

polyuretanovým katétrům žádné zřetelné výhody z hlediska výskytu komplikací (Weijmer, 2002).

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Ačkoli se metoda zavedení žilních katétrů standardizovala, výrazně se zkvalitnily jak design, tak materiály používané u katétrů a objevily se způsoby, jak dosáhnout zobrazení kanylovaných cév, zůstává řešení dočasněho cévního přístupu každodenním rutinním problémem všech dialyzačních pracovišť. S tím, jak jsou dnes stále častěji do chronického hemodialyzačního léčení zařazováni pacienti s diabetem, pacienti obézní, starší či polymorbidní, nabývá zajištění dočasněho cévního přístupu ještě více na významu. Navíc je dnes již zřejmé, že kanylace by neměla být provedena „za každou cenu“, resp. že by měla být volena tak, aby případné pozdní riziko vzniku cévních změn v kanylované cévě nevedlo ke vzniku závažných klinických komplikací, a nebyly tak znemožněny i některé plánované výkony. V případě stenózy v. subclaviae mohou vzniknout obtíže při založení arterio-venózní fistule na stejnostranné horní končetině; v případě stenotizace velkých cév na dolních končetinách mohou vzniknout obtíže s cévním napojením transplantovaného ledvinného štěpu. Femorální katétr se sice v souladu s většinou doporučených postupů (např. National Kidney Foundation, 2001) obvykle nezavádí na dobu delší než 3–5 dnů, některé situace (nemožnost použití jiných velkých cév, zvláště do v. jugularis interna, pro zajištění dočasněho cévního přístupu) si však vynucují tuto optimální dobu překročit.

Jaká je tedy „ještě bezpečná doba“, po kterou lze katétr ponechat ve femorální žíle? Se všemi výhradami, které lze vznést na velikost souboru, lze připustit, že výsledky studie Weydeho a spol. naznačují odpověď na tuto otázku. Zatímco v podskupině 1 nebyla trombóza prokázána ani v jednom případě, v podskupině 2 byla stenóza prokazatelná až ve 29 % – lze tedy patrně považovat dobu ponechání katétru ve femorální žíle kratší než dva týdny za poměrně bezpečnou, zatímco dobu delší než dva týdny za zřetelně rizikovou.

Malá studie Weydeho a spol. je zajímavá také z pohledu použité zobrazovací metody. Cévní změny se dříve prokazovaly venograficky či nověji ultrazvukovým vyšetřením – spíše vzácně byl dosud výskyt postkanylačních stenóz hodnocen metodou MRI (Corti, 2002). Důvodem je nepochybně horší dostupnost a cena vyšetření MRI, výhodou neinvazivnost metody při srovnatelné rozlišovací schopnosti. Mechanismem funkční poruchy zavedeného femorálního katétru se zabývali Kimata a spol. Tito autoři prokázali ultrazvukovým a venografickým vyšetřením na souboru 21 chronicky hemodialyzovaných pacientů se zavedeným polyuretanovým katétreem do femorální žíly (průměrná doba ponechání katétru in situ byla 17,9 dnů, rozmezí 2–45 dny), že porucha funkce katétru a snížený

žilní návrat z dolní končetiny jsou nejčastěji způsobeny tromby, které se vytvářejí na stěně femorální žíly v okolí katétru (a nikoli intraluminálními tromby) (Kimata, 2002). V případě průkazu těchto trombů doporučují femorální katétr odstranit.

Na okraj daného tématu je třeba zdůraznit, že uvedená studie se věnovala situaci, kdy standardní (dnes doporučované) algoritmy týkající se volby kanylované velké cévy jsou vyčerpány a je nutno volit řešení nouzové – jinými slovy studie nijak nezpochybňuje obecně přijímané doporučení volit jako cévní přístup pro hemodialýzu na střednědobé období kanylací v. jugularis. Lze rovněž připomenout, že na rozdíl od kanylace velkých cév na horní části trupu je riziko závažných komplikací při kanylací v. femoralis nižší, na druhou stranu nelze pominout, že mobilita se zavedeným femorálním katétreem je ve srovnání s jugulárním (event. subklaviálním) katétreem nižší. Z hlediska bezpečnosti pacienta při kanylací a s cílem snížit výskyt komplikací je možno použít ultrazvukové zaměření před kanylací či v jejím průběhu – metoda je výhodná především u komplikovaných případů. Podrobnostmi mechanických, infekčních, trombotických a dalších komplikací u centrálních žilních kanyl a možnostmi jejich prevence se zabývala celá řada recentních odborných článků, včetně možností prevence těchto komplikací (McGee a Gould, 2003).

