolapril samotný nebo v kombinaci s verapamilem zabránil rozvoji mikroalbuminurie účinněji než placebo nebo samotný verapamil. Účinky ARB v tomto smyslu jsou sledovány v právě probíhající studii ROADMAP (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) [27**].

Experimentální studie z nedávné doby prokázaly, že u potkanů s diabetem 2. typu spironolacton statisticky významně snižuje vylučování albuminu močí a omezuje glomerulosklerózu [28]. Příznivý účinek je pravděpodobně zprostředkován blokádou aldosteronu indukované aktivity prozánětlivých cytokinů [28]. Předběžné studie u lidí [29] přinesly povzbudivé údaje ohledně úlohy blokády aldosteronu v prevenci progresu CKD. Aldosteron má nežádoucí nehemodynamické účinky na ledviny a na kardiovaskulární systém a vede i ke zvýšení systémového a intraglomerulárního tlaku. Rossing a spol. [30] zjistili, že podávání 25 mg spironolactonu jednou denně bez nežádoucích účinků přispívá snížením vylučování albuminu močí a TK k nefroprotektivním a kardioprotektivním účinkům léčby maximálními doporučenými dávkami ACEI a ARB u pacientů s diabetem 2. typu a s nefropatií. Navíc Epstein a spol. [31] nedávno prokázali, že přidání eplerenonu k ACEI enalaprilu vede u pacientů s diabetem 2. typu k podstatnému a statisticky významnému snížení albuminurie. Je však třeba uskutečnit další klinické studie hodnotící bezpečnost a účinnost antagonistů aldosteronu u pacientů s CKD a ESRD.

Studie, které nebyly primárně zaměřeny na výslednou funkci ledvin

Skutečnost, že změny v renální funkci lze využít v předpovědi kardiovaskulární morbidity a mortality u pacientů s arteriální hypertenzí a s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním, vedla ke zvýšení zájmu o tuto problematiku. Pomocí sekundárních analýz probíhá další výzkum s využitím výsledků studií s hypertonií, s pacienty se srdečním selháním i s pacienty po infarktu myokardu, které hodnotí vývoj renální funkce výhradně na základě stanovení glomerulární filtrace či clearance kreatininu. Údaje z těchto studií je třeba brát s jistou rezervou, protože tyto studie se primárně zaměřovaly na kardiovaskulární onemocnění, byli z nich vyloučeni pacienti s onemocněním ledvin a neposkytují tedy odpovídající informace o renální funkci pacientů [32**]. Nedávno publikovaná metaanalýza [33*], hodnotící jak studie primárně věnované onemocněním ledvin, tak i studie věnované kardiovaskulárním onemocněním, skutečně vyvolala pochybnosti ohledně jiných než anti-hypertenzních účinků blokády RAAS kromě ochrany funkce ledvin. Aby bylo možné určit, zda se jedná o příznivé nebo škodlivé účinky, bylo nutné podávat odpovídající dávky ACEI

nebo ARB po dostatečně dlouhou dobu. Přesné hodnocení studií zařazených do metaanalýzy prokázalo, že u studií, které nebyly speciálně navrženy k posouzení funkce ledvin, tomu tak nebylo. Hovoří se zejména o studii ALLHAT (Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [34], která téměř splnila kritéria metaanalýzy díky vysokému počtu zařazených pacientů. Ukázalo se, že pouze při přítomnosti albuminurie byla krátká doba sledování (2–5 let) dostatečná k prokázání potenciálních rozdílů v nefroprotektici [35**]. Předběžné výsledky delšího sledování ukazují, že k účinnější ochraně ledvin je nutná blokáda RAAS [36].

Údaje ze studií zabývajících se hypertenzí a onemocněním ledvin objasnily přínos blokátorů kalciových kanálů, podávaných ať již samostatně, nebo v kombinaci s blokátory RAAS, k ochraně ledvin [37]. Ukázalo se také, že pacienti s hypertenzí nebo s manifestním kardiovaskulárním onemocněním a CKD zvláště dobře odpovídají na léčbu blokátory RAAS [38,39] i na podávání statinu [40] a kyseliny acetylsalicylové [41].

Důkazy pro další léky a výslednou funkci ledvin

Pacienti s CKD mají obvykle mnoho dalších rizikových faktorů kardiovaskulárního onemocnění, ale riziko, které lze připisovat CKD, naprosto nezávisí na ostatních rizikových faktorech [42**]. Pro pacienty s CKD je tedy nutná komplexní léčba zaměřená na eliminaci všech rizikových faktorů [5*].

Příznivé účinky na funkci ledvin a úpravu TK mohou vykazovat i jiné léky než anti-hypertenziva, například statiny a thiazolidindiony, které mají příznivý vliv na albuminurii a vyšší TK [43,44*,45*,46].

Příznivé účinky statinů na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu jsou většinou výsledkem jejich účinku na snížení koncentrace LDL-cholesterolu; může se však jednat i o nezávislý účinek na endoteliální dysfunkci. Několik badatelů uvedlo, že pozorované účinky statinů převyšují předpokládané účinky pouhého snížení LDL-cholesterolu. Mezi tyto tzv. pleiotropní účinky statinů patří stabilizace aterosklerotických plátů nezávislá na lipidech, snížení intenzity zánětu a trombogenity, zvýšení poddajnosti stěny tepen a zlepšení funkce endotelu [43]. Nedávno publikovaná metaanalýza zahrnující 27 studií a 39 704 účastníků prokázala, že léčba statiny pravděpodobně snižuje proteinurii pouze mírně a vede k mírnému zpomalení poklesu renální funkce, zvláště u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním [44*].

Thiazolidindiony (konkrétně rosiglitazon) v kombinaci s metforminem snížily mikroalbuminurii a TK v porovnání s jinými kombinacemi perorálních antidiabetik významněji při srovnatelných hodnotách glykémie [47*]. Probíhá diskuze o mechanismech, jimiž thiazolidindiony snižují vylučování albuminu močí a zpomalují poškození ledvin; v této souvislosti se vzhledem k jejich nefroprotektivním vlastnostem hovoří i o možném přínosu snížení glykémie, inzulinémie a hodnot TK. Navíc byl v glomerulech a v tubulech zjištěn receptor aktivovaný proliferátorem peroxisomů γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR- γ), což naznačuje, že thiazolidindiony mohou také chránit před poškozením ledvin i přímo prostřednictvím těchto receptorů [48].

Závěr

Závěrem lze shrnout, že u všech pacientů s chronickým onemocněním jakéhokoli stadia jsou nutnými opatřeními důsledná kontrola TK, vhodné použití blokátorů RAAS a komplexní ovlivnění zvýšeného celkového kardiovaskulárního rizika.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:S1–S290.
2. Chobanian A, Bakris GL, Black HR, *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *The JNC 7 Report. JAMA* 2003;289:2560–2572.
3. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011–1053.
4. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, *et al.* Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2034–2047.
 - Tento článek označuje pacienty s CKD za jedince s vysokým rizikem celkové mortality a mortality z kardiovaskulárních příčin.
5. Segura J, Garcia-Donaire JA, Praga M, Ruilope LM. Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2006;17 (Suppl 2):S136–S140.
 - Tento článek uvádí nejnovější důkazy o farmakoterapii u pacientů s vysokým rizikem a zaměřuje se na přínos zmírnění kardiovaskulárních rizikových faktorů u hypertoniků s CKD.
6. Ruilope LM, Lahera V, Rodicio JL, Romero JC. Are renal hemodynamics a key factor in the development and maintenance of arterial hypertension in humans? *Hypertension* 1994;23:3–9.
7. Bakris GL. Protecting renal function in the hypertensive patient: clinical guidelines. *Am J Hypertens* 2005;18 (4 Pt 2):112S–119S.
8. Taal MW. Slowing the progression of adult chronic kidney disease: therapeutic advances. *Drugs* 2004;64:2273–2289.
9. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, *et al.*, AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244–252.
10. Toto RD. Renal insufficiency due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Miner Electrolyte Metab* 1994;20:193–200.
11. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, *et al.* Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3027–3037.
 - Tento článek doporučuje u pacientů s diabetem 2. typu a s nefropatií cílovou hodnotu STK 120–130 mmHg, ideálně s podáváním blokátorů RAAS.
12. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, *et al.*, African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421–2431.
13. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086–1097.
14. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, *et al.* Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease: the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754–762.
15. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, *et al.*, RENAAL Study Investigators. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
16. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, *et al.*, Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.
17. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, *et al.* Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309–2320.
18. Ravera M, Re M, Deferrari L, *et al.* Importance of blood pressure in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S98–S103.
19. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, *et al.*, Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–878.
20. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, *et al.* Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in nondiabetic renal disease [COOPERATE]: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117–124.
21. Kanno Y, Takenaka T, Nakamura T, Suzuki H. Add-on angiotensin receptor blocker in patients who have proteinuric chronic kidney diseases and are treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:730–737.
 - Tento článek popisuje příznivé účinky kombinace ACEI a ARB u pacientů s CKD.
22. Segura J, Christiansen H, Campo C, Ruilope LM. How to titrate ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers in renal patients: according to blood pressure or proteinuria? *Curr Hypertens Rep* 2003;5:426–429.
23. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, *et al.* Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005;68:1190–1198.

- Tato studie ukazuje, že irbesartan v dávce 900 mg jednou denně je bezpečný a má přídatné nefroprotektivní účinky nezávislé na změnách systémového krevního tlaku.
24. Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, *et al.* Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3038–3045.
 - Tato studie přináší důkazy o přídatném antiproteinurickém účinku velmi vysokých dávek candesartanu (64 mg jednou denně).
25. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, *et al.*, Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952–1961.
26. Ruggenenti P, Fassi A, Llieva AP, *et al.*, Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941–1951.
27. Haller H, Viberti GC, Mimran A, *et al.* Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *J Hypertens* 2006;24:403–408.
 - Studie ROADMAP odpovídá na otázku, zda jsou ARB schopné zabránit rozvoji mikroalbuminurie nebo ho oddálit a zda se promítají i do ochrany před kardiovaskulárními příhodami a onemocněním ledvin.
28. Han SY, Kim CH, Kim HS, *et al.* Spironolactone prevents diabetic nephropathy through an anti-inflammatory mechanism in type 2 diabetic rats. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1362–1372.
29. Ponda MP, Hostetter TH. Aldosterone antagonism in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:668–677.
30. Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, *et al.* Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 2005;28:2106–2112.
31. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, *et al.* Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:940–951.
32. Coca SG, Krumholz HM, Garg AX, Parikh CR. Underrepresentation of renal disease in randomized controlled trials of cardiovascular disease. *JAMA* 2006;296:1377–1384.
 - Autoři tohoto zajímavého článku konstatují, že pacienti s onemocněním ledvin byli s vyšší pravděpodobností vyloučeni z multicentrických studií, což snižuje význam výsledků těchto studií.
33. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, *et al.* Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026–2033.
 - Autoři tohoto článku zdůrazňují, že příznivý vliv ACEI či ARB na výslednou funkci ledvin v placebem kontrolovaných studiích je pravděpodobně důsledkem antihypertenzního účinku těchto léků.
34. Hollenberg NK, Epstein M. Renin angiotensin system blockade and nephropathy: why is it being called into question, and should it be? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1046–1048.
35. Halbesma N, Kuiken D, Brantsma AH, *et al.* Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 2582–2590.
 - Autoři tohoto článku konstatují, že proteinurie (makroalbuminurie) je v populačním screeningu pro vyhledávání jedinců s rizikem rychlého poklesu GF spolehlivějším ukazatelem než nízká hodnota stanovené GF.
36. Segura J, Campo C, Rodicio JL, Ruilope LM. ACE inhibitors and appearance of renal events in hypertensive nephrosclerosis. *Hypertension* 2001;38 (3 Pt 2):645–649.
37. Segura J, Garcia-Donaire JA, Ruilope LM. Calcium channel blockers and renal protection: insights from the latest clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:S64–S66.
38. Segura J, Campo C, Gil P, *et al.* Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1616–1622.
39. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, *et al.* Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629–636.
40. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, *et al.* Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3748–3754.
41. Zanchetti A, Hansson L, Leonetti G, *et al.* Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure lowering effects of antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2002;20:1015–1022.
42. Weiner DE, Tabatabai S, Tighiouart H, *et al.* Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2006;48:392–401.
 - Autoři tohoto článku uvádějí, že jak CKD, tak kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou spolehlivými nezávislými rizikovými faktory kardiovaskulární a celkové mortality v celkové populaci. Je zajímavé, že přestože je riziko mortality u jedinců s oběma rizikovými faktory extrémně vysoké, nezdá se, že by se synergistické působení CKD a KVO projevvalo na výsledném stavu postižených jedinců.
43. Glorioso N, Troffa C, Filigheddu F, *et al.* Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension* 1999;34:1281–1286.
44. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, *et al.* Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2006–2016.
 - Tato zajímavá metaanalýza shrnuje příznivé účinky statinů na výslednou funkci ledvin.
45. Sarafidis PA, Bakris GL. Protection of the kidney by thiazolidinediones: an assessment from bench to bedside. *Kidney Int* 2006;70:1223–1233.
 - Tento článek je souhrnem všech významných údajů z klinických a experimentálních studií týkajících se možných nefroprotektivních účinků thiazolidinonů a probírá možné mechanismy těchto účinků.
46. Sarafidis PA, Nilsson PM. The effects of thiazolidinediones on blood pressure levels: a systematic review. *Blood Press* 2006;15:135–150.
47. Bakris G, Ruilope LM, McMorn S, *et al.* Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *J Hypertens* 2006;24:2047–2055.
 - Tato studie podporuje představu, že další zlepšení hodnot mikroalbuminurie, krevního tlaku a kardiovaskulárních biomarkerů pozorovaných u pacientů léčených rosiglitazonem může souviset s jeho protizánětlivými účinky.
48. Yang HC, Ma LJ, Ma J, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist is protective in podocyte injury-associated sclerosis. *Kidney Int* 2006;69:1756–1764.

Stenóza cév – biologie a intervence

Prabir Roy-Chaudhury a Timmy C. Lee

Division of Nephrology and the Cincinnati Dialysis Access Research Program, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio, USA

Adresa pro korespondenci: Prabir Roy-Chaudhury, MD, PhD, Division of Nephrology, University of Cincinnati, MSB G 251, 231 Albert Sabin Way, Cincinnati, OH 45267-0585, USA

Vascular stenosis: biology and interventions
Curr Opin Nephrol Hypertens 2007;16:516–522
© 2007 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Cílem tohoto přehledu je shrnout současné představy o patofyziologii stenóz dialyzačních cévních přístupů a s využitím uvedených informací následně poukázat na nové možnosti intervence (jak diagnostické, tak terapeutické) v řešení dysfunkce dialyzačních cévních přístupů. Kromě klinických studií jsou v tomto přehledu zahrnuty i studie experimentální a observační.

Nové poznatky

Jedním z významných cílů tohoto přehledu z hlediska biologie stenózy cév je vyzdvihnout úlohu adventicie a progenitorových buněk v patogenezi dysfunkce dialyzačních cévních přístupů. Z hlediska intervence se tento přehled zaměřuje na metody sledování cévního přístupu, na možnost místního podání léčiv a dalších nových léčebných postupů. Zásadním tématem tohoto přehledu je i otázka arteriovenózních píštělí a zdůraznění četných výhod místních léčebných intervencí v různých konkrétních klinických podmínkách dysfunkce dialyzačního přístupu.

Souhrn

Dysfunkce cévního přístupu zůstává jednou z významných příčin mortality a morbidity dialyzovaných pacientů. Doufáme, že lepší pochopení biologických mechanismů vzniku stenózy cévního přístupu pomůže vypracovat nové způsoby prevence a léčby stenóz dialyzačních cévních přístupů.

Klíčová slova

arteriovenózní píštěl, arteriovenózní štěp, hyperplazie neointimy, místní léčba

Úvod

Dobře fungující cévní přístup představuje pro hemodialyzovaného pacienta skutečné „spojení se životem“. Přesto zůstává dysfunkce cévního přístupu jednou z hlavních příčin morbidity v populaci hemodialyzovaných pacientů, s ročními náklady přes jednu miliardu USD [1–6,7*]. Hlavní příčinou dysfunkce hemodialyzačního cévního přístupu je stenóza žíly s následnou trombózou. Zatímco tyto komplikace byly tradičně spíše problémem arteriovenózních štěpů vyrobených z polytetrafluoretylenu (PTFE), vyzdvihlo zvýšené používání arteriovenózních píštělí díky iniciativě „Fistula First“ (webové stránky: <http://www.fistulafirst.org/index.htm>) [8] v poslední době do popředí i značné problémy, které působí stenóza a trombóza v arteriovenózních píštělích [9].

V posledním desetiletí vzrostlo povědomí o této otázce jako o významném, dosud opomíjeném klinickém problému, kterému je v současné době věnován značný zájem jak ze strany lékařů, tak ze strany farmaceutických a biotechnologických firem. Tento zájem vyústil v řadu pozoruhodných experimentálních studií a produktů, které by mohly v budoucnu významně zlepšit způsob péče o pacienty s dysfunkcí dialyzačního cévního přístupu.

Tento přehled se nejdříve zaměří na patologii a patogenezi žilní stenózy na experimentální a klinické úrovni s důrazem na nově zjištěné mechanismy jejího vzniku. Tyto informace pak budou použity jako podklad při popisu nových intervenčních metod určených ke snížení výskytu dysfunkce dialyzačních přístupů, a to jak v laboratorních podmínkách, tak i v klinické praxi.

