

ISCHEMIE LEDVINY PŘI RESEKCÍCH LEDVIN A MOŽNOSTI JEJÍHO OVLIVNĚNÍ

RENAL ISCHEMIA IN PARTIAL NEPHRECTOMY AND OPTIONS FOR ITS INFLUENCE

Petr Stránský¹, Milan Hora¹, Jan Hrbáček², Viktor Eret¹,
Tomáš Ürge¹, Renáta Peteříková³

¹Urologická klinika FN Plzeň

²Urologická klinika FN Motol, Praha

³Oddělení specializačního vzdělávání LF UK Plzeň

Došlo: 6. 1. 2015

Přijato: 19. 6. 2015

Kontaktní adresa:

MUDr. Petr Stránský, Ph.D.

Urologická klinika FN Plzeň

Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň

e-mail: stranskyp@fnplzen.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Podpořeno MZ ČR – RVO (Fakultní nemocnice Plzeň – FNPI, 00669806)

SOUHRN

Stránský P, Hora M, Hrbáček J, Eret V, Ürge T, Peteříková R. Ischemie ledviny při resekcích ledvin a možnosti jejího ovlivnění.

Úvod: Cílem článku je ukázat experimentální a klinické výsledky odpovědi ledvin na teplou a studenou ischemii. Porovnává různé operační postupy a možnosti ovlivnění ledvinové ischemie při resekcích ledvin. Článek je souhrnem aktuálních literárních údajů.

Výsledky: Existují tři hlavní mechanismy ischemického poškození ledvin – cévní mechanismus

s přetrvávající vazokonstrikcí a abnormální reakcí endoteliálních buněk, tubulární obstrukce se zpětným tokem moči a reperfuční poškození. Spor trvá o maximální toleranci teplé ischemie (WI), která může být ovlivněna hlavně chirurgickou technikou.

Závěr: Pokud je předpokládáno při operaci využití ischemie, nádor by měl být odstraněn v co nejkratší možné době. Obecně je doporučován čas kratší než 25 minut teplé ischemie bez ohledu na typ chirurgického přístupu. Pokud je možnost provedení resekce v tomto čase ohrožena, je třeba začít včas s chlazením ledviny. Studená ischemie (cold ischemia – CI) může být dle závislosti na způsobu chlazení tolerována až do doby dvou hodin (autotransplantace). K možným druhům chlazení při resekčních výkonech patří metoda in situ studené arteriální perfuze, povrchové chlazení ledovou tříští, retrográdní perfuze dutého systému nebo ex situ studená arteriální perfuze s autotransplantací. Technika metod dosažení CI závisí na předoperačním hodnocení nálezu, chirurgické technice (otevřená, laparoskopická nebo robotická operace) a zvyklostech pracoviště.

KLÍČOVÁ SLOVA

Ischemie, nádor ledviny, resekce ledviny, selhání ledvin.

SUMMARY

Stránský P, Hora M, Hrbáček J, Eret V, Üрге T, Peteříková R. Renal ischemia in partial nephrectomy and options for its influence

Introduction: The objective of this literature review was to summarize clinical and experimental evidence of the renal responses to warm and cold ischemia. The study compared different surgical procedures and options for dealing with renal ischemia during partial nephrectomy. The article is a summary of the current literature data.

Results: There are three main mechanisms of ischemic renal injury – vascular, persistent vasoconstriction with an abnormal endothelial cell compensatory response, and tubular obstruction, with backflow of urine, and injury due to reperfusion. Controversy regarding the maximal kidney tolerability to warm ischemia continues. This communication summarizes literary data regarding available surgical techniques used to diminish the effects of warm ischemia.

Conclusion: If ischemia is required, the tumour should be removed within 25 minutes of warm ischemia, regardless of the surgical approach. If this longer time of resection is expected, we have to start immediately with cold ischemia. Cold ischemia, depending on the cooling method, can be tolerated for up to 2 hours (autotransplantation). The cold ischemia technique includes in situ cold arterial perfusion, ice slush placed around the kidney, retrograde caliceal perfusion or ex situ cold arterial perfusion with autotransplantation. The technique depends on preoperative findings, surgical technique (open, laparoscopic or robotic) and institutional experience.

KEY WORDS

Ischemia, renal cell carcinoma, partial nephrectomy, kidney failure.

.....

ÚVOD

Kromě onkologického a chirurgického výsledku operace je právě funkčnost operované ledviny velice důležitou problematikou. Článek podává přehled literárně dostupných údajů o výzkumu ischemických změn při resekci ledviny a zabývá se patofyziologií ledvinné ischemie. Porovnává různé operační postupy a možnosti ovlivnění ledvinné ischemie při resekcích ledvin.

HISTORIE VÝZKUMU ISCHEMIE LEDVINY

Výzkum ischemických změn ledvin při operacích sahá do 70. a 80. let minulého století a má souvislost hlavně s otevřenou operativou pro nefrolitiázu a s transplantacemi ledvin. Uzavření hilových cév při operacích pro nefrolitiázu minimalizovalo krevní ztrátu a vytvořilo nekrvavé pole pro exploraci ledviny i její následnou rekonstrukci (1, 2). V souvislosti s historií je vhodné připomenout i přínos českých autorů a zmínit monografii doc. Švába, která se věnuje resekcím ledvin a právě ischemickému poškození ledvinného parenchymu (3).

Také transplantační chirurgie se vždy pokoušela dosáhnout co možná nejkratší doby ischemie, aby se minimalizovalo reperfuční poškození ledviny. Bylo zjištěno, že doba teplé ischemie kratší než 20 minut signifikantně snižuje poškození ledviny po transplantaci (4).

V době otevřené chirurgie pro nefrolitiázu a v době počátků transplantací ledvin byly mechanismy akutního selhání ledvin pro ischemii podrobně experimentálně zkoumány (5, 6).

Nelze zapomenout na přínos a obrovský rozvoj moderních zobrazovacích metod, které jsou základem diagnostiky a plánování chirurgické léčby nádorů ledvin. Je nutné zdůraznit jejich význam právě pro zachovné výkony na ledvině.

Další vývoj pokračoval v souladu se zaváděním nových operačních miniinvazivních postupů do praxe – laparoskopie a robotické chirurgie. V souvislosti s tím byly vyvinuty i nové techniky chlazení

ledviny při resekci a zkoumány možnosti farmakologického ovlivnění ledvinné ischemie.

Dohází ke zlepšení operační techniky i v souvislosti s využitím nových materiálů a přístrojů – šicí materiály, lepidla, klipy, koagulační a řezací nástroje. Probíhají studie nových biomarkerů ke sledování akutního poškození ledvin a selhání ledvin.

