

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: doktorský

Studijní obor: lékařská biofyzika



MUDr. Martin Válek

Cévní přístupy pro hemodialýzu a hemodynamika

Vascular access for hemodialysis and hemodynamics

Dizertační práce

Školitel: doc. Ing. František Lopot, CSc.

Praha 2010

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby tato závěrečná práce byla archivována v Ústavu vědeckých informací 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a zde užívána ke studijním účelům. Za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou přednáškovou nebo publikační aktivitu, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v Digitálním repozitáři Univerzity Karlovy v Praze (<http://repozitar.cuni.cz>). Práce je zpřístupněna pouze v rámci Univerzity Karlovy v Praze

Souhlasím

V Praze, 12. 6. 2010

Identifikační záznam:

VÁLEK, Martin. Cévní přístupy pro hemodialýzu a hemodynamika [*Vascular access for hemodialysis and hemodynamics*]. Praha, 2010. 125 s., 37 příl. Dizertační práce (PhD.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta. Vedoucí práce Lopot, František.

Abstrakt:

Práce vychází z programu monitorování stavu chirurgicky vytvořených cévních přístupů pomocí měření průtoku krve (QVA) v cévním přístupu. Kromě celkové analýzy faktorů ovlivňujících hodnotu QVA se věnuje speciálně hemodynamickým změnám při přítomnosti nefyziologické arteriovenózní spojky. Práce vychází z dat získaných za více než 10 let, kdy je tento program na pracovišti v rutinním využití a vychází z dat od 506 pacientů s celkovým počtem 4296 měření QVA.

QVA má u pacientů výraznou inter- i intraindividuální variabilitu. QVA je ovlivňováno výrazně multifaktoriálně a koresponduje mimo jiné s celkovým zdravotním stavem pacienta. Nebyl prokázán žádný faktor, který by dominantně ovlivňoval QVA. Práce poukazuje na výraznou dlouhodobou fyziologickou variabilitu QVA (23 %) jako parametru, který nebyl přes svou důležitost v rozhodování o správné indikaci radiologického intervenčního vyšetření zohledněn.

Práce dále analyzuje silnou korelaci mezi QVA a srdečním výdejem. Přináší nový způsob zhodnocení ovlivnění myokardu cévním přístupem pomocí výpočtu výkonu levé komory a ukazuje, že mezi průtokem a procentem výkonu levé komory je silná nelineární závislost.

V oblasti obvyklých průtoků (400–800 ml/min) spotřebovaná cévbí přístup 7–18 % celkového výkonu levé komory a při průtocích nad 1500 ml/min stoupá k 15–25 %.

V analýze se rovněž prokázala vyšší ejekční frakci levé srdeční komory jako jeden z dlouhodobých kompenzačních mechanismů.

Klíčová slova:

dialýza, cévní přístup, hemodynamika, průtok, srdeční výdej, fyziologická variabilita, výkon levé komory, srdeční výdej, suchá hmotnost, strukturální modelování

Abstract

The study is based on the program of monitoring of the state of surgically created vascular accesses by measuring the vascular access blood flow (QVA). Besides the comprehensive analysis of factors influencing the value of QVA it discussed in detail hemodynamic changes caused by the presence of non-physiological arteriovenous anastomosis. The study is based on data acquired in the course of more than 10 years during which this program has been routinely used and is based on data from 506 patients with a total of 4,296 measurements of QVA.

In patients, QVA is significantly inter- and intraindividually variable. QVA is significantly influenced by multiple factors and corresponds also to the overall health of the patient. No simple factor has been proven to predominantly influence QVA. The study points out the significant long-term physiological variability of QVA (23%) as a parameter that was not taken into account despite its importance in deciding on the correct indication of radiological interventions.

The study also analyzes the strong correlation between QVA and cardiac output. It brings a new method of evaluation of the influence of vascular access on myocardium through a calculation of the load of left ventricle and shows that there is a strong non-linear dependency between the flow and the percentage of the load of the left ventricle. Within the range of usual flow (400–800 ml/min) the vascular flow uses 7-18% of the total load of left ventricle and when the flow exceeds 1,500 ml/min it increases to 15-25%.

The analysis also proved a higher ejection fraction of the left ventricle as one of long-term compensation mechanisms.

Key words:

Dialysis, vascular access, hemodynamics, blood flow, cardiac output, physiological variability, left ventricle load, dry weight, structural equation modeling

Obsah

1. Poděkování	7
2. Cíle práce	8
3. Shrnutí problematiky cévních přístupů pro hemodialýzu	10
3.1. Historické ohlédnutí	10
3.1.1. Cévní přístupy pro chronickou dialýzu	10
3.1.2. Vývoj poznatků o hemodynamických dopadech arteriovenózních fistulí	11
3.2. Typy cévních přístupů pro hemodialýzu	13
3.2.1. Cévní přístupy používané v praxi	17
3.3. Metody sledování kvality cévního přístupu	19
3.3.1. Venózní tlaky	19
3.3.2. Principy měření recirkulace a průtoku cévním přístupem	20
3.3.3. Stanovení srdečního výdeje	24
3.4. Přehled metod používaných ke stanovení průtoku cévním přístupem	26
3.4.1. Bed-side techniky sledování kvality cévního přístupu	26
3.4.1.1. Ultrazvuková diluce	26
3.4.1.2. Termodiluce	28
3.4.1.3. Optodiluce	28
3.4.1.4. Test s infuzí glukózy	29
3.4.1.5. Měření změn iontové dialyzace	29
3.4.1.6. Srovnání přesnosti dilučních metod	30
3.4.2. Ultrazvukové vyšetření	31
3.4.3. Magnetická rezonance	32
3.4.4. Radiologické intervenční metody	32
3.5. Dlouhodobé monitorování stavu cévního přístupu	34
3.6. Cévní přístupy a hemodynamika	38
3.6.1. Hemodynamika cévního přístupu	38
3.6.2. Cévní přístup a systémový oběh	39
3.6.3. Hemodynamické změny po založení AVF	40
3.6.4. Strukturální změny myokardu	43
3.6.5. QVA a mortalita	44
3.6.6. Vztah průtoku cévním přístupem a srdečního výdeje	45
3.6.7. Vztah mezi QVA, CO a lokalizací cévního přístupu	45

3.6.8. Srdeční selhání s vysokým srdečním výdejem	46
4. Cévní přístupy a hemodynamika: výsledky programu monitorování stavu cévního přístupu	47
4.1. Základní statistika, porovnání používaných cévních přístupů v roce 2003 a 2009	47
4.2. Program dlouhodobého monitorování stavu cévního přístupu na Interním oddělení Strahov	48
4.3. Na jakých faktorech závisí průtok cévním přístupem?	49
4.3.1. Hodnocení cévních přístupů rok po jejich založení	50
4.3.2. Hodnocení jednoho náhodně vybraného měření QVA u každého pacienta	55
4.3.3. Hodnocení pomocí hierarchického lineárního modelu a strukturálního modelování	62
4.3.4. Diskuse	68
4.4. Změny průtoku cévním přístupem během dialýzy	72
4.5. Změny průtoku cévním přístupem v závislosti na změně hmotnosti jako ukazatele celkového stavu pacienta	86
4.6. Dlouhodobá fyziologická variabilita průtoku cévním přístupem	94
4.7. Nedostatečný průtok cévním přístupem jako příčina poddialyzovanosti – kazuistika	100
4.8. Arteriovenózní fistule, srdeční výdej a výkon levé komory u hemodialyzovaných pacientů	102
4.9. Vztah průtoku cévním přístupem a ejekční frakcí, dilatací a hypertrofií levé komory	113
4.10. Srdeční selhání s vysokým srdečním výdejem – kazuistika	122
5. Závěry	124
6. English summary	126
7. Seznam zkratk	151
8. Literatura	153
9. Seznam publikací autora	162
9.1. Publikace se vztahem k dizertaci	162
9.2. Ostatní publikace	163

1 Poděkování

Největší zásluhu na této práci má můj školitel, doc. Ing. František Lopot, CSc., z Interního oddělení Strahov Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a Ústavu biofyziky a informatiky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy.

Za cenné připomínky také děkuji bývalé přednostce Interního oddělení Strahov prof. MUDr. Sylvii Dusilové-Sulkové, DrSc., MBA. Poděkování patří i současnému primáři, MUDr. Vladimíru Polakovičovi, MBA, stejně jako celému kolektivu lékařů a sester tohoto pracoviště, kteří se podílejí na monitorování stavu cévních přístupů.

Stejně tak bych chtěl poděkovat prof. MUDr. Aleši Linhartovi, DrSc., a prim. MUDr. Vratislavu Mrázkovi, MBA, CSc., kteří mi umožnili v práci pokračovat i na mém novém pracovišti, II. interní klinice kardiologie a angiologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

Poděkování patří i RNDr. Janu Klaschkovi, Ph.D., a Mgr. Ondřeji Pechovi, Ph.D., z Ústavu biofyziky a informatiky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy za jejich pomoc při statistickém vyhodnocení.

2 Cíle práce

Jedním ze základních pilířů úspěšné péče o pacienty s chronickým selháním ledvin, který klíčovým způsobem ovlivňuje jejich prognózu, je adekvátní dialyzační dávka. Nezbytným předpokladem adekvátní hemodialýzy je proto cévní přístup, který dokáže poskytnout dostatečný průtok pro hemodialyzační přístroj, který se typicky pohybuje mezi 300 – 400 ml/min.

V kvalitním cévním přístupu by proto měl být dostatečný průtok krve – měl by se minimálně dosahovat dle typu přístupu mezi 400 – 600 ml/min.

V současnosti je dostupná řada technik, které umožňují monitorování stavu cévního přístupu měřením průtoku krve v cévním přístupu přímo „u lůžka“ během dialýzy.

Práce vychází z programu pravidelného monitorování kvality cévního přístupu pomocí měření krevního průtoku, který na pracovišti probíhá od roku 1999. Za tuto dobu se podařilo shromáždit v našich podmínkách unikátní soubor dat.

Základním východiskem této práce, je představa, že chirurgicky vytvořený cévní přístup, tedy arteficiálně vytvořená spojka mezi tepnou a žilou, ač je nejlepší alternativou pro chronicky hemodialyzované pacienty, představuje zároveň nefyziologický zásah do organismu. Dá se předpokládat, že vytvoření spojky mezi tepnou a žilou povede k hemodynamickým změnám v organismu.

Cílem této práce je analýza hemodynamických dopadů vyvolaných cévním přístupem pro hemodialýzu a doposud nezkoumaných faktorů důležitých pro zlepšení programu dlouhodobého monitorování stavu cévního přístupu

Věnuje se faktorům, které ovlivňují velikost průtoku cévním přístupem. Analyzovány byly faktory, které ovlivňují průtok z dlouhodobého hlediska. Rovněž však bylo zkoumáno, jak se mění a čím je ovlivňován průtok v průběhu jedné dialýzy.

Práce se zabývá novým způsobem hodnocení ovlivnění kardiovaskulárního aparátu pacienta pomocí výpočtu výkonu levé komory.

Cílem práce rovněž bylo stanovení „fyziologického“ (tedy cévního přístupu bez stenózy ovlivňující jeho funkčnost) chování cévního přístupu se zaměřením na rozpoznání poklesu průtoku způsobeného stenózou od poklesu daného pouhou fyziologickou variabilitou.

Problematika fyziologické variability průtoku cévním přístupem není doposud zpracována v doporučeních, ale je klíčová pro správné načasování radiologické intervence na cévním přístupu.

Práce se rovněž snaží objasnit, k jakým strukturálním změnám myokardu může vést cévní přístup, a to zvláště cévní přístup s vysokým průtokem.

Do práce jsou zahrnuty i dvě kazuistiky. Jedna demonstruje přínos sledování stavu cévního přístupu pro dosažení adekvátní dialýzy. Druhá dokumentuje vzácný případ srdečního selhání, na jehož rozvoji se podílela arteriovenózní fistule.

Protože jednotlivé analýzy byly prováděny na různých souborech nemocných, je práce pro větší přehlednost rozdělena do jednotlivých kapitol, které se věnují jednotlivým podotázkám a uvádějí vždy data souboru srovnávaného v rámci konkrétní analýzy.

3 Shrnutí problematiky cévních přístupů pro hemodialýzu

3.1 Historické ohlédnutí

3.1.1 Cévní přístupy pro chronickou dialýzu

První úspěšná hemodialýza byla provedena v roce 1945. Během prvních 15 let použití byla tato nová metoda přístupná jen pacientům s akutním selháním ledvin, u kterých stačilo provést několik málo dialýz, které překlenuly krátké období, po němž došlo k opětovné restituci renálních funkcí. Základním předpokladem pro chronickou dialýzu je totiž zajištění cévního přístupu, který umožní pacienta dialyzovat po dobu měsíců až roků. V prvopočátcích dialýzy však byly jako zdroj krve pro dialýzu využívány preparované arterie. Množství použitelných cév však bylo značně omezeno, a proto i počet uskutečnitelných dialýz u jednoho pacienta byl silně limitován.

V roce 1960 publikoval Scribner se spolupracovníky (Trans Am Soc Artif Intern Organs 1960) práci o použití teflonových trubiček trvale zavedených do tepny a žíly. Konce trubiček byly mimo dialýzu navzájem propojeny. Při dialýze se okruh rozpojil a oba konce se napojily na mimotělní okruh dialyzačního přístroje. Pro tento chronický cévní přístup se vžil název Scribnerův (nebo též Scribnerův-Quintonův) shunt. Uvedený objev umožnil vznik chronického dialyzačního programu, a tím přežití nové skupiny pacientů. Jednalo se však o cévní přístup značně nedokonalý, jehož použití bylo provázeno řadou komplikací: infekcemi, trombózou, nekrózami v oblasti přechodu cév v teflonové trubičky či rozpojením shuntu s významným krvácením. Scribner navázal na práci Nilse Alwalla, který se pokoušel vytvořit podobný přístup za použití gumových hadiček se skleněnými spojovacími kanyly. Jeho pokus nebyl úspěšný především díky použitému – smáčivému – materiálu. Teprve použití teflonu jako nesmáčivého materiálu umožnilo vznik použitelného trvalého cévního přístupu.

O šest let později publikovali Cimino a Brescia (N Engl J Med 1966) práci o novém typu cévního přístupu bez použití umělých materiálů. Jednalo se o chirurgicky vytvořenou anastomózu mezi arteria radialis a cefalickou žílou. První arteriovenózní fistule (AVF) byla založena 19. 2. 1965.

Chirurgická anastomóza mezi tepnou a povrchovou žílou (později se začaly používat i další tepny a žíly) se jako cévní přístup široce rozšířila a je používána jako zlatý standard

dodnes. Cimino ve svých vzpomínkách (Semin Vasc Surg 2007) uvádí, že první pokusy byly provázeny obavami o vznik srdečního selhání.

V 70. letech 20. století se začaly používat syntetické cévní protézy (grafty, AVG), které byly našity mezi arterii a vénu a umožnily rychlejší použití cévního přístupu pro hemodialýzu a rovněž i vyšší průtoky v mimotělním oběhu. Jako umělý materiál se rozšířil především polytetrafluoroethylen (Gore-Tex, Baker, Trans Am Soc Artif Intern Organs 1976)

Ačkoliv AVG má oproti AVF řadu nevýhod (především vyšší riziko infekce a kratší životnost), jeho výhody (krátká doba mezi založením a použitím a konstantnější průtok umožňující vyšší průtok mimotělním oběhem hemodialyzačního přístroje) převážily především v USA, kde se stal hlavním používaným cévním přístupem. V Evropě stále dominuje AVF (Pisoni, Kidney Int 2002).

Kromě chirurgicky vytvořených cévních přístupů se pro chronickou hemodialýzu používají i centrální žilní katétry. Jako první je začal používat Stanley Shaldon, který na počátku 60. let 20. století nemohl najít chirurga, který by byl ochoten zakládat Scribnerovy shuntů. Použil proto centrální žilní katétr, který perkutánní technikou zavedl do femorální tepny (Seldinger, Nephrol Dial Transplant 2005).

V roce 1969 publikoval český nefrolog Josef Erben použití subklaviální žíly jako přístupu pro dialýzu (Erben, Proc EDTA 1969). Vena subclavia se v následujících více než dvaceti letech stala nejpoužívanějším přístupem pro centrální žilní kanylaci pro hemodialýzu.

Tento způsob zapojování nemocného na umělou ledvinu byl opuštěn až po důkazech o tom, že přítomnost centrálního žilního katétru (CŽK) ve v. subclavia vede ke vzniku jejích stenóz (Davis, JAMA 1984; Spinowitz, Arch Intern Med 1987).

Hlavní nevýhodou akutních katétrů je velké riziko sepse. V polovině 80. let 20. století se poprvé objevují CŽK s podkožním tunelem a dakronovou manžetou, které riziko infekce snižují (Schanzer, Arch Surg 1986).

3.1.2 Vývoj poznatků o hemodynamických dopadech arteriovenózních fistulí

První poznatky o hemodynamických dopadech arteriovenózních fistulí byly získány za 2. světové války u traumatických fistulí (Cohen, Clin Sci 1948;7:35-47). Již v této době bylo popsáno, že arteriovenózní zkrat vede ke zvýšení srdečního výdeje a zvýšení srdeční frekvence.

Na začátku 60. let byla publikována experimentální práce na psech, která ukázala, že vytvoření arteriovenózního zkratu vede k poklesu periferní cévní rezistence, dochází ke zvýšení srdeční frekvence a kontraktility myokardu, následně se zvyšuje žilní návrat, a tím i srdeční výdej. Tato práce rovněž ukázala, že déletrvající AVF vede k hypertrofii levé komory (Guyton, Am J Physiol 1961).

V roce 1965 Holman (Holman, Circulation 1965;32:1001-1009) popsal paralelní zapojení AVF k systémovému oběhu.

V 70. letech 20. století se objevují první kazuistické práce, které popisují rozvoj srdečního selhání jako důsledek založení/přítomnosti AVF u hemodialyzovaných pacientů.

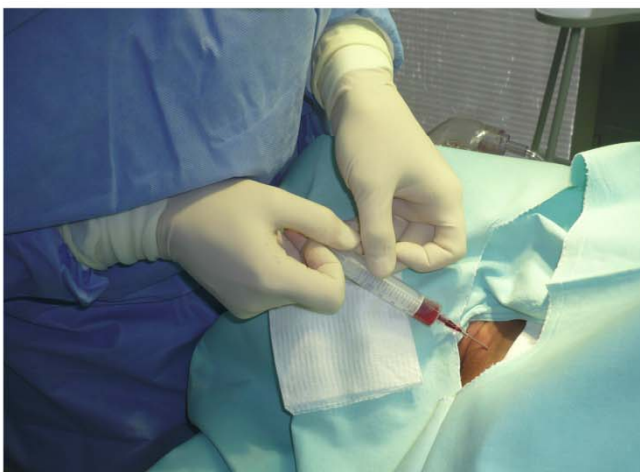
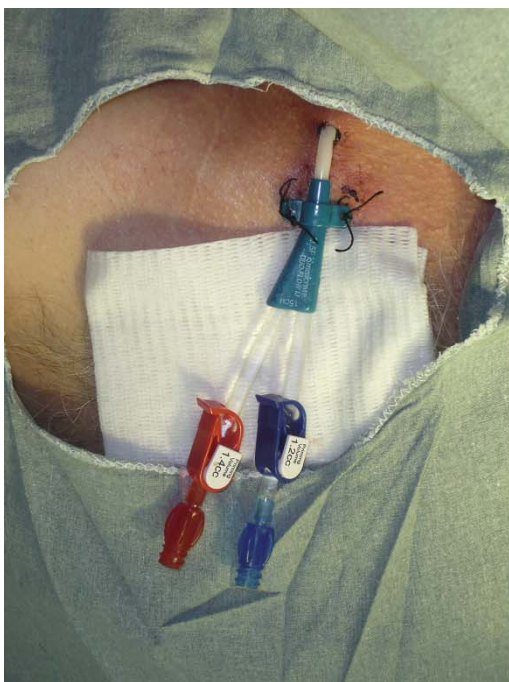
Anderson se spolupracovníky (Arch Intern Med 1976) popsali soubor 14 pacientů s průměrným průtokem AVF 1500 ml/min (rozmezí 600–2900 ml/min) a s projevy srdečního selhání. U 13 pacientů vedlo zúžení AVF k úpravě příznaků srdečního selhání. Autoři práci uzavírají s tím, že AVF může být kofaktorem vzniku srdečního selhání, ale sama o sobě k jeho rozvoji nestačí. Za rizikové považují především pacienty s onemocněními srdce, hypervolémií či anémií.

3.2 Typy cévních přístupů pro hemodialýzu

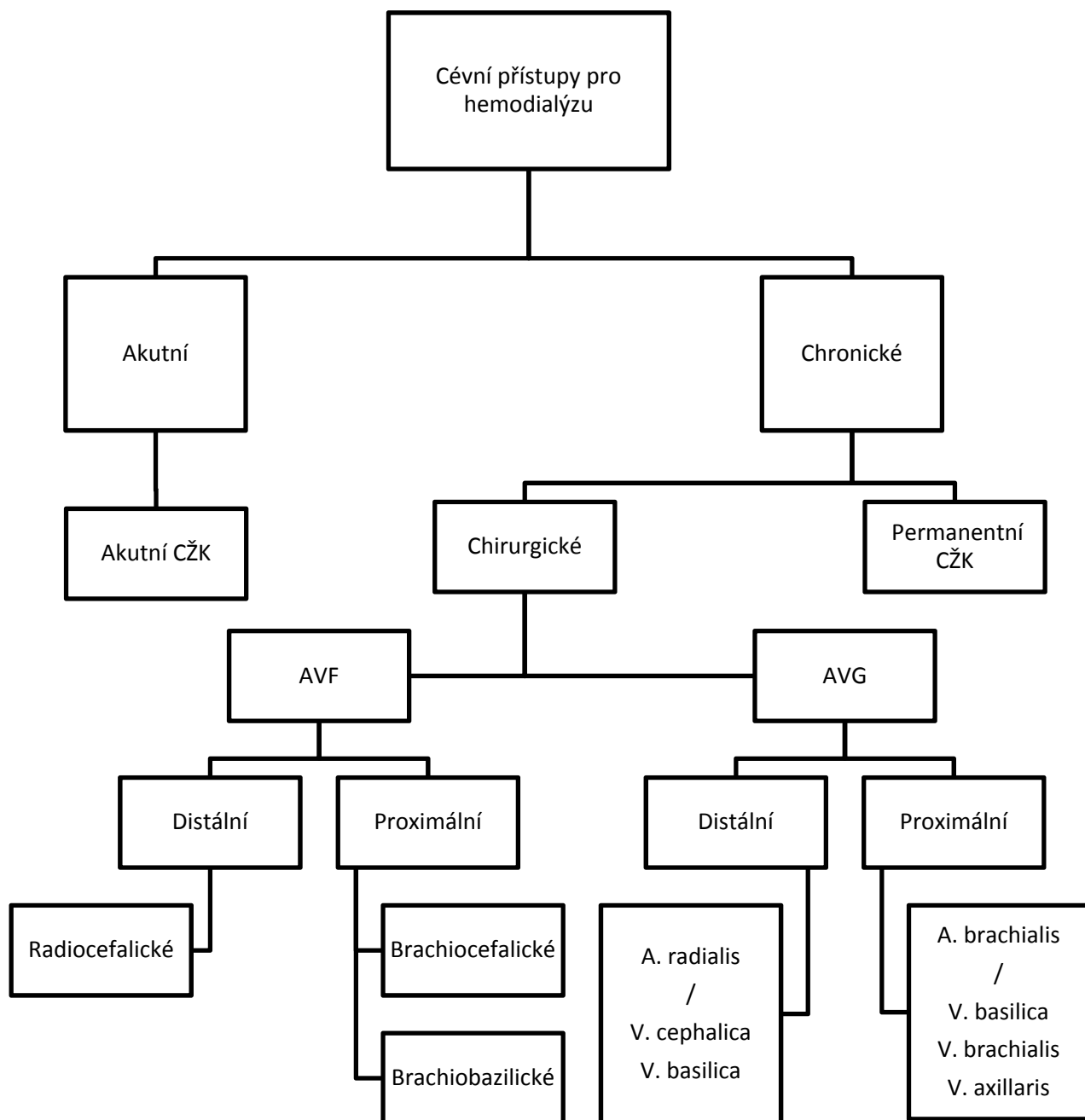
Cévní přístupy můžeme rozdělit na akutní a chronické.

Akutní cévní přístupy představují hemodialyzační akutní centrální žilní katétr (CŽK, obr. 3.2.1), které se zavádějí do centrálních žil. Akutní přístup se volí v případě nepředvídatelné nutnosti dialýzy, např. při akutním selhání ledvin, náhlém neočekávaném zhoršení chronické renální insuficience či při zániku trvalého cévního přístupu. Životnost akutních dialyzačních katétrů je poměrně malá, katétr by měl být zaveden maximálně 2 (v ojedinělých případech i 3) týdny.

Obr. 3.2.1: Akutní centrální žilní katétr (vlevo) a punkce centrální žíly (vpravo).



Chronické cévní přístupy je možno rozdělit na chirurgicky vytvořené a permanentní centrální žilní katétr (obr. 3.2.2). Chirurgické cévní přístupy se dále se dělí na nativní (arteriovenózní fistule, arteriovenous fistula, AVF), které vznikají spojením arterie a povrchové vény, a na cévní přístupy s cévní protézou (arteriovenous graft, AVG), kdy je mezi tepnu a žílu vložena cévní protéza (obr. 3.2.3). U nativních přístupů se ke kanylaci
Obr. 3.2.2: Diagram nejpoužívanějších typů cévních přístupů pro hemodialýzu.



AVF – nativní arteriovenózní fistule

AVG – cévní přístup s cévní protézou

CŽK – centrální žilní katétr

používá povrchová žíla. U přístupů s cévní protézou se dialyzační jehly zavádějí do cévní protézy. Tyto spojky se nejčastěji vytvářejí na horních končetinách.

Nejčastěji používané typy arteriovenózních fistulí jsou radiocefalická, brachiocefalická a brachiobazilická. AVG se většinou na arteriálním konci našívá na arteria radialis nad zápěstím, arteria brachialis v různých etážích. Žilní anastomóza se většinou zakládá na vena mediana cubiti, vena cephalica, vena basilica, vena brachialis či axillaris. Jak AVF, tak AVG je možno v případě vyčerpání standardních lokalizací založit i na dalších tepnách a žilách (Slavíková, Sulková In: Sulková 2000).

Po založení není možno cévní přístup ihned využít. Interval mezi založením a dobou první punkce se liší. U AVF představuje 4–6 týdnů. Během této doby dojde výraznému nárůstu průtoku a ke zpevnění stěny žíly a punkce AVF je bezpečná. V případě AVG je interval kratší – 2 až 3 týdny. V tomto případě je hlavní příčinou nutného odstupu otok končetiny vzniklý traumatizací podkoží při zavádění cévní protézy (Slavíková, Sulková In: Sulková 2000).

Obr. 3.2.3: Vlevo nativní radiocafalická fistule se zavedenými dialyzačními jehlami a vpravo cévní přístup s cévní protézou ve tvaru U.



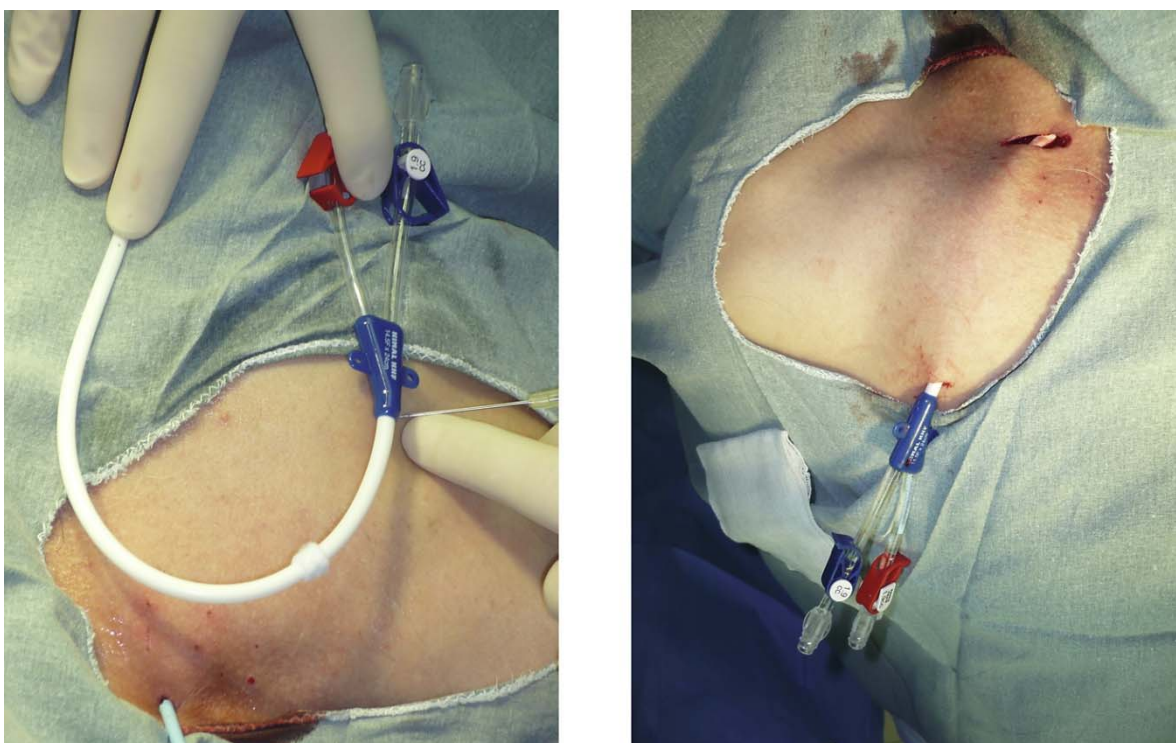
V současné době je jako alternativa k chirurgickým cévním přístupům jednoznačně doporučováno používat tunelované (permanentní) centrální žilní katétr s manžetou (obr. 3.2.4), které mají nižší riziko vzniku infekce (Colville, Infect Control Hosp Epidemiol 2006; Maki, Mayo Clin Proc 2006), a pacient je může mít implantovány výrazně déle než akutní CŽK. Výhoda těchto katétrů je v tom, že mezi kůží a vstupem do žíly probíhá katétr cca 10 cm dlouhým podkožním tunelem, čím se výrazně prodlouží vzdálenost, kterou

případná infekce musí překonat. Navíc se do průběhu tohoto tunelu umisťuje dakronová manžeta katétru, do které zaroste okolní vazivo, a tím vytvoří další překážku postupu infekce.

Pro permanentní centrální dialyzační žilní katétr je možno použít jugulární, subklaviální či femorální žílu. V současné době nicméně dominuje lokalizace CŽK v jugulární žíle. Femorální žíla je problematická z důvodu hygieny i komfortu pacienta. Subklaviální přístup se od zjištění, že vede ke vzniku pozdních stenóz (Davis, JAMA 1984; Spinowitz, Arch Intern Med 1987; Schillinger, Nephrol Dial Transplant 1991) rovněž téměř nepoužívá.

Permanentní CŽK se většinou zavádějí přímo na nefrologických pracovištích. Jejich výhodou je rovněž možnost okamžitého použití.

Obr. 3.2.4: Permanentní centrální žilní katétr a jeho zavádění.



3.2.1 Cévní přístupy používané v praxi

Současná doporučení evropské Best Practice Guidelines (EBPG) i americké National Kidney Foundation – Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiatives (K/DOQI) uvádějí jako první volbu AVF. Preferuje se založení anastomózy co nejdál od cévy, aby bylo možno později anastomózu přesadit proximálněji (Slavíková, Sulková In: Sulková 2000).

V případě primárně proximálně lokalizované anastomózy často nezbyvá než pro další cévní přístup zvolit kontralaterální končetinu. AVG by měla být až druhou volbou, které se využije u pacientů, u kterých není možno založit AVF – např. z důvodu špatného stavu povrchových žil, mediokalcinózy či po zánicích AVF a vyčerpání možností založení další nativní spojky. Hlavní nevýhodou tohoto typu přístupu je především nižší dlouhodobé přežití cévního přístupu následkem vyššího rizika trombózy, ale také vyšší výskyt infekcí (Dixon, Am J Kidney Dis 2002; Schild, J Vasc Access 2008).

Permanentní CŽK je jako dlouhodobý přístup nejproblematičtější. Poskytuje nejméně adekvátní dialýzu, riziko infekce je u něj nejvyšší a je spojen s nejvyšší mortalitou (Ethier, Nephrol Dial Transplant 2008; Chand, Nephron Clin Pract 2008; Wasse, Semin Dial 2008; Pisoni, Am J Kidney Dis 2009). Přes tyto obecné nevýhody je v některých případech vhodnou alternativou k chirurgickým cévním přístupům. Díky možnosti okamžitého použití je využíván pro překlenutí doby, kdy je chirurgicky vytvořený přístup ještě nepoužitelný. Vhodné indikace jsou proto u pacientů, u kterých se chronické selhání ledvin zjistí pozdě, aniž by byli předtím sledováni a připravováni na hemodialýzu v nefrologické poradně, či u pacientů s náhlou a radiointervenčními metodami neošetřitelnou ztrátou cévního přístupu. Další indikací je použití u pacientů, u kterých se nepředpokládá založení chirurgické spojky z důvodu jejich špatného celkového zdravotního stavu (např. při těžkém kardiálním selhání či krátké celkové prognóze).

Tradičně jsou však značné rozdíly mezi Evropou a Severní Amerikou, jak dokládá např. studie Pisoniho publikovaná v roce 2002 a vycházející ze studie DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study), která byla provedena na souboru 6400 hemodialyzovaných pacientů ze 101 dialyzačních středisek v Evropě a 145 v USA. Data byla shromážděna v letech 1996–2000 (Pisoni, Kidney Int 2002). Dle této studie v Evropě má AVF okolo 80 % pacientů a AVG jen cca 15 %. V USA je tento poměr téměř opačný (62 % AVG, 22 % AVF). Tento nepříznivý trend byl také jedním z důvodů vzniku amerických doporučení DOQI (Am J Kidney Dis 1997) a kampaně „fistula first“ (Neumann, Nephrol News Issues 2004; Besarab, Hemodial Int 2004). Na jejich podkladě a

následující osvětové kampani došlo i v USA ke zlepšení situace, jak ukazují data z pokračování studie DOPPS, kdy na konci prvního desetiletí 21. století se zvýšilo zastoupení AVF na 47 %, a naopak poklesl počet AVG na 28 % (Ethier, Nephrol Dial Transplant 2008).

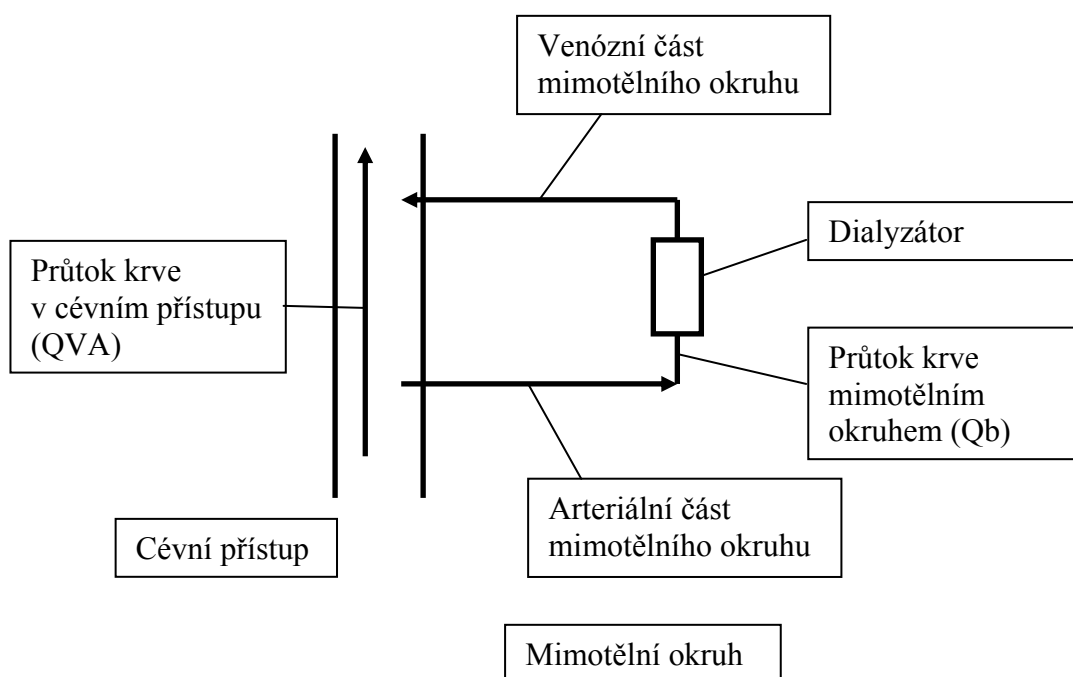
3.3 Metody sledování kvality cévního přístupu

Má-li cévní přístup umožnit adekvátní dialýzu, je zapotřebí, aby dokázal poskytnout dostatečný průtok pro mimotělní oběh hemodialyzačního přístroje, který je typicky 300–400 ml/min.

V počátcích chronické dialýzy byla jediná možnost, jak zhodnotit, zda je cévní přístup dostatečně kvalitní, a to fyzikální vyšetření. To však je velmi málo citlivé a problémy s cévním přístupem lze většinou zjistit až v pozdních stádiích – většinou když je cévní přístup téměř nebo zcela nefunkční.

Zjednodušené schéma cévního přístupu a mimotělního okruhu hemodialyzačního přístroje je uvedeno na obr. 3.3.1.

Obr. 3.3.1: Schéma cévního přístupu a mimotělního okruhu dialyzačního přístroje.



3.3.1 Venózní tlaky

Jednou z metod, jak objektivizovat stav cévního přístupu, je sledování tzv. venózních tlaků mimotělního okruhu. Venózní tlak při běžícím mimotělním okruhu (tzv. dynamický) je

možno definovat jako tlak, proti kterému pumpa dialyzačního přístroje musí vracet krev zpět do oběhu. Venózní tlak je součtem odporu venózní části dialyzačního setu, venózní jehly a také odporu v cévním přístupu. Východiskem sledování venózních tlaků je hypotéza, že při stenóze distálně od venózní jehly se začne zvyšovat odpor, proti kterému bude muset pumpa dialyzačního přístroje pracovat a dojde ke zvýšení venózního tlaku. Snímačem venózního tlaku je vybaven každý hemodialyzační přístroj, takže se jedná o metodu v praxi snadno použitelnou a dostupnou bez jakýchkoliv dalších nákladů. Použití dynamických venózních tlaků uvedl do praxe Schwab v roce 1989 (Kidney Int 1989).

Besarab (ASAIO J 1996) navrhl zdokonalení této metody, měření tzv. statických venózních tlaků. V tomto případě je měření prováděno na zastaveném mimotělním okruhu a je oproti sledování dynamického tlaku přesnější. Odpadá zde totiž složka daná odporem venózního setu a jehly při relativně vysokém průtoku mimotělním okruhem. Metoda byla stejným pracovištěm dále vylepšena vztahem venózního tlaku ke střednímu arteriálnímu tlaku (Besarab, ASAIO J 1997).

Metoda měření statických i dynamických venózních tlaků byla následně ověřena jako použitelná v případě AVG. Je však nutné sledovat trend, který má větší vypovídací hodnotu než izolovaná měření (Besarab, Kidney Int 1995; Beathard, Semin Dial 1995). Metoda sice není schopna zachytit stenózu před venózní jehlou, ale v případě AVG je přibližně 95 % stenóz lokalizováno do venózní anastomózy a jejího okolí (Beathard, Kidney Int 1994; Sullivan, Radiology 1993; Vorwerk, Radiology 1995).

Statické i dynamické tlaky však selhávají u AVF. U tohoto typu cévního přístupu je většina stenóz lokalizována před venózní jehlou. Zároveň se často tvoří kolaterály, které také snižují venózní tlak (Besarab, ASAIO J 1998; Portová, EDTNA ERCA J 2005).

3.3.2 Principy měření recirkulace a průtoku cévním přístupem

V 70. letech 20. století se objevily první práce, které se zabývaly recirkulací (Rc) v cévním přístupu. Recirkulací rozumíme podíl krve, která se již očištěná vrací z mimotělního okruhu do cévního přístupu, ale je ihned znovu nasáta (recirkulována) do mimotělního oběhu (obr. 3.3.2.1). Tato část krve neprojde tělesnými tkáněmi a nesytí se opět zplodinami metabolismu. Recirkulace proto snižuje účinnost hemodialýzy. K recirkulaci v cévním

přístupu začíná za teoretických podmínek docházet, když průtok v mimotělním okruhu převyší průtok v cévním přístupu.

První metodou, jak stanovit recirkulaci, byla tzv. třívzorková metoda: (Gotch In: Brenner 1976).

$$Rc = \frac{Qr}{Qb} = \frac{(Cs - Ca)}{(Cs - Cv)} \quad (3.3.2.1)$$

Rc – recirkulace v cévním přístupu

Qr – množství recirkulující krve

Qb – celkový průtok mimotělním okruhem

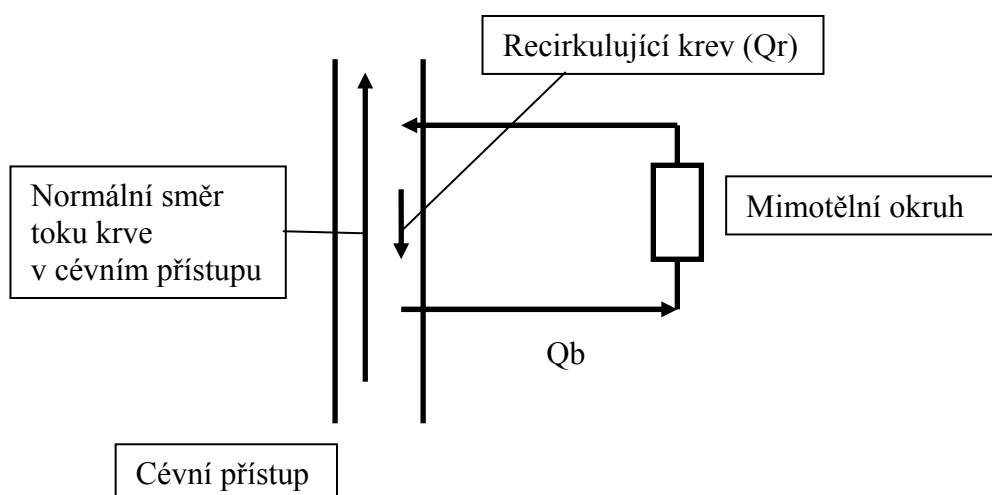
Ca – koncentrace látky v arteriálním setu

Cb – koncentrace látky ve venózním setu

Cs – koncentrace látky v systémové krvi

Vzorek systémové krve se odebíral z kontralaterální končetiny pacienta. Při tomto postupu však vycházela nenulová recirkulace vždy, bez ohledu na poměr Qb a QVA. Později byla zavedena tzv. „stop-flow“ technika, kdy se průtok mimotělním okruhem snížil na minimální hodnotu (např. 50 ml/min) a s dostatečným časovým odstupem se odebral vzorek z arteriálního setu. Při této technice je předpoklad, že při minimálním průtoku již nebude docházet k recirkulaci v cévním přístupu.

Obr. 3.3.2.1: Schéma recirkulace v cévním přístupu.



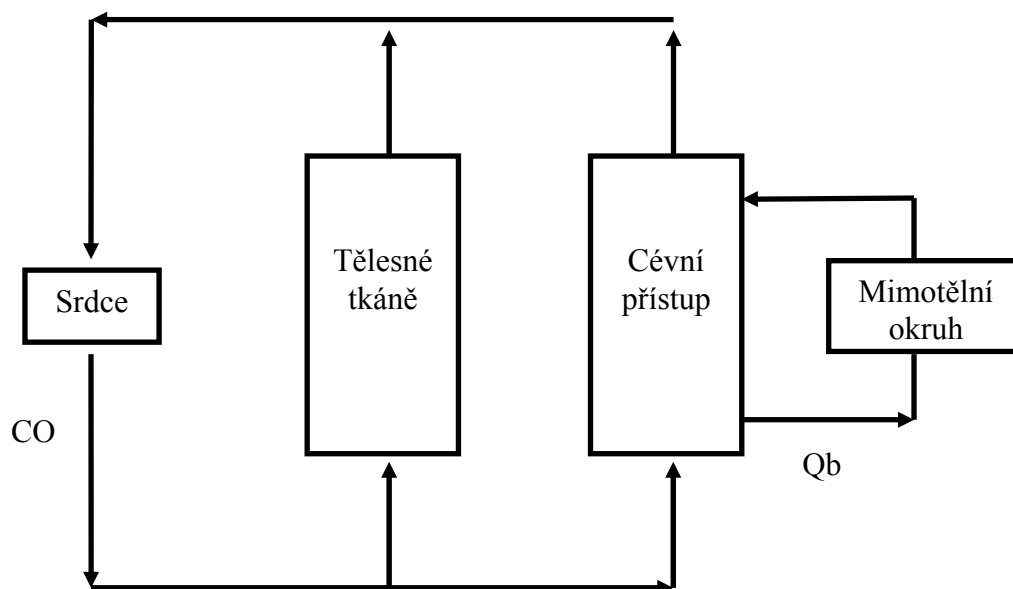
Na podkladě výše zmíněného jevu nenulové recirkulace byla s poměrně výrazným zpožděním objevena i recirkulace kardiopulmonální (Schmeditz, Kidney Int 1992). Krev, která proteče cévním přístupem, se smísí s krví, která protekla tkáněmi. Takto smíšená krev teče z levé komory do systémového oběhu (obr. 3.3.2.2). Z toho vyplývá, že část očištěné krve teče přímo zpět do cévního přístupu. Kardiopulmonální recirkulace je přibližně dána velikostí průtoku mimotělním okruhem a jeho podílu na srdečním výdeji.

$$R_{kp} = \frac{Q_b}{CO} \quad (3.3.2.2)$$

R_{kp} – kardiopulmonální recirkulace

CO – srdeční výdej

Obr. 3.3.2.2: Schéma krevního oběhu s paralelně zapojeným cévním přístupem.



Celková recirkulace je součtem obou typů recirkulací

$$Rc = Rcp + Rkp \quad (3.3.2.3)$$

Rc – celková recirkulace

Velikost recirkulace se stala ukazatelem, pomocí kterého bylo možno hodnotit kvalitu cévního přístupu a z ní vyplývající adekvátnost dialýzy.