Patologie a patogeneze

V tomto oddílu jsou shrnuty současné představy o patologii a patogenezi stenózy žil a hyperplazie neointimy žil. Tyto informace budou podkladem pro další část textu pojednávající o intervenčních metodách, které se používají ke snížení výskytu stenóz dialyzačních přístupů.

Žilní stenóza

Arteriovenózní štěpy selhávají v důsledku žilní stenózy, která postihuje převážně oblast anastomózy štěp–žíla. Stenóza však může být přítomna v kterémkoli místě dialyzačního přístupu [10,11]. Časný zánik (definovaný jako nemožnost použití přístupu pro dialýzu nebo zánik během prvních tří měsíců používání cévního přístupu [12]) radiocefalických arteriovenózních píštělí je obvykle důsledkem juxtaanasto-

motické stenózy (stenózy těsně vedle anastomózy) [12,13*], zatímco k pozdnímu zániku arteriovenózní píštěle dochází na podkladě stenózy, která se může vytvořit kdekoli v průběhu venózní části píštěle. Zajímavé je zjištění, že zvýšené používání brachiocefalických píštělí vedlo ke vzniku stenóz cefalického oblouku [14], které se staly významnou příčinou zániku píštělí na horní části paže.

Hyperplazie neointimy žil

Žilní stenózu vznikající v obou typech dialyzačních přístupů – ve štěpech i v píštělích – způsobuje převážně hyperplazie neointimy žil. Jak jsme již dříve prokázali my i jiní autoři, charakteristickým rysem této hyperplazie neointimy je migrace a proliferace buněk hladkého svalstva/myofibroblastů, tvorba drobných cév a ukládání extracelulární matrix [10,11,15,16]. Není známo, zda se na rozsahu stenotické léze podílí již přítomná hyperplazie intimy žil. Ve své novější studii popsali Wali a spol. [17] přítomnost těchto stenotických lézí u pacientů s ledvinou nedostatečností. Konečně, zatímco my jsme prokázali, že agresivní hyperplazie neointimy přispívá k patogenezi časného zániku arteriovenózní píštěle [18], je pravděpodobné, že významnou úlohu hraje i neschopnost žilního segmentu píštěle dostatečně se rozšířit [19,20].

Patogeneze hyperplazie neointimy žil

Tradiční pohled na patogenezi hyperplazie neointimy se soustřeďoval na migraci a proliferaci buněk hladkého svalstva z médiu do intimy v reakci na poškození buněk hladkého svalstva a endotelu [7*]. Mezi faktory, které při dysfunkci dialyzačního přístupu způsobují poškození buněk, patří hemodynamické stresory, zejména nelaminární tok krve, nízké smykové napětí a turbulence v oblastech anastomózy štěp–žila a arteriovenózní anastomózy [21–28,29*,30–36,37*], dále poranění při operaci, hromadění makrofágů indukované použitím štěpu z PTFE, poranění jehlou a turbulence vyvolaná umístěním jehly během dialyzační procedury [29*,38] i poškození buněk endotelu a hladkého svalstva při angioplastice [39]. Po poranění cévy dochází v krevním oběhu k řadě pochodů, které jsou odpovědné za migraci a proliferaci buněk hladkého svalstva/myofibroblastů, tvorbu drobných cév a produkci součástí extracelulární matrix [7*,40,41**]. Nedávno Abeles a spol. [42**] prokázali v modelu arteriovenózní píštěle u myši časnou upregulaci (aktivitu) četných genů pro složky extracelulární matrix a proteinů.

Jiné možné mechanismy patogeneze hyperplazie neointimy žil

Přestože vznik hyperplazie neointimy se tradičně připisoval migraci buněk z médiu, v poslední době řada studií [43,44] naznačila možnou úlohu migrace buněk adventicie při vzniku stenózy dialyzačního přístupu. Tato představa byla v souladu s podobnými údaji získanými u experimentálně vyvolané restenózy po koronární angioplastice a stenózy

štěpu z v. saphena [45–48]. Úloha progenitorových (kmenových) buněk kostní dřeni v patogenezi arteriovenózní stenózy však zatím zůstává nejasná. V experimentálních studiích byl popsán možný podíl progenitorových buněk na vzniku drobných cév neointimy [49,50], ne však buněk hladkého svalstva/myofibroblastů, které tvoří větší část léze [51*]. Několik studií zásadního významu publikovali nedávno i Castier a spol. [52*,53]. Tyto studie se týkaly úlohy oxidačního stresu/oxidu dusnatého/drah metaloproteináz v matrix při dilataci přívodní tepny v modelu arteriovenózní píštěle u myši. Domníváme se, že takovéto studie (i studie popsané výše v oddílu o patogenezi) jsou obzvláště důležité v kontextu iniciativy „Fistula First“, protože pochopení biologických mechanismů vedoucích ke stenóze části žíly a její remodelace by nám mohla pomoci vyvinout způsoby léčby umožňující vytvoření funkční arteriovenózní píštěle i u pacientů s nedostatečným žilním a tepenným systémem.

Intervence ke snížení výskytu dysfunkce dialyzačního přístupu

V této části shrneme současné i budoucí intervence ke snížení výskytu dysfunkce hemodialyzačních cévních přístupů.

Preemptivní vyhledávání stenózy

Rutinní prospektivní sledování (surveillance) cévních přístupů u arteriovenózních štěpů, v případě potřeby s preemptivní angioplastikou, které navrhuje doporučení K/DOQI americké National Kidney Foundation [54*], je pro pracovníky v oblasti nefrologie předmětem trvající diskuse. Smyslem sledování je objevit asymptomatické stenózy ještě před vznikem trombózy. Toto současné doporučení je založeno na výsledcích několika nerandomizovaných studií, podle nichž se lze domnívat, že programy sledování (klinické monitorování, dopplerovská ultrasonografie, statický venózní tlak a průtok krve přístupem) prodlužují přežívání štěpů [5,55–58]. Statisticky významně zlepšené hodnoty přežívání arteriovenózních štěpů při pravidelném sledování dopplerovskou ultrasonografií zatím prokázala pouze jedna randomizovaná kontrolovaná studie [59]. Bylo však publikováno pět randomizovaných kontrolovaných studií, které prokázaly, že sledování případného vzniku stenóz štěpů monitorováním průtoku [60,61], statického tlaku v žilách [62] nebo dopplerovské ultrasonografie [60,63] neprodloužilo dobu do vzniku první stenózy nebo zániku štěpu. I Robbin a spol. [64*] v nedávno provedené studii prokázali, že rutinní ultrasonografické sledování spolu s pravidelnými klinickými kontrolami sice zvýšilo počet preemptivních angioplastických výkonů, nezvýšilo však pravděpodobnost vzniku trombózy ani neprodloužilo přežívání štěpu. Lze tedy shrnout, že ačkoli sledování dialyzačního přístupu nejspíše snižuje výskyt trombózy arteriovenózních štěpů, neprodlužuje jejich dlouhodobé přežívání. Jedním z možných vysvětlení tohoto paradoxu by mohla být současná absence účinných způsobů, jak předcházet vzniku stenóz dialyzačních přístupů.

pů. Konkrétně preemptivní angioplastika by u pacientů s rutinním sledováním mohla predisponovat k agresivnější hyperplazii neointimy a ke vzniku restenózy [39], a znehodnotit tak výhody časného zjištění stenózy.

Vyhledávání pacientů se zvýšeným rizikem zániku arteriovenózní píštěle

I přes soustředěné úsilí o dosažení lepších výsledků při použití arteriovenózních píštělí přibývá důkazů, které naznačují, že u některých pacientů existuje větší riziko primárního zániku arteriovenózních píštělí. U této skupiny pacientů může být přínosná razantnější intervence s následným sledováním. U menší části pacientů by se místo opakovaného zániku arteriovenózních píštělí a dlouhodobé závislosti na zavedeném katétru mohlo osvědčit založení arteriovenózního štetpu. Je prokázáno, že u žen, starších osob, osob afroamerického původu [65,66] a obézních jedinců [67] existuje vyšší riziko primárního zániku arteriovenózní píštěle. Lok a spol. [68**] využili těchto informací a vypracovali predikční model pro stratifikaci pacientů do skupin podle rizika primárního zániku arteriovenózní píštěle. Kromě klinických faktorů se však na zániku arteriovenózní píštěle mohou podílet i individuální rozdíly v biologické odpovědi na poškození (odlišná exprese molekul regulujících endoteliální funkci a proliferaci buněk hladkého svalstva/myofibroblastů v reakci na poškození cév). V této souvislosti několik studií [69*] zjistilo, že průchodnost arteriovenózních píštělí je spojena se specifickými polymorfismy genů pro hemoxigenázu 1 (HO-1), transformující růstový faktor $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF- $\beta 1$), inhibitor aktivátoru plazminogenu 1. typu (plasminogen activator inhibitor type-1, PAI-1) [70] a metylentetrahydrofolát-reduktázu (MTHFR) [71].

Systémová farmakoterapie

Hlubší poznání biologických mechanismů uplatňujících se při vzniku stenóz a trombóz dialyzačních přístupů vedlo k hodnocení řady léčiv z hlediska schopnosti zabránit vzniku stenózy inhibicí proliferace buněk hladkého svalstva nebo zmírněním endoteliální dysfunkce. První studie prokázaly, že podávání kyseliny acetylsalicylové [72], clopidogrelu [73], rybího tuku [74] a dipyridamolu [75] může zlepšit kumulativní přežívání arteriovenózních přístupů. Na základě těchto poznatků zahájily americké National Institutes of Health rozsáhlé multicentrické, randomizované, placebem kontrolované studie k vyhodnocení účinku clopidogrelu [76] s cílem snížit výskyt časných trombóz arteriovenózní píštěle a účinku přípravku Aggrenox® (Boehringer Ingelheim, Ridgefield, Connecticut, USA) [77] ve snaze zlepšit primární průchodnost arteriovenózního štetpu. Konečně je třeba zdůraznit, že v současné době je k dispozici mnoho látek, které jsou účinnými inhibitory proliferace a migrace buněk hladkého svalstva. Mezi tyto látky patří sirolimus, blokátory receptoru pro angiotensin, inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu, statiny a agonisté receptorů aktivovaných proliferátory peroxisomů (peroxisome proliferator-

-activated receptor, PPAR) [7*]. Potřeba randomizovaných kontrolovaných klinických studií hodnotících tyto látky ve specifických podmínkách dysfunkce dialyzačních přístupů je v současné době velmi naléhavá.

Klasické endovaskulární intervence

V uplynulých dvou desetiletích je základní endovaskulární intervenční metodou u stenóz dialyzačních přístupů, zejména stenóz arteriovenózních štetpů, balonková angioplastika. Tento výkon však vykazuje naprosto nedostatečnou úspěšnost (50% primární průchodnost v šestém měsíci po výkonu u netrombotizovaných štetpů [78] a 40% primární průchodnost ve třetím měsíci po výkonu u trombotizovaných štetpů [79,80]). Řada studií [81,82,83*] v poslední době prokázala, že intravaskulární stenty mohou u vybrané skupiny pacientů zlepšit přežití. Nedávno provedená prospektivní randomizovaná studie [84] porovnávající samotnou angioplastiku a angioplastiku s následnou implantací stentu u pacientů se stenózou arteriovenózního štetpu navíc prokázala statisticky významně lepší primární průchodnost u štetpů s implantací stentu šest měsíců po výkonu. Důvodem pro použití stentů a štetpů (stentgraftů) z biologického hlediska je předpokládaná absence migrace buněk hladkého svalstva/myofibroblastů přes štetp z PTFE obklopující stent.

Nové způsoby místní léčby

Přes závažnost klinického problému dysfunkce dialyzačního přístupu se náš tým vždy domníval, že dialyzační štetpy a píštěle jsou ideálním klinickým modelem pro místní terapeutické intervence při stenóze cév [6,7*,19]. Tato představa je založena na povrchovém uložení dialyzačních štetpů a píštělí, možnosti aplikace místní léčby během chirurgického výkonu a běžném umístění dialyzačních jehel (jichž lze použít i k podání léčiv) ve vzdálenosti 3–4 cm od místa stenózy. Posouzení této možnosti je předmětem nedávno zahájených experimentálních a klinických studií.

Stenty uvolňující léky

Ačkoli se ukázalo, že stenty uvolňující sirolimus a paclitaxel jsou vysoce účinné v prevenci vzniku restenóz věnčitých tepen [85,86], v současné době nejsou k dispozici žádné klinické studie o jejich použití ve spojení s dialyzačními štetpy nebo píštělemi. V modelu stenózy arteriovenózního štetpu však Rotmans a spol. [87] při použití stentů uvolňujících sirolimus prokázali snížený výskyt lumenálních stenóz. Zatím není jasné, zda nedávný spor ohledně pozdních trombóz [88] ovlivní obchodní plány pro případné použití těchto stentů u dialyzačních štetpů a píštělí. O naléhavé potřebě randomizovaných klinických studií se stenty uvolňujícími léky při dysfunkci cévního přístupu není pochyb.

Perivaskulární aplikace léčiv

Bylo provedeno již několik studií s experimentálními modely stenózy arteriovenózního štetpu, které potvrzují účinnost paclitaxelu aplikovaného perivaskulárně v různých reži-

mech. Lee a spol. [89*] při použití štěpu z PTFE potaženého paclitaxelem popsali snížený výskyt luminální stenózy v místě anastomózy štěp–žila. Náš tým [90,91*] a tým Kohlera a spol. [92*] při umístění „návléků“ (wraps) uvolňujících paclitaxel kolem anastomózy štěp–žila v modelech stenózy arteriovenózního štěpu u zvířat prokázaly statisticky významné zmírnění hyperplazie neointimy. Konečně Masaki a spol. [93] v modelu stenózy arteriovenózního štěpu u psa popsali úspěšné použití ReGelu® (polymeru, který je při pokojové teplotě v kapalném skupenství a při tělesné teplotě tuhne) naplněného paclitaxelem. Tento přístup se přímo nabízí k budoucí perkutánní aplikaci léčiv, zejména v oblasti dialyzačních přístupů pomocí štěpů a píštělí. Podobná studie [94**] používající ReGel® naplněný dipyridamolem však snížený výskyt stenóz arteriovenózního štěpu neprokázala.

Buněčná a genová terapie

Kromě místní aplikace léčiv patří mezi alternativní přístupy řešení klinického problému dysfunkce dialyzačních přístupů i perivaskulární buněčná a genová terapie. Nugent a spol. [95] popsali snížený výskyt hyperplazie neointimy při použití „návléků“ z gelové pěny naplněných endotelovými buňkami a umístěných kolem anastomózy štěp–žila. Mechanismy podílející se na tomto účinku nejsou dosud plně objasněny, předpokládá se však, že pozitivní účinek je důsledkem tvorby prospěšných mediátorů fixovanými endotelovými buňkami. Ačkoli použití genové terapie v prevenci hyperplazie neointimy v experimentálních modelech má dlouhou historii, stále je ještě k dispozici poměrně málo údajů [96–99]. Některé novější studie [100] však jednoznačně prokázaly četné výhody a budoucí možnosti tohoto přístupu v experimentálních arteriovenózních modelech.

Endovaskulární ozařování

Nedávno jsme publikovali pilotní studii [101*] o endovaskulární radiační léčbě netrombotizovaných dialyzačních štěpů, která prokázala jistý účinek. Větší studie s trombotizovanými dialyzačními přístupy bohužel žádný účinek neprokázala, třebaže nábor pacientů nebyl dokončen.

Infračervené záření

Infračervené záření je nová intervenční metoda, která jak tepelným, tak netepelným účinkem v experimentálních modelech prokázala zlepšení průtoku krve kůží, snížení oxidačního stresu a inhibici hyperplazie neointimy [102]. V podmínkách stenózy dialyzačního přístupu popsali Lin a spol. [103**], že po aplikaci infračerveného záření u arteriovenózních píštělí došlo v porovnání s kontrolními jedinci ke zlepšení krevního průtoku a jednorocní primární neasistované průchodnosti.

Změny hemodynamicky zhoršující průtok krve

Ačkoli tento přístup by se mohl jevit jako mimořádně účinný, není pochyb o tom, že nejdříve musíme získat více poznatků o vztazích mezi hemodynamickým stresem a stenó-

zou cév dialyzačních štěpů a píštělí. Jediné klinické údaje hovořící ve prospěch použití této intervence pocházejí z malé klinické studie se štěpy z PTFE s manžetou (Venaflo®; Bard Vascular, Tempe, Arizona, USA) [104].

Závěr

Přes závažnost klinického problému dysfunkce dialyzačních přístupů je současná doba pro lékaře v klinické praxi a odborníky ve výzkumu i pro jejich pacienty obdobím mnoha nebyvalých možností a očekávání. V praxi se zejména při řešení klinického problému stenózy dialyzačního přístupu začínají uplatňovat poznatky z oblasti biologie cév. Odráží se to zejména v nástupu novátorských klinických studií hodnotících použitelnost výše uvedených poznatků z této oblasti. Je třeba zdůraznit, že ještě většího pokroku v této oblasti by bylo možné dosáhnout zlepšením různých aspektů spolupráce řady oborů podílejících se na problematice hemodialyzačních cévních přístupů (zmíníme alespoň několik z nich: dobrá komunikace, včasné odesílání pacientů k odborníkům, důsledné sledování a přiměřené školení příslušných pracovníků).

