



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Klinika nukleární medicíny

Pavel Konopásek

**Kaptoprilová nefrografie v diagnostice
ischemie ledvin**

*Captopril renal scintigraphy in the diagnostics of
renal ischemia*

Diplomová práce

Praha, leden 2008

Autor práce: Pavel Konopásek

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **MUDr. Otto Lang**

Pracoviště vedoucího práce: **Klinika nukleární medicíny 3. LF UK**

Datum a rok obhajoby: 12.2.2008

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval samostatně a použil jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 25.ledna 2008

Pavel Konopásek

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval MUDr. Otto Langovi za pečlivou supervizi nad mou diplomovou prací.

Obsah

OBSAH	5
ÚVOD	6
1. PŘEHLED SOUČASNÝCH POZNATKŮ	7
1.1 ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE	7
1.2 ESENCIÁLNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE	7
1.3 SEKUNDÁRNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE	9
<i>1.3.1 RENOPARENCHYMATÓZNÍ HYPERTENZE</i>	10
<i>1.3.2 ENDOKRINNÍ HYPERTENZE</i>	10
<i>1.3.3 HYPERTENZE V TĚHOTENSTVÍ</i>	10
<i>1.3.4 RENOVASKULÁRNÍ HYPERTENZE</i>	11
1.4 STENÓZA RENÁLNÍCH TEPEN (RENAL ARTERY STENOSIS-RAS)	11
<i>1.4.1 VÝSKYT RAS</i>	11
<i>1.4.2 PATOFYZIOLOGIE RAS</i>	12
<i>1.4.3 KLINICKÉ PROJEVY RAS</i>	12
<i>1.4.4 DIAGNOSTIKA RAS</i>	13
<i>1.4.5 MOŽNOSTI TERAPIE RAS</i>	14
1.5 DIAGNOSTIKA RAS METODAMI NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY	14
<i>1.5.1 DYNAMICKÁ SCINTIGRAFIE LEDVIN</i>	14
<i>1.5.2 KAPTOPRILOVÁ NEFROGRAFIE</i>	16
2. CÍL PRÁCE A HYPOTÉZA	18
3. MATERIÁL	19
4. METODY	20
5. VÝSLEDKY	21
6. DISKUSE	23
ZÁVĚR	25
SOUHRN	26
SUMMARY	27
PŘÍLOHY	28
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	31

Úvod

Ischemie ledvin je stav, kdy z různých příčin není zajištěn dostatečný průtok krve ledvinami. Ischemie ledvin se podle vyvolávajících faktorů dělí na ischemii akutně vzniklou a ischemii chronickou. Pokud dojde k akutnímu snížení průtoku krve ledvinami, ať již z důvodu sníženého intravaskulárního objemu, nebo sníženého perfuzního tlaku, organismus není schopen udržet homeostázu vnitřního prostředí a dochází k akutnímu selhání ledvin. Pokud dochází k postupnému snižování krevního průtoku ledvinami, organismus má možnost na toto reagovat kompenzačními mechanismy a dostatečný průtok ledvinami potřebný k udržení homeostázy zajistit.. Mezi kompenzační mechanismy patří především aktivace kaskády renin – angiotenzin – aldosteron, jejímž výsledkem je vznik arteriální hypertenze, která dále vede ke zvýšení krevního průtoku ledvinami.

V mé diplomové práci se věnuji především chronické ischemii ledvin, možnostem její diagnostiky a léčby.

1. Přehled současných poznatků

1.1 Arteriální hypertenze

Arteriální hypertenze patří mezi nejčastější kardiovaskulární choroby. Její prevalence v průmyslově rozvinutých zemích se pohybuje mezi 20 – 25 % dospělé populace se zřetelným nárůstem ve vyšších věkových skupinách. Jde tedy o masově rozšířené onemocnění (neinfekční epidemie), které svými orgánovými komplikacemi (kardiovaskulárními, cerebrovaskulárními a renálními) významně ovlivňuje morbiditu a mortalitu obyvatelstva. Odhaduje se, že až 25 % všech úmrtí nad 40 let věku je přímo nebo nepřímo způsobeno hypertenzí (1).

Podle doporučení Světové zdravotnické organizace je za hypertenzi v dospělosti považováno trvalé zvýšení tlaku krve na hodnoty $\geq 140/90$ mmHg. (příloha č.1)

Dle etiopatogeneze se arteriální hypertenze dělí na dvě základní podjednotky. Jedná se o arteriální hypertenzi primární, neboli esenciální, která tvoří 90 – 95 % případů a u které není přítomna jednoznačná organická příčina. Na druhé straně sekundární arteriální hypertenze (5 – 10 %) je způsobena jednoznačně identifikovatelnou klinickou jednotkou.

1.2 Esenciální arteriální hypertenze

V patofyziologii esenciální hypertenze se uplatňuje řada exogenních a endogenních vlivů – onemocnění je typickou ukázkou multifaktoriálního typu patogeneze (2).

K exogenním vlivům, které se uplatňují v patogenezi esenciální hypertenze, patří především dietní vlivy a stres. V dietě sehrává určitou roli příjem soli. U národů, které žijí v izolaci a přijímají jen minimální množství soli, se hypertenze prakticky nevyskytuje a většinou ani krevní tlak s věkem nestoupá. Byl prokázán i vztah příjmu alkoholu k výši krevního tlaku. Pravidelný příjem 40 g alkoholu denně a více

