

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

ČESKÉ VYDÁNÍ

Vedoucí redaktor:

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

 Wolters Kluwer

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ

ČLEN
SKUPINY



Süddeutscher Verlag

Vychází za podpory
edukačního grantu

abbvie

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

ČESKÉ VYDÁNÍ

- 1 KCa3.1: nový faktor ovlivňující progresivní onemocnění ledvin**
Chunling Huang, Carol A. Pollock a Xin-Ming Chen
- 6 Tuhost tepen a chronické onemocnění ledvin:
poznatky ze studie Chronic Renal Insufficiency Cohort**
Raymond R. Townsend
- 13 Kde se nyní nacházíme v řešení stenózy renální tepny?
Význam studií ASTRAL a CORAL**
James Ritchie, Helen V. Alderson a Philip A. Kalra
- 20 Abstrakta**

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

abbvie

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

© 2015 Lippincott Williams & Wilkins

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

Impact factor: 4,235

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

Redakční rada: C. E. Alpers, University of Washington Medical Center, Seattle, USA; K. F. Badr, American University of Beirut, Bejrút, Libanon; B. J. Ballermann, University of Alberta, Edmonton, Kanada; D. G. Bichet, University of Montreal, Montreal, Kanada; T. M. Coffman, Duke University Medical Center, Durham, USA; M. Cooper, University of Melbourne, Melbourne, Austrálie; R. Correa-Rotter, National Medical Science and Nutrition Institute Salvador Zubirán, Mexico City, Mexiko; D. de Zeeuw, University Hospital, Groningen, Nizozemsko; J. Feehally, Leicester General Hospital, Leicester, Velká Británie; D. Ganten, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin, Německo; I. Ichikawa, Tokai University School of Medicine, Isehara, Japonsko; T. F. Lüscher, UniversitätsSpital, Curych, Švýcarsko; P. A. Marsden, University of Toronto, Toronto, Kanada; W. E. Mitch, Baylor College of Medicine, Houston, USA; C. E. Mogensen, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dánsko; E. G. Neilson, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, USA; H.-H. Parving, Steno Diabetes Center, Gentofte, Dánsko; G. Remuzzi, L'Istituto Mario Negri, Bergamo, Itálie; B. Rodríguez-Iturbe, University Hospital of Maracaibo, Maracaibo, Venezuela; P. M. Ronco, Hôpital Tenon, Paříž, Francie; S. H. Sacks, King's College London, Londýn, Velká Británie; K. Skorecki, Technion – Israel Institute of Technology, Haifa, Izrael; R. D. Toto, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, USA; L. A. Turka, University of Pennsylvania Medical Center, Filadelfie, USA; C. Wanner, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Německo; D. G. Warnock, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, USA

České vydání. Licence poskytnuta vydavatelstvem Lippincott Williams & Wilkins.

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

Vydavatel: MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., Třebohostická 9, 100 00 Praha 10

IČ: 26158299; tel.: 224 916 916; e-mail: lipovskak@tribune.cz, www.tribune.cz

Periodicita: dvakrát ročně

Datum vydání: únor 2015

Redakce: Mgr. Hana Kučerová

Grafická úprava a zlom: Radka Pojkarová

Vychází za podpory edukačního grantu společnosti AbbVie 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.

Pořizování kopií jakéhokoli článku nebo jeho části a jejich šíření v jakékoli formě bez předchozího souhlasu

nakladatelství Lippincott Williams & Wilkins a MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., je zakázáno.

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

MEDICAL TRIBUNE CZ neodpovídá za obsah reklamy.

© 2015 MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

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

Účel sdělení

Hlavní rizikové faktory, které vedou k chronickému onemocnění ledvin (CKD), jsou hypertenze a hyperglykémie. Zpomalení progresu CKD lze dosáhnout udržením krevního tlaku v doporučeném rozmezí, optimální kontrolou glykémie a užíváním přípravků blokujících renin-angiotensin-aldosteronový systém. Z těchto opatření však nemají prospěch všichni pacienti, a proto je zapotřebí zavést nové postupy, které by dokázaly patologické procesy související s CKD zastavit nebo zvrátit. V tomto přehledu bude probrán terapeutický potenciál ovlivnění KCa3.1 u CKD.

Nové poznatky

Blokáda KCa3.1 potencuje aktivaci renálních fibroblastů u diabetických myši inhibicí metabolické kaskády transformujícího růstového faktoru $\beta 1$ (transforming growth $\beta 1$)/Smad. Bylo také popsáno současné snížení aktivity jaderného faktoru κB v lidských buňkách proximálního tubulu u diabetiků. Konečné produkty pokročilé glykace indukují jak expresi proteinů, tak denzitu KCa3.1, který naopak zprostředkovává migraci a proliferaci buněk hladké svaloviny cév pomocí signálních cest závislých na Ca^{2+} .

Souhrn

Studie jasně prokázaly zásadní roli chronické hyperglykémie a hypertenze v rozvoji CKD. Přesto se u poměrně velkého množství pacientů vyvine selhání ledvin i přes přísnou kontrolu glykémie a dosažení doporučených hodnot krevního tlaku. Je tedy nutno identifikovat a potvrdit nové cíle, které by vedly k omezení rozvoje a progresu CKD. Nové práce ukazují, že genetická delece nebo farmakologická inhibice KCa3.1 významně snižují rozvoj diabetické nefropatie ve zvířecím modelu. K objasnění souvislosti blokády KCa3.1 a prevence a léčby rozvinuté diabetické nefropatie u lidí však bude zapotřebí dalších studií.

Klíčová slova

chronické onemocnění ledvin, diabetická nefropatie, KCa3.1, transformující růstový faktor β

ÚVOD

Chronické onemocnění ledvin (CKD) představuje zdravotní problém celosvětového rozsahu [1]. Progresivní charakter onemocnění, který vede k nutnosti zavedení náhrady funkce ledvin a ke zvýšení rizika předčasné smrti v důsledku souvisejícího kardiovaskulárního onemocnění, má jak individuální, tak celospolečenský dopad. Nejlepším postupem klinické praxe je optimální léčba krevního tlaku, kontrola glykémie a redukce albuminurie. Bohužel tyto strategie pouze zpomalují progresi CKD do terminální fáze renálního selhání (end-stage kidney disease, ESKD) [2]. Je potřeba zavést nové terapeutické postupy, které by účinně bránily vzniku a rozvoji renální insuficience. Za terapeutický cíl u diabetické nefropatie a samozřejmě i u souvisejícího kardiovaskulárního onemocnění se stále více považuje KCa3.1 (známý též jako KCNN4) [3,4,5••]. Tento článek se zabývá rolí a mechanismy účinku KCa3.1 u progresivního diabetického CKD a možnostmi jeho využití jako potenciálního terapeutického cíle.

HYPERTENZE, DIABETES MELLITUS A CHRONICKÉ ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

Jak ve své srovnávací studii popsali Jha a spol., chronické onemocnění ledvin je definováno jako snížení

glomerulární filtrace, zvýšené vylučování albuminu nebo oboje [1]. Celosvětově se prevalence CKD odhaduje na 8–16 %. Chronické onemocnění ledvin progreduje do ESKD a vyžaduje náhradu funkce ledvin, tj. dialýzu nebo transplantaci ledviny [6]. Ztráta renální funkce je spojena s výrazně zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou, což představuje velkou ekonomickou zátěž pro celý zdravotní systém a ztrátu produktivity.

Je velmi dobře prokázáno, že diabetes mellitus a hypertenze jsou hlavní příčiny CKD ve všech rozvinutých a v mnoha rozvojových zemích [1]. Prevalence CKD a ESKD přisuzovaná hypertenzi stoupá po celém světě. Hypertenze je obecný faktor, který komplikuje všechny typy CKD

Kolling Institute of Medical Research, Sydney Medical School, University of Sydney, Royal North Shore Hospital, St Leonards, New South Wales, Austrálie

Adresa pro korespondenci: Professor Carol A. Pollock, Department of Medicine, University of Sydney, Professorial Suite, Level 7, Kolling Building, Royal North Shore Hospital, St Leonards, NSW 2065, Australia.

E-mail: carol.pollock@sydney.edu.au

KCa3.1: a new player in progressive kidney disease

Curr Opin Nephrol Hypertens 2015; 24:61–66

© 2014 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

a prakticky vždy je přítomna u diabetické nefropatie [7]. Přesné mechanismy hypertenzní nefropatie zůstávají stále neobjasněny. Byly popsány dva vzájemně se doplňující patogenní mechanismy týkající se cév [8]. Chronická hypertenze vede ke změnám systémového a renálního cévního systému, což má za následek ztrátu ledvinové autoregulace, zvýšení glomerulárního kapilárního tlaku a následně tubulární poškození způsobené hyperfiltrací [8]. Hyperfiltrace přispívá ke zvýšení glomerulární proteinurie, která indukuje uvolňování cytokinů a růstových faktorů mesangiálními buňkami a distálními tubulárními buňkami [8]. Hypertenze navíc způsobuje konstrikci cév, dysfunkci endotelu a následnou aktivaci intrarenálního systému renin-angiotensin-aldosteron (RAS), který zvyšuje uvolňování cytokinů a růstových faktorů, podporuje vznik zánětlivých buněk, zvýšenou tvorbu matrix a nakonec progresivní glomerulární a intersticiální fibrózu [8,9].

Diabetická nefropatie je devastující komplikací diabetu a nejčastější příčinou CKD. Přibližně 35–40 % všech nově diagnostikovaných pacientů na celém světě nakonec potřebuje dialýzu. Chronická hyperglykémie vede k trvalým metabolickým a hemodynamickým změnám, které regulují intracelulární signální cesty, transkripční faktory, cytokiny, chemokiny a růstové faktory, a následně končí poškozením renálních funkcí, rozvojem CKD a selháním ledvin [10[•],11[•],12].

KCa3.1

Draslíkové kanály aktivované vápníkem (KCa kanály) se rozdělují do tří skupin. KCa3.1 patří mezi kanály se střední elektrickou vodivostí a jsou obsazovány výhradně interními kalciovými ionty [13]. Ghanshani a spol. [14] situovali gen KCa3.1 pomocí *in-situ* hybridizační fluorescence na chromosom 19q13.2. Protein KCa3.1 obsahuje šest domnělých transmembránových domén, konzervovanou oblast pórů a leucinový zipový motiv poblíž konce C [13]. Primární funkcí kanálu KCa3.1 je modulovat vstup Ca^{2+} během buněčné aktivace a proliferace. KCa3.1 je exprimován tkáněmi celého těla zahrnujícími erytrocyty, destičky, lymfocyty T a B, mastocyty, monocyty/makrofágy, mikroglie, epiteliální tkáň, cévní endoteliální buňky, fibroblasty a buňky hladké svaloviny cév (vascular smooth muscle cells, VSMC) [5^{••},15–20]. V těchto buňkách KCa3.1 reguluje vstup Ca^{2+} a upravuje signalizaci Ca^{2+} . Bazální fibroblastový růstový faktor (FGF) indukuje signifikantní up-regulaci mRNA proteinu KCa3.1 a proteinů v myších renálních tubulointersticiálních fibroblastech, což vede k proliferaci buněk indukované signální kaskádou: aktivitou receptoru tyrosinkinázy a Ras-/Raf-/mitogenem-aktivované proteinkinázy (MEK) nebo extracelulárním signálem regulované kinázy (ERK) [21]. V poslední době jsme prokázali zvýšenou expresi mRNA a proteinu KCa3.1 a funkční aktivitu indukovanou jak transformujícím růstovým faktorem β (TGF β)1, tak vysokou koncentrací glukózy v kulturách buněk renálních proximálních tubulů a fibroblastů [3,4,22,23]. Silná up-regulace KCa3.1 byla pozorována u ledvin s pokročilou fibrózou, která byla navozena unilaterální obstrukcí ureteru u myší [21]. Silná up-regulace KCa3.1 byla dále zjištěna v renálních buňkách proximálního tubulu u pacientů s diabetem a u myších modelů diabetické nefropatie [3].

KLÍČOVÉ BODY

- Konečné stadium selhání ledvin je histologicky charakterizováno renální vaskulopatií a intersticiální fibrózou.
- Hypertenze a diabetes mellitus jsou hlavní příčiny CKD a ESKD.
- KCa3.1 je up-regulován v endoteliálních buňkách, ve VSMC, ve fibroblastech a v buňkách proximálních tubulů ledvin při vysokých koncentracích glukózy.
- Blokáda KCa3.1 tlumí rozvoj diabetické nefropatie.

KCa3.1 A HYPERTENZE

Hlavní buněčné typy zastoupené v cévní stěně jsou endoteliální buňky, VSMC a fibroblasty a dysfunkce každého z nich přispívá k rozvoji hypertenze. Jak již bylo uvedeno výše, hypertenze je charakterizována endoteliální dysfunkcí [24]. Endotel je multifunkční orgán, který má zásadní úlohu při kontrole napětí a struktury cévní stěny. Endoteliální buňky produkují široké spektrum faktorů, které regulují buněčnou adhezi, tromborezistenci, proliferaci buněk hladké svaloviny a ovlivňují zánět cévní stěny [25]. Endoteliální dysfunkce vede k poruše na endotelu závislé vazodilatace a je spojena s několika patofyziologickými procesy včetně aterosklerózy, hypertenze a diabetu [25]. Za těchto patologických okolností se endoteliální buňky stávají zdrojem endoteliálních kontrakčních faktorů, včetně endotelinu a angiotensinu II, prostanoidů odvozených od cyklooxygenázy a superoxidových aniontů [24]. Tyto faktory jsou zřejmě u pacientů s esenciální hypertenzí zodpovědné za poruchu vazodilatace závislé na endotelu. VSMC jako základní buňky cévní stěny jsou tak zapojeny do všech fyziologických funkcí i patologických změn odehrávajících se v cévní stěně. Mají klíčovou úlohu v regulaci krevního tlaku [26,27]. Bylo prokázáno, že tuhost jednotlivých VSMC vede ke snížení poddajnosti cév [28], naopak snížení tuhosti cévní stěny je považováno za možnou novou strategii při farmakoterapii hypertenze [28,29]. Jak bylo přezkoumáno v [30], je KCa3.1 hojně exprimován na endoteliálních buňkách zralých a zdravých cév. KCa3.1 je však rychle up-regulován, když buňky hladké svaloviny procházejí fenotypovou modulací. Bylo také prokázáno, že KCa3.1 hraje významnou roli při proliferaci endoteliálních buněk [31]. Za fyziologických podmínek udržuje KCa3.1 dilataci rezistenčních arteriol, a tím reguluje krevní tlak [32,33]. Význam endoteliálního hyperpolarizačního faktoru (endothelium-derived hyperpolarizing factor, EDHF) pro regulaci cévního tonu a krevního tlaku byl studován *in vivo* [34–36]. Ačkoli selektivní aktivace KCa3.1 vedla ke snížení krevního tlaku prostřednictvím aktivace systému EDHF s vazodilatačním účinkem a systému aktivace endotelu [37,38], farmakologická inhibice KCa3.1 nezvýšila krevní tlak u myší [39], ani u zdravých dobrovolníků a pacientů [40].

Je prokázáno, že růstové faktory up-regulují KCa3.1 hlavně prostřednictvím aktivace kaskády mitogenem aktivovaných proteinkináz (MAPK). Kriticky zhodnocena byla i signalizace KCa3.1 ve VSMC [5^{••},30]. Stručně řečeno, růstové faktory se vážou na své receptory, čímž spustí signální kaskádu, která prostřednictvím aktivace proteinu 1 a acetylací histonu a dále uvolněním supresoru REST (repressor

element 1-silencing transcription factor) up-reguluje kanály KCa3.1 [30]. Promotor genu *KCa3.1* obsahuje vazebné místo REST a vazba REST na promotor potlačuje transkripci KCa3.1 [41]. Fibrogenní chemokin bazálního FGF up-reguluje expresi KCa3.1 v myších renálních fibroblastech cestou MEK-dependentního mechanismu a selektivní blokáda KCa3.1 silně inhibuje proliferaci fibroblastů indukci vazby G(0)/G(1) [21]. Bazální fibroblastový růstový faktor také zvyšuje expresi KCa3.1 cestou ERK ve fibroblastech [18] i v endoteliálních buňkách umbilikální žíly u lidí [31], což vede ke zvýšené buněčné proliferaci. Up-regulace KCa3.1 je nezbytná pro dediferenciaci SMC, proliferaci a migraci, což přispívá k rozvoji aterosklerózy [30]. Nedávno bylo publikováno, že KCa3.1 hraje důležitou roli v proliferaci VSMC cestou kontroly signálních procesů závislých na Ca^{2+} [42] a že migrace indukovaná produkty pokročilé glykace (AGE) a proliferace krysích VSMC je spojena s up-regulací exprese a aktivity kanálu KCa3.1. Na regulaci exprese kanálu KCa3.1 ve VSMC se podílejí ERK1/2 P38-MAPK a fosfoinositid 3-kináza [43]. Protože klíčovým prvkem v progresi CKD je cévní patologie [44], může být specificky cílené ovlivnění KCa3.1 při hypertenzní nefropatii velmi přínosné.

KCa3.1 A DIABETICKÁ NEFROPATIE

Široce přijímaným názorem je, že ačkoli se na buněčné dysfunkci při diabetu podílí mnoho faktorů, pro rozvoj nefropatie jsou klíčové TGFβ1 indukovaný vysokou glykemií [45–49] a aktivací signalizace metabolické kaskády Smad (small mothers against decapentaplegic) nebo non-Smad [50]. Naše vlastní studie se zaměřily především na roli tubulárních buněk při rozvoji diabetické nefropatie [3,51]. Řadu jaderných receptorů, transkripčních faktorů a signálních kaskád, které nakonec modifikují produkci cytokinů a chemokinů, následně indukujících zánět, akumulaci extracelulární matrix (ECM) a přeměnu epitelu na mezenchym (EMT), přímo nebo nepřímo ovlivňuje vysoká koncentrace glukózy. Jak již bylo zmíněno výše, je KCa3.1 up-regulován při rozvoji fibrózy vyvolané obstrukcí ureteru. Progresi renální fibrózy zpomaluje selektivní blokáda KCa3.1 triarylmethanem-34 (TRAM34) nebo pokud dojde k jeho indukci u KCa3.1^{-/-} myši [21]. To potvrzuje, že KCa3.1 je zapojen do rozvoje renální fibrogenese, a naznačuje, že KCa3.1 může reprezentovat terapeutický cíl při léčbě renální fibrózy [21].