PATOFYZIOLOGIE LEDVINNÉ ISCHEMIE

Kůra ledvin je neobyčejně citlivá k teplé ischemii, její metabolické aktivity jsou převážně aerobní. V anaerobním prostředí dochází k rychlému vyčerpání zdrojů energie, dochází k poruše oxidativní fosforylace s nedostatkem adenosintrifosfátu (ATP), selhávají transportní mechanismy na buněčných membránách, příliv soli a vody do buněk má za následek otok a buněčnou smrt. Mechanismy vyplývající z ischemie ledvin působí především na cévní úrovni, vedou k vazokonstrikci a reperfuznímu poškození, které opět snižuje průtok krve ledvinami.

Ischemické poškození vede k poškození buněk nefronů a ledvinných cév. Nejcitlivější k nedostatku kyslíku jsou tubulární buňky bohaté na mitochondrie – zejména buňky proximálního tubulu, silného vzestupného raménka Henleovy kličky a proximálního sběrného kanálku na rozhraní mezi kůrou a dřéní. Buňky jsou postiženy procesem nekrózy a apoptózy, což vede k poruše a snížení funkce ischemií postižené ledviny.

V patofyziologii ischemie ledviny se uplatňují tři vzájemně propojené mechanismy. Jeden mechanismus je cévní, způsobený přetrvávající vazokonstrikcí a abnormální reakcí endoteliálních buněk cév. Druhý mechanismus je obstrukční, kdy renální tubuly jsou ucpány nekrotickými buňkami a proteiny, které blokují kanálky, a dochází ke zpětnému úniku glomerulárního filtrátu do kapilár, což způsobuje snížení GF. Třetí mechanismus souvisí s reperfuzním poškozením po obnovení průtoku do ischemické tkáně (6, 7).

Cévní mechanismus

Poškození se vyskytuje zejména v endoteliálních buňkách peritubulárních kapilár v zevní části dřene, která je špatně okysličována i za normálních okolností. Toto poškození spolu s poruchou rovnováhy vazomotorických látek ve prospěch látek vazokonstrikčních (endotelin) má za následek vazokonstrikci, hypoperfuzi a expresi adhezních molekul. Expresie adhezních molekul pak iniciuje leukocytární infiltraci zesílenou pomocí cytokinů generovaných ischemizovanými tubulárními buňkami (6, 7).

Buňky uvolňují zánětlivé cytokiny, jako je například tumor nekrotizující faktor α (TNF- α) a interleukin-1 (IL-1). TNF- α a IL-1 podporují poškození ledvinného parenchymu přímo indukci apoptózy v epitelových buňkách, přitahují neutrofile, které uvolňují volné kyslíkové radikály a proteázy, a aktivují adhezní receptory na endotelových buňkách a leukocytech (8, 9).

Další zvyšování koncentrace leukocytů brání mikrocirkulaci a uvolňuje více cytotoxické cytokiny, volné kyslíkové radikály a proteolytické enzymy, které poškozují tubulární buňky (6, 7). Poškození endoteliálních buněk má za následek jejich otok a zvýšenou expresi buněčných adhezních molekul. To spolu s aktivací leukocytů vede ke zvýšení buněčné interakci mezi endotelovými buňkami a leukocyty a výsledkem je porucha cirkulace krve. Heterogenita intrarenálního průtoku krve přispívá k ischemickému selhání ledvin. Nerovnováha mezi koncentrací oxidu dusnatého (vazodilatans) a endotelinem (vazokonstrikční látka) zhoršuje dřenový průtok krve hlavně ve vnější dřeni, kde mají kanálky vysoké nároky na kyslík (10).

Nízký průtok krve ledvinami vede k aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron. Hlavní funkcí reninu je odštěpení angiotenzinu I (AGI) z angiotenzinogenu. Z angiotenzinu I je následně angiotenzin-konvertujícím enzymem (ACE) odštěpen histidin a leucin. Vzniká tak oktapeptid angiotenzin II (AGII). AGII působí výraznou vazokonstrikci predominantně v arteriolárním krevním řečišti, s menší intenzitou působí i na vény. Vazokonstrikce je nejvíce patrná v kůži a právě v ledvinách. V ledvinách vede AGII ke konstrikci vas efferens a zvyšuje reabsorpci sodíku v proximálním tubulu.

Angiotenzin II hraje klíčovou roli při aktivaci vazokonstrikčních látek endotelinu a tromboxanu A₂. Látka saralasin, blokátor receptoru angiotenzinu II, by mohla zmírnit vazokonstrikční účinek angiotenzinu II (11).

Oxid dusnatý hraje teoretickou ochrannou roli proti ischemickému poškození ledvin svým vazodilatačním efektem. Kombinační terapie složená z 5-aminoimidazol-4-karboxamid-1-beta-D-ribo nukleosidu (AICAR) a N-acetylcysteinu (NAC), léků, které inhibují indukci prozánětlivých cytokinů a syntézu oxidu dusnatého a blokují TNF- α , zeslabuje ischemicko-reperfuční poškození u psího modelu při autologní transplantaci ledvin (12, 13).

Dle dostupných studií není přesvědčivý důkaz, že by vazodilatancia (například diltiazem nebo dopamin) měly klinické využití v prevenci nebo léčbě ischemického selhání ledvin u lidí (14–16). Zkouší se vysoce selektivní dopaminový agonista fenoldopam mesylát (17) a antianginózní lék trimetazidin (18), které by mohly mít efekt u pacientů s prodlouženou dobou teplé ischemie. Jsou však potřeba další klinické studie k posouzení efektu.

Obstrukční mechanismus

Při anoxii se pyruvát získaný z glykolýzy nemění na acetylkoenzym A, nedochází k jeho oxidaci v citrátovém cyklu a mění se na laktát, klesá pH a dochází k acidóze buňky.

Za normálních okolností extracelulární tekutina obsahuje vysokou koncentraci sodíku a nízkou koncentraci draslíku. Tento poměr je udržován pomocí sodíkové pumpy (Na⁺ + K⁺ + ATPáza), která využívá energii z adenosintrifosfátu (ATP), který vzniká při oxidativní fosforylaci (19).

Ischemické poškození způsobuje selhání oxidativní fosforylace a vyčerpání ATP, což vede k poruše sodíkové pumpy. Při selhání této pumpy NaCl a voda pasivně difundují do buněk, což vede k buněčnému otoku. Dochází k úniku buněčného draslíku a hořčíku, nastává anaerobní glykolýza a acidóza, je porušena kalciová homeostáza (zvýšení koncentrace kalcia v buňce) a aktivují se lysosomální enzymy. To má za následek buněčnou smrt.