Literatura

Weyde W, Wikiera I, Klinger M. Prolonged cannulation of the femoral vein is the safe method of temporary vascular access for hemodialysis. *Nephron* 1998;80:86.

Kirkpatrick WG, Culpepper RM, Simmon MD. Frequency of complications with prolonged femoral vein catheterization for hemodialysis access. *Nephron* 1996;73:58–62.

Hegarty J, Picton M, Chalmers N, Kalra PA. Iliac vein stenosis secondary to femoral catheter placement. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1520–1521.

Weijmer MC, ter Wee PM. Temporary vascular access for hemodialysis treatment. Current guidelines and future directions. *Contrib Nephrol* 2002;137:38–45.

Corti R, Wytenbach R, Alerci M, Badimon JJ, Fuster V, Gallino A. Images in cardiovascular medicine. Effect of percutaneous transluminal angioplasty on severely stenotic femoral lesions: in vivo demonstration by noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;106:1570–1571.

Kimata N, Nitta K, Akiba T, Tominaga K, Suzuki K, Watanabe Y, Haga T, Kawashima A, Miwa N, Nishida E, Aoki T, Nihei H. Catheter dysfunction and thrombosis of double-lumen hemodialysis catheters placed in the femoral vein. *Clin Nephrol* 2002;58:215–219.

McGee D, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2003;348:1123–1133.

Zvýšený tonus sympatického nervstva u chronických nefropatií

Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1354–1357.

P. J. Blankestijn v tomto úvodním článku shrnuje a komentuje současné znalosti o působení zvýše-

ného tonu sympatického nervstva u chronických nefropatií.

Již v 70. letech 20. století byly u nemocných s chronickým onemocněním ledvin prokázány zvýšené koncentrace katecholaminů, jako index nadměrné aktivity sympatiku. „Skutečnou“ aktivitu sympatiku lze v současnosti měřit pomocí mikroneurografických metod – obvykle jako svalovou sympatickou nervovou aktivitu (MSNA). Tato tzv. MSNA, měřená např. u nervus peroneus, představuje centrálně generovanou sympatickou aktivitu zaměřenou na odporové cévní řečiště. Byly vyvinuty metody, které umožňují stanovit sympatickou aktivitu ve specifickém orgánu (např. měření zvýšené noradrenalinové aktivity značeným noradrenalinem). Ukázalo se, že MSNA je zvýšená u hemodialyzovaných pacientů s nativními ledvinami a rovněž i u hypertenzních pacientů s chronickým onemocněním ledvin ještě nedialyzovaných. Oboustranná nefrektomie snižuje MSNA na úroveň obdobnou jako u zdravých osob, což naznačuje, že signál, který vysílá mozek s cílem zvýšit sympatickou aktivitu, je primárně generován v ledvinách (Converse, 1992). Zvýšená MSNA byla rovněž prokázána u hypertenzních pacientů s polycystickou chorobou ledvin (v porovnání s pacienty s polycystickou chorobou ledvin bez hypertenze a s kontrolními osobami). Průměrná úroveň MSNA se u transplantovaných pacientů (s dobrou funkcí štěpu) a hemodialyzovaných pacientů neliší, avšak po oboustranné (nikoli pouze jednostranné) nefrektomii se úroveň MSNA snižuje k normálním hodnotám. Experimentální studie ukázaly, že nevelké poškození ledvin, nepostihující úroveň glomerulární filtrace, vede ke vzniku neurogení arteriální hypertenze. Tento mechanismus lze zablokovat renální denervací (Neumann, 2004; Koomans, 2004). Sympatickou aktivitu mohou zvyšovat koncentrace cirkulujícího angiotensinu II (AII), který bývá přítomen ve zvýšeném množství u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Naopak pokles MSNA bylo možno prokázat u pacientů s renovaskulární hypertenzí po úspěšné angioplastice; dále je známo, že dosáhnout poklesu MSNA lze jak podáním inhibitorů angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE), tak blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II (ARB).

Důležitý je vztah mezi sympatickým systémem a systémem oxidu dusnatého (NO). Systém NO je přirozeným antagonistou katecholaminů. V případě, že dojde k inhibici centrálně lokalizovaného NO, aktivuje se sympatický systém. Samotný systém NO je u pacientů s chronickými nefropatiemi inhibován, a to především v důsledku působení asymetrického dimethylargininu (ADMA), který je endogenním inhibitorem NO syntázy, a dále působením kyslíkových radikálů. Recentní údaje naznačují, že (přinejmenším u dialyzovaných pacientů) existuje úzký vztah mezi koncentracemi noradrenalinu a ADMA (Mallamaci, 2004). Asymetrický dimethylarginin představuje silný nezávislý prediktor mortality a kardiovaskulárního rizika

u hemodialyzovaných nemocných. Lze prokázat, že zvýšením frekvence hemodialýz se MSNA snižuje, což může být vázáno na pokles hladin ADMA.