Poděkování

Práce dr. Roy-Chaudhuryho a některé práce pocházející z jeho laboratoře a popisované v tomto přehledu byly podpořeny granty od National Institutes of Health a od Satellite Dialysis.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Allon M, Ornt DB, Schwab SJ, *et al.* Factors associated with the prevalence of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients in the HEMO study. Hemodialysis (HEMO) Study Group. *Kidney Int* 2000;58:2178–2185.
2. Dhingra RK, Young EW, Hulbert-Shearon TE, *et al.* Type of vascular access and mortality in U.S. hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;60:1443–1451.
3. Polkinghorne KR, McDonald SP, Atkins RC, Kerr PG. Vascular access and all-cause mortality: a propensity score analysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:477–486.
4. Feldman HI, Kobrin S, Wasserstein A. Hemodialysis vascular access morbidity. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:523–535.
5. McCarley P, Wingard RL, Shyr Y, *et al.* Vascular access blood flow monitoring reduces access morbidity and costs. *Kidney Int* 2001;60:1164–1172.
6. Roy-Chaudhury P, Kelly BS, Melhem M, *et al.* Vascular access in hemodialysis: issues, management, and emerging concepts. *Cardiol Clin* 2005; 23:249–273.
7. Roy-Chaudhury P, Sukhatme VP, Cheung AK. Hemodialysis vascular access dysfunction: a cellular and molecular viewpoint. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1112–1127.
- Jedná se o komplexní přehled biologie dialyzačních přístupů – štěpů a píštělí.
8. Beasley C, Rowland J, Spergel L. Fistula first: an update for renal providers. *Nephrol News Issues* 2004;18:88–90.
9. Patel ST, Hughes J, Mills JL Sr. Failure of arteriovenous fistula maturation: an unintended consequence of exceeding dialysis outcome quality Initiative guidelines for hemodialysis access. *J Vasc Surg* 2003;38:439–445.
10. Roy-Chaudhury P, Kelly BS, Miller MA, *et al.* Venous neointimal hyperplasia in polytetrafluoroethylene dialysis grafts. *Kidney Int* 2001;59:2325–2334. Pěkně napsaný přehled patologických změn, k nimž může jít při hyperplazii neointimy žil u dialyzačních přístupů – štěpů.
11. Swedberg SH, Brown BG, Sigley R, *et al.* Intimal fibromuscular hyperplasia at the venous anastomosis of PTFE grafts in hemodialysis patients. Clinical, immunocytochemical, light and electron microscopic assessment. *Circulation* 1989;80:1726–1736.

12. Beathard GA, Arnold P, Jackson J, Litchfield T. Aggressive treatment of early fistula failure. *Kidney Int* 2003;64:1487–1494.
13. Nasser GNB, Rhee E, Achkar K. Endovascular treatment of the 'Failing to Mature' arteriovenous fistula. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:275–280.
 - Tento článek je dobře zpracovaným přehledem současných klinických postupů při časném zániku arteriovenózní píštěle.
14. Rajan DK, Bunston S, Misra S, *et al.* Dysfunctional autogenous hemodialysis fistulas: outcomes after angioplasty: are there clinical predictors of patency? *Radiology* 2004;232:508–515.
15. Weiss MF, Scivittaro V, Anderson JM. Oxidative stress and increased expression of growth factors in lesions of failed hemodialysis access. *Am J Kidney Dis* 2001;37:970–980.
16. Stracke S, Konner K, Kostlin I, *et al.* Increased expression of TGF-beta1 and IGF-I in inflammatory stenotic lesions of hemodialysis fistulas. *Kidney Int* 2002;61:1011–1019.
17. Wali MA, Eid RA, Dewan M, Al-Homrany MA. Intimal changes in the cephalic vein of renal failure patients before arterio-venous fistula (AVF) construction. *J Smooth Muscle Res* 2003;39:95–105.
18. Roy-Chaudhury P, Arend L, Zhang J, *et al.* Neointimal hyperplasia in early arteriovenous fistula failure. *Am J Kidney Dis* (v tisku).
19. Roy-Chaudhury P, Ravani P, Asif A, *et al.* Biology of early AV fistula failure. *J Nephrol* (v tisku).
20. Wilcox JN, Okamoto EI, Vinten-Johansen J. Perivascular responses after angioplasty which may contribute to postangioplasty restenosis: a role for circulating myofibroblast precursors. *Ann NY Acad Sci* 2001;947:68–90.
21. Mattsson EJ, Kohler TR, Vergel SM, Clowes AW. Increased blood flow induces regression of intimal hyperplasia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2245–2249.
22. Gnasso A, Carallo C, Irace C, *et al.* Association between intima-media thickness and wall shear stress in common carotid arteries in healthy male subjects. *Circulation* 1996;94:3257–3262.
23. Meyerson SL, Skelly CL, Curi MA, *et al.* The effects of extremely low shear stress on cellular proliferation and neointimal thickening in the failing bypass graft. *J Vasc Surg* 2001;34:90–97.
24. Paszkowiak JJ, Dardik A. Arterial wall shear stress: observations from the bench to the bedside. *Vasc Endovascular Surg* 2003;37:47–57.
25. Qin F, Dardik H, Pangilinan A, *et al.* Remodeling and suppression of intimal hyperplasia of vascular grafts with a distal arteriovenous fistula in a rat model. *J Vasc Surg* 2001;34:701–706.
26. Loth F, Fischer PF, Arslan N, *et al.* Transitional flow at the venous anastomosis of an arteriovenous graft: potential activation of the ERK1/2 mechanotransduction pathway. *J Biomech Eng* 2003;125:49–61.
27. Fillingner MF, Kerns DB, Bruch D, *et al.* Does the end-to-end venous anastomosis offer a functional advantage over the end-to-side venous anastomosis in high-output arteriovenous grafts? *J Vasc Surg* 1990;12:676–688.
28. Fillingner MF, Reinitz ER, Schwartz RA, *et al.* Graft geometry and venous intimal-medial hyperplasia in arteriovenous loop grafts. *J Vasc Surg* 1990;11:556–566.
29. Huynh TN, Chacko BK, Teng X, *et al.* Effects of venous needle turbulence during ex vivo hemodialysis on endothelial morphology and nitric oxide formation. *J Biomech* 2006;40:2158–2166.
 - Tato studie zkoumala vliv turbulence způsobené jehlou na morfologii a produkci oxidu dusnatého v kulturách endotelových buněk aorty hovězího skotu. Při turbulentním proudění vyvolaném přítomností hemodialyzační jehly na rozdíl od pouhého vlastního proudění v štěpu byla produkce oxidu dusnatého statisticky významně snížena.
30. Sivanesan S, How TV, Bakran A. Characterizing flow distributions in AV fistulae for haemodialysis access. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3108–3110.
31. Sivanesan S, How TV, Black RA, Bakran A. Flow patterns in the radiocephalic arteriovenous fistula: an in vitro study. *J Biomech* 1999;32:915–925.
32. Longest PW, Kleinstreuer C, Andreotti PJ. Computational analyses and design improvements of graft-to-vein anastomoses. *Crit Rev Biomed Eng* 2000;28(1–2):141–147.
33. Remuzzi A, Ene-lordache B, Mosconi L, *et al.* Radial artery wall shear stress evaluation in patients with arteriovenous fistula for hemodialysis access. *Biorheology* 2003;40:423–430.
34. Ene-lordache B, Mosconi L, Antiga L, *et al.* Radial artery remodeling in response to shear stress increase within arteriovenous fistula for hemodialysis access. *Endothelium* 2003;10:95–102.
35. Van Tricht I, De Wachter D, Tordoir J, Verdonck P. Hemodynamics and complications encountered with arteriovenous fistulas and grafts as vascular access for hemodialysis: a review. *Ann Biomed Eng* 2005;33:1142–1157.
36. Longest PW, Kleinstreuer C, Deanda A. Numerical simulation of wall shear stress and particle-based hemodynamic parameters in precuffed and streamlined end-to-side anastomoses. *Ann Biomed Eng* 2005;33:1752–1766.
37. Misra S, Woodrum DA, Homburger J, *et al.* Assessment of wall shear stress changes in arteries and veins of arteriovenous polytetrafluoroethylene grafts using magnetic resonance imaging. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:624–629.
 - Tento stručný článek je jednou z prvních prací, které dokumentovaly *in vivo* profily smykového napětí u velkého zvířecího modelu arteriovenózní stenózy.
38. Unnikrishnan S, Huynh TN, Brott BC, *et al.* Turbulent flow evaluation of the venous needle during hemodialysis. *J Biomech Eng* 2005;127:1141–1146.
39. Chang CJ, Ko PJ, Hsu LA, *et al.* Highly increased cell proliferation activity in the restenotic hemodialysis vascular access after percutaneous transluminal angioplasty: implication in prevention of restenosis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:74–84.
40. Roy-Chaudhury P, Kelly BS, Zhang J, *et al.* Hemodialysis vascular access dysfunction: from pathophysiology to novel therapies. *Blood Purif* 2003;21:99–110.
41. Dixon BS. Why don't fistulas mature? *Kidney Int* 2006;70:1413–1422.
 - Jedná se o vynikající přehled biologické podstaty zániku arteriovenózní píštěle.
42. Abeles D, Kwei S, Stavrakis G, *et al.* Gene expression changes evoked in a venous segment exposed to arterial flow. *J Vasc Surg* 2006;44:863–870.
 - V této studii byl ke zkoumání molekulárních změn žilní remodelace indukované krevním průtokem v arteriovenózní píštěli použit myší model arteriovenózní píštěle. Analýza s použitím technologie „microarray“ prokázala vysokou aktivitu genů významných pro reorganizaci extracelulární matrix. Byla prokázána exprese elastinu, tenascin-C, trombospondinu, lysyl-oxidázy a osteopontinu v cévní stěně. Tyto proteiny mohou hrát významnou úlohu ve vytváření extracelulární matrix v průběhu remodelace žil.
43. Roy-Chaudhury P, Zhang J, Krishnamoorthy M, *et al.* Cellular phenotypes in dialysis access stenosis: myofibroblasts: fibroblasts and contractile smooth muscle cells. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:75A.
44. Misra S, Doherty MG, Woodrum D, *et al.* Adventitial remodeling with increased matrix metalloproteinase-2 activity in a porcine arteriovenous polytetrafluoroethylene grafts. *Kidney Int* 2005;68:2890–2900.
45. Shi Y, O'Brien JE, Fard A, *et al.* Adventitial myofibroblasts contribute to neointimal formation in injured porcine coronary arteries. *Circulation* 1996;94:1655–1664.
46. Shi Y, Pieniek M, Fard A, *et al.* Adventitial remodeling after coronary arterial injury. *Circulation* 1996;93:340–348.
47. Shi Y, O'Brien JE Jr, Mannion JD, *et al.* Remodeling of autologous saphenous vein grafts: the role of perivascular myofibroblasts. *Circulation* 1997;95:2684–2693.
48. O'Brien JE Jr, Shi Y, Fard A, *et al.* Wound healing around and within saphenous vein bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:38–45.
49. Diao Y, Xue J, Segal MS. A novel mouse model of autologous venous graft intimal hyperplasia. *J Surg Res* 2005;126:106–113.
50. Caplice NM, Wang S, Tracz M, *et al.* Neoangiogenesis and the presence of progenitor cells in the venous limb of an arteriovenous fistula in the rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;6 Mar [publikace elektronické verze před tiskem].
51. Castier Y, Lehoux S, Hu Y, *et al.* Characterization of neointima lesions associated with arteriovenous fistulas in a mouse model. *Kidney Int* 2006;70:315–320.
 - Tento článek podrobně popisuje myší model arteriovenózní stenózy, který poskytuje argumenty proti tvrzení, že v této lézi se uplatňují progenitorové buňky hladkého svalstva.
52. Lehoux S, Castier Y, Tedgui A. Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces. *J Intern Med* 2006;259:381–392.
 - Jedná se o pěkný přehled uplatnění oxidačního a hemodynamického stresu u experimentálních podmínkách průtokem zprostředkované vazodilatace.
53. Castier Y, Brandes RP, Leseche G, *et al.* p47phox-dependent NADPH oxidase regulates flow-induced vascular remodeling. *Circ Res* 2005;97:533–540.
54. DOQI. Vascular access guidelines. *Am J Kid Dis* 2006;48:S177–S247.
 - Jedná se o aktualizovaná doporučení pro všechny aspekty cévního přístupu u dialyzovaných pacientů.
55. Besarab A, Sullivan KL, Ross RP, Moritz MJ. Utility of intra-access pressure monitoring in detecting and correcting venous outlet stenoses prior to thrombosis. *Kidney Int* 1995;47:1364–1373.
56. Schwab SJ, Raymond JR, Saeed M, *et al.* Prevention of hemodialysis fistula thrombosis: early detection of venous stenoses. *Kidney Int* 1989;36:707–711.
57. Safa AA, Valji K, Roberts AC, *et al.* Detection and treatment of dysfunctional hemodialysis access grafts: effect of a surveillance program on graft patency and the incidence of thrombosis. *Radiology* 1996;199:653–657.
58. Cayco AV, Abu-Alfa AK, Mahnensmith RL, Perazella MA. Reduction in arteriovenous graft impairment: results of a vascular access surveillance protocol. *Am J Kidney Dis* 1998;32:302–308.
59. Malik J, Slavikova M, Svobodova J, Tuka V. Regular ultrasonographic screening significantly prolongs patency of PTFE grafts. *Kidney Int* 2005;67:1554–1558.
60. Ram SJ, Work J, Caldito GC, *et al.* A randomized controlled trial of blood flow and stenosis surveillance of hemodialysis grafts. *Kidney Int* 2003;64:272–280.
61. Moist LM, Churchill DN, House AA, *et al.* Regular monitoring of access flow compared with monitoring of venous pressure fails to improve graft survival. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2645–2653.
62. Dember LM, Holmberg EF, Kaufman JS. Randomized controlled trial of prophylactic repair of hemodialysis arteriovenous graft stenosis. *Kidney Int* 2004;66:390–398.
63. Lumsden AB, MacDonald MJ, Kikeri D, *et al.* Prophylactic balloon angioplasty fails to prolong the patency of expanded polytetrafluoroethylene arteriovenous grafts: results of a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 1997;26:382–390.
64. Robbin ML, Oser RF, Lee JY, *et al.* Randomized comparison of ultrasound surveillance and clinical monitoring on arteriovenous graft outcomes. *Kidney Int* 2006;69:730–735.