Je narušena reabsorbce sodíku poškozenými epitelovými buňkami tubulů a je zvýšená

koncentrace sodíku v tubulárním lumen. Tato zvýšená koncentrace sodíku vede k polymeraci Tamm-Horsfallova proteinu, který je obvykle vylučován Henleovou kličkou, tvoří gel a ucpává tubuly. Odloupané epitelie spolu s proteiny ve formě odlitků ucpávají sběrné kanálky, dochází ke zpětnému úniku glomerulárního filtrátu do kapilár, což snižuje GF. Při selhání oxidativní fosforylace a vyčerpání ATP dochází k aktivaci škodlivých proteáz a fosfolipáz, které s reperfuzí způsobí poškození tubulárních buněk, tzv. reperfuční poškození (7).

Reperfuční poškození

Po obnovení průtoku krve do ischemické tkáně dochází k sekundárnímu reperfučnímu poškození. To může být ještě více škodlivé než renální ischemie sama, vede k zánětlivé reakci, která zhoršuje místní poškození ledviny, a vyplavením toxinů do krevního řečiště vede k systémovým změnám (6).

Reperfuční poškození může být zprostředkováno několika mechanismy včetně tvorby volných kyslíkových radikálů, poruchou buněčného transportu, kompresí a přetížením kapilár a hyperkoagulací. Dochází k zachycení erytrocytů v zúžených cévách, což může snížit průtok krve ledvinami až o 50 % (20).

V průběhu reperfuze se hypoxantin, produkt ATP degradace, oxiduje na xantin s tvorbou volných radikálů, které způsobují další poškození buněk – oxidaci mastných kyselin v membránových fosfolipidech, oxidaci proteinů a poškození DNA (6).

EXPERIMENTÁLNÍ STUDIE NA LIDSKÝCH A ZVÍŘECÍCH LEDVINÁCH

Experimentální studie na lidských ledvinách (R. Rosetti) prokázala, že buněčná degenerace začíná hlavně v proximálních tubulech po 20–30 minutách ischemie; po více než 60 minutách WI dochází k úplné buněčné degeneraci nefronu. Na základě těchto údajů byl doporučen maximální časový interval pro teplou ischemii ledviny do 30 minut.

Další jeho závěr z pokusů s povrchovým chlazením ledviny s dřevnými teplotami okolo 22 °C je, že studená ischemie není tolerována více než 60–70 minut (2, 21).

V další studii Novick uvádí, že k plnému návratu renálních funkcí po ischemickém poškození trvajícím 20 minut dochází v řádu několika hodin, po ischemii trvající 30 minut dochází k reparaci v řádu několika dní. Po ischemii trvající 60 minut při použití hypotermie dochází k zotavení ledvinových funkcí v řádu týdnů (1).

Další pokusy se studenou ischemií v 70. letech se pokusily definovat optimální teplotu pro prodloužení tolerance ischemie a zároveň prevenci poškození ledvin chladem. K tomuto poškození dochází v důsledku snížení průtoku krve ledvinou a výsledně ke zvýšení vaskulární rezistence způsobené hypotermií. Ward ve svých pokusech na ledvinách psů nedoporučuje chlazení na teploty nižší než 15 °C, neboť nebyly zaznamenány lepší výsledky z hlediska ochrany před ledvinovou ischemií při teplotách pod 15 °C (22).

De Maeyer v roce 1981 na základě výzkumu u krys popisuje optimální přípravu k zabránění ischemického poškození ledvin: dostatečnou předoperační hydrataci, intravenózní použití manitolu a podání zředěného roztokem papaverinu do renální tepny perioperačně (23).

Výzkumy na prasečím modelu naznačují, že doba teplé ischemie v rozmezí 75–90 minut je stále bezpečná pro funkci ledvin. Studie Baldwina (24) naznačuje, že i časy teplé ischemie do 90 minut mohou být dobře snášeny. Ke kompletnímu klinickému a patologickému zotavení po laparoskopické operaci solitární ledviny u prasete došlo do sedmi dní po době teplé ischemie až 90 minut. Další klinické studie budou tedy muset objasnit, zda tato relativně dlouhá doba teplé ischemie je výsledkem příznivého vlivu pneumoperitonea (viz. kapitola o účinku pneumoperitonea a o ischemickém preconditioningu), vlivu pouze přítomnosti solitární ledviny nebo výsledkem špatných výsledků a závěrů předchozích studií.

Nicméně zvířecí modely, i když se blíží lidské fyziologii, je třeba opatrně aplikovat na klinickou humánní praxi.

RESEKCE LEDVIN S TEPLOU ISCHEMIÍ (WI)

Solitární ledvina je často udávána jako ideální model k posouzení maximální doby teplé ischemie (WIT), protože pooperační poškození solitární ledviny nemůže být maskováno kompenzatorní funkcí zdravé kontralaterální ledviny. Nicméně některé studie konstatují, že solitární ledvina je odolnější vůči ischemickému poškození ve srovnání s párovými ledvinami a výsledky studií na solitárních ledvinách mohou vést k nadhodnocení maximální tolerance ledvin k ischemii u pacientů s oběma ledvinami (25, 26).

V roce 2010 analyzovali autoři z Mayo Clinic a Cleveland Clinic skupinu 362 pacientů, kteří podstoupili otevřenou nebo laparoskopickou resekci solitární ledviny s uzavřením hilových cév (průměr WIT 21 minut, rozmezí 4–55 minut). Autoři posuzují hraniční hodnoty WIT a udávají hranici 25 minut WI, kdy nedochází ke krátkodobému ani dlouhodobému poklesu renálních funkcí (27). Stejní autoři v roce 2012 na souboru 362 pacientů se solitární ledvinou dochází k závěru, že pooperační funkce ledviny je závislá na předoperační funkci ledviny, množství zachovaného parenchymu a minimalizaci WIT na dobu kratší než 25 minut (28).

Autoři z Cleveland Clinic v další studii konstatují, že výsledná funkce ledviny koreluje hlavně s objemem zachovaného parenchymu ledviny, kde ischemie hraje sekundární roli. Proto by snaha o maximální šetření parenchymu a precizní provedení resekce měly být prioritou resekčního výkonu (29).

V případech resekce u pacientů s oběma ledvinami je možno konstatovat, že interval doby WI delší než 25–30 minut je spojován se statisticky významnou ztrátou funkce ledvin (30–32).

Hlavně na základě experimentálních studií byla historicky hraniční hodnota WIT udávána do 30 minut (1, 21, 22). Pozdější práce tento časový interval zkrátily a doporučovaly dobu do 20 minut (2, 32, 35). Na základě novějších studií je dnes jako hraniční hodnota doby teplé ischemie uváděna hodnota 25 minut (27, 28, 33).

RESEKCE LEDVIN SE STUDENOU ISCHEMIÍ (CI)

Hypotermie obecně redukuje bazální buněčný metabolismus, energeticky závislé metabolické aktivity buněk a snižuje spotřebu kyslíku a ATP.