je spojen s vyšším rizikem vzniku hypertenze. Vliv dalších dietních faktorů nebyl dosud jednoznačně prokázán (kalcium, magnézium, vegetariánská dieta). Stres patří ke známým vlivům, uplatňujícím se při vzniku hypertenze. Krevní tlak a srdeční frekvenci zvyšuje stres již u zdravých. Předpokládá se, že se uplatňuje především v kombinaci s dalšími rizikovými faktory hypertenze (především dědičné vlivy). Během stresu dochází k zvýšení srdečního výdeje, periferní cévní rezistence s vazokonstrikcí v ledvinách, následnou retencí sodíku a aktivací systému renin-angiotenzin. Zvýšení aktivace sympatoadrenální soustavy lze prokázat především u juvenilních hypertoniků. Mezi další exogenní faktory vzniku esenciální hypertenze patří tělesná hmotnost. Až třetina obézních osob trpí hypertenzí, výskyt hypertenze v těchto případech souvisí s pokročilostí obezity. U osob s normální hmotností se vyskytuje hypertenze nanejvýše v 10 %. Vzestup hmotnosti v dospělosti je spojen se vznikem hypertenze častěji než v případech, kdy je jedinec obézní již od dětství. Naopak pokles hmotnosti vede ke snížení krevního tlaku. Kombinace obezity s hypertenzí je spojená častěji s nižší citlivostí tkání vůči inzulínu (inzulinová rezistence). Tato kombinace, zahrnující v sobě i poruchy lipidů (především hypertriglyceridémii a snížení HDL cholesterolu) a hyperurikémii, se označuje názvem Reavenův syndrom nebo metabolický syndrom X. Důsledkem inzulínové rezistence je hyperinzulinémie s následnou poruchou glukózové tolerance až non-inzulin dependentním diabetem. Uvedený syndrom se vyskytuje u 20-30 % hypertoniků a lze jej zlepšit tělesným cvičením s redukcí tělesné hmotnosti (2).

Mezi nejčastější endogenní vlivy patří dědičné faktory a dále nejrůznější vlivy presorické, depresorické, autokrinní a další. Dědičné vlivy se u hypertenze nepochybně uplatňují, i když nejde o jednoduchý monogenní, ale naopak polygenní typ dědičnosti. U dětí hypertonických rodičů byly prokázány některé biochemické (vyšší hladina kalikreinu v moči, plazmatického adrenalinu, noradrenalinu, dopaminu aj.) a metabolické nálezy (inzulinová rezistence, porucha glukózové tolerance, hyperlipidémie), a to ještě v době, kdy u těchto dětí nebyla hypertenze dosud vyvinuta. Vliv genetické složky se předpokládá v 30 % esenciálních hypertenzí. Mezi presorické vlivy patří katecholaminy, systém renin-angiotenzin-aldosteron, arginin-vazopresin, působky uvolňované cévní stěnou- endothelin, tromboxan TXA₂, dále kortizol, neuropeptid Y, inzulín a další. Uvedené působky

ovlivňují růst svalstva cévní stěny, myokardu, někdy i retenci natria a vody. K depresorickým systémům se řadí systém kalikrein-kininový, vazodilatační prostaglandiny (PGE₂), prostacyklin (PGI₂), natriuretické peptidy, oxid dusnatý, adrenomedulin, medullipin. Uvedené působky mají tlumivý vliv na myokard a na tonus cévní stěny (2).

1.3 Sekundární arteriální hypertenze

Sekundární arteriální hypertenze je zvýšení krevního tlaku na podkladě známé organické příčiny. Tento typ sice tvoří pouze 5 – 10 % všech forem hypertenze, avšak zvýšení krevního tlaku zde často bývá středního až těžkého stupně. Včasná a správná diagnostika sekundární hypertenze může vést v mnoha případech k trvalému vyléčení. Je proto vhodné pomýšlet na možnost sekundární hypertenze ve všech případech střední až těžké hypertenze anebo v případě klinických, laboratorních nebo morfologických odchylek, indikujících možnost sekundární hypertenze. Dále je třeba uvažovat o sekundární hypertenzi u pacientů při náhlém zhoršení dosud dobře reagující hypertenze, při náhlém vzniku těžké hypertenze a u rezistentní hypertenze (3).

Mezi nejčastější příčiny sekundární hypertenze patří hypertenze renoparenchymatózní, renovaskulární, hypertenze způsobená onemocněním endokrinních žláz a hypertenze v těhotenství. (příloha č.2.)

1.3.1 Renoparenchymatózní hypertenze

Onemocnění ledvin, ať již akutní či chronická se mohou ve svém průběhu manifestovat hypertenzí, popřípadě hypertenze může dotvářet jejich klinický obraz. Patří sem celá řada patologických stavů, mezi nejčastější patří primární postižení glomerulů (primární glomerulonefritidy), dále sekundární glomerulopatie a celá řada dalších onemocnění ledvin (např. autosomálně dominantně dědičná polycystóza ledvin, vrozená ageneze ledvin či adenokarcinom ledviny). (příloha č. 3)

Patogeneze vzniku renoparenchymatózní hypertenze je komplexní. Mezi nejdůležitější patogenetické mechanismy patří retence sodíku v organismu a z toho vyplývající volumová expanze, dále zvýšená produkce vazopresorů (katecholaminy, vazopresin, endotelin), snížená produkce vazodepresorů (bradykinin, adenosin, prostaglandiny, oxid dusnatý).

1.3.2 Endokrinní hypertenze

Do této skupiny patří celá řada onemocnění endokrinních žlaz hyperfunkčního charakteru vyznačujících se nadprodukcí vazopresorických substancí. (příloha č.3)

1.3.3 Hypertenze v těhotenství

Hypertenze v těhotenství je hlavní příčinou mateřské, fetální i novorozenecké morbidity a mortality v civilizovaných zemích. Hypertenze v těhotenství také zvyšuje riziko závažných komplikací – abrupce placenty, cévních mozkových příhod, orgánového selhání a diseminované intravaskulární koagulace. Plod je ohrožen intrauterinní retardací, nezralostí a odumřením. V patogenezi hypertenze v těhotenství hraje roli poškození endotelu, patrně hormonální vlivy, a následná endoteliální dysfunkce provázená nadprodukcí presorických látek (včetně endotelinu), cytotoxických a mitogenních faktorů a nedostatečnou produkcí vazodilatačních působků (3).

1.3.4 Renovaskulární hypertenze

Renovaskulární hypertenze je chronické zvýšení krevního tlaku způsobené stenózou renální arterie nebo jejich větví.