Již na základě této metody bylo možno stanovit průtok cévním přístupem za podmínky, že QVA byl menší než Qb .

$$Qr = Qb - QVA \quad (3.3.2.4)$$

$$Rc = \frac{Qr}{Qb} = \frac{(Qb - QVA)}{Qb} \quad (3.3.2.5)$$

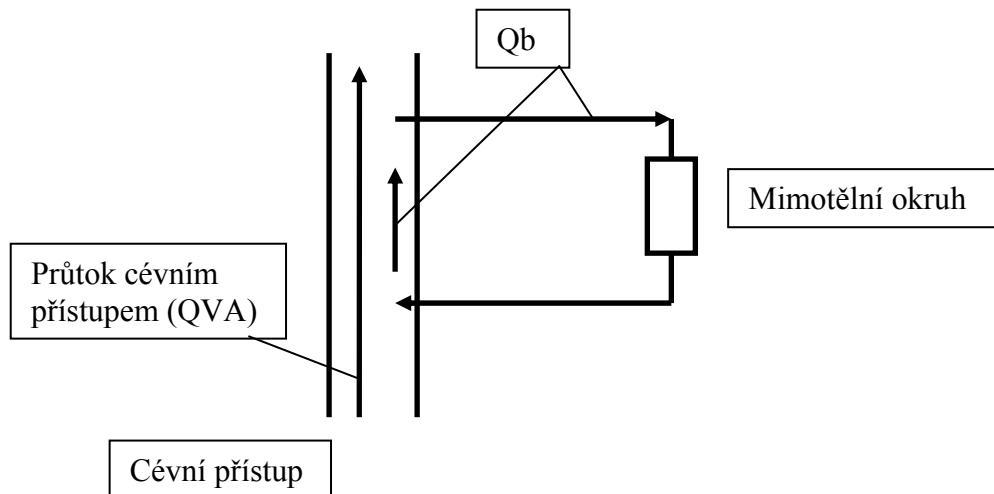
$$QVA = Qb - Qb \cdot Rc = Qb (1 - Rc) \quad (3.3.2.6)$$

Tento postup má ale tu nevýhodu, že QVA musí být výrazně menší než Qb . Jinak je výpočet při malé hodnotě recirkulace zatížen velkou chybou. Stanovit QVA touto metodou je možné až pozdě, v době, kdy je QVA zcela nevyhovující pro adekvátní hemodialýzu. V roce 1995 publikoval Krivitski (ASAIO J 1995; Kidney Int 1995) metodu, na jejímž základě bylo možno stanovit průtok cévním přístupem (QVA) bez ohledu na poměr QVA a Qb . Jedná se o metodu tzv. nucené recirkulace (Rx) při invertovaném zapojení mimotělního okruhu. Krev je v tomto případě odebírána z venózní jehly a vracena do jehly arteriální. Mezi jehlami tedy dojde ke zvýšení průtoku. Proud je tvořen dvěma složkami: velikostí vlastního průtoku cévním přístupem (QVA) a velikostí průtoku mimotělním okruhem (Qb). Recirkulujícím objemem je celé množství krve proudící mimotělním okruhem (obr. 3.3.2.3). Princip stanovení QVA spočívá na stanovení celkové recirkulace (Rx) cévním přístupem. Při znalosti Qb již můžeme snadno dopočítat QVA.

$$Rx = \frac{Qb}{QVA + Qb} \quad (3.3.2.7)$$

$$QVA = \frac{Qb}{Rx} - Qb = Qb \left(\frac{1}{Rx} - 1 \right) \quad (3.3.2.8)$$

Obr. 3.3.2.3: Schéma recirkulace při invertovaném zapojení jehel v cévním přístupu.



Uvedená metoda stála u zrodu programů, které se věnují pravidelnému vyhodnocování QVA a jsou schopny zareagovat na klesající průtok, tj. odeslat pacienta k intervenci, s dostatečným předstihem. V tomto případě můžeme předejít neadekvátní hemodialýze.

3.3.3 Stanovení srdečního výdeje

V případě, že QVA je větší než Qb, můžeme předpokládat, že recirkulace v cévním přístupu je nulová. Celková naměřená recirkulace proto odpovídá kardiopulmonální recirkulaci.

$$Rx = Rkp \cong \frac{Qb}{CO} \quad (3.3.3.1)$$

Ke zpřesnění výpočtu je nutno zahrnout skutečnost, že část objemu krve z kardiopulmonální recirkulace proteče cévním přístupem, aniž by prošla mimotělním okruhem. Určitá část této krve je poté znovu kardiopulmonálně recirkulována. Dochází k tomu, že určitá, stále se zmenšující část očištěné krve opakovaně proudí cévním

přístupem. Přesnější vzorec pro vyjádření kardiopulmonální (a v případě nulové recirkulace v cévním přístupu i celkové) recirkulace je proto:

$$R_x = R_{kp} = \frac{Q_b}{CO - QVA + Q_b} \quad (3.3.3.2)$$

Z tohoto vzorce je možno odvodit výpočet srdečního výdeje na základě velikosti recirkulace a QVA.

$$CO = \frac{Q_b(1 - R_{kp})}{R_{kp} + QVA} \quad (3.3.3.3)$$

3.4 Přehled metod ke stanovení průtoku cévním přístupem

Pro rutinní sledování stavu a funkčnosti cévního přístupu je možno použít zobrazovací metody na bázi ultrazvuku, nebo měření recirkulace a průtoku cévním přístupem pomocí dilučních technik proveditelných přímo u lůžka (bed-side) během dialýzy.

3.4.1 Bed-side techniky sledování kvality cévního přístupu

3.4.1.1 Ultrazvuková diluce

Za referenční metodu pro stanovení recirkulace a QVA je v současnosti považována ultrazvuková diluce – přístroje HD01, HD02 a HD03 firmy Transonic Systems (Ithaca, NY, USA).

Přístroje pracují na principu diluce krve fyziologickým roztokem. Rychlost šíření ultrazvukových vln v krvi (1560–1590 m/s) je dána především koncentrací proteinů. Pokud se krev zředí fyziologickým roztokem, kterým se ultrazvukové vlny šíří pomaleji (1533 m/s), dojde ke snížení jejich rychlosti.

Přístroj má dvě ultrazvuková čidla – na arteriální a venózní části („setu“) mimotělního okruhu (obr. 3.4.1.1.1). Při měření se aplikuje bolus 10 ml fyziologického roztoku do venózního setu a venózní čidlo zaznamená změnu rychlosti šíření ultrazvukových vln. Pokud je přítomna recirkulace, dojde k nasátí zředěné krve do arteriálního setu a změnu rychlosti šíření ultrazvukových vln zaznamená i arteriální čidlo. Přístroj vypočte recirkulaci porovnáním změn rychlosti na obou čidlech. Přístroj umožňuje stanovení jak recirkulace, tak při invertovaném zapojení jehel přímo i průtoku cévním přístupem (obr. 3.4.1.1.2).

Přístroje firmy Transonic umožňují rovněž stanovení kardiopulmonální recirkulace a srdečního výdeje (Krivitski, Adv Ren Replace Ther 1999).

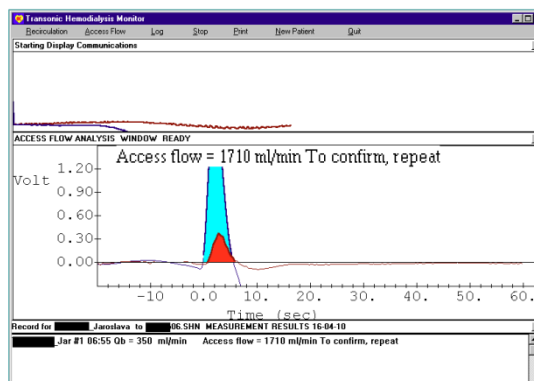
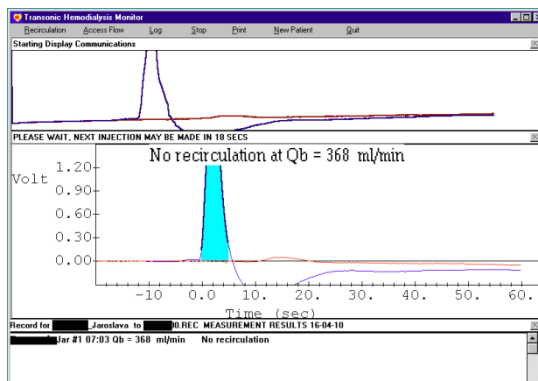
Bolus fyziologického roztoku (30 ml) se aplikuje do venózního čidla, výsledné zředění je rovněž změřeno v arteriálním čidle. K odfiltrování recirkulace v cévním přístupem a kardiopulmonální recirkulace slouží časový faktor: krev recirkulovaná v cévním přístupem je arteriálním detektorem zjištěna v odstupu zlomku sekundy, zatímco krev z kardiopulmonální recirkulace musí projít mnohem větší část oběhu, a proto je detekována až po několika desítkách sekund (obr. 3.4.1.1.3). Přístroj proto umí stanovit kardiopulmonální recirkulaci i při nenulové recirkulaci v cévním přístupem.

Nevýhodou tohoto řešení je poměrně vysoká cena přístroje (cca 500 000 Kč).

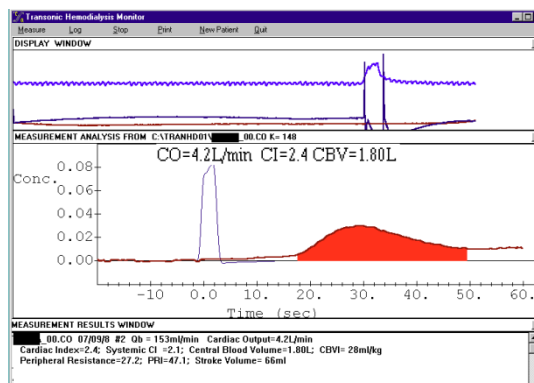
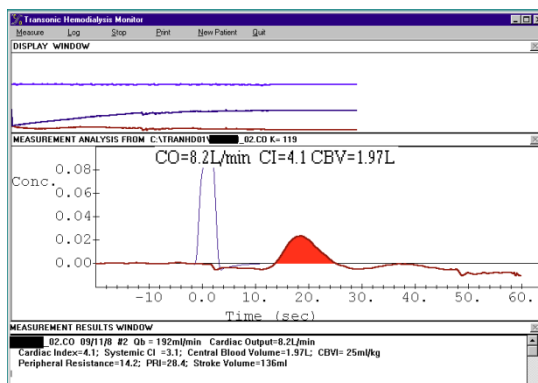
Obr. 3.4.1.1.1: Ultrazvuková čidla přístroje Transonic HD01 nasazená na arteriálním a venózním setu (vlevo) a přední panel HD01 (vpravo).



Obr. 3.4.1.1.2: Obrazovky ovládacího počítače přístroje Transonic HD01. Vlevo měření recirkulace při normálním zapojení jehel. Vpravo měření QVA při invertovaném zapojení jehel.



Obr. 3.4.1.1.3: Obrazovky ovládacího počítače přístroje Transonic HD01 při měření srdečního výdeje.



3.4.1.2 Termodiluce

Další rozšířenou metodou stanovení recirkulace je termodiluce (Schneditz, Nephrol Dial Transplant 1999; Lopot EDTNA/ERCA J 2001) měřená pomocí modulu Blood Temperature Monitor (BTM) firmy Fresenius Medical Care (Bad Homburg, Německo). Modul byl původně vyvinut pro řízení tepelné bilance při dialýze.

V tomto případě se k diluci používá krev, která je ochlazená v mimotělním okruhu na teploty dialyzátu 35°C. Poklesy teplot jsou následně detekovány ve venózním i arteriálním setu.

Jedno měření trvá minuty, a proto BTM neumí odlišit recirkulaci v cévním přístupu od kardiopulmonální cirkulace (Wang, ASAIO J 2002). Jím podaný výsledek je součtem obou recirkulací.

Modul BTM bylo možno u starších řad přístrojů Fresenius pořídit jako zvláštní modul. Současná řada dialyzačních monitorů 5008 ho má v sobě již zabudován. Tento způsob měření Rc a QVA je snadno dostupný pro všechna střediska, která používají přístroje firmy Fresenius. Z tohoto důvodu je tato metoda v ČR jednou z nejrozšířenějších.

Obr. 3.4.1.2.1: Blood Temperature Modul zabudovaný v dialyzačním monitoru firmy Fresenius.



3.4.1.3 Optodiluce

Zástupcem této metody je přístroj Crit-Line III TQA (Hemametrics, Kaysville, Utah, USA). Přístroj byl původně vyvinut pro sledování změn hematokritu během dialýzy jako jedné z metod pro optimalizaci suché hmotnosti.

Ten však rovněž umožňuje měření QVA, a to ve třech režimech. V tzv. R (recirkulační) modu se aplikuje bolus fyziologického roztoku do arteriálního a venózního setu a opticky se v měřicí komůrce snímají diluční změny.

ABF (Access Blood Flow) režim měří QVA pomocí skokového zvýšení ultrafiltrace a následným snímáním změn hematokritu (Yarar, Kidney Int 1999).

Posledním způsobem je měření v režimu TQA pomocí pásku s optickým čidlem. V tomto případě se do dialyzační jehly vstříkne bolus 20 ml fyziologického roztoku. Pásek s optickými čidly je přiložen na kůži po směru toku krve a měří změny průsvitu tkáně. Při této metodě postačuje pouze jedna jehla zavedená do cévního přístupu (Steuer, Kidney Int 2001)

U nás se používá především na střediscích, která nepoužívají dialyzační monitory Fresenius.

3.4.1.4 Test s infuzí glukózy

Test s infuzí glukózy (glucose infusion test) je další z variant dilučních technik (Magnasco, Dial Transplant 2002). Vyšetření se provádí před započítáním dialýzy. Princip spočívá v kontinuální infuzi 10% glukózy konstantní rychlostí do arteriální jehly. QVA se počítá ze dvou hodnot koncentrace glukózy (v arteriální a venózní jehle) a průtoku arteriální jehlou, který je dán rychlosti infuze. Z podstaty metody, která se provádí mimo dialýzu, vyplývá, že ani zde není třeba invertovaného zapojení jehel.

Výhodou této metody je snadná dostupnost, z technického vybavení postačuje jen infuzní pumpa.

3.4.1.5 Měření změn iontové dialyzace

Jedná se rovněž o diluční techniku, jejíž princip spočívá v detekci změn dialyzačního roztoku a dialyzátu (Gotch, ASAIO J 1999).

Dialyzační monitor cyklicky mění vodivost změnami rychlosti sání kyselé složky (tedy koncentrace) dialyzačního roztoku, tedy především NaCl. Vodivost dialyzačního roztoku je porovnávána se změnami vodivosti dialyzátu a z těchto změn je počítáno QVA.

Pomocí analogie mezi změnami vodivosti NaCl a změnami koncentrace urey jako molekul o malé molekulové hmotnosti je pomocí této metody možno zjistit clearance dialýzy a stanovit její kvalitu.

Tato metoda je podporována firmou Fresenius, která modul OCM (On-line Clearance Monitor) pro měření změn vodivosti inkorporuje do svých dialyzačních monitorů.

Analogickou metodu používá firma Gambro (Lindsay, Kidney Int 1996). Moduly nabízejí pod komerčními názvy Hemodynamic recirculation monitor (HDM), resp Diascan.

3.4.1.6 Srovnání přesnosti dilučních metod

Ultrazvuková diluce za použití přístrojů firmy Transonic je považována za referenční metodu. Dle srovnávací studie Lopota (J Vasc Access 2004) se jedná o metodu s největší reprodukovatelností. Korelační koeficient při měření QVA při dvou různých Q_b během jedné hemodialýzy byl 0,97. Termodiluce, modul BTM, dosahuje o něco horších výsledků, za stejných podmínek byl korelační koeficient 0,85. Optodiluce, Crit-Line III TQA, má při stejné poloze čidla vysokou reprodukovatelnost ($r = 0,97$). V tomto případě však velmi záleží na poloze měřicího pásku a při změně jeho polohy se korelační koeficient výrazně zhoršuje a dosahuje pouze 0,72.

Korelace mezi ultrazvukovou referenční metodou a termodilucí je vysoká ($r = 0,95$). Hůře dopadá optodiluce s korelačním koeficientem 0,81.

Horší přesnost optodiluce ve srovnání s ultrazvukovou dilucí potvrdil Tonelli (Am J Kid Dis 2005), který navíc poukázal na to, že přístroj Crit-Line III TQA měří QVA o 27 % nižší než Transonic HD01.

Z těchto výsledků vyplývá, že termodilucí měření je v běžné praxi srovnatelné s ultrazvukovou dilucí. Mírně menší přesnost je možno nahradit opakovaným měřením a zprůměrováním výsledků. Hůře dopadá optodiluce, u které je zásadním problémem malá přesnost při změně polohy měřicího pásku. Tato skutečnost má dopad především na praxi, kdy při opakovaném měření při různých dialýzách je velmi obtížné zajistit naprosto přesně stejné umístění měřicího čidla. Navíc tato metoda může ukázat významně falešně nižší QVA a výsledky naměřené u jednoho pacienta je jen obtížně možno porovnávat s výsledky změřenými s časovým odstupem jinou metodou. I přes tyto nevýhody se jedná o použitelnou metodu, především pro střediska, která nedisponují moduly BTM a nechtějí si pro vysokou cenu kupovat modul pro měření pomocí ultrazvukové diluce.

Test s infuzí glukózy byl porovnáván s ultrazvukovou dilucí. Autoři zjišťovali, přesnost obou metod při detekci stenózy na souboru 30 pacientů s AVG (Magnasco, Nephrol Dial Transplant 2002). Referenční metodou k detekci stenózy byla barevná dopplerovská ultrasonografie. V obou skupinách zjistili stejné procento falešně negativních výsledků měření QVA. Při přímém srovnání s ultrazvukovou dilucí (Magnasco, Nephrol Dial Transplant 2002) jsou absolutní hodnoty QVA změřené touto metodou vyšší (927 vs 690 ml/min). Autoři nicméně udávají vysoký korelační koeficient mezi metodami 0,95. Také měření změn vodivosti dialyzačního roztoku a dialyzátu dobře koreluje s měřením ultrazvukové diluce, korelační koeficient byl 0,9 (Whittier, ASAIO J 2009). Plně dostačující přesnosti dosahuje i měření na podkladě změny vodivosti krve (Lindsay, ASAIO J 1998).

3.4.2 Ultrazvukové vyšetření

První práce zabývající se měřením QVA za použití ultrazvuku pocházejí z první poloviny 80. let. 20. století (Bouthier, Artif Organs 1983).

QVA se měří za použití pulzního dopplerovského vyšetření a QVA počítá jako součin plochy cévy a střední rychlosti průtoku.

$$QVA = \pi \cdot r^2 \cdot v_{stř} \quad (3.4.2.1)$$

r – poloměr cévy

$v_{stř}$ – střední rychlost toku krve

Sonografické vyšetření umožňuje kromě měření QVA i přímé zobrazení cévních struktur cévního přístupu, ale i subklaviální žíly, a to jak za použití dvourozměrného obrazu (B-modu), tak barevného dopplerovského mapování (Malík, Kidney Int 2005; Davidson, J Vasc Access 2008).

Vyšetření proto umožňuje navíc oproti dilučním technikám odhalit i stenózu, která se ještě neprojeví poklesem QVA. Nevýhodou je větší časová náročnost pro pacienty, kteří musejí vyšetření absolvovat mimo dialýzu a mnohdy i na jiném pracovišti.

Ultrazvukové vyšetření umožňuje vyšetřovat i pacienty před založením cévního přístupu, kdy byla prokázána závislost mezi průměrem přírodní tepny a/nebo předoperačně

měřeným průtokem touto tepnou a životností cévního přístupu (Davidson, J Vasc Access 2008; Malovrh, Nephrol Dial Transplant 1998; Saucy, Nephrol Dial Transplant 2010; Lin, J Vasc Surg 2008).

3.4.3 Magnetická rezonance

Měření QVA pomocí magnetické rezonance je založeno na kombinaci měření rychlosti průtoku krve cévním přístupem a stanovení průsvitu cévy (Oudenhoven, Kidney Int 1994). Metodu je přesná: reprodukovatelnost dvou měření se změnou polohy pacienta byla vysoká ($r = 0,84$).

Magnetická rezonance je ale stále těžko dostupným a velmi drahým vyšetřením. Pro rutinní sledování QVA je v současné době v našich podmínkách nepoužitelná.

3.4.4 Radiologické intervenční metody

Fistulografie je vyšetření prováděné pomocí digitální subtrakční angiografie, která umožňuje nejen zobrazení cévního přístupu, ale v jedné době umožňuje i provedení intervenčního zákroku (Roček In Sulková 2000).

K radiointervenčnímu vyšetření, fistulografii, by pacient měl být odeslán na základě podezření na stenózu vysloveném na podkladě některé z metod používaných v rutinním sledování cévních přístupů. Méně příznivou indikací je již vzniklý uzávěr cévního přístupu na podkladě trombózy.

Stenóza cévního přístupu vzniká nejčastěji na podkladě hyperplazie intimy. Nejčastější lokalizace stenóz se liší dle typu cévního přístupu. U radiocefalických AVF je to v 55–75 % arteriovenózní anastomóza a v 25 % odvodná žila. V případě brachiocefalických či brachiobazilických AVF se stenóza typicky (ve zhruba 50 % případů) vyskytuje ve spojení cefalické a subklaviální, resp. bazilické a axilární žíly (Haage, Eur J Endovasc Surg 2006; Turmel-Rodrigues, Radiology 1993; Turmel-Rodrigues, Nephrol Dial Transplant 2000). U AVG pak je typickým místem stenózy oblast venózní anastomózy (Beathard, Kidney Int 1994; Sullivan Radiology 1993; Vorwerk, Radiology 1995).

Za významnou je považována stenóza ≥ 50 % (K/DOQI, Am J Kid Dis 2007). Při jejím průkazu se provádí preventivní perkutánní transluminální angioplastika (PTA), která by měla být prevencí úplného selhání zkratu. Do místa zúžení se zavede vysokotlaký balóněk,

jehož „nafouknutím“ dojde k rozrušení stenózy. V případě rigidních stenóz je alternativou použití cutting („řezacího“) balónku, kdy dojde k řízené disekci cévy pomocí břitů tohoto balónku. Pokud dojde k opakovanému vzniku stenózy na stejném místě nebo stenóze centrální žíly, je možno implantovat stent (Haage, Eur J Endovasc Surg 2006; Vorwerk, Radiology 1995).

Jestliže dojde k selhání funkce cévního přístupu pro jeho trombózu, je třeba provést trombektomii. I v tomto případě dominují v současné době metody intervenční radiologie. Chirurgická trombektomie představuje druhou volbu.

Perkutánní trombektomie se provádí jako kombinovaná farmako-mechanická trombolýza či jen samotná mechanická trombolýza (za použití Amplatzova trombektomického katétru či Trerolotova perkutánního trombolytického košíčku). Pouze farmakologická trombolýza se v současnosti již nepoužívá z důvodu vyšší časové náročnosti, vyššího počtu komplikací a nižší účinnosti (Roček In Sulková 2000).

3.5 Dlouhodobé monitorování stavu cévního přístupu

Kvalitní cévní přístup je základním předpokladem kvalitní, tj. adekvátní hemodialýzy. Bývá proto často označován za „Achillovu patu“ této metody. Komplikace spojené s cévním přístupem jsou jednou z nejčastějších příčin morbidit chronicky hemodialyzovaných pacientů – jsou příčinou 15–25 % všech hospitalizací (Feldman, J Am Soc Nephrol 1996; Sehgal, Am J Kid Dis 2001).

Nejčastější příčinou zániku cévního přístupu je jeho trombóza, která vzniká nejčastěji na podkladě stenózy a sníženého průtoku.

V případě uzávěru cévního přístupu je v mnoha případech nutno zavést centrální žilní katétr se všemi jeho možnými negativními důsledky: komplikacemi při zavádění, infekčními komplikacemi, méně účinnou hemodialýzou i poklesem kvality života.

Nízký QVA také vede ke zhoršení adekvátnosti hemodialýzy a zhoršuje i tímto způsobem prognózu nemocných (Hakim, Am J Kid Dis 1994; Sehgal, Am J Kid Dis 2001).

Proto je vhodné pravidelně sledovat stav cévního přístupu a snažit se poklesu průtoku a zánikům cévního přístupu předcházet. Pozdní rozpoznání špatně fungujícího cévního přístupu, tj. až v době jeho úplného uzávěru, může vést k tomu, že pacient je již po dobu několika týdnů či měsíců před tímto uzávěrem nedostatečně dialyzován pro nízký QVA při nepoznané stenóze.

Pravidelné monitorování stavu cévního přístupu je v současnosti zapracováno v obou nejvýznamnějších nefrologických doporučeních o cévních přístupech – evropských Best Practice Guidelines (EBPG) i amerických National Kidney Foundation – Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiatives (K/DOQI).

Evropská doporučení (Nephrol Dial Transplant 2007) pro cévní přístup se věnují monitorování stavu cévního přístupu v části 5. Doporučení je shrnuto do dvou bodů:

1. cévní přístup (AVF i AVG) by měl být před začátkem dialýzy fyzikálně vyšetřen
2. pro objektivní zhodnocení stavu cévního přístupu by měl být pravidelně měřen QVA

Doporučení dále specifikují, že cílem pravidelného sledování QVA je časná diagnostika dysfunkce cévního přístupu a její korekce radiointervenčními technikami.

Sledování arteriálních a venózních tlaků mimotělního okruhu není doporučováno pro nedostatečnou prediktivní hodnotu a kloní se ke sledování QVA. Není preferována žádná

konkrétní metoda a střediska mohou používat jak diluční metody, tak duplexní dopplerovské vyšetření.

Dle těchto doporučení je indikace k intervenci v případě AVG QVA < 600 ml/min nebo pokles o > 20 % během měsíce. V případě AVF je indikační hranicí QVA < 300 ml/min. QVA by mělo být měřeno u AVG v měsíčních a u AVF v tříměsíčních intervalech. Sledování QVA by mělo být součástí rutinní péče o dialyzované nemocné.

Americká K/DOQI (Am J Kid Dis 2006) se věnují problematice AVG a AVF v doporučení 4.

Fyzikální vyšetření je doporučeno provádět minimálně jedenkrát měsíčně.

V případě AVG je na prvním místě doporučeno sledování QVA některou z uváděných metod. Indikačním kritériem k odeslání pacienta na fistulografii je pokles QVA pod 600 ml/min, nebo pokud je QVA < 1000 ml/min a zároveň dojde k poklesu QVA o více než 25 % během čtyř měsíců. Je zdůrazněna nutnost sledování dynamiky, která má větší vypovídací hodnotu než izolované měření.

Možnou alternativou je sledování statických venózních tlaků a duplexní sonografie. Jako akceptovatelné doporučení uvádějí fyzikální vyšetření se sledováním vzniku otoku, kolaterál, protrahovaného krvácení po vynětí dialyzačních jehel či změny v palpaci pulzu na AVG. Již neakceptovatelné je sledování dynamických venózních tlaků. Zde došlo k posunu oproti doporučení z roku 2000, kdy tato metoda byla ještě přípuštěna (Am J Kid Dis 2000).

V případě AVF je rovněž metodou volby monitorace QVA. Indikace k fistulografii je při poklesu QVA pod 400–500 ml/min. Rovněž v tomto případě je třeba QVA hodnotit v časových souvislostech. Alternativou jsou rovněž fyzikální vyšetření a duplexní sonografie. Není doporučeno používat měření statických či dynamických tlaků a recirkulace při normálním zapojení jehel (jako jedinou metodu).

Jak u AVF, tak AVG by se QVA mělo sledovat v měsíčním intervalu. Měřit je vhodné v první 1,5 hodině dialýzy k eliminaci chyb vzniklých poklesem QVA a CO při ultrafiltraci. Je doporučeno brát jako směrodatnou hodnotu QVA průměr dvou měření.

V současnosti existuje kromě tábora lékařů/techniků podporujících (Besarab, Blood Purif 2006) programy sledování cévních přístupů i opoziční skupina (Paulson, Blood Purif 2005), která tento systém odsuzuje jako zbytečný. Tato opoziční skupina namítá, že

sledování QVA nevede ke zlepšení přežití cévního přístupu. Existuje ale řada prací, která dává surveillance cévního přístupu do souvislosti s jeho delším přežitím. Existuje však velmi málo randomizovaných studií, které by toto téma zkoumaly. Dvě randomizované studie se věnovaly skupině s AVG. Moist et al. (J Am Soc Nephrol 2003) sledovali v randomizované, kontrolované studii 112 pacientů s AVG. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin. V první byl pravidelně sledován QVA, venózní tlaky a fyzikální vyšetření. V druhé, kontrolní skupině byly monitorovány venózní tlaky a fyzikální vyšetření. První skupina byla odesílána k angiografii, pokud se QVA snížil pod 650 ml/min nebo o 20 %. PTA byla provedena u stenóz nad 50 %. Ve výsledku nebyl rozdíl v přežití AVG a u léčené skupiny navíc došlo k vzestupu fistulografií o 30 % ve srovnání se skupinou kontrolní.

Další randomizovaná studie (Ram, Kidney Int 2003) rozdělila soubor 101 pacientů do tří skupin. V první byl sledován QVA a pacienti byli odesláni na fistulografii při poklesu QVA pod 600 ml/min, v druhé skupině byla provedena preventivní PTA při stenóze nad 50 % a poslední skupina byla kontrolní. Riziko trombózy AVG bylo nižší ve skupině s preventivně prováděnými PTA (29 vs 53 a 47 %). Délka přežití cévního přístupu však byla ve všech skupinách stejná.

V obou studiích došlo k neočekávanému (tj. které nebylo signalizováno abnormalitou průtoku) zániku AVG u 20–25 % pacientů.

Další randomizované studie (Lumsden, J Vasc Surg 1997; Martin, J Vasc Interv Radiol 1999; Dember, Kidney Int 2004) provedené na souborech 64, 21 a 64 pacientů dospěly ke stejnému závěru.

Malík (Kidney Int 2005) provedl randomizovanou studii, ve které sledoval AVG ultrazvukovým vyšetřením na souboru 192 pacientů. V této práci měli ultrazvukem pravidelně vyšetřovaní pacienti statisticky velmi významně delší životnost AVG oproti kontrolní skupině.

U pacientů s AVF proběhla randomizovaná studie na souboru 60 pacientů s angiograficky verifikovanou stenózou nad 50 %, který byl rozdělen na skupinu intervenovanou a kontrolní. Ve skupině s preventivně provedenou PTA došlo ke čtyřnásobnému zvýšení mediánu přežití AVF a téměř trojnásobnému snížení rizika zániku AVF (Tonelli, Am J Kid Dis 2005).

Výše uvedené studie s negativním výsledkem patří mezi hlavní argumenty odpůrců monitorování QVA. Dle této skupiny je surveillance naopak spojena s většími náklady na zdravotní péči díky zbytečně prováděným intervencím.

Protiargumentem příznivců je naopak malá statistická síla uvedených studií. Besarab (Blood Purif 2006) uvádí, že k průkazu prodloužení přežití AVG o 1 rok či zjištění statisticky významného rozdílu v přežití o 33 % během tří let by byl potřebný soubor o 700 pacientech. Žádná takto rozsáhlá studie doposud neproběhla ani u AVG ani AVF. Proto v současné době nemůžeme kvalifikovaně odpovědět na otázku, zda sledování QVA vede ke zlepšení přežití cévního přístupu či ne.

Délka přežití cévního přístupu je navíc druhotným ukazatelem kvality cévního přístupu, proč se má sledovat QVA. Tím hlavním je prevence poddialyzování pacienta na podkladě nedostatečného, nepoznaného snížení QVA.

Klíčovým faktorem při dlouhodobém sledování kvality cévního přístupu pomocí měření QVA jsou indikační kritéria pro odeslání pacienta k radiologickému intervenčnímu zákroku. Dobře nastavená kritéria, se správně zvolenou senzitivitou a specificitou, by měla na jedné straně včas rozpoznat rozvíjející se stenózu, ale na straně druhé minimalizovat vyšetření, při kterých se neprokáže žádná stenóza. Jsou to ta vyšetření, která byla indikována na základě nízkého QVA a/nebo jeho poklesu, které však nezpůsobila stenóza cévního přístupu. K rozlišení těchto dvou faktorů je třeba znát rovněž fyziologickou variabilitu QVA. Této otázce se výše zmíněná doporučení nevěnují.

Problematika fyziologické variability je doposud jen poměrně málo prozkoumána.

Huisman et al. (Nephrol Dial Transplant 2005) studovali krátkodobou variabilitu QVA u dvou po sobě následujících dialýzách na souboru 24 pacientů (21 z nich mělo nativní AVF, 3 AVG). QVA měřili ultrazvukovou dilucí přístrojem HD01 (Transonic Systems, Inc, USA). Variační koeficient byl 14,2 %. Ram el al. (Semin Dial 2005) sledovali krátkodobou variabilitu QVA na souboru 25 pacientů (18 s AVG a 7 s AVF) během 3 po sobě jdoucích HD. QVA byl měřen metodou kontinuální infuze glukózy. Variační koeficient byl 17,8 %. Obě práce se věnují pouze krátkodobé variabilitě QVA u 2–3 po sobě jdoucích HD. Otázka variability dlouhodobé nebyla systematicky zkoumána vůbec.

3.6 Cévní přístupy a hemodynamika

3.6.1 Hemodynamika cévního přístupu

Velikost QVA je dána jako podíl rozdílů tlaků mezi začátkem cévního přístupu (tj. začátkem přívodné tepny) a jeho koncem (tj. koncem odvodné žíly) a součtu rezistencí cév, kterými krev mezi těmito oddíly proudí. Těmito oddíly jsou přívodná tepna cévního přístupu, anastomóza (v případě AVG tepenná a žilní), odvodná žíla a také rezistence eventuální stenózy. Rozdíl tlaků můžeme vyjádřit jako rozdíl středního arteriálního tlaku a centrálního žilního tlaku (Paulson In Ronco 2004; Jones, J Biomech Eng 2005). Vzhledem k tomu, že centrální žilní tlak (CVP) je blízký nule, můžeme ve zjednodušeném výpočtu CVP vynechat.

$$QVA = \frac{\Delta P}{R_{avf}} = \frac{MAP - CVP}{R_1 + R_2 + R_3 + \dots} = \frac{\sim MAP}{R_1 + R_2 + R_3 + \dots} \quad (3.6.1.1)$$

ΔP – rozdíl tlaků

R_{avf} – celková rezistence cévního přístupu

MAP – střední arteriální tlak

CVP – centrální žilní tlak

$R_1 + R_2 + R_3 \dots$ – součet rezistencí jednotlivých oddílů cévního přístupu

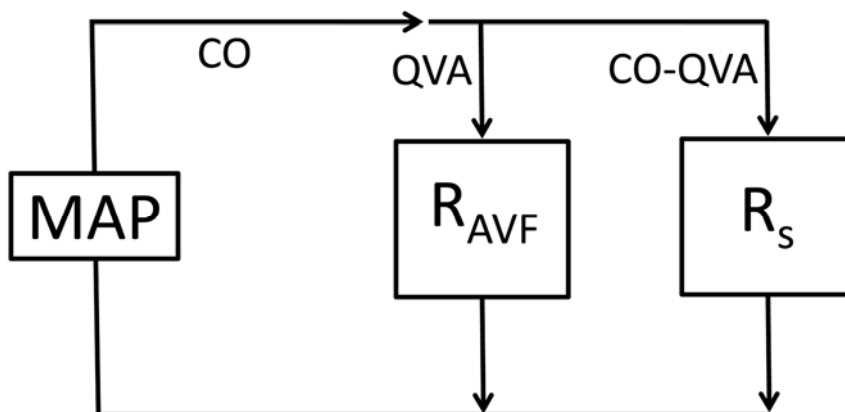
Rozdíl tlaků ΔP je u AVF i AVG stejný. Oba typy přístupů se však liší rezistencemi.

V případě AVG je jak v tepenné, tak v žilní anastomóze tlakový gradient i u přístupu bez stenózy. Celkový pokles tlaku v průběhu cévní protézy je 20–30 mm Hg (Besarab, ASAIO Trans 1991; Sullivan, Radiology 1993). Oproti tomu u AVF není za fyziologických podmínek v anastomóze žádný jasný tlakový gradient a pokles tlaku je pozvolný. Vlastní cévy se oproti umělému materiálu mnohem snáze přizpůsobují změnám tlaku. ΔP v oblasti přiléhající anastomóze je proto menší a pohybuje se okolo 10 mm Hg (Besarab, ASAIO Trans 1991).

3.6.2 Cévní přístup a systémový oběh

Cévní přístup a systém jsou zapojeny paralelně (obr. 3.6.2.1).

Obr. 3.6.2.1: Obrázek ukazuje schematicky paralelní zapojení cévního přístupu a systémového oběhu.



R_{avf} – rezistence cévního přístupu

R_s – rezistence systému

Pro CO a MAP a celkovou rezistenci organismu (R) platí vztah:

$$R = \frac{MAP - CVP}{CO} = \frac{\sim MAP}{CO} \quad (3.6.2.1)$$

Proto můžeme rezistence cévního přístupu a systému vyjádřit takto:

$$R_{avf} = \frac{MAP}{QVA} \quad (3.6.2.2)$$

$$R_s = \frac{MAP}{CO - QVA} \quad (3.6.2.3)$$

Celkové rezistenci odpovídá tato rovnice:

$$R = \frac{R_s \cdot R_{avf}}{R_s + R_{avf}} \quad (3.6.2.4)$$

Sloučením výše uvedených rovnic je možné dojít ke vztahu:

$$\frac{QVA}{CO - QVA} = \frac{Rs}{Ravf} \quad (3.6.2.5)$$

Tento vztah ukazuje na závislost, která je mezi změnami rezistence systémové a cévního přístupu na straně jedné a změnami CO a QVA na straně druhé (Lopot, 2003).

Jak bylo zmíněno výše, AVF by se měla více přizpůsobovat tlaku, který na ni působí. Samozřejmě tato přizpůsobivost nemůže být absolutní – pokles rezistence AVF k velmi nízkým hodnotám by vedl ke zhroucení oběhu. Pro zdárné fungování organismu s vytvořenou AVF je třeba, aby se ustanovila rovnováha mezi Ravf a MAP. MAP můžeme považovat za určitý projev výkonu pumpy, srdce. Je zajímavou otázkou, nakolik je výsledná rovnováha ovlivněna výkonem srdce jako pumpy na straně jedné a nakolik rezistencí na straně druhé.

3.6.3 Hemodynamické změny po založení AVF

Průměrný průtok radiální arterií se pohybuje mezi 20–45 ml/min (Yerdel, Nephrol Dial Transplant 1997; Malovrh, Nephrol Dial Transplant 1998; Anderson, Surgery 1977).

Krátce po založení AVF dochází díky poklesu periferní rezistence k rychlému vzestupu QVA. To bylo dokumentováno pracemi, které sledovaly změny QVA po založení AVF pomocí ultrazvukového vyšetření dle Dopplera.

Saucy et al. (Nephrol Dial Transplant 2010) měřili QVA těsně po založení radiocefalické AVF na souboru celkem 58 nemocných. V podskupině AVF bez časných zániků byl průměrný QVA 230 ml/min. Po týdnu od založení AVF vzrostl QVA na 753 ml/min (tedy o 124 %) a po měsíci na 915 ml/min (tedy již jen o 25 % oproti měření po týdnu od založení). Naopak ve skupině AVF, které následně zanikly, byl těsně po operaci výrazně nižší QVA, který dále stoupal méně než u dobře fungujících AVF (98 vs 228 vs 245 ml/min ve třech sledovaných obdobích).

Malovrh (Nephrol Dial Transplant 1998) vyšetřil duplexní sonografií 27 pacientů s odstupem 1, 7 a 21 dnů po založení AVF ve dvou skupinách s předoperačně změřeným průměrem arteria radialis menším či větším než 1,5 mm. Jeden den po založení AVF došlo

k šesti (22 vs 138 ml/min), resp. čtyřnásobnému zvýšení QVA (45 vs 184 ml/min). Po dalších třech týdnech došlo v obou skupinách ke zdvojnásobení průtoku oproti měření den po založení (274 a 366 ml/min). Za dalších 12 týdnů se průtok zvýšil 1,5krát (439 a 562 ml/min). Práce ukazuje, že velikost průtoku AVF významně závisí na velikosti arteria radialis před operací. Zároveň ukazuje, že pacienti s malým průměrem tepny mají zhoršené přežívání AVF. V této práci bylo krátkodobé přežití AVF ve skupině s menším průměrem tepny 45 % oproti 92 % ve skupině druhé.

Na rychlý vzestup QVA po založení AVF ukázala i práce Yerdela et al. (Nephrol Dial Transplant 1997), kdy došlo ke zvýšení průměrného průtoku radiální arterií z 30 ml/min předoperačně na 472 ml/min po operaci. Práce rovněž poukazuje na vyšší QVA u pacientů s průtokem radiální tepnou více než 40 ml/min předoperačně. Ke stejnému závěru dospěla i práce Kima (Am J Nephrol 2001), která ukázala dokonce na nárůst QVA na 800 ml/min jeden týden po založení AVF.

Naopak Robin et al. (Radiology 2002) nenašli signifikantní rozdíl v QVA 2, 3 a 4 měsíce po založení AVF.

Tyto práce tedy ukazují, že k vzestupu QVA nedochází lineárně. Časný, rychlý vzestup QVA během několika minut až hodin po založení AVF je následován postupným zpomalováním nárůstu QVA. Ještě v několika dnech následujících po založení QVA poměrně rychle roste. Zhruba po jednom měsíci jsou již změny QVA malé a průtok je stabilní nebo se zvyšuje pomalu.

Výše zmíněné i další studie zároveň ukazují na fakt, že malý průměr radiální tepny před operací (Malovrh, Nephrol Dial Transplant 1998) nebo malý průtok při nebo časně po operaci (Saucy, Nephrol Dial Transplant 2010; Lin, J Vasc Surgerz 2008) je spojen s horším krátkodobým i střednědobým přežitím cévních přístupů.

Vznik arteriovenózní spojky je spojen s poklesem periferní rezistence, zvýšením srdeční frekvence, kontraktility myokardu, žilního návratu a následným nárůstem srdečního výdeje. Tyto poznatky, zjištěné v 60. letech 20. století (Guyton, Am J Physiol 1961) v experimentu na zvířatech, byly později částečně potvrzeny i u pacientů s chronickým selháním ledvin a nově založenou AVF.

Ori (Nephrol Dial Transplant 1996) hodnotil echokardiograficky funkční změny před a 2 týdny po založení AVF na souboru 10 pacientů. Založení AVF vedlo k nárůstu tepového objemu o 22 %, ejekční frakce levé komory srdeční o 11 % a srdečního výdeje o 19 %. Zároveň došlo k poklesu periferní rezistence o 24 %. Změny srdeční frekvence a krevního

tlaku nebyly statisticky významné. Tyto změny byly doprovázeny vzestupem atriálního natriuretického peptidu a plazmatické reninové aktivity o 84 % a poklesem plazmatické reninové aktivity o 41 %.

Ve své druhé práci (Am J Kid Dis 2002) sledoval Ori změny navozené AVF 1 a 3 měsíce po založení AVF. V této studii potvrdil nárůst srdečního výdeje i pokles periferní rezistence, stejně jako výše popsané hormonální změny. Navíc zjistil pokles aldosteronu. Malík (Int Urol Nephrol 2009) rovněž potvrdil vzestup B-typu natriuretického peptidu o 23 % na souboru 35 pacientů s normálním (tedy především ne vysokým) QVA šest týdnů po založení cévního přístupu, které přičítá zhoršení latentní srdeční dysfunkce.

Zajímavou práci publikovali italsí autoři (Casagrande, ASAIO J 2009), kteří vytvořili počítačový model srdce a oběhu. Na podkladě echokardiograficky změřených parametrů (rozměry levé komory, ejekční frakce levé srdeční komory) a QVA modelují hemodynamiku pacientů po založení AVF. Dle tohoto modelu 10 dnů po založení AVF (v té době bylo průměrné QVA 360 ml/min) se srdeční práce a výkon zvýšily o 15 %. Periferní rezistence poklesla o 14 % a zvýšila se kontraktilita buněk myokardu o 5 %. Nedošlo ke změně srdeční frekvence a krevní tlak poklesl pouze mírně, statisticky nesignifikantně. Model zároveň ukazuje, že do končetiny s AVF jde 14 % minutového srdečního výdeje, do končetiny bez AVF 4 %. Do AVF by tedy mělo při QVA 360 ml/min, tedy spíše nižším, proudit zhruba 10 % ze srdečního výdeje. Po třech měsících došlo k dalšímu zvýšení QVA na 530 ml/min, což bylo doprovázeno další vzestupem srdečního výkonu o 27 % a kontraktility myokardu o 16 %. Rozložení srdečního výdeje v tomto období autoři bohužel neuvádějí.

Ač Guyton (Am J Physiol 1961) ve své experimentální studii popsal zvýšení srdeční frekvence jako jeden z kompenzačních mechanismů nově vzniklé arteriovenózní fistule, studie, které proběhly na hemodialyzovaných pacientech, nárůst frekvence nepotvrzují. To může mít dvě vysvětlení: zvýšení srdeční frekvence je jen krátkodobým kompenzačním mechanismem, který se již při měření provedeném několik dnů či týdnů po založení AVF neprojeví. Druhým vysvětlením je velká intra- a interindividuální variabilita srdeční frekvence. Změny srdeční frekvence se díky tomu na malých souborech, které byly v těchto studiích, nemusejí projevit.

3.6.4 Strukturální změny myokardu

Funkční změny vyvolané založením AVF mohou mít dopad i na strukturální změny myokardu. V této souvislosti bývá zmiňována především hypertrofie levé komory jako reakce na vyšší srdeční výdej a volumové a tlakové přetížení. Existuje několik prací, které hodnotily změny myokardu po založení (ale i po podvázání) cévního přístupu.

Ori hodnotil ve svých pracích (Nephrol Dial Transplant 1996; Am J Kidney Dis 2002) rovněž krátkodobé i střednědobé morfologické změny po založení AVF pomocí echokardiografie. V první práci zkoumá změny, ke kterým došlo 2 týdny po založení AVF na skupině 10 pacientů a popisuje zvětšení end-diastolického průměru i objemu levé komory. V druhé studii na souboru 12 pacientů došlo k nárůstu indexované hmotnosti levé komory po 1 i 3 měsících (63,8 vs 68,9 vs 72,5 g/m^{2,7}). Naopak v této práci nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v průměru levé komory na konci diastoly. Ani v jedné studii nebyly zaznamenány změny v koncentraci hemoglobinu, kreatininu, albuminu, či tělesné hmotnosti.

Z opačného pohledu, tedy ke zkoumání změn po podvázání AVF po úspěšné transplantaci, k problému přistoupili van Duijnhoven et al. (Nephrol Dial Transplant 2001). Zjistili zmenšení end-diastolického průměru levé komory i indexované hmotnosti levé komory (135 vs 120 g/m²) na souboru 20 pacientů převážně s AVF.

Problémem těchto studií je, že zkoumají pacienty, jejichž stav se před zařazením do programu zhoršuje, nebo naopak po transplantaci zlepšuje. Je velmi těžké odlišit, jaký vliv má založení/podvázání AVF a jaký například vymizení objemového přetížení při normalizaci vylučování tekutin po transplantaci. Ori ani van Duijnhoven ve svých studiích neuvádějí, s jakým odstupem po založení/podvázání AVF byla měření prováděna. Není možno proto zhodnotit, zda odstup od zahájení/ukončení dialyzačního léčení byl dostatečný. V Oriho pracích sice nebyl zaznamenán rozdíl v koncentraci hemoglobinu, kreatininu, albuminu či tělesné hmotnosti, ale jednalo se o pacienty s pokročilou chronickou renální insuficiencí s kreatininem nad 500 µmol/l, s anémií s hemoglobinem pod 110 g/l. Ve druhé Oriho práci došlo dokonce k (statisticky nesignifikantnímu) poklesu hemoglobinu ze 109 na 102 g/l. V tomto stadiu renální insuficience lze předpokládat, že hypertrofie levé komory bude progredovat i bez založení AVF. Ač je pravděpodobné, že založení AVF skutečně způsobuje progresi hypertrofie levé komory, je velmi obtížné od sebe odlišit vliv AVF a dalších faktorů.