Chlazení povrchu ledviny ledovou tříští je nejběžnější technikou využívanou hlavně v otevřené chirurgii. Byly rovněž vyvinuty metody povrchového chlazení pro laparoskopické (robotické) resekce a byly doporučeny, pokud se očekává, že doba WI překročí 25–30 minut. Po působení ledové tříště po dobu přibližně 10 minut mohou být uzavřeny hilové cévy a bezpečný čas CI je doporučován dle novějších prací v rozmezí do 35–44 minut (34–37). V minulosti byla při povrchovém chlazení doporučována maximální doba CI do 60–70 minut (1, 2, 21).

Studená perfuze dutého systému ledviny vyvinutá nejprve při pokusech na psech v 70. letech byla prováděna s cílem nahrazení komplikovaných přístupů, jako je autotransplantace. Tato retrogradní intrakavitární perfuze studeným fyziologickým roztokem vede při laparoskopických resekcích k přijatelným výsledkům i při průměrných časech CI 40 minut (v maximu až 101 minut) (38–41).

Další technika původně vyvinutá pro otevřené resekce je transarteriální chlazení Ringerovým roztokem. To umožňuje ochlazení ledviny o 5 až 10 °C. Teoreticky by toto homogenní chlazení mělo dosáhnout efektivnější ochrany ledviny a menší ischemické a reperfuční poškození než povrchové chlazení, kde je velký rozdíl mezi teplotami v ledvině – udává se heterogenita 5–19 °C (37). Nevýhodou je nutná přítomnost intervenčního radiologa ke katetrizaci renální arterie. Vzhledem k možné diseminaci nádorových buněk však tato metoda není doporučována. Autotransplantace (bench surgery) je technologie běžně používaná v minulosti pro léčbu stenózy renální tepny s možností CI až 2 hodiny (1). V současné době byly autotransplantace dosti opuštěny, ale mohou být použity jako poslední metoda a možnost ve velmi složitých případech (42). Studená ischemie má jasné výhody v ochraně ledvin při dlouhém ischemickém období, ale měla by být použita pouze v případech, kdy je to

zcela nutné. Není zatím žádný jasný důkaz o pooperačním přínosu studené ischemie v časovém intervalu kratším než 30 minut. Toto doporučení je založeno na základě dostupných klinických a experimentálních důkazů. Pouze když se očekává ischemický čas delší než 30 minut, mělo by se CI použít předem (35).

DALŠÍ POSTUPY A METODY POUŽITELNÉ PŘI RESEKČÍCH LEDVIN

Uzavření tepny versus kompletní okluze hilových cév, účinek pneumoperitonea a ischemický preconditioning

Je známo, že současná okluze renální žíly a tepny v průběhu teplé ischemie je škodlivější, než samotné uzavření tepny. Orvieto et al. analyzovali tuto techniku na solitární ledvině u prasete. V této experimentální studii bylo potvrzeno, že uzavření samotné tepny při otevřené operaci lépe chrání ledvinu od teplé ischemie ve srovnání s uzavřením tepny a žíly současně (43). Tato výhoda nebyla pozorována při laparoskopické operaci. Tento jev je vysvětlován tím, že pneumoperitoneum při laparoskopii může zhoršit zpětný venózní tok, čímž dochází ke ztrátě výhody uzavření pouze tepny samotné.

Při uzavírání celého hilového cévního svazku musí být brána v úvahu i možnost peroperačního poranění renální žíly, která je k němu náchylnější, než poranění tepny. Větší riziko poranění renální žíly nebo i tepny je však také při přehnané snaze o preparaci ledvinových cév s cílem izolovaného uzavření tepny oproti kompletnímu uzavěru všech cév s ponecháním určitého množství ochranné tukové tkáně kolem uzavíraných cév.

Z experimentálních postupů možno jmenovat tzv. ischemický preconditioning (ischemická stabilizace). Ischemický preconditioning (IP) je účinná metoda zmírnění ischemie a reperfučního poškození nejen myokardu (jak bylo původně popsáno) (44), ale i dalších orgánů včetně ledvin. IP je stav, kdy buňky vyvinou obranné mechanismy na přežití

v hypoxickém prostředí. Původní hypotéza IP je, že krátké ischemické příhody aplikované na orgán ve skutečnosti chrání (původně myokard) během následné trvalé ischemie. „Stabilizované“ buňky se stávají více tolerantní k ischemii úpravou své energetické rovnováhy, vykazují sníženou potřebu energie, mají lepší elektrolytovou homeostázu a větší toleranci k reperfučnímu poškození volnými kyslíkovými radikály (45). Někteří autoři konstatují, že v průběhu laparoskopie zvýšení nitrobřišního tlaku vlivem pneumoperitonea může vytvořit situaci podobnou IP, která by mohla zvýšit tolerance ledviny k WI a snížit poškození tkáně (46–50). Z tohoto důvodu by bylo teoreticky možné prodloužení WIT při laparoskopickém výkonu oproti otevřené operaci.

Vzhledem k rozporům ve studiích o vlivu pneumoperitonea a zvýšeného intraabdominálního tlaku na ischemii ledviny lze tedy spíše uzavřít, že vliv pneumoperitonea na výsledky resp. průběh ledvinné ischemie je nejistý (6, 24, 28, 33, 43, 51). Prokázaný je vliv pneumoperitonea na ovlivnění hemodynamiky a snížení průtoku krve ledvinami (6, 46).

Manuální komprese parenchymu versus cévní okluze, intermitentní uzávěr proti kontinuálnímu uzavření, selektivní a nulová ischemie

Ruční komprese parenchymu ledviny může snížit ztrátu krve během resekce malých exofytických nádorů, ale tento manévr je možný jen při otevřené resekci nebo při rukou asistované laparoskopii. I když renoprotektivní účinek zatím nebyl potvrzen pomocí klinické studie, může tento manévr snížit riziko cévního poranění v oblasti hilu (51).

Intermitentní uzávěr hilových cév event. s ischemickým preconditioningem ve studiích u zvířat zatím neprokázal přínos pro další funkci ledviny, ale tato možnost je využitelná (52, 53). Někteří autoři však tuto techniku vzhledem ke zvýšení rizika poranění cév, riziku vazospasmu a maskování informací o době trvání ischemie nedoporučují (2).

V poslední době je tendence k provádění laparoskopických či roboticky asistovaných resekcí

ledvin se selektivní nebo nulovou ischemií (zero ischemia), kdy dochází k anatomicky přesné disekci větví renální tepny a s uzavřením pouze větví zásobujících tumor. Lze předpokládat zlepšení funkčních výsledků z hlediska ischemického poškození ledviny (54).

FARMAKOLOGICKÉ MOŽNOSTI OVLIVNĚNÍ ISCHEMIE LEDVIN

Nepostradatelným a jednoduchým nástrojem pro snižování škod ischemie je dostatečná předoperační hydratace pacienta, která zlepší hlavně renální perfuzi.