Nedávno jsme prokázali, že k up-regulaci KCa3.1 dochází jak v ledvinách myši s diabetickou nefropatií, tak i u pacientů s diabetickou nefropatií [3]. Studie *in vitro*, které využívaly kultury lidských buněk proximálního tubulu a techniky celobuněčných kultur, potvrzují, že TGFβ1 indukuje tok draslíku kanálem KCa3.1, který je inhibován TRAM34 [23]. Dále jsme na myším modelu diabetické nefropatie prokázali, že ke snížení renální fibrózy dojde při inhibici signální dráhy TGFβ1/Smad prostřednictvím selektivního KCa3.1 inhibitoru TRAM34 nebo jen jeho samotnou přítomností u KCa3.1^{-/-} myši [3]. Molekulárně mechanistické studie dále prokazují, že blokáda KCa3.1 oslabuje diabetickou intersticiální fibrogenesi prostřednictvím inhibice fosforylace Smad2/3 a ERK1/2, a proto dochází i k redukci aktivace fibroblastů [23]. Inhibice KCa3.1 potlačuje expresi monocytového chemotaktického proteinu-1 (MCP-1) indukovaného

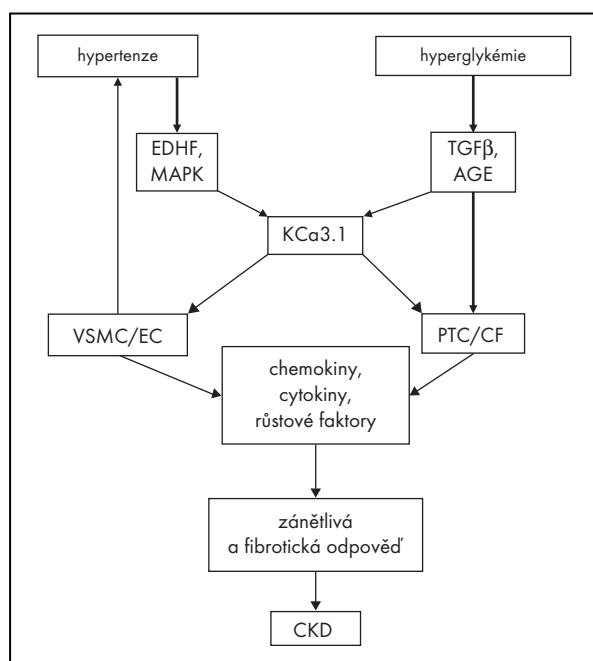
TGFβ1 v buňkách lidských proximálních tubulů inhibicí signálních drah Smad3, p38 a ERK1/2 [23]. Blokáda KCa3.1 inhibuje hyperglykemií indukovanou nadprodukcí prozánětlivého cytokinu CCL20 v lidských buňkách proximálního tubulu a v ledvinách diabetických myši inhibicí jaderného faktoru κB [23]. Všechny tyto výsledky podporují úvahy o tom, že KCa3.1 může být potenciálním terapeutickým cílem u diabetické nefropatie.

KLINICKÁ PERSPEKTIVA

Velké množství prací potvrzuje fakt, že up-regulace KCa3.1 v cévách přispívá k rozvoji cévní a další patologie [5•,30,52]. Na modelu diabetických myši jsme prokázali, že genový útlum nebo farmakologická blokáda KCa3.1, pokud je zahájena při vzniku diabetu, představuje významný ochranný faktor před následným rozvojem intersticiální fibrózy indukované diabetem [3]. Dále jsme prokázali, že tento mechanismus je zčásti důsledkem inhibice signalizace TGFβ1 [3,4,22]. Ačkoli je role blokády KCa3.1 v zastavení progresu nebo reverze funkčního poklesu a histologických abnormalit u diabetické nefropatie dobře prokázána, před přikročením ke klinickému zkoušení je třeba dalších studií. Aktuálně bylo publikováno, že blokátor KCa3.1, TRAM34, blokuje kalcifikaci VSMC. Tato skutečnost představuje racionální podklad pro zahájení další studie zabývající se inhibicí KCa3.1 TRAM34 nebo dalších inhibitorů podílejících se na rozvoji vaskulárních kalcifikací [53]. Jedna ze studií naznačila, že kanály KCa3.1 hrají důležitou roli v patogenezi chronické nefropatie alograftu, a proto představují atraktivní cíl pro prevenci arteriopatie [54]. Aktuální studie potvrzují, že farmakologická inhibice KCa3.1 nevede k významným nežádoucím účinkům u myši [39] ani u více než 500 dobrovolníků a pacientů, kteří užívali senicapoc až po dobu dvou let [40]. Nicméně role blokády KCa3.1 při rozvoji cévní patologie vyžaduje provedení ještě dalších dlouhodobých animálních studií a také klinických studií se zaměřením na nežádoucí účinky včetně kardiovaskulárních.

ZÁVĚR

Současná léčba CKD je zaměřena na léčbu tradičních renálních a kardiovaskulárních rizikových faktorů. Snižování glykémie, terapie hypertenze a blokáda RAS prokazatelně zpomalují, ale nepředcházejí progresi diabetické nefropatie. Studie z poslední doby prokazují, že KCa3.1 přispívá k řadě procesů buněčné aktivace při CKD, jako je rozvoj zánětu, fibróza a cévní remodelace. Blokáda KCa3.1 oslabuje patologickou odpověď fibroblastů, renálních tubulárních buněk, VSMC a endoteliálních buněk indukovanou cytokiny a hyperglykemií. Modulace KCa3.1 u hypertenzní a diabetické nefropatie je souhrnně popsána na obrázku 1. Chronická hypertenze vede k up-regulaci KCa3.1 prostřednictvím kaskády EDHF a MAPK, která zprostředkovává aktivaci, proliferaci a migraci vaskulárních buněk, včetně renálních endoteliálních buněk a VSMC. Aktivované renální endoteliální buňky a VSMC produkují velké množství cytokinů a chemokinů a atrahují zánětlivé buňky, což vyvolává chronické zánětlivé a fibrotické změny vedoucí ke vzniku renální fibrózy. U pacientů s diabetem vede chronická hyperglykémie k up-regulaci KCa3.1 prostřednictvím TGFβ,



OBRÁZEK 1. Schematický diagram zobrazující roli KCa3.1 při chronickém onemocnění ledvin. AGE – produkty pokročilé glykace; CF – kortikální fibroblast; CKD – chronické onemocnění ledvin; EC – endoteliální buňka; EDHF – od endotelu odvozený hyperpolarizační faktor; MAPK – mitogenem aktivovaná proteinkináza; PTC – proximální tubulární buňka; TGFβ – transformující růstový faktor β; VSMC – buňka hladké svaloviny cév

AGE a oxidačního stresu, což způsobuje poškození renálních tubulárních buněk a aktivaci renálních fibroblastů a následně chronický zánětlivý a fibrotický proces a renální fibrózu. Ačkoli farmakologické aktivátory KCa3.1 u KCa3.1^{-/-} myši nevedlo ke zvýšenému krevnímu tlaku u myši ani u lidí. Blokáda KCa3.1 může být potenciální terapeutická strategie u CKD, jelikož byl prokázán pozitivní vliv na zánětlivý proces, fibrózu a cévní patologii, které všechny charakterizují progresivní CKD.

Prohlášení

Žádné.

Finanční podpora a sponzoři

Práce byla podpořena Juvenile Diabetes Research Foundation International (Strategic Research Agreement:2-SRA-2014-258-Q-R) a University of Sydney Postgraduate Award (C.H.).

Střet zájmů

Žádný.

ODKAZY A DOPORUČENÁ LITERATURA

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 382:260–272.
2. Decleves AE, Sharma K. Novel targets of antifibrotic and anti-inflammatory treatment in CKD. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10:257–267.

3. Huang C, Shen S, Ma Q, et al. Blockade of KCa3.1 ameliorates renal fibrosis through the TGF-beta1/Smad pathway in diabetic mice. *Diabetes* 2013; 62:2923–2934.
4. Huang C, Shen S, Ma Q, et al. KCa3.1 mediates activation of fibroblasts in diabetic renal interstitial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:313–324.
5. Wulff H, Kohler R. Endothelial small-conductance and intermediate-conductance KCa channels: an update on their pharmacology and usefulness as cardiovascular targets. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013; 61:102–112.
- Tento článek shrnuje nové poznatky o modulátorech KCa3.1 a KCa2.3 a kriticky hodnotí potenciál aktivátoru KCa pro léčbu diabetu a kardiovaskulárních onemocnění prostřednictvím zlepšení hyperpolarizace navozené endotelem.
6. Woo KT, Choong HL, Wong KS, et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2012; 81:1044–1045.
7. Udani S, Lazich I, Bakris GL. Epidemiology of hypertensive kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7:11–21.
8. Morgado E, Neves PL. Hypertension and chronic kidney disease: cause and consequence: therapeutic considerations. *Intech*; 2012. doi: 10.5772/36916.
9. Fogo AB. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:2011–2022.
10. Badal SS, Danesh FR. New insights into molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2014; 63:S63–S83.
- Tento článek upozorňuje na nové a již objasněné molekulární mechanismy, které přispívají k rozvoji nemoci a ovlivňují její dopady.
11. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev* 2013; 93:137–188.
- Tento článek probírá dobře potvrzené i domnělé mechanismy podílející se na rozvoji diabetických komplikací. Dále se zaměřuje na nové oblasti výzkumu a zdůrazňuje nutnost výzkumu budoucích potenciálních terapeutických cílů.
12. Palsson R, Patel UD. Cardiovascular complications of diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21:273–280.
13. Ishii TM, Silvia C, Hirschberg B, et al. A human intermediate conductance calcium-activated potassium channel. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94:11651–11656.
14. Ghanshani S, Coleman M, Gustavsson P, et al. Human calcium-activated potassium channel gene KCNN4 maps to chromosome 19q13.2 in the region deleted in diamond-blackfan anemia. *Genomics* 1998; 51:160–161.
15. Ghanshani S, Wulff H, Miller MJ, et al. Up-regulation of the IKCa1 potassium channel during T-cell activation. Molecular mechanism and functional consequences. *J Biol Chem* 2000; 275:37137–37149.
16. Heitzmann D, Warth R. Physiology and pathophysiology of potassium channels in gastrointestinal epithelia. *Physiol Rev* 2008; 88:1119–1182.
17. Kohler R, Wulff H, Eichler I, et al. Blockade of the intermediate-conductance calcium-activated potassium channel as a new therapeutic strategy for restenosis. *Circulation* 2003; 108:1119–1125.
18. Pena TL, Chen SH, Konieczny SF, Rane SG. Ras/MEK/ERK Up-regulation of the fibroblast KCa channel FIK is a common mechanism for basic fibroblast growth factor and transforming growth factor-beta suppression of myogenesis. *J Biol Chem* 2000; 275:13677–13682.
19. Vandorpe DH, Shmukler BE, Jiang L, et al. cDNA cloning and functional characterization of the mouse Ca2p-gated Kp channel, mIK1. Roles in regulatory volume decrease and erythroid differentiation. *J Biol Chem* 1998; 273:21542–21553.
20. Roberts AB. Molecular and cell biology of TGF-beta. *Mineral and electrolyte metabolism* 1998; 24:111–119.
21. Grgic I, Kiss E, Kaistha BP, et al. Renal fibrosis is attenuated by targeted disruption of KCa3.1 potassium channels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:14518–14523.
22. Huang C, Day ML, Poronnik P, et al. Inhibition of KCa3.1 suppresses TGFbeta1 induced MCP-1 expression in human proximal tubular cells through Smad3, p38 and ERK1/2 signaling pathways. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 47C:1–10.
23. Huang C, Pollock CA, Chen XM. High glucose induces CCL20 in proximal tubular cells via activation of the KCa3.1 channel. *PLoS One* 2014; 9:e95173.
24. Versari D, Daghini E, Virdis A, et al. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *Br J Pharmacol* 2009; 157:527–536.
25. Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction: a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832:2216–2231.
26. Lacolley P, Regnault V, Nicoletti A, et al. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. *Cardiovasc Res* 2012; 95:194–204.

27. Marchand A, Abi-Gerges A, Saliba Y, et al. Calcium signaling in vascular smooth muscle cells: from physiology to pathology. *Adv Exp Med Biol* 2012; 740:795–810.
28. Sehgel NL, Zhu Y, Sun Z, et al. Increased vascular smooth muscle cell stiffness: a novel mechanism for aortic stiffness in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 305:H1281–1287.
29. Raij L, Gonzalez-Ochoa AM. Vascular compliance in blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20:457–464.
30. Tharp DL, Bowles DK. The intermediate-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel (KCa3.1) in vascular disease. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2009; 7:1–11.
31. Grgic I, Eichler I, Heinau P, et al. Selective blockade of the intermediate-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel suppresses proliferation of microvascular and macrovascular endothelial cells and angiogenesis in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:704–709.
32. Ceroni L, Ellis A, Wiehler WB, et al. Calcium-activated potassium channel and connexin expression in small mesenteric arteries from eNOS-deficient (eNOS^{+/+}) and eNOS-expressing (eNOS^{b/p}) mice. *Eur J Pharmacol* 2007; 560:193–200.
33. Sainsbury CA, Coleman J, Brady AJ, et al. Endothelium-dependent relaxation is resistant to inhibition of nitric oxide synthesis, but sensitive to blockade of calcium-activated potassium channels in essential hypertension. *J Human Hypertens* 2007; 21:808–814.
34. Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291:H985–H1002.
35. Kohler R, Hoyer J. The endothelium-derived hyperpolarizing factor: insights from genetic animal models. *Kidney Int* 2007; 72:145–150.
36. Shimokawa H, Yasutake H, Fujii K, et al. The importance of the hyperpolarizing mechanism increases as the vessel size decreases in endothelium-dependent relaxations in rat mesenteric circulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28:703–711.
37. Grgic I, Kaistha BP, Hoyer J, Kohler R. Endothelial Ca²⁺-activated K⁺ channels in normal and impaired EDHF-dilator responses: relevance to cardiovascular pathologies and drug discovery. *Br J Pharmacol* 2009; 157:509–526.
38. Sankaranarayanan A, Raman G, Busch C, et al. Naphtho[1,2-d]thiazol-2-ylamine (SKA-31), a new activator of KCa2 and KCa3.1 potassium channels, potentiates the endothelium-derived hyperpolarizing factor response and lowers blood pressure. *Mol Pharmacol* 2009; 75:281–295.
39. Toyama K, Wulff H, Chandy KG, et al. The intermediate-conductance calcium-activated potassium channel KCa3.1 contributes to atherogenesis in mice and humans. *J Clin Invest* 2008; 118:3025–3037.
40. Ataga KI, Smith WR, De Castro LM, et al. Efficacy and safety of the Gardos channel blocker, senicapoc (ICA-17043), in patients with sickle cell anemia. *Blood* 2008; 111:3991–3997.
41. Chong JA, Tapia-Ramirez J, Kim S, et al. REST: a mammalian silencer protein that restricts sodium channel gene expression to neurons. *Cell* 1995; 80:949–957.
42. Absi M, Burnham MP, Weston AH, et al. Effects of methyl beta-cyclodextrin on EDHF responses in pig and rat arteries: association between SK(Ca) channels and caveolin-rich domains. *Br J Pharmacol* 2007; 151:332–340.
43. Annes JP, Munger JS, Rifkin DB. Making sense of latent TGFβ activation. *J Cell Science* 2003; 116:217–224.
44. Fliser D, Wiecek A, Suleymanlar G, et al. The dysfunctional endothelium in CKD and in cardiovascular disease: mapping the origin(s) of cardiovascular problems in CKD and of kidney disease in cardiovascular conditions for a research agenda. *Kidney Int Suppl* 2011; 1:6–9.
45. Holian J, Qi W, Kelly DJ, et al. Role of Kruppel-like factor 6 in transforming growth factor-beta1-induced epithelial-mesenchymal transition of proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295:F1388–F1396.
46. Qi W, Chen X, Holian J, et al. Transforming growth factor-beta1 differentially mediates fibronectin and inflammatory cytokine expression in kidney tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291:F1070–F1077.
47. Qi W, Chen X, Poronnik P, Pollock CA. The renal cortical fibroblast in renal tubulointerstitial fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38:1–5.
48. Qi W, Chen X, Twigg S, et al. Tranilast attenuates connective tissue growth factor-induced extracellular matrix accumulation in renal cells. *Kidney Int* 2006; 69:989–995.
49. Saad S, Agapiou DJ, Chen XM, et al. The role of Sgk-1 in the upregulation of transport proteins by PPAR-γ agonists in human proximal tubule cells. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1130–1141.
50. Qi W, Chen X, Twigg S, et al. The differential regulation of Smad7 in kidney tubule cells by connective tissue growth factor and transforming growth factor-beta1. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12:267–274.
51. Komala MG, Panchapakesan U, Pollock C, Mather A. Sodium glucose cotransporter 2 and the diabetic kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22:113–119.
52. Wulff H, Castile NA. Therapeutic potential of KCa3.1 blockers: recent advances and promising trends. *Exp Rev Clin Pharmacol* 2010; 3:385–396.
53. Freise C, Querfeld U. Inhibition of vascular calcification by block of intermediate conductance calcium-activated potassium channels with TRAM-34. *Pharmacol Res* 2014; 85:6–14.
54. Chen YJ, Lam J, Gregory CR, et al. The Ca_v2(+)-activated K_v(+) channel KCa3.1 as a potential new target for the prevention of allograft vasculopathy. *PLoS One* 2013; 8:e81006.

Tuhost tepen a chronické onemocnění ledvin: poznatky ze studie Chronic Renal Insufficiency Cohort

Raymond R. Townsend

Účel přehledu

Cílem tohoto přehledového článku je upozornit na nové poznatky o tuhosti tepen u chronického onemocnění ledvin, které přinesla studie CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort). Studie CRIC byla zahájena v polovině roku 2003 a zúčastnilo se jí více než 3 900 osob s chronickým onemocněním ledvin.