1.4 Stenóza renálních tepen (renal artery stenosis-RAS)

1.4.1 Výskyt RAS

Stenóza renální arterie se vyskytuje asi u 2 – 5 % nemocných s hypertenzí. Hlavními příčinami stenózy renální tepny jsou fibromuskulární dysplazie a ateroskleróza.

Stenóza renální tepny se vyskytuje u mladých žen (20-40 let) v důsledku heterogenní skupiny lézí, které se nazývají fibromuskulární dysplazie. Fibromuskulární dysplazie odpovídá dle různých sestav za 20 – 40 % všech hemodynamicky významných stenóz renálních tepen. Podíl aterosklerózy je pravděpodobně podhodnocen, klinický obraz není u starších polymorbidních nemocných tak nápadný jako u fibromuskulární dysplazie a nemocní s aterosklerotickou stenózou jsou podstatně méně často indikováni k angiografii. Nejčastějším typem je tzv. mediální fibroplazie, která představuje 70 – 85 % všech fibromuskulárních dysplazií, postihuje především distální polovinu hlavního kmene renální arterie a má při angiografii typický korálkovitý vzhled, mnohočetné stenózy jsou střídány vmezeřenými dilatovanými úseky. Perimediální dysplazie se vyskytuje asi u 10 – 25 % nemocných s fibromuskulární dysplazií a je charakterizována těsnou stenózou renální tepny. Nejvzácnější je intimální fibroplazie (cca 10 %), u které se krátká těsná stenóza s poststenotickou dilatací vyskytuje kdekoli v průběhu renální tepny (3).

Aterosklerotická stenóza renální tepny je vzhledem ke zvyšujícímu se stáří populace a riziku vývoje selhání ledvin narůstajícím medicínským problémem. Mezi etiologické faktory vzniku stenózy renální arterie na podkladu aterosklerotického

procesu patří hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidemie, obezita, kouření, starší věk a pozitivní rodinná anamnéza postižení renálních tepen aterosklerózou (4).

1.4.2 Patofyziologie RAS

Existují dva základní experimentální patofyziologické modely pro vysvětlení vzniku hypertenze u stenózy renální arterie. První model předpokládá jednostrannou stenózu renální arterie a fungující druhou ledvinu. Za stenotickou arterií v ledvině dochází k ischemii, což vede k aktivaci kaskády renin-angiotenzin-aldosteron s výslednou systémovou vazokonstrikcí a retencí sodíku a vody. U tohoto modelu nacházíme vysoké hladiny reninu v plazmě a normovolemii. Druhý model odpovídá stenóze renální tepny solitární nebo transplantované ledviny nebo bilaterální stenóze renálních tepen. Zde díky chybění zdravé ledviny, která by byla schopna kompenzovat retenci sodíku tlakovou natriurézou dochází k zvyšování objemu intravaskulární tekutiny a k hypervolemii. Plazmatická hladina reninu zde bývá normální.

1.4.3 Klinické projevy RAS

Stenóza renální arterie může být asymptomatická, nebo může vést k renovaskulární hypertenzi a ke vzniku ischemické nefropatie. Za kritickou stenózou se považuje radiologicky prokázaná více než 70 % oboustranná stenóza renálních tepen, nebo jednostranná stenóza tepny anatomicky či funkčně solitární ledviny. RAS je progresivní onemocnění, hemodynamicky významná stenóza vede k redukcii renálního parenchymu a renálních funkcí. Ve více než 15 % terminálního selhání ledvin je přítomna významná ischemická nefropatie (5) podle (6).

V diferenciálně diagnostické rozvaze bychom měli uvažovat o RAS při zhoršení renálních funkcí nebo akutním renálním selháním způsobeném léčbou hypertenze (resp. po podání inhibitorů ACE nebo blokátorů AT₁-receptorů), při akceleraci arteriální hypertenze a její obtížné korekci kombinací antihypertenziv nebo při zhoršení renálních funkcí u starších nemocných s aterosklerotickými změnami aorty, mezenterických tepen, s ICHS a ICHDK, kteří nemají známou nefropatii (3).

1.4.4 Diagnostika RAS

Screening stenózy renální tepny provádíme u pacientů s vysokou nebo alespoň střední pravděpodobností stenózy renální tepny na základě klinických kritérií. U pacientů s normální renální funkcí používáme jako první vyšetření buď captoprilovou scintigrafii nebo dopplerovskou sonografii, v závislosti na lokálních zkušenostech a vybavení. U pacientů s negativním nálezem je přítomnost stenózy renální tepny s více než 90 % pravděpodobností vyloučena a obvykle další vyšetření neprovádíme. U nemocných s pozitivním nálezem obvykle doplňujeme některou ze zobrazovacích metod. Spirální CT angiografie lépe zobrazí akcesorní tepny a abnormality v distální části renální tepny. U pacientů s aterosklerotickou stenózou renální tepny je stenóza pravděpodobně lokalizována proximálně a lze ji dobře zobrazit magnetickou rezonanční angiografií. U pacientů s mírnou renální insuficiencí je možno indikovat jak dynamickou scintigrafii, tak dopplerovskou sonografii, ale ze zobrazovacích metod dáváme přednost magnetické rezonanční angiografii, abychom se vyhnuli riziku nefrotoxicity indukované kontrastní látkou. U nemocných se sérovým kreatininem vyšším než $200 \mu\text{mol.l}^{-1}$ již obvykle ani dynamická scintigrafie, ani dopplerovská sonografie nejsou přínosné a přednost dáváme magnetické rezonanční angiografii. Pokud není dostupná a podezření na stenózu renální tepny je vysoké, je indikována (přes riziko nefrotoxicity) spirální CT angiografie nebo konvenční angiografie (3).