- Ultrasonografické sledování s klinickým monitorováním dokázalo zachytit více stenóz a vyústilo ve větší počet intervencí k prevenci trombózy než samotné klinické monitorování. Hodnoty kumulativního přežití a přežití bez trombózy však nebyly při ultrasonografickém sledování prokazatelně lepší než při klinickém monitorování.
- 65. Lok CE, Oliver MJ, Su J, *et al.* Arteriovenous fistula outcomes in the era of the elderly dialysis population. *Kidney Int* 2005;67:2462–2469.
- 66. Miller PE, Tolwani A, Luscly CP, *et al.* Predictors of adequacy of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;56:275–280.
- 67. Kats M, Hawxby AM, Barker J, Allon M. Impact of obesity on arteriovenous fistula outcomes in dialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:39–43.
- 68. Lok CE, Allon M, Moist L, *et al.* Risk Equation Determining Unsuccessful Cannulation Events and Failure to Maturation in Arteriovenous Fistulas (REDUCE FTM I). *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3204–3212.
- Jedná se o velmi dobře navrženou a provedenou studii s hlavním cílem stanovit klinické parametry, které by dokázaly předpovědět primární ztrátu píštěle. Autoři vypracovali model a ověřili skórovací systém založený na predikčních faktorech pro stratifikaci rizika časného zániku arteriovenózní píštěle.
- 69. Lin CC, Yang WC, Lin SJ, *et al.* Length polymorphism in heme oxygenase-1 is associated with arteriovenous fistula patency in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;69:165–172.
- Tato retrospektivní studie zkoumala souvislost polymorfismů opakování dinukleotidů (GT)_n hemoxygenázy 1 (HO-1) v oblasti promotoru genu pro HO-1 se zánikem arteriovenózní píštěle u hemodialyzovaných pacientů. U pacientů s delším úsekem polymorfismu hodnota (GT)_n ≥ 30 jednoznačně ukázala na vyšší výskyt zániku arteriovenózních píštělí a na horší primární (neasistované) přežití v porovnání s pacienty s kratším úsekem polymorfismu.
- 70. Lazo-Langner A, Knoll GA, Wells PS, *et al.* The risk of dialysis access thrombosis is related to the transforming growth factor-beta1 production haplotype and is modified by polymorphisms in the plasminogen activator inhibitor-type 1 gene. *Blood* 2006;108:4052–4058.
- 71. Fukasawa M, Matsushita K, Kamiyama M, *et al.* The methyltetrahydrofolate reductase C677T point mutation is a risk factor for vascular access thrombosis in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:637–642.
- 72. Saran R, Dykstra DM, Wolfe RA, *et al.* Association between vascular access failure and the use of specific drugs: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2002;40:1255–1263.
- 73. Trimarchi H, Young P, Forrester M, *et al.* Clopidogrel diminishes hemodialysis access graft thrombosis. *Nephron Clin Pract* 2006;102 (3–4):c128–c132.
- 74. Schmitz PG, McCloud LK, Reikes ST, *et al.* Prophylaxis of hemodialysis graft thrombosis with fish oil: double-blind, randomized, prospective trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:184–190.
- 75. Sreedhara R, Himmelfarb J, Lazarus JM, Hakim RM. Antiplatelet therapy in graft thrombosis: results of a prospective, randomized, double-blind study. *Kidney Int* 1994;45:1477–1483.
- 76. Dember LM, Kaufman JS, Beck GJ, *et al.* Design of the Dialysis Access Consortium (DAC) Clopidogrel Prevention of Early AV Fistula Thrombosis Trial. *Clin Trials* 2005;2:413–422.
- 77. Dixon BS, Beck GJ, Dember LM, *et al.* Design of the Dialysis Access Consortium (DAC) Aggrenox Prevention Of Access Stenosis Trial. *Clin Trials* 2005;2:400–412.
- 78. DOQI. III. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37 (Suppl 1):S137–S181.
- 79. Sands JJ, Patel S, Plaviak DJ, Miranda CL. Pharmacomechanical thrombolysis with urokinase for treatment of thrombosed hemodialysis access grafts: a comparison with surgical thrombectomy. *Asaio J* 1994;40:M886–M888.
- 80. Beathard GA. The treatment of vascular access dysfunction: a nephrologist's view and experience. *Adv Ren Replace Ther* 1994;1:131–147.
- 81. Sreenarasimhaiah VP, Margassery SK, Martin KJ, Bander SJ. Salvage of thrombosed dialysis access grafts with venous anastomosis stents. *Kidney Int* 2005;67:678–684.
- 82. Naoum JJ, Irwin C, Hunter GC. The use of covered nitinol stents to salvage dialysis grafts after multiple failures. *Vasc Endovascular Surg* 2006;40:275–279.
- 83. Maya ID, Allon M. Outcomes of thrombosed arteriovenous grafts: comparison of stents vs angioplasty. *Kidney Int* 2006;69:934–937.
- Autoři této retrospektivní studie uvedli, že mezi pacienty s trombotizovanými arteriovenózními štěpy se stenózami v oblasti žilní anastomózy vykazovali pacienti s implantovaným stentem po angioplastice lepší primární (neasistované) a kumulativní přežití na rozdíl od pacientů, u nichž byla provedena pouze angioplastika.
- 84. Haskal Z. Results of the U.S. multicenter randomized trial of the bard ePTFE encapsulated dialysis access stent graft [abstrakt]. In: Society of Interventional Radiology Annual Meeting; 31 March–4 April 2005; New Orleans. Fairfax: Society of Interventional Radiology; 2005. Abstrakt 134.
- 85. Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD, *et al.* Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA* 2006;295:1253–1263.
- 86. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, *et al.* A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773–1780.
- 87. Rotmans JI, Pattynama PM, Verhagen HJ, *et al.* Sirolimus-eluting stents to abolish intimal hyperplasia and improve flow in porcine arteriovenous grafts: a 4-week follow-up study. *Circulation* 2005;111:1537–1542.
- 88. Maisel WH. Unanswered questions: drug eluting stents and the risk of late thrombosis. *N Engl J Med* 2007;356:981–984.
- 89. Lee BH, Nam HY, Kwon T, *et al.* Paclitaxel-coated expanded polytetrafluoroethylene haemodialysis grafts inhibit neointimal hyperplasia in porcine model of graft stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2432–2438.
- Tato experimentální studie prokázala, že štěpy pro dialyzační přístup jsou pro místní aplikaci léků ideální. U štěpů potažených technikou ponoření do paclitaxelu byl prokázán snížený výskyt lumenálních stenóz.
- 90. Melhem M, Kelly B, Zhang J, *et al.* Development of a local perivascular paclitaxel delivery system for hemodialysis vascular access dysfunction: polymer preparation and in vitro activity. *Blood Purif* 2006;24:289–298.
- 91. Kelly B, Melhem M, Zhang J, *et al.* Perivascular paclitaxel wraps block arteriovenous graft stenosis in a pig model. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2425–2431.
- Tato studie zkoumala na prasečím modelu metodu perivaskulární aplikace léčiva založenou na uvolňování paclitaxelu. Do žilní anastomózy s arteriovenózní štěpem byly v prasete zavedeny „návleky“ s paclitaxelem, kontrolní polymery byly zavedeny kontralaterálně. U anastomóz s aplikací paclitaxelu nebyly po 23–24 ani po 32–38 dnech zjištěny – na rozdíl od kontrolní skupiny – žádné lumenální stenózy.
- 92. Kohler TR, Toleikis P, Gravett DM, Avelar RL. Inhibition of neointimal hyperplasia in a sheep model of dialysis access failure with the bioabsorbable Vascular Wrap™ paclitaxel-eluting mesh. *J Vasc Surg* 2007;45:1029–1038.
- Tato pěkná studie prokázala účinnost biologicky odbouratelných „návleků“ s paclitaxelem.
- 93. Masaki T, Rathi R, Zentner G, *et al.* Inhibition of neointimal hyperplasia in vascular grafts by sustained perivascular delivery of paclitaxel. *Kidney Int* 2004;66:2061–2069.
- 94. Kuji T, Masaki T, Goteti K, *et al.* Efficacy of local dipyridamole therapy in a porcine model of arteriovenous graft stenosis. *Kidney Int* 2006;69:2179–2185.
- Tato studie zkoumala na prasečím modelu podávání dipyridamolu metodou perivaskulární aplikace léku. Dipyridamol obsažený v malých kuličkách a smíchaný s polymerovým gelem byl v době chirurgického výkonu umístěn na anastomózy štěp–těpna a štěp–žíla. Při použití vizuálního skórovacího systému a planimetrie nebyl u žádné z anastomóz zaznamenán statisticky významný rozdíl v hyperplazii neointimy mezi léčenou a kontrolní skupinou.
- 95. Nugent HM, Groothuis A, Seifert P, *et al.* Perivascular endothelial implants inhibit intimal hyperplasia in a model of arteriovenous fistulae: a safety and efficacy study in the pig. *J Vasc Res* 2002;39:524–533.
- 96. Ohno T, Gordon D, San H, *et al.* Gene therapy for vascular smooth muscle cell proliferation after arterial injury [see comments]. *Science* 1994;265:781–784.
- 97. von der Leyen HE, Gibbons GH, Morishita R, *et al.* Gene therapy inhibiting neointimal vascular lesion: in vivo transfer of endothelial cell nitric oxide synthase gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:1137–1141.
- 98. Shears LL 2nd, Kibbe MR, Murdock AD, *et al.* Efficient inhibition of intimal hyperplasia by adenovirus-mediated inducible nitric oxide synthase gene transfer to rats and pigs in vivo. *J Am Coll Surg* 1998;187:295–306.
- 99. Mann MJ. Novel strategies for the prevention of bypass graft failure. *Bio-Drugs* 2004;18:1–8.
- 100. Rotmans JI, Verhagen HJ, Velema E, *et al.* Local overexpression of C-type natriuretic peptide ameliorates vascular adaptation of porcine hemodialysis grafts. *Kidney Int* 2004;65:1897–1905.
- 101. Misra S, Bonan R, Pfleiderer T, Roy-Chaudhury P. BRAVO I: A pilot study of vascular brachytherapy in polytetrafluoroethylene dialysis access grafts. *Kidney Int* 2006;70:2006–2013.
- Tato studie hodnotila cévní brachyterapii u pacientů s průchodným, ale dysfunkčním arteriovenózním štěpem s poklesem krevního průtoku ve štěpu. Hodnota primárního (neasistovaného) přežití vykazovala ve skupině léčené brachyterapií statisticky významné zlepšení. Hodnota kumulativního přežití se však po brachyterapii nezlepšila.
- 102. Kipshidze N, Nikolaychik V, Muckerheid M, *et al.* Effect of short pulsed nonablative infrared laser irradiation on vascular cells in vitro and neointimal hyperplasia in a rabbit balloon injury model. *Circulation* 2001;104:1850–1855.
- 103. Lin CC, Chang CF, Lai MY, *et al.* Far-infrared therapy: a novel treatment to improve access blood flow and unassisted patency of arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:985–992.
- Tato studie zkoumala účinek léčby dalekým infračerveným zářením na průtok krve a průchodnost arteriovenózních píštělí. Výsledky po jednom roce prokázaly, že u pacientů léčených dalekým infračerveným zářením se zlepšil průtok krve přístupem i hodnota primárního (neasistovaného) přežití v porovnání s pacienty, u nichž se tato léčba neprováděla.
- 104. Nyberg SL, Hughes CB, Valenzuela YM, *et al.* Preliminary experience with a cuffed ePTFE graft for hemodialysis vascular access. *Asaio J* 2001;47:333–337.

Měření tělesného tuku u chronického onemocnění ledvin – význam pro výzkum a klinickou praxi

Tetsuo Shoji^a, Eiji Ishimura^b a Yoshiki Nishizawa^a

^a Department of Metabolism, Endocrinology and Molecular Medicine a ^b Department of Nephrology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japonsko

Adresa pro korespondenci: Tetsuo Shoji, MD, PhD, Department of Metabolism, Endocrinology and Molecular Medicine, Osaka City University Graduate School of Medicine, 1-4-3, Asahi-machi, Abeno-ku, Osaka 545-8585, Japonsko
E-mail: t-shoji@med.osaka-cu.ac.jp

Body fat measurement in chronic kidney disease: implications in research and clinical practice
Curr Opin Nephrol Hypertens 2007;16:572–576
© 2007 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Paradoxní a inverzní vztah mezi indexem tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) a rizikem úmrtí u pacientů s terminálním selháním ledvin vyvolává otázku, zda zvýšený objem tukové tkáně pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin je přínosný, nebo není. Cílem tohoto přehledu je přinést aktuální informace o otázce tělesného tuku u pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Nové poznatky

Zvýšený objem tukové tkáně je nezávislým prediktorem zlepšeného přežívání pacientů s pravidelnou hemodialyzační léčbou. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin dochází po zahájení dialýzy ke zvyšování tělesné hmotnosti převážně kvůli zvětšení množství tukové hmoty. Nárůst tukové hmoty, k němuž časem dochází, předpovídá lepší hodnoty přežití pacientů v hemodialyzační léčbě. Inverzní korelace mezi BMI a rizikem úmrtí byla pozorována také v predialyzačním období. Metabolický syndrom je nezávislým prediktorem rozvoje chronického onemocnění ledvin a vysoký BMI je nezávislým prediktorem rozvoje terminálního selhání ledvin. U diabetiků s chronickým onemocněním ledvin je však vyšší vstupní BMI spojen s pomalejším poklesem glomerulární filtrace.

Souhrn

Vliv tukové hmoty na přežití pacientů a jejich renální funkci se pravděpodobně liší podle přítomnosti či nepřítomnosti chronického onemocnění ledvin, popřípadě podle jeho stadia. Je třeba pokračovat ve výzkumu zaměřeném na optimalizaci nutriční strategie a zlepšení prognózy u pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Klíčová slova

chronické onemocnění ledvin, mortalita, obezita, renální funkce, tuková hmotnost

Úvod

U hemodialyzovaných pacientů existuje inverzní korelace mezi BMI a mortalitou ze všech příčin a z kardiovaskulárních příčin, což je v přímém protikladu s křivkou ve tvaru písmene U, vyjadřující vztah mezi BMI a rizikem úmrtí v celkové populaci. Tato skutečnost vyvolává řadu otázek: *Který z faktorů je odpovědný za inverzní korelaci mezi BMI a mortalitou – tuková, nebo netuková hmotnost? Hrají tuková a netuková hmotnost v přežití dialyzovaných pacientů různou úlohu? Pokud zvýšené množství tukové hmoty chrání před úmrtím, jak koreluje s adipocytokiny a dalšími komplikacemi? Ovlivňuje tuková hmotnost pokles renální funkce? Máme doporučovat pacientům s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD), aby zvýšili množství tělesného tuku? Jaké jsou cílové hodnoty BMI a složení těla v různých stadiích CKD?* Účelem tohoto přehledu je hledat odpovědi na uvedené otázky v člancích publikovaných v poslední době. Vzhledem k tomu, že otázka výživy je v klinické nefrologii obzvláště důležitá, doufáme, že tyto informace přispějí k lepší prognóze pacientů s CKD.

Metody hodnocení složení těla

BMI, definovaný jako podíl tělesné hmotnosti (kg) a druhé mocniny tělesné výšky (m²), je nejoblíbenějším indexem pro stanovení velikosti těla. BMI lze snadno a pohodlně zjištit, nerozlišuje však mezi tukovou a netukovou hmotou.

Ke stanovení obvodu svalů paže a množství svalů a tuku v oblasti paže se měří tloušťka řasy nad m. triceps a obvod paže. Tato klasická antropometrická metoda je levná, neinvazivní a snadno se provádí. Poskytuje rovněž informace jak o tukové, tak o svalové hmotě, není však spolehlivě reprodukovatelná.

Hydrostatická denzitometrie je založena na Archimédově zákonu. Množství tukové hmoty se stanoví z hustoty těla, která se vypočítá jako podíl tělesné hmotnosti a tělesného objemu změřeného ponořením vyšetřované osoby do velké nádoby naplněné vodou.

Bioelektrická impedanční analýza (BIA) se primárně používá ke stanovení množství vody v organismu, dokáže však stanovit i procentuální zastoupení tělesného tuku. Mezi vý-

hody BIA patří, že se jedná o neinvazivní, dobře reprodukovatelné a relativně levné vyšetření. Při stanovení tukové hmoty se však vychází z poklesu impedance u pacientů bez onemocnění ledvin, a proto může vznikat jistá chyba u specifických populací, například u pacientů s terminálním selháním ledvin (end-stage renal disease, ESRD). Studie z poslední doby nabídl rovnice upravené pro použití u populace pacientů s ESRD [1].

Blízká infračervená (near infrared, NIR) interaktance udává procentuální zastoupení tukové hmoty [2**] a je založena na principu absorpce a odrazu světelného paprsku, ovlivněných prostředím vzorku, jímž světelný paprsek prochází. Uvádí se, že měření v oblasti bicepsu dobře koreluje s celkovým procentuálním zastoupením tukové hmoty v těle. Vzhledem k tomu, že je tato metoda neinvazivní a provádí se snadno a rychle, hodí se pro epidemiologické studie.

Celotělové scany prováděné pomocí duální rentgenové absorpciometrie (dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA) [3**] umožňují stanovit množství tukové hmoty, obsah minerálů v kostech a tukuprosté („libové“) hmoty kromě kostí. Součet kostní a tukuprosté hmoty bez kostí tvoří tradičně chápanou tukuprostou („libovou“) hmotu. Navíc lze pomocí této metody zjistit tyto hodnoty ve vymezených oblastech zájmu (např. na trupu, pažích a dolních končetinách). Vyšetření metodou DEXA vyžaduje nákladné zařízení a software, místo pro samotný přístroj a obsluhu. Měření metodou DEXA je však dobře reprodukovatelné a poskytuje správné a přesné údaje bez ohledu na přítomnost ESRD. V současné době patří tato metoda mezi zlatý standard pro měření tělesného tuku.

Počítačová tomografie (computed tomography, CT) a magnetická rezonance (MR) jsou schopné poskytnout údaje o místní distribuci a o celkovém množství tělesného tuku a svalů. Tyto metody dokážou odděleně stanovit množství viscerálního a podkožního tuku a určit i objem svalové hmoty.

Ultrazvuku lze použít ke stanovení viscerálního a podkožního tuku v oblasti břicha. Korelace mezi množstvím viscerálního tuku měřeného ultrazvukem a CT se pohybuje podle různých autorů v rozmezí od 0,70 [4] do 0,86 [5]. Těsná korelace byla zjištěna i v případě tloušťky podkožního tuku stanovené ultrazvukem a CT ($r = 0,83$) [4].

Celková hmota tělesného tuku a riziko úmrtí u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Kakiya a spol. [3**] měřili metodou DEXA tukovou hmotu u 808 japonských pacientů s pravidelnou hemodialyzační léčbou a tuto kohortu sledovali průměrně 53 měsíců. Tuková a netuková hmota byly podobně jako BMI standardizovány na druhou mocninu výšky a byly vyjádřeny jako index tukové hmoty (fat mass index, FMI) a jako index netukové hmoty (lean mass index, LMI). V jednoproměnné Coxově analýze předpovídal FMI, ne však LMI, mortalitu

ze všech příčin, zatímco ve víceproměnné Coxově analýze byl vyšší FMI po korekci na všechny další významné zkreslující faktory nezávislým prediktorem nižšího rizika úmrtí ze všech příčin a z nekardiovaskulárních příčin. Naopak vyšší LMI byl nezávislým prediktorem nižšího rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin.

Kalantar-Zadeh a spol. [2**] měřili procento tělesného tuku metodou NIR-interaktance u kohorty 535 Američanů s pravidelnou hemodialyzační léčbou, které sledovali po dobu 30 měsíců. Po víceproměnné korekci autoři prokázali u pacientů s procentuálním zastoupením tukové hmoty 12% a nižším čtyřnásobně vyšší úmrtí než u pacientů s procentuálním zastoupením tělesného tuku v rozmezí 24–36%. Obvod svalů ve střední části paže však neměl statisticky významnou předpovědní hodnotu ve smyslu mortality. Naproti tomu vyšší procento tělesného tuku bylo spojeno s horší kvalitou života hodnocenou dotazníkem Short Form 36.

Nedávno provedená studie [6**] prokázala zjevnou inverzní korelaci mezi BMI a mortalitou u pacientů s CKD indikovaných k dialýze s průměrnou stanovenou glomerulární filtrací (GF) 37 ml/min/1,73 m² – stejně, jako je tomu u hemodialyzovaných pacientů s CKD 5. stadia – i když tuková hmota nebyla přímo měřena.