Nové poznatky

Nové poznatky ze studie CRIC jsou shrnuty v deseti lekcích. V průběhu studie CRIC jsme do ní zařadili přibližně 2 800 osob, které podstoupily měření rychlosti šíření pulsové vlny. V době prvního financování studie bylo k dispozici jen málo informací o roli tepenné tuhosti u osob v nedialyzační fázi chronického onemocnění ledvin. Jednotlivé lekce svým rozsahem pokrývají jak jednoduché korelace a měření, jakými jsou profily centrálních žilních tlaků a reprodukovatelnost měření rychlosti šíření tlakové vlny mezi operátory, tak i vztahy mezi rychlostí šíření pulsové vlny a ledvinovými funkcemi, vylučováním bílkovin, prevalencí kardiovaskulárních onemocnění a incidentními kardiovaskulárními příhodami, jakou je srdeční selhání.

Souhrn

Hlavním výstupem těchto lekcí je poznatek, že měření rychlosti šíření pulsové vlny je významným a reprodukovatelným vyšetřením tepenné tuhosti, které kromě standardních klinických vyšetření systolického (STK) a diastolického krevního tlaku (DTK) poskytuje další důležité informace v populaci osob s chronickým onemocněním ledvin. Tato populace se přitom vyznačuje vysokou pravděpodobností progresivní ztráty ledvinových funkcí a značnou predispozicí ke kardiovaskulárním chorobám.

Klíčová slova

tepenná tuhost, chronické onemocnění ledvin, rychlost šíření pulsové vlny

ÚVOD

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je nepochybně významným patologickým stavem vedoucím k terminálnímu selhání ledvin (end-stage renal disease, ESRD) u velkého počtu nemocných a je spojeno se zvýšeným výskytem kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocnění a úmrtí [1,2]. V závislosti na definici CKD se pozitivní nález proteinurie při vyšetření testovacím papírkem nebo vypočtená hodnota glomerulární filtrace (eGFR) nižší než 60 ml/min/1,73 m² vyskytuje u 10–15 % dospělé populace USA [3].

Hlavní faktory ovlivňující rychlost poklesu ledvinových funkcí u pacientů s CKD jsou diabetes mellitus, výše krevního tlaku a tíže proteinurie. Před nedávnem byla prokázána souvislost rychlosti ztráty ledvinových funkcí u pacientů afrického původu s rozvinutým CKD [4], zejména v případě přítomnosti obou rizikových alel G1 a G2 v genu apolipoproteinu L-1 (APOL1) [5••] a koncentrací fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF23) [6].

V průběhu uplynulé dekády společnosti National Kidney Foundation (NKF) a American Diabetes Association (ADA) neustále apelovaly na dosažení cílových hodnot krevního tlaku a glykémie, aby se co nejvíce potlačila progres CKD [7]. Přežívání nemocných s CKD se zlepšilo díky pokrokům v oblasti kontroly krevního tlaku a v oblasti kardiovaskulárních intervencí u pacientů s projevy aterosklerotického poškození,

jakož i díky pokrokům v léčbě přidružených chorob typu srdečního selhání.

Tyto léčebné snahy pravděpodobně ovlivnily současný přirozený průběh CKD, jelikož delší přežívání nemocných zřejmě převládá nad rychlostí progres ztráty renální funkce. Roste tak počet pacientů přežívajících v rozvinuté fázi ESRD, kteří by jinak v minulosti podleli kardiovaskulární nebo cerebrovaskulární příhodě. Tento předpoklad dokládá i skutečnost, že u náhodně vybraného 5% vzorku osob zahrnutých do studie společnosti Medicare v letech 1996–2000 a sledovaných po dobu dvou let byla u pacientů s CKD zaznamenána minimálně pětinašobně vyšší pravděpodobnost úmrtí než dosažení ESRD [8]. V době náboru do studie CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) již přibližně 34 %

Renal Division, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Adresa pro korespondenci: Raymond R. Townsend, MD, Renal Division, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, 3400 Spruce Street, 122 Founders Building, Philadelphia, PA 19104, USA

E-mail: townsend@exchange.upenn.edu

Arterial stiffness and chronic kidney disease: lessons from the Chronic Renal Insufficiency Cohort study

Curr Opin Nephrol Hypertens 2015; 24:47–53

© 2014 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

nemocných účastnících se studie prodělalo v minulosti alespoň jednu kardiovaskulární příhodu, včetně infarktu myokardu (IM), srdečního selhání stadia NYHA I či II (stadia III a IV byla vyloučena), cévní mozkové příhody (CMP) nebo transitorní mozkové příhody (TIA), anebo intervenční zákrok na periferních cévách (angioplastiku nebo amputaci dolních končetin) [9].

Hlavním důvodem pro provedení studie CRIC bylo zhodnocení tradičních rizikových faktorů progresu CKD a incidence nebo zhoršení kardiovaskulárních chorob v populaci s rozvinutým CKD [10]. Tato studie rovněž poskytovala ideální podmínky k vyhodnocení vztahu méně tradičních rizikových faktorů a výše uvedených sledovaných ukazatelů. Jedním z takových netradičních rizikových faktorů je tuhost tepen, jejíž měření bylo zahrnuto do protokolu studie CRIC v roce 2005. Navíc při srovnání cévních segmentů na horní končetině (karotidoradiální segment) a dolní končetině (femorotibiální segment) bylo zaznamenáno, že při měření rychlosti šíření pulsové vlny (pulse wave velocity, PWV) mezi karotidou a femorální tepnou byla předpověď sledovaných ukazatelů jasná a zřetelná, kdežto při měření PWV na paži nebo na noze (u stejných osob s měřením v karotidofemorálním segmentu) tomu tak nebylo [11]. Měření tepenné tuhosti pomocí PWV podporuje Evropská společnost pro hypertenzi (ESH), která doporučuje hodnocení tepenné tuhosti měřením PWV s detekcí tvaru pulsové vlny v oblasti krční a stehenní tepny, tj. karotidofemorální PWV [12]. Měření lze provést tonometrií, mechanickou transdukci, oscilometrií nebo ultrazvukem [13]. Ve studii CRIC jsme měřili karotidofemorální PWV pomocí aplanační tonometrie [14].

Závěr č. 1: Rychlost šíření pulsové vlny u pacientů s chronickým onemocněním ledvin je mnohem vyšší u pacientů s diabetem v porovnání s pacienty stejného věku bez diabetu

Jak ukazuje obr. 1, u pacientů s CKD stoupá PWV s věkem [14]. V rámci kterékoli dekády však byla hodnota PWV přibližně o 2 m/s vyšší u diabetiků v porovnání s pacienty bez diabetu. Jelikož karotidofemorální PWV roste zhruba o 1 m/s v průběhu dekády, výše uvedená hodnota představuje u diabetika s CKD stav aorty asi 20 let „věkově starší“ v porovnání se zhruba stejně starým pacientem s CKD bez diabetu.

Závěr č. 2: S klesající glomerulární filtrací stoupá rychlost šíření pulsové vlny

Touto otázkou se zabývaly jiné studie s kohortami pacientů s CKD. Obecně je pokles eGFR spojen s větší tuhostí tepen [15], nicméně některé studie nebyly schopné prokázat nezávislý podíl snížené eGFR na vyšší hodnotě PWV [16,17]. Ve studii CRIC jsme zaznamenali, že každý pokles eGFR o 10 ml/min/1,73 m² byl nezávisle spojen se vzestupem PWV o 0,23 m/s, jak znázorňuje obr. 2 [14].

Závěr č. 3: Vyšším stádiím poškození ledvin odpovídají vyšší hodnoty centrálních aortálních tlaků

Jedním z důsledků zvýšené tepenné rigidity je větší zpětný odraz pulsové vlny k centrální aortě [18]. K tomuto jevu dochází, jelikož se PWV, jako každá jiná vlna, zpětně odráží

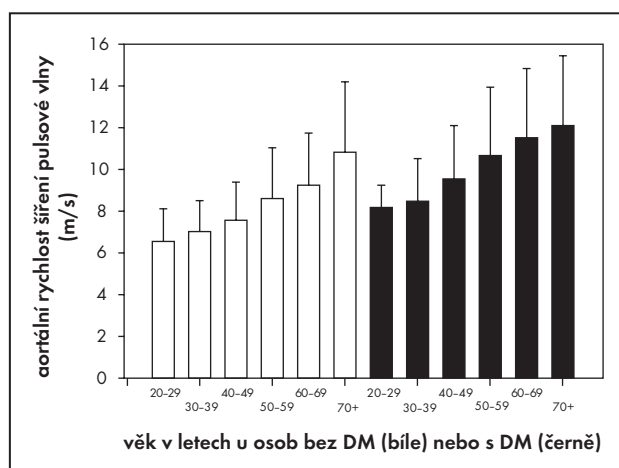
KLÍČOVÉ BODY

- Rychlost šíření pulsové vlny mezi karotidou a femorální arterií poskytuje obraz o stavu cévního řečiště, který je nezávislý na standardním krevním tlaku měřeném na paži.
- Rychlost šíření pulsové vlny mezi karotidou a femorální arterií je u pacientů s chronickým onemocněním ledvin přesvědčivým prediktorem kardiovaskulárních ukazatelů, zejména incidentního srdečního selhání.
- Rychlost šíření pulsové vlny mezi karotidou a femorální arterií je hodnotným měřením pro longitudinální kohortové studie, prozatím však zůstává „neověřeným“ kandidátem pro použití v intervenční studii.

po své dráze v oblastech větvení, při nárazech do plátů a změnách viskózně-elastických složek ve stěně vodících cév. Jak je znázorněno na obr. 3, pravděpodobnost naměření centrálního pulsového tlaku o hodnotě vyšší než 50 mm Hg – což je klíčová hodnota na základě studie Strong Heart Study [19] – významně rostla se zvyšujícím se stadiem poškození ledvin dle klasifikace NKF [20]. Závažným důsledkem většího vlnového odrazu je zvýšení pracovní zátěže při každé kontrakci levé komory a tento jev se patrně uplatňuje v rozvoji hypertrofie levé komory a srdečního selhání (viz závěr č. 4).

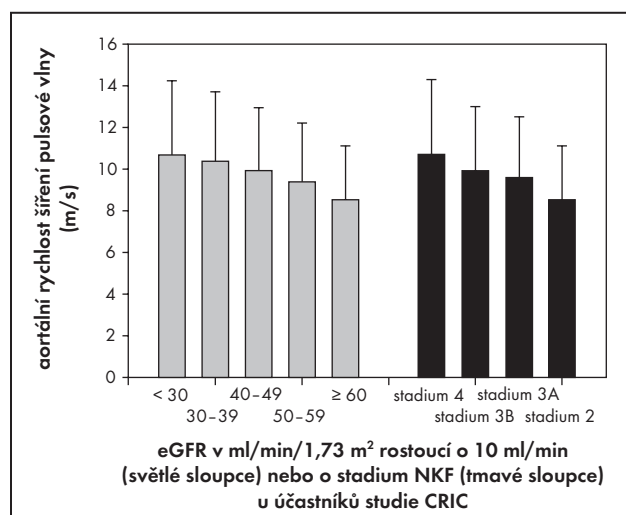
Závěr č. 4: Vyšší rychlost pulsové vlny u chronického onemocnění ledvin předpovídá výskyt srdečního selhání

Jak již bylo zmíněno v závěru č. 3, v důsledku vyšší tepenné tuhosti vzniká predispozice k srdečnímu selhání. Srdeční selhání je v USA nejčastější příčinou hospitalizace osob starších 60 let [21]. V analýzách PWV a srdečního selhání ve studii CRIC jsme při zahájení cíleně vyloučili účastníky s anamnézou stadia NYHA I a II a zaznamenali jsme, že vyšší hodnota PWV byla spojena s vyšší pravděpodobností rozvoje srdečního



OBRAZEK 1. Rychlost šíření pulsové vlny v metrech/sekundu u účastníků studie CRIC rozdělených do dekád podle věku, s přítomností diabetu (DM) (vlevo, prázdné sloupce) nebo bez přítomnosti DM (vpravo, černé sloupce), se směrodatnými odchylkami SD (chybové úsečky). V průměru je v rámci kterékoli dekády rychlost šíření pulsové vlny o 2 m/s vyšší v případech přítomnosti DM. CRIC – Chronic Renal Insufficiency Cohort

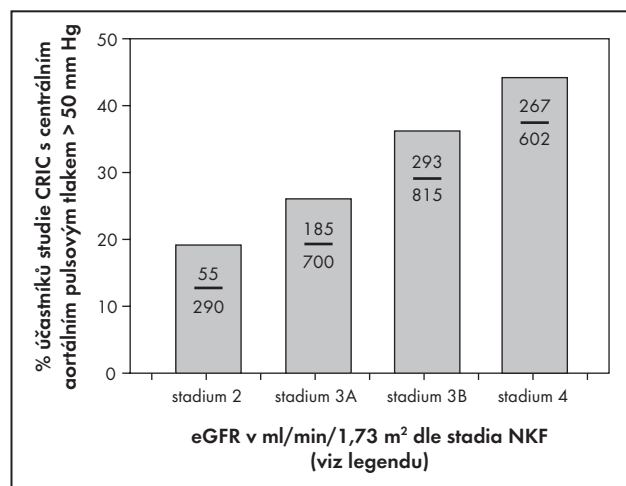
Obrázek překreslen ze zveřejněných údajů v odkazu [14].



OBRÁZEK 2. Rychlost šíření pulsové vlny v metrech/sekundu u účastníků studie rozdělených dle poklesu eGFR po 10 ml/min/1,73 m² (vlevo, prázdné sloupce) nebo dle stadia NKF (vpravo, černé sloupce), se směrodatnou odchylkou (SD) (chybové úsečky).

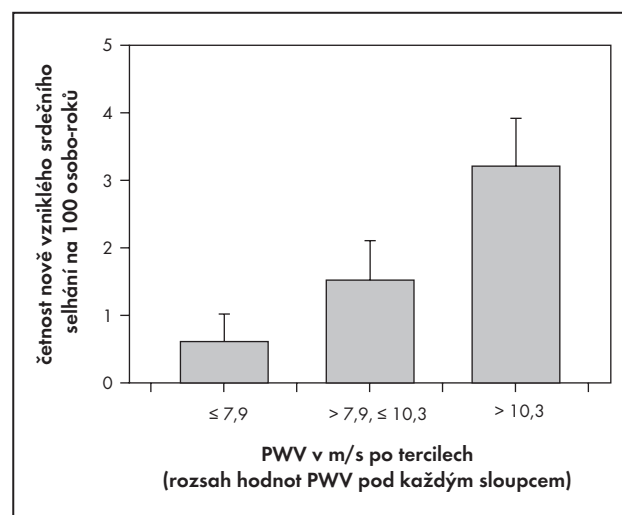
CRIC – Chronic Renal Insufficiency Cohort; eGFR – vypočtená glomerulární filtrace; NKF – National Kidney Foundation
Obrázek překreslen ze zveřejněných údajů v odkazu [14].

selhání [22**]. Tato souvislost byla nezávislá na hodnotách krevního tlaku, pohlaví a stavu renálních funkcí. Obrázek 4 srovnává přežití účastníků studie CRIC bez srdečního selhání v rámci jednotlivých tercilií PWV. Uvedené údaje svědčí o tom, že PWV je významným a přesvědčivým prediktorem výskytu incidentního srdečního selhání u CKD.



OBRÁZEK 3. Procento účastníků studie CRIC s centrálním pulsovým tlakem nad 50 mm Hg rozdělených dle stadia NKF, kdy stadium 2 odpovídá eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², stadium 3A odpovídá eGFR 45–59 ml/min/1,73 m², stadium 3B odpovídá eGFR 30–44 ml/min/1,73 m² a stadium 4 odpovídá eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Hodnoty v rámci sloupců ukazují počet účastníků s centrálním pulsovým tlakem > 50 mm Hg (číslo) oproti všem účastníkům studie CRIC v rámci daného stadia dle NKF (jmenovatel).

CRIC – Chronic Renal Insufficiency Cohort; eGFR – vypočtená glomerulární filtrace; NKF – National Kidney Foundation
Obrázek překreslen ze zveřejněných údajů v odkazu [20].



OBRÁZEK 4 Nová incidentní příhoda srdečního selhání u účastníků studie CRIC, kteří při vstupu do studie uvedli, že neprodělali srdeční selhání. Četnost srdečního selhání je vztažena na 100 osobo-roků a je rozdělena do tercilií PWV; rozsah PWV v každém tercilu je uveden pod sloupcem.

CRIC – Chronic Renal Insufficiency Cohort; PWV – rychlost šíření pulsové vlny

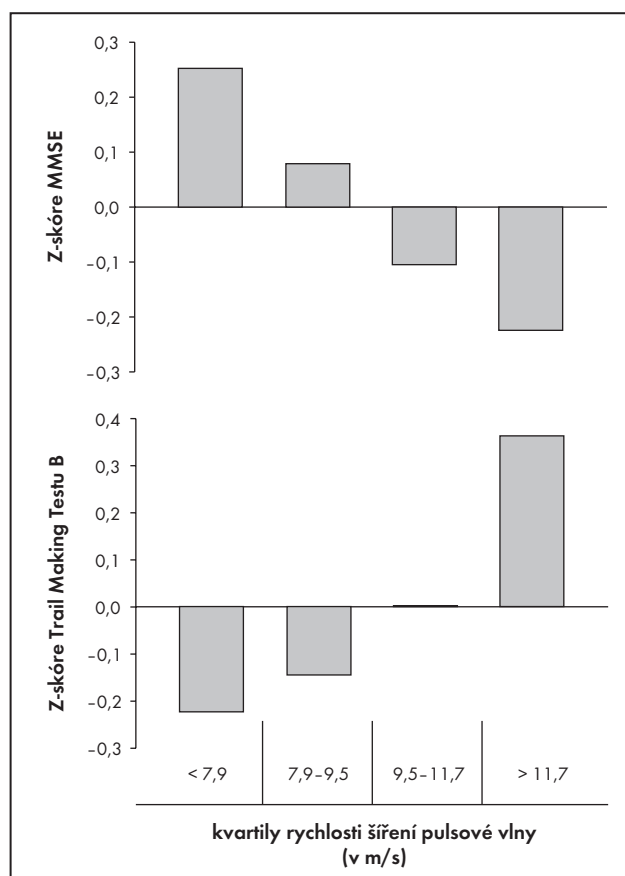
Obrázek překreslen z odkazu [22**].