Odlišit tyto faktory se pokusily dvě menší kontrolované studie. Unger (Am J Transplant 2004) sledoval echokardiografické změny po uzavření AVF na souboru 17 úspěšně transplantovaných pacientů a kontrolní skupině 7 pacientů v odstupu 1 a 21 měsíců po transplantaci. Průměrné QVA v první skupině bylo 1371 ml/min. Jeden měsíc po uzavření AVF došlo k statisticky významnému poklesu indexované hmotnosti levé komory, který dále pokračoval a 21 měsíců po transplantaci byl ještě výraznější (139 vs 127 vs 117 g/m²). Tento pokles byl způsoben především zmenšením end-diastolického průměru levé komory (18,1 vs 16,6 vs 16,0 mm/m²). Změny tloušťky septa i zadní stěny byly nevýznamné. Oproti tomu v kontrolní skupině nebyly zaznamenány žádné změny hmotnosti levé komory, ani end-diastolického průměru levé komory.

De Lima (Cardiology 1999) provedl retrospektivní studii, ve které rovněž zkoumal echokardiografické změny u pacientů po transplantaci ledviny, u kterých byla či nebyla uzavřena AVF. Do souboru bylo zařazeno 39 pacientů, u kterých AVF nebyla uzavřena, a 22, u kterých byla z estetických důvodů podvázána do dvou měsíců od transplantace. Průměrná doba kontrolního měření byla 14 měsíců od transplantace. Pacienti se statisticky významně lišili jen v end-diastolickém průměru levé komory (49,2 vs 52,7 mm). Hmotnost levé komory byla ve skupině s podvázanou AVF menší, ale nikoliv statisticky významně (142 vs 156 g/m²).

Tyto dvě studie tedy skutečně podporují hypotézu, že AVF je spojena s morfologickými změnami levé komory. Hlavní příčinou změn způsobených založením AVF je nárůst cirkulujícího objemu, který vede k objemovému přetížení a následně i progresi hypertrofie levé komory. Zdá se však, že tyto změny nejsou zásadní.

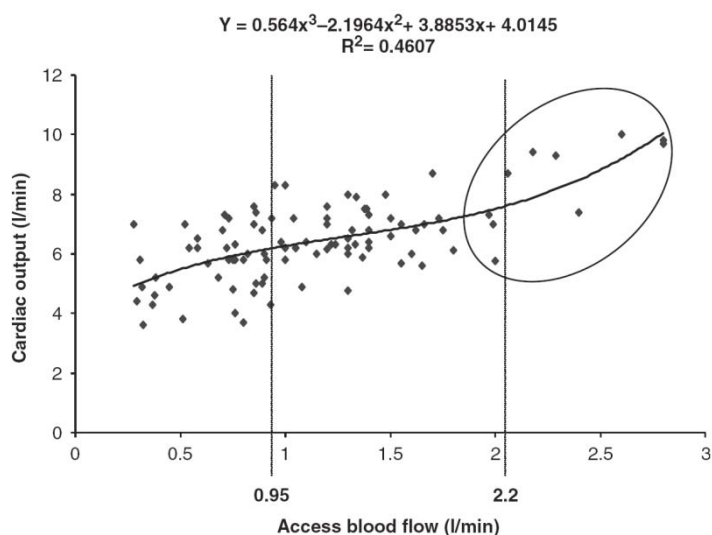
3.6.5 QVA a mortalita

Al-Ghonaim et al. (Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:387-391) sledovali závislost mezi QVA a mortalitou v multicentrické retrospektivní studii na souboru 820 pacientů. Potvrdili, že vysoký QVA je spojen s mladším věkem, mužským pohlavím a menším počtem komorbidit. Tato studie naznačuje, že pacienti s vyšším QVA mají nižší mortalitu. Nepotvrzuje se podezření, že vyšší QVA by mohlo být spojeno se zvýšenou mortalitou. Velmi zajímavým zjištěním však je, že vyšší QVA mají pacienti mladší, s méně komorbiditami. Tato analýza naznačuje, že celkový zdravotní stav pacienta by mohl determinovat velikost QVA.

3.6.6 Vztah průtoku cévním přístupem a srdečního výdeje

Jak bylo zmíněno výše, založení cévního přístupu vede ke zvýšení CO. Podle Basileho (Nephrol Dial Transplant 2008) tento vztah není lineární. Křivka závislosti má dva zlomové body při průtocích 950 a 2200 ml/min, mezi kterými je plató (graf 3.6.6.1). Pacienti s QVA pod 950 ml mají průměrný srdeční výdej 5,7 l/min, s QVA mezi 950 a 2200 ml/min 6,8 l/min. Ve třetí skupině (nad 2200 ml/min) došlo k výraznému vzestupu CO na 9,2 l/min.

Graf 3.6.6.1: Vztah mezi QVA a CO (převzato z Basile, Nephrol Dial Transplant 2008 se souhlasem Oxford University Press).



Jiné studie však nelineární průběh nepotvrzují. Wijnenova práce (Artif Organs 2005) na menším souboru (58 vs 96 pacientů) ukazuje výrazně větší rozptyl hodnot a nelineární průběh zde není patrný.

3.6.7 Vztah mezi QVA, CO a lokalizací cévního přístupu

Pacienti s cévním přístupem na předloktí mají nižší QVA (a CO) oproti pacientům s cévním přístupem na paži, jak ukázal Wijnen (Artif Organs 2005) na souboru 58

pacientů. Nemocní s cévním přístupem na paži měli o 50 % vyšší QVA (878 vs 1350 ml/min).

3.6.8 Srdeční selhání s vysokým srdečním výdejem

Srdeční selhání s vysokým srdečním výdejem je definováno (MacRae, Am J Kid Dis 2004) jako symptomatické srdeční selhání (dušnost, ortopnoe, plicní edém či periferní otoky) ve spojení s vysokým srdečním indexem ($> 3 \text{ l/min/m}^2$).

Hemodialyzační cévní přístup může ve vzácných případech být jednou z příčin rozvoje srdečního selhání. Ač první případy byly popsány již v 70. letech 20. století (Ahearn, Ann Intern Med 1972), vzhledem k málo častému výskytu máme doposud k dispozici prakticky jen kazuistická sdělení (Engelberts, Am J Nephrol 1995; Kajiwara, Surgery Today 1994; Dikow, Semin Dial 2002; Young, Am Surg 1998). Autoři v nich demonstrují pacienty se srdečním selháním, které se upravilo po okluzi či podvázání cévního přístupu. Většinou se jednalo o pacienty s vysokým QVA (1,5–3 l/min).

Jako možný ukazatel rizikovosti srdečního selhání byl uváděn poměr QVA/CO. Popsané případy srdečního selhání měly tento poměr 30–35 %, zatímco stabilní pacienti ho mají okolo 20–25 % (Pandeya, ASAIO 1999; MacRae, Am J Kid Dis 2004)

Jedinou prací, která se pokusila systematicky odpovědět na otázku, kteří pacienti jsou ohroženi srdečním selháním s vysokým srdečním výdejem, je Basileho publikace z roku 2007 (Nephrol Dial Transplant), která v souboru 101 pacientů identifikovala 10 nemocných se srdečním selháním s vysokým výdejem. Tito pacienti měli signifikantně vyšší QVA (2,3 vs 1,0 l/min) a vyšší poměr QVA/CO oproti skupině bez srdečního selhání. Dalšími rizikovými faktory byl vyšší věk, cévní přístup na paži. Autoři zároveň hledali, zda je přesnějším prediktorem rozvoje srdečního selhání poměr QVA/CO či pouze QVA a jaká hodnota je zlomová. V této práci jako nejvíce signifikantní prediktor vychází hodnota $\text{QVA} \geq 2,0 \text{ l/min}$.

Dle současného názoru se srdeční selhání ve spojitosti s cévním přístupem může vyvinout zvláště u pacientů s dalšími komorbiditami jako ischemickou chorobou srdeční, preexistujícím chronickým srdečním selháním, hypertrofií levé komory. Za rizikový faktor je rovněž považována lokalizace cévního přístupu na paži a mužské pohlaví a $\text{QVA} \geq 2,0 \text{ l/min}$.

4 Cévní přístupy a hemodynamika: výsledky programu monitorování stavu cévního přístupu

4.1 Program dlouhodobého monitorování cévního přístupu na Interním oddělení Strahov

Program dlouhodobého monitorování cévního přístupu měřením QVA na Interním oddělení Strahov probíhá od roku 1999. Pacienti jsou měřeni pravidelně v intervalech 1–3 měsíců. Častěji jsou měřeni nemocní s nižší absolutní hodnotou QVA či pacienti s trendem k poklesu QVA. Časový interval se u konkrétního pacienta přizpůsobuje aktuálním hodnotám QVA a jejich trendu. Kromě těchto pravidelných měření může vyšetření QVA indikovat i lékař či sestra při podezření na stenózu či jinou patologii.

Pracoviště je vybaveno všemi nejrozšířenějšími dilučními technikami. Ultrazvukovou diluci zastupuje přístroj HD01 (Transonic), termodiluci moduly BTM (Fresenius) a optodiluci Crit-Line III TQA a Crit-Line III (Hemametrics).

Pro rutinní sledování se používají především moduly BTM. Měření v praxi provádějí sestry na základě rozpisu určeného klinickým technikem.

HD01 Transonic se používá u pacientů, kde z nějakého důvodu není možné nebo vhodné měřit termodilucí (například velmi vysoké QVA). Velkou výhodou je možnost stanovení srdečního výdeje, čehož je využíváno nejen z výzkumných důvodů, ale i v běžné klinické praxi.

Moduly Crit-Line III se k měření QVA používají jen v rámci výzkumu. Jsou však rutinně používány ke sledování relativních změn hematokritu v průběhu dialýzy jako jedné z metod pomáhajících určení suché hmotnosti.

Ročně je na pracovišti provedeno více než 500 měření.

4.2 Základní statistika, porovnání používaných cévních přístupů v roce 2003 a 2009

Tato kapitola má poskytnout základní přehled o používaných cévních přístupech a jejich vývoji v čase na pracovišti.

Zastoupení typů cévních přístupů na Interním oddělení Strahov jsme hodnotili k 1. 1. 2003 a k 1. 8. 2009. Do sledování byli zahrnuti všichni chronicky dialyzovaní pacienti (definováno minimální dobou v programu 3 měsíce), kteří byli ke stanoveným datům v dialyzačním programu pracoviště. Zastoupení jednotlivých typů cévních přístupů shrnuje tabulka 4.2.1, jejich lokalizace pak tabulka 4.2.2.

Tabulka 4.2.1: Typy používaných cévních přístupů ke sledovaným datům.

	1. 1. 2003	1. 8. 2009
Počet pacientů	104	98
Průměrný věk	64,5	68,6
AVF (%)	87,5	67,3
AVG (%)	7,7	14,3
Permanentní CŽK (%)	4,8	18,4

Tabulka 4.2.2: Lokalizace chirurgických cévních přístupů.

	1. 1. 2003	1. 8. 2009
Cévní přístup na předloktí	79,1	85,7
Cévní přístup na paži	20,9	14,3

Zatímco v roce 2003 bylo na optimální cévní přístup, tedy AVF, dialyzováno 87,5 % pacientů, došlo o 6 let později ke snížení tohoto počtu na 67 %. Tento trend je provázen nárůstem použití AVG na dvojnásobek a permanentních CŽK na více než trojnásobek.

Uvedený nepříznivý trend může být dán pokračujícím stárnutím chronicky hemodialyzované populace (za sledované období nárůst průměrného věku o 4 roky), a tím i větší polymorbiditou, horším stavem periferního žilního i tepenného řečiště.

Všechny CŽK byly v obou sledovaných rocích umístěny ve vena jugularis. V tomto ohledu se podařilo evropská i americká doporučení pro cévní přístup naplnit.

4.3 Na jakých faktorech závisí průtok cévním přístupem?

Variabilita QVA je u hemodialyzovaných pacientů velmi výrazná. Variabilitu QVA můžeme rozdělit na interindividuální variabilitu, intraindividuální variabilitu u jednoho nemocného v čase a konečně na intraindividuální variabilitu v průběhu jedné dialýzy. Tato kapitola se věnuje prvnímu případu, tedy variabilitě mezi jednotlivými pacienty a faktory, které tuto variabilitu ovlivňují.

Velikost QVA může významným způsobem ovlivňovat adekvátnost hemodialýzy, a proto je důležité vědět, které faktory QVA ovlivňují.

Cílem analýzy bylo rovněž zjistit, zda QVA závisí také na „celkovém stavu pacienta“.

Celkový zdravotní stav pacienta je pojem obtížně objektivně uchopitelný a je nemožné ho zhodnotit jedním parametrem. Proto jsme se jej pokusili zhodnotit pomocí věku, přítomnosti významných komorbidit, stavu nutriční a známek zánětu. Poměrně dobrým ukazatelem celkového stavu pacienta by mohl být výsledný osud nemocného v dialyzačním programu, tedy zda mu byla transplantována ledvina či v programu zemřel. Pacienti zařazení na transplantační listinu jsou selektováni, a před zařazením na čekací listinu jsou podrobně vyšetřeni a musejí splnit vstupní kritéria. Je tedy možno předpokládat, že organismus transplantovaných je v (alespoň relativně) dobrém stavu. Tato analýza by měla odpovědět na otázku, zda existují rizikové faktory, kterým je třeba při sledování stavu cévního přístupu věnovat pozornost.

Analýza faktorů ovlivňujících QVA byla provedena třemi způsoby. První analýza hodnotí QVA rok po založení cévního přístupu a je hodnocen rovněž QVA dle následného osudu pacientů v dialyzačním programu (transplantovaní/zemřelí). Druhý přístup je založen na hodnocení jedné náhodně vybrané hodnoty QVA ve spojitosti s dalšími parametry vztaženými právě k době předmětného měření. Ve třetí analýze je ke zhodnocení ovlivnění QVA použito hierarchického lineárního modelu a pomocí strukturálního modelování. Cílem této analýzy bylo zjistit váhu jednotlivých faktorů, které hodnotu QVA ovlivňují.

4.3.1 Hodnocení cévních přístupů rok po jejich založení

Metody

Do hodnocení byly zahrnuty všechny cévní přístupy, u kterých byla známa hodnota QVA rok po jeho založení. Tato hodnota QVA byla použita ke srovnání cévních přístupů. Byla použita měření z let 2000–2009.

Soubor tvořilo 151 cévních přístupů u stejného počtu pacientů. Z tohoto počtu bylo v době analýzy 48 pacientů stále v dialyzačním programu, 76 zemřelo a 27 bylo transplantováno. Vyhodnocováno bylo následující: hodnota QVA na začátku hemodialýzy ve vztahu k typu cévního přístupu (AVF vs AVG), jeho lokalizaci, pohlaví, věku pacientů v době měření, jejich osudu v dialyzačním programu, vliv některých komorbidit (ischemická choroba srdeční – ICHS, diabetes mellitus – DM) a stav nutrice (hodnocena koncentrace sérového albuminu). ICHS byla definována jako pozitivní selektivní koronarografie nebo infarkt myokardu v anamnéze.

Charakteristika souboru je shrnuta v tabulce 4.3.1.1.

Ke statistickému hodnocení byly použity Mannův-Whitneyův test, ANOVA a ANCOVA s Bonferroniho post-hoc testem a Spearmanova korelace. Protože sledované veličiny neměly normální rozložení, jsou výsledky uvedeny jako medián a kvartilové rozpětí v závorce. Jako statisticky signifikantní byla stanovena hodnota $p < 0,05$. Analýza byla provedena v programu Statistica verze 9.0 (StatSoft, USA).

Tabulka 4.3.1.1: Charakteristika souboru.

Věk v době měření QVA (roky)	67,0 (19,0)
Tělesný povrch (m ²)	1,8 (0,3)
Muži (%)	55,0
ICHS (%)	21,1
Dibetes mellitus (%)	34,4
Albumin (g/l)	37,0 (7,0)
CRP (mg/l)	7,4 (13,0)

Výsledky

Závislost hodnoty QVA na pohlaví po pouhém rozdělení pacientů dle pohlaví není signifikantní (703 [428] vs 647 [346] ml/min, ns, tabulka 4.3.1.2). Byla proto doplněna subanalýza dle pohlaví a typu cévního přístupu a jeho lokalizace s použitím analýzy kovariance s adjustací na věk. Ani při této subanalýze není statisticky významný rozdíl mezi muži a ženami (tabulka 4.3.1.3). Problémem je velmi malý počet pacientů v podskupinách, především pacientů s AVG, který znemožňuje statistickou analýzu. Při rozdělení dle typu přístupu nebyl statisticky signifikantní rozdíl v hodnotě QVA mezi pacienty s AVF a AVG (663 [428] vs 683 [288] ml/min, ns). Při srovnání podle lokalizace cévního přístupu mají pacienti s AVF na předloktí nižší průtok oproti pacientům s AVF na paži (645 [352] vs 789 [950], $p = 0,04$). Mezi pacienty s AVG není rozdíl mezi umístěním na paži a předloktí statisticky významný (639 [254] vs 861 [234] ml/min, ns).

Tabulka 4.3.1.2: Závislost QVA na pohlaví – všechny přístupy (n = 151).

	Muži	ženy	p
Počet pacientů	81	70	
Zastoupení pacientů (%)	53,6	46,4	
QVA všechny cévní přístupy (ml/min)	703 (428)	647 (346)	0,4

Tabulka 4.3.1.3: Závislost QVA na pohlaví po rozdělení na podskupiny dle typu cévního přístupu a adjustaci na věk. V žádné podskupině není signifikantní rozdíl mezi pohlavími.

QVA (ml/min)	Muži	Ženy	p
QVA AVF předloktí (ml/min)	690 (427)	528 (218)	ns
Počet pacientů AVF předloktí	61	36	
QVA AVF paže (ml/min)	650 (1095)	840 (386)	ns
Počet pacientů AVF paže	12	13	
QVA AVG předloktí (ml/min)	792 (218)	587 (183)	ns
Počet pacientů AVG předloktí	3	10	
QVA AVG paže (ml/min)	968 (423)	861 (237)	ns
Počet pacientů AVG paže	2	7	

Tabulka 4.3.1.4: Závislost QVA na osudu pacientů v dialyzačním programu (n = 151).

	transplantovaní	zemřelí	p
Počet pacientů	26	77	
Zastoupení pacientů (%)	17,0	50,3	
QVA (ml/min)	744 (447)	623 (307)	0,03
Věk (roky)	53,0 (13,0)	72,0 (15,5)	< 0,001

V případě závislosti QVA na osudu pacientů v dialyzačním programu (zemřelí/transplantovaní) za použití Mannova-Whitneyova testu vycházel statisticky signifikantní rozdíl ($p = 0,03$, tabulka 4.3.1.4). Problémem však je, že pacienti transplantovaní jsou zároveň významně mladší. Proto jsme tuto závislost zkoumali také za

použití analýzy kovariance s adjustací na věk. Při použití této metody není závislost mezi zemřelými a transplantovanými statisticky významná ($p = 0,15$).

Tabulka 4.3.1.5: Závislost QVA na přítomnosti ICHS (n = 151).

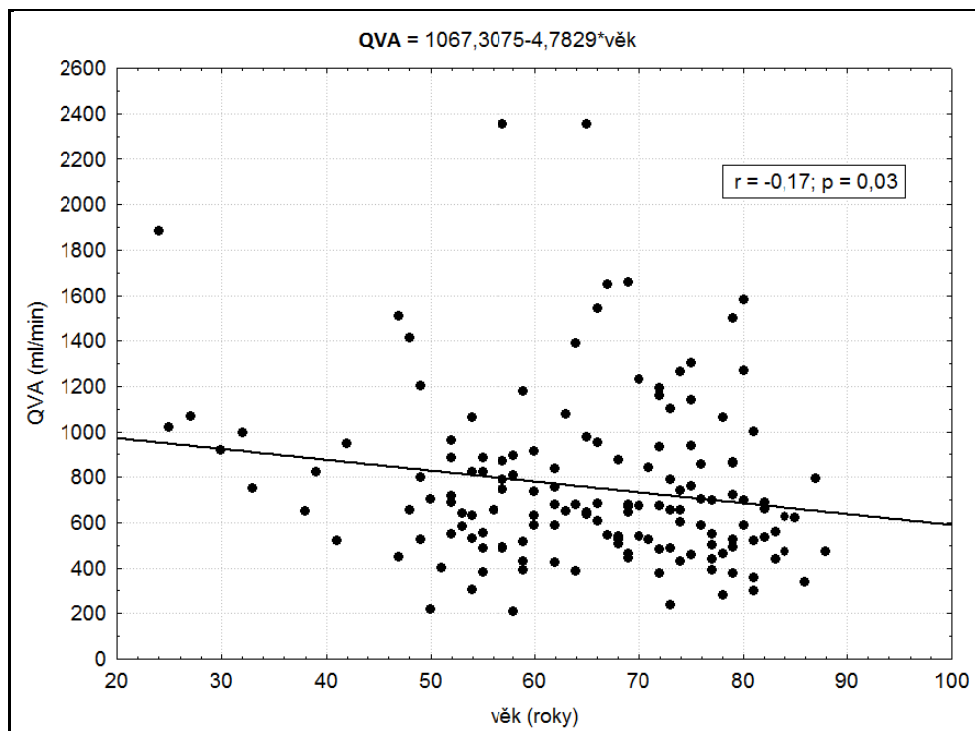
	ICHS	Bez ICHS	p
Počet pacientů	32	119	
Zastoupení pacientů (%)	21,2	78,8	
QVA (ml/min)	657 (313)	647 (385)	ns

Tabulka 4.3.1.6: Závislost QVA u diabetiků a nediabetiků (n = 151).

	DM	Bez DM	p
Počet pacientů	50	99	
Zastoupení pacientů (%)	33,1	66,9	
QVA (ml/min)	545 (396)	698 (427)	0,003

I v případě závislosti QVA na diabetes mellitus a ICHS byla použita analýza kovariance s adjustací na věk. V této analýze mají diabetici nižší QVA (545 [396] vs 698 [427] ml/min, $p = 0,01$, tabulka 4.3.1.5). Naopak v případě ICHS závislost na QVA není signifikantní (tabulka 4.3.1.6).

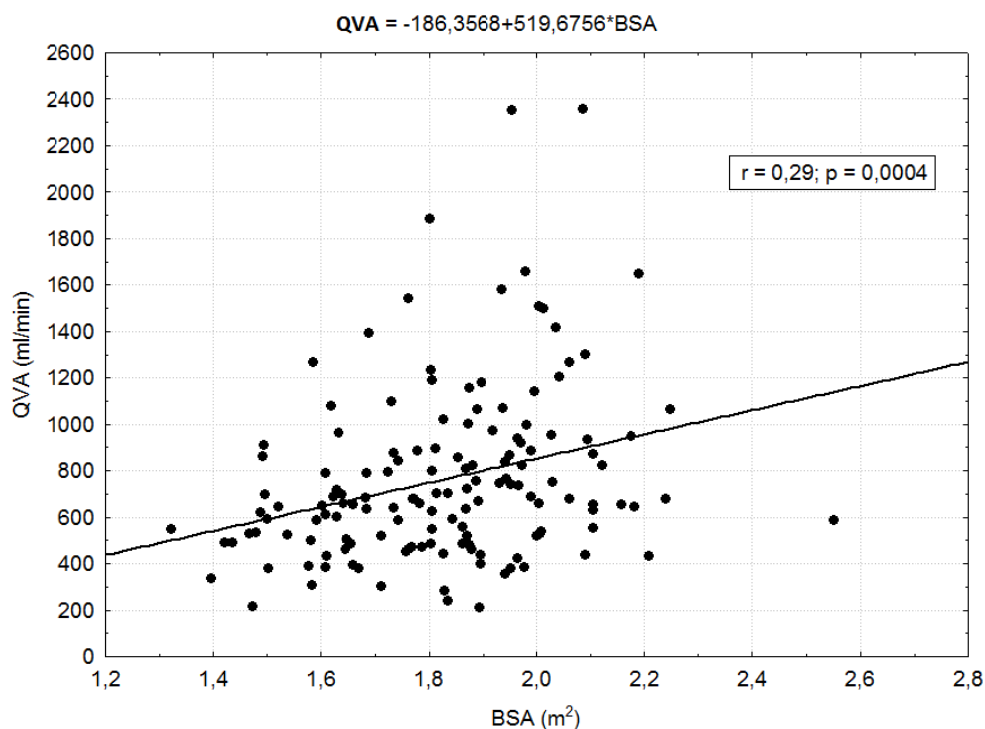
Graf 4.3.1.1: Závislost QVA na věku pacientů v době měření.



QVA statisticky významně koreluje s věkem ($r = -0,17$, $p = 0,03$, graf 4.3.1.1) a tělesným povrchem ($r = 0,29$, $p < 0,001$, graf 4.3.1.2). Naopak jsme nenalezli významnou korelaci mezi QVA a koncentrací sérového albuminu a CRP.

Při provedení mnohočetné regrese závislosti QVA na věku, tělesném povrchu (BSA), CRP a albuminu je celkový korelační koeficient $r = 0,32$, $p = 0,06$. Statisticky významně vychází pouze korelace mezi QVA a BSA ($r = 0,27$, $p = 0,02$).

Graf 4.3.1.2: Závislost QVA na tělesném povrchu (BSA).



4.3.2 Hodnocení jednoho náhodně vybraného měření QVA u každého pacienta

Metody

Soubor tvoří 449 pacientů a měření QVA. U pacientů, u kterých bylo provedeno více měření QVA, jsme vybrali náhodným výběrem vždy jedno. Pro hodnocení byla použita hodnota QVA na začátku hemodialýzy, protože QVA na konci dialýzy může být ovlivněno velikostí ultrafiltrace. K měření QVA byly použity přístroje BTM (Fresenius Medical Care, Německo) a HD01 (Transonic Systems, Inc, USA). Data pocházejí z let 1999–2009. Byla sledována závislost mezi QVA a věkem, pohlavím, výškou, lokalizací cévního přístupu a jeho typem, středním arteriální tlakem, srdeční frekvencí, koncentrací sérového albuminu, CRP, ICHS, diabetem mellitem.

Průměrný věk pacientů v tomto souboru byl $65,7 \pm 14,3$ let, medián 68,7 let, 53,5 % tvořili muži. Průměrné QVA celého souboru bylo 775 ± 530 ml/min, medián byl 657 ml/min.

Základní charakteristika souboru je shrnuta v tabulce 4.3.2.1.

Ke statistickému hodnocení byly použity ANOVA a ANCOVA s Bonferroniho post-hoc testem, Spearmanova korelace, vícenásobná lineární regresní analýza, chí-kvadrát test. Protože sledované veličiny neměly normální rozložení, jsou výsledky (pokud není uvedeno jinak) vyjádřeny jako medián a kvartilové rozpětí v závorce. Analýza byla provedena v programu Statistica verze 9.0 (StatSoft, USA).

Tabulka 4.3.2.1: Charakteristika souboru

Věk v době měření QVA (roky)	68,7 (21,5)
Tělesný povrch (m ²)	1,8 (0,2)
Muži (%)	53,5
QVA (ml/min)	647 (474)
Střední arteriální tlak (mm Hg)	90,0 (18,3)
Srdeční frekvence (min ⁻¹)	74 (12)
Albumin (g/l)	36,0 (6,0)
CRP (mg/l)	8,0 (15,0)

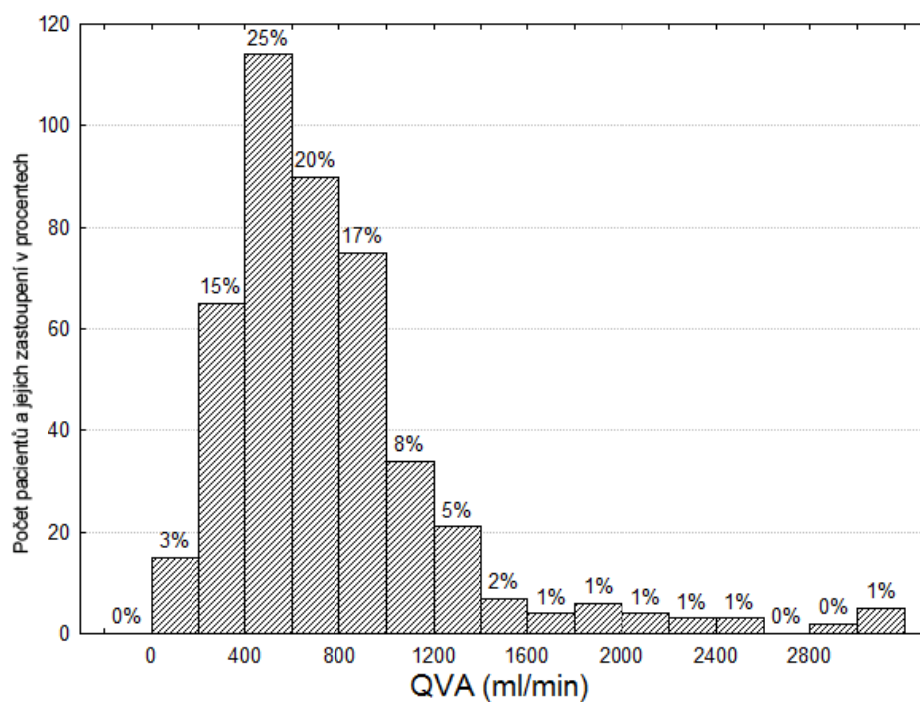
Výsledky

Graf 4.3.2.1 ukazuje histogram velikosti QVA. Více než polovina pacientů má QVA mezi 400–1000 ml/min. Velmi vysoké hodnoty QVA (> 2000 ml/min) se vyskytují u méně než 5 nemocných. Po rozdělení cévních přístupů na AVF a AVG (grafy 4.3.2.2 a 4.3.2.3) se ukazuje, že AVF mají vyšší variabilitu QVA a sklon k vysokým QVA.

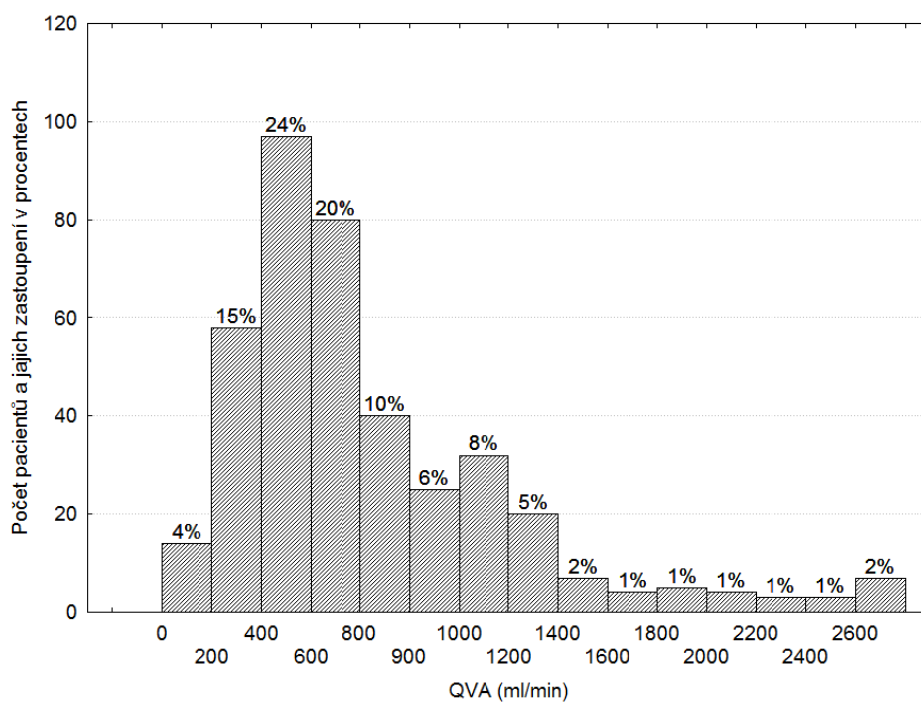
Není statisticky významný rozdíl mezi QVA po rozdělení cévních přístupů podle pohlaví (tabulka 4.3.2.2). Stejně tak po rozdělení dle pohlaví a typu cévního přístupu s adjustací na věk není mezi jednotlivými podtypy mezi pohlavími statisticky signifikantní rozdíl (tabulka 4.3.2.3, graf 4.3.2.4). Zajímavý je ale trend ve skupině AVF na paži, kde ženy mají vyšší QVA oproti mužům (865 [1027] vs 795 [449], $p = 0,06$). Jen v této podkategorii mají ženy vyšší QVA oproti mužům. U všech ostatních typů cévních přístupů mají muži vyšší (ale nikoliv statisticky) QVA.

U žen se AVG vyskytuje častěji než AVF oproti mužům (15,3 vs 7,1 %, $p = 0,006$).

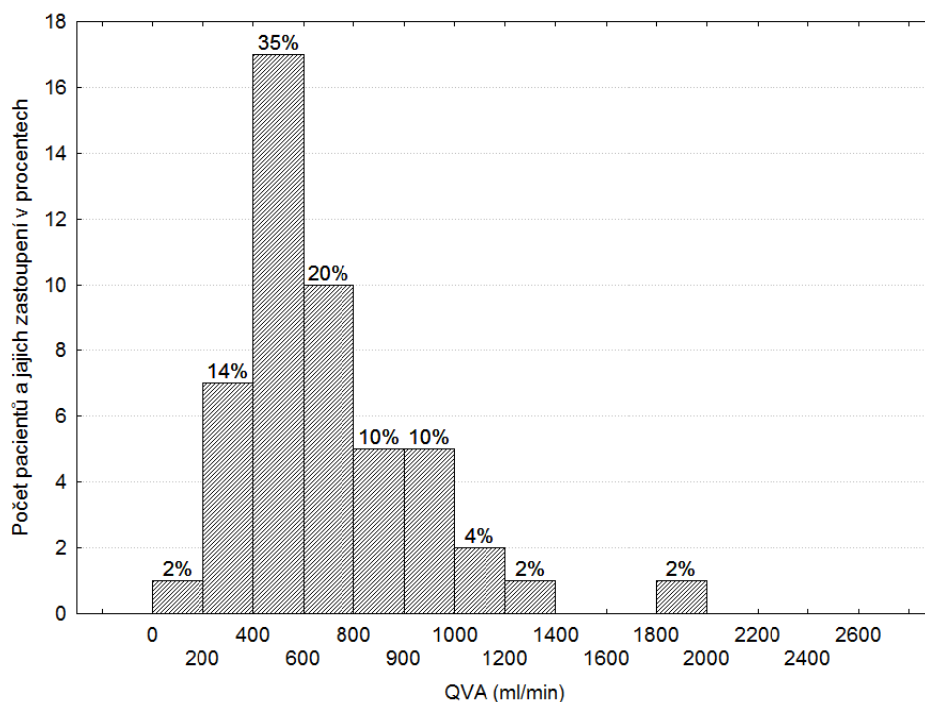
Graf 4.3.2.1: Histogram velikosti QVA ukazuje, že nejvíce pacientů má QVA mezi 400–1000 ml/min.



Graf 4.3.2.2: Histogram velikosti QVA v podskupině pacientů s AVF. Pacienti s AVF mají vyšší rozptýl hodnot QVA a sklon k vysokým až extrémně vysokým QVA.



Graf 4.3.2.3: Histogram velikosti QVA v podskupině pacientů s AVG. Oproti předcházejícímu grafu jsou hodnoty průtoku u AVG mnohem kompaktnější, extrémně vysoké hodnoty se vyskytují jen vzácně.



Pacienti s AVF mají oproti AVG vyšší QVA, ale nikoliv statisticky významně (670 [492] vs 596 [374] ml/min, $p = 0,11$).

Dle druhu cévního přístupu a jeho lokalizace mají pouze AVF na paži oproti AVF na předloktí a AVG na předloktí statisticky významně vyšší QVA (819 [676] vs 635 [456] ml/min, $p < 0,001$, resp. 819 [676] vs 596 [313] ml/min, $p = 0,002$, graf 4.3.2.5).

Problémem hodnocení rozdílů mezi AVG (a to především na paži) je jejich malý počet.

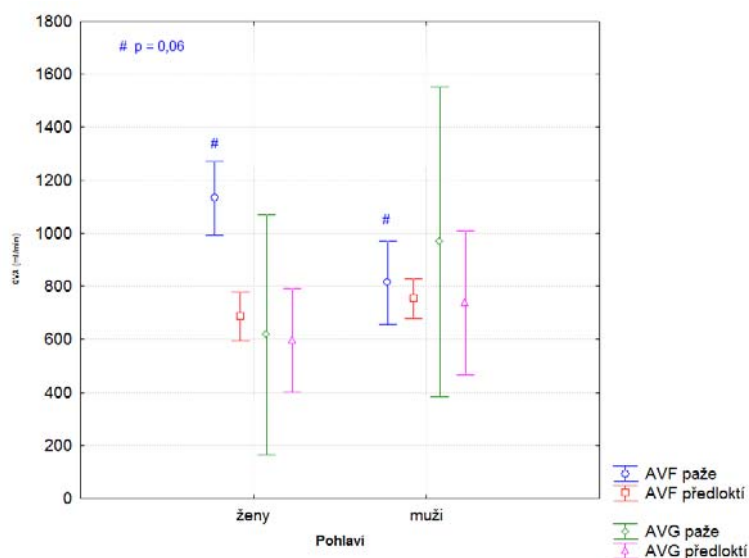
Tabulka 4.3.2.2: Rozdělení QVA dle pohlaví.

	Muži	Ženy	p
Počet pacientů	240	209	
Zastoupení pacientů (%)	53,5	46,5	
QVA všechny cévní přístupy (ml/min)	714 (495)	604 (432)	ns

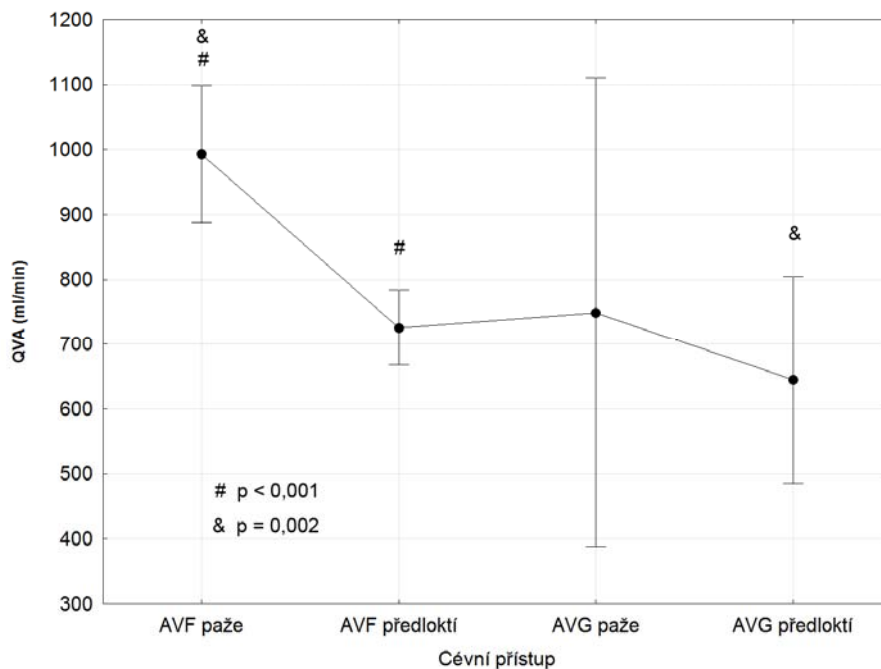
Tabulka 4.3.2.2: Závislost QVA na pohlaví po rozdělení na podskupiny dle typu cévního přístupu a adjustaci na věk. Trend je pouze mezi muži a ženami s AVF na paži.

QVA (ml/min)	Muži	Ženy	p
QVA AVF předloktí (ml/min)	672 (498)	574 (367)	ns
Počet pacientů AVF předloktí	182	124	
QVA AVF paže (ml/min)	795 (449)	865 (1027)	0,06
Počet pacientů AVF paže	41	53	
QVA AVG předloktí (ml/min)	675 (478)	587 (310)	ns
Počet pacientů AVG předloktí	14	27	
QVA AVG paže (ml/min)	935 (117)	559 (218)	ns
Počet pacientů AVG paže	3	5	

Graf 4.3.2.4: Srovnání QVA dle pohlaví a typu cévního přístupu (průměr + 95% interval spolehlivosti).



Graf 4.3.2.5: QVA dle typu cévního přístupu (průměr + 95% interval spolehlivosti).

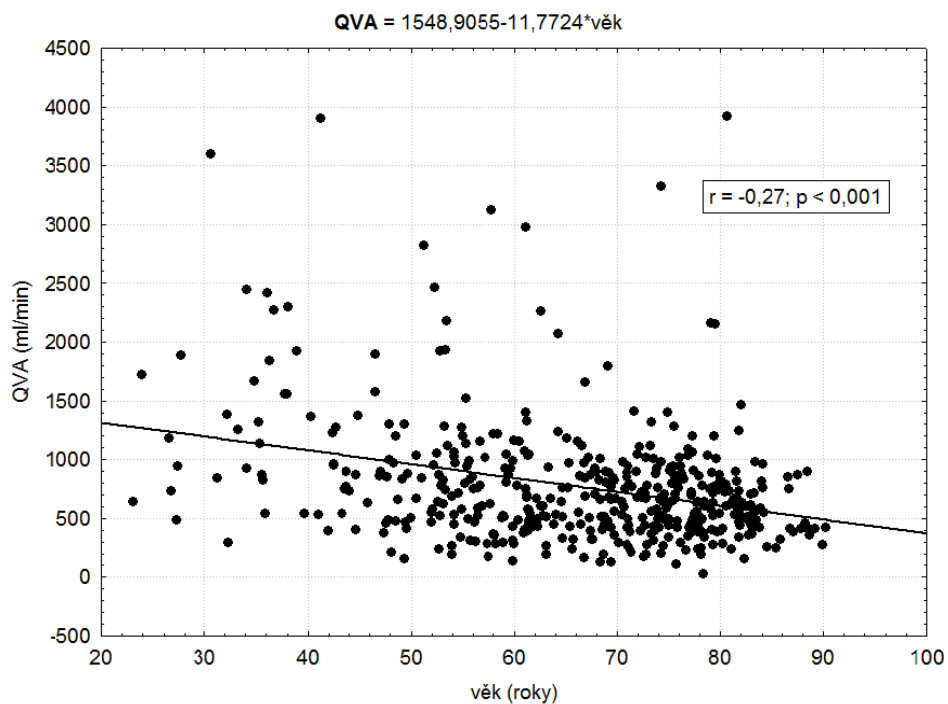


Diabetici mají statisticky významně nižší QVA oproti nediabetikům (521 [419] vs 697 [422] ml/min, $p = 0,005$). Pacienti s ICHS mají rovněž nižší QVA (607 [383] vs 656 [461] ml/min, $p = 0,04$). Po adjustaci na věk je rozdíl mezi diabetiky a nediabetiky stále významný ($p = 0,04$), mezi pacienty s/bez ICHS nikoliv ($p = 0,19$).

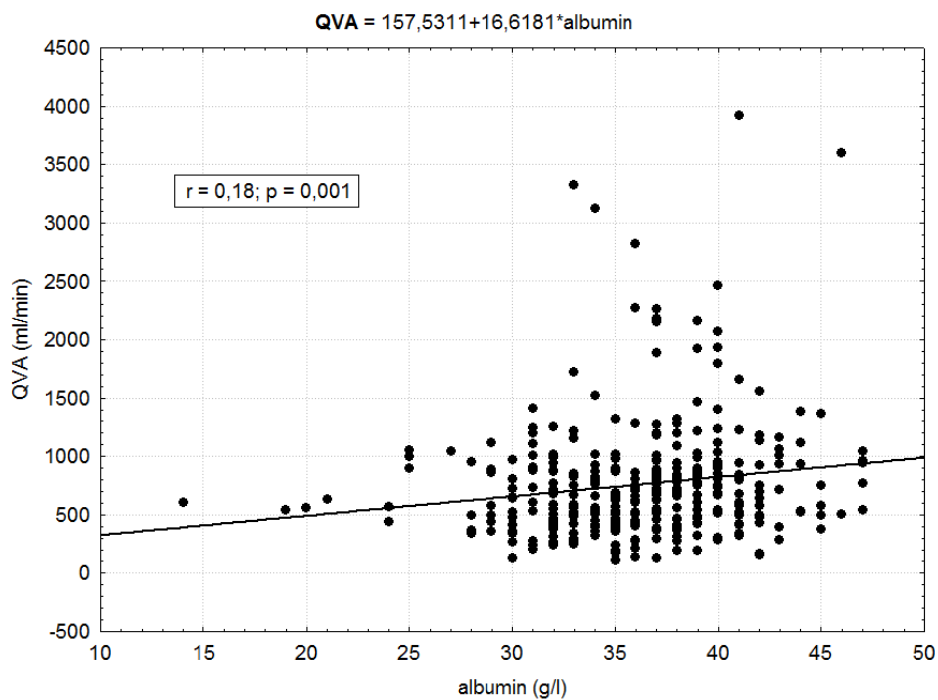
Je statisticky významná korelace mezi QVA a věkem ($r = -0,27$, $p < 0,001$, graf 4.3.2.6), BSA ($r = 0,22$, $p < 0,001$), albuminem ($r = 0,18$, $p = 0,001$, $n = 342$, graf 4.3.2.7) a středním arteriálním tlakem ($r = 0,14$, $p = 0,003$). QVA rovněž koreluje s velikostí ultrafiltrace při hemodialýze, při které bylo měření QVA prováděno ($r = 0,19$, $p < 0,001$). Naopak není významná závislost mezi BMI, CRP a srdeční frekvencí.

Při provedení vícenásobné regresní analýzy mezi QVA a věkem, BSA, středním arteriálním tlakem, albuminem a velikostí ultrafiltrace je statisticky významná korelace pouze mezi QVA a věkem ($r = -0,23$, $p < 0,001$, $n = 338$).

Graf 4.3.2.6: Statisticky významná korelace mezi QVA a věkem.



Graf 4.3.2.7: Korelace mezi QVA a koncentrací sérového albuminu (n = 342).



4.3.3 Hodnocení pomocí hierarchického lineárního modelu a strukturálního modelování

Metody

Celkový počet dostupných měření QVA je 4296, byla provedena u 506 pacientů.

V analýze byla použita hodnota QVA ze začátku dialýzy.

U jednotlivých pacientů byl velmi variabilní počet měření QVA s rozmezím od 1 do 84 měření. Průměrný počet měření na jednoho pacienta byl $8,5 \pm 10,0$, medián byl 5 měření.

K analýze byl nejprve použit dvouúrovňový hierarchický lineární model (HLM). Tento model patří do širšího kvantitativně metodologického rámce, který je znám jako víceúrovňová analýza (Hox, 2002). V sociologii byla tato metodologie aplikována pro případy, kdy byli zkoumáni jednotlivci (nižší úroveň), kteří pocházeli z různých organizací (vyšší úroveň). Příkladem jsou např. žáci z různých škol nebo pacienti z různých léčeben. V našem případě mají pacienti (vyšší úroveň) svůj unikátní počet měření QVA (nižší úroveň). Pro tento typ longitudinálního designu je doporučováno použití HLM (Singer, 2003).