Sympatickou aktivitu prokazatelně zvyšují další faktory, jako jsou spánková apnoe, kouření a obezita.

Stále více důkazů svědčí o tom, že nadměrná aktivita sympatiku je škodlivá. Pro účast MSNA v patogenezi *arteriální hypertenze* svědčí jednak výrazný účinek ganglioplegika debrisoquinu (zřetelný u hypertoniků, nezřetelný u normotoniků) a také výrazný antihypertenzní účinek inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II, vázaný na pokles MSNA. Zvýšená sympatická aktivita se rovněž uplatňuje na vývoji *kardiovaskulárních komplikací* nezávislých na arteriální hypertenzi, např. na hypertrofii levé komory. Katecholaminy se uplatňují při vývoji ledvinového postižení, které není vázáno na hypertenzi. Toto působení zahrnuje poškození cévní a glomerulární. Jedním z prvních kroků glomerulárního poškození představuje léze podocytů. Z hlediska farmakologického je navíc zřetelné, že ledvinné poškození lze účinně ovlivnit podáním centrálně působících antihypertenziv.

Ze současných poznatků vyplývá, že racionální léčba cílená na inhibici sympatické aktivity by měla zahrnovat inhibitory ACE, blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II, dále diuretikum (k udržení normovolemie) a případně centrálně působící antihypertenzivum (či beta-blokátor). Inhibitory ACE ovlivňují kardiovaskulární komplikace příznivěji než jiné skupiny léků (např. blokátory kalciových kanálů). Ačkoli jsou dnes inhibitory ACE a blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II považovány u pacientů s chronickou nefropatií za léčbu první volby, řada statistických údajů svědčí o tom, že v praxi není tento poznatek do důsledku uplatňován a mnoho pacientů s chronickou nefropatií není takto dosud léčeno.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Dnes je již zřejmé, že u chronických nefropatií lze často prokázat zvýšenou aktivitu sympatiku, která může ovlivnit kardiovaskulární a renální prognózu. Z klinického hlediska je proto důležité pochopit patogenezi aktivace sympatického systému a zvolit účinnou léčbu.

Některé otázky v oblasti aktivace sympatického systému u pacientů s chronickou nefropatií zůstávají nezodpovězeny.

Jednou z nich je stanovení doby, během níž se v případě chronického onemocnění ledvin sympatikus aktivuje. Zodpovězení této otázky je důležité hlavně z toho důvodu, že sympatická aktivita sama o sobě přispívá k progresi chronické renální insuficience. Na podkladě současných znalostí lze usuzovat, že renální ischémie je nejvýznamnější faktor, vyvolávající nadměrnou aktivitu sympatiku. Hyperaktivita sympatiku se tedy vyvíjí patrně nejvýrazněji u těch pacientů, u nichž do-

chází k ischemizaci poměrně brzy v procesu progresu renálního onemocnění. Tak tomu nejspíše je například u nemocných s polycystickou chorobou ledvin (zvětšený objem cyst vede k intrarenální ischemizaci a vývoji MSNA s následným vzestupem arteriální hypertenze), dalším modelem je (experimentální) stenóza renální tepny (unilaterální stenóza renální tepny vede mechanismem aferentního nervového vzruchu z postižené ledviny do mozkového centra k následnému vzestupu MSNA).

Dalším důležitým bodem je mechanismus aktivace sympatiku. Aferentní signál vzniká v časové vazbě na intrarenální tvorbu adenosinu, který se vyvíjí při nedostatečné dodávce kyslíku. Zdá se, že existuje následný obecný princip: ischemie vedoucí k lokální akumulaci adenosinu v jakékoli tkáni či orgánu má za následek zvýšení aktivity sympatiku v jiných oblastech (s cílem zajistit dostatečnou perfuzi). Tyto úvahy jsou podloženy experimentálně (Katholi, 1982). Renální ischemie samozřejmě rovněž stimuluje systém renin-angiotensin-aldosteron (RAS). Dále je prokázáno, že angiotensin II může zvyšovat sympatickou nervovou aktivitu přímým působením na mozkové vazomotorické centrum. Obráceně může angiotensin II snižovat MSNA nepřímo, svým působením na arteriální krevní tlak (účinkem na baroreceptory). Interakce mezi sympatickým systémem a RAS je tedy důležitou skutečností jak z hlediska patofyziologického, tak z hlediska praktického – farmakologického.