Závěr č. 5: Vyšší tepenná tuhost je u osob s chronickým onemocněním ledvin spojena s horší kognitivní funkcí

Mozek a ledviny mají jednu věc společnou – nízkoodporový krevní oběh; v důsledku nízké cévní rezistence proniká pulsová vlna hluboko do mikrovaskulárního řečiště těchto orgánů [23]. V průřezové studii jsme hodnotili, zda existuje souvislost mezi PWV a výsledky testů kognitivních funkcí u pacientů s CKD. Testování kognitivních funkcí bylo provedeno ve studii CRIC v rámci doplňkové studie, která umožnila provést rozsáhlou baterii testů u podskupiny asi 800 pacientů studie CRIC [24]. Z těchto účastníků bylo u 664 osob provedeno měření PWV v čase testování kognitivních funkcí nebo během jednoho roku od testování. Na obr. 5 jsou zobrazeny příklady vztahu PWV a dvou typů testů kognitivních funkcí, které byly představeny na setkání společnosti American Society of Nephrology (ASN) v San Diegu v roce 2012 [25]. V případě testu Mini-Mental Status Examination (MMSE) představuje nižší skóre horší výsledek. V případě testu Trail making, část B, znamená nižší skóre lepší schopnost spojit čísla a písmena při časovém testu, tudíž nižší skóre je lepší. Jak je z obrázku patrné, kvartily PWV byly zřetelně a nezávisle na systolickém krevním tlaku asociovány s výsledky těchto kognitivních funkčních testů zprůměrněnými na Z-skóre. Stoupající PWV byla nezávislým prediktorem poškození kognitivních funkcí u osob s CKD.

Závěr č. 6: U pacientů s rozvinutým chronickým onemocněním ledvin předpovídá vyšší stupeň onemocnění další progresivní ztrátu ledvinových funkcí

Jak bylo zmíněno v závěru č. 5, nízký odpor v ledvinách stejně jako v mozku zřejmě přispívá k jejich zranitelnosti vůči traumatu způsobenému tlakovou vlnou. Míra kompenzace krevního tlaku ve studii CRIC byla překvapivě dobrá:



OBRÁZEK 5. Reprezentativní testy kognitivních funkcí a kvartily rychlosti šíření pulsové vlny. Horní panel srovnává kvartily PWV s hodnotami Z-skóre u účastníků absolvujících Mini-Mental Status Exam (MMSE). Dolní panel srovnává kvartily PWV s hodnotami Z-skóre u účastníků absolvujících Trail Making Test B. PWV – pulse wave velocity

Obrázek překreslen ze zveřejněného abstraktu uvedeného v odkazu [38].

průměrné hodnoty krevního tlaku při vstupu do studie činily 128/71 mm Hg, tj. přibližně 53 % pod cílovou hodnotou krevního tlaku 130/80 mm Hg, jak ji doporučují společnosti NKF a ADA [9]. Navzdory této slušné kompenzaci krevního tlaku došlo u mnoha účastníků studie CRIC k progresi do ESRD. V údajích, jež jsme přednesli na zasedání Poradního výboru pro výzkum hypertenze American Heart Association (AHA Council for High Blood Pressure Research) v září 2014, jsme zaznamenali, že účastníci studie CRIC s nejvyššími tercily PWV (> 10,8 m/s) a s nejvyšším pulsovým tlakem na brachiální tepně (> 62 mm Hg) měli přibližně trojnásobně vyšší pravděpodobnost rozvoje ESRD v porovnání s účastníky studie CRIC s nejnižším tercilem PWV (< 7,9 m/s) a nejnižším tercilem pulsového tlaku (< 46 mm Hg).

Závěr č. 7: Ve studii CRIC nebyla zaznamenána významná spojitost mezi systolickým krevním tlakem při vstupu do studie a prevalencí kardiovaskulárního onemocnění, avšak rychlost šíření pulsové vlny byla významně spojena s prevalentním kardiovaskulárním onemocněním a tato souvislost byla nezávislá na krevním tlaku

V údajích, jež jsou dosud zveřejněny pouze ve formě abstraktu, jsme hodnotili, zda je tepenná tuhost (měřená asi

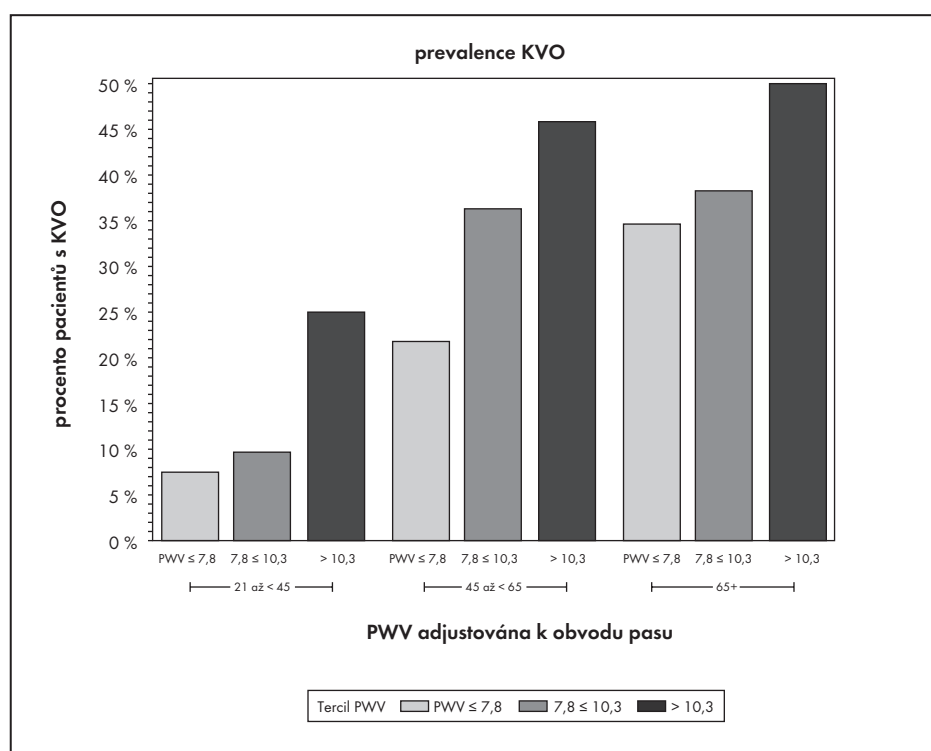
dva roky po vstupu do studie) spojena s přítomností kardiovaskulárního onemocnění v období vstupu do studie CRIC. Obr. 6 zobrazuje vztahy mezi jednotlivými tercily PWV a výskytem kardiovaskulárního onemocnění (uvedeného účastníky studie CRIC), s rozdělením do tří skupin dle klinického věku. V mnohorozměrových analýzách byla zaznamenána silná souvislost PWV s kardiovaskulárním onemocněním, avšak v modelu se současným hodnocením systolického krevního tlaku a PWV se neprokázala významná spojitost STK s prevalencí kardiovaskulárních onemocnění.

Závěr č. 8: Proteiny uplatňující se v cévní kalcifikaci předpovídají rychlost šíření pulsové vlny u chronického onemocnění ledvin

Pacienti s cévními kalcifikacemi mají podstatně vyšší riziko výskytu kardiovaskulárních příhod [26]. Velké množství údajů potvrzuje u pacientů s CKD porušený kostní minerálový metabolismus [27–29]. Provedli jsme analýzu s cílem zjistit přítomnost vztahu mezi cévními kalcifikacemi asociovanými s biomarkery a PWV. V podskupině 226 účastníků studie, kteří souběžně podstoupili měření PWV a hodnocení kostního metabolismu v rámci podstudie jednoho centra studie CRIC, jsme zkoumali, zda jsou stoupající tercily sérové koncentrace osteoprotegerinu (OPG) asociovány s PWV po korekci na demografické údaje a soubor cévních rizikových faktorů zahrnujících albuminurii, koncentraci fosforu v séru, korigovanou koncentraci vápníku v séru a C-reaktivní protein. Zaznamenali jsme mírnou, avšak nezávislou souvislost mezi stoupajícími tercily OPG a stoupající PWV. Napříč třemi tercily OPG byla hodnota PWV asi o 1 m/s vyšší v nejvyšším tercilu OPG v porovnání s nejnižším tercilem OPG [30].

Závěr č. 9: Profily centrálních aortálních tlaků, přestože odrážejí tepennou tuhost, nelze superponovat na měření rychlosti šíření pulsové vlny, ale měření rychlosti šíření pulsové vlny je reprodukovatelné

Tato skutečnost se může zdát přirozená, ale mnoho autorů považuje měření profilu centrálního aortálního tlaku, například augmentačním indexem, za vhodný způsob hodnocení tepenné tuhosti. Augmentační index je odvozen z analýzy tvaru centrální aortální pulsové vlny (získané přenosovou funkcí z kalibrované vlny radiální tepny), kdy velikost profilu systolického tlaku v aortě vzniklého zpětným odrazem vlny je vydělena aortálním pulsovým tlakem; výsledkem je bezrozměrný koeficient (uveden v %) [31]. Měření augmentačního indexu je snáz proveditelné než měření PWV a vyžaduje pouze jednoduché měření na radiální tepně. Ve studii CRIC jsme hodnotili, do jaké míry koreluje augmentační index s karotidofemorální PWV [32]. V průběhu této studie jsme se soustředili na dvě věci. Jednou bylo zjištění, zda měření centrálního tlaku (augmentačního indexu) vhodně nahradí PWV. Druhou bylo hledání odpovědi na otázku reprodukovatelnosti měření centrálních tlaků a PWV mezi vyšetřujícími lékaři. Zjistili jsme statisticky významnou, ale klinicky méně významnou korelaci ($p \sim 0,3$) mezi augmentačním indexem a PWV u mužů a žen s CKD. Rovněž jsme zaznamenali, že průměrný rozdíl v měření PWV mezi jednotlivými lékaři činil 0 m/s, s hodnotou



OBRÁZEK 6. Údaje zveřejněné na regionálním sympoziu (abstrakt není k dispozici). Jsou uvedena procenta účastníků CRIC s přítomností nějakého typu kardiovaskulárního onemocnění (osobní sdělení) při vstupu do CRIC, rozdělené podle věkových kategorií 21–44 let, 45–64 let a nad 64 let. V rámci každé věkové kategorie je graf dále rozdělen na základě tercilů rychlosti šíření pulsové vlny. CRIC – Chronic Renal Insufficiency Cohort; KVO – kardiovaskulární onemocnění

standardní odchylky (SD) 1,1 m/s za použití grafů podle Blanda-Altmana [33]. Pro augmentační index jsme zaznamenali průměrný rozdíl o výši 1 % s hodnotou SD 7 % za použití grafů dle Blanda-Altmana. Usuzujeme z toho, že měření centrálních tlakových profilů nenahrazuje skutečné měření centrální tepenné tuhosti, přestože do určité míry odráží stupeň arteriální rigidity. Na druhé straně PWV je obzvláště dobře reprodukovatelným měřením, jak již zaznamenali jiní autoři [34,35].

Závěr č. 10: Rychlost šíření pulsové vlny nezávisle předpovídá proteinurii za 24 hodin u diabetiků s chronickým onemocněním ledvin

Jednou z dosud neobjasněných otázek je vztah mezi krevním tlakem a tepennou tuhostí. Zčásti je příčinou vliv krevního tlaku na PWV, protože krevní tlak představuje cévní „zátěž“, zejména u elastických cév, jakou je aorta [36]. Nicméně v rámci jedné kohorty, dokonce v rámci stejné hodnoty středního arteriálního tlaku, lze zaznamenat celé spektrum hodnot PWV; měření PWV tedy zřejmě poskytuje dodatečné informace, které nelze odvodit pouze z výše krevního tlaku. Ve studii CRIC jsme hodnotili tento aspekt krevního tlaku a PWV z hlediska vztahu k proteinurii.

V souboru 2 144 účastníků studie CRIC, ve kterém přibližně 70 % osob bylo léčeno inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin (ACE) nebo blokátorem receptoru AT₁ pro angiotensin II (ARB), jsme zaznamenali 24hodinovou proteinurii ve výši 790 mg [37]. U těchto účastníků byl průměrný krevní tlak 126/71 mm Hg, přičemž u diabetiků byl

vyšší (130/68 mm Hg) v porovnání s osobami bez diabetu (120/72 mm Hg). Průměrná hodnota PWV u těchto účastníků byla 9,4 m/s, přičemž průměrná hodnota u diabetiků byla 10,6 m/s v porovnání s 8,6 m/s u nediabetiků.

Každý vzestup hodnoty PWV o 1 m/s byl spojen se vzestupem proteinurie o 114 mg/den a tento vztah byl signifikantní u diabetiků ($p < 0,01$), ale ne u pacientů bez diabetu ($p = 0,11$). Každý vzestup systolického krevního tlaku o 10 mm Hg byl spojen s proteinurií ve výši 228 mg a byl signifikantní ve skupinách diabetiků ($p < 0,01$), nikoli však ve skupinách nediabetiků ($p = 0,14$). V mnohorozměrových modelech s korekcí na věk, pohlaví, původ, eGFR, srdeční frekvenci a užívání inhibitoru ACE nebo ARB zůstaly systolický krevní tlak i PWV signifikantními a nezávislými prediktory proteinurie u účastníků s CKD a diabetem. Přestože jde pouze o spekulaci, větší tepenná tuhost může být částečným důvodem pro rychlejší ztrátu ledvinových funkcí u diabetiků v porovnání s nediabetickými formami CKD.

ZÁVĚR

Tuhost tepen je významným nezávislým prediktorem celé škály cévních ukazatelů v různých longitudinálních populačních kohortách a v této souvislosti je proměnnou pro míru rizika. Avšak tepenná tuhost je rovněž sledovaným ukazatelem a s krevním tlakem a věkem představují nejvýznamnější determinanty PWV. V důsledku toho je schopnost PWV předpovídat sledované ukazatele nezávisle na věku a krevním tlaku – tedy dvou velmi silných prediktorech cévních ukazatelů – dalším důkazem jejího klinického využití.

Začlenění měření PWV do četných kohort po celém světě dále podporuje jeho hodnotu jakožto markeru kardiovaskulárního rizika. Pozornost se dále obrací na možnosti snížení tuhosti aorty; touto otázkou se aktuálně zabývá minimálně jedna randomizovaná klinická studie – studie SPARTE (Statégie de Prévention Cardiovasculaire Basée sur la Rigidité Artérielle Study) ve Francii [38].

Prohlášení

Žádné.

Finanční podpora a sponzorství

Financování studie CRIC bylo zajištěno na základě spolupráce s National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (U01DK060990, U01DK060984, U01DK061022, U01DK061021, U01DK061028, U01DK060980, U01DK060963 a U01DK060902). Tato práce byla navíc zčásti podpořena: Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania Clinical and Translational Science Award NIH/NCATS UL1TR000003, Johns Hopkins University UL1 TR-000424, University of Maryland GCRC M01 RR-16500, Clinical and Translational Science Collaborative of Cleveland, UL1TR000439 from the National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) component of the National Institutes of Health and NIH roadmap for Medical Research, Michigan Institute for Clinical and Health Research (MICH) UL1TR000433, University of Illinois at Chicago CTSA UL1RR029879, Tulane University Translational Research in Hypertension and Renal Biology P30GM103337, Kaiser Permanente NIH/NCRR UCSF-CTSI UL1 RR-024131.

Střet zájmů

Autor uvádí podporu grantem od NIH, jak je uvedeno výše.

ODKAZY A DOPORUČENÁ LITERATURA

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989; 13:180–193.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296–1305.
3. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *J Am Med Assoc* 2007; 298:2038–2047.
4. Rostand SG, Brown G, Kirk KA, et al. Renal insufficiency in treated essential hypertension. *Clin Nephrol* 1989; 320:684–688.
5. Parsa A, Kao WH, Xie D, et al. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013; 369:2183–2196.
- Tato studie poukazuje na významnou úlohu přítomnosti rizikových alel G1 a G2 u pacientů černošského původu s CKD. U těchto pacientů došlo, bez ohledu na přítomnost diabetu, k rychlejší progresi do vyšších stupňů renálního poškození v porovnání s pacienty černošského původu bez rizikových alel nebo v porovnání s bělochy.
6. Isakova T, Xie H, Yang W, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Med Assoc* 2011; 305:2432–2439.
7. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:646–661.
8. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int Suppl* 2003; 87:S24–S31.

9. Lash JP, Go AS, Appel LJ, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1302–1311.
10. Feldman HI, Appel LJ, Chertow GM, et al. The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: design and methods. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:S148–S153.
11. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005; 45:592–596.
12. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27:2588–2605.
13. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1318–1327.
14. Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, et al. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study. *Am J Hypertens* 2010; 23:282–289.
15. Tomiyama H, Townsend RR, Matsumoto C, et al. Arterial stiffness/central hemodynamics, renal function, and development of hypertension over the short term. *J Hypertens* 2014; 32:90–99.
- Tato studie z Japonska přináší nezávislé potvrzení významu tepenné tuhosti jak v rozvoji CKD, tak i v rozvoji hypertenze.
16. Lilitkarntakul P, Dhaun N, Melville V, et al. Blood pressure and not uraemia is the major determinant of arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease and minimal co-morbidity. *Atherosclerosis* 2011; 216:217–225.
17. Briet M, Collin C, Karras A, et al. Arterial remodeling associates with CKD progression. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:967–974.
18. Katakam R, Townsend RR. What's in a pulse? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8:140–141.
19. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome: The Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1730–1734.
20. Townsend RR, Chirinos JA, Parsa A, et al. Central pulse pressure in chronic kidney disease. A Chronic Renal Insufficiency Cohort Ancillary Study. *Hypertension* 2010; 56:518–524.
21. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119:e391–e479.
22. Chirinos JA, Khan AM, Bansal N, et al. Arterial stiffness, central pressures and incident hospitalized heart failure in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Circ Heart Fail* 2014; 7:709–716; doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001041. [Epub ahead of print]
- Toto pozorování ze studie CRIC poukazuje na význam tepenné tuhosti v rozvoji hospitalizačního srdečního selhání u pacientů s CKD, nezávisle na mnoha rizikových faktorech (pohlaví, věk, eGFR a krevní tlak).
23. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005; 46:200–204.
24. Yaffe K, Ackerson L, Tamura MK, et al. Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:338–345.
25. Townsend RR, Kling M, Seliger SL, et al. Relationship of aortic pulse wave velocity to cognitive function in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:667A–668A.
26. Verbeke F, Van BW, Honkanen E, et al. Prognostic value of aortic stiffness and calcification for cardiovascular events and mortality in dialysis patients: outcome of the calcification outcome in renal disease (CORD) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:153–159.
27. Jono S, Shioi A, Ikari Y, Nishizawa Y. Vascular calcification in chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab* 2006; 24:176–181.
28. Kerr PG, Guerin AP. Arterial calcification and stiffness in chronic kidney disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34:683–687.
29. Moe SM. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2006; 36 (Suppl 2):51–62.
30. Scialla JJ, Leonard MB, Townsend RR, et al. Correlates of osteoprotegerin and association with aortic pulse wave velocity in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2612–2619.
31. O'Rourke MF, Pauca AL. Augmentation of the aortic and central arterial pressure waveform. *Blood Press Monit* 2004; 9:179–185.