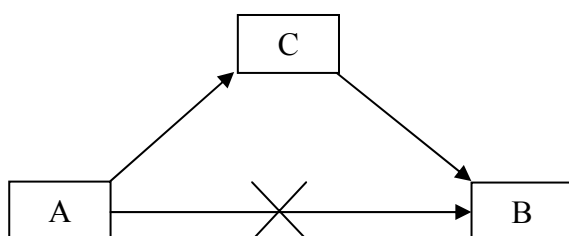
Aby bylo možno model HLM aplikovat, mohou být do analýzy zahrnuti jen pacienti s dostatečným počtem měření vzhledem k počtu časově proměnlivých nezávisle proměnných (Raudenbush, 2002). V našem případě to znamená, že jsme zahrnuli jen pacienty, u kterých bylo provedeno 5 a více měření QVA. Takto zúžený soubor tvoří 258 pacientů a 3280 měření QVA. Průměrný počet měření na jednoho pacienta byl $14,8 \pm 10,7$, medián byl 12. Ke zpracování dat byl použit program HLM 6 (Raudenbush, 2004).

Jako časově proměnlivé proměnné byly zvoleny srdeční frekvence, střední arteriální tlak, velikost ultrafiltrace během dialýzy a tělesná hmotnost. Časově invariantními proměnnými byly věk, pohlaví, výška, typ cévního přístupu a jeho lokalizace.

Jako další krok byla provedena tzv. „path“ analýza, která je speciálním případem strukturálního modelování (structural equation modeling, SEM, Jöreskog, 1970) v případě, že ve výzkumu nejsou obsaženy žádné latentní faktory (Kline, 2005). Jedná se o metodu, ve které se sledují závislosti nejen mezi závislou veličinou (QVA) a veličinami nezávislými, ale rovněž mezi jednotlivými nezávislými veličinami. V SEM analýze se nejprve vytvoří model, který by měl postihnout jednotlivé závislosti mezi všemi sledovanými veličinami, který je posléze konfirmativně statisticky otestován a je vyjádřena síla korelací mezi veličinami. Takto vytvořený model dokáže mnohem lépe postihnout

skutečné závislosti mezi veličinami než korelace počítané vždy jen mezi dvěma veličinami i než mnohonásobná regrese. Tento model umožňuje rovněž zjistit závislost mezi dvěma veličinami, která je zprostředkována přes tzv. mediátora (Holmbeck, *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1997). V případě prostého bilaterálního porovnávání by vyšla významná korelace jak mezi A – B, tak A – C. Ve skutečnosti však veličina A ovlivňuje veličinu C a teprve ta ovlivňuje B (obr. 4.3.3.1).

Obr. 4.3.3.1: Princip zprostředkované závislosti mezi veličinami A a B přes mediátora C.



Analýza byla provedena v programu LISREL 8.72 (Jöreskog, 2005).

V SEM byl vytvořen model pro tyto veličiny: QVA, věk, pohlaví, výška, suchá hmotnost, velikost ultrafiltrace, lokalizace cévního přístupu a jeho typ, střední arteriální tlak, srdeční frekvence a délka trvání dialýzy.

Protože se ukázalo, že korelace mezi časově variantními veličinami a QVA jsou jen velmi slabé, byla analyzována především vyšší úroveň (pacienti). U některých pacientů byla totiž korelace pozitivní, u jiných negativní a u dalších není žádná. Výsledný korelační koeficient platí pro celou skupinu a ukazuje pouze na převažující trend. Proto se ukázalo jako nejvhodnější v SEM pracovat s průměry hodnot změřených u jednotlivých pacientů. Dodejme, že SEM bylo již nejméně dvakrát aplikováno i ve výzkumech souvisejících s dialýzou (Kessler, *Nephrol Dial Transplant* 2007; Thomas-Hawkins, *Int J Nursing Studies* 2005), ale ani jedna se netýkala cévních přístupů.

Výsledky

Z výsledků HLM vyplývá, že 48 % rozptylu QVA je situováno mezi pacienty (vyšší úroveň), zatímco 52 % je intraindividuální ($ICC = 0,48$; $p < 0.001$).

Výsledky jsou shrnuty v tabulce 4.3.3.1. Druhý sloupec udává, o kolik se změní QVA při změně sledované veličiny o jednu jednotku. Například při vzestupu tlaku o 1 mm Hg by měl QVA vzrůst o 3,06 ml/min. Ve třetím sloupci je uveden koeficient determinace, tedy veličina udávající, kolik z rozptylu QVA je vysvětleno sledovanou veličinou. Vzhledem k tomu, že jednotlivé nezávislé proměnné mají vazby i mezi sebou, není možno regresní koeficienty jednoduše sčítat a součtem se snažit vysvětlit velkou část rozptylu.

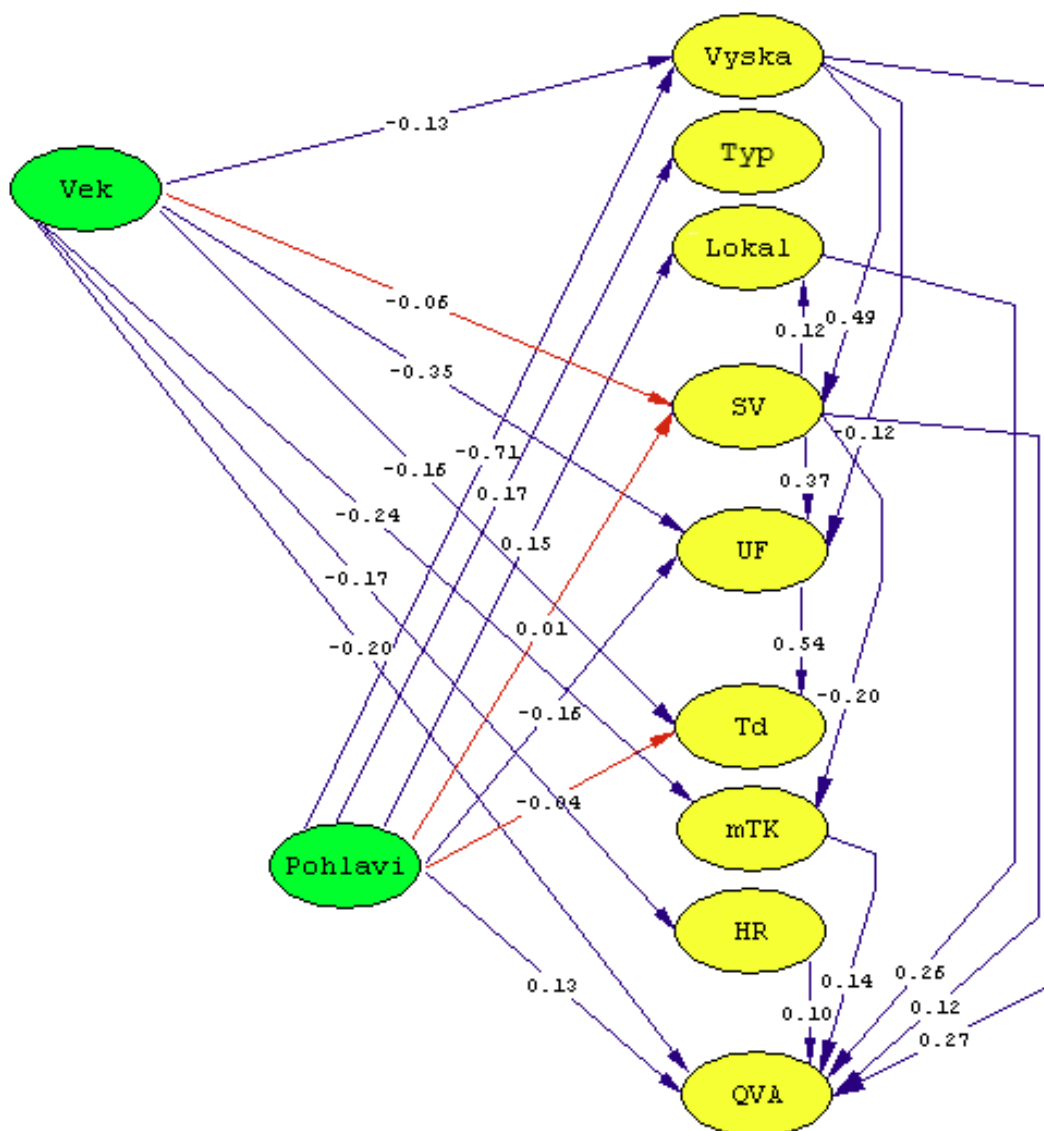
U časově variantních proměnných je statisticky významný vztah mezi QVA a středním arteriálním tlakem, suchou hmotností, velikostí ultrafiltrace. Naopak mezi QVA a srdeční frekvencí není statisticky významná korelace. V případě časově invariantních proměnných je statisticky významná závislost mezi QVA a všemi sledovanými veličinami, tj. věkem, pohlavím, výškou, typem cévního přístupu a jeho lokalizací. Ženy mají o 62,5 ml/min nižší QVA. Pacienti s AVG mají o 109 ml/min nižší QVA oproti pacientům s AVF a nemocní s cévním přístupem na paži mají o 162 ml/min vyšší průtok oproti těm s lokalizací na předloktí.

Tabulka 4.3.3.1: Výsledky hierarchického lineárního modelu.

	Změna QVA v ml/min při změně veličiny o 1	Koeficient determinace (%)	p
Střední arteriální tlak (mm Hg)	3,06	2,4	< 0,001
Ultrafiltrace (l)	15,47	3,9	0,03
Suchá hmotnost (kg)	5,25	3,0	0,009
Srdeční frekvence (min^{-1})	1,10	0,0	ns
Věk (roky)	-9,0	16,7	< 0,001
Pohlaví (muži/ženy)	-62,48	7,5	0,092
Výška (cm)	10,15	10,0	< 0,001
Typ cévního přístupu (AVF/AVG)	-108,72	1,7	0,009
Lokalizace (předloktí/paže)	161,83	11,7	0,002

V případě vztahu mezi velikostí ultrafiltrace a QVA se jako tzv. mediátor uplatňuje typ cévního přístupu. Moderátorem je nazývána veličina, která ovlivňuje vztah (sílu korelace) mezi veličinami (Baron, J Personality Social Psychology 1986). V tomto případě je u pacientů s AVF mezi QVA a velikostí ultrafiltrace silnější vazba než u pacientů s AVG. I když jsou korelace mezi veličinami ve většině případů statisticky významné (díky velkému počtu pacientů), jedná se jen o slabé korelace, a to zvláště u časově variantních proměnných. Časově proměnlivé proměnné vysvětlují společně méně než 10 % rozptylu QVA, což znamená, že není možné vysvětlit intraindividuální variabilitu QVA proměnnými, které jsou sledovány a obsaženy v našem výzkumu.

Graf 4.3.3.1: Souhrnné zobrazení výsledku SEM. Černě jsou zobrazeny korelace statisticky významné, červeně statisticky nevýznamné.



Chi-Square=55.00, df=20, P-value=0.00355, RMSEA=0.041

Typ – typ cévního přístupu: AVF/AVG

Lokal – lokalizace cévního přístupu: předloktí/paže

SV – suchá hmotnost

UF – ultrafiltrace

TD – délka dialýzy

mTK – střední arteriální tlak

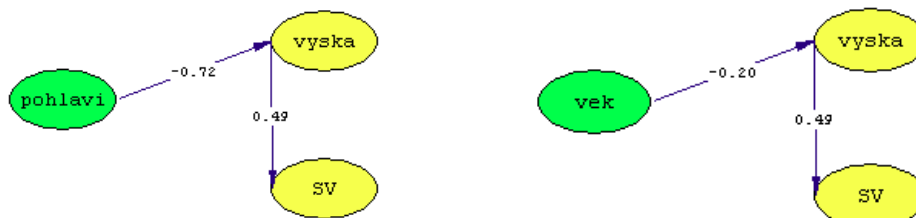
HR – srdeční frekvence

Výsledek SEM je zobrazen v grafu 4.3.3.1. QVA je přímo ovlivňován věkem, pohlavím, výškou, suchou hmotností, lokalizací cévního přístupu, srdeční frekvencí, středním arteriálním tlakem.

Věk statisticky signifikantně přímo koreluje také s výškou pacientů, suchou hmotností, velikostí ultrafiltrace během dialýzy, středním arteriálním tlakem a srdeční frekvencí. Muži jsou signifikantně vyšší, dosahují vyšších ultrafiltrací, mají častěji AVF než AVG a cévní přístup mají častěji lokalizovaný na předloktí.

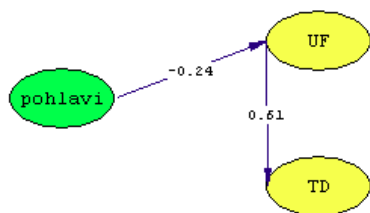
Pohlaví i věk statisticky nesignifikantně korelují se suchou hmotností. V tomto případě se však uplatňuje výška jako mediátor, přes který jak pohlaví, tak věk ovlivňují suchou hmotnost, kdy pacienti starší a ženy ji mají nižší (grafy 4.3.3.2 a 4.3.3.3).

Grafy 4.3.3.2 a 4.3.3.3 ukazují na zprostředkovanou závislost mezi věkem, resp. pohlavím a suchou hmotností přes mediátora výšku.



Obdobně se v případě závislosti mezi pohlavím a trváním hemodialýzy se jako mediátor uplatňuje velikost ultrafiltrace (graf 4.3.3.4). Dle této závislosti je u mužů nutná vyšší ultrafiltrace během dialýzy a díky tomu i delší dialýza.

Grafy 4.3.3.4: Ukazuje na zprostředkovanou závislost mezi pohlavím a trváním dialýzy í přes mediátora velikost ultrafiltrace.



Není překvapující, že výška silně koreluje se suchou hmotností. S výškou a suchou hmotností rovněž pozitivně koreluje velikost ultrafiltrace. Velikost ultrafiltrace potom ovlivňuje délku dialýzy, kdy větší ultrafiltrace je spojena s delší dialyzační dobou. Suchá hmotnost pozitivně koreluje i se středním arteriálním tlakem. Pacienti s vyšší suchou hmotností mají cévní přístup častěji lokalizovaný na předloktí.

Testování efektu mediátorů je v rámci SEM testován pomocí rozdílu chí-kvadrát statistiky dvou modelů. Pokud navýšení chí-kvadrát statistiky není vzhledem k navýšenému počtu stupňů volnosti statisticky významný, je přítomnost mediátora empiricky potvrzen (MacKinnon, Psychological Methods 2002). V této studii byl tímto způsobem efekt mediátora potvrzen ve všech třech případech.

4.3.4 Diskuse

Nejobvyklejší QVA se pohybuje mezi 400–1000 ml/min. Vysoké (> 1400 ml/min) a velmi vysoké průtoky (> 2000 ml/min) se vyskytují vzácně.

V tomto souboru závisel QVA signifikantně na lokalizaci cévního přístupu, kdy pacienti s cévním přístupem na paži ho měli vyšší oproti těm na předloktí. Dle Hagen-Poisellova zákona rezistence narůstá s délkou a se zmenšujícím se poloměrem trubice – rovnice

4.3.4.1 (Ganong 2005).

$$R = \frac{8 \cdot \eta \cdot L}{\pi \cdot r^4} \quad (4.3.4.1)$$

R – rezistence

η – viskozita

L – délka trubice

r – poloměr trubice

π – Ludolfovo číslo

Z této rovnice vyplývá, že díky závislosti na čtvrté mocnině poloměru stačí i malá změna poloměru k výraznému nárůstu periferní rezistence. Se zmenšujícím se poloměrem arterie a také její rostoucí délkou tedy vzrůstá periferní rezistence. Tímto vztahem proto můžeme vysvětlit nižší QVA u periferně uložených AVF.

Pacienti s AVF mají vyšší QVA oproti nemocným s AVG. Statisticky byla signifikance této závislosti potvrzena jen v případě SEM. Je to dáno tím, že průtoky mají velmi vysoké rozptyly a závislost se projeví jen u velmi vysokého počtu měření. AVG tvořené rigidní cévní protézou mají konstantnější rezistenci. Naopak AVF, tvořené nativními cévami, jsou mnohem poddajnější, a proto se lépe přizpůsobují tlaku, který na ně působí. To vede k tomu, že AVF snáze dosahují vysokých a velmi vysokých QVA.

Závislost QVA na pohlaví se projevila opět jen u SEM, kdy ženy měly menší QVA.

V případě rozdělení do podskupin je překvapující výsledek pro podskupinu s AVF na paži, kde ženy mají naopak vyšší QVA. Pro tuto skutečnost ještě není vysvětlení.

QVA je rovněž ovlivňován velikostí pacientů (popsáno výškou a suchou hmotností), kdy větší pacienti mají vyšší QVA. S QVA rovněž pozitivně koreluje střední arteriální krevní tlak. Tato závislost by neměla být překvapující, protože průtok je podílem tlaku a rezistence. Rovněž srdeční frekvence pozitivně, i když velmi slabě, koreluje s QVA.

Zvýšení srdeční frekvence je pro myokard nejrychleji uskutečnitelným kompenzačním mechanismem reagujícím na nutnost vyššího srdečního výdeje. Zvýšení srdeční frekvence je udáváno jako kompenzační mechanismus, kterým kardiovaskulární aparát bezprostředně reaguje na aložení arteriovenózní spojky (Guyton, Am J Physiol 1961). V této analýze je však závislost mezi těmito faktory jen slabá. To je možno vysvětlit tím, že výrazné zvýšení

srdeční frekvence je přechodným kompenzačním mechanismem a z dlouhodobého hlediska se uplatňuje již jen slabě.

QVA je ovlivněn i přítomností některých chorob. Diabetici mají nižší QVA, k čemuž může přispívat mediokalcinóza tepen u diabetiků. Rovněž pacienti s horší nutricí (jako marker je brán albumin) mají nižší QVA.

Tato i další korelace jsou však poměrně slabé a ukazují na to, že QVA je ovlivňován multifaktoriálně a žádný z námi sledovaných faktorů není možno považovat za dominantní. QVA silně závisí na osudu pacientů v dialyzačním programu, kdy následně transplantovaní pacienti měli statisticky významně vyšší QVA. Tato závislost se však ztrácí po adjustaci na věk. Vzhledem k velmi výraznému rozdílu věku mezi následně transplantovanými a zemřelými, může v tomto případě adjustace na věk již zkreslovat, protože počítá s výraznou korekcí na „teoretickou“ populaci se středním věkem mezi sledovanými skupinami. Takto korigovaná teoretická populace však nemusí odpovídat svoji charakteristikou ani skupině transplantovaných, ani zemřelých.

QVA negativně koreluje i s diabetem a horší nutricí a pozitivně s věkem (je možno předpokládat, že mladší pacienti jsou v lepším zdravotním stavu oproti starším). Můžeme proto předpokládat, že QVA skutečně koreluje s celkovým zdravotním stavem pacientů a horší celkový stav spojen s nižším QVA.

Poměrně zajímavým nálezem je statisticky významně vyšší výskyt AVG u žen oproti mužům (15,3 vs 7,1 %). Ženy mají menší průměr tepen. Průměr přívodné tepny je silně asociován s krátkodobou životností cévního přístupu (a to především AVF). Dá se proto předpokládat, že při menším průměru tepen u žen je pro chirurga technicky obtížnější založit AVF a častěji zakládá AVG.

Tato analýza je unikátní použitím hierarchického lineárního modelu a strukturálního modelování. Žádná jiná práce tyto statistické metody k popsání závislostí faktorů ovlivňujících QVA nepoužila.

Hierarchický lineární model ukázal, že není možno vysledovat žádný silný trend v závislosti QVA a časově proměnných veličin na čase. Tento soubor zahrnuje pacienty během celého jejich dialyzačního léčení, tedy od zařazení, přes chronickou fázi a v řadě případů až po jeho opuštění, ať už úspěšnou transplantací či úmrtím. Jsou zařazeny měření QVA bez ohledu na to, zda u pacienta nebyla zaznamenána žádná stenóza, či bylo nutno cévní přístup intervenovat. V takto pojatém souboru není možno prohlásit, že by QVA v průběhu času mělo převažující stoupající či klesající tendenci.

V SEM se podařilo mimo jiné ukázat, že QVA závisí, i když slabě, na arteriálním tlaku a srdeční frekvenci, tedy hemodynamických mechanismech, jejichž působení je možno teoreticky předpokládat. Tato závislost se projevila díky velkému počtu pacientů a měření QVA, které bylo pro analýzu dostupné.

Závěr

QVA je ovlivňován řadou faktorů: věkem, výškou, suchou hmotností, středním arteriálním tlakem, srdeční frekvencí, diabetem, nutricí. Dle této analýzy je velikost QVA ve vztahu k celkovému zdravotnímu stavu nemocných.

Všechny sledované faktory se však uplatňují slabě a žádný z nich není možno prohlásit za dominantní.

4.4 Změny průtoku cévním přístupem během dialýzy

Cílem této analýzy bylo zjistit, jak se mění QVA během dialýzy a jakými faktory mohou být tyto změny ovlivňovány. Především jsme se zaměřili na vztah mezi změnou QVA a velikostí ultrafiltrace. Cílem bylo mimo jiné zjistit, jaká ultrafiltrace je prováděna nebezpečným poklesem QVA, které může vést k uzavěru cévního přístupu.

Metody

Jedná se o retrospektivní analýzu měření QVA prováděných v letech 1999–2009. U každého pacienta bylo náhodným výběrem vybráno jedno měření QVA. QVA byl měřen termodilucí, modulem BTM (Fresenius, Německo) a ultrazvukovou dilucí přístrojem HD01 (Transonic Systems, USA). Soubor tvoří 448 pacientů a měření QVA.

V práci byly sledovány změny QVA během dialýzy a vazba těchto změn na další parametry (tělesnou hmotnost, střední arteriální tlak, srdeční frekvenci, albumin, CRP). Charakteristika souboru je uvedena v tabulce 4.4.1. Protože sledované parametry nesplňovaly normální rozložení, jsou výsledky, není-li uvedeno jinak, psány jako medián s kvartilovým rozpětím v závorce.

Tabulka 4.4.1: Základní charakteristika souboru.

Počet pacientů	448
Věk (roky)	68,7 (21,4)
Tělesný povrch (m ²)	1,8 (0,29)
Diabetes mellitus (%)	32,3
ICHS (%)	20,8
Nativní AVF (%)	89,0
Cévní přístup na předloktí (%)	77,4
Albumin (g/l)	36,0 (6,0)
CRP (mg/l)	8,0 (15,0)

Druhá část analýzy byla provedena na jiném, menším souboru pacientů, kteří byli měřeni přístrojem HD01 (Transonic Systems, USA). V tomto případě byl do hodnocení navíc zahrnut srdeční výdej. Soubor tvořilo 34 pacientů. Základní parametry tohoto souboru jsou shrnuty v tabulce 4.4.2.

Tabulka 4.4.2: Základní charakteristika souboru pro hodnocení změn srdečního výdeje.

Počet pacientů	34
Věk (roky)	65,0 (19,0)
Tělesný povrch (m ²)	1,45 (0,36)
Diabetes mellitus (%)	26,4
ICHS (%)	17,6
Nativní AVF (%)	94,1
Cévní přístup na předloktí (%)	85,2

Statistická analýza obou souborů byla provedena pomocí Spearmanovy korelace, Mannova-Whitneyova testu, Wilcoxonova párového testu a analýzy kovariance s Bonferroniho post-hoc analýzou. Jako statisticky významná byla stanovena hodnota $p < 0,05$. Statistická analýza byla provedena v programu Statistica verze 8.0 (StatSoft, USA).

Výsledky

Parametry změřené na začátku a konci dialýzy, resp. jejich změny, jsou uvedeny v tabulkách 4.4.3 a 4.4.4. Medián QVA na začátku, resp. konci dialýzy, byl 659 (473) a 623 (468), $p < 0,001$. Medián poklesu QVA během dialýzy -22 (170) ml, vyjádřeno v procentech to bylo -4 (25) %. Graf 4.4.1 zachycuje histogram změn QVA během dialýzy v absolutních číslech (ml/min). Pro lepší porovnání nemocných s různou hmotností je uveden rovněž histogram těchto změn i v procentech (4.4.2). K poklesu QVA došlo u 61 % pacientů, k vzestupu u 39 % pacientů. U 21,9 % pacientů byla změna QVA (pozitivní či negativní) do 5 % a u 39,7 % pacientů do 10 % QVA na začátku HD. K poklesu QVA o více než 30 % došlo u 10,5 % pacientů, naopak o stejné procento stoupl QVA u 6,6 %

nemocných. K poklesu o více než 40 % došlo u 3,6 % nemocných. U 5 pacientů (tj. 1,1 %) došlo k poklesu QVA o více než 40 % (maximum byl pokles o 68 %) a zároveň k poklesu absolutní hodnoty QVA pod 300 ml/min (minimum bylo 144 ml/min). U těchto pacientů byl medián ultrafiltrace 4,0 kg (průměr 3,6 kg).

Ve sledovaném souboru bylo 34 dialýz, během kterých došlo k poklesu tělesné hmotnosti o více než 5 %, medián byl -5,85 (1,0) %, rozmezí 5,1–8,0 %. V této podskupině byl medián ultrafiltrace 4,25 (1,0). Tato ultrafiltrace byla provázena změnou QVA s mediánem -33 ml/min (223), což odpovídá poklesu tělesné hmotnosti o 5,6 (29) %.

Nebyl zaznamenán rozdíl mezi krevním tlakem na začátku a konci dialýzy (90 [18] vs 90 [20]). Došlo však k malému navýšení srdeční frekvence (74 [12] vs 76 [14], $p = 0,02$).

Medián tělesné hmotnosti poklesl během HD ze 70,9 (19,9) na 69,0 (20,0), $p < 0,001$.

Medián ultrafiltrace byl 2,5 (1,7) kg, což představuje pokles tělesné hmotnosti o -2,8 (2,0) %.

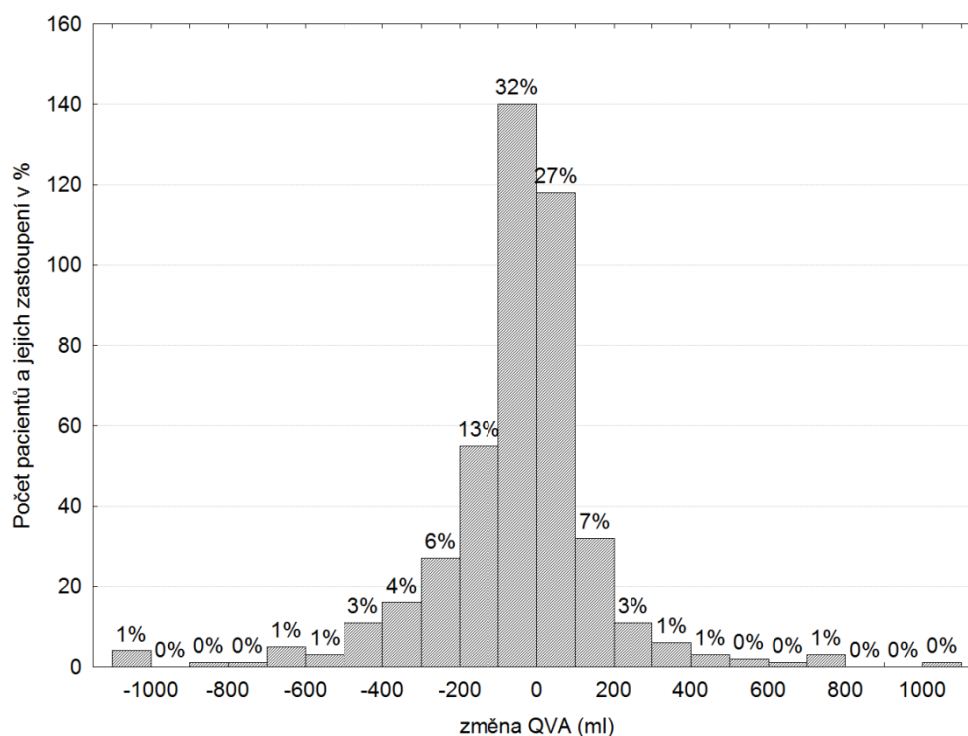
Tabulka 4.4.3: Hodnoty změřené na začátku a konci dialýzy.

	Začátek dialýzy	Konec dialýzy	p
QVA (ml/min)	659 (473)	623 (468)	< 0,001
Střední arteriální tlak (mm Hg)	90 (18)	90 (20)	ns
Srdeční frekvence (min^{-1})	74 (12)	76 (14)	0,02
Hmotnost (kg)	70,9 (19,9)	69,0 (20,0)	< 0,001

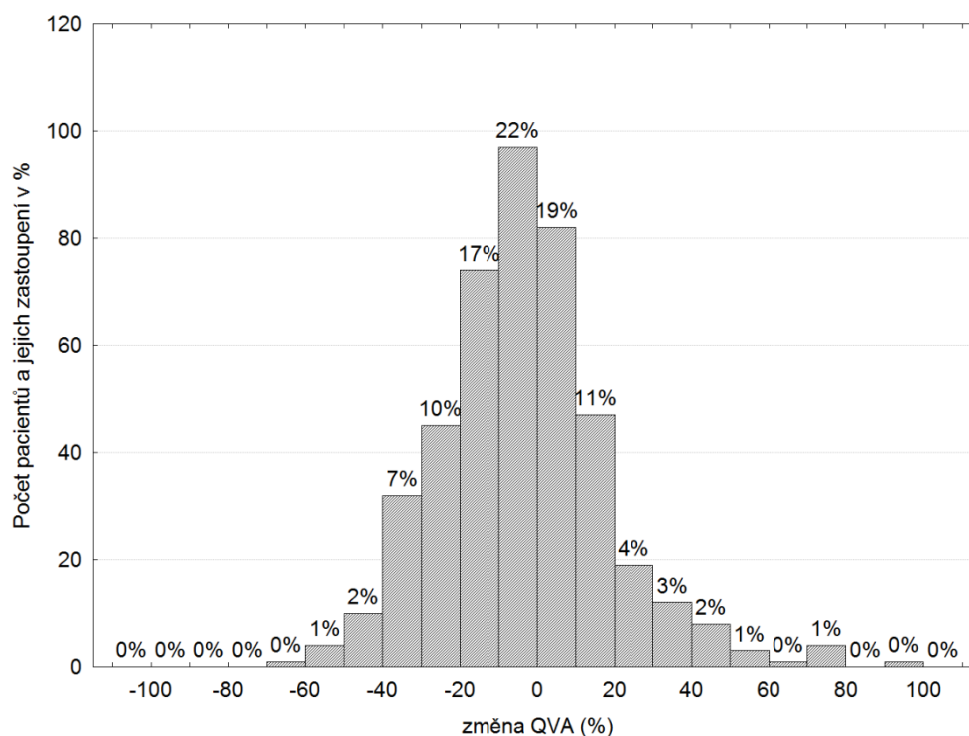
Tabulka 4.4.4: Změny veličin během dialýzy vyjádřené jak v absolutních číslech, tak relativně.

Změna QVA (ml)	-22 (170)
Relativní změna QVA (%)	-4 (25)
Změna středního arteriálního tlaku (mm Hg)	0 (13)
Relativní změna středního arteriálního tlaku (%)	0 (15)
Změna srdeční frekvence (min^{-1})	2,0 (8)
Relativní změna srdeční frekvence (%)	2,4 (11,2)
Ultrafiltrace (kg)	2,5 (1,7)
Relativní změna hmotnosti (%)	-2,8 (2,0)

Graf 4.4.1: Histogram rozložení změn QVA během dialýzy v absolutních číslech.



Graf 4.4.2: Histogram rozložení změn QVA během dialýzy v procentech.

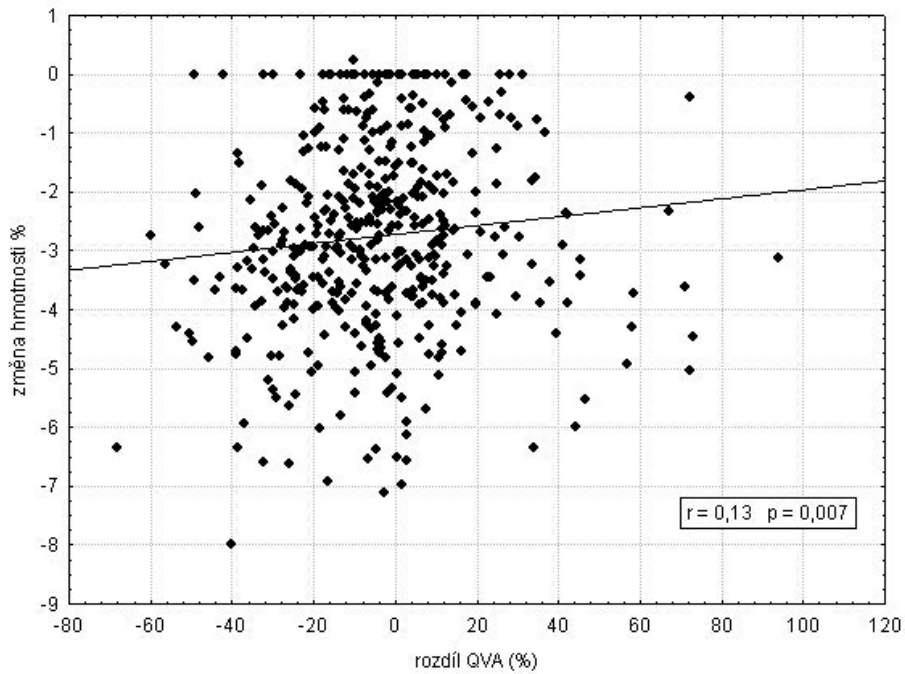


Pokles QVA v procentech mírně pozitivně koreluje se změnou tělesné hmotnosti během dialýzy v procentech ($r = 0,13$, $p = 0,007$, graf 4.4.3). Analogický vztah mezi absolutní změnou QVA a změnou hmotnosti je vyjádřen o něco méně přesvědčivě ($r = 0,11$, $p = 0,02$). Naopak není významná korelace mezi změnou QVA a tělesnou hmotností na začátku či konci dialýzy.

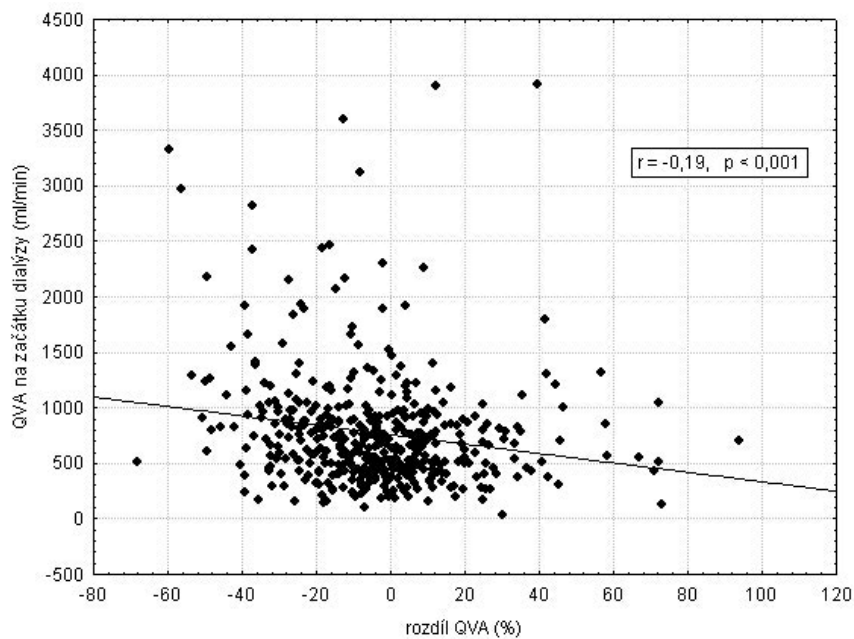
Zajímavý je vztah mezi změnou QVA a absolutní hodnotou QVA na začátku a konci dialýzy. Zatímco mezi relativní změnou QVA během dialýzy a absolutní hodnotou QVA změřenou na začátku dialýzy je negativní korelace ($r = -0,19$, $p < 0,001$, graf 4.4.4), u analogické korelace mezi relativní změnou QVA a absolutní hodnotou QVA na konci dialýzy naopak korelace pozitivní ($r = 0,19$, $p < 0,001$, graf 4.4.5).

Nebyl vztah mezi změnami QVA a diabetem, ICHS, typem cévního přístupu či jeho lokalizací. Změny QVA nekorelují s koncentrací albuminu nebo CRP, tělesným povrchem, BMI. Rovněž není významná korelace s krevním tlakem nebo srdeční frekvencí na začátku či konci dialýzy, ani s jejich změnami.

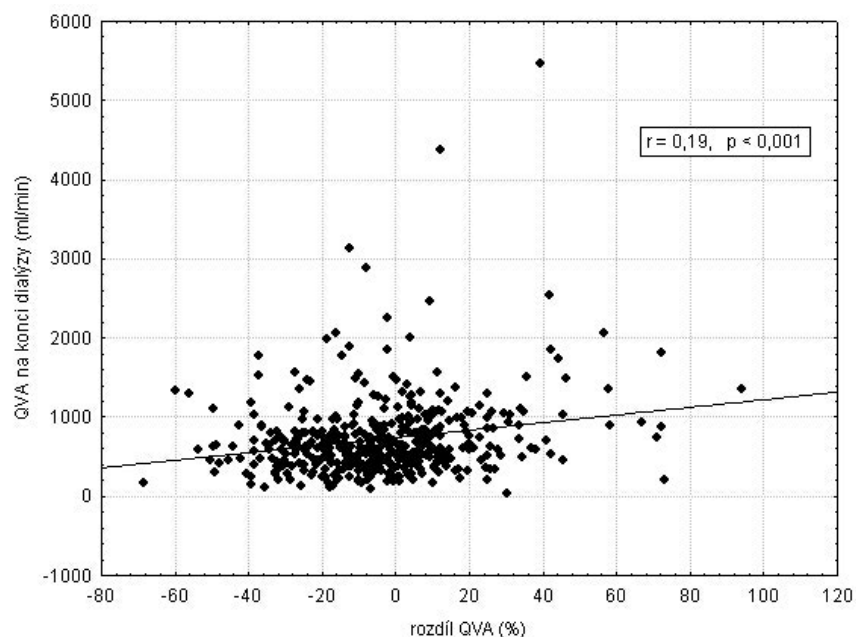
Graf 4.4.3: Závislost mezi změnou QVA během dialýzy vyjádřenou v procentech a změnou hmotnosti během dialýzy vyjádřenou v procentech ukazuje na slabou, ale statisticky významnou pozitivní korelaci.



Graf 4.4.4: Závislost mezi relativní změnou QVA během dialýzy a absolutní hodnotou QVA na začátku dialýzy je negativní.



Graf 4.4.5. Závislost mezi relativní změnou QVA během dialýzy a absolutní hodnotou QVA na konci dialýzy je pozitivní.



Protože je velká variabilita změn QVA během dialýzy, změnu QVA v procentech jsme rozdělili do několika kategorií, abychom mohli lépe posoudit změny v jednotlivých podskupinách. Pacienti byli rozděleni do sedmi kategorií. Byla provedena analýza s adjustací na věk.

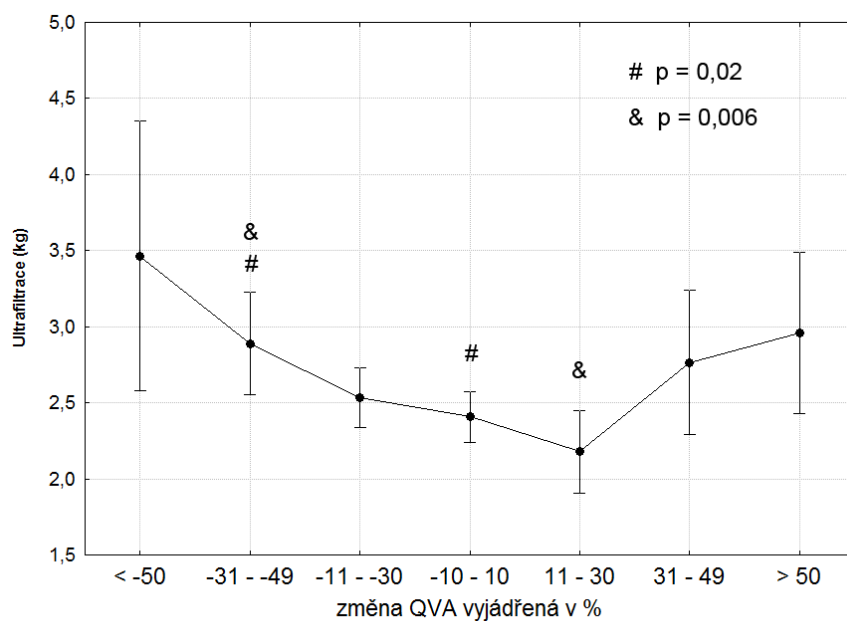
Po rozdělení do podkategorií je vidět, že velikost změny QVA se liší podle velikosti ultrafiltrace (graf 4.4.6), resp. relativní změny hmotnosti (graf 4.4.7). Závislost má tvar křivky U, kdy pacienti s vyššími ultrafiltracemi mají větší změny QVA, a to jak pozitivní, tak negativní. Naopak malé změny QVA mají pacienti s menšími ultrafiltracemi. V obou případech je výsledek F-testu statisticky významný ($p = 0,003$, resp. $p = 0,004$). Statisticky významné vazby post-hoc analýzy jsou uvedeny v grafech.

I v případě závislosti změny QVA na absolutní velikosti QVA na začátku (graf 4.4.8) či konci dialýzy (graf 4.4.8) je F-test statisticky významný ($p < 0,001$). Závislost ve tvaru U je zde jen lehce naznačena. Tato kategorizace potvrzuje závislosti ukázané na grafech 4.4.4 a 4.4.5. Pacienti s vysokým QVA na začátku dialýzy mají výrazný pokles QVA během

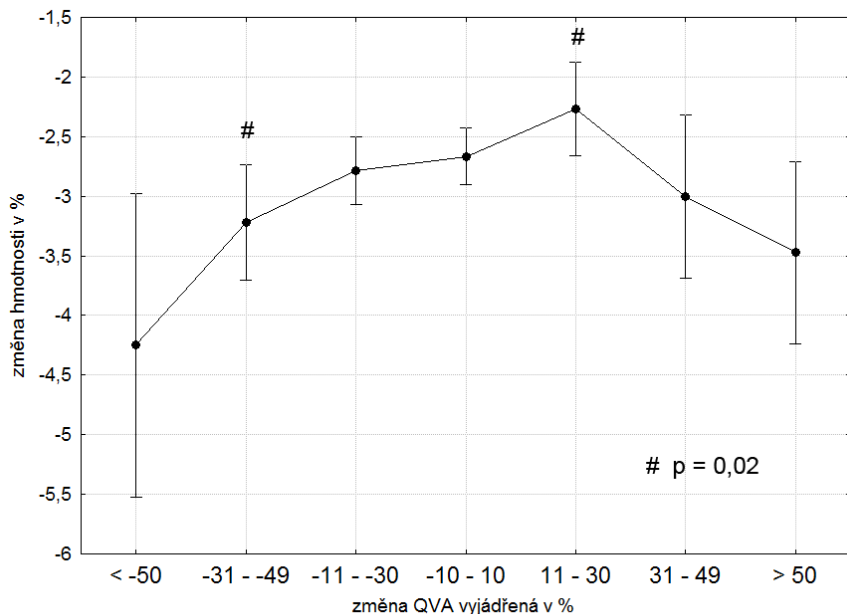
dialýzy. Na druhé straně je naznačeno, že pacienti, u nichž QVA roste, mají rovněž lehce vyšší QVA oproti těm, u kterých se QVA nemění. Opačná závislost je patrná u pacientů dle QVA na konci dialýzy. Ti, kteří mají vysoké QVA, mají sklon k nárůstu QVA během dialýzy.

V této subanalýze není statisticky významná závislost na středním arteriálním tlaku, ale v tomto případě je zde patrný určitý trend ($p = 0,08$, graf 4.4.10). Není závislost v případě srdeční frekvence, tělesné hmotnosti na začátku či konci dialýzy, albuminu, CRP.

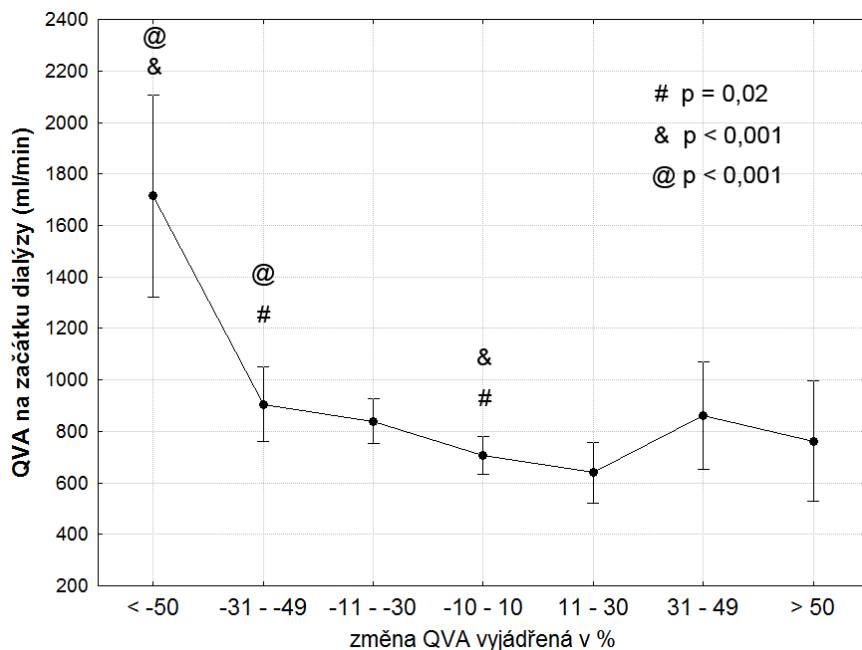
Graf 4.4.6: Závislost mezi relativní změnou QVA během dialýzy a velikostí ultrafiltrace (průměr + 95% interval spolehlivosti). Závislost má charakter U křivky. Statisticky významné jsou však jen rozdíly mezi pacienty beze změny QVA (resp. mírným nárůstem QVA) a poklesem QVA o 30–49 %.



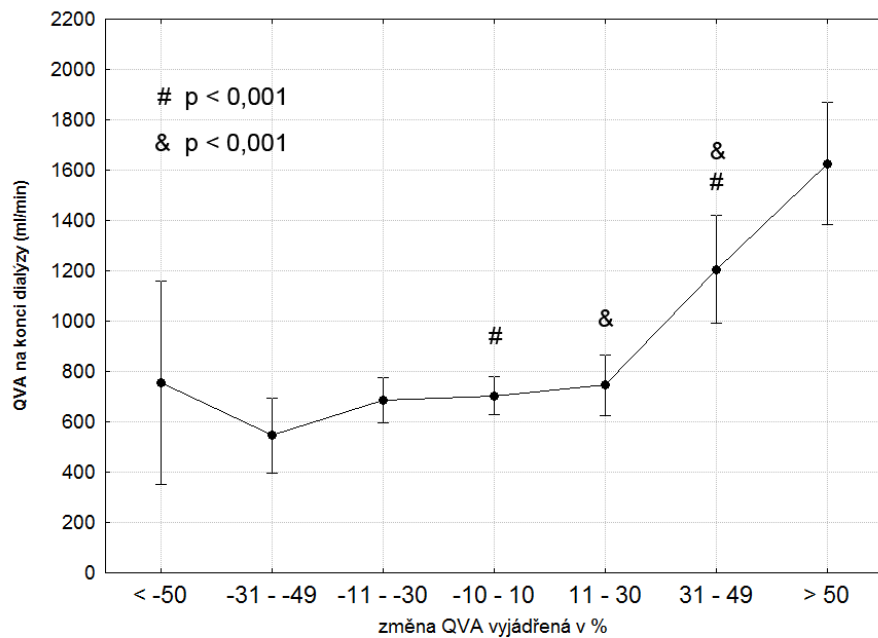
Graf 4.4.7: Závislost mezi relativní změnou QVA během dialýzy a relativním poklesem tělesné hmotnosti během dialýzy (průměr + 95% interval spolehlivosti). Tento graf je analogický předchozímu. Je uveden z důvodu lepšího zachycení změn ultrafiltrace u různě hmotných pacientů. Tvar závislosti se však prakticky shoduje s předchozím grafem.