Změna množství tukové hmoty v čase a riziko úmrtí

Fujino a spol. [7*] měřili metodou DEXA tukovou hmotu u 190 pacientek s pravidelnou hemodialyzační léčbou dvakrát v odstupu jednoho roku a sledovali vztah mezi změnou množství tukové hmoty a pětiletým rizikem úmrtí. Pacientky s úbytkem tukové hmoty ($n = 110$) vykazovaly statisticky významně horší hodnoty přežití než ženy s nárůstem tukové hmoty ($n = 80$). Zmenšení tukové hmoty bylo nezávislým prediktorem horšího přežití i po korekci na věk, sérové koncentrace albuminu a kreatininu, přítomnost diabetu a další faktory. Změna množství tukové hmoty o 1 kg odpovídala změně mortality ve výši 14,5%.

Obdobné údaje publikovali Kalantar-Zadeh a spol. [2**]. Autoři měřili procento tělesného tuku metodou NIR-interaktance u 411 pacientů s pravidelnou hemodialyzační léčbou v půlročním intervalu. V porovnání s pacienty, u nichž došlo k nárůstu tukové hmoty o 1% či více, vykazovali po víceproměnné korekci pacienti s úbytkem tělesného tuku o 1% nebo více dvakrát vyšší riziko úmrtí ze všech příčin.

Uvedené nálezy jednoznačně dokazují, že předchozí pozorování lepších hodnot přežití hemodialyzovaných pacientů, kteří časem přibrali na hmotnosti [8], lze připsat spíše nárůstu tukové než netukové hmoty.

Změna tukové hmoty u dialyzovaných pacientů a pacientů po transplantaci

Ishimura a spol. [9] již dříve uvedli, že u 72 náhodně vybraných pacientů došlo v prvním roce po zahájení hemodialý-

zy k nárůstu tukové hmoty měřené pomocí DEXA. V jiné průřezové studii u 561 hemodialyzovaných pacientů [10] byla zjištěna pozitivní korelace mezi množstvím tukové hmoty a trváním dialýzy v délce 36 měsíců nebo kratší a inverzní korelace mezi tukovou hmotou a trváním dialýzy v rozmezí 36–180 měsíců. Tyto studie naznačily, že v prvních 2–3 letech se tuková hmota uremických pacientů v průměru zvětšuje a následně postupně opět zmenšuje. Statisticky významný trend ve změně netukové hmoty v průběhu času nebyl zjištěn.

Wang a spol. [11] měřili pomocí DEXA tukovou hmotu dvakrát v odstupech jednoho roku u 159 pacientů, u nichž byla zahájena hemodialýza nebo peritoneální dialýza, a sledovali souvislost s polymorfismem exonu 8 genu pro rozpráhuující protein 2 (uncoupling protein 2, UCP-2). Delece v obou alelách byla nezávislým rizikovým faktorem nárůstu celkové tukové hmoty i trunkálního tuku u pacientů během prvního roku peritoneální dialýzy, nikoli však u pacientů na hemodialýze.

Hung a spol. [12] zkoumali vliv vysoce kalorických potravinových doplňků na sérovou koncentraci leptinu a na erytropoezu u dlouhodobě dialyzovaných pacientů. Po 12 týdnech konzumace vysoce energetických potravinových doplňků došlo k nárůstu tukové hmoty měřené metodou DEXA, ke zvýšení sérové koncentrace leptinu a ke zlepšení erytropoezy.

Peters a spol. [13] popsali změny tělesného složení u hemodialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou po provedení paratyroidektomie. Dvanáct dospělých pacientů bylo vyšetřeno klasickou a vektorovou BIA před paratyroidektomií a šest měsíců po výkonu. Klasická BIA nezjistila žádné změny v množství celkového tuku, v množství průměrné tělesné hmoty (mean body mass) ani v celkovém množství vody v těle. Naproti tomu vektorová analýza po chirurgickém výkonu prokázala významné zvětšení fázového úhlu a reaktance. Ačkoli význam tohoto pozorování pro klinickou praxi zatím není jasný, může vektorová analýza v porovnání s klasickou BIA poskytnout další informace o složení těla.

Byla popsána i změna tukové hmoty u pacientů po transplantaci ledviny. El Haggan a spol. [14] pomocí DEXA porovnávali rozdíly ve složení těla mezi transplantovanými pacienty, kteří ukončili léčbu prednisonem po šesti měsících ($n = 28$), a těmi, kteří v léčbě pokračovali po celé dva roky sledování ($n = 10$). Zjistili, že léčba kortikosteroidy byla spojena s hromaděním celkového a centrálně uloženého tuku a že po jejím vysazení došlo i ke zvětšení netukové hmoty.

Podle Moreau a spol. [15] existují u pacientů po transplantaci ledviny pohlavní rozdíly ve změnách složení těla. U mužů po transplantaci ke změně ve složení těla (měřené metodou DEXA) nedošlo a jeho hodnota se blížila výchozím hodnotám. Naproti tomu u žen byl zaznamenán významný vzestup tělesné hmotnosti, a to převážně z důvodu nárůstu tukové hmoty o 3,4 kg po jednom roce a o 5,6 kg po dvou letech.

Regionální složení těla u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Ohkawa a spol. [16] provedli průřezovou studii, v jejímž rámci pomocí CT vyšetřovali změny ve svalové a tukové hmotě a v distribuci tuku v oblasti stehen a břicha, k nimž došlo v průběhu stárnutí, u 134 hemodialyzovaných nediabetiků a u 70 kontrolních osob odpovídajícího věku. Věk koreloval se zmenšením svalové hmoty, s větším množstvím viscerálního a intermuskulárního tuku, ne však s BMI.

Kato a spol. [17] analyzovali v kohortě 262 hemodialyzovaných pacientů složení těla měřené metodou DEXA a sledovali jeho vliv na riziko pětileté mortality. Poměr netukové hmoty na končetinách a trupu (limb/trunk lean mass, LTLM) koreloval pozitivně s koncentrací kreatininu v séru a negativně s věkem. Poměr LTLM byl u diabetiků nižší než u nediabetických kontrolních osob. Víceproměnná Coxova analýza prokázala, že snížený poměr LTLM u mužů a nízké procento trunkálního tuku u žen jsou nezávislými prediktory úmrtí ze všech příčin.

Vztah mezi tukovou hmotou a složením těla na jedné straně a adipocytokiny u chronického onemocnění ledvin na straně druhé

Tuková tkáň produkuje mnoho biologicky aktivních látek, například leptin, rezistin a tumor-nekrotizující faktor α (tumor necrosis factor α , TNF- α). U obézních jedinců jsou koncentrace těchto adipocytokinů zvýšené a uplatňují se v patogenezi inzulínové rezistence, poruchy glukózové tolerance, dyslipidémie, hypertenze a následně i metabolického syndromu. Naopak adiponektin působí antiaterogenně a jeho koncentrace je u obézních osob, u diabetiků a pacientů s ischemickou chorobou srdeční snižena.

Jak uvádíme ve svém článku [18], měřili jsme plazmatické koncentrace leptinu a adiponektinu a množství tukové hmoty pomocí DEXA u 103 hemodialyzovaných pacientů a u 166 zdravých kontrolních osob. U skupiny s ESRD jsme prokázali statisticky významné zvýšení koncentrace adiponektinu a leptinu i poměru adiponektin/leptin oproti hodnotám zdravých jedinců. Přestože koncentrace leptinu pozitivně korelovala s množstvím tukové hmoty jak u kontrolní skupiny, tak u skupiny hemodialyzovaných pacientů, inverzní vztah mezi plazmatickou koncentrací adiponektinu a tukovou hmotou dosáhl statistické významnosti pouze u kontrolní, nikoli u hemodialyzované skupiny. Tyto výsledky naznačují, že profil plazmatických koncentrací adipocytokinů je u pacientů s ESRD méně aterogenní a že souvislost mezi tukovou hmotou a adiponektinem je u ESRD méně významná.

Množství tukové hmoty u pacientů s ESRD ovlivňuje prostřednictvím adipocytokinů i anémii. Axelsson a spol. [19] měřili metodou DEXA množství tukové hmoty u 166 pacientů s ESRD. Větší množství tukové hmoty bylo spojeno s lepší citlivostí vůči erythropoetinu, která byla aproxim-

vána jako dávka erythropoetinu na koncentraci hemoglobinu. V modelu mnohočetné regrese byla lepší citlivost k erythropoetinu spojena s vyšší koncentrací leptinu a s nižší koncentrací interleukinu 6 a dalších látek. Celkové změny koncentrací leptinu a prozánětlivých cytokinů spojených s obezitou zřejmě příznivě ovlivňují citlivost vůči erythropoetinu v této populaci.

Odamaki a spol. [20] měřili u 47 hemodialyzovaných pacientů viscerální a podkožní tuk pomocí CT a hodnotili korelaci s plazmatickou koncentrací adiponektinu. Přestože viscerální i podkožní tuk korelovaly s plazmatickou koncentrací adiponektinu negativně, ve víceproměnné analýze byl viscerální tuk nezávislým faktorem spojeným s adiponektinem.

Martins a spol. [21] provedli průřezovou studii u pacientů na peritoneální dialýze ke zjištění faktorů spojených s inzulinovou rezistencí. Zjistili korelaci indexu inzulinové rezistence (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) s koncentrací fibrinogenu v plazmě, ne však s množstvím tukové hmoty měřeným metodou DEXA.

Tělesný tuk a renální funkce u osob s chronickým onemocněním ledvin a bez něj

Ninomiya a spol. [22*] a Tanaka a spol. [23*] uvedli, že přítomnost metabolického syndromu a počet jeho složek předpovídá rozvoj CKD. Podobně i Hsu a spol. [24*] zjistili, že vyšší BMI byl v kohortě 320 252 dospělých klientů firmy Kaiser Permanente (*největší nezisková organizace v oblasti zdravotnictví v USA – pozn. překl.*) spolehlivým silným prediktorem ESRD. Vyšší BMI byl ve víceproměnných modelech po korekci na věk, pohlaví, etnickou příslušnost, proteinurii, hematurii, sérovou koncentraci kreatininu a další parametry rizikovým faktorem rozvoje ESRD. Vyšší výchozí BMI zůstal nezávislým rizikovým faktorem rozvoje ESRD i po další korekci na krevní tlak a přítomnost diabetu.

Naopak Raffaitin a spol. [25*] sledovali vztah mezi vstupními nutričními parametry a změnou GF v dvouleté observační kohortové studii u kohorty 45 diabetiků s CKD a se vstupní hodnotou glykovaného hemoglobinu (HbA1c)

8%. U 10 pacientů, u nichž byla zahájena hemodialýza, se snížilo množství netukové hmoty, zatímco u 35 pacientů, u nichž nebyla hemodialýza zahájena, došlo ke zvýšení BMI a množství netukové tělesné hmoty. Nárůst tukové hmoty těla o 1,2 kg měřené metodou DEXA nedosáhl statistické významnosti. I snížení GF po dvou letech negativně korelovalo se vstupním BMI. Tyto výsledky naznačují, že BMI je spolehlivým prediktorem pozvolnějšího poklesu renální funkce u diabetiků s chronickým onemocněním ledvin.

Přes zdánlivý rozpor mezi výsledky těchto studií může být vysoký BMI před rozvojem CKD rizikovým faktorem rozvoje CKD a ESRD. Vysoký BMI u pacientů s CKD je spojen se zachovanou funkcí ledvin.

Závěr

Jak jsme podrobně popsali výše, studie z posledních let, které selektivně kvantifikovaly množství tělesného tuku, prokázaly, že u pacientů s CKD tuková hmota koreluje nejen pozitivně, ale i negativně s různými klinickými parametry (tab. 1). Tyto studie přinášejí odpověď na některé otázky, které jsme si položili v úvodu. Za inverzní vztah mezi BMI a mortalitou u hemodialyzovaných pacientů je zodpovědný spíše tuk než netuková hmota. U této populace pacientů je větší množství tukové hmoty spojeno s nižším rizikem úmrtí ze všech příčin i z jiných než kardiovaskulárních příčin, zatímco větší množství netukové hmoty je spojeno s nižším rizikem kardiovaskulární mortality. Vztah mezi tukovou hmotou a plazmatickými adipocytokiny je u dialyzovaných pacientů v porovnání s kontrolními osobami bez onemocnění ledvin odlišný. Plazmatický profil adipocytokinů je u hemodialyzovaných pacientů s větším množstvím tukové hmoty méně aterogenní. Zvýšené množství tukové hmoty je spojeno s lepší erythropoézou, ne však s inzulinovou rezistencí. Vyšší BMI a metabolický syndrom předpovídají rozvoj CKD a ESRD, zatímco vyšší BMI je u diabetiků s CKD spojen s pomalejším poklesem GF, i když rozdílné účinky tukové a netukové hmoty v těle na renální funkce zůstávají nejasné. Na základě těchto zjištění není důvod se domnívat, že

Tabulka 1 Pozitivní a negativní vliv množství tukové hmoty na různé klinické výsledné stavy u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Pozitivní vliv	Neutrální vliv	Negativní vliv
přežití pacientů na hemodialýze [2**,3**,7*,8,17]	adiponektin (a celková tuková hmota) u pacientů na hemodialýze [18]	kvalita života u pacientů na hemodialýze [2**]
přežití pacientů s CKD před zahájením dialýzy [6**]	inzulinová rezistence u pacientů na peritoneální dialýze [21]	prozánětlivé cytokiny u pacientů na hemodialýze [19]
erythropoeza (ovlivněná koncentrací leptinu) u pacientů na hemodialýze [12,19]		adiponektin (s viscerálním tukem) u pacientů na hemodialýze [20]
pomalejší pokles GF u diabetiků s CKD a s vyšším BMI [25*]		prediktory rozvoje CKD u osob bez CKD [22*,23*] prediktory rozvoje ESRD u jedinců bez CKD [24*]

CKD (chronic kidney disease) – chronické onemocnění ledvin; ESRD (end-stage renal disease) – terminální selhání ledvin; GF – glomerulární filtrace

ideální tělesná hmotnost a složení těla u celkové populace jsou optimální i pro pacienty s CKD, alespoň v pokročilých stádiích CKD. Není pochyb o tom, že je třeba uskutečnit další prospektivní studie, které by tyto výsledky potvrdily a které by stanovily cílové hodnoty BMI a složení těla pacientů s chronickým onemocněním ledvin v různém stadiu.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Jha V, Jairam A, Sharma MC, *et al.* Body composition analysis with bioelectric impedance in adult Indians with ESRD: comparison with healthy population. *Kidney Int* 2006;69:1649–1653.
2. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Wu DY, *et al.* Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2006;83:202–210.
- Studie, v níž byla použita NIR-interaktance, prokázala vztah mezi vyšším procentem tukové hmoty a nižším rizikem mortality, ale horším skóre kvality života u pacientů na chronické hemodialýze.
3. Kakiya R, Shoji T, Tsujimoto Y, *et al.* Body fat mass and lean mass as predictors of survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:549–556.
- Tato studie jako první prokázala, že index tukové hmoty a index netukové hmoty měřené pomocí DEXA mají opačný vztah k riziku úmrtí u pacientů na hemodialýze.
4. Suzuki R, Watanabe S, Hirai Y, *et al.* Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Am J Med* 1993;95:309–314.
5. Hirooka M, Kumagi T, Kurose K, *et al.* A technique for the measurement of visceral fat by ultrasonography: comparison of measurements by ultrasonography and computed tomography. *Intern Med* 2005;44:794–799.
6. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Paradoxical association between body mass index and mortality in men with CKD not yet on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:581–591.
- Tato studie jako první popsala inverzní vztah mezi BMI a rizikem úmrtí u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) neléčených dialýzou a přinesla důkazy o tom, že negativní epidemiologický vztah je přítomen již v časnějších stádiích CKD než v 5. stadiu.
7. Fujino Y, Ishimura E, Okuno S, *et al.* Annual fat mass change is a significant predictor of mortality in female hemodialysis patients. *Biomed Pharmacother* 2006;60:253–257.
- Tato studie jako první přinesla důkazy o tom, že změna množství tukové hmoty měřené pomocí DEXA v čase je nezávislým prediktorem přežití hemodialyzovaných pacientů.
8. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kilpatrick RD, *et al.* Association of morbid obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 2005;46:489–500.
9. Ishimura E, Okuno S, Kim M, *et al.* Increasing body fat mass in the first year of hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1921–1926.
10. Ishimura E, Okuno S, Marukawa T, *et al.* Body fat mass in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:S137–S141.
11. Wang X, Axelsson J, Nordfors L, *et al.* Changes in fat mass after initiation of maintenance dialysis is influenced by the uncoupling protein 2 exon 8 insertion/deletion polymorphism. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:196–202.
12. Hung SC, Tung TY, Yang CS, *et al.* High-calorie supplementation increases serum leptin levels and improves response to rHuEPO in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:1073–1083.
13. Peters BS, Jorgetti V, Martini LA. Body composition changes in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism after parathyroidectomy measured by conventional and vector bioimpedance analysis. *Br J Nutr* 2006;95:353–357.
14. El Haggan W, Hurault de Ligny B, Partiu A, *et al.* The evolution of weight and body composition in renal transplant recipients: two-year longitudinal study. *Transplant Proc* 2006;38:3517–3519.
15. Moreau K, Chauveau P, Martin S, *et al.* Long-term evolution of body composition after renal transplantation: 5-year survey. *J Ren Nutr* 2006;16:291–299.
16. Ohkawa S, Odamaki M, Ikegaya N, *et al.* Association of age with muscle mass, fat mass and fat distribution in nondiabetic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:945–951.
17. Kato A, Odamaki M, Yamamoto T, *et al.* Influence of body composition on 5 year mortality in patients on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:333–340.
18. Shoji T, Shinohara K, Hatsuda S, *et al.* Altered relationship between body fat and plasma adiponectin in end-stage renal disease. *Metabolism* 2005;54:330–334.
19. Axelsson J, Qureshi AR, Heimbürger O, *et al.* Body fat mass and serum leptin levels influence epoetin sensitivity in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005;46:628–634.
20. Odamaki M, Furuya R, Kinumura Y, *et al.* Association between plasma adiponectin concentration and visceral fat accumulation in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2006;102:c8–c13.
21. Martins C, Mazza do Nascimento M, Pecoits-Filho R, *et al.* Insulin resistance is associated with circulating fibrinogen levels in nondiabetic patients receiving peritoneal dialysis. *J Ren Nutr* 2007;17:132–137.
22. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, *et al.* Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 2006;48:383–391.
- Tento článek popisuje vztah mezi metabolickým syndromem a následným rozvojem chronického onemocnění ledvin v kohortě celkové populace.
23. Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y, *et al.* Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 2006;69:369–374.
- Tento článek popisuje vztah mezi metabolickým syndromem a následným rozvojem chronického onemocnění ledvin v kohortě celkové populace.
24. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, *et al.* Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006;144:21–28.
- Tento článek popisuje vztah mezi vysokým BMI a následným rozvojem terminálního selhání ledvin ve velké kohortě celkové populace.
25. Raffaitin C, Lasseur C, Chauveau P, *et al.* Nutritional status in patients with diabetes and chronic kidney disease: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 2007;85:96–101.
- Tato studie prokázala, že vyšší BMI předpovídá pomalejší pokles glomerulární filtrace u diabetiků s chronickým onemocněním ledvin.