Barevná duplexní dopplerovská sonografie je vyšetřovací metoda založená na principu měření rychlosti průtoku krve v renální arterii. Pokud dojde k zúžení cévního lumen, dochází ke zvýšení rychlosti průtoku krve renální arterií. Bohužel je toto pro pacienta neinvazivní vyšetření limitováno několika faktory, mezi které patří zkušenost vyšetřujícího a zhoršená možnost interpretace výsledků u obézních pacientů a u pacientů se zvýšenou plynatostí.

Magnetická rezonanční angiografie je metodou velice dobře zobrazující především odstup renálních tepen z aorty, proto je toto vyšetření velice užitečné v diagnostice stenóz renálních arterií způsobených aterosklerózou, protože

aterosklerotický proces postihuje právě proximální část renálních tepen. Další výhodou je možnost zobrazení renálních tepen bez použití kontrastní látky.

Spirální CT angiografie zobrazuje nejen odstup renální arterie z aorty a její proximální část, ale s poměrně dobrým rozlišením zobrazí i distálnější větve. Nevýhodou je zátěž v podobě kontrastní látky, která může mít nepříznivý vliv na funkci ledvin.

1.4.5 Možnosti terapie RAS

Indikací k léčbě aterosklerotické stenózy renální tepny je dnes častěji než nekontrolovatelná hypertenze snaha o zlepšení, resp. alespoň zabránění zhoršování renální funkce. Zlepšení perfuze ischemizované ledviny je možno dosáhnout buď chirurgicky, nebo perkutánní angioplastikou. Při úvahách o indikaci intervence je třeba na jedné straně vzít v úvahu komorbiditu nemocných, jejich často limitované dožití dané např. současně přítomným srdečním selháním, na druhé straně je třeba mít na mysli velmi špatnou prognózu starších hypertenzních nemocných v dialyzačním programu, jejichž tříleté dožití je nižší než 50 % (3).

1.5 Diagnostika RAS metodami nukleární medicíny

1.5.1 Dynamická scintigrafie ledvin

Dynamická scintigrafie ledvin je metodou nukleární medicíny sloužící ke kvalitativnímu a kvantitativnímu hodnocení funkční schopnosti ledvin, jejich perfuze a kinetiky horních močových cest. Principem vyšetření je podání radiofarmaka a sledování jeho distribuce v ledvinách, popř. odvodných cestách močových. Mezi radiofarmaka nejčastěji užívaná při dynamické scintigrafii ledvin se řadí radiofarmaka značená techneciem ^{99m}Tc DTPA a ^{99m}Tc MAG₃. ^{99m}Tc DTPA (diethylentriaminpentaacetát) je z organismu vylučován glomerulární filtrací,

zatímco ^{99m}Tc MAG_3 (merkaptocetyltriglycerin) je vylučován převážně tubulárním systémem.

Hlavní indikací pro toto vyšetření je diferenciální diagnostika různých chorob ledvin včetně podezření na poruchy prokrvení, i na případné ložiskové defekty parenchymu a zejména podezření na různé formy obstrukce. Zvláštní význam má toto vyšetření u ledvinových onemocnění, jež se vyvíjejí asymetricky a ložiskově. Jde o vyšetření zčásti screeningové a mělo by tedy být provedeno vždy před rtg kontrastním vyšetřením. Vzhledem k tomu, že je pro pacienta nenáročné a zatěžuje jej jen velice nízkou radiační dávkou, je zejména vhodné pro sledování průběhu a vývoje ledvinných poruch (7).

Velmi významnou indikační oblastí je arteriální hypertenze, zejména podezření na hypertenzi renovaskulární. Při nativním vyšetření může být ledvina se zúženou renální arterií menší, ale nemusí jít o změnu nápadnou. Ledvina za stenózou bývá hypofunkční a má obvykle delší střední dobu transportu radiofarmaka oproti ledvině druhé. Tato známka je však velice nespecifická a obvyklá u celé řady dalších onemocnění ledvin, proto pro lepší diferenciální diagnostiku můžeme použít captoprilový test (7).

Před samotným vyšetřením je potřebná pečlivá příprava pacienta. Pacient by neměl v den vyšetření užít diuretika, antihypertenziva, spasmolytika, popř. trvale užívané ACE inhibitory. Dále by pacient v časovém horizontu 10 dní před vyšetřením neměl podstoupit instrumentální vyšetření močových cest, popř. vylučovací urografii. Ráno by měl pacient pouze lehce posnídat, půl hodiny před vyšetřením vypít 500 ml čaje či minerálky za účelem standartní hydratace a těsně před provedením vyšetření se vymočit.

Vlastní vyšetření začíná přiložením detektoru gamakamery zezadu k oblasti ledvin ležícího pacienta. Poté je pacientovi aplikováno přibližně 100 MBq ^{99m}Tc DTPA či ^{99m}Tc MAG_3 . Z osciloskopu gamakamery snímáme obrazy v intervalech 2-5 min. do konce 20 min. Na počítači střídáme současně 5 či 10 sekundové snímky pro pozdější kvalitativní analýzu. Série scintigramů ledvin je obrazem jejich prokrvení (do 40 s po aplikaci) a distribuce funkce (cca do 3 min. po aplikaci),

v dalších fázích scintigramy současně zobrazují i kinetiku radiofarmaka kalichopánvičkovým systémem a přilehlým úsekem močovodu. Analýzou časových histogramů lze získat údaje o krevní clearance radiofarmaka (globální funkce), o podílu jednotlivých ledvin na krevní clearanci (separované funkce) a o střední době transportu radiofarmaka oblastí ledvin.

1.5.2 Kaptoprilová nefrografie

Kaptoprilová nefrografie, neboli kaptoprilový test je dynamická scintigrafie ledvin doplněná o podání ACE inhibitoru. Z ACE inhibitorů užívaných při nefrografii jsou největší klinické zkušenosti s kaptoprilem, proto se dynamická scintigrafie ledvin s ACE inhibitory nazývá kaptoprilová bez ohledu na použitý ACE inhibitor (9) podle (6).