Důležitou součástí prevence ischemického poškození ledvin během operace je zaručit hemodynamickou stabilitu a udržovat intraoperační krevní tlak na normální úrovni (systolický krevní tlak vyšší než 120 mm Hg, průměrný krevní tlak vyšší než 80 mm Hg), což je hlavním úkolem anesteziologa (2, 35, 51).

Další důležitou možností je stimulace diurézy a peroperační podávání furosemidu, který podpoří diurézu a teoreticky sníží energetickou potřebu buněk ve větvích Henleovy kličky (2, 35, 51). Zatím však není studie, která by potvrdila benefit podání furosemidu po resekcím výkonu na ledvině.

Některá pracoviště stále využívají při resekcích ledvin ke snížení ischemického poškození ledvin parenterálně podaný manitol. Manitol je hyperosmotická látka klinicky užívaná jako osmotické diuretikum nebo expandér extracelulární tekutiny. Hlavní účinek manitolu je na ledvinné glomeruly, systémovou a renální hemodynamiku. Intravenózní podání manitolu vede k velice rychlé diureticko-natriuretické odpovědi, zvýšení osmotického tlaku extracelulární tekutiny a způsobuje přesun tekutiny z intracelulárního prostoru. Manitol působí jako zhášeč volných radikálů, snižuje viskozitu krve, zvyšuje glomerulární filtraci a uvolňuje prostaglandiny I a E. Dle zvyklostí pracoviště bylo podáváno 100–200 ml 15 % manitolu 5–15 minut před okluzí hilových cév (55, 56). V odborné literatuře však není dostupná práce, která by prokázala, že podání manitolu vede k menšímu poškození ledviny

v postischemické fázi, a proto jeho podávání nelze do praxe doporučit.

Jako experimentální přístup lze také označit resekce ledvin prováděné ve farmakologicky navozené hypotenzi (57–59).

Někteří autoři popisují použití ACE inhibitorů – např. enalapril (1,25 mg intravenózně). Je určen k navození vazodilatace, zvyšuje průtok krve ledvinami a zabraňuje vazospazmu při ischemii a manipulaci s ledvinou (35, 60, 61).

Chceme-li zabránit trombóze cév, někteří autoři doporučují použití heparinu (2 000–3 000 IU i.v.) před uzavřením hilových cév (60, 61), nejsou ale k dispozici data, která by prokázala benefit podání heparinu při resekcí ledviny.

Další vazodilatancia – dopamin nebo blokátory kalciových kanálů (diltiazem, verapamil) – jsou testována ve studiích na zvířatech s cílem zabránit akutnímu selhání ledvin a zvýšit renální perfuzi po ischemickém poškození. Zatím tyto látky nedávají velký renoprotektivní účinek a nemají klinický přínos (62, 63). Stejně také renoprotektivní účinek inosinu (nukleosid složený z ribózy a hypoxantinu), který byl před lety popsán, nemá žádný klinický význam pro resekce ledvin (64).

Experimentální studie s využitím kombinační terapie složené z 5-aminoimidazol-4-karboxamid-1-beta-D-ribonukleosidu (AICAR) a N-acetylcysteinu (NAC), léků, které inhibují indukci prozánetlivých cytokinů a syntézu oxidu dusnatého a blokují TNF- α , prokázala zeslabení ischemicko-reperfuční poškození u psiho modelu a zlepšila výsledky při autologní transplantaci ledvin po dlouhodobé studené ischemii (13).

Poslední dobou jsou pokusy i s podáváním inhibitorů PDE-5, které by svým vazodilatačním účinkem a ovlivněním metabolismu oxidu dusnatého mohly zlepšit ischemické poškození ledviny (65).

POROVNÁNÍ RŮZNÝCH OPERAČNÍCH PŘÍSTUPŮ

Otevřená resekce ledviny se stále zdá být zlatým standardem, protože umožňuje většinou přijatelné ischemické časy bez dalších technických složitos-

tí. Dokonce i u větších nádorů může být resekce provedena v akceptovatelných časech WI do 20 minut (60).

Zejména u solitárních ledvin se otevřená resekce zdá být nejbezpečnějším operačním přístupem s přijatelnými výsledky pooperačních ledvinných funkcí. Zajímavým faktorem, který ovlivňuje pooperační funkci solitární ledviny, je čas od ztráty kontralaterální ledviny. Pacienti s vrozenou solitární ledvinou nebo se ztrátou kontralaterální ledviny delší než jeden rok mají příznivější pooperační renální funkce, což je vysvětlováno vývojem kompenzatorní hypertrofie ledviny, která se vyvíjí v rámci prvního roku po operaci (66).

Laparoskopické resekce lze provádět s přijatelnou dobou teplé ischemie hlavně na pracovištích s velkými zkušenostmi v laparoskopické chirurgii. Dle Guidelines EAU a velké řady studií prokazuje laparoskopická chirurgie delší operační časy a delší dobu ischemie než otevřený přístup (67–71). Negativním aspektem otevřené chirurgie je delší doba hospitalizace, pomalejší rekonvalescence, vyšší potřeba analgetik. Někdy je udávána i vyšší krevní ztráta. Pooperační funkce ledvin se však zdá po obou přístupech stejná (68, 72–74).

Výsledky roboticky asistované resekce potvrzují srovnatelné výsledky a časy s laparoskopickým přístupem, autoři zdůrazňují větší jednoduchost a snadnost roboticky asistované resekce (75, 76).

Poslední dobou jsou vyvíjeny laparoskopické techniky, které snižují čas WI a sblížují časy ischemie s časy při otevřené chirurgii. V praxi je využívána technika „early unclamping“, kdy se při uzavření hilu po excizi tumoru provede pouze sutura první vrstvy, již jsou ošetřeny všechny větší cévy, poté se uvolní hilové cévy a sutura okrajů resekováného parenchymu se provádí již na perfundované ledvině (77, 78). K minimalizaci ischemického poškození je využívána i již dříve uváděná metoda selektivní a nulové ischemie. Důležitá je koncentrace pacientů do center, která mají s laparoskopickou nebo roboticky asistovanou resekcí dostatečné zkušenosti.

Nejdůležitějším aspektem všech operačních technik je usilovat o omezenou dobu ischemie bez snížení nároku na onkologickou bezpečnost a radikalitu operace.

SLEDOVÁNÍ POOPERAČNÍ FUNKCE LEDVIN

Dynamická funkční scintigrafie ledvin (DRS – dynamic renal scintigraphy) je vyšetření, které ve svém výsledku poskytuje obrazovou informaci o funkčním parenchymu ledvin a navazujících močových cestách. Umožňuje posoudit funkci ledvin nebo jejich částí a vyhodnotit odtokové poměry.