Za zmínku rovněž stojí rozbor mechanismu, jímž zvýšená sympatická aktivita poškozuje ledviny. Zatímco při dlouhodobějším podání angiotensinu II v experimentu dochází kromě vývoje arteriální hypertenze také k poklesu glomerulární filtrace a proteinurii, vede podání infuze noradrenalinu pouze ke vzniku hypertenze. Na druhou stranu lze progresi renální insuficience zmírnit blokádou sympatického systému (ať již renální denervací či farmakologicky). Blokáda sympatického systému má přitom poněkud nižší účinek v porovnání s blokádou RAS (či s účinkem docíleným kalciovými blokátory). Je však třeba si uvědomit, že blokáda RAS s sebou nese i inhibici sympatického systému, jejímž prostřednictvím se může renoprotekce uplatňovat. U lidí chybějí studie, které by porovnály efekt duální blokády RAS (tj. inhibitory ACE + ARB) versus kombinovaná blokáda sympatiku (alfa + beta-blokátory). Na druhé straně některé novější práce (Suzuki, 2001) neprokázaly významnější rozdíl mezi působením alfa či beta-blokátoru ve srovnání s kombinací inhibitor ACE + kalciový blokátor na progresi renální insuficience. Přidáním centrálního sympatolytického antihypertenziva k terapii inhibitory ACE se podařilo dosáhnout výraznějšího renoprotektivního účinku, než jaký by odpovídal pouhému aditivnímu antihypertenzivnímu účinku (Vondend, 2003). Pokud jde o působení na proteinurii, je účinnost beta-blokády sympatiku zhruba poloviční ve srovnání s působením inhibitoru ACEI.

Pokud bychom chtěli stručně shrnout význam komentovaného článku, je třeba nejdříve uvést, že se jedná o nejnovější práci autorského kolektivu, který se problematice (pato)fyziologie sympatického systému, zvláště ve vztahu k arteriální hypertenzi a kardiovaskulárnímu riziku, trvale věnuje. Smyslem článku je upozornit na skutečnost, že při vývoji arteriální hypertenze a kardiovaskulárních komplikací se uplatňuje významně sympatický systém, často ve vzájemné interakci s aktivací RAS. Některé z mechanismů této aktivace a působení jsou známy, některé jsou studovány, jiné pouze předpokládány. Z praktického (léčebného) hlediska je vhodné si uvědomit, že k inhibici aktivovaného sympatického systému je třeba, kromě již uvedených terapeutických opatření, odstranit či snížit ty rizikové faktory, které k aktivaci sympatiku přispívají (obezita, kouření apod.), a dále doplnit léčebné prvky cíleně snižující sympatickou aktivitu (podrobnosti viz výše).

Nakolik je předpoklad o výhodnosti blokády sympatického systému kombinovanou léčbou inhibitory ACE (resp. ARB) + β -sympatolytikem (resp. centrálním antihypertenzivem) proti léčbě inhibitory ACE (či ARB) v monoterapii odůvodněný, bude nutné ověřit na klinických studiích, zaměřených na hodnocení vybraných kardiovaskulárních a/nebo renálních parametrů.

Literatura

- Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, Victor RG. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992;327:1912–1918.
- Neumann J, Ligtenberg G, Klein II, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int* 2004;65:1568–1576.
- Koomans HA, Blankestijn PJ, Joles JA. Sympathetic hyperactivity in chronic renal failure: a wake-up call. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:524–537.
- Mallamaci F, Tripepi G, Renke M, et al. An analysis of the relationship between norepinephrine and asymmetric dimethyl arginine (ADMA) in patients with end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:435–441.
- Katholi RE, Whitlow PL, Hageman GR, Woods WT. Intrarenal adenosine produces hypertension by activating the sympathetic nervous system via the renal nerves in the dog. *J Hypertens* 1984;2:349–359.
- Suzuki H, Moriwaki K, Kanno Y, Nakamoto H, Okada H, Chen XM. Comparison of the effects of an ACE inhibitor and a, β blocker on the progression of renal failure with left ventricular hypertrophy. Preliminary report. *Hypertens Res* 2001;24:153–158.
- Vondend O, Marsalek P, Russ H, Wulkow R, Oberhauser V, Rump LC. Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure. *J Hypertens* 2003;21:1709–1717.

Farmakoepidemiologie anémie u nemocných po transplantaci ledviny

Winkelmayr WC, Kewalramani R, Rutstein M, Gabardi S, Vonvisger T, Chandraker A. Pharmacoeconomics of anemia in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1347–1352.