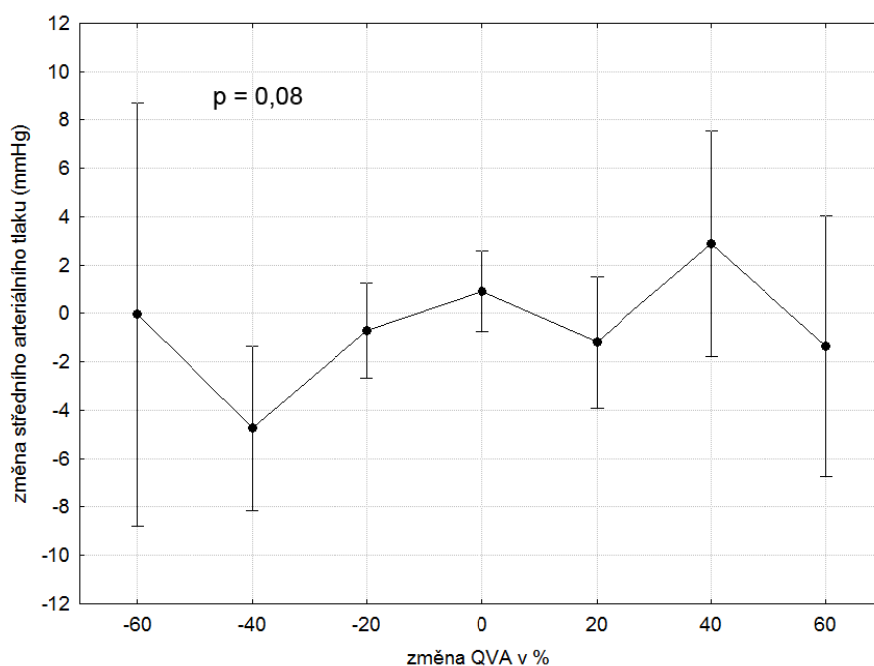
Graf 4.4.8: Závislost mezi změnou QVA během dialýzy v procentech a QVA na začátku dialýzy (průměr + 95% interval spolehlivosti). Tento graf vystihuje závislost lépe než lineární graf 4.4.4.



Graf 4.4.9: Závislost mezi změnou QVA během dialýzy v procentech a QVA na začátku dialýzy (průměr + 95% interval spolehlivosti). I v tomto případě se jedná o přesnější vyjádření závislosti uvedené v grafu 4.4.5.



Graf 4.4.10: Závislost mezi změnou QVA během dialýzy v procentech a změnou středního arteriálního tlaku (průměr + 95% interval spolehlivosti). Tato závislost vychází pouze statisticky hraničně významně. Z grafu je patrný pouze určitý trend, kdy pacienti s vyšší ultrafiltrací měli i vyšší pokles TK, ale variabilita změn i v podskupinách byla značná. Ve skupině poklesu QVA o více než 60 % bylo jen malé množství pacientů, proto je tuto podskupinu obtížné hodnotit. Z důvodu nesignifikantního výsledku ANCOVA testu nebylo možno provést post-hoc analýzu.



Druhá část analýzy se týkala vztahu QVA a jeho změn na srdečním výdeji a jeho změnách. Byla provedena na menším souboru. Parametry změřené na začátku a konci dialýzy, resp. jejich změny, jsou uvedeny v tabulkách 4.4.5 a 4.4.6.

Změna QVA v procentech pozitivně koreluje s relativní změnou srdečního výdeje ($r = 0,36$, $p = 0,02$, Graf 4.4.11) i relativní změnou tepového objemu ($r = 0,49$, $p = 0,002$).

Změna QVA v procentech pozitivně korelovala také s relativní změnou středního arteriálního tlaku ($r = 0,44$, $p = 0,005$). V tomto případě se nepodařilo díky malému souboru prokázat závislost mezi změnou QVA a velikostí ultrafiltrace, protože k vzestupu QVA o více než 20 % došlo pouze u 3 pacientů.

Změna QVA byla ve vztahu k hemodynamickým parametrům na konci dialýzy: srdečnímu výdeji ($r = 0,41$, $p = 0,009$), tepovému objemu ($r = 0,48$, $p = 0,002$) a střednímu

arteriálnímu tlaku ($r = 0,35$, $p = 0,03$). Naopak srdeční frekvence korelovala nevýznamně. K hemodynamickým parametrům změřeným na začátku dialýzy žádný vztah nebyl.

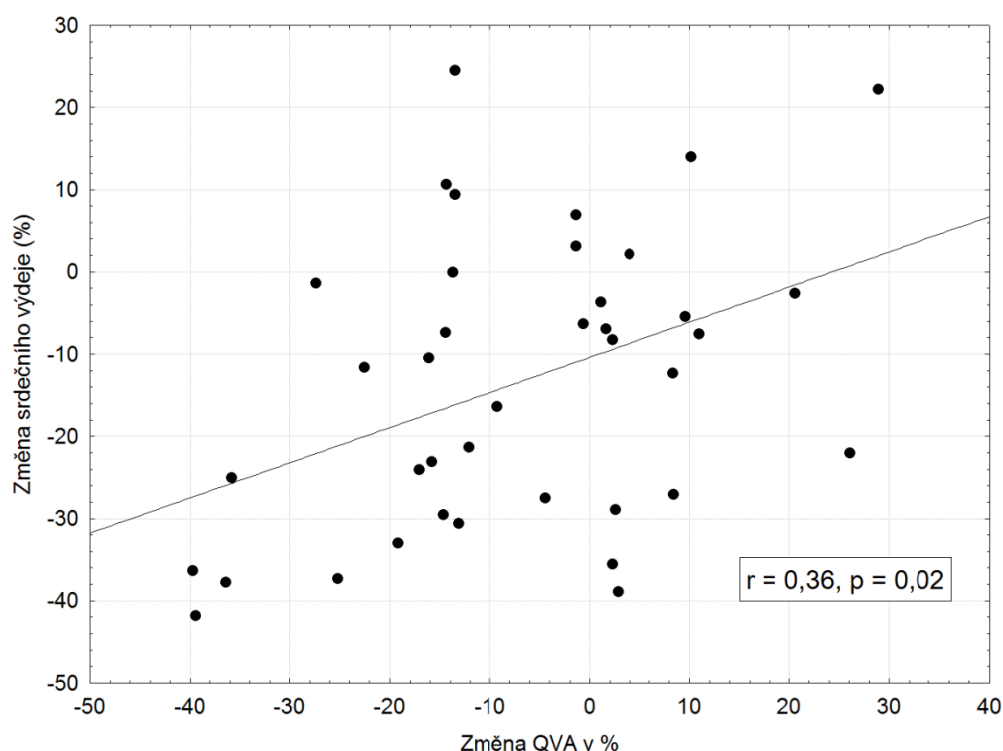
Tabulka 4.4.5: Hodnoty změřené na začátku a konci dialýzy – hodnocení změn srdečního výdeje.

	Začátek dialýzy	Konec dialýzy	p
QVA (ml/min)	620 (480)	560 (395)	0,02
Střední arteriální tlak (mm Hg)	90 (21)	91 (27)	ns
Srdeční frekvence (min^{-1})	72 (20)	77 (26)	< 0,001
Hmotnost (kg)	72,5 (18,3)	70,2 (18,3)	< 0,001
Srdeční výdej (l/min)	5,5 (2,4)	4,7 (2,9)	< 0,001
Tepový objem (ml)	82 (41)	67 (37)	< 0,001
Celková vaskulární rezistence (mm Hg · min/l)	15,1 (7,3)	18,5 (8,2)	< 0,001

Tabulka 4.4.6: Relativní změny veličin během dialýzy – hodnocení změn srdečního výdeje.

Relativní změna QVA (%)	-9,2 (19)
Relativní změna středního arteriálního tlaku (%)	-0,35 (27)
Relativní změna srdeční frekvence (%)	8 (11)
Relativní změna hmotnosti (%)	-3,0 (2,6)
Relativní změna srdečního výdeje (%)	11,5 (27,5)
Relativní změna tepového objemu (%)	-16,6 (25,9)
Relativní změna tepové rezistence (%)	16,2 (39,5)

Graf 4.4.11: Závislost mezi změnou QVA během dialýzy v procentech a srdečního výdeje během dialýzy ukazuje na relativně silnou pozitivní korelaci.



Diskuse

Změny QVA během dialýzy jsou z velmi variabilní. U přibližně 40 % pacientů jsou změny QVA, ať už pozitivní či negativní, malé, tj. do 10 %. Převládajícím trendem je pokles – u 60 % pacientů. Nicméně k výraznému poklesu, tj. více než o 30 % dojde jen u 10 % pacientů. Rovněž k výraznému nárůstu nedochází často, rovněž u 10 % nemocných. Větší ultrafiltrace jsou provázeny poklesem QVA. Tuto závislost je možné očekávat. K poklesu QVA dochází následkem redukce intravazální tekutiny spojené s poklesem krevního tlaku a srdečního výdeje. Mírný pokles QVA můžeme považovat za přirozenou a přiměřenou reakci na ultrafiltraci. Výrazný pokles QVA však může znamenat, že suchá hmotnost je podhodnocena, tzn. že pacient je ultrafiltrován více, než by měl být. Rovněž k takovéto reakci může dojít při správně nastavené ultrafiltraci, ale příliš vysoké rychlosti ultrafiltrace, kdy se rovnováha mezi intravazálním a intersticiálním kompartmentem neustavuje dostatečně rychle. U malého počtu pacientů došlo k výraznému relativnímu poklesu QVA a zároveň byla velmi nízká absolutní hodnota QVA na konci dialýzy. U těchto nemocných však nebyla sledovaná dialýza provázena extrémní ultrafiltrací.

Pravděpodobně se jednalo právě o nemocné se špatně stanovenou suchou hmotností. U těchto pacientů by již mohlo následkem poklesu QVA k velmi nízkým hodnotám dojít ke zpomalení průtoku, který by mohl vést až k uzavěru cévního přístupu. Na druhou stranu vyšší poklesy tělesné hmotnosti nebyly automaticky provázeny výrazným poklesem QVA. Nejdůležitějším faktorem je správné stanovení suché hmotnosti, protože i mírně nadměrná ultrafiltrace může vést k nebezpečnému poklesu QVA. Naopak výrazná ultrafiltrace při dobře stanovené suché hmotnosti zřejmě nemusí být provázena výrazným poklesem QVA. Zajímavá je skutečnost, že existuje skupina pacientů, u kterých velká ultrafiltrace vede naopak k vzestupu QVA. Tento mechanismus je možno vysvětlit poklesem žilního návratu a předtížení. Jedná se vlastně o mechanismus akutního srdečního selhání a jeho léčby. Tímto způsobem pravděpodobně reagují pacienti, kteří jsou převodnění a jejich srdce již selhává jako pumpa, a kteří pozitivně zareagují na pokles volumu.

První scénář se uplatňuje u pacientů, jejichž srdce má i přes převodnění ještě dostatečné rezervy a dokáže se vyrovnat se zvýšeným žilním návratem kompenzačním mechanismem – zvýšením srdečního výdeje. Naopak v druhém případě již došlo k vyčerpání kompenzačního mechanismu a srdce již není schopno dále zvyšovat srdeční výdej a začíná selhávat.

Výše uvedené mechanismy zřejmě souvisejí se zdánlivě nelogickou a protichůdnou závislostí hodnoty QVA na začátku a konci dialýzy na změnách QVA. Pacienti, u kterých QVA během dialýzy roste, mají na koci HD vysoké QVA, protože následkem zlepšení práce srdce došlo ke zvýšení srdečního výdeje. Naopak pacienti převodnění v úvodu dialýzy mají díky převodnění vyšší srdeční výdej, a tím také vyšší QVA. Následkem ultrafiltrace dochází, výše popsaným mechanismem, ke snížení QVA.

Rozpor mezi neprokázanou korelací mezi krevním tlakem a změnou QVA ve velkém souboru, a naopak prokázanou v souboru menším, je možno zřejmě vysvětlit U křivkou, která se projevila na velkém množství dat, zatímco na malém souboru bylo málo pacientů s extrémními hodnotami, a závislost se zdá být proto lineární.

Závěr

Během dialýzy dochází k variabilním změnám QVA. Převládajícím trendem je mírný pokles QVA. K výrazným poklesům dochází jen u malého počtu pacientů. V těchto případech může být příčinou podhodnocená suchá hmotnost.

4.5. Změny průtoku cévním přístupem v závislosti na celkovém stavu pacienta hodnoceném změnou hmotnosti jako ukazatelem

V klinickém pozorování byl opakovaně zaznamenán pokles QVA v souvislosti se zhoršením zdravotního stavu pacienta (např. při infekci, malnutrici). Cílem této analýzy bylo zjistit, zda zhoršení celkového zdravotního stavu je skutečně spojeno i s poklesem QVA. Pokud by se tento předpoklad potvrdil, znamenalo by to, že pacientům, u kterých se zhoršuje zdravotní stav, je třeba věnovat zvýšenou pozornost i v případě monitorování stavu jejich cévního přístupu.

Metody

Jedná se o retrospektivní sledování závislosti QVA na zhoršení zdravotního stavu pacienta. Jako jednoduché kritérium, jak rozpoznat pacienta, u kterého se zdravotní stav zhoršil, byl vybrán pokles tělesné hmotnosti, v našem případě tzv. suché hmotnosti. Do studie byli zahrnuti pacienti, u kterých v průběhu maximálně jednoho roku došlo k poklesu tělesné hmotnosti minimálně o 9 %. Sledovali jsme, k jaké změně QVA došlo v časovém období, kdy hmotnost pacienta klesala. Maximální sledované období bylo jeden rok. Minimální odstup mezi měřeními QVA byl 1 měsíc. QVA byl měřen pomocí termodiluce (BTM, Fresenius Medical Care, Německo). Jako další základní parametry, které by mohly odrážet celkový stav nemocného, jsme zahrnuli koncentraci sérového albuminu a koncentraci hemoglobinu. Výsledky jsou uvedeny jako medián s kvartilovým rozpětím v závorce. Soubor tvoří 54 pacientů, průměrného věku $65,4 \pm 14,0$ let, medián 69,0 let. Medián intervalu mezi hodnocenými měřeními byl 197 (148) dnů.

Do souboru byli zahrnuti i pacienti, kteří ve sledovaném období absolvovali angioplastiku cévního přístupu.

Při retrospektivní analýze nebylo jednoduché přesně určit příčinu, která vedla k poklesu tělesné hmotnosti. Možné příčiny jejího poklesu u jednotlivých pacientů jsou shrnuty v tabulce 4.5.1. Bohužel u 17 pacientů se žádnou jasně definovanou a objektivní příčinu hubnutí nepodařilo zjistit.

Jako kontrolní skupina byli vybráni pacienti, kteří měli stabilní suchou hmotnost.

V kontrolní skupině je 54 pacientů, průměrného věku $68,6 \pm 17,4$ let, medián 68,8 let. Medián intervalu mezi hodnocenými měřeními byl 185 (190) dnů.

K porovnání sledovaných veličin v rámci skupiny byl použit Wilcoxonův párový test. Pro srovnání mezi sledovanou a kontrolní skupinou Mannův-Whitneyův test. Ke srovnání četnosti poklesu/vzestupu QVA ve sledované a kontrolní skupině byl použit chí-test. Jako statisticky významná byla stanovena hodnota $p < 0,05$. Statistická analýza byla provedena v programu Statistica verze 8.0 (StatSoft, USA).

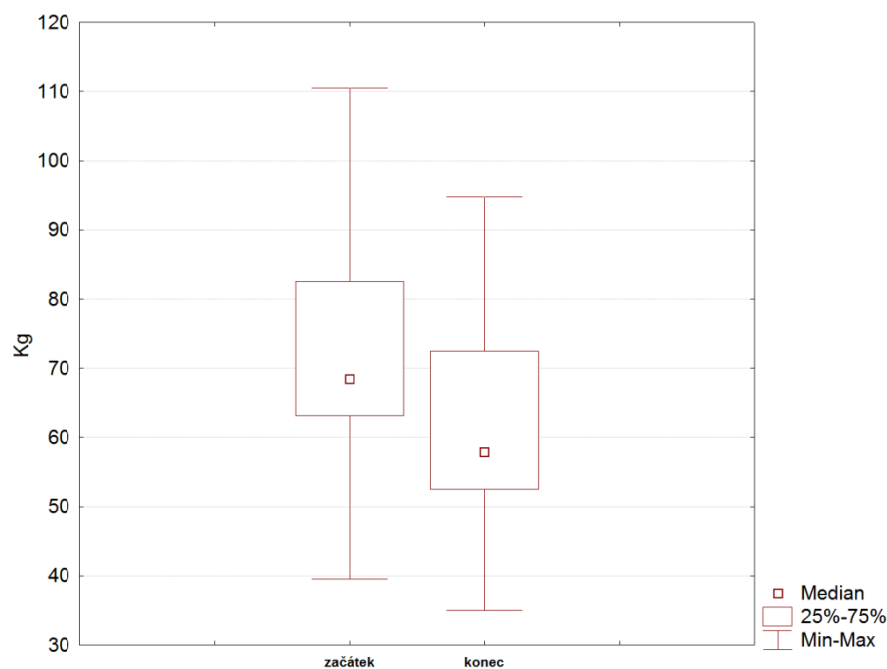
Tabulka 4.5.1: Možné příčiny zhoršení zdravotního stavu pacientů.

	Počet pacientů
Nádory	7
ICHDK IV. stupně dle Fontaina	6
Sepse	4
Malnutrice	4
Jiné infekce	3
Poddialyzovanost	3
Ischemická kolitida	2
ICHS, nestabilní angina pectoris, infarkt myokardu	2
Trauma	1
Wegenerova granulomatóza:	1
Dekompenzovaná hyperparathyreóza	1
Aortální stenóza	1
Cévní mozková příhoda	1
Vředová choroba gastroduodenální	1
Nezjištěno	17

Výsledky

Výsledky sledovaných parametrů na začátku i konci sledovaného období uvedené jako medián a kvartilové rozpětí v závorce jsou shrnuty v tabulce 4.5.2. V průběhu sledování došlo k poklesu mediánu suché hmotnosti z 69,0 na 57,9 kg (graf 4.5.1), medián změny suché hmotnosti byl -12,6 (5,2) %. Tento pokles byl provázen statisticky signifikantním poklesem mediánu QVA z 669 na 611 ml/min, $p=0,006$. Vyjádřeno průměry hodnot QVA je rozdíl výraznější: 731 ± 287 vs 625 ± 299 ml/min.

Graf 4.5.1: Suchá hmotnost na začátku a konci sledovaného období.

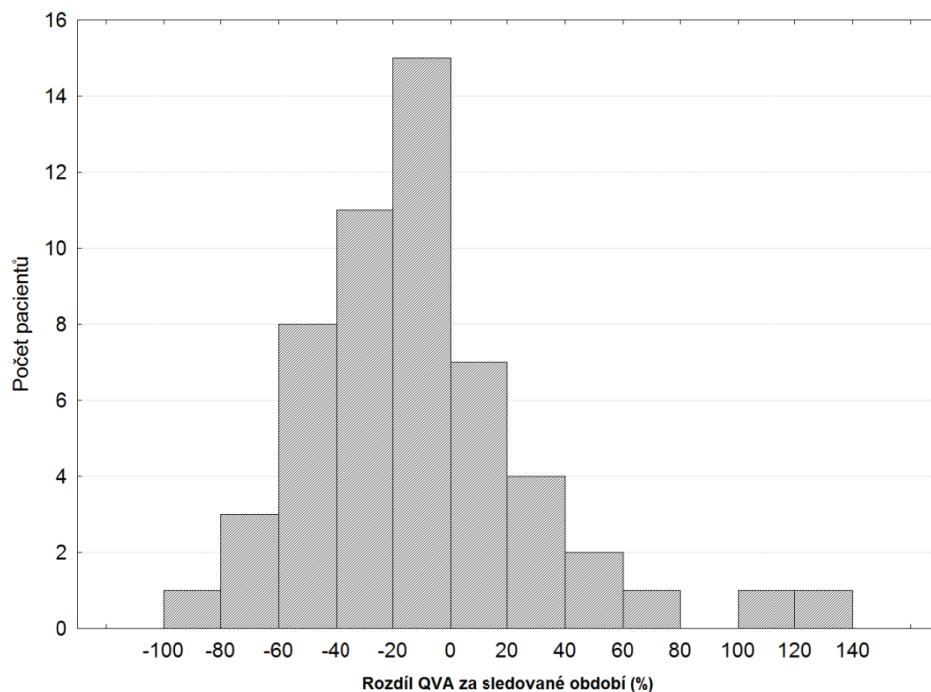


Medián změn QVA u jednotlivých pacientů za sledované období byl -13 (41) %. Graf 4.5.2 ukazuje histogram těchto změn. U 27 % pacientů došlo k poklesu QVA o 0–20 %, u 20 % byl pokles mezi 20–40 %, u 15 % mezi 40–60 % a konečně u 7 % došlo k poklesu většímu než 60 %. Naopak u 30 % pacientů došlo k vzestupu QVA.

Pokles hmotnosti byl provázen poklesem středního arteriálního tlaku z 92 (20) na 87 (22) mm Hg. Tento pokles nebyl statisticky významný, ale byl zde již určitý trend ($p = 0,07$).

Srdeční frekvence se nelišila. Během sledovaného období došlo k statisticky signifikantnímu, ale klinicky malému poklesu albuminu (37 vs 35 g/l). Albumin však poklesl jen u 26 % pacientů.

Graf 4.5.2: Histogram změn QVA během sledovaného období.



Tabulka 4.5.2: Výsledky všech pacientů souboru na začátku a konci sledovaného období (n = 54).

	Začátek sledovaného období	Konec sledovaného období	p
Suchá hmotnost (kg)	69,0 (19,4)	57,9 (12,9)	< 0,001
Ultrafiltrace (kg)	2,1 (1,6)	2,3 (2,2)	ns
QVA (ml/min)	669 (347)	611 (439)	0,006
Střední arteriální tlak (mm Hg)	92 (20)	87 (22)	0,07
Srdeční frekvence (min ⁻¹)	72 (15)	75 (22)	ns
Albumin (g/l)	37,0 (6,0)	35,0 (7,0)	0,004
Hemoglobin (g/l)	102 (23)	100 (17)	ns

Provedena byla také subanalýza pouze u pacientů s poklesem QVA. V takto selektované skupině o 38 pacientech byl rozdíl mediánů QVA 705 a 549 ml/min. Střední arteriální tlak poklesl, ale statisticky nesignifikantně, z 94 (20) na 87 (23) mm Hg. Pokles koncentrace albuminu zde byl mírně výraznější, z 37,0 na 34,5 g/l. Rozdíl v koncentraci hemoglobinu nebyl statisticky významný. Výsledky tohoto srovnání jsou shrnuty v tabulce 4.5.3.

Tabula 4.5.3: Výsledky pacientů, u kterých došlo k poklesu QVA na začátku a konci sledovaného období (n = 38).

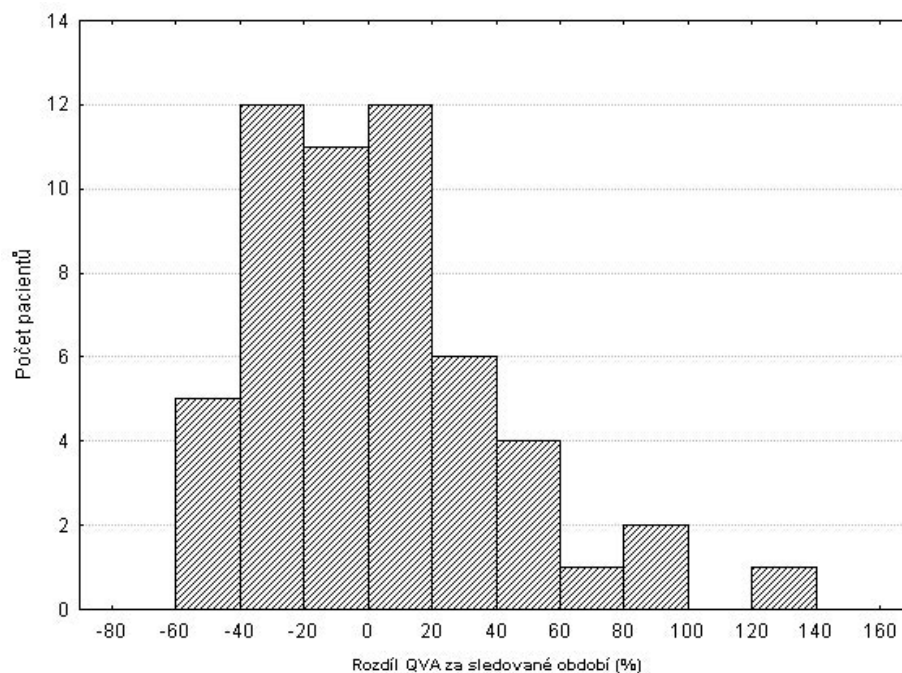
	Začátek sledovaného období	Konec sledovaného období	p
Suchá hmotnost (kg)	65,6 (19,0)	57,0 (16,5)	< 0,001
Ultrafiltrace (kg)	2,2 (1,1)	2,1 (1,9)	ns
QVA (ml/min)	705 (386)	549 (427)	< 0,001
Střední arteriální tlak (mm Hg)	94 (20)	87 (23)	0,10
Srdeční frekvence (min ⁻¹)	72 (15)	75 (11)	ns
Albumin (g/l)	37,0 (5,0)	34,5 (10,0)	0,002
Hemoglobin (g/l)	103,5 (21,0)	100,0 (17,0)	ns

Zajímavým zjištěním je, že v případě porovnání hodnot albuminu v podskupině s vzestupem QVA není signifikantní rozdíl 37,0 (7,0) vs 35,0 (9,0). V tomto případě však již statistické srovnání může být ovlivněno malým počtem pacientů (n = 16).

U kontrolní skupiny nedošlo ke změně mediánu suché hmotnosti 71,3 (21,5) vs 72 (22,0) kg (tabulka 4.5.4), medián změny suché hmotnosti 0 (0,1)%. Během sledovaného období došlo k poklesu QVA, které ale nebylo signifikantní: 685 (311) vs 622 (412) ml/min, p= 0,6. Medián změny QVA u jednotlivých pacientů byl 1,4 (47) %. U 51,8 % pacientů došlo k poklesu QVA a u 48,2 k vzestupu. Histogram změn QVA u kontrolní skupiny ukazuje graf 4.5.3. Srovnání četností pacientů, u kterých došlo k poklesu či vzestupu QVA ve sledované a kontrolní skupině, bylo hraničně statisticky významné (p = 0,05).

Sledovaná a kontrolní skupina se statisticky významně nelišila v počtu dnů mezi měřeními QVA (197 [148] vs 185 [190]). Významný rozdíl však byl ve změně suché hmotnosti a QVA (0 [0,1] vs 12,6 [5,2] %, $p < 0,001$, resp. 13 [41] vs 1,4 [47] %, $p = 0,04$).

Graf 4.5.3: Histogram změn QVA v kontrolní skupině.



Tabulka 4.5.4: Výsledky kontrolní skupiny.

	Začátek sledovaného období	Konec sledovaného období	p
Suchá hmotnost (kg)	71,3 (21,5)	72 (22,0)	ns
QVA (ml/min)	685 (311)	622 (412)	ns

Diskuse

V této analýze jsme se pokusili potvrdit hypotézu, že QVA je ovlivňován celkovým zdravotním stavem pacienta, jeho „kondicí“. Jako prediktor jsme zvolili rychlý pokles tělesné hmotnosti, který by měl zhoršení zdravotního stavu pacienta poměrně dobře odrážet, i když se jedná o jednoduché kritérium. Do souboru může být zahrnuta řada pacientů, u kterých se snížila suchá hmotnost z jiného důvodu, například při cíleném hubnutí. Další skupinu mohou tvořit pacienti s nadhodnocenou suchou hmotností, u kterých došlo k její korekci.

Námi zaznamenaný pokles sice není v průměru příliš výrazný, ale u části pacientů došlo k velmi výraznému poklesu QVA na hodnoty, které již ovlivňují adekvátnost dialýzy a ohrožují cévní přístup uzávěrem. Celkově malý průměrný pokles QVA mohou ovlivňovat i pacienti, u kterých došlo k poklesu hmotnosti z jiných důvodů než zhoršení stavu.

I u kontrolní skupiny u části pacientů QVA výrazně poklesl, ale pokles byl zaznamenán méně často a snížení QVA nebylo extrémně vysoké. QVA i u stabilních AVF bez nutnosti intervenčních zákroků poměrně kolísá (dlouhodobý variační koeficient dosahuje 23 %) a QVA je ovlivněn řadou dalších faktorů. K poklesu QVA dochází rovněž rozvojem stenózy a není proto překvapující, že QVA klesá i u kontrolní skupiny. QVA v kontrolní skupině však klesalo méně často a méně výrazně, proto se zdá, že pokles tělesné hmotnosti je skutečně rizikovým faktorem poklesu QVA.

Jedním z mechanismů, který vede ke snížení QVA, je patrně pokles arteriálního tlaku.

V našem sledování sice nebyl tento rozdíl statisticky významný, ale byl zde poměrně jasný trend. Vzhledem k výrazné variabilitě krevního tlaku by k prokázání statisticky významného poklesu byl potřebný větší soubor.

Albumin ani hemoglobin poměrně nekorelují s poklesem QVA. Pro jejich srovnání s QVA jsme vzali jako určující hodnotu v době měření. Aby však změna QVA korelovala se změnou albuminu či hemoglobinu, muselo by k změnám jejich hodnot docházet ve stejné časové souvislosti se zhoršením zdravotního stavu pacienta. Jinými slovy, pokud ke zhoršení jedné a druhé veličiny dojde s jiným časovým zpožděním, vztažení k době měření QVA povede k falešně negativnímu výsledku. Kromě toho ani jedna z laboratorních veličin rovněž není příliš senzitivní a na řadu změn celkového stavu nereaguje, či reaguje až v jejich pozdních stadiích.

Ke snížení tělesné hmotnosti vede velmi různorodá skupina možných příčin. V některých případech není jistá kauzální souvislost mezi hubnutím a uvedenou diagnózou. V těchto

případech jsou uvedeny nejpravděpodobnější důvody. V řadě případů se důvod hubnutí nepodařilo zjistit. Většinou se jednalo o hubnutí, jehož příčinu se nepodařilo diagnostikovat, nebo o záměrné snížení tělesné hmotnosti.

Závěr

Zhoršení celkového stavu může být provázeno klinicky významným poklesem QVA, a je proto třeba věnovat jeho sledování zvýšenou pozornost.

4.6 Dlouhodobá fyziologická variabilita průtoku cévním přístupem pro hemodialýzu

V případě, že používáme k dlouhodobému sledování kvality cévních přístupů měření QVA, je třeba rozlišit, zda měřený pokles QVA je způsoben vznikající stenózou nebo pouze fyziologickým kolísáním QVA.

Proto jsme si dali za cíl stanovit dlouhodobou fyziologickou variabilitu QVA.

Metody

Na našem pracovišti se provádí od roku 1999 dlouhodobý program sledování kvality cévního přístupu měřením krevního průtoku. K měření QVA byla použita termodiluce (monitor BTM, Fresenius Medical Care, Německo).

QVA je měřeno v 1–3měsíčních intervalech v závislosti na absolutní hodnotě QVA a trendu poklesu QVA. Minimální počet měření u pacienta je 4x za rok.

Každé měření QVA během jedné hemodialýzy (HD) se skládalo ze 4 měření QVA. První 2 měření byla provedena v první hodině a alespoň 15 minut po zahájení HD. Další 2 měření v poslední hodině HD. Protože QVA na konci HD může být ovlivněn ultrafiltrací, byl pro výpočet variability použit průměr hodnot měřených na začátku HD.

Do studie byli zahrnuti pacienti, kteří byli dialyzováni po dobu alespoň 2 let a za sledované období měli jen jednu AVF bez radiointervenčního či chirurgického zákroku.

Tato kritéria splnilo 34 pacientů, průměrného věku 63,1 let. Medián délky sledování QVA byl 41 měsíců (rozmezí 24–62 měsíců). Medián počtu měření QVA u jednoho pacienta byl 14 (rozmezí 8–30). Celkem bylo provedeno 421 měření QVA. Průměrná doba mezi měřeními QVA byla $2,7 \pm 0,6$ měsíce. Základní charakteristika souboru je shrnuta v tabulce 4.6.1.

Tabulka 4.6.1: Charakteristika souboru.

Počet pacientů	34
Věk (roky)	63,1 ± 15,6
Muži (%)	58,8
Délka hemodialyzačního léčení (medián, měsíce)	56
(rozmezí, měsíce)	24–216
Nativní AVF (%)	100
Radiocefalické AVF (%)	79,4
Stáří AVF	61,9 ± 29,8
Diabetes mellitus (%)	23,5
ICHS (%)	29,4
Hypertenze (%)	47,1
Antiagregační terapie (%)	58,8
Antikoagulační terapie mimo antikoagulaci během HD (%)	14,7
Délka sledování QVA (medián, měsíce)	41
(rozmezí, měsíce)	24–62
Počet měření QVA u jednoho pacienta (medián)	15
(rozmezí, měsíce)	8–30
Doba mezi měřeními QVA (měsíce)	2,7 ± 0,6

Z jednotlivých měření QVA u každého pacienta byl spočítán variační koeficient, který byl definován jako směrodatná odchylka dělená průměrem. Z jednotlivých variačních koeficientů byl následně vypočítán průměrný variační koeficient QVA. Variační koeficient měření pomocí BTM je 6 % (Lopot, J Vasc Access 2004). Následně byl vypočítán čistý variační koeficient QVA (tedy bez variačního koeficientu metody měření) dle vzorce:

$$CV_{avf} = \sqrt{CV^2 - CV_{btm}^2} \quad (4.6.1)$$

CV_{avf} – čistý variační koeficient QVA (bez metody měření)

CV_{btm} – variační koeficient metody BTM

CV – celkový variační koeficient

Výsledky

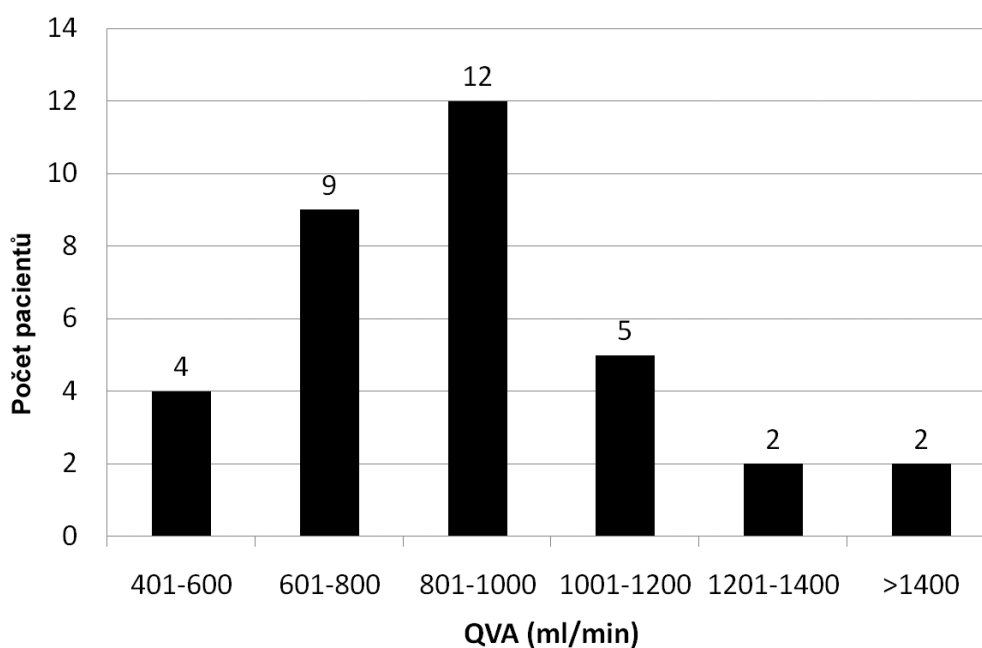
Výsledky jsou shrnuty v tabulce 4.6.2. Průměrný QVA byl 904 ± 334 ml/min. Graf 4.6.1 ukazuje rozložení QVA. Průměrný variační koeficient QVA byl $23,3 \pm 11,2$ %.

Graf 4.6.2 ukazuje rozložení hodnot se zastoupením 29 z 34 (tedy 85,3 %) pacientů v rozmezí ± 1 směrodatná odchylka ($23,3 \pm 11,2$ %, tedy rozmezí 12,1–34,5 %). Z tohoto grafu rovněž vyplývá, že 28 pacientů (tj. 82,4 %) mělo variační koeficient v rozmezí 11–30 %. Vypočítaný „čistý“ variační koeficient QVA (CVavf, tedy po odpočítání variačního koeficientu metody měření) byl $22,7 \pm 11,3$ %. Jeho distribuci ukazuje graf 4.6.3. V tomto grafu je zajímavé, že 5 pacientů (téměř 15 % souboru) mělo CVavf větší než 31 %.

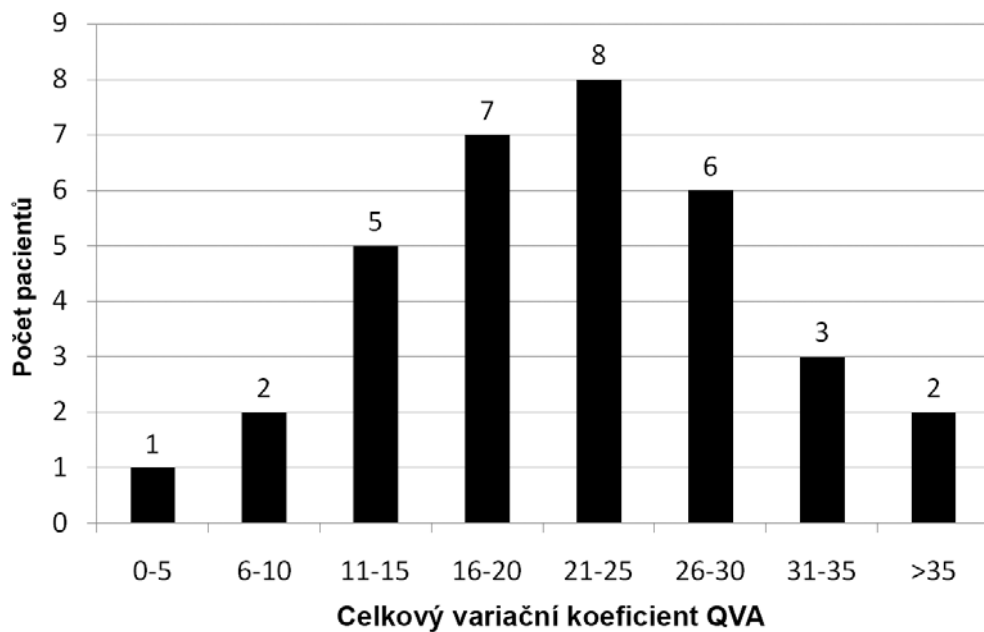
Tabulka 4.6.2: Velikost průměrného průtoku cévním přístupem a dlouhodobé variační koeficienty.

QVA (ml/min)	904 ± 334
Variační koeficient (CV, %)	$23,3 \pm 11,2$
Čistý variační koeficient (CVavf, %)	$22,7 \pm 11,3$ %

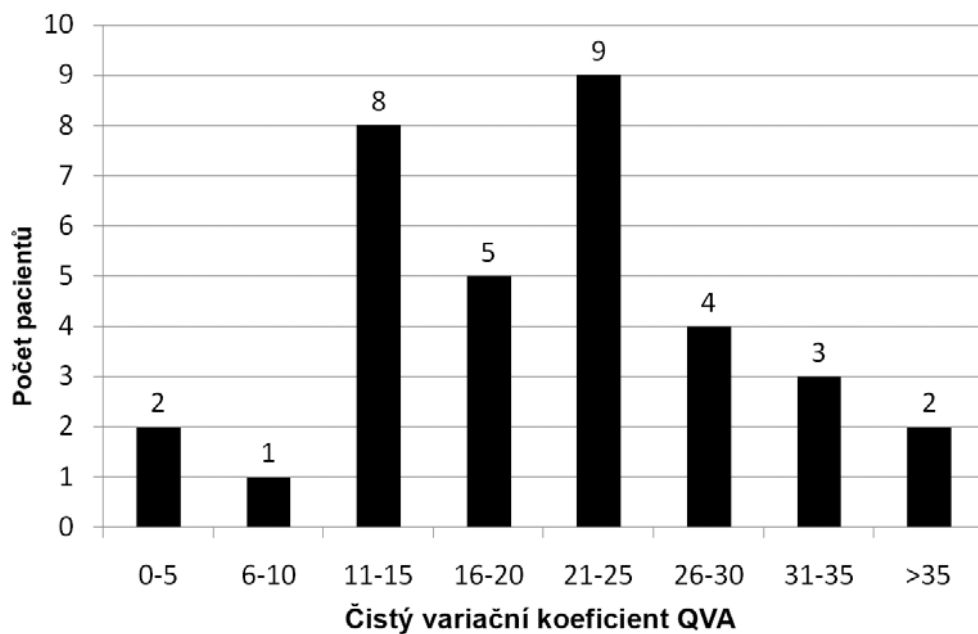
Graf 4.6.1: Histogram velikosti průtoku cévním přístupem.



Graf 4.6.2: Histogram velikosti celkového variačního koeficientu QVA.



Graf 4.6.3: Histogram velikosti „čistého“ variačního koeficientu QVA, tedy bez vlivu metody měření.



Diskuse

Stenóza cévního přístupu většinou předchází trombóze a uzávěru AVF. Časně rozpoznání stenózy umožňuje časně odeslání pacienta k angiografii s perkutání transluminální angioplastikou (PTA) a zachování AVF. Prvním příznakem stenózy AVF je pokles QVA. Venózní tlaky mohou být přínosné u AVG, ale u nativních AVF nejsou dostatečně senzitivním ukazatelem. Proto mnoho dialyzačních center zavedlo do rutinního programu sledování QVA jako základní metody při rozhodování o odeslání pacienta k angiografii. Výsledky naší práce ukazují, že v tomto algoritmu by měla být zahrnuta také fyziologická variabilita QVA.

Znalost tohoto parametru je základním předpokladem efektivního odesílání pacientů k intervencím. Evropská doporučení (EBPG, Nephrol Dial Transplant 2007) považují za signifikantní pokles QVA o více než 20 %. Toto doporučení je však založeno pouze na práci, která se věnuje riziku trobozy u AVG (May, Kidney Int 1997).

Americká doporučení (NKF-K/DOQI, Am J Kidney Dis 2006) neuvádějí žádnou hodnotu poklesu QVA u AVF. Pro AVG považují za významný pokles o více než 25 % během 4 měsíců.

Fyziologickou variabilitu QVA studovalo doposud pouze málo autorů. Huisman (Nephrol Dial Transplant 2005) studoval krátkodobou variabilitu QVA u dvou po sobě následujících dialýz na souboru 24 pacientů (21 z nich mělo nativní AVF, 3 AVG). QVA měřil ultrazvukovou dilucí, přístrojem HD01 (Transonic Systems, Inc, USA). Variační koeficient byl 14,2 %. Ram (Semin Dial 2005) sledoval krátkodobou variabilitu QVA na souboru 25 pacientů (18 s AVG a 7 s AVF) během 3 po sobě jdoucích HD. QVA byl měřen metodou glucose pump test. Variační koeficient byl 17,8 %.

Obě práce se věnují pouze krátkodobé variabilitě QVA u 2–3 po sobě jdoucích HD. Pokud je nám známo, dlouhodobou fyziologickou variabilitou QVA se doposud žádná práce nezabývala.

Některé práce kritizují programy sledování QVA jako neúčinné, protože nevedou ke zlepšení přežívání AVF (Paulson, Blood Purif 2005; Shahin, Kidney Int 2005). Tyto práce dokonce toto sledování uvádějí jako kontraproduktivní a argumentují možným rizikem nárůstu incidence restenóz s poškozením endotelu cévního přístupu při násilné dilataci při PTA. Při současné situaci, kdy doporučení jsou nedostatečně dokladovaná, je pravděpodobné, že část angiografií je skutečně prováděna zbytečně, pokud je pokles QVA v rámci fyziologické variability mylně považován za příznak stenózy. Opatrnější indikace

fistulografie a PTA u nativních píštělí by proto mohla výrazným způsobem změnit předpoklady, na kterých je kritika pravidelného měření QVA založena. Jinými slovy – vadný není systém monitorování cévních přístupů, ale nastavení mezních hodnot indikací k intervenčním zákrokům.

Závěr

QVA fyziologicky dlouhodobě kolísá. Průměrná dlouhodobá variabilita QVA dosahuje 23,3 %. U více než 80 % pacientů QVA kolísá mezi 11–30 %. Vzhledem k relativně dlouhým časovým odstupům měření QVA na našem pracovišti nelze z našich dat činit žádné závěry týkající se velikosti krátkodobé variability QVA. Práce, které krátkodobou variabilitu (rozdíly v QVA při dialýzách během jediného týdne) analyzovaly (Huisman, Ram), uvádějí i relativně vysoký mezidialyzační koeficient variability 14%, resp. 17,8%. To spolu s našimi nálezy umožňuje vyslovit závěr, že pokud dojde mezi měřeními k poklesu QVA do 20–25 %, nemusí se jednat o pokles způsobený stenózou, a pokud QVA neklesá pod mez nutnou k adekvátní HD (350–400 ml/min), je vhodné zopakovat měření ve zkráceném intervalu (1 měsíce nebo i kratším). Teprve pokud se trend poklesu potvrdí, nemocného indikovat k provedení fistulografie. Pokles QVA u AVF je na rozdíl od AVG pozvolnější a nevyžaduje okamžité provedení fistulografie. Toto doporučení by mělo vést i ke snížení počtu zbytečně provedených fistulografií, a tedy i snížení nákladů na léčbu i k případnému poklesu negativních dopadů zbytečně častých PTA.

4.7 Nedostatečný průtok cévním přístupem jako příčina poddialyzovanosti – kazuistika

Dlouhodobé monitorování stavu cévního přístupu má dva hlavní cíle: poskytnout pacientovi adekvátní dialýzu a event. prodloužit životnost cévního přístupu. Důležitost sledování stavu cévního přístupu jako součásti monitorování dlouhodobé adekvátnosti dialýzy se snaží demonstrovat tato kazuistika.

Kazuistika

Tricetipětiletý pacient s chronickým selháním ledvin na podkladě polycystické choroby ledvin, v chronickém dialyzačním programu od 25 let. V 29 letech mu byl transplantován kadaverózní štěp ledviny, který byl funkční čtyři roky.

Po opětovném zařazení do PDL postupně narůstala koncentrace parathormonu (PTH) i fosforu v séru. Kalcium se pohybovalo spíše blíže horní hranici normy až v oblasti mírné hyperkalcémie. Po 18 měsících od znovuzahájení dialyzačního léčení se začaly objevovat extraoseální kalcifikace (lokalizované zejména v oblasti loktů a drobných kloubů obou rukou), které progredovaly.