32. Wimmer NJ, Townsend RR, Joffe MM, et al. CRIC Study Investigators: Correlation between pulse wave velocity and other measures of arterial stiffness in chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2007; 68:133–143.
33. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1999; 8:135–160.
34. Fridodt-Møller M, Nielsen AH, Kamper AL, Strandgaard S. Reproducibility of pulse-wave analysis and pulse-wave velocity determination in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:594–600.
35. Naidu MU, Reddy BM, Yashmaina S, et al. Validity and reproducibility of arterial pulse wave velocity measurement using new device with oscillometric technique: a pilot study. *Biomed Eng Online* 2005; 4:49.
36. Chirinos JA. Arterial stiffness: basic concepts and measurement techniques. *J Cardiovasc Transl Res* 2012; 5:243–255.
37. Weir MR, Townsend RR, Fink JC, et al. Hemodynamic correlates of proteinuria in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2403–2410.
38. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Arterial stiffness as surrogate end point: needed clinical trials. *Hypertension* 2012; 60:518–522.

Kde se nyní nacházíme v řešení stenózy renální tepny? Význam studií ASTRAL a CORAL

James Ritchie, Helen V. Alderson a Philip A. Kalra

Účel přehledu

Neutrální závěry studií ASTRAL a CORAL zkoumající léze renálních tepen ukázaly, že neselektovaná revaskularizace nezlepšuje prognózu pacientů s aterosklerotickým renovaskulárním onemocněním (atherosclerotic renovascular disease, ARVD). Tento přehled upozorňuje na nové klinické a epidemiologické studie a naznačuje směry dalšího výzkumu.

Nové poznatky

Studie založené na zobrazovacích metodách ukazují, že míra stenózy renální tepny není nejdůležitější faktor prognózy a léčebné odpovědi u ARVD. Prasečí modely umožnily lepší pochopení mikrovaskulárních a zánětlivých změn, ke kterým dochází u ARVD. Biomarkery zánětu a kardiovaskulární dysfunkce přinášejí některé nové informace, ale dosud nejsou schopny odhadnout prognózu či odpověď na léčbu. Léčba kmenovými buňkami vykazuje slibné výsledky na zvířecích modelech, ale dosud nebyla uvedena do klinické praxe. Hodnocení podskupin pacientů s vysokým rizikem ARVD umožnilo lépe porozumět odpovědím na léčbu a ovlivnit uspořádání dalších studií.

Souhrn

Nastal čas přehodnotit způsob myšlení a zaměření výzkumu týkající se ARVD. Potřebujeme lépe identifikovat pacienty, pro které bude revaskularizace pravděpodobně přínosem, a tudíž lépe odpovědět na tento typ léčby. Mnohé preklinické studie přinesly slibné výsledky, které jsou však jen dílčí a obtížně replikovatelné. Další výzkum by se proto měl zaměřit na založení mezinárodního registru těchto pacientů jako základního prvku pro další výzkumnou spolupráci.

Klíčová slova

aterosklerotické onemocnění ledvin, biomarkery, bleskově nastupující edém plic, srdeční selhání, stenóza renální tepny

ÚVOD

V posledních deseti letech byly publikovány dvě studie, které dohromady randomizovaly více než 1 700 pacientů s aterosklerotickým renovaskulárním onemocněním (ARVD) a anatomicky významnou stenózou renální tepny (RAS) k farmakoterapii či k intervenci pomocí perkutánní renální angioplastiky a stentáže (PTRAS), a to studie ASTRAL (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions) [1] a CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Artery Lesions) [2••]. Na rozdíl od očekávání byly výsledky obou studií neutrální ve smyslu rizika progresu renálního selhání, rizika kardiovaskulárních příhod a mortality. Ačkoli ani tyto ambiciózní studie se nevyhnuly kritice [3•], jejich výsledek, že neselektovaná PTRAS nezlepšuje prognózu u pacientů s ARVD, je akceptován jako fakt. Kam tedy směřuje léčba a výzkum? Mělo by být vyšetřování za účelem specifické léčby ARVD ukončeno anebo by měly být kombinované výsledky studií CORAL a ASTRAL brány jako příležitost k přeformulování otázek a zpochybnění zavedených předpokladů? V tomto přehledovém článku probíráme současnou pozici klinického výzkumu ARVD ve světle studií ASTRAL a CORAL a naznačujeme, jak mohou naše rozvíjející se znalosti ovlivnit zaměření budoucího výzkumu.

ZHODNOCENÍ ATEROSKLEROTICKÉHO RENOVASKULÁRNÍHO ONEMOCNĚNÍ

Současné hodnocení pacientů s ARVD se soustřeďuje na dvourozměrné angiografické měření a odvozené odhady renální funkce. Izolované zvažování obou těchto parametrů však může být zavádějící.

Funkční měření

Dramatickou ztrátu renální funkce popisovanou předchozími studiemi u ARVD už obvykle nepozorujeme; výsledky současných randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) a dat z registrů odhadují roční ztrátu glomerulární filtrace (GFR) na 1–2 ml/min/1,73 m² [1,4••]. Tento pokles funkce

Department of Renal Medicine, Salford Royal NHS Foundation Trust, Salford, Velká Británie

Adresa pro korespondenci: Professor Philip A. Kalra, Department of Renal Medicine, Salford Royal NHS Foundation Trust, Stott Lane, Salford, M6 8HD, UK
E-mail: Philip.kalra@srft.nhs.uk

Where now in the management of renal artery stenosis? Implications of the ASTRAL and CORAL trials

Curr Opin Nephrol Hypertens 2014; 23:525–532

© 2014 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

je srovnatelný s poklesem funkce u obdobně starých pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) [5]. Je tedy zřejmé, že ARVD nepatří mezi stavy, které běžně souvisejí s rychle postupujícím poklesem renálních funkcí, a že studie zaměřené na zjištění rozdílu v renální prognóze nemá velkou šanci na úspěch.

Nedávno publikované studie vyvolávají otázky, jak nejlépe hodnotit renální funkci u pacientů s ARVD, zvláště když mezinárodně přijaté a jednotné používání eGFR (odhadovaná glomerulární filtrace) se nevyhnulo kritice [6]. Vzhledem k tomu, že většina případů RAS je unilaterální, je „celotělový“ odhad vlivu RAS v podstatě chybný, a proto nepřekvapí, že ve srovnání s izotopovými metodami vyšetření GFR (iGFR) jsou hodnoty eGFR chybné jak z pohledu monitorování změn renální funkce v průběhu času [7], tak z pohledu měření funkčních změn po perkutánní revaskularizaci [8••].

Měření struktury

Existují důkazy, že strukturální a vaskulární renální parametry mohou být u pacientů s ARVD na rozdíl od ostatních příčin CKD, u nichž je vztah mezi exkreční funkcí ledvin a histologickými či klinickými změnami patrnější, významnějšími prognostickými faktory než měření exkreční funkce [9,10]. Studie publikovaná v roce 2010 [11], ve které bylo u 21 pacientů porovnáno měření iGFR s odhadem objemu renálního parenchymu pomocí magnetické rezonance (MR), prokázala klinicky a statisticky významný vzestup iGFR po PTRAS u pacientů s nejvyšším poměrem objemu k iGFR ve srovnání se skupinou s poměrem nízkým či normálním ($6,3 \pm 2,0$ vs. $-0,9 \pm 4,2$ ml/min; $p = 0,002$; poměr šancí [odds ratio, OR] pro $> 15\%$ zlepšení = 28; 95% interval spolehlivosti [confidence interval, CI] 1,2–648; $p = 0,038$). Novější studie 22 případů revaskularizace ledvin, u nichž byly porovnány iGFR a dynamické kontrastní MR měření (dynamic contrast enhanced, DCE-MRI) před PTRAS a po ní, dospěla k podobným výsledkům [12•]. Navíc je důležité, že tato studie také popsala vyšší pre-revaskularizační objem krve v orgánech, u nichž poté došlo ke zlepšení funkce (zhoršená versus stabilní versus zlepšená funkce: $35 \pm 4,2$ vs. $39 \pm 9,8$ vs. $44 \pm 8,8$ ml/100 ml). Ačkoli tyto rozdíly nedosáhly statistické významnosti, rozdíly mezi skupinami ve vstupní exkreční frakci (poměr filtrace ke krevnímu průtoku) statisticky významné byly ($9,5 \pm 4,3$ vs. $9,5 \pm 3,5$ vs. $6,1 \pm 2,7\%$; $p < 0,05$). Nabízí se atraktivní interpretace tohoto nálezu, že u orgánů, kde došlo po revaskularizaci ke zlepšení iGFR, byla zachována funkční tkáň i cévní zásobením; to znamená, že tato skupina zahrnovala osoby, u nichž ještě nedošlo k ireverzibilním změnám. Tato hypotéza odpovídá i výsledkům z prasečích modelů ARVD, ve kterých zachovaná mikrocirkulace před revaskularizací souvisela se zlepšením histologických a funkčních nálezů [13,14].

Obecně platným zjištěním v obou typech studií zkoumajících vztah mezi strukturou a funkcí ledvin bylo, že zlepšení iGFR dosáhli s větší pravděpodobností pacienti se vstupně největším funkčním poklesem. Tyto nálezy odpovídají výsledkům tří klinických studií, ve kterých měli větší pravděpodobnost zlepšení renální funkce pacienti s pokročilejším stupněm CKD v době revaskularizace ve srovnání s těmi, u nichž byla eGFR lépe zachována (OR pro $\geq 20\%$ zlepšení eGFR za 12 měsíců pro CKD stadia 3 ve srovnání

KLÍČOVÉ BODY

- Tíže ARVD by neměla být hodnocena pouze ve vztahu k exkreční funkci ledvin, ale také ve vztahu k velikosti ledvin a renálnímu průtoku.
- U pacientů s vysoce rizikovou manifestací ARVD je přežití spojené s revaskularizací zlepšeno pouze u pacientů manifestujících se FPE.
- Studie registrů by mohly pomoci odpovědět na dosud nezodpovězené otázky včetně otázky optimální farmakoterapie a prognostických vztahů revaskularizace u pacientů s ARVD a srdečním selháním.

s CKD stadia 1/2 = 2,7; 95% CI 1,6–4,7; $p < 0,001$; pro CKD stadia 4/5 = 6,7; 95% CI = 3,6–12,6; $p < 0,001$) [15,16,17•].

Tyto studie naznačují, že další výzkum by se měl zaměřit na definici závažnosti ARVD ve vztahu k funkci a struktuře ledvin spíše než k izolovaným průřezovým anatomickým měřením.

DIAGNÓZA ATEROSKLEROTICKÉHO RENOVASKULÁRNÍHO ONEMOCNĚNÍ

Aterosklerotické onemocnění ledvin je stále nejvíce diagnostikováno pomocí neinvazivní angiografie. Tento přístup je založen na fyziologických studiích krevního průtoku a tlakových gradientů vyvolaných RAS [18,19]. Nicméně odhady procentuální závažnosti stenózy mají k tíži funkčního poškození slabý vztah, neboť nezohledňují komplexní souhru faktorů, jako jsou zánět, oxidační stres a patologie renální mikrovaskulatury, jak lze dokumentovat u ischemické nefropatie. Nové diagnostické metody jsou proto zaměřeny na lepší zohlednění těchto faktorů.

Magnetická rezonance závislá na měře oxygenace krve

MR závislá na měře oxygenace krve (blood oxygen level-dependent, BOLD) umožňuje měření množství tkáňového deoxyhemoglobinu, kvantifikovaného pomocí hodnoty $R2^*$, poskytující informace o krevním průtoku a perfuzi [20••]. Chrysochou a spol. [21] prokázali, že vztah vysokého signálu $R2^*$ ke GFR jedné ledviny predikuje zlepšení renální funkce po revaskularizaci. Praktické aspekty související s interpretací BOLD MR zobrazení a potřeba hodnocení vícečetných malých oblastí zájmu však rozšíření této metody brzdí. Nicméně recentní data hodnotící „frakční hypoxii ledvin“ využívající měření v celém průřezu ledviny, která ukázala inverzní korelaci mezi renálním krevním tokem, perfuzí a GFR u pacientů s ARVD ve srovnání s pacienty s esenciální hypertenzí, učinila tuto metodu dostupnější [22].

Zánětlivý stav

Nové zobrazovací metody použité izolovaně nemohou poskytnout celkové zhodnocení problému. Nedávná studie zahrnující 17 pacientů s ARVD měřila frakční hypoxii, renální krevní průtok, GFR a zánětlivé cytokiny před PTRAS a po ní. Ačkoli došlo k poklesu frakční hypoxie související se vzestupem renálního průtoku a kortikální perfuze, koncentrace cytokinů nezaznamenaly významné změny [23••].

Tato studie a další práce ukazující zvýšené množství transformujícího růstového faktoru β a infiltrace makrofágů v ledvinách pacientů s ARVD [24•] mohou vysvětlit negativní výsledky publikovaných RCT. Tato data naznačují, že poškození parenchymu a nepříznivý profil cytokinů mohou pokračovat i po PTRAS, čímž mohou zvrátit jakýkoli přínos spojený s lepší orgánovou perfuzí. Při uspořádání dalších prací by se mělo zvážit, zda snahy o snížení ischemicko-reperfučního poškození následující po PTRAS budou mít pozitivní vliv [25].

BIOMARKERY

Některé studie prezentovaly časné zhodnocení cirkulujících biomarkerů u pacientů s ARVD. Dosud však nebyl identifikován žádný marker, který by smysluplně přispěl k určení prognózy či vedl k výběru vhodných kandidátů pro PTRAS.

Zánětlivé biomarkery

Ateroskleróza patří mezi zánětlivá onemocnění [26] a ARVD typicky existuje jako součást systémového vaskulárního syndromu [27•]. U obecné populace pomáhají ke stratifikaci rizika kardiovaskulárních příhod vyšší hodnoty vysoce senzitivního CRP (hs-CRP) [28]. Ačkoli mají pacienti s ARVD koncentrace cirkulujícího hs-CRP signifikantně vyšší než kontrolní osoby bez aterosklerózy [29], nezdá se, že by tento marker měl prognostický význam. Ve studii zahrnující 447 pacientů [30] s periferním cévním onemocněním (68 mělo ARVD) nevedl současný nález zvýšené koncentrace hs-CRP (nad či pod 8,8 mg/l) a přítomnosti aspoň 60% ARVD k identifikaci pacientů, kteří by směřovali k velké kardiovaskulární příhodě.

V prospektivní studii s 57 pacienty rozdělenými do kvartilů podle CRP byl pozorován vztah mezi kvantilem CRP a sníženou pravděpodobností jakéhokoli zlepšení renální funkce (OR = 0,39; 95% CI 0,19–0,82; $p = 0,004$) [17•]. Tato skupina může zahrnovat osoby s vyšší tvorbou intrarenálních ateromů či vyšším rizikem cholesterolové embolizace. Případně mohou vyšší hodnoty CRP odrážet vyšší systémovou pohotovost k tvorbě ateromů, což je i klinicky spojeno se sníženou renální odpovědí na PTRAS [31•].

Aktivace destiček

Molekula na povrchu destiček CD40 aktivuje receptory v epitelálních buňkách proximálních tubulů ledvin vedoucí k intersticiálnímu zánětu [32,33]. V myších modelech CKD je jejich inhibice spojena s menším renálním poškozením [34]. Ve studii z jednoho centra zahrnující 60 pacientů s ARVD [35•] s průměrnou 65% vstupní stenózou byla pozorována malá, ale statisticky významná korelace mezi vstupní

hodnotou CD40 a mírou změny eGFR v průběhu 12 měsíců ($R^2 = 0,06$). Nesignifikanční zvýšení hodnot CD40 bylo podobně pozorováno u pacientů, kteří zemřeli ($7,3 \pm 0,9$ vs. $6,7 \pm 1,0$ pg/ml).

Kardiovaskulární biomarkery

Průřezová studie s 82 pacienty s minimálně 60% RAS aterosklerotické etiologie hodnotila prognostický vztah mezi zvýšenou koncentrací troponinu T a N-terminálním mozkovým natriuretickým peptidem (NT-proBNP) s ohledem na riziko úmrtí či kardiovaskulárních příhod. Ačkoli byly v jednorozměrové analýze vyšší koncentrace troponinu spojeny s rizikem úmrtí, po korekci na renální funkci tento vztah vymizel [36]. Novější studie zahrnující sériová měření BNP tyto nálezy potvrdila, ale popsala významně zvýšené riziko úmrtí u pacientů se stenózou RAS nad 50 %, jejichž hodnoty BNP se zvýšily nad 450 pg/ml [37•], což může odrážet progresivní strukturální změny a dysfunkci myokardu pozorované u pacientů s ARVD [38].

Některé studie zkoumaly BNP jako marker léčebné odpovědi PTRAS. Dvě studie čítající 27 a 120 pacientů [40] našly vztah mezi zvýšenými hodnotami BNP a odpovědí krevního tlaku po revaskularizaci (OR pro zlepšení s BNP > 50 pg/ml = 4; 95% CI 1,2–13,2; $p = 0,02$) [40]. Nedávno publikovaná práce, která zařadila pacienty s obdobnými klinickými rysy [41•], však tyto výsledky nepotvrdila, stejně jako studie se 165 pacienty po revaskularizaci po předchozím neúspěšném výkonu [42]. Není jasné, zda tyto rozporuplné výsledky odrážejí různé fenotypy pacientů či poklesy kardiální funkce. Další výzkum zahrnující echokardiografické hodnocení a genomiku by byl užitečný.