Vyšetření krevního tlaku u dětí

Manish D. Sinha a Christopher J. D. Reid

Department of Paediatric Nephrology, Evelina Children's Hospital, Guys & St Thomas' NHS Foundation Trust, London, Velká Británie

Adresa pro korespondenci: Dr Manish D. Sinha, Department of Paediatric Nephrology, Room 64, Sky Level, Evelina Children's Hospital, Guys & St Thomas' NHS Foundation Trust, Lambeth Palace Road, London SE1 7EH, Velká Británie
E-mail: manish.sinha@gstt.nhs.uk

Evaluation of blood pressure in children
Curr Opin Nephrol Hypertens 2007;16:577–584
© 2007 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Tento stručný přehled je zaměřen na rozvoj hypertenze s důrazem na vliv gestace, porodní hmotnosti, příjmu soli a obezity. Soustředíme se na úlohu ambulantního monitorování krevního tlaku a vyšetření přidružených onemocnění a změn cílových orgánů u dětí a adolescentů s hypertenzí.

Nové poznatky

Nejen v pozdějších obdobích života, nýbrž i v raném dětství a u mladých dospělých souvisí s hypertenzí nízká porodní hmotnost, předčasná zralost a koncentrace kyseliny močové. Omezení přívodu sodíku ve stravě u kojenců a malých dětí vede k významnému snížení krevního tlaku. Mezi nově používanými způsoby vyšetření poškození cílových orgánů u dětí patří fundoskopie, ultrazvukové vyšetření tloušťky intimy–médie a aplanační tonometrie.

Souhrn

Nadváha a obezita se vyskytují stále častěji a jsou jedněmi z hlavních příčin vysokého krevního tlaku u dětí jak v průmyslově vyspělých zemích, tak i v zemích rozvojových. Při prvním zjištění hypertenze u dětí je nutné tuto diagnózu spolehlivě potvrdit pomocí referenčních hodnot krevního tlaku u dětí a ambulantního monitorování krevního tlaku. Nejpoužívanějším nepřímým ukazatelem hypertenzních změn cílových orgánů zůstává echokardiograficky prokázaná hypertrofie levé komory. Probíhá vývoj nových způsobů vyšetření poškození cílových orgánů.

Klíčová slova

ambulantní monitorování krevního tlaku, hypertenze, pediatrický, vyšetření

Úvod

Krevní tlak (TK) se u dětí obvykle poprvé měří při první návštěvě dětského lékaře nebo během prvního fyzikálního vyšetření ve škole, často se však TK neměří. Důvodem bývá obtížnost vyšetření u kojenců a u malých dětí, mění se normy TK v závislosti na věku a názor, že hypertenze je primárně onemocněním dospělých.

V nejnovějších populačních studiích [1–4,5**], v jejichž rámci byl při jedné návštěvě TK měřen jednou až třikrát, bylo prokázáno, že při použití kritérií „Čtvrté zprávy“ pracovní skupiny NHBPEP v USA (Fourth Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents of the National High Blood Pressure Education Program Working Group) se prevalence hypertenze v USA pohybuje mezi 4,5% a 23%. Zvýšená prevalence hypertenze u dětí se pozoruje u obézních jedinců, u osob mužského pohlaví [6**] a u některých etnických skupin [7,8**]. Výskyt dětské obezity se v průmyslově vyspělých i v rozvojových zemích trvale zvyšuje [1,9*,10]. Obezita v kombinaci s hypertenzí, dyslipidémií a diabetem se označuje termínem „metabolický syndrom“. Prevalence hypertenze u obézních dětí je mnohem vyšší a dosahuje 11–30% [2–4,5**,11,12*], přičemž snížení hmot-

nosti a vyšší tělesná aktivita vede ke snížení hodnot TK [6**,13].

Brion a spol. [14**] nedávno popsali u velké skupiny prepubertálních dětí ve Velké Británii vztah mezi TK na jedné straně a netukovou tkání, celkovým množstvím tuku v těle a indexem tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) na straně druhé. Netuková tkáň a celkové množství tuku v těle korelovaly nezávisle a pozitivně se zvýšeným TK. U systolického krevního tlaku (STK) byl vztah těsnější než u diastolického krevního tlaku (DTK). Pozitivní korelace s TK byla přítomna u všech hodnot BMI, nejen u dětí s nadváhou nebo obéznicí.

Existují důkazy o tom, že hodnotu TK v pozdějších obdobích života ovlivňují různé události a strava během vývoje plodu, v kojeneckém věku a v dětství [15–17,18**,19,20]. Zjištění Barkera a spol. [21] o vztahu mezi nízkou porodní hmotností (low birth weight, LBW) a zvýšeným rizikem kardiovaskulárních příhod později v dospělém věku vedla k uspořádání mnoha studií zkoumajících tento vztah [22]. Shankaran a spol. [23] prokázali, že děti s LBW narozené v řádném termínu měly ve věku šesti let statisticky významně vyšší TK než děti s normální porodní hmotností. Lurbeová a spol. [24*] ve studii se 149 novorozenci naroze-

nými v řádném termínu prokázali, že děti s LBW (<2 500 g) měly v porovnání s dětmi s porodní hmotností alespoň 2 500 g významně nižší počáteční TK a významně vyšší srdeční frekvenci. V prvním měsíci života se TK těchto dětí zvyšoval významně rychleji a v dalších měsících prvního roku života byl srovnatelný s hodnotou TK starších dětí; vyšší TK na 1 kg tělesné hmotnosti tedy přetrvával. U mladých švédských branců (mužů) bylo předčasné narození spojeno s významně vyšším rizikem rozvoje hypertenze [25]. Nedávno byla vyslovena domněnka, že zvýšená koncentrace kyseliny močové hraje klíčovou úlohu u esenciální hypertenze v tom smyslu, že přispívá ke vzniku endoteliální dysfunkce vedoucí k mikrovaskulárnímu a zánětlivému poškození ledvin [26]. Franco a spol. [27**] vyšetřili 42 dětí s porodní hmotností nižší než 2 500 g a 36 dětí s porodní hmotností nad 3 000 g. Děti s LBW ve věku 8–13 let měly vyšší STK, výrazně vyšší plazmatickou koncentraci kyseliny močové a vykazovaly poruchu funkce endotelu, prokázanou na základě snížené vazodilatace pažní tepny zprostředkované průtokem. Koncentrace kyseliny močové korelovala se STK u všech dětí ve studii.

Je dobře známo, že hypertenze dospělých je v mnoha případech spojena s přívodem sodíku ve stravě. V metaanalýze 10 klinických studií sledujících vliv sníženého přívodu sodíku na TK u kojenců, dětí a adolescentů prokázali He a MacGregor [28], že i malé snížení přívodu sodíku vedlo k okamžitému a statisticky významnému poklesu TK.

Srinivasan a spol. [18**] retrospektivně hodnotili dlouhodobé trendy hodnot TK (a jiné rizikové faktory metabolického syndromu) u skupiny dětí a mladých dospělých. Zjistili nadměrné množství tukové tkáně a zvýšený TK, počínaje raným dětstvím (ve věku 4–11 let), se zrychleným nepříznivým hromaděním rizikových faktorů longitudinálně v průběhu dětství, jehož charakteristickým rysem byl časný rozvoj hypertenze.

Diagnostika

První vyšetření dítěte s podezřením na hypertenzi by se mělo – kromě důkladné anamnézy, fyzikálního vyšetření, laboratorních a radiologických vyšetření – zaměřit na potvrzení diagnózy hypertenze, zjištění přidružených onemocnění a pátrání po poškození cílových orgánů [1,29].

V průběhu dětství se hodnota TK fyziologicky liší podle pohlaví, věku a tělesné výšky. „Čtvrtá zpráva“ uvádí hodnoty 50., 90., 95. a 99. percentilu TK podle pohlaví, věku a výšky, které byly získány poslechem velkého počtu dětí a které jsou obecně považovány za referenční normy pro normativní hodnoty TK [1]. Uvedená zpráva popsala stadia hypertenze, přičemž normotenze byla definována jako hodnoty nižší než 90. percentil, prehypertenze jako hodnoty mezi 90. a 95. percentilem, 1. stadium hypertenze jako hodnoty mezi 95. a 99. percentilem + 5 mm Hg a 2. stadium hypertenze jako hodnoty vyšší než 99. percentil + 5 mm Hg. Tato definice je podobná definici „Sedmé zprávy“ JNC

(JNC-7) v USA (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) [30]. Obsahuje doporučení o intervalech vyšetřování, léčby a kontroly dětí se zvýšeným TK.

Ačkoli při měření TK se dává přednost auskultaci [1], v primární péči [9*] a na pediatrických klinikách se běžně používají oscilometrické přístroje [31–33,34**]. Jackson a spol. [34**] vydali na základě výsledků sedmi celostátních průzkumů normativní hodnoty TK pro oscilometrické vyšetření dětí ve Velké Británii. Předchozí článek Parka a spol. [32] upozorňuje na rozdíly mezi oběma metodami – u oscilometrických přístrojů byly hodnoty STK průměrně o 10 mm Hg vyšší a hodnoty DTK o 5 mm Hg vyšší. Proto je nutné tyto normativní limity používat v klinické praxi velice opatrně. Doporučení „Čtvrté zprávy“ přeměřovat všechny oscilometricky naměřené hodnoty TK vyšší než 90. percentil tuto skutečnost dále podtrhují [1]. Vhodnou náhradou rtuťových tlakoměrů, které se vyřazují kvůli obavám ohledně bezpečnosti při jejich používání [35–37], jsou aneroidní tlakoměry; ty však vyžadují – podobně jako oscilometrické přístroje – pravidelnou údržbu [38].

Ambulantní monitorování TK (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM) má oproti klinickému měření TK několik výhod. V poslední době bylo prokázáno, že kojenci a batolata již ve věku dvou měsíců ABPM dobře snášejí [39], přestože pro tuto populaci nejsou k dispozici normativní hodnoty TK stanovené pomocí ABPM. Přibývajících roky a vyšší střední arteriální tlak jsou již delší dobu známé faktory, které zvyšují úspěšnost měření hodnoty TK pomocí ABPM [40,41]. Na základě vlastních zkušeností můžeme konstatovat, že měření TK pomocí ABPM je dobře snášeno a že u spících pacientů (v noci) je úspěšnější než u pacientů bdících (ve dne). Důvodem je především běžná neomezená denní aktivita dětí, která způsobuje chyby měření v pohybu [42]. Bylo prokázáno, že u dospělých pacientů má ABPM vyšší reprodukovatelnost než klinický TK [43–46]. U dětí je situace stejná [47–51], ačkoli reprodukovatelnost nočního poklesu TK není úplná [44,51].

Pro správnou interpretaci vyšetření hodnot TK pomocí 24hodinového ABPM je nutná přesná dokumentace období bdělosti a spánku ze záznamu pacienta. Řada studií u dětí bere v úvahu pouze hodnoty TK naměřené během pevně stanovených období „dne“ (mezi 8. a 20. hodinou) a „noci“ (mezi půlnocí a 6. hodinou). My používáme k přesnému určení období bdění a spánku formu záznamníku, do něhož se zapisuje čas usnutí a probuzení pacienta. Naše nepublikované údaje naznačují při měření hodnot TK v období bdělosti a spánku maximálně 10% chybu.

Byly zveřejněny normativní údaje pro ABPM podle hodnot skupiny 1 141 dětí ze střední Evropy [52]. Nedávno provedená studie se stejnou skupinou uvedla hodnoty 90. a 95. percentilu denního a nočního TK změřeného pomocí ABPM, stratifikovaného podle pohlaví a tělesné výšky [53,54]. K zachycení negaussovské distribuce údajů původní skupiny byla použita analýza metodou průměrných hodnot

nejmenších čtverců (least mean square, LMS). My sami upřednostňujeme údaje analýzy metodou LMS. Kritéria pro definici hypertenze u dětí se u hodnot TK naměřených v ordinaci a pomocí ABPM liší. Malá studie s normotonickými dětmi [55] naznačila vyšší hodnoty denního TK naměřeného pomocí ABPM za 24 hodin v porovnání s klinickými hodnotami TK. Údaje u dětí s hypertenzí však nejsou jednotné [51,56–59].

Přístroje pro ABPM umožňují i vyšetření STK a DTK, vyjádřené jako průměrné hodnoty za 24 hodin, během dne a během noci. Při ABPM může být vyhodnocena i zátěž TK a „stav nočního poklesu“.

Zátěž TK při ABPM během 24 hodin vyjadřuje procento měření nad 95. percentilem, neposkytuje však informace o amplitudě a trvání hodnoty TK nad 95. percentilem. U dospělých je zátěž TK přesnějším ukazatelem pro předpovídání poškození cílových orgánů než průměrný TK [60,61]. Na základě novější práce Lurbeové a spol. [62] se za normální považuje zátěž TK nižší než 25%, přičemž zátěž vyšší než 50% je více spojena s poškozením cílových orgánů. Koshy a spol. [63] se pro stanovení diagnózy hypertenze pomocí ABPM pokusili stanovit shodu mezi hodnotou průměrného TK vyšší než 95. percentil a hodnotou zátěže TK vyšší než 30%. Jejich údaje a výsledky dalších autorů naznačují, že hodnoty průměrného TK nad 95. percentilem více korelují se zátěží TK větší než 50% [64–66].

Fyziologický „noční pokles“ TK (nocturnal dipping) a „raní vzestup“ (morning surge) TK po probuzení byl u dospělých popsán již mnohokrát. Nepřítomnost nočního poklesu TK u dospělých je spojena s kardiovaskulární a cerebrovaskulární morbiditou a mortalitou [67–69]. Tento vztah zatím nebyl u dětí popsán. U některých skupin dětských pacientů s různými onemocněními ledvin a po transplantaci ledvin však byl jev nepřítomnosti nočního poklesu TK pozorován [70–73]. U neléčených dětských pacientů se sekundární hypertenzí byl zjištěn rozvoj noční hypertenze bez nočního poklesu TK, zatímco u pacientů s primární hypertenzí byl noční pokles zachován [74]. Jev „raního vzestupu“ nebyl u dětí – na rozdíl od dospělých – popsán [75,76].

Hodnoty TK naměřené pomocí ABPM jsou často interpretovány ve spojení s klinickým TK. Kromě diagnózy skutečné normotenze nebo skutečné hypertenze se proto můžeme setkat s dvěma dalšími diagnostickými kategoriemi. „Syndrom (popř. hypertenze) bílého pláště“ (white coat hypertension, WCH) je definován jako vysoký klinický TK při fyziologických hodnotách naměřených pomocí ABPM během dne. Jako první popsali tento jev u dětí Hornsby a spol. [77] v roce 1991, kdy si všimli, že 44% pacientů se zvýšeným klinickým TK má podle ABPM normální TK. Od té doby bylo toto pozorování popsáno již v několika dalších studiích [78–81] s různou prevalencí podle vyšetřované populace a diagnostických kritérií. Důkaz, že WCH je potenciálně prehypertenzní stav, přinesla retrospektivní studie Kaveye a spol. [82**] se 119 pacienty ve věku 6–18 let. Na rozdíl od předchozí studie [83] zjistili ve skupině je-

dinců převážně s nadváhou, docházejících do zdravotnického zařízení terciární péče, výskyt WCH ve věku 52%. Zvýšený TK při námaze a zvýšený index hmoty levé komory (left ventricle mass index, LVMI) byl přítomen u 11% pacientů s WCH. Maskovaná hypertenze je definována jako normální klinický TK, ale hodnoty buď denního STK, nebo denního DTK naměřené pomocí ABPM jsou ≥ 95 . percentil pro odpovídající pohlaví a výšku [52]. Výsledky první skupiny dětských pacientů publikovali Matsuoka a Awazu v roce 2004 [84], kteří ve skupině normotonických pacientů ve věku 6–25 let zjistili prevalenci ve věku 11%. Chlapci byli postiženi častěji než dívky (19% oproti 5%). Podobné hodnoty prevalence byly uvedeny u skupiny řeckých pacientů odeslaných k lékaři kvůli zvýšenému TK [83]. Lurbeová a spol. [81] sledovali velkou skupinu 592 bělošských dětí ve věku 6–18 let při běžných zdravotních prohlídkách. U 45 dětí (7,6%) byla zjištěna maskovaná hypertenze. Dlouhodobě bylo sledováno 34 těchto pacientů. Po 12 měsících mělo při použití ABPM normální TK téměř 50% pacientů, 13 jich mělo perzistentní maskovanou hypertenzi a u tří byla zjištěna trvalá hypertenze. Při výchozím vyšetření a při dalším sledování měli pacienti s maskovanou hypertenzí vyšší ambulatorně zjištěnou srdeční frekvenci za 24 hodin a existovala také vyšší pravděpodobnost, že i jejich rodiče mají hypertenzi. U malého procenta pacientů s WCH nebo s maskovanou hypertenzí může jejich onemocnění progredovat až do trvalé hypertenze. U pacientů s WCH a s maskovanou hypertenzí by měl lékař při vyšetření pátrat po přidružených onemocněních a poškození cílových orgánů. V případě negativního výsledku se doporučuje další sledování, měření klinického TK, opakování ABPM a změna životosprávy jako u jedinců s prehypertenzí [1].