Podaný ACE inhibitor blokuje přeměnu neúčinného angiotenzinu I na angiotenzin II, čímž dochází k blokáde kaskády renin-angiotenzin-aldosteron. Důsledkem je zamezení vazokonstrikčního efektu angiotenzinu II na vas efferens, který udržuje intraglomerulární tlak. To způsobí pokles filtračního tlaku a glomerulární filtrace, aniž došlo také ke snížení efektivního plazmatického renálního průtoku. Snížení glomerulární filtrace se na nefrografických křivkách či časových histogramech projeví výrazným snížením funkce stenotické ledviny, neboť její funkce byla udržována jen díky vyššímu filtračnímu tlaku v důsledku konstrikce vas efferens (6,7).

V současné době je možno kaptoprilovou nefrografii provést ve dvou variantách. Buď se jedná o tzv. jednodenní, nebo dvoudenní test. V prvním případě je pacientovi provedena dynamická scintigrafie ledvin (bazální scan) a ještě ten samý den kaptoprilová nefrografie. V případě dvoudenního testu se u pacienta první den provede dynamická scintigrafie ledvin a pokud je její výsledek abnormální, tak se druhý den provede kaptoprilový test. Příprava pacienta na toto vyšetření je obdobná jako u dynamické scintigrafie ledvin, s těmi rozdíly že by měl být alespoň 4 hodiny nalačno, 3-5 dní před vyšetřením by měl vysadit diuretika a ACE inhibitory. Před

začátkem vyšetření se pacientovi změří tlak krve. Kaptopril podáváme perorálně obvykle v dávce 25-50 mg, jinou variantou je intravenózní podání enalaprilátu pomalou infuzí v dávce 0,04 mg/kg váhy. Po aplikaci by měl být pacientovi v 15 minutových intervalech až do konce vyšetření měřen tlak krve. V případě perorálního podání ACE inhibitoru by měl test následovat po hodině, v případě i.v. podání po 15 minutách.

Pro interpretaci nálezů kaptoprilové scintigrafie ledvin bylo doporučeno rozdělit závěry do 3 skupin podle výše pravděpodobnosti renovaskulární hypertenze na vysokou ($> 90 \%$), střední (10-90 %) a nízkou ($< 10 \%$) (10,11) podle (6). Nízká pravděpodobnost renovaskulární hypertenze je charakterizována normálními parametry vyšetření po ACE, resp. abnormálními bazálními hodnoty zlepšující se po ACE inhibitorech. V případě střední pravděpodobnosti nacházíme abnormální bazální parametry neměnicí se po podání ACE inhibitorů. U vysoké pravděpodobnosti se také nacházejí abnormální bazální parametry, se zhoršením po podání ACE inhibitorů (12).

Největší význam má metoda u pacientů se střední pravděpodobností renovaskulární hypertenze na základě klinického stavu a běžných vyšetřovacích metod. Senzitivita se pohybuje kolem 90 %, specifita vyšetření 90-100 % . Z výsledku testu vyplývající správné směrování diagnostického a hlavně pak terapeutického postupu má samozřejmě vliv na celkovou prognózu onemocnění. Významnou prognostickou známkou je, že změny po ACE inhibitorech svědčí s vysokou pravděpodobností, že revaskularizační intervence povede k poklesu TK a bude úspěšná, kdežto absence změn při prokázané aktivaci renin-angiotenzinového systému chirurgickou léčbu relativizují. Metoda diferencuje mezi významnými resp. méně významnými stenozami a renalis (12).

2. Cíl práce a hypotéza

Cílem naší práce bylo posoudit možnost využití kaptoprilové nefrografie v diagnostice chronické ischemie ledvin. Chronická ischemie ledvin jako taková je nejčastěji způsobena stenózou renální arterie. Zúžení ledvinné tepny může probíhat dlouho bez příznaků (projeví se až při určité míře zúžení lumen), může se časně manifestovat vzestupem tlaku krve (renovaskulární hypertenze), popřípadě poklesem glomerulární filtrace a vznikem renální insuficience při progresi stenózy. Kaptoprilová nefrografie je na rozdíl od ostatních metod využívaných v diagnostice stenózy renální arterie (CT angiografie, MR angiografie) metodou čistě funkční. Výsledky kaptoprilové nefrografie tedy vypovídají o hemodynamické významnosti dané stenózy renální arterie.

Předpokládáme tedy, že pokud je toto vyšetření provedeno při podezření na stenózu renální arterie ať již před vyšetřením invazivním, popřípadě po něm, můžeme při pozitivním nálezu s určitou pravděpodobností předvídat výsledek revaskularizačního výkonu (vzestup glomerulární filtrace, pokles tlaku krve až vymizení hypertenze).

3. Materiál

Do studie bylo zařazeno 10 pacientů, kteří byli v roce 2006 vyšetřováni na různých odděleních FNKV a zároveň jim byla v témže roce provedena kaptoprilová nefrografie. Celkově z toho bylo 6 žen a 4 muži ve věkovém rozmezí 17-75 let (věkový průměr 59,1 let). 5 z těchto pacientů bylo hospitalizováno na interních odděleních, 1 na oddělení pro děti a dorost, 1 navštěvující dialyzační středisko a 3 pacienti byli na vyšetření odesláni ze specializovaných ambulancí.

4. Metody

Z karotéky oddělení nukleární medicíny FNKV byl vybrán soubor 10 pacientů, kterým byla v roce 2006 provedena kaptoprilová nefrografie. Na různých odděleních FNKV byla poté v archívech získávána anamnestická data těchto pacientů. Zaměřili jsme se především na důvod jejich hospitalizace, diagnózu při přijetí, provedená vyšetření v souvislosti s diagnostikou stenózy renální arterie a důvody pro vyšetření kaptoprilovou nefrografií.