VYSOCE RIZIKOVÉ KLINICKÉ PROJEVY

Současná doporučení Americké kardiologické společnosti a Americké hypertenziologické asociace (ACC/AHA) [43] navrhuje, aby u skupiny klinických projevů zahrnujících refrakterní hypertenzi, rychle klesající renální funkci a bleskově nastupující plicní edém („flash“ edém, FPE) byla zvážena PTRAS. Tyto klinické projevy jsou obvykle označovány jako vysoce rizikové a (přes poměrně nízký stupeň důkazů podkládající doporučení) se staly akceptovanými indikacemi k intervenci. Z těchto důvodů bylo mnoho takových pacientů vyloučeno ze zařazení do randomizovaných studií. K popisu výše uvedených fenotypů ARVD existuje jen málo dat a jsou shrnuta v tabulce 1 [44,45•,46,47].

K tomu, aby byl fenotyp choroby označen za významný, je třeba prokázat rozdíl v prognóze či léčebné odpovědi. Ve studii z jednoho centra se 467 pacienty [4••] s více než

TABULKA 1. Prevalence vysoce rizikových manifestací aterosklerotického renovaskulárního onemocnění

Rychlý pokles renální funkce*	Refrakterní hypertenze**	Bleskově nastupující plicní edém
12–17 % [1,4••]	přítomna u 33 % pacientů v době diagnózy aterosklerotického renovaskulárního onemocnění (ARVD) [4••] 8–24 % pacientů s nekontrolovanou hypertenzí má ARVD [44,45•].	5–8 % [4••,46]

* Rychlý pokles renální funkce je definován jako vzestup sérové koncentrace kreatininu na $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ či o 20 % v období 12 měsíců před randomizací [1].

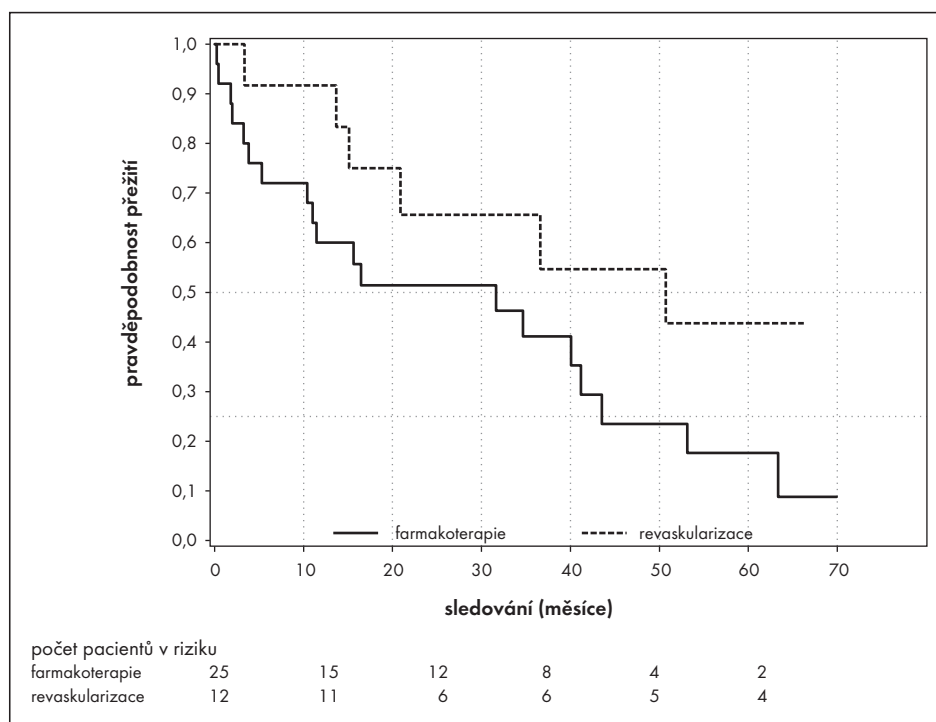
** Refrakterní hypertenze je definována jako systolický krevní tlak > 140 mm Hg a/nebo diastolický krevní tlak > 90 mm Hg i přes léčbu trojkombinací různých tříd antihypertenziv, z nichž aspoň jedno je diuretikum [47].

50% RAS byli srovnáváni pacienti, u nichž se projeví příznaky FPE ($n = 37$), refrakterní hypertenze ($n = 158$) či prudký pokles renální funkce ($n = 83$), s nízkorizikovými pacienty ($n = 237$) bez jakéhokoli z těchto popsaných projevů. Při srovnání s nízkorizikovými pacienty měli pouze pacienti s FPE vyšší riziko sledovaných parametrů: poměr rizik (HR) pro úmrtí 2,2 (95% CI 1,4–3,5; $p < 0,001$), HR pro kardiovaskulární příhody 3,1 (95% CI 1,8–5,5; $p < 0,001$) a HR pro terminální selhání ledvin 1,9 (95% CI 0,8–4,4; $p = 0,1$). Pokud byl účinek PTRAS hodnocen pro každý rizikový fenotyp zvlášť, bylo snížené riziko úmrtí pozorováno pouze u pacientů s FPE (HR 0,4; 95% CI 0,2–0,9; $p = 0,01$; obr. 1). Je zajímavé, že v malé skupině pacientů ($n = 31$), u nichž byla přítomna jak refrakterní hypertenze, tak rychlý pokles renální funkce, byla PTRAS spojena se snížením rizika úmrtí i kardiovaskulárních příhod. Vzhledem k retrospektivnímu charakteru studie není možné odhadnout důvody k lepšímu přežívání, nicméně bylo publikováno několik prací popisujících remodelaci srdce po PTRAS u pacientů s ARVD a FPE, což je velmi atraktivní záležitost [48••]. Ačkoli absence přínosu PTRAS v této studii u pacientů s rychlým poklesem renální funkce je v souladu s analýzou podskupin ze studie ASTRAL [1], u pacientů s refrakterní hypertenzí (podle použité definice) kontrastuje s mnoha kasuistikami. Recentní data naznačují, že tlakové gradienty před stenózou a za ní (nesledované ve studii Ritchieho a spol. [4••]) mohou hrát významnou roli ve výběru pacientů s refrakterní hypertenzí pro PTRAS, přičemž pacienti se vstupním tlakovým gradientem větším než 22 mm Hg budou mít pravděpodobně lepší odpověď krevního tlaku po implantaci stentu [49].

Ve světle těchto dat se zdá sledování účinnosti PTRAS u specifických skupin pacientů vhodným výzkumným směrem.

NOVÉ LÉČEBNÉ MOŽNOSTI

V experimentálních studiích s prasečími modely ARVD bylo nadějně hodnoceno několik angiogenních a vazodilatačních působků. Podání vaskulárního endoteliálního růstového faktoru v době indukce stenózy vedlo k zachování renální mikrocirkulace [14]. Nicméně se zkoumají další způsoby léčby, neboť tento léčebný model nepředstavuje chronický vývoj ischemické nefropatie a související endoteliální dysfunkce, který vede k trvalé vazokonstrikci a následné ztrátě mikrovaskulatury, jak je to typicky pozorováno v humánních studiích [50••]. Nedávná preklinická studie s blokátorem endotelinových receptorů (podávaným šest týdnů po indukci stenózy) naznačila, že blokátory endotelinového receptoru A mohou zvrátit ztrátu mikrovaskulatury a omezit rozvoj histologických změn [51••]. Tato práce zkoumala použití také dalších látek, např. endoteliálních progenitorových buněk (EPC), a má vyšší pravděpodobnost posunu k humánním studiím. EPC jsou vaskulogenní buňky, které podporují kardiovaskulární regeneraci a reparaci po poškození cévy. Na prasečím modelu RAS léčené EPC bylo čtyři týdny po infuzi EPC pozorováno zachování mikrovaskulární funkce a renální architektiky, potlačení fibrózy a zvýšení neovaskularizace [52]. Další práce na prasečím modelu ukázala zlepšený renální krevní průtok a angiogenezi u prasat léčených EPC podaných po PTRAS ve srovnání se zlepšením pouze GFR u prasat léčených jen PTRAS. Navíc EPC podporují také posun fenotypu makrofágů ze zánětlivého na paračinný, což naznačuje, že mohou zlepšit zotavení ledvin po PTRAS [53]. Infuze mezenchymálních kmenových buněk podané jako adjuvantní léčba po PTRAS na prasečím modelu také ukázala slibné výsledky s obnovením renální hemodynamiky a snížením zánětu a oxidačního stresu [54].



OBRÁZEK 1. Přežití pacientů s aterosklerotickým renovaskulárním onemocněním s manifestací bleskově nastupujícího plicního edému. Horizontální osa – čas v měsících od diagnostické angiografie; vertikální osa – přežití bez sledované události; nepřerušovaná křivka – pacienti léčení medikamentózně; přerušovaná křivka – pacienti léčení perkutánní angioplastikou s implantací metalického stentu. Reprodukovan se svolením [4••].

Ačkoli jsou výsledky z těchto studií povzbudivé, je třeba dalšího výzkumu. Navíc v budoucích studiích bude třeba zhodnotit i optimální načasování infuzí, potenciální negativní účinky a jejich dlouhodobý přínos.

DALŠÍ OBLASTI ZÁJMU

Výzkumné aktivity také pokračují v mnoha dalších aspektech ARVD.

Srdeční selhání

Aterosklerotické renovaskulární onemocnění můžeme považovat spíše za kardiovaskulární onemocnění než za čisté renální patologii. Většina pacientů s ARVD trpí nějakou kardiální strukturální či funkční poruchou [55], přičemž většina má koncentrickou či excentrickou hypertrofii levé komory srdeční [56•]. Retrospektivní nekontrolovaná studie 102 případů pacientů s ARVD po revaskularizaci naznačila, že PTRAS může snižovat index hmotnosti levé komory [57]. Tato hypotéza byla testována ve studii RAS-CAD (Renal Artery Stenosis in Coronary Artery Disease) [58], prospektivní randomizované studii porovnávající pacienty s ischemickou chorobou srdeční, zachovanou renální funkcí a náhodně zjištěnou RAS, kteří byli léčeni PTRAS či medikamentózně. V této studii bylo u 84 pacientů pozorováno snížení indexu hmotnosti levé komory jeden rok po léčbě v obou sledovaných skupinách bez významného rozdílu mezi skupinami (konzervativní léčba oproti PTRAS $-6,1$ vs. $-8,2$ g/m²; $p = 0,6$). Tyto výsledky studie RAS-CAD potvrdily kardiální podstudie ASTRAL [59]. Pro uspořádání dalších studií je důležité, že obě studie, ASTRAL i RAS-CAD, zahrnuly pacienty s relativně zachovanou ejekční frakcí a nezhodnotily mortalitní či symptomové výstupy. V retrospektivní analýze 100 pacientů s ARVD s pokročilejším srdečním selháním (50 revaskularizovaných, 50 léčených medikamentózně) došlo ve skupině PTRAS k významnému poklesu podílu pacientů se symptomy třídy III/IV podle klasifikace NYHA po 60 měsících [60]. Vzhledem ke špatné prognóze a léčebné zátěži pacientů se srdečním selháním by bylo vhodné zvážit provedení dalších studií v této oblasti.

Optimální medikamentózní léčba

Ve studii CORAL [2••] byla medikamentózní léčba definována protokolem ve srovnání s předchozími studiemi, ve kterých byla léčba ponechána na rozhodnutí jejich autorů podle lokálních zvyklostí. Důkazy pro léčbu blokátory angiotensinu [61,62] a léčbu statiny [63,64] u pacientů s ARVD jsou jasné, ačkoli studie nebyly randomizované. Nicméně existuje jen málo důkazů pro doporučení dalších běžně užívaných léků. Většina studií hodnotila roli protidestičkové léčby či antihypertenziv v období kolem revaskularizačního výkonu [65,66]. Naše vlastní, dosud nepublikované výsledky naznačují dlouhodobou mortalitní výhodu spojenou s léčbou kyselinou acetylsalicylovou a beta-blokátory [67]. Vzhledem ke globálnímu poklesu prováděných revaskularizací [68•] je třeba dalších prací, které by definovaly optimální farmakoterapeutické strategie a cílové hodnoty krevního tlaku u pacientů s ARVD.

Studie registru

Několik studií zkoumajících ARVD se již blíží okamžiku, kdy bude možné zhodnotit jejich dlouhodobé výsledky.

Data z jednoho centra v Německu ukázala, že u pacientů s ARVD je možné dosáhnout dlouhodobé kontroly tlaku [60•]. Nicméně zásadní otázky stále zůstávají u deseti- či patnáctiletých výstupů z RCT a zda dojde později k oddělení křivek.

Odpovědi na tyto a další otázky stále nejsou jisté. V současné době, celkem pochopitelně, obecně nepanuje přílišné nadšení pro zahájení další RCT týkající se revaskularizace u ARVD. Navrhujeme proto řešení ve smyslu konsolidace informací z již existujících či dobíhajících studií do podoby mezinárodního prospektivně organizovaného registru. Toto řešení se již osvědčilo v minulosti ve výzkumu vzácnějších jednotek, jakou je fibromuskulární dysplazie [70], a nabízí pragmatickou a nákladově efektivní alternativu ke zlepšení našich znalostí o ARVD.

ZÁVĚR

Neutrální výsledky studií ASTRAL a CORAL by měly být využity jako příležitost k přeformulování výzkumu v oblasti ARVD. Dosud používaná paradigmatu o definici závažnosti choroby podle stupně stenózy by již dále neměla být relevantní. Další studie týkající se revaskularizace by se měly zaměřit na identifikaci specifických skupin pacientů, kteří by mohli z této léčby mít užitek.

Prohlášení

Žádné.

Střet zájmů

Dr. Ritchie obdržel kompenzaci cestovních nákladů od firmy Boehringer Ingelheim. Professor Kalra obdržel odměnu za konzultační činnosti od firmy Takeda, výzkumný grant od firmy Shire Pharmaceuticals, kompenzaci cestovních nákladů od firem Amgen, Boehringer Ingelheim, Alexion a Pharmacosmos a platby za přednášky od firem Vifor, Pharmacosmos, Janssen a Amgen.

ODKAZY A DOPORUČENÁ LITERATURA

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361:1953–1962.
2. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014; 370:13–22.
- Nejrozsáhlejší RCT srovnávající medikamentózní léčbu s PTRAS u pacientů s ARVD.
3. White CJ. The 'chicken little' of renal stent trials: the CORAL trial in perspective. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7:111–113.
 - Kritika editora ke studiím CORAL a ASTRAL.
4. Ritchie J, Green D, Chrysochou C, et al. High-risk clinical presentations in atherosclerotic renovascular disease: prognosis and response to renal artery revascularization. *Am J Kidney Dis* 2014; 63:186–197.
- První kontrolované srovnání medikamentózní léčby a PTRAS u FPE a dalších vysoce rizikových projevů ARVD.
5. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int* 2006; 69:2155–2161.
6. Glassock RJ, Winearls C. Screening for CKD with eGFR: doubts and dangers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1563–1568.
7. Madder RD, Hickman L, Crimmins GM, et al. Validity of estimated glomerular filtration rates for assessment of baseline and serial renal function in patients with atherosclerotic renal artery stenosis: implications for clinical trials of renal revascularization. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4:219–225.
8. Crimmins GM, Madder RD, Marinescu V, Safian RD. Validity of estimated glomerular filtration rates for assessment of renal function after renal artery