Na provedeném scintigrafickém vyšetření příštítných tělísek (MIBI) byla nalezena dvě zvětšená tělíska. Pacient byl komplexně vyšetřen s cílem určit možné příčiny hyperfosfatémie, kalcifikací a hyperparathyreózy.

Pacient byl dialyzován 3x týdně 5 hodin cestou nativní arteriovenózní fistule na předloktí, s dialyzátorem o ploše 1,8 m². Průtok mimotělním okruhem byl 300 ml/min. Byl používán roztok s koncentrací Ca 1,75 mmol/l. Laboratorní parametry byly následující: PTH 53 pmol/l, Ca 2,55 mmol/l, P 3,7 mmol/l, alkalická fosfatáza (ALP) 2,66 ukat/l, urea 23,8 mmol/l, kreatinin 1127 umol/l, byl sklon k předdialyzačním hyperkalémiím.

Sonografie příštítných tělísek nepotvrdila významně zvětšené příštítné tělísko (maximální naměřená velikost 0,3 ml). Protože laboratorní hodnoty svědčily pro možnou poddialyzovanost, byl změřen průtok cévním přístupem termodilučním měřením modulem BTM (Fresenius). Celkový průtok fistulí byl 488 ml/min, ale recirkulace krve při normálním zapojení jehel byla 25 %, oproti pouhým 6 % při invertovaném zapojení. Tyto výsledky měření ukázaly na retrográdní tok v cévním přístupu a určily směr dalšího vyšetřovacího postupu. Sonografie cévního přístupu retrográdní tok potvrdila – bylo zjištěno aneuryzma za anastomózou, které přecházelo ve stenózu. Proto byla provedena

chirurgická revize zkratu s resekcí aneuryzmatu a fistulografie s angioplastikou. Při kontrolním měření se průtok krve v cévním zkratu zvýšil na 950 ml/min a recirkulace klesla na obvyklé hodnoty. Pacient byl propuštěn domů a při kontrole za dva měsíce klesla koncentrace fosforu na relativně přijatelnou hodnotu 2,3 mmol/l, koncentrace PTH v séru výrazně klesla na 16 pmol/l, Ca 2,3 mmol/l, ALP 1,9 ukat/l. Extraoseální kalcifikace ustupovaly.

Závěr

Tato kazuisika ukazuje na důležitost monitorování QVA nejen z důvodu možného prodloužení životnosti cévního přístupu, ale také jako prevence neadekvátní dialýzy. Prezentovaný pacient byl léčen na středisku, kde monitorace QVA nepatřila k rutinní péči a byl po dobu několika měsíců neúspěšně léčen pro progredující sekundární hyperparathyreózu, jejíž skutečná příčina (hyperfosfatémie při poddialyzovanosti) nebyla správně rozpoznána. Vysoká koncentrace fosforu je jednou z příčin zvýšené aktivity příštítných tělísek a vyřešení hyperfosfatémie vedlo k výraznému poklesu PTH. Tento případ však zároveň ukazuje, že samotná hodnota průtoku nemusí být pro zhodnocení kvality cévního přístupu dostatečná a že změřené hodnoty je třeba hodnotit v širších souvislostech. Zjištěná hodnota průtoku necelých 500 ml/min měla postačovat pro adekvátní dialýzu, nicméně závažným nálezem byla velmi vysoká recirkulace při normálním zapojení (25 %), která jasně ukázala na to, že dialýza nemůže být se stávajícím cévním přístupem adekvátní. V naší praxi ukázalo jako velmi užitečné měřit nejen QVA, ale i recirkulaci při normálním zapojení jehel.

4.8 Arteriovenózní fistule, srdeční výdej a výkon levé komory u hemodialyzovaných pacientů

Cílem analýzy bylo ověřit vztah mezi QVA a srdečním výdejem a na principu jednoduchého fyzikálního modelu propočítat na reálných datech, jakým způsobem arteriovenózní fistule ovlivňuje výkon levé komory (LLV), zvláště u pacientů s vysokým průtokem AVF.

Metody a soubor:

Výpočet výkonu levé komory byl nejprve proveden u skupiny 15 chronicky hemodialyzovaných pacientů s vysokým QVA, který byl definován jako QVA > 1300 ml/min (skupina 1). Následně byl kvůli získání více dat a širšímu posouzení vlivu velikosti QVA na výkonové poměry levé komory výpočet rozšířen o jinou neselektovanou skupinu 40 chronicky hemodialyzovaných pacientů s QVA v rozmezí 200–1400 ml/min (skupina 2). Základní charakteristika obou skupin je shrnuta v tabulce 4.8.1.

Tabulka 4.8.1: Charakteristika souboru pacientů obou skupin.

	Skupina 1	Skupina 2
Počet pacientů (N)	15	40
Věk (roky)	44,9 ± 13,4	68,0 ± 12,4
Muži (%)	66,7	45
Tělesný povrch (m ²)	1,94 ± 0,3	1,38 ± 0,2
Délka hemodialyzačního léčení (medián, měsíce)	60	25
Nativní AVF (%)	100	90
Cévní přístupy na předloktí (%)	42,9	87,5
Přežití cévních přístupů (medián, měsíce)	38,5	27
Diabetes mellitus (%)	7,1	35
Ischemická choroba srdeční (%)	14,3	40
Srdeční selhání (%)	0	2,5
Hypertenze (%)	53,3	57,5
Počet užívaných antihypertenziv (N)	0,9	1,25

Pro měření průtoku AVF (QVA), srdečního výdeje (CO) a periferní rezistence (R) bylo použito ultrazvukové diluce (HD01, Transonic Systems, Inc., USA).

Výkon levé komory (LLV) byl vypočítán jako součin kvadrátu průtoku (tím je zde minutový srdeční výdej) a hydraulického odporu (celková periferní rezistence), přes kterou je činností levé komory tento průtok protlačován, tj.

$$LLV = R \cdot CO^2 \quad (4.8.1)$$

Rezistence AVF (R_{AVF}) a systémová periferní rezistence (R_S) představují dva paralelně zapojené členy (obr. 3.6.2.1). Výslednou celkovou resistenci lze proto vyjádřit

$$R = R_S \cdot R_{AVF} / (R_S + R_{AVF}) \quad (4.8.2)$$

Za předpokladu, že hnací silou CO a QVA je střední arteriální tlak (MAP), můžeme R, R_{AVF} a R_S vyjádřit takto:

$$R = MAP / CO \quad (4.8.3)$$

$$R_{AVF} = MAP / QVA \quad (4.8.4)$$

$$R_S = MAP / (CO - QVA) \quad (4.8.5)$$

Z hodnot CO, QVA, R a MAP můžeme kombinací rovnic 1–5 odvodit, jaká část celkového výkonu levé komory (LLV) je spotřebována AVF (LLV_{AVF}) a jaká zbývajícím cévním systémem (LLV_S),

$$LLV_{AVF} = R_{AVF} \cdot QVA^2 \quad (4.8.6)$$

$$LLV_S = R_S (CO - QVA)^2 \quad (4.8.7)$$

Výsledky:

Výsledky obou skupin jsou shrnuty v tabulce 4.8.3. Ve skupině 2 byl jen jeden pacient s průtokem větším než 1300 ml/min. Porovnání skupin 1 a 2 ukazuje statisticky významné rozdíly mezi LLV , LLV_{AVF} a LLV_S . Po korekci těchto veličin na tělesný povrch (BSA) je statisticky významný rozdíl jen u LLV_{AVF}/BSA .

Korelace byly provedeny na datech z obou skupin dohromady. QVA statisticky významně koreluje s CO ($r = 0,63$, $p < 0,001$, graf 4.8.1) a hraničně významně s CI ($r = 0,26$, $p = 0,051$, graf 4.8.2). Mezi QVA a poměrem QVA/CO je silná nelineární závislost ($r = 0,79$, $p < 0,001$, graf 4.8.3).

QVA negativně koreluje s rezistencí cévního přístupu ($r = -0,83$, $p < 0,001$, graf 4.8.4), kde je patrná silná logaritmická závislost. Statisticky významná korelace je i mezi QVA a celkovou rezistencí ($r = -0,44$, $p < 0,001$, graf 4.8.5), ale překvapivě je zde i určitý trend mezi QVA a rezistencí systému ($r = -0,26$, $p = 0,06$, graf 4.8.6).

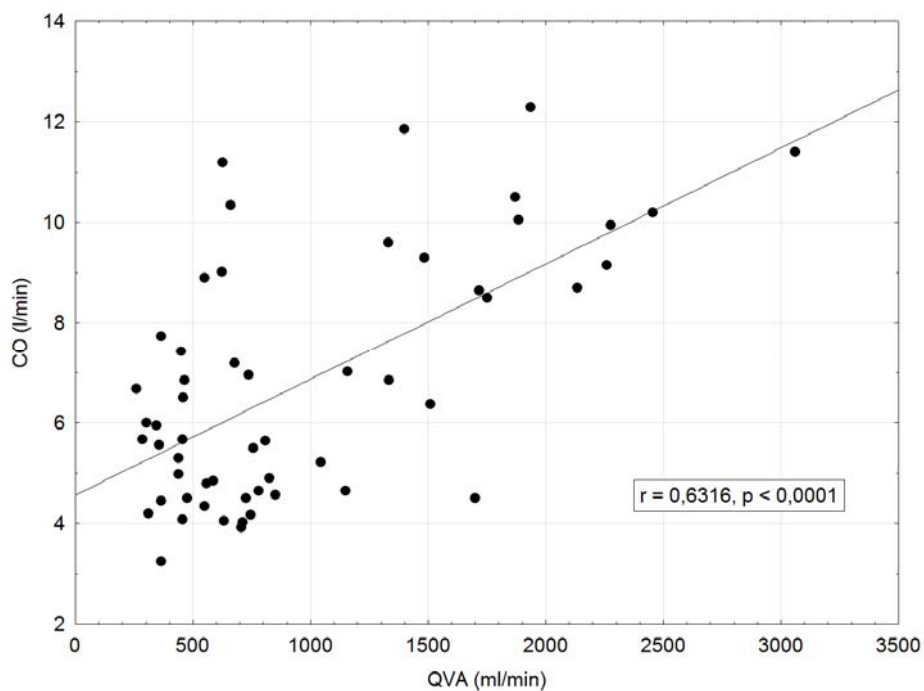
Mezi QVA a absolutní hodnotou LLV_{AVF} je silná zřejmě lineární závislost ($r = 0,93$, $p < 0,001$, graf 4.8.7), silná korelace je patrná především u QVA do přibližně 1000 ml/min, v oblasti vysokých průtoků je patrný větší rozptyl hodnot.

Závislost mezi QVA a LLV_{AVF} (počítaná jako procentuální část celkového LLV) z výsledků obou skupin dohromady je statisticky významná a nelineární ($r = 0,79$, $p < 0,001$, graf 4.8.8). U stejného souboru byla statisticky významná korelace i mezi QVA a LLV ($r = 0,56$, $p < 0,001$, graf 4.8.9). Rovněž LLV_S roste s rostoucím QVA (graf 4.8.10).

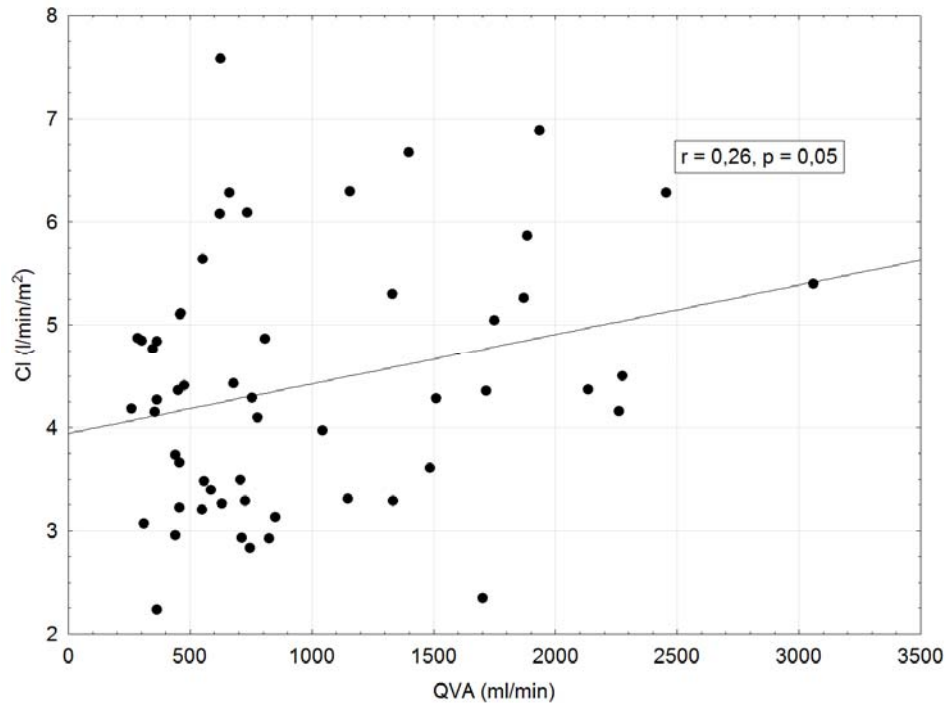
Tabulka 4.8.2: Výsledky měření a vypočítané parametry u skupiny 1 a 2.

	Skupina 1	Skupina 2	p
QVA (ml/min)	1913 ± 447	610 ± 252	< 0,001
CO (l/min)	9,0 ± 2,0	5,93 ± 2,1	< 0,001
CI (l/min/m ²)	4,7 ± 1,2	4,3 ± 1,3	0,23
QVA/CO (%)	21,8±5,6	11,1±5,1	<0,001
R (mmHg·min/l)	12,3 ± 4,2	17,0 ± 5,0	0,003
R _{AVF} (mmHg·min/l)	59,0 ±20,1	175,4 ± 68,8	< 0,001
R _S (mmHg·min/l)	16,0 ± 6,6	19,3 ± 6,1	0,1
LLV (W)	2,10 ± 0,68	1,2 ± 0,5	< 0,001
LLV/BSA (W/m ²)	1,09 ± 0,36	0,87± 0,32	0,29
LLV _{AVF} (W)	0,43 ± 0,11	0,12 ± 0,05	< 0,001
LLV _{AVF} /BSA (W/m ²)	0,23 ± 0,05	0,09 ± 0,04	< 0,001
LLV _S (W)	1,67 ± 0,61	1,08 ± 0,49	< 0,001
LLV _S /BSA (W/m ²)	0,87 ± 0,33	0,78 ± 0,31	0,36
LLV _{AVF} jako procento LLV (%)	21,8 ± 5,8	11,1 ± 4,7	< 0,001

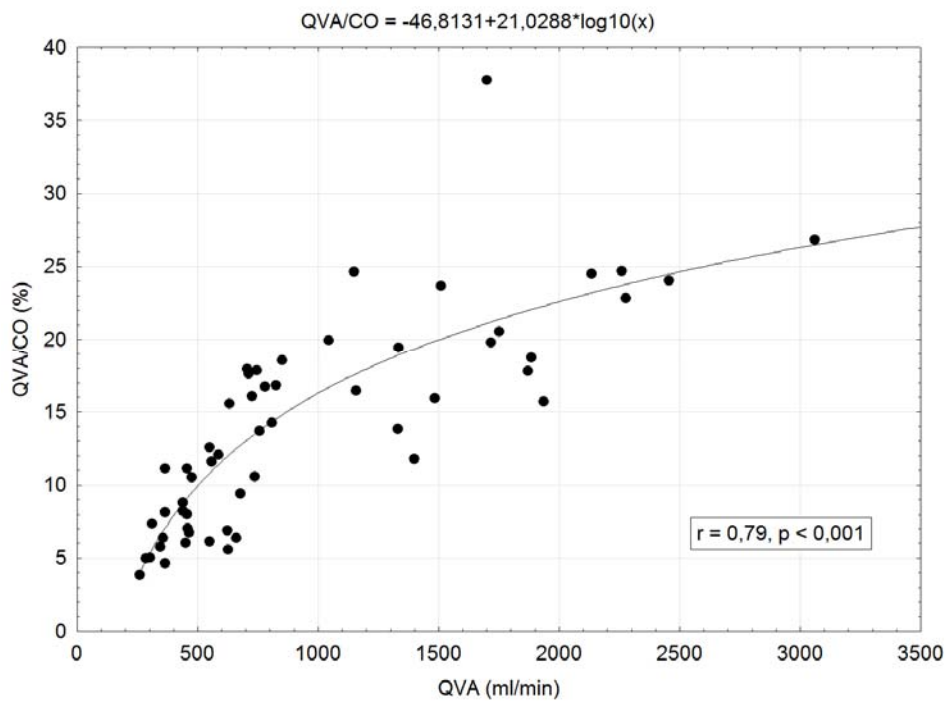
Graf 4.8.1: Závislost QVA na srdečním výdeji je silná. Je zde patrný poměrně velký rozptyl hodnot.



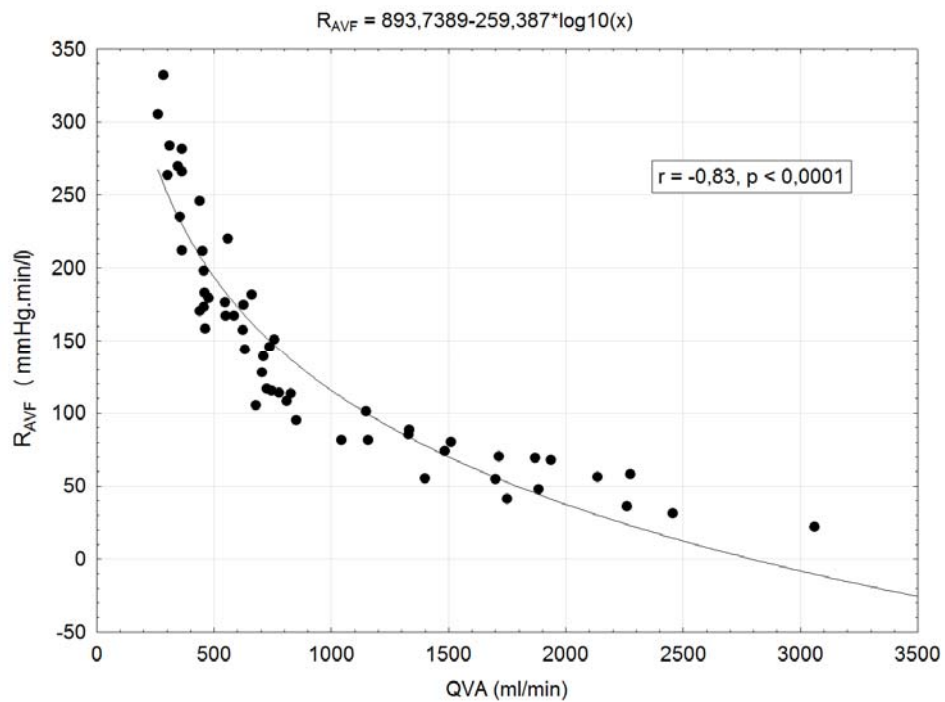
Graf 4.8.2: Závislost QVA na srdečním indexu je méně výrazná oproti předchozí závislosti, kde se více uplatňuje vliv mladších nemocných s vysokým QVA a BSA.



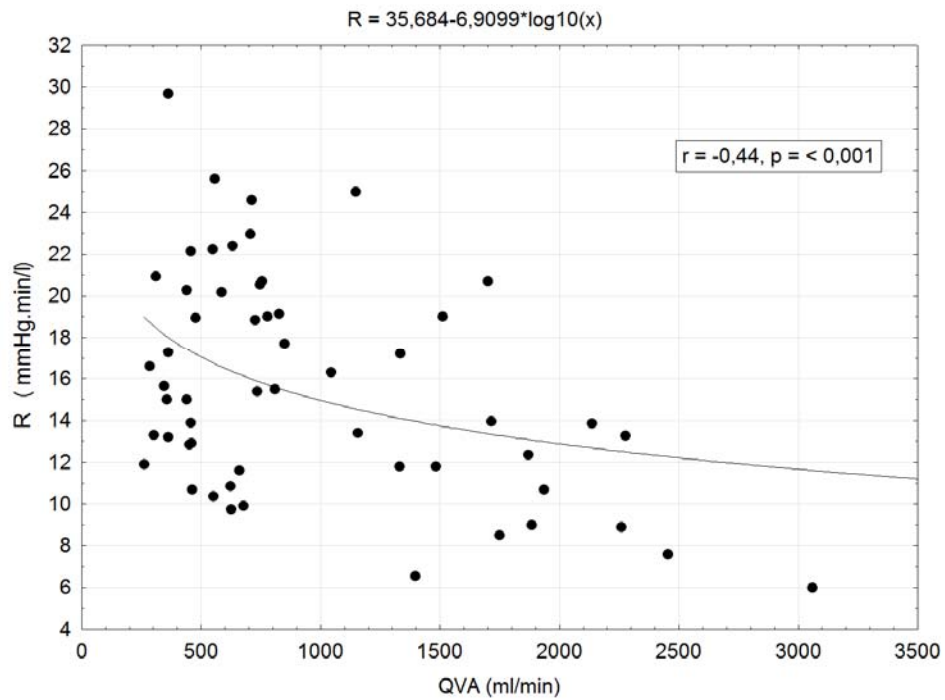
Graf 4.8.3: Závislost QVA na poměru QVA/CO je silná a nelineární. S výjimkou jedné hodnoty, žádný pacient nepřesáhl udávaný rizikový poměr QVA/CO 30 %.



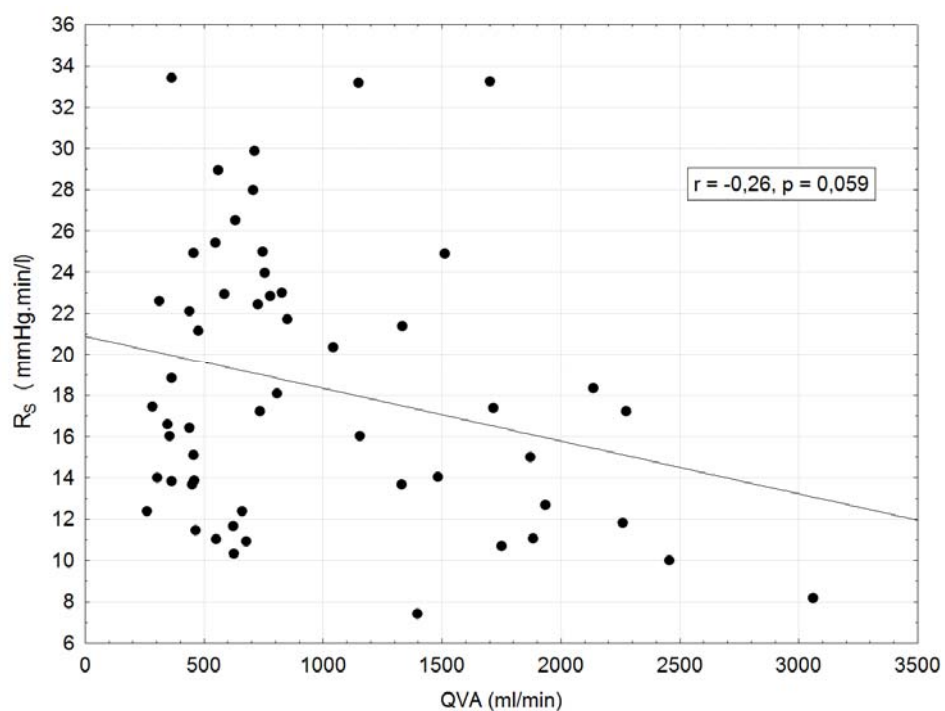
Graf 4.8.4: Závislost QVA na rezistenci cévního přístupu je silná a nelineární.



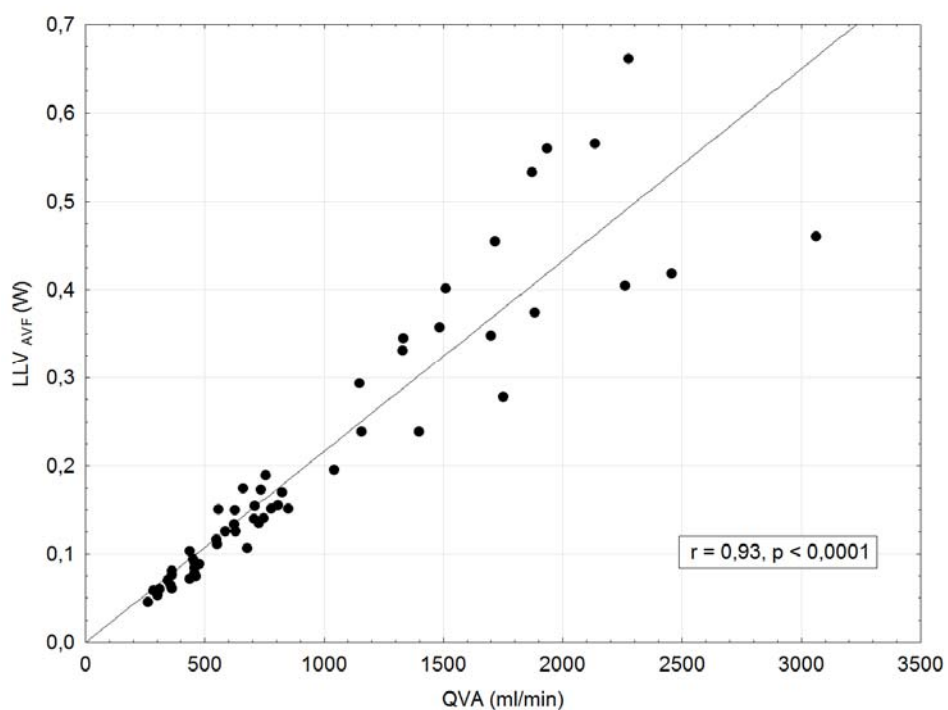
Graf 4.8.5: Závislost QVA na celkové rezistenci. Je zde rovněž naznačený určitý nelineární trend.



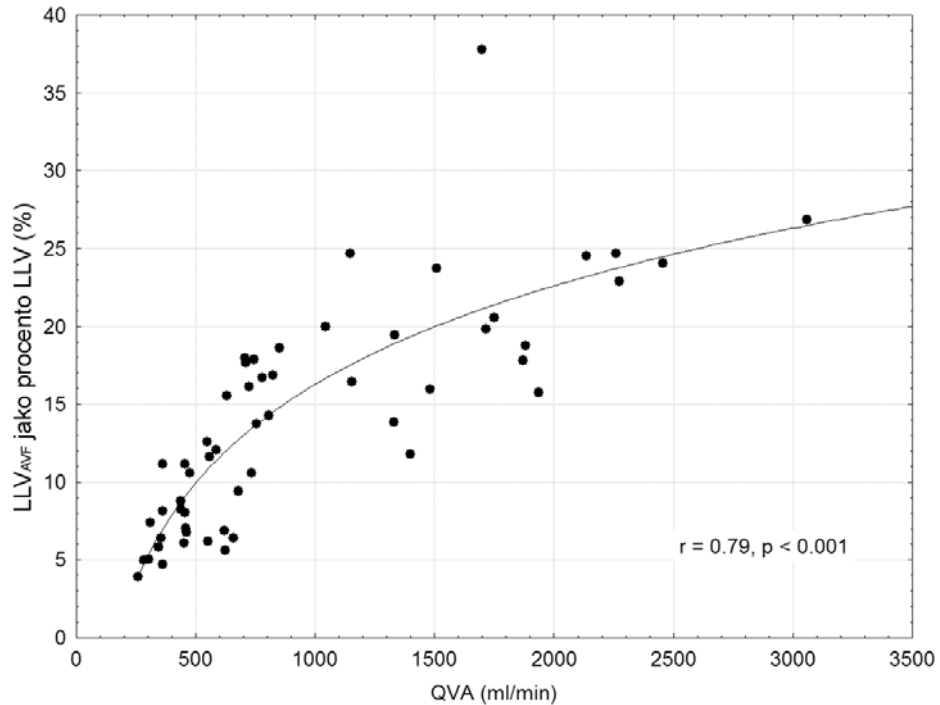
Graf 4.8.6: Závislost QVA na systémové rezistenci (tedy rezistenci bez cévního přístupu). I zde je překvapivě závislost na QVA.



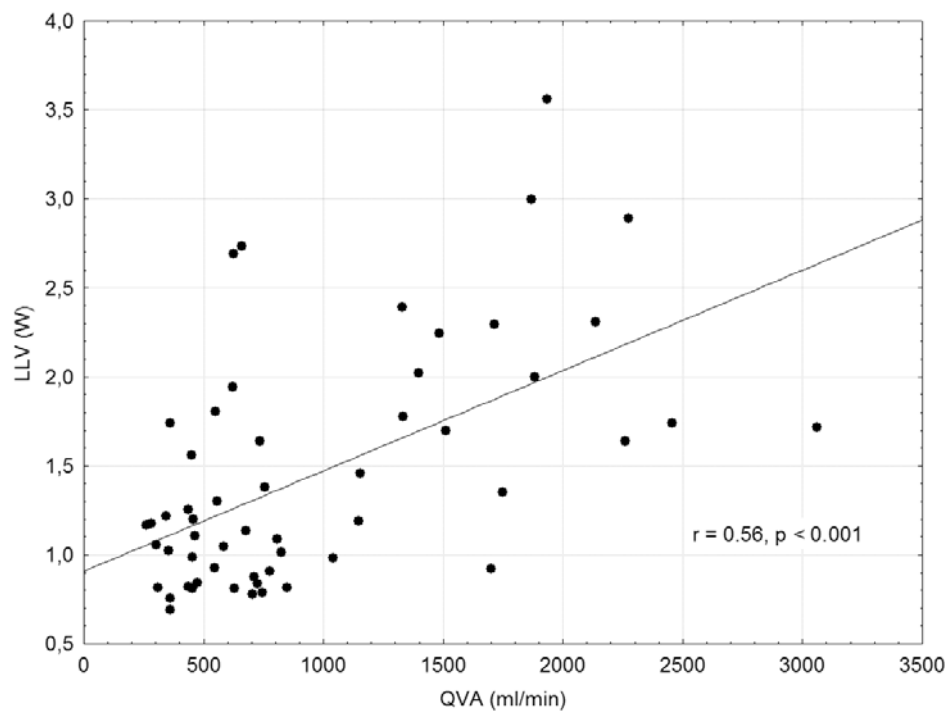
Graf 4.8.7: Závislost absolutní hodnoty LLV_{AVF} na QVA je velmi silná, zvláště u QVA do 1000 ml/min.



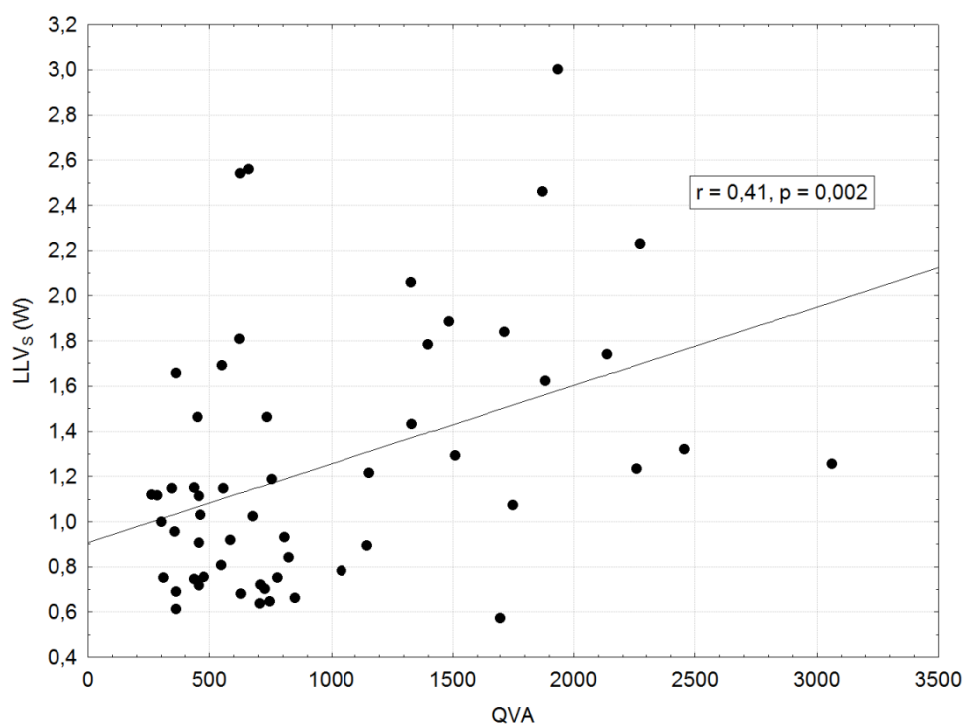
Graf 4.8.8: Závislost LLV_{AVF} vyjádřeného jako procento celkového LLV na QVA je opět nelineární a odpovídá tvarem křivky grafům 4.8.3 a 4.8.4.



Graf 4.8.9: Závislost celkového LLV na QVA je poměrně silná. U vyšších QVA je patrný poměrně velký rozptyl hodnot.



Graf 4.8.10: Závislost celkového LLV_S na QVA, kdy analogicky ke grafu 4.8.6 je významná závislost.



Diskuse

Dle našeho pozorování nemůžeme potvrdit nelineární závislost, křivku se dvěma zlomy, mezi QVA a CO, jak ji popsali Basile (Nephrol Dial Transplant 2008). Naše hodnoty vykazují oproti jeho práci výrazně vyšší rozptyl a není možno se k tomuto vyjádřit.

Existuje však nelineární závislost mezi QVA a poměrem QVA/CO. Mezi hodnotami QVA 300–1000 ml/min výrazně narůstá poměr QVA/CO: při průtoku 300 ml se QVA podílí na srdečním výdeji asi 5 %, při 1000 ml je to již 15–20 %. Při vysokých průtocích dochází k oplošťování křivky a QVA tvoří maximálně 25 % srdečního výdeje. V literatuře byly popsány případy srdečního selhání s vysokým srdečním výdejem, kdy byl tento poměr většinou nad 30 % (Engelberts, Am J Nephrol 1995; Kajiwara, Surgery Today 1994; Dikow, Semin Dial 2002; Young, Am Surg 1998; Pandeya ASAIO 1999; MacRae, Am J Kid Dis 2004). Naši pacienti s vysokým QVA však byli stabilní, bez známek srdečního selhání. K nárůstu poměru QVA/CO tedy zřejmě dochází až v případě rozvíjejícího se srdečního selhání, kdy již srdce není schopno adekvátně zásobovat krví cévní přístup i systém. Systémový oběh má dobré možnosti regulace průtoku vazokonstrikcí, zatímco u

cévního přístupu je tato regulace mnohem omezenější. Proto pravděpodobně při srdečním selhání s vysokým srdečním výdejem zůstává průtok cévním přístupem relativně konstantní a regulace vazokonstrikcí se uplatňuje na úrovni systému. Následkem toho je stoupající poměr QVA/CO a zhoršená perfuze orgánů.

Rezistence cévního přístupu klesá v závislosti na QVA nelineárně. V oblasti vysokých QVA je její pokles pozvolnější. Tento mechanismus je vlastně protektivní vůči srdci, protože lineární pokles rezistence by vedl k nepřiměřenému zvyšování CO s následujícím srdečním selháním. Tímto mechanismem se upravuje rovnováha mezi srdečním výdejem a rezistencí, aby byl dostatečný průtok v cévním přístupu a zároveň nedošlo k selhání srdce. V současné dostupné literatuře existuje pouze jedna práce, která se zabývá výkonem srdce u hemodialyzovaných (Casagrande, ASAIO J 2009). Tato práce počítá srdeční výkon za použití počítačového modelu cévního systému. Naše výsledky odpovídají hodnotám naměřeným v této práci i v práci Felicioho (J Sports Med Physical Fitness 1999) provedené na skupině sedmi zdravých mužů – veslařů.

Naše výsledky nasvědčují tomu, že v oblasti obvyklých QVA (400–800 ml/min) AVF nepředstavuje zásadní zvýšení výkonu levé komory a představuje asi 7–18 % celkového LLV. V tomto rozmezí QVA by AVF neměla představovat výrazně vyšší zátěž pro myokard. S narůstajícím QVA vzrůstá LLV i LLV_{AVF} . LLV_{AVF} přitom roste jak vyjádřený absolutním číslem, tak jako procento z celkového LLV: Z toho vyplývá, že nárůst LLV_{AVF} je disproporčně vyšší oproti nárůstu LLV.

LLV vztahený na tělesný povrch (LLV/BSA) je o zhruba jednu čtvrtinu vyšší u pacientů s vysokým QVA oproti nemocným s obvyklými QVA. Absolutní hodnota LLV_{AVF}/BSA je ve skupině s vysokým QVA téměř třikrát vyšší než u obvyklých průtoků.

Pacienti s průtokem cévním přístupem větším než 2000 ml/min mají jedenapůlkrát vyšší LLV ve srovnání s těmi, kteří mají normální QVA. V tomto případě by AVF mohla představovat pro myokard signifikantně vyšší zatížení. Je však otázkou, zda toto zvýšení je natolik klinicky významné, aby vedlo k rozvoji příznaků srdečního selhání a mělo vliv na prognózu nemocných. Tato práce nepřináší dostatek důkazů, zda tomu tak je či nikoliv. V naší studii bylo jen velice málo pacientů se srdečním selháním a statistická analýza vztahu QVA k srdečnímu selhání není možná. Basile et al. (Basile, Nephrol Dial Transplan 2008) ve své práci na větším počtu nemocných ukázali, že vyšší QVA (zvláště nad 2000 ml/min) je spojeno s vyšší frekvencí srdečního selhání s vysokým srdečním výdejem. Naše

hypotéza je, že takto zvýšený LLV může představovat zátěž u pacientů s kardiálními komorbiditami.

Data v naší práci byla měřena za klidových podmínek. Není jasné, k jakým hemodynamickým změnám dochází při fyzické zátěži, která sama o sobě vede k vyššímu CO. Jsou dvě možnosti: poměr LLV_{AVF}/LLV zůstává nezměněn a LLV_{AVF} se zvyšuje se zvyšujícím se LLV, nebo je tento vzestup disproportční a se zvyšující se zátěží klesá relativní podíl LLV_{AVF} na LLV. Pokud by byla pravdivá druhá alternativa, byl by vliv AVF v reálném životě menší, než jaký jsme ukázali v naší studii.

Závěr

Tato analýza přináší nový způsob zhodnocení ovlivnění myokardu cévním přístupem pomocí výpočtu výkonu levé komory. Procento z výkonu levé komory, které je spotřebováno cévním přístupem roste nelineárně – logaritmičticky. V oblasti obvyklých QVA (400–800 ml/min) spotřebovává cévní přístup asi 7–18 % z celkového výkonu levé komory a neměl by představovat výrazně vyšší zátěž myokardu.

4.9 Vztah průtoku cévním přístupem k ejekční frakci, dilataci a hypertrofii levé komory

Kardiovaskulární (KV) choroby jsou nejčastější příčinou mortality i morbidity u pacientů léčených chronickou hemodialýzou. Kardiovaskulární riziko je u těchto pacientů 10–20krát vyšší než v běžné populaci (Foley, Am J Kid Dis 1998). Kardiovaskulární rizikové faktory bývají u dialyzovaných pacientů děleny na „tradiční“, popsané Framinghamskou studií (hypertenze, kouření, diabetes, hyperlipidémie, hypertrofie levé komory a mužské pohlaví), a „netradiční“. Netradičními rizikovými faktory jsou míněny rizikové faktory specifické pro pacienty se selháním ledvin jako anémie, poruchy kalcio-fosfátového metabolismu, hypervolémie, zvýšené riziko oxidativního stresu (Sarnak, Am J Kid Kid 2003). Jedním z netradičních rizikových faktorů by mohla být také arteriovenózní fistule (AVF), která je některými autory za rizikový faktor považována (Meeus, Kidney Int 2000; Parfrey, Nephrol Dial Transplant 1996). Tato problematika však není zdaleka tak dobře prostudovaná jako jiné příčiny vyššího KV rizika. Některé práce uvádějí zvětšení masy levé komory a větší výskyt hypertrofie levé komory jako následek založení AVF (Ori, Am J Kidney Dis 2002), či naopak jeho zmenšení po uzavření AVF (van Duijnhoven, Nephrol Dial Transplant 2001; Unger, Am J Transplant 2004; De Lima, Cardiology 1999). Cílem naší práce bylo zjistit, jaké jsou kardiovaskulární důsledky vysokého průtoku AVF u chronicky hemodialyzovaných pacientů vzhledem k echokardiografickým nálezům.

Metody

Jedná se o studii případů a kontrol (case-control), do které bylo zařazeno 14 pacientů s vysokým průtokem AVF (QVA > 1300 ml/min) a 14 kontrol s QVA 400–900 ml/min. Jsou zařazeni pacienti ze dvou hemodialyzačních středisek: Interního oddělení Strahov, 1. LF UK a VFN, Praha a HDS Fresenius Medical Care, Praha 4. V obou HDS probíhá dlouhodobý program sledování průtoku AVF termodiluční metodou pomocí modulu Blood Temperature Monitor (BTM, Fresenius Medical Care). U pacientů, kteří měli vytvořenou AVF minimálně jeden rok a u kterých byl QVA měřený metodou BTM dlouhodobě vysoký, bylo provedeno měření QVA ultrazvukovou dilucí přístrojem Transonic HD01 (Transonic Systems, Inc., USA). Pacienti, u kterých byl QVA > 1300 ml/min, byli zařazeni

do studie. Jako kontrolní skupina byli vybráni pacienti, kteří měli QVA v rozmezí 400–900 ml/min.

Pomocí přístroje Transonic byl stanoven QVA, srdeční výdej (CO), srdeční index (CI), tepový objem (SV) a celková periferní rezistence (R). Pomocí zjednodušeného modelu periferního systému s cévním přístupem (obr. 3.6.2.1) byla vypočítána rezistence cévního přístupu (R_{AVF}) a systémová periferní rezistence (R_S), tj. rezistence periferie bez cévního přístupu, pomocí rovnic:

$$R_{AVF} = CO \cdot (R/QVA) \quad (4.9.1)$$

$$R_S = R \cdot R_{AVF} / (R_{AVF} - R) \quad (4.9.2)$$

U všech pacientů bylo v den mezi dialýzami provedeno echokardiografické vyšetření za použití druhé harmonické projekce na přístroji Image Point (Agilent Technologies, Philips). Bylo užito měření z parasternální projekce na dlouhou osu levé komory s užitím M-modu a apikální čtyřdutinová projekce.

Byly sledovány tyto parametry: end-diastolický průměr levé komory (LVEDD), end-systolický průměr levé komory (LVESD), tloušťka interventrikulárního septa (IVS), tloušťka zadní stěny levé komory (PW), objem levé komory na konci diastoly (LVEDV), objem levé komory na konci systoly (LVESV), ejekční frakce (EF) výpočtem dle Simpsona. Masa levé komory byla vypočítána pomocí rovnice Devereuxe a Reicheka (Circulation 1977):

$$LVM (g) = 1,04 \cdot [(LVEDD + IVS + PW)^3 - LVEDD^3] - 13,6 \quad (4.9.3)$$

LVM byla normalizovaná na výšku^{2,7} (de Simone, J Am Coll Cardiol 1992), protože v hemodialyzované populaci je tímto způsobem lépe eliminován vliv převodnění (Ori, Am J Kid Dis 2002).

Hypertrofie levé komory (LVH) byla definována jako index masy levé komory (left ventricular mass, iLVM) $> 50 \text{ g/m}^{2,7}$.

Dilatace levé komory (LVD) byla stanovena jako LVEDD/tělesný povrch (BSA) nad 31 mm/m^2 .

Ischemická choroba srdeční byla definována jako stav po prodělaném infarktu myokardu, aortokoronárním bypassu či perkutánní transluminální angioplastice věnčitých tepen ve shodě s prací Parfreyho (Nephrol Dial Transplant 1996). Statistická analýza byla provedena v programu STATISTICA, verze 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Použité statistické metody: t-test pro parametrické veličiny, Mannův-Whitneyův test pro neparametrické veličiny, chi kvadrát test a analýza kovariance s Bonferroniho post-hoc testem, Spearmanova korelace. Hranice statistické významnosti byla stanovena jako $p < 0,05$. Ve sledovaném období bylo v obou střediscích hemodialyzováno 226 pacientů (průměrný věk 65,2 let). QVA > 1300 ml/min byl u 14 pacientů. Pacienti ve skupině s vysokým QVA byli statisticky významně mladší oproti průměrnému věku všech pacientů z obou dialyzačních středisek (45,7 vs 65,2 let $p < 0,001$). Základní charakteristika výběru i kontrol je shrnuta v tabulce 4.9.1. Mezi oběma skupinami nebyl statisticky významný rozdíl v pohlaví, věku, délce PDL, srdeční frekvenci, středním arteriálním tlaku ani koncentraci hemoglobinu. Všichni pacienti měli nativní AVF. Ve skupině s vysokým QVA byly čteněji zastoupeny AVF lokalizované na paži (57,1 vs 7,1%, $p = 0,005$). V obou skupinách byli rovnoměrně zastoupeni pacienti s hypertenzí (50 vs 50 %, ns), ischemickou chorobou srdeční (14,2 vs 14,2 %, ns). Diabetiků bylo více v kontrolní skupině (7,1 vs 21,4 %). Ve skupině s vysokým QVA měli v trvalé medikaci ACE inhibitor 3 pacienti, beta-blokátor 4 pacienti, kalciový blokátor 3 pacienti, furosemid 8 pacientů. Žádný neužíval nitráty ani statiny. Čtyři pacienti užívali dvoj- či vícekombinaci. V kontrolní skupině 2 pacienti užívali ACE inhibitor, 2 beta-blokátor, 1 nitráty, 9 furosemid a 4 statin. Nikdo neměl v terapii kalciový blokátor. Jeden pacient užíval dvojkombinaci antihypertenziv. Charakteristika souboru je shrnuta v tabulce 4.9.1.

Tabulka 4.9.1: Charakteristika obou skupin.