Vyšetřování přidružených onemocnění a poškození cílových orgánů

Součástí vyšetření dítěte s hypertenzí musí být zjišťování souběžných onemocnění, jako jsou obezita, rodinná anamnéza hypertenze nebo kardiovaskulárního onemocnění (KVO), familiární hypercholesterolemie a diabetes mellitus. Při vyšetření je nutno stanovit lipidový profil, glykémii nalačno a glykovaný hemoglobin HbA1c [1]. Přítomnost souběžných onemocnění by měla vést k urychlenému zahájení léčby úpravou stravy a životosprávy, v případě potřeby i farmakoterapie.

V posledních několika letech se velká pozornost věnovala stanovení poškození cílových orgánů. V nepřítomnosti cévní mozkové příhody či ischemické choroby srdeční, s nimiž se setkáváme u dospělých, se u dětí vyšetřují náhradní markery. Mezi ně patří změny povodí periferních tepen, jako například zúžení cév sítnice, změny tuhosti tepen měřené metodou aplanační tonometrie a ztlustění intimy–médie v oblasti karotid (carotid intima-media thickening, cIMT) měřené stejnou metodou, které jsou ukazatelem postižení

velkých cév, a přítomnost hypertrofie levé komory (HLK), která je markerem srdečního onemocnění. Kromě vyšetření HLK mají ostatní vyšetřovací metody i nadále své místo pouze v oblasti výzkumu, i když přinášejí zajímavé poznatky o účincích časných stadií hypertenze.

Je známo, že dlouhodobá hypertenze je spojena se zúžením tepének sítnice [85,86]. Studie s dospělými jedinci [87–94] prokázaly těsnou korelaci mezi zúžením tepének sítnice na jedné straně a současnou hodnotou klinického TK a budoucím rozvojem hypertenze, KVO a cévní mozkové příhody na straně druhé. Byly zjištěny rozdíly mezi etnickými skupinami [95]. Nedávno provedená studie s dospělými jedinci [96*] pomocí genomové vazebné analýzy prokázala, že genetické faktory mají nezávisle na hypertenzi vliv na průměr cév sítnice. Cheung a spol. [97*] nedávno publikovali údaje o distribuci průměru cév sítnice u etnicky smíšené skupiny 768 zdravých dětí ve věku 7–9 let v Singapuru. Prokázali statisticky významné rozdíly v průměru cév sítnice u různých etnických skupin bez ohledu na gestační věk, porodní hmotnost a předčasný porod. V další analýze [98*] byla prokázána korelace mezi průměrem venul (ne však arteriol) sítnice a BMI. V jediné průřezové populační studii u dětí hodnotící vztah mezi TK a průměrem arteriol sítnice Mitchell a spol. [99**] prokázali, že i u malých dětí ve věku 6–8 let je každé zvýšení STK o 10 mm Hg spojeno se zúžením tepének sítnice o 1,43–2,08 μm . Dlouhodobé změny a skutečný vztah k hypertenzi a úpravě vysokého TK mohou prokázat další studie.

V několika studiích byla pozorována těsná pozitivní korelace mezi zvyšujícím se BMI a cIMT u dětí s normálním TK [100–103]. V největší průřezové studii 247 zdravých dospívajících osob navrhli Jourdan a spol. [103] normativní hodnoty pro cIMT, ztluštění intimy–médie stehenní tepny (femoral artery intima-media thickening, fIMT) a roztažitelnost velkých cév. Tito autoři prokázali, že hlavním prediktorem cIMT je pulsní tlak. Zvýšené hodnoty cIMT [83,104–106] a LVMI [104,107] byly pozorovány převážně u obézních dětí s esenciální hypertenzí. Lande a spol. [108] vyšetřili 28 dospívajících mužů shodného věku a BMI ve snaze zjistit vliv hypertenze na cIMT nezávisle na vlivu BMI. U hypertoniků zjistili oproti normotonickým pacientům zvýšené hodnoty cIMT, ale rozsah naměřených hodnot se u obou skupin překrýval. Hodnoty cIMT navíc korelovaly s výsledky ABPM, ne však s klinickým TK ani LVMI.

Další metodou stanovení tuhosti velkých cév je měření rychlosti šíření pulsní vlny a analýza pulsní vlny aplanační tonometrií. Toto téma je předmětem jiného přehledového článku.

Nejčastěji uváděným nepřímým ukazatelem hypertenzního poškození cílových orgánů je HLK prokazovaná pomocí dvourozměrné echokardiografie v kombinaci s M-módem. U dětí s normálním TK se hmota levé komory (left ventricular mass, LVM) zvyšuje s věkem a růstem, přičemž existují rozdíly podle pohlaví, etnické příslušnosti a velikosti těla [109–115]. Hodnota LVM se počítá pomocí rovnice podle Devereux [116] a LVMI se počítá jako

LVM/výška^{2,7} s cílem omezit na minimum vliv věku, pohlaví, etnické příslušnosti a změn velikosti těla v dětství [117–119]. Diagnóza HLK se stanovuje při hodnotě LVMI vyšší než 95. percentil při 38,6 g/m^{2,7} a diagnóza významné HLK při hodnotě LVMI vyšší než 99. percentil při 51 g/m^{2,7} – tato hodnota představuje u dospělých hypertoniků 4,1násobné riziko kardiovaskulární morbidity [117,119].

Obezita vykazuje těsnou negativní korelaci s LVM [112, 113,115,120]. Předpokládá se, že u dětí má centrální obezita výraznější nepříznivý vliv na LVM než u dětí s běžnou obezitou, v poslední době je však tato představa zpochybňována [121,122,123*].

U dětí s normálním TK i s hypertenzí korelují hodnoty STK s LVM [112,120, 124–126]. U dětí s hypertenzí a s abnormální geometrií levé komory byla zjištěna statisticky významně vyšší prevalence HLK a významná HLK [125–127].

Jako lepší prediktor HLK se oproti klinickému TK jeví ABPM [65]. Hodnoty TK zjištěné pomocí ABPM vysoce korelují s LVMI [65,106,128]. Litwin a spol. [106] publikovali studii typu „případ–kontrola“ se 72 dětmi s esenciální hypertenzí a s průměrnou hodnotou BMI 24,5. U 41,6% zjistili HLK a u 13,2% významnou HLK, u 38,8% abnormální hodnoty cIMT a u 17,5% abnormální hodnoty fIMT. Byla prokázána korelace mezi STK (měřeným ABPM po dobu 24 hodin) a pulsním tlakem na jedné straně a LVMI, cIMT a fIMT na straně druhé. Je třeba poznamenat, že záznamy echokardiografického vyšetření a výsledky vyšetření cév nebyly při hodnocení zaslepeny.

Závěr

Výskyt dětské hypertenze se zvyšuje, přičemž se ve velké míře jedná o důsledek zvyšující se prevalence nadváhy a obezity. Stále zřetelněji se rýsuje souvislost rozvoje hypertenze s vlivy působícími ještě na plod a následně v raném dětství a také s přívodem sodíku ve stravě. Diagnózu hypertenze u dětí je nutné stanovit po důkladném změření TK se zřetelem na publikované normativní hodnoty pro daný věk a velikost těla. Metoda ABPM nabízí řadu výhod v diagnostice a monitorování hypertenze u dětí a adolescentů, odhaluje abnormality v průběhu hodnot TK, které klinické měření TK nezjistí, a hodnota TK naměřená pomocí ABPM těsněji koreluje s ukazateli poškození cílových orgánů. Vyšetření těchto změn i nadále zůstává zejména úkolem echokardiografie. Nové metody vyšetřování cévních lézí slibují větší přesnost při zjišťování systémových účinků hypertenze.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555–576.

2. Sorof JM, Lai D, Turner J, *et al.* Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics* 2004;113:475–482.
3. Paradis G, Lambert M, O'Loughlin J, *et al.* Blood pressure and adiposity in children and adolescents. *Circulation* 2004;110:1832–1838.
4. Genovesi S, Giussani M, Pieruzzi F, *et al.* Results of blood pressure screening in a population of school-aged children in the province of Milan: role of overweight. *J Hypertens* 2005;23:493–497.
5. Chiolerio A, Madeleine G, Gabriel A, *et al.* Prevalence of elevated blood pressure and association with overweight in children of a rapidly developing country. *J Hum Hypertens* 2007;21:120–127.
- Průřezová populační studie hodnotící vztah mezi TK a BMI. Autoři zjistili, že u 20% dětí s hypertenzí byla za zvýšení TK odpovědná samotná nadváha.
6. Dasgupta K, O'Loughlin J, Chen S, *et al.* Emergence of sex differences in prevalence of high systolic blood pressure: analysis of a longitudinal adolescent cohort. *Circulation* 2006;114:2663–2670.
- Longitudinální studie z Kanady, která prokázala, že u chlapců existuje postupně s přechodem z časné do pozdní adolescence větší pravděpodobnost vzniku vysokého STK. U děvčát se riziko vzniku vysokého TK nezměnilo. K riziku přispívaly nadváha a sedavý způsob života.
7. Profant J, Dimsdale JE. Race and diurnal blood pressure patterns: a review and meta-analysis. *Hypertension* 1999;33:1099–1104.
8. Wang X, Poole JC, Treiber FA, *et al.* Ethnic and gender differences in ambulatory blood pressure trajectories: results from a 15-year longitudinal study in youth and young adults. *Circulation* 2006;114:2780–2787.
- V longitudinální studii bylo pomocí 24hodinového ABPM po dobu více než 15 let sledováno 312 Afroameričanů a 351 Američanů evropského původu ve věku 7–16 let při vstupu do studie. U Afroameričanů zjistili autoři statisticky významně vyšší noční TK a menší noční fyziologický pokles TK oproti Američanům evropského původu; tento menší pokles se s věkem zhoršoval.
9. Falkner B, Gidding SS, Ramirez-Garnica G, *et al.* The relationship of body mass index and blood pressure in primary care pediatric patients. *J Pediatr* 2006;148:195–200.
- Klinické údaje z ordinací dětské primární péče v USA, které potvrzují vysokou prevalenci dětské nadváhy a vysokého TK.
10. Lobstein T, Baur L, Uauy R, International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004;5 (Suppl 1):S4–S104.
11. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999;103:1175–1182.
12. Lurbe E, Invitti C, Torro I, *et al.* The impact of the degree of obesity on the discrepancies between office and ambulatory blood pressure values in youth. *J Hypertens* 2006;24:1557–1564.
- Obézní adolescenti vykazují při měření pomocí ABPM vyšší hodnoty TK, ale i vyšší variabilitu TK.
13. Mamun AA, Lawlor DA, O'Callaghan MJ, *et al.* Effect of body mass index changes between ages 5 and 14 on blood pressure at age 14: findings from a birth cohort study. *Hypertension* 2005;45:1083–1087.
14. Brion MA, Ness AR, Smith GD, Leary SD. Association between body composition and blood pressure in a contemporary cohort of 9-year-old children. *J Hum Hypertens* 2007;21:283–290.
- Populační studie sledující u skupiny prepubertálních dětí z Velké Británie vztah mezi složením tělesné hmoty a TK. Míra korelace mezi TK na jedné straně a BMI, netukovou tkání a celkovým množstvím tuku na straně druhé byla srovnatelná.
15. Lauer RM, Clark WR. Childhood risk factors for high adult blood pressure: the Muscatine Study. *Pediatrics* 1989;84:633–641.
16. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, *et al.* Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *NEJM* 1998;338:1650–1656.
17. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, *et al.* Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2001;108:712–718.
18. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Changes in metabolic syndrome variables since childhood in prehypertensive and hypertensive subjects: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2006;48:33–39.
- Retrospektivní longitudinální studie s komunitní kohortou, nabízející pohled na přirozené předchodby hypertenze.
19. Sinaiko A, Donahue RP, Jacobs DR, Prineas RJ. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults: the Minneapolis Children's Blood Pressure Study. *Circulation* 1999;99:1471–1476.
20. Beckett LA, Rosner B, Roche AF, Guo S. Serial changes in blood pressure from adolescence into adulthood. *Am J Epidemiol* 1992;135:1166–1177.
21. Barker DJP, Osmond C, Winter PD, *et al.* Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;2:577–580.
22. Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet* 2002;60:659–665.
23. Shankaran S, Das A, Bauer CR, *et al.* Fetal origin of childhood disease: intrauterine growth restriction in term infants and risk for hypertension at 6 years of age. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:977–981.
24. Lurbe E, Garcia-Vicent C, Torro I, *et al.* First-year blood pressure increase steepest in low birthweight newborns. *J Hypertension* 2007;25:81–86.
- Studie se 149 novorozenci rozdělenými do čtyř skupin podle porodní hmotnosti. Nejmenší novorozenci (<2 500 g při porodu) vykazovali během prvního měsíce života největší vzestup TK.
25. Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, *et al.* Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation* 2005;112:3430–3436.
26. Johnson RJ, Feig DI, Karg DH, Herrera-Acosta J. Resurrection of uric acid as a causal risk factor for essential hypertension. *Hypertension* 2005;45: 18–20.
27. Franco MCP, Christofalo DMJ, Sawaya AL, *et al.* Effects of low birth weight in 8- to 13-year-old children: implications in endothelial function and uric acid levels. *Hypertension* 2006;48:45–50.
- U 78 dětí ve věku 8–13 let byly pomocí ultrazvuku s vysokou rozlišovací schopností vyšetřeny funkce cév, stanoven TK a plazmatická koncentrace kyseliny močové. U všech dětí byla porodní hmotnost nepřímo spojena s hodnotou STK a koncentrací kyseliny močové; byla zjištěna přímá korelace mezi koncentrací kyseliny močové a hodnotou STK.
28. He FJ, MacGregor GA. Importance of salt in determining blood pressure in children: meta-analysis of controlled trials. *Hypertension* 2006;48: 861–869.
29. Varda NM, Gregorič A. A diagnostic approach to the child with hypertension. *Pediatr Nephrol* 2005;20:499–506.
30. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC7 report. *JAMA* 2003;289:2560–2572.
31. O'Brien E. Demise of the mercury sphygmomanometer and the dawn of a new era in blood pressure measurement. *Blood Press Monitor* 2003; 8:19–21.
32. Park MK, Menard SW, Yuan C. Comparison of auscultatory and oscillometric blood pressures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:50–53.
33. Gillman MW, Cook NR. Blood pressure measurement in childhood epidemiological studies. *Circulation* 1995;92:1049–1057.
34. Jackson LV, Thalange NKS, Cole TJ. Blood pressure centiles for Great Britain. *Arch Dis Child* 2007;92:298–303.
- Celostátní (britské) normativní centily TK, které jsou specifické pro pohlaví a věk. Výsledky jsou založeny na populačním průzkumu mezi 23 000 dětmi z Velké Británie. TK byl měřen oscilometrickým přístrojem Dinamap® 8100.
35. Tholl U, Forstner K, Anlauf M. Measuring blood pressure: pitfalls and recommendations. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:766–770.
36. O'Brien E. Replacing the mercury sphygmomanometer. *BMJ* 2000;320: 815–816.
37. Langford NJ, Ferner RE. Toxicity of mercury. *J Hum Hypertens* 1999;13: 651–656.
38. Canzanello VJ, Jensen PL, Schwartz GL. Are aneroid sphygmomanometers accurate in hospital and clinic settings. *Arch Intern Med* 2001;161: 729–731.
39. Varda NM, Gregorič A. Twenty four hour ambulatory blood pressure monitoring in infants and toddlers. *Pediatr Nephrol* 2005;20:798–802.
40. Lurbe E, Cremades B, Concepcion R, *et al.* Factors related to quality of ambulatory monitoring in a pediatric population. *Am J Hypertens* 1999;12: 929–933.
41. Bald M, Kubel S, Rascher W. Validity and reliability of 24h blood pressure monitoring in children and adolescents using a portable, oscillometric device. *J Hum Hypertens* 1994;8:53–63.
42. Sinha MD, Jellett J, Booth CJ, *et al.* Ambulatory blood pressure (ABP) recording in children: less frequent measurements with diary card specificity improves patient tolerability and provides comparable data. *J Am Soc Nephrol* 2006;F-PO419.
43. Musso NR, Vergassola C, Barone C, Lotti G. Ambulatory blood pressure monitoring: how reproducible is it? *Am J Hypertens* 1997;10:936–939.
44. Manning K, Rushton L, Donnelly R, Millar-Craig MW. Variability of diurnal changes in ambulatory blood pressure and nocturnal dipping status in untreated hypertensive and normotensive subjects. *Am J Hypertens* 2000;13: 1035–1038.
45. Wendelin-Saarenhovi M, Isoaho R, Hartiala J, Hietanen E. Long-term reproducibility of ambulatory blood pressure in unselected elderly subjects. *Clin Physiol* 2001;21:316–322.
46. Mansoor GA, McCabe EJ, White WB. Long-term reproducibility of ambulatory blood pressure. *J Hypertens* 1994;12:703–708;21.
47. Lurbe E, Aguilar F, Gomez A, *et al.* Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Hypertens* 1993;11 (Suppl 5):S288–S289.
48. Lurbe E, Thijs L, Redon J, *et al.* Diurnal blood pressure curve in children and adolescents. *J Hypertens* 1996;14:41–46.
49. Stergiou GS, Alamara CV, Salgami EV, *et al.* Reproducibility of home and ambulatory blood pressure in children and adolescents. *Blood Press Monit* 2005;10:143–147.
50. Barnes VA, Johnson MH, Dekkers C, Treiber FA. Reproducibility of ambulatory blood pressure in African Americans. *Ethn Dis* 2002;12:S3101–S3106.
51. Krmar RT, Berg UB. Long-term reproducibility of routine ambulatory blood pressure monitoring in stable pediatric renal transplant recipients. *Am J Hypertens* 2005;18:1408–1414.
52. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, *et al.* Oscillometric twenty four hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents. *J Pediatr* 1997;130:178–184.
53. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med* 1992;11:1305–1319.
54. Wuhl E, Witte K, Soergel M, *et al.* German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2002;20:1995–2007.
55. Lurbe E, Redon J, Liao Y, *et al.* Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive children. *J Hypertens* 1994;12:1417–1423.
56. Koch VH, Colli A, Saito MI, *et al.* Comparison between casual blood pressure and ambulatory blood pressure monitoring parameters in healthy and hypertensive adolescents. *Blood Press Monit* 2000;5:281–289.
57. Sorof JM, Portman RJ. White coat hypertension in children with elevated casual blood pressure. *J Pediatr* 2000;137:493–497.
58. Stergiou GS, Alamara CV, Kalkana CB, *et al.* Out-of-office blood pressure in children and adolescents: disparate findings by using home or ambulatory monitoring. *Am J Hypertens* 2004;17:869–875.
59. Kennedy SE, Mackie FE, Craig E, Kainer G. The choice of threshold limits for pediatric ambulatory blood pressure monitoring influences clinical decisions. *Blood Press Monitor* 2006;11:119–123.
60. Mule G, Nardi E, Andronico G, *et al.* Relationships between 24-h blood pressure load and target organ damage in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Blood Press Monitor* 2001;6:15–23.
61. White WB, Dey HM, Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am Heart J* 1989;118:782–795.
62. Lurbe E, Sorof JM, Daniels SR. Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Pediatr* 2004;144:7–16.
63. Koshy S, MacArther C, Luthra S, *et al.* Ambulatory blood pressure monitoring: mean blood pressure and blood pressure load. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1484–1486.
64. Khan IA, Gajaria M, Stephens D, Balfe JW. Ambulatory blood pressure monitoring in children: a large center's experience. *Pediatr Nephrol* 2000;14:802–805.
65. Sorof JM, Cardwell G, Franco K, Portman RJ. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children. *Hypertension* 2002;39:903–908.