- stenting in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7:543–549.
- Ukázka limitací hodnot eGFR v hodnocení odpovědi na PTRAS.
9. Christensen PK, Larsen S, Horn T, et al. Renal function and structure in albuminuric type 2 diabetic patients without retinopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:2337–2347.
10. Tsuboi N, Kawamura T, Koike K, et al. Glomerular density in renal biopsy specimens predicts the long-term prognosis of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:39–44.
11. Cheung CM, Chrysochou C, Shurrab AE, et al. Effects of renal volume and single-kidney glomerular filtration rate on renal functional outcome in atherosclerotic renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:1133–1140.
12. Lim SW, Chrysochou C, Buckley DL, et al. Prediction and assessment of responses to renal artery revascularization with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a pilot study. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305:F672–F678.
- Pilotní studie ukazující rozdíly v exkreční frakci mezi ledvinami, které reagovaly na PTRAS, a ledvinami, které na PTRAS nereagovaly.
13. Iliescu R, Fernandez SR, Kelsen S, et al. Role of renal microcirculation in experimental renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:1079–1087.
14. Chade AR, Kelsen S. Renal microvascular disease determines the responses to revascularization in experimental renovascular disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3:376–383.
15. Ramos F, Kotliar C, Alvarez D, et al. Renal function and outcome of PTRAS and stenting for atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int* 2003; 63:276–282.
16. Kalra PA, Chrysochou C, Green D, et al. The benefit of renal artery stenting in patients with atheromatous renovascular disease and advanced chronic kidney disease. *Cathet Cardiovasc Interv* 2010; 75:1–10.
17. Trani C, Porto I, Tommasino A, et al. Baseline inflammatory status and long-term changes in renal function after percutaneous renal artery stenting: a prospective study. *Int J Cardiol* 2013; 167:1006–1011.
- Prospektivní hodnocení funkční renální odpovědi na PTRAS ve vztahu k hodnotám CRP.
18. Imanishi M, Akabane S, Takamiya M, et al. Critical degree of renal arterial stenosis that causes hypertension in dogs. *Angiology* 1992; 43:833–842.
19. Schoenberg SO, Knopp MV, Londy F, et al. Morphologic and functional magnetic resonance imaging of renal artery stenosis: a multireader tricenter study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:158–169.
20. Głowiczki ML, Saad A, Textor SC. Blood oxygen level-dependent (BOLD) MRI analysis in atherosclerotic renal artery stenosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22:519–524.
- Excelentní přehledová práce o BOLD-MRI.
21. Chrysochou C, Mendichovszky IA, Buckley DL, et al. BOLD imaging: a potential predictive biomarker of renal functional outcome following revascularization in atheromatous renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:1013–1019.
22. Saad A, Crane J, Glockner JF, et al. Human renovascular disease: estimating fractional tissue hypoxia to analyze blood oxygen level-dependent MR. *Radiology* 2013; 268:770–778.
23. Saad A, Herrmann SMS, Crane J, et al. Stent revascularization restores cortical blood flow and reverses tissue hypoxia in atherosclerotic renal artery stenosis but fails to reverse inflammatory pathways or glomerular filtration rate. *Circ Cardiovasc Interv* 2013; 6:428–435.
- Průkaz, že lokální zánětlivý stav má větší význam pro renální výstupy než krevní průtok.
24. Głowiczki ML, Keddis MT, Garovic VD, et al. TGF expression and macrophage accumulation in atherosclerotic renal artery stenosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:546–553.
- Předkládá mechanismus poškození parenchymu ledvin.
25. Hashemi M. The study of pentoxifylline drug effects on renal apoptosis and BCL-2 gene expression changes following ischemic reperfusion injury in rat. *Iran J Pharm Res* 2014; 13:181–189.
26. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115–126.
27. Imori Y, Akasaka T, Ochiai T, et al. Co-existence of carotid artery disease, renal artery stenosis, and lower extremity peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2014; 113:30–35.
- Současná analýza interakcí mezi aterosklerotickými onemocněními.
28. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008; 118:2243–2251.
29. Hommels MJ, van der Ven AJA, Kroon AA, et al. C-reactive protein, atherosclerosis and kidney function in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2005; 19:521–526.
30. Schlager O, Amighi J, Haumer M, et al. Inflammation and adverse cardiovascular outcome in patients with renal artery stenosis and peripheral artery disease. *Atherosclerosis* 2009; 205:314–318.
31. Khangura KK, Erin A, Kane GC, et al. Extrarenal atherosclerotic disease blunts renal recovery in patients with renovascular hypertension. *J Hypertens* 2014; 32:1300–1306.
- Důkaz, že výsledky PTRAS mohou být ovlivněny systémovým zatížením aterosklerotickým.
32. Starke A, Wüthrich RP, Waeckerle-Men Y. TGF-beta treatment modulates PD-L1 and CD40 expression in proximal renal tubular epithelial cells and enhances CD8 cytotoxic T-cell responses. *Nephron Exp Nephrol* 2007; 107:e22–e29.
33. Li H, Nord EP. IL-8 amplifies CD40/CD154-mediated ICAM-1 production via the CXCR-1 receptor and p38-MAPK pathway in human renal proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296:F438–F445.
34. Kairaitis L, Wang Y, Zheng L, et al. Blockade of CD40-CD40 ligand protects against renal injury in chronic proteinuric renal disease. *Kidney Int* 2003; 64:1265–1272.
35. Haller ST, Kalra PA, Ritchie JP, et al. Effect of CD40 and sCD40L on renal function and survival in patients with renal artery stenosis. *Hypertension* 2013; 61:894–900.
- Průřezová analýza naznačující vztah mezi markery aktivace destiček a klinickými výsledky u pacientů s ARVD.
36. Chrysochou C, Manzoor S, Wright J, et al. Role of renal function and cardiac biomarkers (NT-proBNP and Troponin) in determining mortality and cardiac outcome in atheromatous renovascular disease. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32:373–379.
37. Zhu Q, An N, Bai Y, et al. Prospective monitoring N-terminal pro-brain natriuretic peptide during natural progression of atherosclerotic renal artery stenosis in elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2013; 56:395–399.
- Longitudinální analýza koncentrací BNP u pacientů s ARVD naznačuje, že změna hodnot může mít větší význam než průřezové hodnoty.
38. Wright JR, Shurrab AE, Cooper A, et al. Progression of cardiac dysfunction in patients with atherosclerotic renovascular disease. *QJM* 2009; 102:695–704.
39. Silva JA, Chan AW, White CJ, et al. Elevated brain natriuretic peptide predicts blood pressure response after stent revascularization in patients with renal artery stenosis. *Circulation* 2005; 111:328–333.
40. Staub D, Zeller T, Trenk D, et al. Use of B-type natriuretic peptide to predict blood pressure improvement after percutaneous revascularization for renal artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 40:599–607.
41. Nowakowska-Fortuna E, Saeed A, Guron G, et al. Brain natriuretic peptides in atherosclerotic renal artery stenosis and effects of renal angioplasty. *Kidney Blood Press Res* 2013; 37:657–666.
- Průřezová studie kladoucí si otázku ohledně role BNP jako prediktoru léčebné odpovědi PTRAS.
42. Jaff MR, Bates M, Sullivan T, et al. Significant reduction in systolic blood pressure following renal artery stenting in patients with uncontrolled hypertension: results from the HERCULES trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 80:343–350.
43. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease): summary of recommendations. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17:1383–1397.
44. Börgel J, Springer S, Ghafoor J, et al. Unrecognized secondary causes of hypertension in patients with hypertensive urgency/emergency: prevalence and co-prevalence. *Clin Res Cardiol* 2010; 99:499–506.
45. Benjamin MM, Fazel P, Filardo G, et al. Prevalence of and risk factors of renal artery stenosis in patients with resistant hypertension. *Am J Cardiol* 2014; 113:687–690.
- Popis faktorů spojených s přítomností ARVD v populaci rezistentních hypertoniků.
46. Chrysochou C, Kalra PA. Epidemiology and natural history of atherosclerotic renovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52:184–195.
47. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2006; 28:1462–1536.
48. Chrysochou C, Schmitt M, Siddals K, et al. Reverse cardiac remodelling and renal functional improvement following bilateral renal artery stenting for flash pulmonary edema. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:479–483.

- Kasuistika zdůrazňující dramatické změny struktury myokardu, ke kterým došlo po PTRAS.
- 49. Protasiewicz M, Kadziela J, Początek K, et al. Renal artery stenosis in patients with resistant hypertension. *Am J Cardiol* 2013; 112:1417–1420.
- 50. Chade AR. Renal vascular structure and rarefaction. *Compr Physiol* 2013; 3:817–831.
- Excelentní přehled o významu renální mikrocirkulace.
- 51. Chade AR, Stewart NJ, Peavy PR. Disparate effects of single endothelin-A and -B receptor blocker therapy on the progression of renal injury in advanced renovascular disease. *Kidney Int* 2014; 85:833–844.
- Prasečí model stenózy renální tepny ukazující přínos léčby pomocí blokátoru endotelinového receptoru A.
- 52. Chade AR, Zhu X, Lavi R, et al. Endothelial progenitor cells restore renal function in chronic experimental renovascular disease. *Circulation* 2009; 119:547–557.
- 53. Eirin A, Zhu X-Y, Li Z, et al. Endothelial outgrowth cells shift macrophage phenotype and improve kidney viability in swine renal artery stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33:1006–1013.
- 54. Eirin A, Zhu X-Y, Krier JD, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve revascularization outcomes to restore renal function in swine atherosclerotic renal artery stenosis. *Stem Cells* 2012; 30:1030–1041.
- 55. Wright JR, Shurab AE, Cooper A, et al. Left ventricular morphology and function in patients with atherosclerotic renovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2746–2753.
- 56. Khan AR, Sheikh M, Kaw D, et al. Prevalence and factors associated with left ventricular remodeling in renal artery stenosis. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8:254–261.
- Popis geometrické struktury v souvislosti s remodelací levé komory u ARVD.
- 57. Zeller T, Rastan A, Schwarzwälder U, et al. Regression of left ventricular hypertrophy following stenting of renal artery stenosis. *J Endovasc Ther* 2007; 14:189–197.
- 58. Marcantoni C, Zanolli L, Rastelli S, et al. Effect of renal artery stenting on left ventricular mass: a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:39–46.
- 59. Green D, Ives N, Handly K, Kalra PA. Changes in cardiac structure and function after revascularization versus medical therapy for renal artery stenosis: the ASTRAL Heart Echocardiography Sub-Study. Atlanta: American Society of Nephrology; 2013. PO1091.
- 60. Kane GC, Xu N, Mistrik E, et al. Renal artery revascularization improves heart failure control in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:813–820.
- 61. Hackam DG, Duong-Hua ML, Mamdani M, et al. Angiotensin inhibition in renovascular disease: a population-based cohort study. *Am Heart J* 2008; 156:549–555.
- 62. Chrysoschou C, Foley RN, Young JF, et al. Dispelling the myth: the use of renin-angiotensin blockade in atheromatous renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:1403–1409.
- 63. Cheung CM, Patel A, Shaheen N, et al. The effects of statins on the progression of atherosclerotic renovascular disease. *Nephron Clin Pract* 2007; 107:c35–c42.
- 64. Hackam DG, Wu F, Li P, et al. Statins and renovascular disease in the elderly: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2011; 32:598–610.
- 65. Cooper CJ, Haller ST, Colyer W, et al. Embolic protection and platelet inhibition during renal artery stenting. *Circulation* 2008; 117:2752–2760.
- 66. Duranay M, Kanbay M, Akay H, et al. Nebivolol improves renal function in patients who underwent angioplasty due to renal artery stenosis: a pilot study. *Nephron Clin Pract* 2010; 114:c213–c217.
- 67. Ritchie J, Green D, Alderson H, et al. Optimal medical therapy in ARVD. Glasgow: UK Renal Association; 2014; 68.
- 68. Liang P, Hurks R, Bensley RP, et al. The rise and fall of renal artery angioplasty and stenting in the United States. *J Vasc Surg* 2013; 58:1331–1338.
- Důkaz o změně klinické praxe v reakci na výsledky studie ASTRAL.
- 69. Safak E, Wilke C, Derer W, et al. Long-term follow-up of patients with atherosclerotic renal artery disease. *Am J Hypertens* 2013; 7:24–31.
- Popis dlouhodobých klinických výsledků a změny krevního tlaku v populaci s ARVD z jednoho centra.
- 70. Kim SH. Clinical manifestations of fibromuscular dysplasia vary by patient sex: a report of the United States registry for fibromuscular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:E2053.

Omezení sodíku ve stravě: opomíjená léčebná možnost u chronického onemocnění ledvin

Jelmer K. Humalda a Gerjan Navis

Účel přehledu

Doporučení pro omezení příjmu sodíku ve stravě platí jak pro běžnou populaci, tak pro skupiny osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem a chronickým onemocněním ledvin (CKD). Tento přehledový článek se zabývá novými důkazy potvrzujícími protektivní účinek omezení příjmu sodíku především u pacientů s CKD.

Nové poznatky

Příjem sodíku je u osob s CKD obecně vysoký a často přesahuje populační průměr. Nedávno zveřejněné údaje prokázaly, že mírné snížení příjmu sodíku u pacientů s CKD přináší podstatně lepší dlouhodobé výsledky blokády systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) u diabetiků i nediabetiků s CKD, související s lepším účinkem blokády RAAS na proteinurii, nezávisle na krevním tlaku. Toto pozorování je v souladu s lepší krátkodobou účinností blokády RAAS v průběhu mírného dietního omezení sodíku u diabetiků i nediabetiků s CKD. Uvedený účinek restrikce sodíku je zřejmě zprostředkován vlivem sodíku na rovnováhu objemu tělních tekutin. Trvalé omezení příjmu sodíku lze dosáhnout změnou stravovacích návyků.

Souhrn

Mírné omezení příjmu sodíku ve stravě osob s CKD může podstatně zlepšit protektivní účinnost blokády systému RAAS prostřednictvím specifických renálních účinků, patrně snížením proteinurie. Vzhledem k uvedenému není možná přímá extrapolace údajů z populací bez onemocnění ledvin na populaci s CKD. Přes existující obavy z nežádoucích účinků velmi nízkého příjmu sodíku by v popředí pozornosti měly zůstat zjevné protektivní účinky mírné restrikce příjmu sodíku. Účinnost a udržitelnost jednotlivých přístupů namířených proti vysokému příjmu sodíku u osob s CKD by měly být posouzeny v prospektivních studiích, souběžně s provedením příslušných opatření na úrovni populace.

Klíčová slova

chronické onemocnění ledvin, blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron, omezení sodíku, objem tělesných tekutin

KLÍČOVÉ BODY

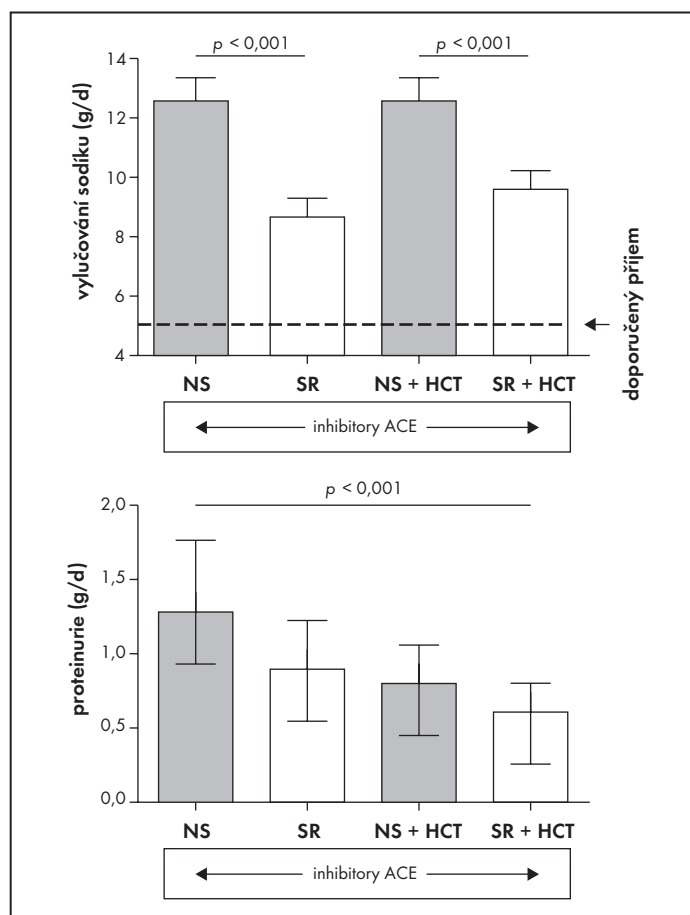
- Vysoký příjem sodíku u pacientů s CKD oslabuje léčebný přínos blokády RAAS z krátkodobého i dlouhodobého hlediska.
- Snížení efektivity blokády RAAS u CKD z dlouhodobého hlediska souvisí s přetrvávající proteinurií a nelze jej překonat důraznější kompenzací krevního tlaku navýšením antihypertenzivní medikace.
- Mírná restrikce příjmu sodíku u CKD podstatně zlepšuje odpověď na blokádu RAAS, dokonce i v případě, že příjem sodíku zůstane nadále nad doporučenými hodnotami.
- U pacientů léčených blokátory RAAS by měl být zhodnocen příjem sodíku pomocí měření jeho odpadu do moči nasbírané za 24 hodin, zejména v případě nedostatečné léčebné odpovědi.
- Souběžné vyšetření volumových markerů umožní předejít nastavení neadekvátních cílů pro bilanci sodíku a vody.
- Dlouhodobých změn v dietních návycích lze dosáhnout za pomoci behaviorálních přístupů.

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Nizozemsko

Dietary sodium restriction: a neglected therapeutic opportunity in chronic kidney disease

Curr Opin Nephrol Hypertens 2014, 23:533–540

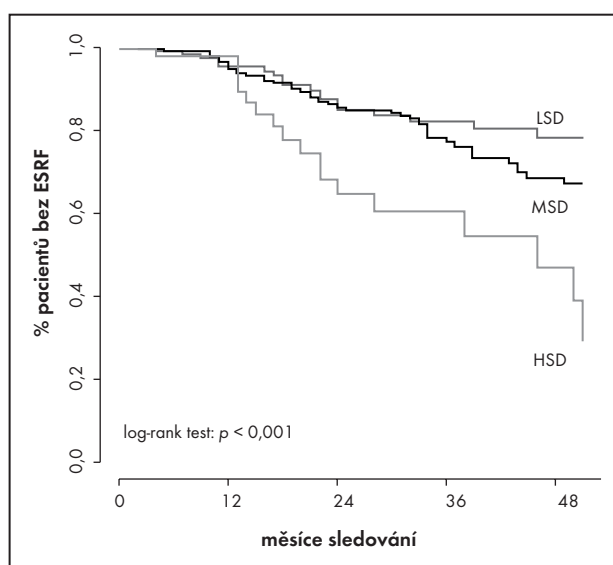
© 2014 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins



OBRÁZEK 1. Vylučování sodíku (graf nahoře) v průběhu čtyř odlišných šestitýdenních léčebných období, střídajících se v kruhovém schématu, u pacientů s diabetem a CKD, léčených inhibitory ACE. Příjem NS byl velmi vysoký, a proto i v průběhu jeho restrikce, bez léčby i s léčbou hydrochlorotiazidem, přetrvával příjem sodíku nad doporučenou hodnotou. Přesto však došlo k významné redukci proteinurie (graf dole), stejně jako ke snížení krevního tlaku (údaje nezobrazeny).

CKD – chronické onemocnění ledvin; HCT – hydrochlorotiazid; NS – normální sodík; SR – restrikce sodíku

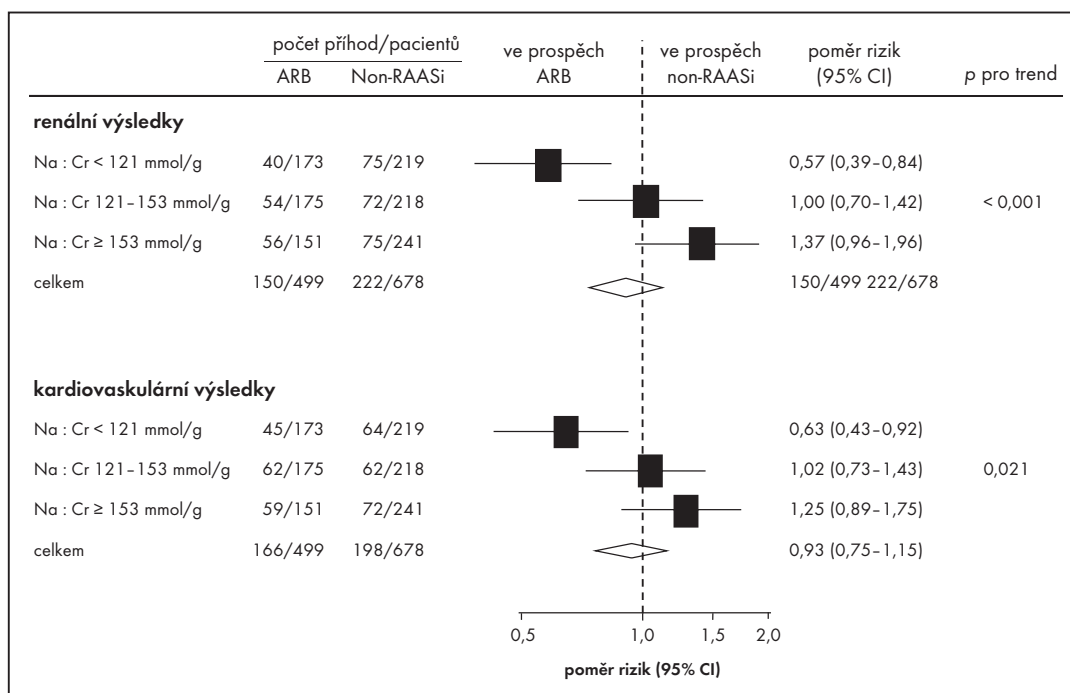
Upraveno podle citace [5 ••].