V další fázi byly zhodnoceny výsledky kaptoprilové nefrografie. Všichni pacienti podstoupili dynamickou scintigrafii (bazální studie) a následně dynamickou scintigrafii s aplikací ACE inhibitoru (studie s aplikací ACE inhibitoru) v průběhu jednoho dne (jednodenní protokol). U všech pacientů byl použit stejný protokol pro vyšetření. V rámci bazální dynamické scintigrafie ledvin jim bylo aplikováno 80 MBq ^{99m}Tc MAG_3 . V rámci dynamické scintigrafie ledvin s podáním ACE inhibitoru byl pacientům 15 minut před aplikací 300 MBq ^{99m}Tc MAG_3 i.v. aplikován enalaprilát v dávce 0,04 mg/kg. Při hodnocení bylo nejprve provedeno vizuální hodnocení sekvenčních obrazů, následně provedena analýza perfuze ledvin a kvantifikace exkrece fáze nefrografických křivek. Z kvantitativních parametrů nás zajímala především globální clearance ledvin, separovaná funkce ledvin, čas maxima, poločas exkrece a maximální tranzitní čas. Na konec byla porovnána bazální studie se studií s aplikací ACE inhibitoru a byl stanoven závěr. V závěru byla formulována pravděpodobnost přítomnosti stenózy renální arterie na základě vyšetření kaptoprilovou nefrografií.

V poslední fázi jsme se soustředili na další terapeutický postup u pacientů s diagnózou stenózy renální arterie. Velice zajímavé se nám zdálo především porovnání výsledků kaptoprilové nefrografie jako prediktoru klinického stavu pacienta po proběhlém revaskularizačním zákroku na renálních arteriích.

5. Výsledky

Výsledky kaptoprilové nefrografie byly zhodnoceny lékaři kliniky nukleární medicíny FNKV a byl jimi vytvořen závěr, kterým se vyjádřili k pravděpodobnosti přítomnosti stenózy renální arterie. U 4 pacientů nález nesvědčil pro renovaskulární původ hypertenze, u 1 pacienta nález svědčil pro stenózu renální arterie, u 4 pacientů byla renovaskulární etiologie hypertenze vyhodnocena jako méně pravděpodobná, u 1 pacienta se nebylo možné k nálezů vyjádřit z důvodu výrazné hypofunkce jedné z ledvin.

Důvody indikace kaptoprilové nefrografie byly různé: ve 4 případech byla kaptoprilová nefrografie součástí palety vyšetření indikovaných k vyloučení popř. potvrzení diagnózy sekundární hypertenze, ve 2 případech bylo důvodem podezření na stenózu renální arterie na základě CT angiografického vyšetření, v 1 případě podezření na stenózu renální arterie na základě MRI angiografie, ve 2 případech byla kaptoprilová nefrografie provedena na podkladě patologického nálezu na sonografickém vyšetření a v 1 případě se jednalo o progresi renální insuficience neznámé etiologie.

U všech 10 pacientů předcházelo kaptoprilové nefrografii ultrazvukové vyšetření ledvin. U 9 z nich byla při ultrazvukovém vyšetření zjištěna abnormalita (nejčastěji stranová asymetrie velikosti ledvin), pouze u jednoho pacienta bylo sonografické vyšetření v normě. U 2 pacientů kaptoprilové nefrografii předcházelo CT angiografické vyšetření renálních tepen, u 1 předcházela MRI angiografie.

Jediný pacient s pozitivním výsledkem kaptoprilové nefrografie byl zároveň jedním ze dvou pacientů, u kterých bylo na stenózu renální arterie usuzováno dle předchozího CT angiografického vyšetření. Tento pacient byl také na základě výsledku angiografie a kaptoprilové nefrografie indikován k provedení angioplastiky renální tepny. Angioplastika renální tepny nebyla provedena ve FNKV a z tohoto důvodu nemáme tedy žádné informace o dalším zdravotním stavu pacienta.

U druhého pacienta s pozitivním CT angiografickým vyšetřením potvrzujícím stenózu renální arterie, ale s negativním výsledkem kaptoprilové nefrografie nebyla angioplastika renálních tepen indikována.

6. Diskuse

Kaptoprilová nefrografie je neinvazivní zobrazovací vyšetření, které zajisté patří mezi základní vyšetřovací metody používané k diagnostice stenózy renální arterie. Je to navíc vyšetření dobře dostupné a pacienta téměř nezatěžující. Na rozdíl od diagnostických metod ostatních (CT angiografie, MRI angiografie), sice kaptoprilová nefrografie nezobrazí anatomické poměry v renální arterii, ale, což je pro nás důležitější, zobrazí funkční poměry v renální arterii. Poskytuje nám tedy informaci o tom, zda je přítomná stenóza renální arterie hemodynamicky významná.

Jako příklad uvádím odlišný diagnostický a terapeutický postup u 2 pacientů ze studie. U 2 pacientů z 10 bylo na stenózu renální arterie usuzováno na základě pozitivního nálezu na CT angiografickém vyšetření. CT angiografické vyšetření je jedním ze základních vyšetření při podezření na stenózu renální arterie. Výhodou je to, že nám zobrazí zúžení tepny, neřekne nám však nic o tom, zda je toto zúžení hemodynamicky významné či ne. Přesto je toto vyšetření nenahraditelné především v posouzení technické možnosti provedení revaskularizačního výkonu. U prvního pacienta byla pozitivní CT angiografie a zároveň pozitivní kaptoprilový test. Zde se nám tedy podařilo diagnostikovat stenózu renální arterie jak anatomickou zobrazovací metodou, tak metodou funkční. Na podkladě těchto výsledků byl pacient indikován k provedení revaskularizačního výkonu. Můžeme totiž předpokládat, že námi diagnostikovaná hemodynamicky významná stenóza je příčinou renovaskulární hypertenze a že po provedeném revaskularizačním výkonu hypertenze ustoupí, popř. úplně vymizí. U druhého pacienta bylo pozitivní CT angiografické vyšetření, kaptoprilový test však vyšel negativní. Anatomickou diagnostickou metodou byla stenóza renální arterie potvrzena, ale z hlediska výsledku revaskularizačního vyšetření důležitější metoda, tedy funkční vyšetření, kaptoprilová nefrografie, stenózu renální arterie nepotvrdila. Z důvodu předpokládaného nedostatečného terapeutického efektu revaskularizačního výkonu na podkladě výsledku kaptoprilové nefrografie nebyla tedy angioplastika renální tepny indikována.