	QVA > 1300 ml/min	QVA 400–900 ml/min	p
Věk (roky)	45,7 ± 15,5	55,9 ± 12,3	ns (0,08)
Mužské pohlaví (%)	42,9	50,0	ns
Body mass index (kg/m ²)	23,9 ± 5,2	24,9 ± 4,9	ns
Body surface area (m ²)	1,9 ± 0,3	1,8 ± 0,3	ns
Medián délky PDL (měsíce)	60	37	ns
Lokalizace AVF na paži (%)	57,1	7,1	<0.01
Urea	21,2 ± 6,5	25,4 ± 6,9	ns
Kreatinin	902 ± 163	779 ± 186	ns
Na	138 ± 6	137 ± 7	ns
K	5,1 ± 0,8	5,5 ± 1,0	ns
Albumin	40,2 2,4	42 ± 3,0	ns
Kalcium	2,4 ± 0,2	2,3 ± 0,2	ns
Fosfor	2,0 ± 0,6	2,2 ± 0,6	ns
Hemoglobin	108 ± 15	112 ± 17	ns

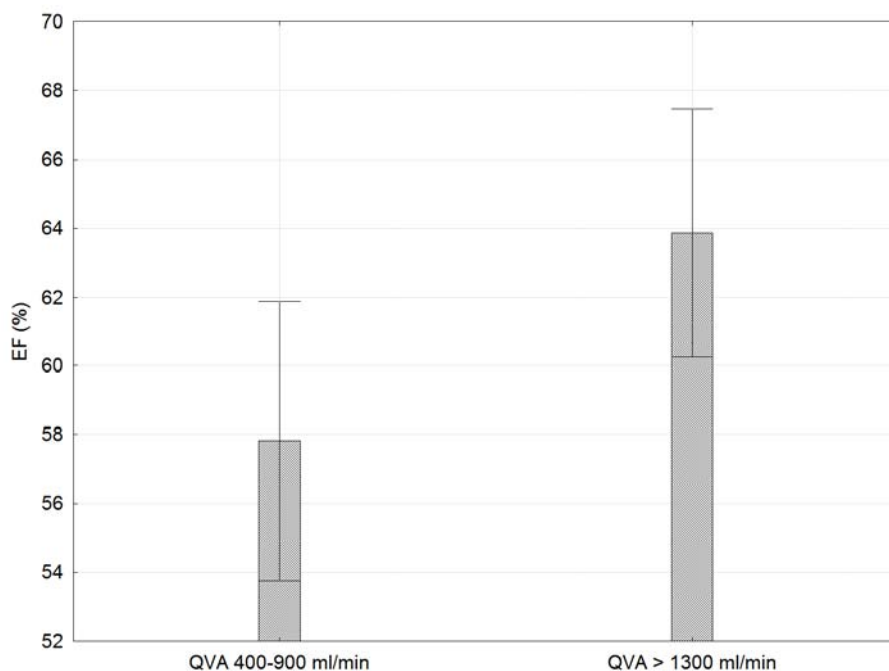
Výsledky

Tabulka 4.9.2 ukazuje parametry zjištěné echokardiograficky. Ejekční frakce byla ve skupině s vysokým QVA mírně vyšší oproti kontrolám ($63,9 \pm 6,8$ vs $58,8 \pm 5,9$ %, $p = 0,03$), a to i po adjustaci na věk ($p = 0,03$, graf 4.9.1). Graf 4.9.2 ukazuje korelaci mezi QVA a EF, jsou zahrnuty hodnoty z obou skupin. Mezi skupinami nebyla zaznamenána statistická významnost mezi iLVM ($72,6 \pm 29,8$ vs $69,7 \pm 31,5$, ns), výskytu LVH ($78,5$ vs $64,3$, ns), ani LVD ($28,6$ vs $35,7$, ns) či v dalším sledovaném echokardiografickém parametru.

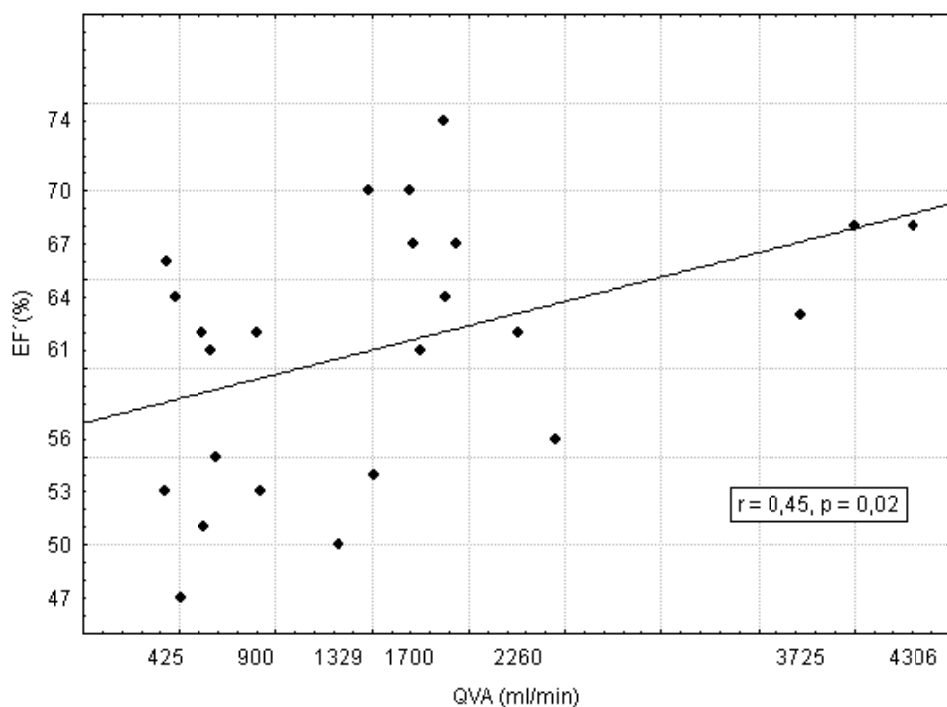
Tabulka 4.9.2: Výsledky změřené echokardiograficky.

	QVA > 1300 ml/min	QVA 400–900 ml/min	p
LVEDD (mm)	53,8 ± 5,7	51,8 ± 8,7	ns
LVESD (mm)	34,1 ± 5,0	34,2 ± 8,1	ns
IVS (mm)	12,4 ± 2,8	12,0 ± 2,3	ns
PW (mm)	11,1 ± 3,0	10,0 ± 2,6	ns
LVEDV (ml)	159 ± 59,8	143,6 ± 57,6	ns
LVESV (ml)	59,1 ± 23,2	60,8 ± 29,9	ns
EF (%)	63,9 ± 6,8	58,8 ± 5,9	0,03
iLVM (g/m ^{2,7})	72,6 ± 29,8	69,7 ± 31,5	ns
LVH (%)	78,5	64,3	ns
LVD (mm/m ²)	29,5 ± 4,0	30,1 ± 6,5	ns
LVD (%)	28,6	35,7	ns

Graf 4.9.1: Porovnání EF u pacientů s vysokým průtokem s kontrolami (průměr a 95% interval spolehlivosti, p = 0,03).



Graf 4.9.2: Korelace mezi QVA a EF pro obě skupiny dohromady.



V tabulce 4.9.3 jsou shrnuty parametry měřené přístrojem Transonic a základní hemodynamické parametry. Výrazně vyšší oproti kontrolám byl srdeční výdej ($8,8 \pm 2,0$ vs $5,7 \pm 1,9$ ml/min, $p < 0,001$) i tepový objem (118 ± 32 vs 75 ± 28 ml, $p < 0,001$). Ve skupině s vysokým QVA byla statisticky významně nižší periferní rezistence ($12,8 \pm 4,5$ vs $18,6 \pm 6$ mm Hg.min/l, $p = 0,01$) i rezistence cévního přístupu ($53,9 \pm 21,3$ vs 164 ± 45 mm Hg.min/l, $p < 0,001$). Naopak nebyl vyjádřen rozdíl mezi systémovými periferními rezistencemi ($19,3 \pm 10,3$ vs $21,4 \pm 8,2$ mm Hg.min/l, ns).

Tabulka 4.9.3: Parametry stanovené ultrazvukovou dilucí a základní hemodynamické parametry.

	QVA > 1300 ml/min	QVA 400–900 ml/min	p
QVA (ml/min)	2280 ± 988	635 ± 175	< 0,001
Srdeční výdej (l/min)	8.8 ± 2.0	5.7 ± 1.9	< 0,001
Srdeční index (l/min/m ²)	4.8 ± 1.1	3.1 ± 0.8	< 0,001
Tepový objem (ml)	118 ± 32	75 ± 28	<0,001
Celková vaskulární rezistence (mm Hg·min/l)	12,8 ± 4.5	18,6 ± 6.5	0,01
Rezistence cévního přístupu (mm Hg·min/l)	53,9 ± 21,3	164 ± 45	< 0,001
Systémová rezistence (mm Hg·min/l)	19,3 ± 10,3	21,4 ± 8,2	ns
Srdeční frekvence (min ⁻¹)	76 ± 13	79 ± 12	ns
Střední arteriální tlak (mm Hg)	108 ± 32	98 ± 15	ns

Diskuse

Arteriovenózní fistule je všeobecně považována za optimální cévní přístup pro dlouhodobou HD, který umožňuje adekvátní dialýzu. Na druhou stranu bývá považována za kardiovaskulární rizikový faktor (Meeus, *Kidney Int* 2000; Parfrey, *Nephrol Dial Transplant* 1996). AVF může přispět k manifestaci srdečního selhání u predominantně postižených pacientů (Anderson, *Arch Intern Med* 1976). Vytvoření AVF je dááno do souvislosti s nárůstem srdečního výdeje, tepového objemu, poklesem periferní rezistence a progresí hypertrofie levé komory a její dilatací. Po založení AVF nebyly při dlouhodobějším pozorování zaznamenány změny srdeční frekvence a krevního tlaku. Naopak po náhlém uzavření AVF je popisován pokles srdeční frekvence (von Bibra, *Clinical Nephrology* 1978; Bos, *Kidney Int* 1999), ejekční frakce i srdečního výdeje (London, *Kidney Int*).

Předešlé práce uvádějí nárůst LVM po založení AVF, či naopak jeho snížení po uzavření AVF po úspěšné transplantaci. V analýze mají pacienti s vysokým QVA o něco vyšší iLVM i LVEDV, rozdíl však není statisticky signifikantní. Problémem této studie je velmi

malý počet pacientů a její nedostatečná statistická síla, která neumožňuje rozlišit menší rozdíly mezi skupinami. Byl by třeba výrazně vyšší počet pacientů k určení, zda tento rozdíl je náhodný či nikoliv.

Faktorů, které ovlivňují výskyt HLK, je u chronicky hemodialyzovaných pacientů mnoho. Patří k nim metabolické změny provázející chronické selhání ledvin, anémie, hypertenze, hypervolémie či hyperparathyreóza a dá se předpokládat i vliv dalších „uremických toxinů“ (Saleh, Eur Heart J 2003; Chow, J Nephrol 2003; Parfrey, Nephrol Dial Transplant 1996; London, Kidney Int 1987).

Studie, které ukázaly na spojitost hypertrofie levé komory a cévního přístupu u hemodialyzovaných, hodnotily změny po založení/podvázání cévního přístupu (Ori, Am J Kidney Dis 2002; van Duijnhoven, Nephrol Dial Transplant 2001). Nárůst/pokles hmotnosti levé komory byl způsoben především změnou end-diastolického objemu/průměru. Tento mechanismus je možno vysvětlit objemovým přetížením, které vede k dilataci levé komory. Problémem těchto studií je odlišení, k jakým změnám na myokardu vedlo založení/podvázání AVF a jaké jsou způsobeny zhoršováním stavu pacienta při progredující chronické renální insuficienci, či naopak jeho zlepšením po transplantaci. Tento nedostatek částečně odstranili De Lima (Cardiology 1999) a Unger (Am J Transplant 2004), kteří hodnotili podvázání cévního přístupu po transplantaci s kontrolními skupinami. I v těchto případech se ale jednalo o malé studie s malými počty pacientů. V naší studii ve skupině s vysokým QVA byla EF vyšší o 8,7 %. Na zvýšení EF po založení AVF ukázal již Ori (Nephrol Dial Transplant 1996). Dle této analýzy se zdá, že zvýšení EF se uplatňuje jako dlouhodobý kompenzační mechanismus. Vytvoření cévního přístupu vede k poklesu cévní rezistence. K udržení krevního tlaku musí srdce zvýšit srdeční výdej. Zvyšuje se žilní návrat. Vyšší ejekční frakce je reakcí na objemové přetížení, které vede k nárůstu end-diastolického objemu levé komory a následně k větší kontraktilitě.

Jak bylo ukázáno v předchozích kapitolách této práce, objevuje se vyšší QVA u pacientů mladších a v lepším celkovém zdravotním stavu. Rovněž v této analýze se vysoký QVA objevoval především u mladých nemocných. Není však možno přisuzovat vyšší EF ve skupině s vysokým QVA jen jejímu mladšímu věku, protože i po adjustaci na věk vychází EF ve skupině s vysokým QVA statisticky signifikantně vyšší. Na druhou stranu je možné předpokládat, že mladší nemocní a nemocní se zdravějším a funkčnějším myokardem se lépe vyrovnávají s objemovým přetížením a jejich myokard dokáže dosáhnout vyšší

ejekční frakce. Je možné, že se zde tvoří určitý „začarovaný kruh“, kdy vyšší žilní návrat vede u mladších k většímu nárůstu EF, než by byl třeba k udržení rovnovážného stavu, a tím k dalšímu nárůstu CO a tedy i QVA. Je možné vyslovit určitý předpoklad, že výše QVA je rovněž určována stavem myokardu – vyšší rezervy myokardu umožňují dosáhnout vyššího QVA.

Limitujícím faktorem studie je malý počet pacientů a ne zcela optimální kontrolní skupina, především vyšší věk kontrol. Bohužel na sledovaných dialyzačních střediscích se v době studie nedialyzovali mladí pacienti s nižším QVA.

Závěr

Vysoký QVA je spojen s vyšší ejekční frakcí levé komory srdeční, která se uplatňuje jako dlouhodobý kompenzační mechanismus.

AVF může mít určitý vliv na strukturální změny myokardu, ale na tomto malém souboru není možné odlišit vliv AVF od dalších faktorů, které vedou k hypertrofii levé komory.

Problematika bude předmětem dalšího výzkumu na širším souboru.

4.10 Srdeční selhání s vysokým srdečním výdejem – kazuistika

Arteriovenózní fistule je u naprosté většiny dialyzovaných pacientů dobře tolerována. Jen u velmi malého počtu nemocných vede k rozvoji symptomů srdečního selhání. Pro velkou vzácnost klinické manifestace vlivu AVF, je tato problematika dokumentována jen kazuistikou.

Kazuistika

Kazuistika demonstruje osmdesátijednaletou diabetičku léčenou inzulinem s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) po třech infarktech myokardu a opakovaných angioplastikách na koronárním řečišti.

Pacientka byla zařazena do chronického hemodialyzačního programu pro chronické selhání ledvin na podkladě diabetické nefropatie. Zpočátku byla dialyzována cestou centrálního žilního katétru, dialýzy tolerovala dobře, nebyly přítomny známky srdečního selhání.

Pro špatný stav ciferního žilního řečiště jí byla založen brachio-bazilická AVG. Dva dny po založení AVG se objevila akutně dušnost se stenokardiemi. Pro podezření, že by tyto obtíže mohly být způsobeny nově založenou AVG, byla tato manuálně zkomprimována, což vedlo k vymizení obtíží. Pacientka byla následně hemodialyzována a ultrafiltrována, byla jí snížena suchá hmotnost.

Nemocná byla vyšetřena echokardiograficky s nálezem lokálních poruch kinetiky spodní stěny a hrotu, globální funkce levé komory byla středně těžce snížena s ejekční frakcí 45 %. Srdeční výdej byl 6,4 l/min, což odpovídalo srdečnímu indexu 3,7 l/min/m².

Průtok AVG byl změřen duplexní sonografií a dosáhl cca 1000 ml/min.

V druhé době byla provedena selektivní koronarografie s nálezem restenózy ve stentu implantovaném v ramus circumflexus, která byla ošetřena implantací stentu do stentu. Pacientka byla v následujících měsících stabilní, AVG nebylo nutno podvázat.

Závěr

Tato kazuistika ukazuje, jak cévní přístup může být „poslední kapkou“, která vede k rozvoji srdečního selhání.

V tomto případě byly hlavní příčinou obtíží ICHS se stenózou koronární tepny a sníženou koronární rezervou a nadhodnocená suchá hmotnost. Tyto dvě patologie však samy o sobě nestačily k rozvoji symptomatologie. Bylo to až založení AVG, které vedlo k porušení chatrné rovnováhy a dekompenzaci stavu.

5 Závěry

Cílem práce byla co nejúplnější analýza výstupů z cca 10 let prováděného systému pravidelného sledování stavu cévních přístupů na dialyzačním středisku VFN na Interním oddělení Strahov. Analyzována byla data z celkem 4296 měření provedených za uvedenou dobu u 506 pacientů.

QVA se u hemodialyzovaných pacientů pohybuje nejčastěji v rozmezí 400–1000 ml/min. Větší rozptyl hodnot průtoků je ve skupině AVF, kde je častěji dosahováno vysokých až extrémně vysokých průtoků (nejvyšší zjištěné hodnoty přesahovaly 2,5 l/min).

QVA je ovlivňován řadou faktorů: věkem, pohlavím, výškou, suchou hmotností, typem cévního přístupu a jeho lokalizací, středním arteriálním tlakem, srdečními frekvencí, diabetem, stavem nutrice a celkovým zdravotním stavem pacienta. Všechny sledované faktory se však uplatňují poměrně slabě a žádný z nich není možno prohlásit za dominantní. V rámci práce byl vytvořen strukturální model, kvantifikující vliv jednotlivých faktorů ovlivňujících hodnotu QVA. Tato analýza je rozsahem dat, na kterých byla provedena, výrazně širší než dosud zveřejněné analýzy (většinou jen jednotlivých faktorů) a je v době dokončování disertace připravována k samostatné publikaci.

I mírně vyšší ultrafiltrace může u pacientů s podhodnocenou suchou hmotností vést k výraznému poklesu QVA a ohrozit tak cévní přístup trombózou, zejména jedná-li se primárně o přístup s nízkým průtokem. Správné stanovení suché hmotnosti je jedním z klíčových předpokladů ochrany cévního přístupu před trombózou.

Z provedených analýz je zřejmé, že obecné zhoršení zdravotního stavu hemodialyzovaného pacienta může být provázeno klinicky významným poklesem QVA. Proto je třeba zhoršení zdravotního stavu považovat za rizikový faktor malfunkce cévního přístupu a monitorování přístupu je třeba za takové situace věnovat zvýšenou pozornost.

Dlouhodobá fyziologická variabilita QVA arteriovenózní fistule je 23 %. V případě poklesu QVA do 20–25 % a dostatečné absolutní hodnotě QVA je vhodné v odstavu 3–4 týdnů zopakovat měření QVA a teprve v případě potvrzení klesajícího trendu odeslat

pacienta k fistulografii. Tento poznatek by měl být zapracován do doporučených postupů pro péči o cévní přístup (americká K/DOQI a evropská EBPG doporučení), které odeslání pacienta ke kontrolní angiografii, případně intervenčnímu zákroku doporučují již při poklesu průtoku o 20 %, což je hodnota nedosahující ani zjištěné dlouhodobé fyziologické variability QVA! Výsledky analýzy, které na tuto skutečnost upozorňují, byly již v rámci práce publikovány (*Válek M et al: Blood Purif 2008;26:468-472*).

Pravidelné sledování QVA je důležité jako prevence poddialyzovanosti, protože adekvátní dialýza je pro dlouhodobou prognózu pacientů klíčová. Není proto možné považovat zlepšení životnosti cévního přístupu za jediný nebo dokonce za základní cíl programu monitorování stavu cévního přístupu.

Tato práce přináší nový způsob zhodnocení ovlivnění myokardu cévním přístupem pomocí výpočtu výkonu levé komory. Procento z výkonu levé komory, které je spotřebováno cévním přístupem roste nelineárně – logaritmicky. V oblasti obvyklých QVA (400–800 ml/min) cévní přístup spotřebovává asi 7–18 % z celkového výkonu levé komory a neměl by představovat výrazně vyšší zátěž myokardu. Při vysokých průtocích nad 1500 ml/min stoupá tato hodnota k 15–25 %. Rovněž tato část práce s uvedením absolutních hodnot výkonu levé komory, které dosud v nefrologické a dialyzační literatuře známé nebyly, již byla publikována (*Válek M et al: ASAIO J 2010;56:200-203*).

Vysoké hodnoty QVA jsou spojeny s vyšší hodnotou ejekční frakce levé komory. V práci se nepodařilo prokázat strukturální změny myokardu při vysokém průtoku při malé statistické síle analýzy.

6 English summary

6.1 Objectives of the Study

One of the pillars of successful care for patients suffering from chronic renal failure, which crucially influences their prognosis, is an adequate dialysis dose. A necessary condition for adequate hemodialysis is vascular access that can provide sufficient flow for a hemodialysis machine, which typically ranges between 300 – 400 ml/min.

Therefore, there should be sufficient blood flow in a high-quality vascular access – it should reach at least 400 – 600 ml/min depending on the type.

At the moment, a number of technologies are available that allow monitoring of the state of the vascular access by measuring the blood flow in the vascular access directly at the bedside during the dialysis.

The study is based on the program of regular monitoring of the quality of a vascular access by measuring the blood flow that has been running at the Strahov dialysis department since 1999. During this time period, we managed to collect a database that is unique for our conditions.

The basic presumption of this study is the idea that a surgically created vascular access, i.e. an artificially created anastomosis between an artery and a vein, represents a non-physiological intervention in the organism despite being the best alternative for chronically hemodialyzed patients. It can be assumed that creating an anastomosis between an artery and a vein will lead to hemodynamic changes in the organism.

The goal of this study is to analyze hemodynamic impacts caused by a vascular access for hemodialysis and previously unexamined factors that are important for an improvement in the program of long-term monitoring of the state of the vascular access.

It discussed the factors that influence the rate of the vascular access flow. Also factors that influence the flow in long run have been analyzed. At the same time, it was also examined how the flow changes during one dialysis and by what it is influenced.

The study deals with a new method of evaluating the influences on the cardiovascular apparatus by calculating the load of left ventricle.

The objective of the study is also to determine the “physiological“ (i.e. vascular access without stenosis that would influence its functionality) behaviour of the vascular access while focusing on distinguishing between a decrease in the flow caused by stenosis and a

decrease caused by physiological variability. The matter of physiological variability in the vascular access flow has not been included in the recommendations yet, but it plays a key role in correct timing of radiological intervention in the vascular access.

The study also aims to make clear what structural changes in myocardium can be caused by a vascular access; particularly a vascular access with a high flow.

Since individual analyses were carried out in various sets of patients, the study is divided into separate chapters for better orientation. These chapters discuss individual sub-questions and always use the data of the set that is being compared within the particular analysis.

6.2 Introduction

Types of vascular accesses for hemodialysis

Vascular accesses can be acute and chronic.

Acute vascular access is represented by acute hemodialysis central venous catheters (CVC) that are inserted into central veins. Acute access is used in the case of unpredictability of the need of a dialysis, e.g. during acute renal failure, unexpected sudden deterioration of chronic renal insufficiency or lapse of a permanent vascular access. The life cycle of the acute dialysis catheters is rather short. The catheter should not be inserted for more than 2 (in exceptional cases even 3) weeks.

Chronic vascular access can be either surgically created or a permanent central venous catheter. Surgical venous accesses can be further divided into native accesses (arteriovenous fistula, AVF) that are created by connecting an artery and a surface vein, and venous accesses with an arteriovenous graft (AVG) where there is a venous graft inserted between an artery and a vein. A surface vein is used for cannulation in native accesses. For accesses with a synthetic graft, the dialysis needles are inserted in the synthetic graft. These accesses are mostly created in upper limbs.

Methods for Monitoring of the Quality of a Venous Access

In order for a vascular access to allow an adequate dialysis, it must be able to provide sufficient flow for extracorporeal circulation of the hemodialysis machine which is typically 300–400 ml/min.

In the beginnings of chronic dialysis there was only one option on how to evaluate whether a vascular access is of sufficient quality – physical examination. However, sensitivity of these examinations is rather low and problems with vascular access can usually be only detected in late phases – mostly when the vascular access is almost or fully non-functional.

Principles of measuring of recirculation and vascular access flow

In the 1970s first studies were written on recirculation (R_c) in vascular access.

Recirculation means the ratio of blood that has been cleaned and is returning to the vascular access from the extracorporeal circuit to the blood flow through the extracorporeal circuit, but is immediately sucked (recirculated) into the extracorporeal circuit. This part of blood does not go through body tissues and is not filled with metabolic waste products.

Therefore, recirculation reduces the efficiency of hemodialysis. Under theoretical conditions, recirculation in vascular access begins whenever the flow in the extracorporeal circuit exceeds the vascular access flow. The first method how to determine recirculation was so called three-sample method (Gotch In: Brenner 1976).

$$R_c = \frac{Q_r}{Q_b} = \frac{(C_s - C_a)}{(C_s - C_v)}$$

R_c – recirculation in vascular access

Q_r – quantity of recirculating blood

Q_b – total flow in extracorporeal circuit

C_a – concentration of a substance in the arterial line

C_b – concentration of a substance in the venous line

C_s – concentration of a substance in systemic blood

Systemic blood sample was drawn from the patient's contralateral limb. However, when using this process, non-zero recirculation was formed every time regardless the ratio of Q_b and Q_{VA} . Later, so called "stop-flow" technique was introduced when the extracorporeal circuit flow was reduced to the lowest value possible (e.g. 50 ml/min) and a sample was drawn from the arterial set with a sufficient delay. In order to use this technique, there is

the presumption that at the lowest flow possible there will be no recirculation in the vascular access.

Based on the above phenomenon of non-zero recirculation, the cardiopulmonary recirculation (Schneditz, *Kidney Int* 1992) was invented with a significant delay.

Blood that circulates through the vascular access will mix with the blood that is flowing through tissues. This mixed blood flows from the left ventricle into the systemic circuit.

That means that part of the cleaned blood flows directly back into the vascular access.

Cardiopulmonary recirculation (R_{kp}) is approximately determined by the size of the extracorporeal circuit flow and its share in the cardiac output.

The total recirculation is the sum of both types of recirculation.

Recirculation value became an indicator that is used to assess the quality of the vascular access and the adequacy of the dialysis resulting therefrom.

In 1995, Krivitski (*ASAIO J* 1995; *Kidney Int* 1995) published a method, based on which it was possible to determine the vascular access flow (QVA) regardless of the ratio of QVA and Q_b . It is a method of so called forced circulation (R_x) with inverted connection of the extracorporeal circuit. In this case, blood is drawn through a venous needle and is returned to an arterial needle. Therefore, the flow increases in-between the needles. The stream consists of two components: the actual vascular access flow (QVA) and the extracorporeal circuit flow (Q_b).

All blood running through the extracorporeal circuit is recirculating. The principle of determining QVA is based on determining the total recirculation (R_x) in the vascular access. If we know Q_b , then it is easy to calculate QVA.

$$R_x = Q_b / (QVA + Q_b)$$

$$QVA = Q_b / R_x - Q_b = Q_b (1/R_x - 1)$$

The above method was used when creating programs that deal with regular calculation of QVA and are able to react to a decreasing flow, i.e. to send a patient to intervention sufficiently in advance. In this case we can avoid inadequate hemodialysis.

Determination of cardiac output

In the case that QVA is higher than Q_b, we can assume that recirculation in the vascular access is zero. Therefore, the total measured recirculation corresponds to cardiopulmonary recirculation.

In order to make the calculation more accurate, we must include the fact that part of the quantity of blood from cardiopulmonary recirculation runs through the vascular access without having run through the extracorporeal circuit. Certain, constantly decreasing, part of the cleaned blood runs repeatedly through the vascular access. Therefore, a more accurate equation for determination of cardiopulmonary (and, in the case of zero recirculation in the vascular access, even of the total) recirculation is:

$$R_x = R_{kp} = Q_b / (CO - QVA + Q_b)$$

Overview of the methods for calculation of the vascular access flow

For routine monitoring of the state and functionality of the vascular access, it is possible to use ultrasound-based display methods, or measuring of recirculation and vascular access flow by the help of bed-side dilution techniques applied during the dialysis.

The most frequently used bed-side techniques of vascular access quality monitoring

Ultrasound dilution

Ultrasound dilution – device HD01, HD 02 and HD03 from Transonic Systems (Ithaca, NY, USA) – is currently considered the reference method for determination of recirculation and QVA.

The units work on the principle of dilution of blood by physiological solution. The speed of propagation of ultrasound in blood (1560–1590 m/s) depends particularly on the concentration of protein. If blood is diluted by physiological solution, in which the propagation of ultrasound is slower (1533 m/s), the speed decreases.

The device has two ultrasound sensors – for arterial and venous parts (sets) of the extracorporeal circuit. When measuring, a 10ml bolus of physiological solution is injected into the venous set and the venous sensor records the change in speed of the propagation of ultrasound waves. If recirculation is present, the diluted blood will be sucked into the arterial line and the change in the speed of propagation of ultrasound waves will be

recorded by the arterial sensor as well. By comparing the changes in the speed on both sensors, the device calculates recirculation. In the case of inverted connection of the needles the device allows calculation of both recirculation and vascular access flow. The device produced by Transonic also allows calculation of cardiopulmonary recirculation and cardiac output (Krivitski, Adv Ren Replace Ther 1999).

A bolus of physiological solution (30 ml) is applied into the venous line sensor and the final dilution is also measured in the arterial sensor. The factor of time serves for filtration of recirculation in the vascular access and cardiopulmonary recirculation: blood recirculated in the vascular access must go through a much longer part of the circuit and therefore its detection takes several tenths of a second. The device can also calculate cardiopulmonary recirculation when the recirculation in the vascular access is not zero.

Thermodilution

Another popular method for calculation of recirculation is thermodilution (Schneditz, Nephrol Dial Transplant 1999; Lopot EDTNA/ERCA J 2001) measured by the Blood Temperature Monitor (BTM) module made by Fresenius Medical Care (Bad Homburg, Germany).

The module was originally developed for management of heat balance during dialysis. In this case blood is used for dilution. The blood is cooled down in the extracorporeal circuit to the temperature of dialysis solution (35°C). The drops in temperature are then detected in the venous and arterial sets.

One measurement takes several minutes and therefore BTM cannot distinguish between recirculation in the vascular access and cardiopulmonary circulation (Wang, ASAIO J 2002). The provided result is the sum of both recirculations.

Vascular accesses and hemodynamics

Hemodynamics of a vascular access

The value of QVA is a proportion of the difference between pressure between the beginning of the vascular access (i.e. beginning of the supply artery) and its end (i.e. drainage artery) and the sum of resistance of veins through which the blood runs between these two sections. These sections are the supply artery of the vascular access, anastomosis

(in the case of AVG arterial and venous anastomosis), drainage artery and also resistance of possible stenosis. The difference of pressures can be also expressed as the difference between the mean arterial pressure and the central venous pressure (Paulson In Ronco 2004; Jones, J Biomech Eng 2005). Considering the fact that central venous pressure (CVP) is close to zero, we can leave out CVP in a simplified calculation.

The difference between pressures ΔP is the same for AVF and AVG. However, both accesses differ in resistance. For AVG, there is a pressure gradient even in an access with stenosis in both arterial and venous anastomosis. The total decrease in pressure in the venous graft is 20–30 mm Hg (Besarab, ASAIO Trans 1991; Sullivan, Radiology 1993). Compared to that, for AVF there is no clear pressure gradient in anastomosis under physiological conditions and the decrease in pressure is slow. Compared to artificial materials, natural veins adjust to the changes in pressure much more easily. Therefore, ΔP is lower in the area of adjacent anastomosis and fluctuates around 10 mm Hg (Besarab, ASAIO Trans 1991).

Hemodynamic changes after creation of an AVF

The average radial artery flow varies between 20–45 ml/min (Yerdel, Nephrol Dial Transplant 1997; Malovrh, Nephrol Dial Transplant 1998; Anderson, Surgery 1977). Shortly after creation of AVF, QVA increases rapidly because of a decrease in peripheral resistance. This phenomenon was documented by studies that were monitoring changes in QVA after establishment of AVF by means of Doppler ultrasound exam (Saucy et al., Nephrol Dial Transplant 2010; Malovrh, Nephrol Dial Transplant 1998; Yerdel, Nephrol Dial Transplant 1997). These studies show that QVA does not increase linearly in time. Within several minutes or hours after creation of AVF the timely and rapid increase in QVA is followed by a gradually slower increase in QVA. It is still quite rapidly increasing several days after establishment of AVF. Approximately after one month, the changes in QVA are small and the flow is stable or slowly increasing.

The origin of an arteriovenous anastomosis is related to a decrease in peripheral resistance, an increase in heart rate, myocardium contractility, venous return and following increase in cardiac output. These findings made in 1960s (Guyton, Am J Physiol 1961) in animal experimentation were later partially confirmed in patients with chronic renal failure and newly established AVF (Ori, Nephrol Dial Transplant 1996; Ori, Am J Kid Dis 2002).

Even though Guyton (Am J Physiol 1961) in his experimental study described increased heart frequency as one of compensation mechanisms of newly created arteriovenous fistula, studies that were carried out on hemodialyzed patients did not confirm an increase in frequency. This fact can have two explanations: the increase in heart rate is just one short-term compensation mechanism where measuring carried out several days or weeks after establishment of AVF does not show differences. The other explanation is a high intra- and interindividual variability of heart rate. Therefore, changes in heart rate do not necessarily seen in case of small samples that were used in these studies.

Structural changes in myocardium

Functional changes caused by establishment of AVF could even impact structural changes in myocardium. In this connection, left ventricular hypertrophy is mostly mentioned as a reaction to higher cardiac output and volume and pressure overload. There are several studies that showed progression/regression of left ventricular hypertrophy after establishment / securing of a vascular access (Ori, Nephrol Dial Transplant 1996; Ori, Am J Kid Dis 2002; van Duijnhoven, Nephrol Dial Transplant 2001; De Lima, Cardiology 1999; Unger (Am J Transplant 2004).

Relationship between the vascular access and cardiac output

As mentioned above, establishment of a vascular access leads to an increase in cardiac output (CO). According to Basile (Nephrol Dial Transplant 2008) this relationship is not linear. The curve has two break-points at flows of 950 and 2,200 ml/min, in-between which there is plateau. Patients with QVA under 950 ml have an average cardiac output of 5.7 l/min and with QVA between 950 and 2,200 ml/min it is 6.8 l/min. In the third group (over 2,200 ml/min) there was a significant increase in CO to 9.2 l/min.

However, other studies do not confirm non-linear progress. Wijnen's study (Artif Organs 2005) with a smaller sample (58 vs. 96 patients) shows a significantly larger value dispersion and non-linear progress was not identified.

6.3 Vascular access and hemodynamics: results of the program of vascular access monitoring

6.3.1 Program of long-term monitoring of vascular accesses at the Department of Internal Medicine Strahov

The program of long-term monitoring of vascular accesses by measuring QVA at the Department of Internal Medicine Strahov has been running since 1999. Patients are measured in regular time periods of 1 – 3 months. Patients with lower absolute value of QVA or patients whose QVA tends to decrease are measured most often. The time period assigned to a particular patient is adjusted to the actual values of QVA and their trend. Besides these regular measurements, a QVA examination may be indicated by a doctor or a nurse in case of suspicion of stenosis or another pathology.

The centre is equipped also with device HD01 (Transonic) for ultrasound dilution and BTM modules (Fresenius) for thermodilution for measuring of QVA.

6.3.2 On what factors does the vascular access flow depend?

QVA variability is very significant in hemodialyzed patients. QVA variability may be classified as: interindividual variability, intraindividual variability in one patient in time and intraindividual variability in the course of one dialysis. This chapter deals with the first case, i.e. variability between individual patients and factors influencing this variability.

The analysis of factors influencing QVA was carried out in three ways. The first analysis assesses QVA a year after establishment of the vascular access and QVA is also assessed by the future of the patients in the dialysis program (transplants/deaths). The second approach is based on evaluation of one randomly selected value of QVA in connection with other parameters relating to the time of the given measuring. In the third analysis, hierarchical linear model and structural equation modeling is used for assessment of influence on QVA. The objective of this analysis is to identify the weight of individual factors that influence the value of QVA.

6.3.2.1 Assessment of vascular accesses one year after their creation

Methods

The assessment included all vascular accesses for which the value of QVA a year after its creation was known. In this analysis, the relationship between QVA and the future of

patients in a dialysis program (transplants/deaths) was examined on a sub-sample of 103 patients.

Results

In the case of dependency of QVA on the future of patients in the dialysis program (transplants/deaths) the Mann-Whitney test showed a statistically significant difference (744 [447] vs 623 [307] ml/min, $p = 0.03$). However, the problem is that patients with transplants are also significantly younger. Therefore, this association was also examined with the use of covariance analysis with adjustment to age. When using this method, the relationship between the number of deaths and transplants is not statistically significant ($p = 0.15$).

6.3.2.2 Assessment of one randomly selected measurement of QVA in each patient

Methods

The sample includes 449 patients and measurements of QVA. For patients for whom QVA was measured more times, we randomly selected one. The assessment was carried out as follows: value of QVA at the beginning of hemodialysis in relation to the type of vascular access (AVF vs. AVG), its location, sex, age of patients at the time of measuring, their future in the dialysis program, influence of some comorbidities (coronary artery disease – CAD, diabetes mellitus - DM) and nutrition.

Mann-Whitney test, ANOVA and ANCOVA with Bonferroni post-hoc test and Spearman correlation were used for statistical assessment. Because the monitored values did not have normal distribution, the results are given as median and quartile range in the brackets.

Results

More than half of the patients have QVA between 400 – 1,000 ml/min. Very high values of QVA ($> 2,000$ ml/min) were found in less than 5% of patients.

Patients suffering from diabetes have statistically lower QVA compared to non-diabetics (521 (419) vs 697 (422) ml/min, $p = 0.005$). Patients with CAD have also lower QVA (607 (383) vs 656 (461) ml/min, $p = 0.04$). After age adjustment, the difference between those who have diabetes and those who don't is still significant ($p = 0.04$), while the difference between patients with/without CAD is not ($p = 0.19$).

The correlation between QVA and age ($r = -0.27$, $p < 0.001$), BSA ($r = 0.22$, $p < 0.001$), albumin ($r = 0.18$, $p = 0.001$, $n = 342$) and mean arterial pressure ($r = 0.14$, $p = 0.003$) is statistically significant.

6.3.2.3 Assessment using the hierarchical linear model and structural equation modeling

Methods

The total number of available measurements of QVA is 4,296 and has been carried out in 506 patients.

The number of measurements of QVA was very variable for individual patients within the range of 1 to 84 measurements. The average number of measurements per patient was 8.5 ± 10.0 , median was 5 measurements.

At first, the two-level hierarchical linear model (HLM) was used for the analysis. This model is included within the wide quantitative methodological frame that is known as a multi-level analysis (Hox, 2002). In sociology, this methodology was applied for cases when individuals (lower level) from different organizations (higher level) were examined. An example is e.g. students from different schools or patients from different medical institutions. In our case the patients (higher level) have their unique number of QVA measurements (lower level). For this type of longitudinal design the use of HLM is recommended (Singer, 2003).

In order to be able to apply the HLM model, the analysis may only include patients with a sufficient number of measurements compared to the number of independent variables changing in time (Raudenbush, 2002). In our case it means that we only included those patients in which 5 and more measurements of QVA had been carried out. This reduced sample was formed by 258 patients and 3,280 QVA measurements. The average number of measurements per patient was 14.8 ± 10.7 , the median was 12. Program HLM 6 (Raudenbush, 2004) was used for data processing.

Heart rate, mean arterial pressure, ultrafiltration rate during dialysis and weight are selected as variables changing in time. Age, sex, height, type of vascular access and location of vascular access were variables that do not change in time.

As the next step so called “path“ analysis was carried out. This analysis is a special case of structural equation modeling (SEM, Jöreskog, 1970) in case that there are no latent factors included in the research (Kline, 2005). It is a method where not only the relationship between the dependent variables (QVA) and independent variables is examined but also the relationship between individual independent variables. In the SEM analysis a model is created at first that should cover individual relationships between all monitored variables. This model is then statistically tested and the correlation between variables is calculated. Such a model can much better cover real relationship between variables than correlations calculated separately for two variables or multiple regressions.

The analysis was carried out in the program LISREL 8.72 (Jöreskog 2005).

A model was created in SEM for the following variables: QVA, age, sex, height, dry weight, ultrafiltration rate, location of vascular access and its type, mean arterial pressure, heart rate and duration of dialysis.

Because the results showed that the correlation between variables that changes in time and QVA are only very low, mainly the higher level (patients) was analyzed.

Results

The results of HLM suggest that 48% of the QVA distribution is situated among the patients (higher level) while 52% is intraindividual (ICC=0.48; $p < 0.001$).

For variables that change in time the relationship between QVA and mean arterial pressure, dry weight and ultrafiltration rate is statistically significant. On the other hand, there is no statistically significant correlation between QVA and heart rate. In case of variables that change in time there is statistically significant relationship between QVA and all monitored variables, i.e. age, sex, height, type of vascular access and its location.

Even though the correlations between variables are statistically significant in most cases (thanks to the high number of patients) they are low, particularly for varying variables.

Variables that change in time altogether explain 10% of the distribution of QVA which means that it is not possible to explain intraindividual variability of QVA by variables that are monitored and included in our research.

In the case of SEM, QVA is directly influenced by age, sex, height, dry weight, location of vascular access, heart rate and mean arterial pressure.

Age statistically significantly directly correlates with height of the patients, their dry weights, ultrafiltration rate during dialysis, mean arterial pressure and heart rate. Men are

significantly taller, reach higher ultrafiltration, have more often AVF than AVG and the vascular access is most often located on their forearm.

Sex and age statistically insignificantly correlate with dry weight. However, in this case height is applied as a mediator through which sex and age influence dry weight where it is lower for older patients and women. Similarly in the case of correlation between sex and duration of hemodialysis the ultrafiltration rate is used as a mediator. In accordance with this correlation, men need higher ultrafiltration during dialysis and therefore also a longer dialysis. It is not surprising that height strongly correlates with dry weight. Height and dry weight also positively correlate with the ultrafiltration rate. The ultrafiltration rate then influences the duration of dialysis where higher ultrafiltration is related to a longer duration of dialysis. Dry weight is also positively correlated to mean arterial pressure. Patients with higher dry weight have their vascular access located mainly on their forearm.

6.3.2.4 Discussion

Patients with AVF have higher QVA compared to patients with AVG. Statistical significance of this relationship was only confirmed in the case of SEM. It is caused by the fact that the flows have very high margins and the dependency only shows in a very low number of measurements. AVG is formed by a rigid vascular graft and their resistance is more constant. On the other hand, AVF is formed by native vessels which are much more flexible and therefore better adjust to the pressure that is put on them. This leads to the conclusion that it is easier for AVF to reach high and very high QVA.

The dependency of QVA on sex also only showed for SEM, where women had lower QVA.

QVA is also influenced by the size of patients (defined by their height and dry weight) when bigger patients have higher QVA. QVA is also positively correlated to mean arterial blood pressure. This dependency should not be surprising, because the flow is a ratio of pressure and resistance. Heart rate also positively, even though only very little, correlates with QVA. Increase in heart frequency is for myocardium the fastest compensation mechanism that reacts to the necessity of cardiac output. The increase in heart rate is indicated as a compensation mechanism by which the cardiovascular apparatus instantly reacts to the constitution of the arteriovenous anastomosis (Guyton, Am J Physiol 1961). However, in this analysis the dependency between these factors is only low. This can be

explained by the fact that a significant increase in heart rate is only a temporary compensation mechanism and it only applies very little in the long run.

QVA is also influenced by the presence of some diseases. Patients with diabetes have a lower QVA which can be supported by arterial mediocalcinosis in diabetics. Also patients with worse nutrition (albumin as a marker) have lower QVA. However, that and other correlations are quite low and show that QVA is influenced by multiple factors and none of the factors we monitored can be considered dominant.

QVA is strongly dependent on the future of patients in a dialysis program where those patients who later underwent transplantation had a statistically significantly higher QVA. However, this dependency disappears after adjustment to age. With respect to the significant age difference between the patients who underwent transplantation and those who died, adjustment to age can distort the output because it counts with a significant correction to a “theoretical“ population with the mean age among monitored groups. However, such a characteristic of the adjusted theoretical population does not have to correspond to the group that underwent transplantation and the group of patients who died either.

This analysis represents a unique use of hierarchical linear model and structural equation modeling. No other study used these statistical methods to describe the dependency of factors influencing QVA.

6.3.3 Changes in vascular access flow during dialysis

The objective of this analysis was to find out how QVA changes during the dialysis and what factors can influence these changes. In particular, we focused on the relationship between the change in QVA and the ultrafiltration rate. The objective was also to find out when ultrafiltration is accompanied by a dangerous drop in QVA that can lead to a blockage in the vascular access.

Methods

It is a retrospective analysis of QVA measurement. For each patient one QVA measurement was selected randomly. The sample includes 448 patients and QVA measurements.

Within the study, changes in QVA during dialysis and connection of these changes to other parameters (body weight, mean arterial pressure, heart rate, albumin, CRP) were monitored.

The other part of the analysis was carried out on another, smaller sample of patients who were measured by the device HD01 (Transonic Systems, USA). In this case, also cardiac output was included in the assessment. The sample included 34 patients.

Results

The median of the decrease in QVA during dialysis -22 (170) ml, or -4 (25) % in percentage. QVA decreased in 61% of patients and increased in 39% of patients. QVA at dropped by more than 30% in 10.5% of patients. No difference between blood pressure at the beginning and the end of dialysis was recorded (90 (18) vs 90 (20)). The decrease in QVA in percentage slightly positively correlates with the change in body weight during dialysis in percentage ($r = 0.13$, $p = 0.007$). The change in QVA in percentage positively correlates to the relative change in cardiac output ($r = 0.36$, $p = 0.02$).

Discussion

Changes in QVA during dialysis are very variable. Decrease is the prevailing trend. A significant decrease was recorded only in 10% of patients. The decrease in QVA is caused as a consequence of a reduction of endovascular liquid related to a drop in blood pressure and cardiac output. A slight decrease in QVA can be considered a natural and adequate reaction to ultrafiltration. However, a significant decrease in QVA can mean that the dry weight has been underestimated, i.e. the patient is ultrafiltered more that the/she should be. Such a reaction can also happen with correctly set ultrafiltration where the speed of ultrafiltration is too high and the balance between endovascular and interstitial compartments is not established fast enough. In a low number of patients there was a significant relative drop in QVA and also very low absolute value of QVA at the end of the dialysis. However, in the case of these patients the monitored dialysis was not accompanied by extreme ultrafiltration. Probably this was exactly the case of patients with an incorrectly set dry weight. In these patients, the drop of QVA to very low value could lead to a slowdown of the flow which could ultimately lead to a trombosis in the vascular access.

6.3.4 Changes in vascular access flow in dependence on the overall state of the patient – changes in weight used as an indicator

In clinical observation, a decrease in QVA was repeatedly recorded in connection with worsening of general health status (condition) of patients (e.g. infection, malnutrition). The objective of this analysis was to find out whether worsening of the overall health is associated with to a decrease in QVA.

Methods

It is a retrospective monitoring of the dependency of QVA on worsening of the patient's health. A decrease in body weight, in our case in so called dry weight, was chosen as a simple criterion how to identify a patient whose health has gotten worse. The study included patients whose body weight dropped by at least 9% during a time period lasting up to one year. We were monitoring how QVA changed during the time period when the patient's weight was decreasing. The time period was not longer than one year. The results are reported as a median with the quartile range in the bracket.

There are 54 patients in the sample; the average age is 65.4 ± 14.0 years, median is 69.0. The median time period among the evaluated measurements was 197 (148) days.

Patients, whose dry weight was stable, were chosen as a control group. There were 54 patients in the control group with an average age of 68.6 ± 17.4 , the median age was 68.8 years. The median time period among the evaluated measurements was 185 (190) days.

The Wilcoxon signed-rank test was used for comparison of the monitored values. Mann-Whitney test was used for comparison of the monitored and control group. Chi-square test was used for comparison of the count of decrease/increase in QVA in the monitored and control group. The value $p < 0,05$ was determined as statically significant. The statistical analysis was carried out in Statistica version 8.0 (StatSoft, USA).

Results

During monitoring, the median of dry weight dropped from 69.0 to 57.9 and the median of the change in dry weight was -12.6 (5.2) %. This decrease was accompanied by statistically significant decrease in median of QVA from 669 to 611 ml/min, $p = 0.006$. The median of changes in QVA in individual patients was 13 (41) %.13 (41) %. In 15% of

patients QVA decreased by 40-60% and in 7% the decrease exceeded 60%. On the contrary, QVA increased in 30% of patients.