Scintigrafie ledvin s techneciem-99m-mercaptoacetyltryglycinem (MAG3) je v současné době nejlepší vyšetření pro přesné určení ztráty ledvinové funkce po resekci tkáně a v souvislosti s ischemickým poškozením (59). Na základě scintigrafického vyšetření s MAG 3 ukázaly klinické studie, že k pooperačnímu zotavení funkce ledvin dochází během prvního roku po resekci ledviny (60). Dynamická scintigrafie ledvin s MAG3 je však poměrně nákladné a zatěžující vyšetření, které není úplně vhodné pro běžné sledování funkce ledviny.

K odhadu funkce ledviny při resekci solitární ledviny je možno použít stanovení koncentrace sérového kreatininu, v případě zdravé kontralaterální ledviny je však pro odhad funkce ledvin tato metoda nepřesná.

K základním metodám funkčního vyšetření ledvin patří **vyšetřování glomerulární filtrace** (GF), kdy stupeň snížení GF slouží jako klasifikační marker stupně závažnosti poškození ledvin. V současné době užíváme ke stanovení GF metod přímých, založených na principech stanovených Rehbergem či metod výpočtových, vycházejících z hodnoty sérového kreatininu a dalších proměnných faktorů (věk, hmotnost, urea, albumin, pohlaví, rasa apod.).

Clearance inulinu poskytuje nejpravdivější hodnotu GF, vyžaduje však přesné a metodicky poměrně náročné laboratorní vyšetření za standardních podmínek hydratace. **Stanovení koncentrace cystatinu C v séru** je užíváno i při rychlých změnách GF. Cystatin C je polypeptid vytvářený všemi jadernými buňkami, volně prochází glomerulární membránou a je zachycován tubulárními buňkami. Očišťování extracelulární tekutiny od cystatinu C je přímo úměrné GF. Pro výpočet GF z koncentrace cystatinu C v séru se používá rovnice dle Grubba.

Cílem všech **výpočtových metod odhadu glomerulární filtrace (eGF)** je provedení bez sběru moči. Přesný sběr moči představuje největší zdroj chyb při běžném stanovení. Další možnou chybou je nepřesné stanovení kreatininu, které je ovlivněno svalovou hmotou, nutricí a přítomností Jaffého pozitivních chromogenů (např. glukóza, kyselina askorbová, kyselina močová, acetacetát, pyruvát). Je snaha o zavedení stanovení eGF pomocí vzorců MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), které poskytují výsledky bližší skutečné hodnotě GF (35, 79).

Pooperační funkce ledviny je závislá na předoperační GF, velikosti tumoru a množství resekované tkáně ledviny (ztracený parenchym), době teplé (studené) ischemie a ischemizaci části parenchymu ledviny stehy (s následnou fibrózou) (29, 80).

Probíhají studie nových biomarkerů ke sledování akutního poškození ledvin a selhání ledvin. Následující biomarkery v séru a moči mohou do určité míry detekovat poškození ledvin, zatím však nemají klinický význam: Na + / H + – exchanger isoform 3, NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), protein 1 ledvinového poškození, proatrial natriuretický peptid, N-acetyl-β-D-glukózaminidáza (NAG) a KIM-1 (kidney injury molecule) (35, 81, 82). Jsou nutné další studie k potvrzení významu těchto molekul pro klinickou praxi.

ZÁVĚR

Kromě onkologického a chirurgického výsledku operace je pooperační funkce ledvin ústředním tématem resekčních výkonů na ledvině. Je nutné již před výkonem určit optimální operační postup, což vyžaduje velké zkušenosti od operátora. Pooperační funkce ledviny je závislá na předoperační funkci ledviny, množství zachovaného parenchymu a minimalizaci doby teplé ischemie. Pokud předpokládáme použití ischemie, nádor by měl být odstraněn v nejkratší možné době. Obecně je doporučován čas kratší než 25 minut teplé ischemie (warm ischemia – WI) bez ohledu na typ chirurgického přístupu.

Studená ischemie (cold ischemia – CI) má jasné výhody v ochraně ledvin při dlouhém ischemickém období, ale měla by být použita pouze v případech, kdy je to zcela nutné. Pokud se očekává ischemický čas delší než 30 minut, mělo by se CI použít předem. K možným druhům chlazení při resekčních výkonech patří metoda in situ studené arteriální perfuze, povrchové chlazení ledovou tříští, retrográdní perfuze dutého systému nebo ex situ studená arteriální perfuze s autotransplan-

tací. Technika metod CI závisí na předoperačním hodnocení, chirurgické technice (otevřená, laparoskopická nebo robotická operace) a zvyklostech pracoviště. CI může být dle závislosti na způsobu chlazení tolerována až do doby dvou hodin (u ex situ arteriální perfuze s autotransplantací). Stále však platí, že doba CI by měla být co nejkratší, u nejvíce rozšířené techniky chlazení pomocí ledové tříště je doporučována dle literárních údajů bezpečná doba CI v rozmezí do 35–44 minut.

LITERATURA

1. **Novick AC.** Renal hypothermia: in vivo and ex vivo. *Urol Clin North Am* 1983; 10: 637–644.
2. **Marberger M.** Renal ischemia: not a problem in laparoscopic partial nephrectomy? *BJU Int* 2007; 99: 3–4.
3. **Šváb J.** Resekce ledvin, Státní zdravotnické nakladatelství, 1961.
4. **Nishikido M, Noguchi M, Koga S, et al.** Kidney transplantation from non-heart-beating donors: analysis of organ procurement and outcome. *Transplant Proc* 2004; 36: 1888–1890.
5. **McDougall WS.** Renal perfusion/reperfusion injuries. *J Urol* 1988; 140: 1325–1330.
6. **Secin FP.** Importance and limits of ischemia in renal partial surgery: experimental and clinical research. *Adv Urol* 2008: 102461.
7. **Abuelo JG.** Normotensive ischemic acute renal failure. *The New England Journal of Medicine* 2007; 357, 8: 797–805.
8. **Donnahoo KK, Meldrum DR, Shenkar R, et al.** Early renal ischemia, with or without reperfusion, activates NFκB and increases TNF-α bioactivity in the kidney. *J Urol* 2000; 163, 4: 1328–1332.
9. **Donnahoo KK, Shames BD, Harken AH, Meldrum DR.** Review article: the role of tumor necrosis factor in renal ischemia-reperfusion injury. *J Urol* 1999; 162, 1: 196–203.
10. **Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV.** Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334, 22: 1448–1460.
11. **Newaz MA, Oyekan AO.** Vascular responses to endothelin-1, angiotensin-II, and U46619 in glycerol-induced acute renal failure. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2001; 38, 4: 569–577.
12. **Kourembanas S, McQuillan LP, Leung GK, Faller DV.** Nitric oxide regulates the expression of vasoconstrictors and growth factors by vascular endothelium under both normoxia and hypoxia. *Journal of Clinical Investigation* 1993; 92, 1: 99–104.
13. **Lin A, Sekhon C, Sekhon B, et al.** Attenuation of ischemia-reperfusion injury in a canine model of autologous renal transplantation. *Transplantation* 2004; 78, 5: 654–659.
14. **Hernandez A, Light JA, Barhyte DY, Mabudian M, Gage F.** Ablating the ischemia-reperfusion injury in nonheart-beating donor kidneys. *Transplantation* 1999; 67, 2: 200–206.
15. **Chiu C, Sievert KD, Dahms S, Bretan P.** Intraoperative reperfusion blood flow predicts post warm ischemic kidney transplant survival and efficacy of preservation maneuvers. *Transplantation Proceedings* 1999; 31, 1–2: 1049–1050.
16. **O'Hara JF, Hsu THS, Sprung JJB, et al.** The effect of dopamine on renal function in solitary partial nephrectomy surgery. *Journal of Urology* 2002; 167, 1: 24–28.
17. **Gilbert TB, Hasnain JU, Flinn WR, et al.** Fenoldopam infusion associated with preserving renal function after aortic cross-clamping for aneurysm repair. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2001; 6, 1: 31–36.