66. Flynn JT. Differentiation between primary and secondary hypertension in children using ambulatory blood pressure monitoring. *Pediatrics* 2002;110: 89–93.
67. Dolan E, Stanton A, Thijs L, *et al.* Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin Outcome Study. *Hypertension* 2005;46:156–161.
68. Ohkubo T, Hozawa A, Nagai K, *et al.* Prediction of stroke by mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Ohasama Study. *J Hypertens* 2000;18:847–854.
69. Clement DL, De Buyzere M, De Bacquer DA, *et al.*, Office versus Ambulatory Blood Pressure (OvA) Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:207–215.
70. Mitsnefes MM, Kimball TR, Daniels SR. Office and ambulatory blood pressure elevation in children with chronic renal disease. *Pediatr Nephrol* 2003;18:145–149.
71. Patzer L, Seeman T, Luck C, *et al.* Day and night blood pressure elevation in children with higher degrees of renal scarring. *J Pediatr* 2003;142: 117–122.
72. Bald M, Lettgen A, Wingen M, Bonzel KE. 24 h blood pressure monitoring in children and adolescents after recovery from hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol* 1996;46:50–53.
73. Sinha MD, Walsh G, Rigby E, *et al.* Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in paediatric renal transplant (TX) and chronic renal failure (CRF) patients: a prospective study of its clinical role. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:C35.
74. Seeman TS, Palyzová D, Dusek J, Janda J. Reduced nocturnal blood pressure dip and sustained nighttime hypertension are specific markers of secondary hypertension. *J Pediatr* 2005;147:366–371.
75. Kuwajima I, Mitani K, Miyao M, *et al.* Cardiac implications of the morning surge in blood pressure in elderly hypertensive patients: relation to arising time. *Am J Hypertens* 1995;8:29–33.
76. White WB. Cardiovascular risk and therapeutic intervention for the early morning surge in blood pressure and heart rate. *Blood Press Monitor* 2001;6:63–72.
77. Hornsby JL, Mongan PF, Taylor AT, Treiber FA. "White coat" hypertension in children. *J Fam Pract* 1991;33:617–623.
78. Soroj JM, Portman RJ. White coat hypertension in children with elevated casual blood pressure. *J Pediatr* 2000;137:493–497.
79. Soroj JM, Poffenbarger T, Franco K, Portman R. Evaluation of white coat hypertension in children: importance of the definitions of normal ambulatory blood pressure and the severity of casual hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:855–860.
80. Matsuoka S, Kawamura K, Honda M, Awazu M. White coat effect and white coat hypertension in pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 2002;17: 950–953.
81. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, *et al.* Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005;45:493–498.
82. Kavey RW, Kveselis DA, Atallah N, Smith FC. White coat hypertension in childhood: evidence for end-organ effect. *J Pediatr* 2007;150:491–497.
- Retrospektivní studie, která u významné části pacientů s WCH prokázala zvýšený TK při nánaze nebo vyšší hodnotu indexu hmoty levé komory a podporuje předpoklad, že WCH je prehypertenzní stav.
83. Stabouli S, Kotsis V, Toumanidis S, *et al.* White-coat and masked hypertension in children: association with target-organ damage. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1151–1155.
84. Matsuoka S, Awazu M. Masked hypertension in children and young adults. *Pediatr Nephrol* 2004;19:651–654.
85. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004;351: 2310–2317.
86. Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P. Structural autoregulation of terminal vascular beds: vascular adaptation and development of hypertension. *Hypertension* 1999;33:153–161.
87. Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, *et al.* Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 1999;150:263–270.
88. Ikram MK, Witteman JC, Vingerling JR, *et al.* Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Rotterdam Study. *Hypertension* 2006;47:189–194.
89. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, *et al.* Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Ann Intern Med* 2004;140:248–255.
90. Smith W, Wang JJ, Wong TY, *et al.* Retinal arteriolar narrowing is associated with 5-year incident severe hypertension: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension* 2004;44:442–447.
91. Wong TY, Shankar A, Klein R, *et al.* Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *BMJ* 2004;329:79.
92. Wong TY, Klein R, Couper DJ, *et al.* Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001;358:1134–1140.
93. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, *et al.* Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002;287:1153–1159.
94. Witt N, Wong TY, Hughes AD, *et al.* Abnormalities of retinal microvascular structure and risk of mortality from ischemic heart disease and stroke. *Hypertension* 2006;47:975–981.
95. Wong TY, Islam FMA, Klein R, *et al.* Retinal vascular calibre, cardiovascular risk factors, and inflammation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2341–2350.
96. Xing C, Klein BEK, Klein R, *et al.* Genome-wide linkage study of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study. *Hypertension* 2006;47: 797–802.
- Pomocí genomové analýzy bylo prokázáno, že genetické faktory ovlivňují průměr cév sítnice bez ohledu na přítomnost hypertenze.
97. Cheung N, Islam FMA, Saw SM, *et al.* Distribution and associations of retinal vascular calibre with ethnicity, gender, and birth parameters in young children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:1018–1024.
- U skupiny dětí ze Singapuru bylo prokázáno, že existují statisticky významné etnické rozdíly v průměru cév sítnice (arterioli i venuli), které lze zjistit dokonce u malých dětí.
98. Cheung N, Saw SM, Islam FMA, *et al.* BMI and retinal vascular calibre in children. *Obesity* 2007;15:209–215.
- Komunitní průřezová studie, která zkoumá souvislost BMI a hmotnosti s průměrem cév sítnice. Průměr venul sítnice na rozdíl od arterioli těsně koreluje s BMI a hmotností.
99. Mitchell P, Cheung N, de Haseth K, *et al.* Blood pressure and retinal arteriolar narrowing in children. *Hypertension* 2007;49:1156–1162.
- V populační průřezové studii ze Singapur a Sydney bylo pozorováno, že vyšší hodnoty TK jsou spojeny s detekovatelným zúžením tepének sítnice.
100. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, *et al.* Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care* 2004;27: 2506–2508.
101. Woo KS, Chook P, Yu CW, *et al.* Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int J Obes* 2004;28:852–857.
102. Reinehr T, Kiess W, de Sousa G, *et al.* Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metab Clin Exp* 2006;55:113–118.
103. Jourdan C, Wuehl E, Litwin M, *et al.* Normative values of intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens* 2005;23:1707–1715.
104. Soroj J, Alexandrov AV, Garami Z, *et al.* Carotid ultrasonography for detection of vascular abnormalities in hypertensive children. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1020–1024.
105. Litwin M, Trelewicz J, Wawer ZT, *et al.* Intima-media thickness and arterial elasticity in hypertensive children: controlled study. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:767–774.
106. Litwin M, Niemirska A, Śladowska J, *et al.* Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. *Pediatr Nephrol* 2006;21:811–819.
107. Soroj JM, Alexandrov AV, Cardwell NG, Portman RJ. Carotid intima-media thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics* 2003;111:61–66.
108. Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: a matched controlled study. *Hypertension* 2006;48:40–44.
109. Burke GL, Ardila RA, Culpepper WS, *et al.* Blood pressure and echocardiographic measures in children: the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1987;75:106–114.
110. Urbina EM, Gidding SS, Bao W, *et al.* Effect of body size, ponderosity and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1995;91:2400–2406.
111. Daniels SR, Meyer RA, Liang YC, Bove KE. Echocardiographically determined left ventricular mass index in normal children, adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:703–708.
112. Malcolm DD, Burns TL, Mahoney LT, Lauer RM. Factors affecting left ventricular mass in childhood: the Muscatine Study. *Pediatrics* 1993;92: 703–709.
113. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, *et al.* Effect of lean body mass, fat mass, blood pressure, and sexual maturation on left ventricular mass in children and adolescents: statistical, biological and clinical significance. *Circulation* 1995;92:3249–3254.
114. Harshfield GA, Koelsch DW, Pülliam DA, *et al.* Racial differences in the age-related increase in left ventricular mass in youths. *Hypertension* 1994; 24:747–751.
115. Hanevold C, Waller J, Daniels S, *et al.* The effects of obesity, gender, and ethnic group on left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive children: a collaborative study of the International Pediatric Hypertension Association. *Pediatrics* 2004;113:328–333.
116. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, *et al.* Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450–458.
117. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, *et al.* Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1251–1260.
118. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, *et al.* Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1995;76:699–701.
119. de Simone FG, Devereux RB, Daniels SR, *et al.* Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1056–1062.
120. Janz KF, Burns TL, Mahoney LT. Predictors of left ventricular mass and resting blood pressure in children: the Muscatine Study. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:818–825.
121. Mensah GA, Treiber FA, Kapuku GK, *et al.* Patterns of body fat deposition in youth and their relation to left ventricular markers of adverse cardiovascular prognosis. *Am J Cardiol* 1999;84:583–588.
122. Daniels SR, Morrison JA, Sprecher DL, *et al.* Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Circulation* 1999;99:541–545.
123. Eisenmann JC, Malina RM, Tremblay A, Bouchard C. Adiposity and cardiac dimensions among 9- to 18-year-old youth: the Quebec Family Study. *J Hum Hypertens* 2007;21:114–119.
- BMI dobře koreluje se strukturou levé komory. Tato korelace se u neobéznicích zdravých adolescentů mění s věkem a pohlavím.
124. Goble MM, Mosteller M, Moskowitz WB, Schieken RM. Sex differences in the determinants of left ventricular mass in childhood: the Medical College of Virginia Twin Study. *Circulation* 1992;85:1661–1665.
125. Daniels SR, Meyer RA, Loggie JMH. Determinants of cardiac involvement in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation* 1990; 82:1243–1248.
126. Culpepper WS. Cardiac anatomy and function in juvenile hypertension: current understanding and future concerns. *Am J Med* 1983;75:57–61.
127. Daniels SR, Loggie JM, Khoury P, Kimball TR. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation* 1998;97:1907–1911.
128. Belsha CW, Wells TG, McNiece KL, *et al.* Influence of diurnal blood pressure variations on target organ abnormalities in adolescents with mild essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:410–417.

3. strana obálky

VAKÁT



TARKA

(verapamil SR/trandolapril)

Všechno, co potřebujete ...

- ★ **potencovaná antihypertenzivní účinnost zaručující dlouhodobou kontrolu TK²**
- ★ **účinnost potvrzená u širokého spektra hypertoniků^{3,4}**
- ★ **fixní dvojkombinace s pohodlným dávkováním 1x denně⁵**
- ★ **potvrzená renoprotektivita⁶ a kardioprotektivita⁴**

... a navíc

- ★ **prokázaná metabolická neutralita¹**

Superiorita kombinace verapamil SR/trandolapril vs losartan/HCTZ u hypertoniků s porušenou glukózovou tolerancí

JE POTVRZENÁ¹

Tarka 180/2 mg tbl.¹, Tarka 240/4 mg tbl.¹
Verapamil hydrochlorid, trandolapril

Zkrácená informace o přípravku

Složení: verapamil hydrochloridum 180 mg, event. 240 mg a trandolaprilum 2 mg, event. 4 mg v jedné tabletě s řízným uvolňováním.
Indikace: léčba esenciální hypertenze u pacientů, u kterých je vhodná kombinovaná terapie. **Dávkování:** jedna tableta přípravku Tarka[®] 180/2 mg nebo 240/4 mg jednou denně. **Kontraindikace:** přecitlivělost na trandolapril, jiný ACE inhibitor či verapamil, výskyt angioneurotického edému, kardiogenní šok, čerstvý IM s komplikacemi, AV blok II a III stupně bez pacemakeru, SA blok, sick sinus syndrom, městnavé srdeční selhání, fibrilace/flutter síní s akciovými drahami, clearance kreatininu <10 ml/min, dialýza, jaterní cirhóza s ascitem, aortální nebo mitrální stenóza, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie, primární aldosteronismus, gravidita, laktace, dětský věk. **Zvláštní upozornění:** Opatrnost je třeba u pacientů s poruchou funkce ledvin. U pacientů se stimulovaným systémem renin-angiotensin-aldosteron je zvýšené riziko vzniku symptomatické hypotenze. U sekundární hypertenze z renálních příčin se podání přípravku nedoporučuje, stejně jako u pacientů s těžkou poruchou jater. **Interakce:** Přípravek Tarka[®] vykazuje řadu lékových interakcí, např. zvyšuje účinek jiných antihypertenziv, zvláště při podání diuretik. Kombinace s kalium šetřícími diuretiky se nedoporučuje. Tarka[®] může zvyšovat účinek anestetik a myorelaxancí, ald. **Nežádoucí účinky:** jsou totožné s těmi, které se vyskytují při samostatném užívání jednotlivých složek léku. Nejčastěji se vyskytují kašel, bolesti hlavy, zácpa, závratě a návaly. **Uchování:** při 15-25 °C. **Balení:** 28x 180/2 nebo 240/4 mg. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden, SRN. **Registrační čísla:** Tarka[®] 180/2 mg tbl.: 58/160/06-C, Tarka[®] 240/4 mg tbl.: 58/161/06-C. **Poslední revize textu:** 26.4.2006. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění a je vázán na lékařský předpis. Dříve, než přípravek předepíšete, seznáňte se, prosím, s úplnou informací o přípravku. Přípravek je pouze na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

1) Balkis G et al. Differences in Glucose Tolerance Between Fixed-Dose Antihypertensive Drug Combinations in People With Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29:2292-2297. 2) Karlberg BE et al. *Blood Press*. 2002; 9:140-145. 3) Schneider M et al. *J Hypertens*. 1996; 14:689-677. 4) The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST). *JAMA* 2002; 287:2895-2902. 5) Tarka SPC. 6) Ruggenenti P, Fassio A, Riva AP et al. for the BENEDICT Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes: the BENEDICT study results. *N Engl J Med* 2004; 351:944-951.

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park, Evropská 2590/33d, Praha 6
tel.: +420 267 292 111, fax: +420 267 292 100

www.abott.cz

Abbott
A Promise for Life



STAR