OBRÁZEK 2. Renální přežívání u pacientů léčených inhibitory ACE dle tercílů příjmu soli: LSD 7,1 g/den, MSD 10,8 g/den a HSD 14,2 g/den.

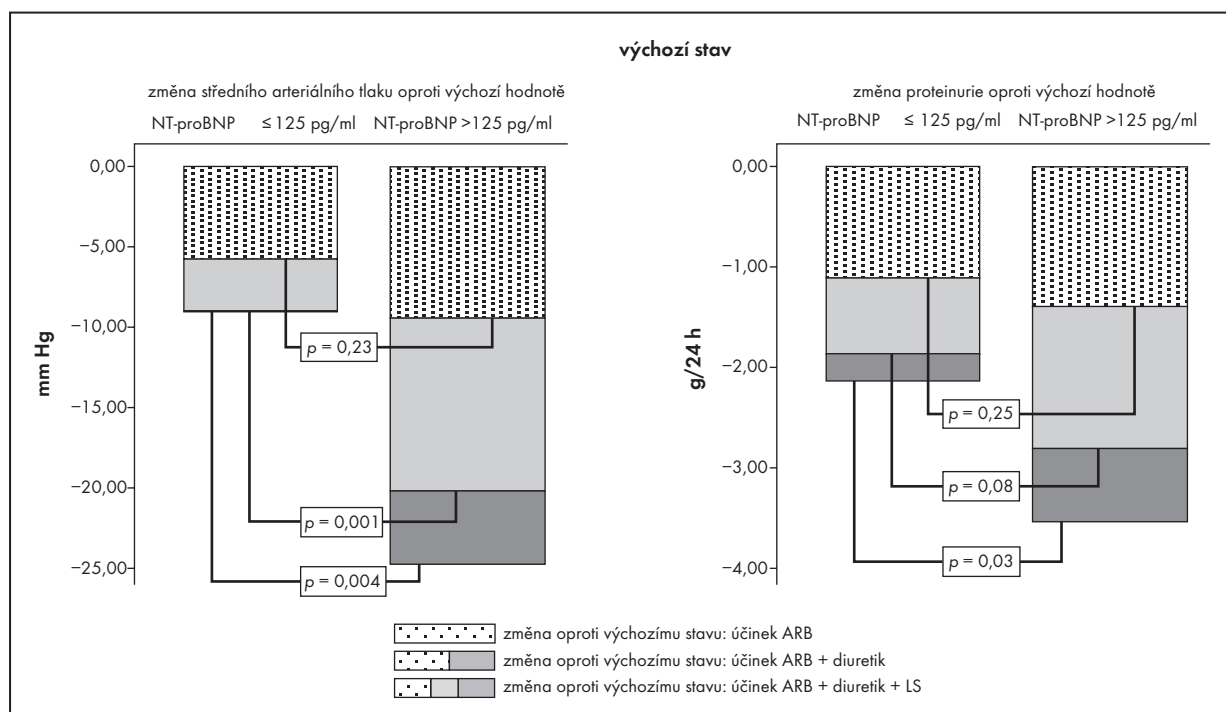
ESRF – terminální selhání ledvin; HSD – dieta s vysokým příjmem sodíku; LSD – dieta s nízkým příjmem sodíku; MSD – dieta se středním příjmem sodíku

Upraveno podle citace [6].



OBRÁZEK 3. Vliv příjmu sodíku dle tercílů Na v moči/kreatininu (Cr) na léčebný přínos ARB na renální (graf nahoře) a kardiovaskulární (graf dole) ukazatele u pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií. Vylučování sodíku močí v postupujících tercilech korespondovalo s dietním příjmem sodíku ve výši 8,9 g, 10,9 g a 12,2 g.

ARB – blokátor receptoru AT₁ pro angiotensin II; non-RAASi – inhibitory RAAS; RAAS – systém renin-angiotensin-aldosteron
Upraveno podle citace [4].



OBRÁZEK 4. Prediktivní hodnota NT-proBNP při zahájení (bez léčby) z hlediska odpovědi krevního tlaku (graf vlevo) a proteinurie (graf vpravo) na ARB, s přidáním restrikce sodíku a s přidáním restrikce sodíku plus diuretika. NT-proBNP nad horní hranici normálu (> 125 pg/ml) nebyl asociován s odpovědí na ARB, ale předpovídal výraznější odpověď na zásah do objemu tělesných tekutin omezením sodíku a thiazidem. Podobná prediktivní hodnota NT-proBNP pro klinickou účinnost volumové intervence byla zaznamenána pro NT-proBNP v průběhu monoterapie ARB (nezobrazeno).

ARB – blokátor receptoru AT₁ pro angiotensin II; LS – nízký příjem sodíku
Upraveno podle citace [32].

Optimální cílové hodnoty krevního tlaku u chronického onemocnění ledvin: diskuse pokračuje

John Knighta, Muh Geot Wong^{a,b,c} a Vlado Perkovic^{a,b,c}

Účel přehledu

Pokročilé chronické onemocnění ledvin (CKD) je často považováno za vylučovací kritérium pro zařazení do rozsáhlých randomizovaných studií zaměřených na léčbu hypertenze, a proto se klinické rozhodování u pacientů s CKD dosud opírá o výsledky několika malých, specifických studií a o velké množství extrapolací. V nedávné době bylo upraveno mnoho doporučených postupů pro léčbu hypertenze. Tento přehledový článek zkoumá možnost použití těchto přepracovaných doporučení u pacientů s CKD.

Nové poznatky

Mnohé z nově zveřejněných prací jsou metaanalýzy, doporučené postupy a diskuse o doporučených postupech. Nových údajů ze studií je však nedostatek. Tři revidované doporučené postupy (KDIGO, JNC8, KHA-CARI) doporučují cílovou hodnotu krevního tlaku nižší než 140/90 mm Hg. Většina antihypertenziv má srovnatelnou účinnost, ale toto pravidlo nemusí platit při pokročilém stupni CKD. Onemocnění ledvin s proteinurií je považováno za výjimku; všechny tři doporučené postupy stanovily v tomto případě cílovou hodnotu tlaku na 130/80 mm Hg a doporučily přednostní použití inhibitoru enzymu konvertujícího angiotensin (ACE) nebo blokátoru receptoru AT₁ pro angiotensin II (nikoli však obojí).

Souhrn

V současnosti máme sice k dispozici dostatek nových komentářů a doporučení, nicméně síla důkazů a možnost zobecnění se snižuje s postupující tíží selhání ledvin, rostoucím vlivem kalcifikace cév a rostoucím přetížením solí a vodou. Intervenční přístup zohledňující výši rizika je zřejmě neméně hodnotný než přístup zaměřený na cílové hodnoty krevního tlaku. K odhalení účinných léčebných postupů je zapotřebí provést klinické studie s pacienty s pokročilým stupněm CKD a patrně nelze vyloučit oživení role spironolactonu v léčbě.

Klíčová slova

cílové hodnoty krevního tlaku, chronické onemocnění ledvin, doporučené postupy pro klinickou praxi, hypertenze, metaanalýza

KLÍČOVÉ BODY

- Nedávno bylo zveřejněno několik nových doporučených postupů pro léčbu arteriální hypertenze, které obsahují shodná doporučení pro cílové hodnoty krevního tlaku u pacientů s CKD.
- Důkazy o tom, že snížení krevního tlaku u pacientů s CKD zlepšuje zdravotní ukazatele, jsou vesměs založeny na extrapolacích ze studií provedených v běžné populaci a na několika nedávno zveřejněných metaanalýzách studií s podskupinami pacientů s CKD.
- Jelikož se dialyzovaní pacienti vyznačují změnami ve fyziologii a přítomností neklasických rizikových faktorů pro kardiovaskulární choroby, běžné postupy k dosažení cílových hodnot krevního tlaku by měly být aplikovány s rozvahou.
- Doporučení pro optimální krevní tlak rozdělují populace pacientů na ty, jež vyžadují léčbu, a na ty, jež ji nevyžadují; u pacientů s CKD, jejichž kardiovaskulární riziko je vysoké, je patrně vhodnější přístup zohledňující výši rizika.
- Je zapotřebí větší množství údajů; randomizované studie by se měly zaměřit na hodnocení léčebných postupů k dosažení optimálního krevního tlaku u pacientů s pokročilým CKD a u dialyzovaných pacientů.

^a The George Institute for Global Health, ^b Sydney Medical School, University of Sydney a ^c Royal North Shore Hospital, Sydney, New South Wales, Austrálie

Optimal targets for blood pressure control in chronic kidney disease: the debate continues

Curr Opin Nephrol Hypertens 2014; 23:541–546

© 2014 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Riziko chronického selhání ledvin u živých dárců ledvin: co vyplynulo ze dvou nedávných studií?

Ngan N. Lam^{a,b}, Krista L. Lentine^c a Amit X. Garg^{a,b,d}

Účel přehledu

Transplantace ledviny od žijícího dárce zlepšuje život pacientů se selháním ledvin. Existují zde však potenciální rizika pro dárce. V tomto přehledovém článku uvádíme výsledky dvou recentních publikací, které se zabývají dlouhodobým rizikem vzniku chronického selhání ledvin (ESRD) u živých dárců ledviny.

Nové poznatky

Jedna ze studií uvádí, že dlouhodobé riziko ESRD (medián sledování 15,1 roku) bylo, volně vyjádřeno, 11krát vyšší u žijících dárců ledviny ve srovnání se zdravými osobami, které ledvinu nedarovaly. Naznačuje tak roli možných dědičně podmíněných vztahů, neboť všichni postižení dárce byli v biologicky příbuzenském vztahu k příjemcům štěpu a důvodem selhání ledvin byly převážně imunitně podmíněné choroby. Ve druhé studii bylo odhadnuto, že dlouhodobé riziko ESRD (medián sledování 7,6 roku) bylo přibližně 8krát vyšší u živých dárců ledviny opět ve srovnání se zdravými osobami, které ledvinu nedarovaly. V obou studiích byl zjištěn absolutní nárůst incidence ESRD v období 15 let od darování ledviny pod 0,5 %. Tyto studie však nejsou prosty určitých omezení vyvolávajících otázky o přesnosti odhadů rizika.

Souhrn

Výsledky těchto studií by měly být projednány s potenciálními dárce ledviny se zdůrazněním nízké incidence ESRD v období následujících 15 let po darování ledviny. Incidence ESRD v průběhu života dárců různého věku, původu a dalších charakteristik však vyžaduje uspořádání další studie.

Klíčová slova

terminální selhání ledvin, žijící dárce ledvin, dlouhodobé výsledky

KLÍČOVÉ BODY

- Nedávno publikované studie naznačují, že žijící dárce mohou mít relativně vyšší riziko ESRD ve srovnání s vybranou skupinou zdravých osob, které ledvinu nedarovaly; nicméně absolutní 15letá incidence ESRD zůstává příznivě nízká.
- Velmi doporučujeme, aby celoživotní riziko ESRD včetně určitých nejistot v jeho odhadech bylo projednáno s potenciálními žijícími dárce ledvin a jejich příjemci jako součást procesu informovaného souhlasu.
- Celoživotní riziko vzniku ESRD ve výši 1–3 % může existovat pro některé mladší osoby určitých etnických skupin s jistými preexistujícími podmínkami a s biologickou dispozicí k onemocnění ledvin. Je však třeba dalšího výzkumu v této oblasti.

^a Department of Medicine, Division of Nephrology, ^b Department of Epidemiology and Biostatistics, Western University, London, Ontario, Kanada, ^c Department of Medicine, Division of Nephrology, Saint Louis University, St. Louis, Missouri, USA a ^d Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES), Ontario, Kanada

End-stage renal disease risk in live kidney donors: what have we learned from two recent studies?

Curr Opin Nephrol Hypertens 2014; 23:592–596

© 2014 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

3. obálka



PREVENCE A LÉČBA SEKUNDÁRNÍ HYPERPARATYREÓZY U PACIENTŮ S CKD STÁDIA 3, 4 A 5

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU:

Zemplar 1 µg tobolky

Zemplar 2 µg tobolky

Složení: Parikalcitolum 1 nebo 2 µg v 1 měkké tobolce. Indikace: Prevence a léčba sekundárního hyperparathyroidismu u dospělých pacientů při chronické renální insuficienci a chronickém renálním selhání u pacientů na dialýze. **Dávkování:** **Chronická renální insuficience:** Přípravek se buď užívá jednou denně, nebo třikrát týdně, kdy se užívá každý druhý den. **Úvodní dávka:** odvodí se podle výchozích hladin iPTH. Při hladině iPTH ≤ 500 pg/ml: 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. Při iPTH > 500 pg/ml: 2 µg denně nebo 4 µg třikrát týdně. **Titrační dávky:** vždy dle vztahu k výchozím hodnotám iPTH. 1) stejná a zvýšená hladina nebo snížení o < 30%: přidat 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. 2) snížení o ≥ 30% až ≤ 60%: bez úprav dávky. 3) snížení iPTH o > 60% či iPTH < 60 pg/ml: snížit o 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. **Chronické renální selhání:** Přípravek se užívá třikrát týdně každý druhý den. **Úvodní dávka:** vypočte se podle výchozích hladin iPTH (v pg/ml)/60 až do maximální úvodní dávky 32 µg. **Titrační dávky:** dle hladin iPTH a sérových hladin kalcia a fosforu. Užívá se vzorec: Titrační dávka (µg) = aktuální hladina iPTH (pg/ml)/60. Po zahájení léčby je třeba sledovat sérové hladiny kalcia a fosforu. Při hladině kalcia > 11 mg/dl (2,8 mmol/l) a součin Ca x P > 70 mg²/dl² (5,6 mmol²/l²) nebo iPTH ≤ 150 pg/ml je třeba snížit dávku o 2–4 µg oproti dávce vypočtené dle nejaktuálnějšího iPTH/60. **Pacienti po transplantaci ledviny** s chronickým onemocněním ledvin stádia 3 a 4 a sekundárním hyperparathyroidismem nebyli v klinických studiích fáze 3 studováni, počáteční dávka a algoritmus titrace dávky je stejný, jako u pacientů bez transplantace ledviny. Je třeba monitorovat sérové hladiny vápníku a fosforu. **Kontraindikace:** projevy intoxikace vitaminem D, hyperkalcémie nebo přecitlivělost na parikalcitol či jakoukoliv složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Nadměrná suprese PTH může vést k zvýšení hladin Ca v séru a k nízkoobratovému metabolickému kostnímu onemocnění. Během léčby je nutné pravidelně kontrolovat hladiny kalcia, fosfátů a iPTH v séru. Pokud se rozvine výrazná hyperkalcémie a pacient užívá kalciové vazáče fosfátů, je vhodné snížení jejich dávek. Chronická hyperkalcémie může být spojena s generalizovanými kalcifikacemi. U predialyzovaných pacientů může parikalcitol zvyšovat hladinu kreatininu v séru, avšak beze změny hodnot glomerulární filtrace. **Interakce:** Hyperkalcémie potencuje toxicitu digitalisu. S parikalcitolem se nesmí podávat fosfát nebo sloučeniny příbuzné vitaminu D. Pro riziko hliníkové kostní toxicity se nesmí dlouhodobě podávat s přípravky s obsahem hliníku. Vysoké dávky kalcia nebo thiazidová diuretika mohou zvyšovat riziko hyperkalcémie. Pro riziko hypermagnezémie se nesmí podávat s přípravky s obsahem hořčíku. Při současném podávání s ketokonazolem je zapotřebí opatrnosti (inhibice cytochromu P450). **Těhotenství a kojení:** Potenciální riziko u lidí není známo, proto nesmí být užíván, pokud to není nezbytně nutné. Není známo, zda je parikalcitol vylučován do lidského mateřského mléka, při podávání kojícím ženám je nutno vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem pro ženu. **Nežádoucí účinky:** časté: hyperkalcémie, hypokalcémie, snížení chuti k jídlu, závratě, bolesti břicha, průjem, gastroesofageální refluxní choroba, vyrážka, akné, bolestivost prsou, zvýšení kalcio-fosfátového produktu; méně časté: hypersenzitivita, dysgeuzie, zácpa, sucho v ústech, pruritus, kopřivka, svalová křeč, abnormální hodnoty jaterních enzymů, zvýšení kreatininu v krvi. **Předávkování:** Předávkování může vést k hyperkalcémii, hyperkalciurii, hyperfosfatémii a nadměrné supresi PTH. Léčba spočívá ve snížení dávky přípravku až přerušení léčby, snížení přísunu kalcia a vysazení kalciových suplementů. Parikalcitol nelze významně odstranit dialýzou. **Podmínky uchovávání:** žádné zvláštní podmínky. **Balení:** blistr, 7 nebo 28 tobolek v balení. **Držitel registračního rozhodnutí:** AbbVie s.r.o., Praha, Česká republika. **Registrační čísla:** Zemplar 1 µg: 56/002/08-C, Zemplar 2 µg: 56/003/08-C. **Datum poslední revize textu:** 1. 10. 2014. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. *Dříve, než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku.*

AbbVie s.r.o.,

Hadovka Office Park, Evropská 2591/33d, 16000 Praha 6.

Tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

CZZEM140175