18. **Cau J, Favreau F, Tillement JP, et al.** Trimetazidine reduces early and long-term effects of experimental renal warm ischemia: a dose effect study. *Journal of Vascular Surgery* 2008; 47, 4: 852–860.
19. **Belzer FO, Southard JH.** Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation* 1988; 45, 4: 673–676.
20. **Brasile L, Green E, Haisch C.** Warm ex vivo perfusion prevents reperfusion injury in warm ischemically damaged kidneys, *Transplantation Proceedings* 1997; 29, 8: 3422–3423.
21. **Rosetti SR.** Impact of acute ischemia on human kidney. In: Marberger M, Dreikorn K, editors. *Renal preservation*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1983: 21–35.
22. **Ward JP.** Determination of the optimum temperature for regional renal hypothermia during temporary renal ischaemia. *Br J Urol* 1975; 47: 17–24.
23. **De Maeyer P, Oosterlinck W, De Sy W.** Prevention on vasospasms during extensive renal surgery. An experimental study in rats. *Eur Urol* 1981; 7: 224–226.
24. **Baldwin DD, Maynes LJ, Berger KA, et al.** Laparoscopic warm renal ischemia in the solitary porcine kidney model. *Urology* 2004 Sep; 64(3): 592–597.
25. **Askari A, Novick AC, Stewart BH, Straffon RA.** Surgical treatment of renovascular disease in the solitary kidney: results in 43 cases. *J Urol* 1982; 127: 20–22.
26. **Jablonski P, Howden B, Rae D, et al.** The influence of the contralateral kidney upon recovery from unilateral warm renal ischemia. *Pathology* 1985; 17: 623–627.
27. **Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, et al.** Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur Urol* 2010; 58: 340–345.
28. **Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, et al.** Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney. *Urology* 2012; 79: 356–360.
29. **Mir MC, Campbell RA, Sharma N, et al.** Parenchymal volume preservation and ischemia during partial nephrectomy: functional and volumetric analysis. *Urology* 2013; 82: 263–268.
30. **Pouliot F, Pantuck A, Imbeault A, et al.** Multivariate analysis of the factors involved in loss of renal differential function after laparoscopic partial nephrectomy: a role for warm ischemia time. *Can Urol Assoc J* 2011; 5: 89–95.
31. **Porpiglia F, Fiori C, Bertolo R, et al.** The effects of warm ischaemia time on renal function after laparoscopic partial nephrectomy in patients with normal contralateral kidney. *World J Urol* 2012; 30: 257–263.
32. **Funahashi Y, Hattori R, Yamamoto T, Kamihira O, Kato K, Gotoh M.** Ischemic renal damage after nephron-sparing surgery in patients with normal contralateral kidney. *Eur Urol* 2009; 55: 209–215.
33. **Volpe A, Blute ML, Ficarra V, et al.** Renal Ischemia and Function After Partial Nephrectomy: a Collaborative Review of the Literature. *Eur Urol* 2015, in print.
34. **Thompson RH, Frank I, Lohse CM, et al.** The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multiinstitutional study. *J Urol* 2007; 177: 471–476.
35. **Becker F, Van Poppel H, Hakenberg OW, et al.** Assessing the impact of ischaemia time during partial nephrectomy. *Eur Urol*. 2009 Oct; 56(4): 625–634.
36. **Iida S, Kondo T, Amano H, et al.** Minimal effect of cold ischemia time on progression to late-stage chronic kidney disease observed long term after partial nephrectomy. *Urology* 2008; 72: 1083–1088.
37. **Gill IS, Abreu SC, Desai MM, et al.** Laparoscopic ice slush renal hypothermia for partial nephrectomy: the initial experience. *J Urol* 2003; 170: 52–56.
38. **Janetschek G.** Laparoscopic nephron sparing surgery: ischemic renal damage. *Curr Opin Urol* 2006; 16: 45–46.
39. **Janetschek G, Abdelmaksoud A, Bagheri F, Al-Zahrani H, Leeb K, Gschwendtner M.** Laparoscopic partial nephrectomy in cold ischemia: renal artery perfusion. *J Urol* 2004; 171: 68–71.