V průběhu studie jsme narazili na některé problémy, které výrazným způsobem ovlivnily možnost námi navrženou hypotézu potvrdit, popř. vyvrátit. Mezi nimi bych na prvním místě uvedl menší počet pacientů ve studii. Dalším problémem byl pouze jeden pozitivní výsledek kaptoprilové nefrografie ze všech 10 pacientů. Navíc jsme u tohoto jediného pacienta, u kterého byl pozitivní výsledek a u kterého byla provedena revaskularizační terapie nemohli posoudit její výsledek, revaskularizační výkon nebyl proveden v FNKV a v dokumentaci chyběly údaje o místě provedení zákroku. Proto jsme také nebyli schopni posoudit, zda námi formulovaná hypotéza („pokud je kaptoprilová nefrografie provedena před vlastní angioplastikou renálních tepen, můžeme z jejich výsledků usuzovat na efekt revaskularizačního výkonu“) platí.

Z výše uvedených důvodů se alespoň pokusím poukázat na danou problematiku citováním výsledků práce jednoho zahraničního autora.

Do studie, kterou publikoval GH Meier (13), bylo zahrnuto celkem 70 pacientů s klinickým podezřením na renovaskulární hypertenzi. 19 z nich mělo abnormální výsledky dynamické scintigrafie ledvin. Dalších 17 mělo pokles v průtoku ledvin nebo funkci ledvin po podání kaptoprilu (pozitivní kaptoprilový test). 8 z těchto 17 pacientů podstoupilo revaskularizační výkon a hypertenze byla vyléčena, popř. zmírněna u 6 z 8: u 2 ze 3 po chirurgickém výkonu (bypass) a u 4 z 5 po angioplastice. U 7 z přeživších pacientů s abnormálním výsledkem dynamické scintigrafie a zároveň bez změny v průtoku ledvin po podání kaptoprilu (negativní kaptoprilový test) byl proveden revaskularizační výkon, ale zlepšení hypertenze bylo přítomné pouze u 1 z nich: u 1 ze 2 po nefrektomii, u žádného ze 3 po bypassu, u žádného ze 2 po angioplastice. Na základě těchto výsledků se autor domnívá, že kaptoprilová nefrografie je přesným prediktorem zlepšení hypertenze po revaskularizačním výkonu. Zároveň se domnívá, že by tato myšlenka měla být potvrzena navazujícími studiemi.

Závěr

Chronická ischemie ledvin je charakterizována postupným zužováním průsvitu renální tepny a z toho vyplývajícím sníženým krevním průtokem. Nejčastější příčinou je stenóza renální arterie, ať již na podkladu fibromuskulární dysplazie či aterosklerózy. Stenóza renální arterie může zpočátku probíhat bez klinických příznaků, později se projeví vznikem renovaskulární hypertenze. Kauzální terapií stenózy renální arterie je revaskularizační výkon. Ten je indikován na základě klinických vyšetření (CT angiografie, MRI angiografie, kaptoprilová nefrografie).

Hlavním diagnostickým problémem je především posouzení, zda se jedná o stenózu hemodynamicky významnou, či ne. V této práci jsme se zabývali možnostmi použití kaptoprilové nefrografie v diagnostice renovaskulární hypertenze. Zjišťovali jsme možnosti predikce výsledku revaskularizačního výkonu u pacientů na podkladě vyšetření kaptoprilovou nefrografií.

Díky tomu, že kaptoprilová nefrografie patří mezi metody pacienta příliš nezatěžující, je lékaři toto vyšetření často neuvážlivě indikováno jako součást palety vyšetření při podezření na sekundární etiologii hypertenze. Kaptoprilovou nefrografie nelze použít jako jedinou zobrazovací metodu v diagnostice renovaskulární hypertenze. Z prací zahraničních autorů však vyplývá, že se jedná o metodu s dobrou predikcí výsledku následné revaskularizační terapie.

Souhrn

Renovaskulární hypertenze patří mezi nejčastější sekundární arteriální hypertenze. Její příčinou je stenóza renální arterie. Existuje celá řada vyšetřovacích metod umožňujících její diagnostiku. Mezi nejdůležitější patří kaptoprilová nefrografie, CT angiografie a MRI angiografie. Cílem práce bylo posoudit možnost využití kaptoprilové nefrografie v diagnostice ischemie ledvin. Do naší studie bylo zahrnuto 10 pacientů, u kterých bylo klinické podezření na stenózu renální arterie a zároveň u nich byla provedena kaptoprilová nefrografie. V archivech FNKV byla dohledána potřebná anamnestická data a data týkající se klinických vyšetření, která byla pacientům provedena. Byly vyhodnoceny výsledky kaptoprilové nefrografie a u pacientů s pozitivním výsledkem byl pozorován jejich zdravotní stav a odpověď na léčbu po provedeném revaskularizačním zákroku. Z celé řady důvodů jsou bohužel naše výsledky neprůkazné. Kaptoprilovou nefrografii nelze použít jako jedinou metodu v diagnostice stenózy renální arterie, ale lze ji použít jako metodu pomocnou, informující nás především o hemodynamické významnosti stenózy renální arterie.

Summary

Renovascular hypertension is the most common secondary arterial hypertension. It is caused by renal artery stenosis. There are many diagnostic methods available for proving renal artery stenosis. The most important are captopril renal scintigraphy, CT angiography and MRI angiography. The aim of our study was to consider the possibility of captopril renal scintigraphy in the diagnostics of renal ischemia. We had a group of 10 patients with clinically suspected renal artery stenosis. All of those patients were also investigated by captopril renal scintigraphy. In the archives of our hospital we were trying to find all the important data about our patients. Patients who had positive captopril test and who underwent revascularization were the most important group for us. We were trying to observe those patients after revascularization and decide if captopril renal scintigraphy has some predicting outcome for patients with renal artery stenosis. Because of many reasons we were unable to prove our thoughts. Captopril renal scintigraphy cannot be used as the only diagnostics method in proving renal artery stenosis. But it can be used together with other methods and it can inform us about the haemodynamic importance of renal artery stenosis.