The weight in the control group did not change 71.3 (21.5) vs 72 (22.0) kg and the median of the change in dry weight was 0 (0.1)%. During the monitored time period QVA decreased but the decrease was not significant: 685 (311) vs 622 (412) ml/min, $p=0.6$.

Discussion

In this analysis we tried to confirm the hypothesis that QVA is influenced by the overall health of the patient – their “shape“. As the predictor we chose rapid drop in body weight that should quite accurately reflect the patient’s health even though it is a simple criterion. The sample can include a number of patients whose dry weight decreased for another reason, e.g. targeted dieting. Another group can be formed by patients with overestimated dry weight, whose weight was just corrected.

Even though the recorded decrease is not very significant in average, part of the patients experienced a very significant drop in QVA to values that influence the adequacy of dialysis and impose the risk of the vascular access thrombosis. The overall small average decrease in QVA can be also influenced by patients whose weight decreased due to other reasons.

A decrease in QVA was also recorded for the control group, but drops were recorded less often and the decrease in QVA was not extremely high. Even for the stable AVF the value of QVA without the need for intervention procedures is rather fluctuating (long-term variation coefficient reaches 23%) and QVA is influenced by a number of other factors. Decrease in QVA is also caused by a development of a stenosis and therefore it is not surprising that QVA also decreased in the control group. However, QVA in the control group decreased less often and with less significance. Therefore we can really consider a decrease in body weight a risk factor for decrease in QVA.

6.3.5 Long-term physiological variability of blood flow through vascular access for hemodialysis

In the case that we are using measurement of QVA for long-term monitoring of the quality of vascular accesses, we need to distinguish between whether the decrease in QVA is caused by a growing stenosis or just physiological fluctuation of QVA.

Methods

Thermodilution was used for QVA measurement (BTM monitor, Fresenius Medical Care, Germany). The study included patients who had been dialyzed for at least 2 years and had had only one AVF without radiointervention and surgical procedure during the monitored time period.

These criteria were met by 34 patients with an average age of 63.1 years. The median of the duration of monitoring of QVA was 41 months (range 24-62 months). The median of number of measurements of QVA in one patient was 14 (range 8-30). In total, 421 measurements of QVA were carried out. The average time between the measurements of QVA was 2.7 ± 0.6 months. A variation coefficient was calculated for individual measurements of QVA of each patient. It was followed by calculation of the net variation coefficient QVA (that means without the variation coefficient of the measuring method).

Results

The average QVA was 904 ± 334 ml/min. The average variation coefficient QVA was $23.3 \pm 11.2\%$. Within the sample, 29 out of 34 (i.e. 85.3%) patients were in the range of ± 1 standard deviation ($23.3 \pm 11.2\%$, i.e. range 12.1 – 34.5 %), 28 patients (i.e. 82.4%) had a variation coefficient in the range 11-30%. The calculated “net“ variation coefficient QVA (CV_{avf}, i.e. after subtraction of the variation coefficient of the measuring method) was $22.7 \pm 11.3\%$.

Discussion

Physiological variability of QVA has been studied by very few authors so far. Huisman (Nephrol Dial Transplant 2005) studied short-term variability of QVA in two consecutive dialyses on a sample of 24 patients (21 of them had native AVF, 3 AVG). He measured QVA through ultrasound dilution – device HD01 (Transonic Systems, Inc, USA). The variation coefficient was 14.2%. Ram (Semin Dial 2005) formed the short-term variability of QVA on a sample of 25 patients (18 with AVG and 7 with AVF) during 3 consecutive HDs. Glucose pump test was used to measure QVA. The variation coefficient was 17.8%. Both studies deal only with short-term variability of QVA in 2-3 consecutive HDs. As far as we know no other studies has ever dealt with long-term physiological variability of QVA.

Some studies consider programs of monitoring of QVA to be useless, because they do not lead to an improvement in survival of AVF (Paulson, Blood Purif 2005; Shahin, Kidney Int 2005). These studies go even further and call this monitoring counterproductive and use the possible risk of incidence of restenoses with a damage of endothelium of the vascular access during the subsequent dilatation in PTA as their argument. In the current situation, when recommendations are insufficiently documented, it is probable that part of the angiographies is really carried out unnecessarily if the decrease in QVA is incorrectly considered a symptom of stenosis within the frame of physiological variability. Therefore, a more careful indication of fistulography and PTA of native fistulae could significantly change the presumption on which the critique of regular measurements of QVA is based. In other words – the system of monitoring of vascular accesses is not defective, but the set-up of the marginal values for indication of intervention procedures is.

In the long term, QVA has been physiologically fluctuating. The average long-term variability of QVA reaches 23.3%. In more than 80% of patients QVA fluctuates between 11-30% in the long run. Considering the relatively long time intervals between measurements of QVA at our department, we cannot make any conclusions in terms of the extent of short-term variability of QVA. Studies that analyzed short-term variability (differences in QVA during dialyses within one week) (Huisman, Ram) mention a relatively high interdialysis coefficient of variability – 14%, or 17.8% respectively. Together with our findings this allows us to conclude that if there is a decrease in QVA of 20-25% between measurements, it does not have to be caused by a decrease caused by stenosis and if QVA does not drop under the value necessary for adequate HD (350-400 ml/min), it is appropriate to repeat measuring within a shortened period of time (1 month or shorter) and only if the decreasing trend is confirmed, then the patient should be indicated for fistulography. Compared to AVF, the decrease of QVA in AVF is slower and does not require immediate fistulography. This recommendation should lead to a decrease in the number of unnecessary fistulographies and therefore also to a reduction of costs of treatment and possible decrease in negative impacts of unnecessarily frequent PTA.

6.3.6 Arteriovenous fistula, blood flow, cardiac output and left ventricle load in hemodialysis patients

The objective of the analysis was to verify the relationship between QVA and cardiac output and to calculate using real data in what way arteriovenous fistula influences the load of left ventricle(LLV), particularly in patients with a high flow in AVF, on the principle of a simple physical model.

Methods

The calculation of the load of left ventricle was first carried out for a group of 15 chronically hemodialyzed patients with high QVA which was defined as $QVA > 1300$ ml/min (Group 1). In order to acquire more data and be able to broadly evaluate the impact of the value of QVA on the load of the left ventricle, another non-selected group of 40 chronically hemodialyzed patients with QVA in the range of 200–1400 ml/min (Group 2) was added to the calculation.

Load of left ventricle (LLV) was calculated as product of flow squared (here it is cardiac output per minute) and hydraulic resistance (total peripheral resistance) through which this flow has to be pushed by the activity of the left ventricle.

$$LLV = R \cdot CO^2$$

This total load was computationally divided into the part spent to run the flow through the AVF (LLV_{AVF}) and that part used by the system (LLV_S).

Results

In Group 1 the average LLV was 2.10 ± 0.68 W, LLV_{AVF} 0.43 ± 0.11 W. In the Group 2 the average LLV was 1.2 ± 0.5 W, LLV_{AVF} 0.12 ± 0.05 W.

Comparison of Groups 1 and 2 shows a statistically significant difference between LLV, LLV_{AVF} and LLV_S . After adjustment of these values to the body surface area (BSA) statistically significant difference can be observed only for LLV_{AVF}/BSA .

Correlations were carried out on data from both groups together. QVA statistically significantly correlates with CO ($r = 0.63$, $p < 0.001$) and marginally significantly to CI ($r = 0.26$, $p = 0.051$). There is strong non-linear relationship between QVA and the ratio of QVA/CO ($r = 0.79$, $p < 0.001$).

There is strong linear dependency ($r = 0.93$, $p < 0.001$) between QVA and the absolute value of LLV_{AVF} . Strong correlation is particularly apparent in QVA up to 1000 ml/min. In the area of high flows there is a larger margin of values. The correlation between QVA and LLV_{AVF} (calculated as a percentage of the total LLV) from the results of both groups is statistically significant and non-linear ($r = 0.79$, $p < 0.001$). The correlation was also statistically significant between QVA and LLV ($r = 0.56$, $p < 0.001$) for the same sample.

Discussion

There is non-linear association between QVA and the QVA/CO ratio. In the range between QVA 300–1000 ml/min the, QVA/CO ratio is significantly increasing: with flow of 300 ml QVA contributes to the cardiac output with about 5% and with 15-20% at 1,000ml. At high flows, the curve flattens and QVA forms no more than 25% of the cardiac output. Cases of heart failures with high cardiac output have been described in literature when this ratio was usually over 30% (Engelberts, Am J Nephrol 1995; Kajiwara, Surgery Today 1994; Dikow, Semin Dial 2002; Young, Am Surg 1998; Pandeya ASAIO 1999; MacRae, Am J Kid Dis 2004). However, our patients with high QVA were stable with no signs of heart failure. Therefore, the QVA/CO ratio apparently increases at the moment of heart failure when the heart is not able to adequately supply the vascular access and the system with blood. Our results suggest that within the usual range of QVA (400–800 ml/min) AVF does not lead to a significant increase in the load of left ventricle and represents about 7-18% of the total LLV. Within this range of QVA, AVF should not represent a significantly higher burden for myocardium. LLV and LLV_{AVF} increase with growing QVA. LLV_{AVF} is increasing in its absolute value and the percentage in the total LLV: That means that the increase in LLV_{AVF} is disproportionately higher than the increase in LLV.

LLV per body surface area (LLV/BSA) is about 25% higher in patients with high QVA compared to patients with usual QVA. In the group with high QVA, the absolute value of LLV_{AVF}/BSA is almost three times as high as usual flows.

Patients whose vascular access flow is higher than 2,000 ml/min have 50% higher LLV compared to those whose QVA is normal. In this case, AVF could represent a significantly

higher burden for myocardium. However, the question is whether this increase is clinically significant so that it could lead to development of symptoms of heart failure and have influence on the prognosis of patients. This study does not bring enough proofs whether this is the case or not. Our hypothesis is that such increased LLV could represent burden for patients with cardiac comorbidities.

6.3.7 Relationship between vascular access flow and ejection fraction, left ventricle hypertrophy and dilation

The objective of the analysis was to identify cardiovascular consequences of high AVF flow in chronically hemodialyzed patients in terms of echocardiographic findings.

Methods

This is a case-control study that included 14 patients with high AVF flow (QVA > 1300 ml/min) and 14 controls with QVA 400–900 ml/min. QVA was measured by ultrasound dilution with the use of Transonic HD01 (Transonic Systems, Inc., USA). Patients whose QVA > 1300 ml/min were included in the study. Patient whose QVA was within the range 400–900 ml/min were selected as the control group. QVA, cardiac output (CO), cardiac index (CI), stroke volume (SV) and total peripheral resistance (R) were determined with the use of Transonic.

All patients underwent echocardiographic examination in-between dialyses with the use of the second harmonic projection on the device Image Point (Agilent Technologies, Philips).

The following parameters were monitored: left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), interventricular septum thickness (IVS), ventricular posterior wall thickness (PW), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular end-systolic volume (LVESV), ejection fraction (EF) using calculations according to Simpson. the mass of the left ventricle was also calculated and normalized in relation to the height výšku^{2.7} (de Simone, J Am Coll Cardiol 1992).

Dilation of the left ventricle was defined as LVEDD > 31 mm/m².

Patients in the group with high QVA were statistically significantly younger compared to the average age of all patients from both dialysis centres (45.7 vs 65.2 let p < 0.001). The

difference in sex, age, length of PDL, heart rate, mean arterial pressure or the level of haemoglobin was not significant between both groups. All patients had native AVF.

Results

In the group with high QVA ejection fraction was slightly higher compared to controls (63.9 ± 6.8 vs 58.8 ± 5.9 %, $p = 0.03$) even after adjustment to age ($p = 0.03$). No statistical significance between LVM was recorded among the groups (72.6 ± 29.8 vs 69.7 ± 31.5 g/m^{2.7}, ns), occurrence of LVH (78.5 vs 64.3 %, ns), or LVD (28.6 vs 35.7 mm/m², ns) or in further monitoring of the echocardiographic parameter.

Discussion

In this analysis, patients with high QVA also have a slightly higher LVM and LVEDV. However, the difference is not statistically significant. The limitation of this study is the very low number of patients and their insufficient statistical power that does not allow us to make smaller differences between groups. We would need a significantly higher number of patients in order to determine whether this phenomenon is random or not.

In our study EF was higher by 8.7% in the group with higher QVA. Already Ori (Nephrol. Dial. Transplant 1996) pointed out the increase in EF after establishment of AVF. In accordance with this analysis it seems that the increase in EF is used as a long-term compensation mechanism. Establishment of a vascular access leads to a decrease in vascular resistance. In order to maintain blood pressure, a heart must increase the cardiac output. The vascular return is increasing. Higher ejection fraction is a reaction to the volume overload that leads to an increase in left ventricular end-systolic volume and subsequently to higher contractility. The study is limited by the low number of patients and not entirely optimal control group, particularly due to older age of controls. Unfortunately during the study no young patients with lower QVA were dialyzed in the monitored dialysis centres.

6.4 Conclusions

The objective of the study was to provide an analysis of outputs from a system of regular monitoring of the state of vascular access that would be as detailed as possible. The system has been in operation for about 10 years in the Dialysis Centre of the VFN in the Department of Internal Medicine Strahov. Data from a total of 4,296 measurements carried out during those 10 years in 506 patients were analyzed.

QVA in hemodialyzed patients mostly fluctuates within 400 – 1000 ml/min. There is a larger range of values of flows in the AVF group where high or extremely high flows are reached more often (the highest measured values exceeded 2.5 l/min).

QVA is influenced by multiple factors: age, sex, height, dry weight, type of vascular access and its location, mean arterial pressure, heart rate, diabetes, nutrition and overall health of the patient. However, all monitored factors have only a low impact and none of them can be declared as the dominant one. Within this study a structural equation model was created that quantifies the impact of individual factors influencing the value of QVA. The extent of the data that were used for this study is much wider than that of data used for analyses published until this day (mostly only individual factors) and is being prepared for individual publication during the finalizing of the dissertation.

In patients with underestimated dry weight, even just a slightly increased ultrafiltration can lead to a significant decrease in QVA and impose the risk of thrombosis on the vascular access, particularly if it is an access with low flow. Correct determination of dry weight is one of key presumptions for protection of the vascular access from thrombosis.

It is apparent from the performed analyses that a general worsening of health of a hemodialyzed patient may be accompanied by a clinically significant decrease in QVA. Therefore, worsening of health must be considered a risk factor for malfunction of the vascular access and in such case increased attention must be paid to monitoring of the access.

Long-term physiological variability of QVA of arteriovenous fistula is 23%. In case that QVA decreases by 20 – 25% and the absolute value of QVA is sufficient, it is recommended to repeat the QVA measuring in 3 – 4 weeks and only in the case that the decreasing trend is confirmed, the patient should be sent to fistulography. This finding should be included in the recommended procedures for vascular access care (US K/DOQI and European EBPG Recommendations) that currently recommend sending the patient to check-up angiography, or an intervention procedure, whenever the flow decreases by 20% which is a value that does not even reach the identified long-term physiological variability of QVA! Results of an analysis that draw attention to this fact have been already published within the study (*Válek M et al: Blood Purif 2008;26:468-472*).

Regular monitoring of QVA is important as prevention of under-dialysis because adequate dialysis is the key for the long-term prognosis of patients. Therefore, it is not possible to consider an improvement of the durability of vascular access to be the only or even the main goal of the program of vascular access monitoring.

This study brings a new method of evaluation of influencing myocardium by a vascular access with the help of calculation of the load of left ventricle. Percentage of the load of the left ventricle that is used by the vascular access is increasing non-linearly – logarithmically. In the range of usual QVA (400 – 800 ml/min) the vascular access uses about 7-18% of the total load of the left ventricle and should not represent a significantly higher load for myocardium. With high flows over 1500 ml/min the value increases up to 15 – 25 %. This part of the study that mentions the absolute values of the load of the left ventricle that had not been known in nephrologic and dialysis literature before has also been already published (*Válek M et al:ASAIO J 2010;56:200-203*).

High values of QVA are related to a higher value of ejection fraction in the left ventricle. This study, with low statistical power of the analysis, did not prove structural changes in myocardium at a high flow.

7 Seznam zkratek

ALP	alkalická fosfatáza
ANCOVA	analýza kovariance
ANOVA	analýza rozptylu
AVF	nativní arteriovenózní fistule
AVG	cévní přístup s cévní protézou
BMI	Index tělesné hmotnosti (body mass index)
BTM	Blood Temperature Monitor (Fresenius Medical Care, Německo), modul používaný k termodilučnímu měření QVA
Ca	koncentrace látky v arteriálním setu
Cb	koncentrace látky ve venózním setu
CI	srdeční index
CMP	cévní mozková příhoda
CO	srdeční výdej
Cs	koncentrace látky v systémové krvi
CV	celkový variační koeficient QVA
CVavf	čistý variační koeficient QVA
CVbtm	variační koeficient metody BTM
CŽK	centrální žilní katétr
DM	diabetes mellitus
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
EBPG	European Best Practice Guidelines
EF	ejekční frakce levé komory
HD	hemodialýza
HDM	Hemodynamic Recirculation Monitor (Gambro, Švédsko)
HLM	hierarchický lineární model
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
ICHS	ischemická choroba srdeční
iLVM	indexovaná masa levé komory
IVS	tloušťka interventrikulárního septa
K/DOQI	Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiatives
KV	kardiovaskulární

LLV	výkon levé komory
LLV _{AVF}	výkon levé komory spotřebovaný cévním přístupem
LLV _S	výkon levé komory spotřebovaný systémem
LVD	dilatace levé komory
LVEDD	end-diastolický průměr levé komory
LVEDV	objem levé komory na konci diastoly
LVEDS	end-systolický průměr levé komory
LVESV	objem levé komory na konci systoly
L VH	hypertrofie levé komory
MAP	střední arteriální tlak
NKF	National Kidney Foundation
PTA	perkutánní transluminální angioplastika
PW	tloušťka zadní stěny levé komory
Q _b	průtok krve mimotělním okruhem dialyzačního přístroje
Q _r	množství recirkulující krve
QVA	průtok krve cévním přístupem
R	celková rezistence cévního systému organismu
R _{AVF}	rezistence cévního přístupu
R _c	recirkulace v cévním přístupu
R _{kp}	kardiopulmonální recirkulace
R _S	rezistence cévního systému bez cévního přístupu
R _x	nucená recirkulace při invertovaném zapojení mimotělního okruhu hemodialyzačního přístroje
SEM	strukturální modelování (structural equation modeling)
UF	ultrafiltrace

8 Literatura

1. Ahearn DJ, Maher JF: Heart failure as a complication of hemodialysis arteriovenous fistula. *Ann Intern Med* 1972;77:201-204
2. Al-Ghonaim M, Braden JM, Hirsch DJ, Gao Z, Tonelli M: Relation between Access Blood Flow and Mortality in Chronic Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:387-391
3. Anderson CB, Codd JR, Graff RA, Groce MA, Harter HR, Newton WT: Cardiac failure and upper extremity arteriovenous dialysis fistulas. Case reports and review of the literature. *Arch Intern Med* 1976;136:292-297
4. Anderson CB, Etheridge EE, Harter HR, Codd JE, Graff RJ, Newton WT. Blood flow measurements in arteriovenous dialysis fistulas. *Surgery* 1977; 81: 459-61
5. Baker LD Jr, Johnson JM, Goldfarb D: Expanded polytetrafluoroethylen (PTFE) subcutaneous arteriovenous fistula in man. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1976;22:382-387
6. Baron RM, Kenny DA: The Moderator-Mediator variable distinction in Social Psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Personality Social Psychology* 1986;51:1173-1182
7. Basile C, Lomonte C, Vernaglione L, et al: The relationship between the flow of arteriovenous fistula and cardiac output in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23: 282–287
8. Beathard GA: Mechanical versus pharmacomechanical thrombolysis for the treatment of thrombosed dialysis access grafts. *Kidney Int* 45:1401-1406, 1994
9. Beathard GA: Percutaneous angioplasty for the treatment of venous stenosis: A nephrologists view. *Semin Dial* 1995;8:166-170
10. Beigi AA, Sadeghi AMM, Khosravi AR, Karami M, Masoudpour H: Effects of the arteriovenous fistula on pulmonary artery pressure and cardiac output in patients with chronic renal failure. *J Vasc Access* 2009;10:160-166
11. Besarab A, al-Saghir F, Alnabhan N, Lubkowski T, Frinak S: Simplified measurement of intra-access pressure. *ASAIO J* 1996;42:682-687
12. Besarab A, Brouwer D: Improving arteriovenous fistula construction: fistula first initiative. *Hemodial Int* 2004;8:199-206
13. Besarab A, Dorrell S, Moritz M, Michael H, Sullivan K: Determinants of measured dialysis velus pressure and its relationship to true intra-access venous pressure. *ASAIO Trans* 1991;37:M270–M271,
14. Besarab A, Frinak S: The prevention of access failure: Pressure monitoring. *ASAIO J* 1998;44:35-37
15. Besarab A, Lubkowsi T, Frinak S, Ramanathan S, Escobar F: Detection of access strictures and outlet stenosis in vascular access – which test is best. *ASAIO J* 1997;43:543-547

16. Besarab A, Sullivan KL, Ross RP, Moritz MJ: Utility of intra-access pressure monitoring in detecting and correcting venous outlet stenoses prior to thrombosis. *Kidney Int* 1995;47:1364-1373
17. Besarab A: Access monitorin is worthwhile and valuace. *Blood Purif* 2006;24:77-89
18. Bos WJW, Zietse R, Wesseling KH, Westerhof: Effects of arteriovenous fistulas on cardiac oxygen supply and demand. *Kidney Int* 1999;55:2049-2053
19. Bouthier JD, Levenson JA, Simon AC, Bariety JM, Bourquelot PE, Safar ME: A noninvasive determination of fistula blood flow in dialysis patiens. *Artif Organs*. 1983;7:404-9
20. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwich BJ: Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 1966;27520:1089-1092
21. Casagrande G, Lanzarone E, Miglietta F, Remuzzi A, Fumero R, Constantino ML: Determination of cardiovascular mechanics evolution in the presence of the arteriovenous fistula. *ASAIO J* 2009;55:484-493
22. Cimino JE: Historical perspective on more than 60 years of hemodialysis access. *Semin Vasc Surg* 2007;20:136-140
23. Cohen SM, Edholm OG, Howarth S, McMichael J, Sharpey-Schafer EP: Cardiac output and peripheral blood flow in arteriovenous aneurysm. *Clin Sci* 1948;7:35-47
24. Colville LA, Lee AH: Retrospective analysis of catheter-related infections in a hemodialysis unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006 ;27:969-73
25. Davidson I, Chan D, Dolmatch B, Hasan M, Nichols D, Saxena R, Shenoy S, Vazquez M, gallieni: Duplex ultrasound evaluation for dialysis access selection and maintance: a practical guide. *J Vasc Access* 2008;9:1-9
26. Davis D, Petersen J, Feldman R, Cho C, Stevick CA: Subclavian venous stenosis. A complication of subclavian dialysis. *JAMA*. 1984;252:3404-6
27. De Lima JJG, Vieira MLC, Molnar LJ, Medeiros CJ, Ianhez LE, Krieger EM: Cardiac effects of perzistent hemodialysis arteriovenous access in recipient of renal allograft. *Cardiology* 1999;92:236-239
28. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, et al: Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: Assessment of allometric relations and impact of overweight. *JAm Coll Cardiol* 1992;20:1251-1260
29. Dember LM, Holmberg EF, Kaufman JS: Randomized controlled trial of prophylactic repair of hemodialysis arteriovenous graft stenosis. *Kidney Int* 2004;66:390–398
30. Devereux RB, Riechek N: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55:613-618
31. Dikow R, Schwenger V, Zeier M, Ritz E: Do AV fistulas contribute to cardiac mortality in hemodialysis patients? *Semin Dial* 2002;15:14-17,
32. Dixon BS, Novak L, Fangman J: Hemodialysis vascular access survival: upper-arm native arteriovenous fistula. *Am J Kidney Dis* 2002;39:92-101

33. EBPB on vascular access. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(suppl 2):88–117
34. Engelberts I, Tordoir JH, Boon ES, Schreij G: Highoutput cardiac failure due to excessive shunting in a hemodialysis access fistula: An easily overlooked diagnosis. *Am J Nephrol* 1995;15:323-326
35. Erben J, Kvasnička J, Baštecký J, Vortel V: Experience with routine use of subclavian vein cannulation in haemodialysis. *Proc EDTA* 1969;6:59-64
36. Ethier J, Mendelssohn DC, Elder SJ, Hasegawa T, Azikawa T, Akiba T, Canaud BJ, Canaud BJ, Pisoni RL: Vascular access use and outcomes: an international perspective from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3219-3226
37. Feldman HI, Kobrin S, Wasserstein A: Hemodialysis vascular access morbidity. *J Am Soc Nephrol* 1996;28:523-535
38. Felici F, Rodio A, Madaffari A, Ercolani L, Marchetti M: The cardiovascular work of competitive dinghy sailing. *J Sports Med Physical Fitness* 39: 309-314, 1999
39. Foley RN, Parfrey PS, MJ Sarnak: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kid Dis* 1998;32:Suppl 3 S112-S119
40. Ganong WF: *Přehled lékařské fyziologie*. Galén 2005, 12. Vydání, s. 585
41. Gotch FA, Buyaki R, Panlilio F, Folden T: Measurement of blood access flow rate during hemodialysis from conductivity dialysance. *ASAIO J.* 1999;45:139-46
42. Gotch FA: Hemodialysis: Technical and kinetic considerations. In: Brenner BM, Rector FC: *The Kidney*, Saunders, Philadelphia/London/Toronto, 1976, 1680-1684
43. Guyton AC, Sagawa K: Compensations of cardiac output and other circulatory functions in areflex dogs with large AV fistulas. *Am J Physiol* 1961;200:1157-1163
44. Haage P, Günther RW: Radiological intervention to maintain vascular access. *Eur J Endovasc Surg* 2006;32:84-89
45. Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G: Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kid Dis* 1994;23:661-669
46. Holman E: Abnormal arteriovenous communications. Great variability of effects with particular reference to delayed development of cardiac failure. *Circulation* 1965;32:1001-1009
47. Holmbeck GN: Toward terminological, conceptual, and statistical clarity in the study of mediators and moderators: Examples from the child-clinical and pediatric psychology literatures. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1997;65:599–610
48. Hox JJ: *Multilevel analysis. Techniques and applications*. Mahwah (NJ), Lawrence Erlbaum Associates 2002
49. Huisman RM, van Dijk m, de Bruin C, Loonstra J, Sluiter WJ, Zeebregts CJ, van den Dingem J: Within-session and between-session variability of haemodialysis shunt flow measurements. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:2842-2847

50. Chand DH, Teo BW, Fatica RA, Brier M: Influence of vascular access type on outcome measures in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2008;108:c91-8
51. Chow KM, Syeto CC, Kum LC, Kwan BC, Fung TM, Wong TZ, Leung CB, Li PK: Improved health/related quality of life and left ventricular hypertrophy among dialysis patients treated with parathyroidectomy. *J Nephrol* 2003;16:878-885
52. Jones SA, Jin S, Kantak A, Paulson WD: A mathematical model for pressure losses in the hemodialysis graft vascular circuit. *J Biomech Eng* 2005;127:60-66
53. Jöreskog KG, Sörbom: LISREL (Version 8.72). Lincolnwood(IL): Scientific Software International, Inc. 2005
54. Jöreskog KG: A general method for analysis of covariance structures. *Biometrika* 1970;57: 239-251
55. Kajiwara IS, Kondo J, Matsumoto A: Banding a hemodialysis arteriovenous fistula to decrease blood flow and resolve high output cardiac failure: Report of a case. *Surgery Today* 1994;24:734-736
56. Kessler M, Zannad F, Leher P, Grunfeld JP, Thuilliez C, Leizorovicz A, Lechat P: Predictors of cardiovascular events in patients with end-stage renal disease: an analysis from the Fosinopril in Dialysis study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3573-3579.
57. Kim YO, Yang CW, Yoon SA, et al. Access blood flow as a predictor of early failures of native arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2001;21: 221-5
58. Kline RB: Principles and practice of structural equation modeling (2nd. ed.). New York: Guilford Press 2005
59. Krivitski NM, Depner TA: Cardiac output and central blood volume during hemodialysis: methodology. *Adv Ren Replace Ther* 1999;6:225-232
60. Krivitski NM: Novel method to measure access flow during hemodialysis by ultrasound velocity dilution technique. *ASAIO J* 1995;41:741-745
61. Krivitski NM: Theory and validation of access flow measurement by dilution technique during hemodialysis. *Kidney Int* 1995;48:244-250
62. Lin CH, Chua CH, Chiang SS, Liou JZ, Hung HF, Chang CH: Correlation of intraoperative blood flow measurement with arteriovenous fistula outcome. *J Vasc Surg* 2008;48:167-172
63. Lindsay RM, Bradfield E, Rothera C, Kianfar C, Malek P, Blake PG: A comparison of methods for the measurement of hemodialysis access recirculation and access blood flow rate. *ASAIO J* 1999;44:62-67
64. Lindsay RM, Burbank J, Brugger J, Bradfield E, Kram R, Malek P, Blake PG: A device and method for rapid and accurate measurement of access recirculation during hemodialysis. *Kidney Int* 1996;49:1152-1160
65. London GM, Fabiani F, Marchais SJ, de Vernejoul MC, Guerin AP, Safar ME, Metivier F, Llach F: Uremic cardiomyopathy: An inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int*; 1987;31:973-980

66. Lopot F, Nejedlý B, Sulková S, Bláha J: Comparison of different techniques of hemodialysis vascular access flow evaluation. *J Vasc Access* 2004;5:25-32
67. Lopot F, Nejedlý B, Švárová B et.al.: Vascular access monitoring using blood flow evaluated from automated recirculation measurement. *EDTNA/ERCA J* 2001;27:17-22
68. Lopot F, Sulková S, Szonowská B, Bláha J: Hodnocení kvality cévního přístupu pro hemodialýzu a jeho dlouhodobé sledování. Závěrečná zpráva grantového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR 6864-3, Praha 2003
69. Lumsden AB, MacDonald MJ, Kikeri D, Cotsonis GA, Harker LA, Martin LG: Prophylactic ballon angioplasty fails to prolong the patency of expanded polytetrafluoroethylene arteriovenous grafts: Results of a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 1997;26:382–390
70. MacKinnon DP, Lockwood CM, Hoffman JM, West SG, Sheets V: A comparison of methods to test the significance of the mediated effect. *Psychological Methods* 2002;7: 83-104.
71. MacRae JN, Pandeya S, Humen D, Krivitski N, Lindsay RM: Arteriovenous fistula-associated high-output cardiac failure: a review of mechanism. *Am J Kid Dis* 2004;43:e17-e22
72. Magnasco A, Alloatti S, Martinoli C, Solari P: Glucose pump test: a new method for blood flow measurements. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:2244-8
73. Magnasco A, Bacchini G, Cappello A, La Milia V, Brezzi B, Messa P, Locatelli F: Clinical validation of glucose pump test (GPT) compared with ultrasound dilution technology in arteriovenous graft surveillance. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1835-1841
74. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ: The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1159-71
75. Malík J, Slavíková M, Svobodová J, Tuka V: Regular ultrasonographic screening significantly prolongs patency of PTFE grafts. *Kidney Int* 2005;67:1554-1558
76. Malík J, Tuka V, Krupičková Z, Chytilová E, Holaj R, Slavíková M: Creation of dialysis vascular access with normal flow increases brain natriuretic peptide levels. *Int Urol Nephrol* 2009;41:997–1002
77. Malovrh M: Non-invasive evaluation of vessels by duplex sonography prior to construction of arteriovenous fistulas for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:125-129
78. Martin LG, MacDonald MJ, Kikeri D, Cotsonis GA, Harker LA, Lumsden AB: Prophylactic angioplasty reduces thrombosis in virgin ePTFE arteriovenous dialysis grafts with greater than 50% stenosis: Subset analysis of a prospectively randomized study. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10:389–396
79. May RE, Himmelfarb J, Yenisesu M, Knights S, Ikizler TA, Schulman G, Hernanz-Schulman M, Shyb Y, Hakim R: Predictive measures of vascular access thrombosis: a prospective study. *Kidney International* 1997; 52:1656-1662

80. McGill RL, Marcus RJ, Healy DA, Brouwer DJ, Smith BC, Sandroni SE: AV fistula rates: changing the culture of vascular access. *J Vasc Access*. 2005 Jan-Mar;6(1):13-7.
81. Meeus F, Kourilsky O, Guerin AP, Bauery C, Marchais SJ, London G: Pathophysiology of cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;58, Suppl 76:140-147
82. Moist LM, Churchill DN, House AA et. al.: Regular monitoring of access flow compared with monitoring of venous pressure fails to improve graft survival. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2645-2653
83. National Kidney Foundation: DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis vascular access. *Am J Kidney Dis* 1997;30(suppl 3)
84. National Kidney Foundation: KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for 2006 updates: hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy and vascular access. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(suppl 1):S1–S322
85. National Kidney Foundation: KDOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37:S137–S181
86. Neumann ME: „Fistula first“ initiative pushes for new standards in access care. *Nephrol News Issues* 2004;18:47-48
87. Ori Y, Korzets A, Katz M, et al. The contribution of an arteriovenous access for hemodialysis to left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 745-52
88. Ori Y, Korzets A, Katz M., Perek Y, Zahavi I, Gafter U: Hemodialysis access: a prospective hemodynamic evaluation. *Nephrol. Dial. Transplant* 1996;11 (Suppl. 1), S94–S97
89. Oudenhoven LFIJ, Pattynama PMT, De Roos A, Seeverens HJJ, Rebergen SA, Chang PC: Magnetic resonance, a new method for measuring blood flow in hemodialysis fistulae. *Kidney Int* 1994;45:884-889,
90. Pandeya S, Lindsay RM: The relationship between cardiac output and access flow during hemodialysis. *ASAIO* 1999;45:135-138
91. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent Gm, Murray DC, Barre PE: Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1277-1285
92. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1277-1285
93. Paulson W: Access monitoring does not really improve outcomes. *Blood Purif* 2005;23:50-56
94. Paulson WD, Jones SA: Hemodynamics of the vascular access: Implications for clinical management; in Ronco C, Levin NW (eds): *Hemodialysis Vascular Access and Peritoneal Dialysis Access*. *Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 2004, vol 142, pp 238–253
95. Pisoni RL, Arrington CJ, Albert JM, Ethier J, Kimata N, Krishnan M, Rayner HC, Saito A, Sands JJ, Saran R, Gillespie B, Wolfe RA, Port FK: Facility hemodialysis

- vascular access use and mortality in countries participating in DOPPS: an instrumental variable analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;53:475-491
96. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, Greenwood RN, Hecking E, Gillespie B, Wolfe RA, Goodkin DA, Held PJ: Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS.. *Kidney Int* 2002; 61:305-316
 97. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, Greenwood RN, Hecking E, Gillespie B, Wolfe RA, Goodkin DA, Held PJ: Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS.. *Kidney Int* 2002; 61:305-316
 98. Portová M, Hoření J, Křemenová E, Nejedlý B, Válek M, Lopot F: Simple pressure measurement is not reliable in detection of access stenosis in native AV fistulas. *EDTNA ERCA J* 2005;31:134-136
 99. Ram SJ, Nazdar R, Sharaf R, Magnasco A, Jones SA, Paulson WD: Thresholds for significant decrease in haemodialysis access blood flow. *Semin Dial* 2005; 18:558-564
 100. Ram SJ, Work J, Caldito GC et.al: A randomized controlled trial of blood flow and stenosis surveillance of hemodialysis grafts. *Kidney Int* 2003;64:272-280
 101. Raudenbush SW, Bryk AS, Cheong YF, Congon R, duToit M.: HLM 6: Hierarchical linear and nonlinear modeling. Lincolnwood, IL: Scientific Software International, Inc. 2004
 102. Raudenbush SW, Bryk AS: Hierarchical Linear Models: Applications and data analysis methods (2nd Edition). Thousand Oaks, CA: Sage 2002
 103. Robbin ML, Chamberlain NE, Lockhart ME, et al. Hemodialysis arteriovenous fistula maturity: US evaluation. *Radiology* 2002; 225: 59-64
 104. Roček M: Intervenční metody pro zachování cévních přístupů. In: Sulková S: Hemodialýza. Maxdorf 2000, 186-211
 105. Saleh FN, Schrimmer H, Sundsfjord J, Jorde R: Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 2003;24:2054-2060
 106. Sarnak MJ: Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kid Kid* 2003;41:Suppl 5 S11-S17
 107. Saucy F, Haesler E, Haller C, Déglise S, Teta D, Corpataux JM: Is intra-operative blood flow predictive for early failure of radiocephalic arteriovenous fistula? *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:862–867
 108. Scribner BH, Buri R, Caner JEZ et al.: Treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: preliminary report. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1960;6:114-122
 109. Seldinger SI, Chiandussi L, Higgs B: Hemodialysis by percutaneous cathetrization of femoral artery and vein with regional heparinization. *Lancet* 1961;II:857-859, Konner K: History of vascular access for haemodialysis. *Nephrol Dial transplant* 2005;20:2629-2635
 110. Shahin H, Reddy G, Sharafuddin M, Katz D, Franzwa BS, Dixon BS: Monthly access flow monitoring with increased prophylactic angioplasty did not improve fistula patency, *Kidney international* 2005; 68: 2352-2361

111. Schanzer H, Kaplan S, Bosch J, Glabman S, Burrows L: Links Double-lumen, silicone rubber, indwelling venous catheters. A new modality for angioaccess. *Arch Surg* 1986;121:229-32
112. Schgal AR, Snow RJ, Singer ME et.al.: Morbidity and cost implications of inadequate hemodialysis. *Am J Kid Dis* 2001;37:1223-1231
113. Schild AF, Perez E, Gillaspie E, Seaver C, Livingstone J, Thibonnier A: Arteriovenous fistulae vs. arteriovenous grafts: a retrospective review of 1,700 consecutive vascular access cases. *J Vasc Access* 2008;9:231-235
114. Schillinger F, Schillinger D, Montagnac R, Milcent T: Post catheterization vein stenosis in hemodialysis: comparative study of 50 subclavian and 50 internal jugular accesses. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:722-724
115. Schneditz D, Kaufman AN, Polaschegg HD, Levin NW, Daugirdas JT: Cardiopulmonary recirculation during hemodialysis. *Kidney Int* 1992;42:1450-1456
116. Schneditz D, Wang E, Levin NW: Validation of haemodialysis recirculation and access blood flow measured by thermodilution. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:376-383
117. Schwab SJ, Raymond JR, Saeed M, Newman GE, Dennis PA, Bollinger RR: Prevention of hemodialysis fistula thrombosis. Early detection of venous stenoses. *Kidney Int* 1989;36:707-711
118. Singer JD, Willett JB: *Applied longitudinal data analysis: Modeling change and event occurrence*. New York: Oxford University Press 2003
119. Slavíková M, Sulková S: Chirurgické cévní přístupy pro hemodialýzu. In: Sulková S: *Hemodialýza*. Maxdorf 2000, 165-185
120. Spinowitz BS, Galler M, Golden RA, Rascoff JH, Schechter L, Held B, Charytan C.: Subclavian vein stenosis as a complication of subclavian catheterization for hemodialysis *Arch Intern Med*. 1987 Feb;147:305-7
121. Steuer RR, Miller DR, Zhang S, Bell DA, Leypoldt JK: Non-invasive transcutaneous determination of access blood flow rate. *Kidney Int* 2001;60:284-291
122. Sullivan KL, Besarab A, Bonn J, Shapiro MJ, Gardiner GA Jr, Moritz MJ: Hemodynamics of failing dialysis grafts. *Radiology* 1993;186:867-872
123. Tessitore N, Mansueto G, Bedogna V, et al: A prospective controlled trial on effect of percutaneous transluminal angioplasty on functioning arteriovenous fistulae survival. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1623-1627
124. Thomas-Hawkins C: Assessing role activities of individuals receiving long-term hemodialysis: psychometric testing of the revised Inventory of Functional Status-Dialysis. *Int J Nursing Studies* 2005;42: 687-694
125. Tonelli M, Klarenbach S, Jindal k, Harries S, Zuidema S, Caldwell S, Pannu N: Access flow in arteriovenous accesses by optical dilution and ultrasound dilution methods. *Am J Kid Dis* 2005;46:933-977
126. Turmel-Rodrigues L, Pengloan J, Baudin S, Testou D, Abaza M, Dahdah G et al. Treatment of stenosis and thrombosis in haemodialysis fistulas and grafts by interventional radiology. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:2029-2036

127. Turmel-Rodrigues L, Pengloan J, Blanchier D, Abaza M, Birmele B, Haillet O et al. Insufficient dialysis shunts: improved long-term patency rates with close hemodynamic monitoring, repeated percutaneous balloon angioplasty, and stent placement. *Radiology* 1993;187:273–278
128. Unger P, Velaz-Roa S, Wissing M, Hoang AD, van de Borne P: Regression of left ventricular hypertrophy after arteriovenous fistula closure in renal transplant recipients: a long term follow up. *Am J Transplant* 2004;4:2038-2044
129. van Duijnhoven EC, Cheriex EC, Tordoir JH, Kooman JP, van Hooff JP: Effect of closure of the arteriovenous fistula on left ventricular dimensions in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:368-372
130. von Bibra H, Astro L, Autenrieth G, McLeod A, Gurland HJ: The effects of arteriovenous shunts on cardiac function in renal dialysis patients – an echocardiographic evaluation. *Clinical Nephrology* 1978;9:205-209
131. Vorwerk D, Günther RW, Mann H, Bohndorf K, Keulers P, Alzen G et al. Venous stenosis and occlusion in hemodialysis shunts: follow-up results of stent placement in 65 patients. *Radiology* 1995;195:140–146
132. Wang E, Schneditz D, Ronco C, Levin NW: Surveillance of fistula function by frequent recirculation measurements during high efficiency dialysis. *ASAIO J* 2002;48:394–397
133. Wasse H, Speckman RA, McClellan WM: Arteriovenous fistula use is associated with lower cardiovascular mortality compared with catheter use among ESRD patients. *Semin Dial* 2008;21:483-489
134. Whittier WL, Mansy HA, Rutz DR, Lewis AM, Sandler RH: Comparison of Hemodialysis Access Flow Measurements Using Flow Dilution and In-Line Dialysance. *ASAIO J* 2009;55:369-372
135. Wijnen E, Keuter XH, Planken NR, van der Sande FM, Tordoir JH, Leunissen KM, Kooman JP: The relationship between vascular access flow and different type of vascular access with systemic hemodynamics in hemodialysis patients. *Artif Organs* 2005;29:960-964
136. Yarar D, Cheung AK, Sakiewicz P, Lindsay RM, Paganini EP, Steuer RR, Leypoldt JK: Ultrafiltration method for measuring vascular access flow rates during hemodialysis. *Kidney Int* 1999;56:1129-1135
137. Yerdel MA, Kesenci M, Yazicioglu KM et al. Effects of haemodynamic variables on surgically created arteriovenous fistula flow. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1684-8
138. Young PR, Rohr MS, Marterre WF: High output cardiac failure secondary to a brachiocephalic arteriovenous hemodialysis fistula: Two cases. *Am Surg* 1998;64:239-241

9 Seznam publikací autora

9.1 Publikace se vztahem k dizertaci

Publikace s IF

Válek M, Dusilová-Sulková S, Lopot F, Polakovič V: Physiological variability of blood flow through vascular access for hemodialysis. *Blood Purif* 2008;26:468–472
DOI: 10.1159/000157324 **IF 1,748**

Válek M, Lopot F, Polakovič V: Arteriovenous fistula, blood flow, cardiac output and left ventricle load in hemodialysis patients. *ASAIO J* 2010;52:200-203
DOI: 10.1097/MAT.0b013e3181ce6757
IF 1,631

Lopot F, Nejedlý B, Válek M: Vascular Access Monitoring: Methods and Procedures – Something to Standardize? *Blood Purif* 2005;23:36-44 Review
DOI: 10.1159/000082009 **IF 1,748** **3 citace dle SCI**

Publikovaná abstrakta

Válek M, Lopot F, Sulková S, Danzig V, Táborský P: Kardiiovaskulární odezva při vysokém průtoku hemodialyzačním cévním přístupem: první zkušenosti
Aktuality v nefrologii, 2004;10, Suppl.1
Kongres České nefrologické společnosti, Luhačovice, červen 2004, poster

Válek M, Lopot F, Dusilová-Sulková S: Fyziologická variabilita průtoku krve cévním přístupem pro hemodialýzu. *Aktuality v nefrologii*, 2006;12, Suppl.1:19
Kongres české nefrologické společnosti, Hradec Králové, červen 2006, přednáška

Válek M, Dusilová-Sulková S, Lopot F, Polakovič V: Physiological variability of blood flow through vascular access for hemodialysis. *Blood Purification* 2007;25:345-345
Kongres International Society of Blood Purification, Praha, září 2007, přednáška

Válek M, Lopot F, Polakovič V: Ovlivnění výkonu levé komory arteriovenózní fistulí.
Aktuality v nefrologii 2008;14:65-66
Kongres České nefrologické společnosti, Olomouc, červen 2008, přednáška

Válek M, Lopot F, Dusilová-Sulková S, Danzig V, Táborský P, Zakiyanov O: Is higher blood flow of arteriovenous fistula associated with greater left ventricle dilation and/or hypertrophy in hemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2005;20, Suppl 5:330
Kongres ERA-EDTA, Istanbul, Turecko, červen 2005, poster

Válek M, Lopot F, Polakovič V: Impact of arteriovenous fistula on load of left ventricle in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2008;1 Suppl 2:355
Kongres ERA-EDTA, Stockholm, Švédsko, květen 2008, poster

Válek M, Lopot F, Polakovič V: Jaké faktory ovlivňují průtok cévním přístupem pro hemodialýzu? *Aktuality v nefrologii* 2010;16:35
Kongres České nefrologické společnosti, Praha, červen 2010, přednáška

9.2 Ostatní publikace

Publikace s IF

Dusilová-Sulková S, Válek M: Skin wounds associated with calciphylaxis in end-stage renal disease patients on dialysis. Nutrition 2010, v tisku

IF 2,280

Publikace bez IF

Válek M, Sulková S, Schestauberová E, Švára F, Mann H, Polakovič V: Syndrom kalcifylaxe jako komplikace chronického selhání ledvin - popis šesti kazuistik a literární přehled. Čas Lék čes 2002;141:355-8

Válek M, Sulková S, Slováková A, Drobílková M, Ságová M: Tuberkulóza u pacientů s chronickým selháním ledvin. Čas Lék čes 2003;142:271-275

Sulková S, Švára F, Fořtová M, Válek M: Nové směry v přístupu k hyperfosfatémii při selhání ledvin. Osteologický bulletin 2003;8:47-51

Sulková S, Fořtová M, Válek M, Švára F: Renální kostní choroba. Vnitřní lékařství 2003;49:403-408

Portová M, Hoření J, Křemenová E, Nejedlý B, Válek M, Lopot F: Simple pressure measurement is not reliable in detection of access stenosis in native AV fistulas. EDTNA ERCA J 2005;31:134-136

Válek M: Kalcifylaxe In: Dusilová-Sulková S: Renální osteopatie, Jessenius Maxdorf, Praha, 2007, s. 149-156, autor kapitoly v monografii

Válek M, Smržová J: Kazuistiky In: Dusilová-Sulková S: Renální osteopatie, Jessenius Maxdorf, Praha, 2007, s. 149-156, spoluautor kapitoly v monografii

Válek M: Kalcifylaxe: vzácná, ale závažná komplikace chronického selhání ledvin. Osteologický bulletin 2008;13:158-164