40. Landman J, Rehman J, Sundaram CP, et al. Renal hypothermia achieved by retrograde intracavitary saline perfusion. *J Endourol* 2002; 16: 445–449.
41. Landman J, Venkatesh R, Lee D, et al. Renal hypothermia achieved by retrograde endoscopic cold saline perfusion: technique and initial clinical application. *Urology* 2003; 61: 1023–1025.
42. Kemmer H, Siemer S, Stockle M. Nephrectomy, work bench surgery and autotransplantation: a case of a solitary left kidney with an extensive centrally located renal cell carcinoma and a tumour thrombus entering the vena cava. *Eur Urol* 2007; 52: 1518–1520.
43. Orvieto MA, Zorn KC, Mendiola F, et al. Recovery of renal function after complete renal hilar versus artery alone clamping during open and laparoscopic surgery. *J Urol* 2007; 177: 2371–2374.
44. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74, 5: 1124–1136.
45. Pasupathy S, Homer-Vanniasinkam S. Ischaemic preconditioning protects against ischaemia/reperfusion injury: emerging concepts. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2005; 29, 2: 106–115.
46. Linares Quevedo AI, Burgos Revilla FJ, Villafruela Sanz JJ, et al. Comparative analysis about hemodynamic and renal blood flow effects during open versus laparoscopic nephrectomy. An experimental study. *Actas Urologicas Españolas* 2007; 31, 4: 382–393.
47. Toosy N, McMorris ELJ, Grace PA, Mathie RT. Ischaemic preconditioning protects the rat kidney from reperfusion injury. *BJU International* 1999; 84, 4: 489–494.
48. Yilmaz S, Koken T, Tokyol C, et al. Can preconditioning reduce laparoscopy-induced tissue injury? *Surgical Endoscopy* 2003; 17, 5: 819–824.
49. Ates E, Yilmaz S, Ihtiyar E, Yasar B, Karahuseyinoglu E. Preconditioning-like amelioration of erythropoietin against laparoscopy-induced oxidative injury. *Surgical Endoscopy* 2006; 20, 5: 815–819.
50. Cevrioglu AS, Yilmaz S, Koken T, et al. Comparison of the effects of low intraabdominal pressure and ischaemic preconditioning on the generation of oxidative stress markers and inflammatory cytokines during laparoscopy in rats. *Human Reproduction* 2004; 19, 9: 2144–2151.
51. Simmons MN, Schreiber MJ, Gill IS. Surgical renal ischemia: a contemporary overview. *J Urol* 2008; 180: 19–30.
52. McLoughlin GA, Heal MR, Tyrell IM. An evaluation of techniques used for the production of temporary renal ischaemia. *Br J Urol* 1978; 50: 371–375.
53. Orvieto MA, Zorn KC, Mendiola FP, et al. Ischemia preconditioning does not confer resilience to warm ischemia in a solitary porcine kidney model. *Urology* 2007; 69: 984–987.
54. Ng CK, Gill IS, Patil MB, et al. Anatomic renal artery branch microdissection to facilitate zero-ischemia partial nephrectomy. *Eur Urol* 2012 Jan; 61(1): 67–74.
55. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. *Cambell-Walsh Urology*, 10th ed., Philadelphia, PA: Saunders Elsevier 2012, 1598–1625.
56. Nissenson AR, Weston RS, Kleeman CR. Mannitol. *West J Med* 1979 Oct, 131, 277–284.
57. Gill IS, Eisenberg MS, Aron M, et al. Zero ischemia partial nephrectomy: novel laparoscopic and robotic technique. *Eur Urol* 2011; 59: 128–134.
58. Papalia R, Simone G, Ferriero M, et al. Evaluation of renal function under controlled hypotension in zero ischemia robotic assisted partial nephrectomy. *Kidney Blood Press Res*. 2013; 38(2–3): 181–185.
59. Papalia R, Simone G, Ferriero M, et al. Laparoscopic and robotic partial nephrectomy with controlled hypotensive anesthesia to avoid hilar clamping: feasibility, safety and perioperative functional outcomes. *J Urol* 2012 Apr; 187(4): 1190–1194.
60. Becker F, Siemer S, Humke U, Hack M, Ziegler M, Stockle M. Elective nephron sparing surgery should become standard treatment for small unilateral renal cell carcinoma: long-term survival data of 216 patients. *Eur Urol* 2006; 49: 308–313.

61. Humke U, Uder M. Renovascular hypertension: the diagnosis and management of renal ischemia. *BJU Int* 1999; 84: 555–569.
62. Chiu C, Sievert KD, Dahms S, Bretan Jr P. Intraoperative reperfusion blood flow predicts post warm ischemic kidney transplant survival and efficacy of preservation maneuvers. *Transplant Proc* 1999; 31: 1049–1050.
63. O'Hara Jr JF, Hsu TH, Sprung J, Cywinski JB, Rolin HA, Novick AC. The effect of dopamine on renal function in solitary partial nephrectomy surgery. *J Urol* 2002; 167: 24–28.
64. Fitzpatrick JM, Wallace DM, Whitfield HN, Watkinson LE, Fernando AR, Wickham JE. Inosine in ischaemic renal surgery: long-term follow-up. *Br J Urol* 1981; 53: 524–527.
65. Kyriazis I, Kagadis GC, Kallidonis P, et al. PDE5 inhibition against acute renal ischemia reperfusion injury in rats: does vardenafil offer protection? *World J Urol* 2013 Jun; 31(3): 597–602.
66. Fergany AF, Saad IR, Woo L, Novick AC. Open partial nephrectomy for tumour in a solitary kidney: experience with 400 cases. *J Urol* 2006; 175: 1630–1633.
67. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. *Eur Urol* 2015 May; 67(5): 913–924.
68. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007 Jul; 178(1): 41–46.
69. Lane BR, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol* 2010 Feb; 183(2): 473–479.
70. Gong EM, Orvieto MA, Zorn KC, et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol* 2008 May; 22(5): 953–957.
71. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, et al. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 Patients. *Eur Urol* 2009 May; 55(5): 1171–1178.
72. Porpiglia F, Volpe A, Billia M, Scarpa RM. Laparoscopic versus open partial nephrectomy: analysis of the current literature. *Eur Urol* 2008; 53: 732–743.
73. Riggs SB, Larochelle JC, Belldgrun AS. Partial nephrectomy: a contemporary review regarding outcomes and different techniques. *Cancer J* 2008; 14: 302–307.
74. Hora M, Klečka J, Üрге T, Ferda J, Hes O, Eret V. Laparoskopická resekcje tumorů ledvin, *Ces Urol*, 2006, 10(1): 32–39.
75. Aron M, Koenig P, Kaouk JH, NguyenMM, Desai MM, Gill IS. Robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a matched-pair comparison from a high-volume centre. *BJU Int* 2008; 102: 86–92.
76. Kaul S, Laungani R, Sarle R, et al. Da Vinci-assisted robotic partial nephrectomy: technique and results at a mean of 15 months of follow-up. *Eur Urol* 2007; 51: 186–192, discussion 191–192.
77. Nguyen MM, Gill IS. Halving the ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol* 2008; 179: 627–632.
78. Baumert H, Ballaro A, Shah N, et al. Reducing warm ischaemia time during laparoscopic partial nephrectomy: a prospective comparison of two renal closure techniques. *Eur Urol* 2007; 52: 1164–1169.
79. Zima T, Teplan V, Tesař V, et al. Recommendation of the Czech Nephrological Society and Czech Society of Clinical Biochemistry for examination of glomerular filtration. *Klin. Biochem. Metab.* 2009; 17(38), 2: 111–119.
80. Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH, Fergany AF, Kaouk J, Campbell SC. Functional recovery after partial nephrectomy: effects of volume loss and ischemic injury. *J Urol* 2012 May; 187(5): 1667–1673.
81. Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld ABJ. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock* 2006; 26: 245–253.
82. Arellano-Buendía AS, García-Arroyo FE, Cristóbal-García M, et al. Urinary excretion of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in diabetic rats. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 961326: 11.