Přílohy

Příloha č. 1: Klasifikace hypertenze podle WHO / ISH (14).

Kategorie	Systolický tlak krve	Diastolický tlak krve
Optimální TK	< 120	< 80
Normální TK	< 130	< 85
Zvýšený normální TK	130-139	85-89
Stupeň 1 (mírná hypertenze)	140-159	90-99
Podskupina: hraniční	140-149	90-94
Stupeň 2 (střední hypertenze)	160-179	100-109
Stupeň 3 (těžká hypertenze)	≥ 180	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	< 90
Podskupina: hraniční	140-149	< 90

Příloha č.2: Příčiny sekundární hypertenze (15).

Ledvinná onemocnění	Renální hypertenze Renovaskulární hypertenze	
Endokrinní onemocnění	Onemocnění kůry nadledvin Onemocnění dřene nadledvin Onemocnění hypofýzy Onemocnění příštítných tělísek	Primární hyperaldosteronismus Cushingův syndrom Adrenogenitální syndrom Feochromocytom Akromegalie Primární hyperparathyreóza
Koarktace aorty		
Hypertenze v těhotenství		
Hypertenze po podání léků	Hormonální antikoncepce ACTH Kortikosteroidy Tricyklická antidepresiva Cyklosporin Sympatomimetika Nesteroidní antirevmatika	
Neurogenní příčiny	Nitrolební hypertenze Hypoperfúze CNS	

Příloha č.3: Příčiny renoparenchymatózní hypertenze (16).

Hypertenze u primárních glomerulonefritid (GN)	Akutní poststreptokoková GN Rychle progredující GN Chronická proliferativní GN Chronická neproliferativní GN
Hypertenze u sekundárních glomerulopatií	Diabetická nefropatie Renální vaskulitidy Renální sklerodermie Hemolyticko-uremický syndrom Lupusová nefritida Preeklampsie
Neglomerulární onemocnění	AD Polycystóza ledvin Tubulointersticiální nefritidy
Jednostranná onemocnění ledvin	Renin produkující tumor Refluxová nefropatie Hydronefróza Vrozená ageneze ledvin Hypoplazie ledviny Adenokarcinom ledviny Wilmsův tumor

Seznam použité literatury

1. KLENER, Pavel, et al. Vnitřní lékařství : Druhé, doplněné vydání. 2. vyd. [s.l.] : Galén, 2001. ISBN 80-7262-101-7. Systémová arteriální hypertenze, s. 137-138.
2. WIDIMSKÝ, Petr, et al. Základní klinické problémy v kardiologii a pneumologii. 1. vyd. Praha : TRITON, 2004. ISBN 80-7254-458-6. Systémová a plicní hypertenze. Hypertrofie myokardu, s. 72-73.
3. SOUČEK, Miroslav, KÁRA, Tomáš. Klinická patofyziologie hypertenze. 1. vyd. Praha : GRADA Publishing, 2002. ISBN 80-247-0227-4. Patofyziologie sekundární arteriální hypertenze, s. 367-407.
4. PARASKEVAS KI, HAMILTON G, CROSS JM, Mikhailidis DP: Atherosclerotic Renal Artery Stenosis: Association with Emerging Vascular Risk Factors. Nephron Clin Pract 2008;108:c56-c66 (DOI: 10.1159/000112556)
5. RADEMACHER J et al. The right diagnostic work-up: investigating renal and renovascular disorders. J Hypertens 2003; 21(Suppl S2): S19- S24.
6. TREŠLOVÁ, L., et al. Stenóza renálních tepen u diabetiků. Vnitřní lékařství. 2005, roč. 2005, č. 3, s. 79-82.
7. BLÁHA, V. Nukleární medicína. 2. vyd. Praha : Karolinum, 1997. s. 40-43. ISBN 80-7184-369-5
8. LANG, Otto. Nukleární medicína : I. Základní znalosti. 1. vyd. Praha : Karolinum, 1998. ISBN 80-7184-721-6. Příklad často užívaných radiofarmak, s. 25-26.
9. PRIGENT, A. The diagnosis of renovascular hypertension: the role of captopril renal scintigraphy and related issues. Eur J Nucl Med 1993; 20: 625-644.
10. NALLY, JW jr. et al. Diagnostic criteria of renovascular hypertension with captopril renography. Am j Hypertens 1991; 4: 749-752
11. TAYLOR, A et al. Consensus report on ACE inhibitor renography for detecting renovascular hypertension. J Nucl Med 1996; 37: 1876-1882
12. ŠANTORA, Jan, et al. Radionuklidová diagnostika renovaskulární hypertenze [online]. c1999-2008 [cit. 2008-01-22]. Dostupný z WWW: <http://www.csnm.cz/26/Radionuklidova-diagnostika-renovaskularni-hypertenze_32.aspx>.
13. MEIER GH, Sumpio B, Black HR, Gusberg RJ. Captopril renal scintigraphy: an advance in the detection and treatment of renovascular hypertension. J Vasc Surg.

1990;11:770-777.

14. CHALMERS et al. Classification of hypertension according to WHO/ISH. *J Hypertens* 1999;17:151-85.
15. WIDIMSKÝ, Petr, et al. Základní klinické problémy v kardiologii a pneumologii. 1. vyd. Praha : TRITON, 2004. ISBN 80-7254-458-6. Systémová a plicní hypertenze. Hypertrofie myokardu, s. 74
16. SOUČEK , Miroslav, KÁRA, Tomáš. Klinická patofyziologie hypertenze. 1. vyd. Praha : GRADA Publishing, 2002. ISBN 80-247-0227-4. Výskyt a příčiny renoparechymatózní hypertenze s. 368-369

