

615.711.7:616.61:616.13/.14

VLIV VAZOKONSTRIKČNÍCH LÁTEK NA CÉVNÍ ŘEČIŠTĚ LEDVIN

Pplk. MUDr. Jiří CHVOJKA, pplk. MUDr. Josef DOLEŽEL

Rentgenologické oddělení vojenské nemocnice v Plzni
(náčelník: pplk. MUDr. Josef Doležel)

Při rozvoji a zdokonalování rentgenologických vyšetřovacích metod je již po řadu let navrhováno, zkoušeno a rozpracováno využití účinku různých látek k upřesnění rentgenových vyšetření. Mnoho autorů sledovalo účinky organických i anorganických sloučenin a hormonů na hladké svalstvo trávicí trubice, odvodných žlučových a močových cest. Na příklad Porcher sledoval účinky morfinu, ipecacuanhy, Wang apomorfinu, Albot a Henning inzulínu, západní autoři Shapiro a Woodward zkoumali vlivy látek na sekreci žláz, Gandhini a Juliana rozpracovávali vliv lokálních anestetik.

Po zavedení angiologických vyšetřovacích metod do rentgenologické diagnostiky bylo rozšířeno využívání farmakologických účinků látek na hladké svalstvo cév. Od prvních pokusů Sgalitzera, uveřejněných v r. 1931, usilujících s nevalným výsledkem o zlepšení cévní náplně pomocí papaverinu, se stále objevují v radiologické literatuře zprávy o dalších pozorová-

ních s návrhy na využití nových výrobků farmaceutického průmyslu. V r. 1960 uveřejňují Arnulf a Buffard a v r. 1961 Björk výsledky koronarografií po acetylcholinu, v r. 1962 a 1963 vycházejí práce Paula, Kahna, Abramse pojednávající o využití selektivní vazodilatace při renovazografiích a selektivních angiografiích viscerálních větví aorty. Práce Abramsova, Boijsenova a Bargströмова ze stejné doby hovoří o využití vazokonstrikce po epinefrinu k upřesnění renovazografické diagnostiky nádorů ledvin a přináší důkaz o správnosti předpokladů autorů, spočívajících v tom, že odpověď novotvořené cévní tkáně nádoru na neurohumorální podráždění bude odlišná od odpovědi normálních cév. V r. 1967 publikuje Lindvall svá pozorování o diagnostice ledvinových karcinomů a nádorů pánvičky. Káhn zpracovává se spolupracovníky obšírněji vazokonstrikční efekt epinefrinu v angiologii tumorů trávicí trubice. V r. 1970 se k nim řadí práce německých autorů Cena a Rosenbusche

a první práce v našem písemnictví od Věšina, rozebírající a hodnotící přínos této metody.

Farmakologie vazoaktivních látek

Moderní farmakologický průmysl dává k dispozici celou škálu látek, kterými je možno ovlivňovat cévní řečiště. Některé z nich jsou přímo hormony žláz s vnitřní sekrecí a hlavními regulátory krevního tlaku, jiné jsou vyráběny synteticky a jejich účinky jsou buď stejné nebo hodně podobné. Pro náš výzkum jsme se zaměřili hlavně na využití látek způsobujících kontrakci cév. Adrenalin a noradrenalin ovlivňují periferní cirkulaci působením na arterioly a kapiláry, které tvoří hlavní odpořovou oblast. Velké tepny a žíly se pro svoje lumen a tím menší odpor jen v malé míře účastní vazokonstrikce. Po aplikaci adrenalinu a noradrenalinu dochází v organismu k odlišné reakci, přestože jsou chemicky téměř totožné. Tam kde noradrenalin způsobuje jen vazokonstrikci, dochází po aplikaci adrenalinu k vazodilataci. Tyto úkazy se vysvětlují existencí dvou rozdílných adrenergických receptorů, jejich ovlivňováním vznikají dva odlišné typy účinku, alfa a beta. Adrenalin má účinek alfa i beta, zatímco noradrenalin jen alfa. Reakce v cévním řečišti je závislá u obou látek nejen na koncentraci a vnímavosti cév, ale i na výši metabolismu vyšetřované oblasti. Podle Ahlguistovy teorie existují dva typy adrenergických receptorů, alfa i beta. Podráždění alfa-receptoru vede k reakcím, které lze vcelku charakterizovat jako excitační (většinou kontrakce hladkého svalstva s výjimkou svaloviny střevní), podráždění beta-receptorů vede v oblasti hladkého svalstva k reakcím inhibičním (relaxace). Dosud nejsou s dostatečnou podrobností známy mechanismy, jimiž mimetické ovlivnění alfa nebo beta-receptoru vede ke konečnému účinku. Alfa i beta receptory jsou pojmy vzniklé dedukcí při výkladu farmakologických vlastností sympatotropních látek. Schematicky lze rozdělit sympatotropní účinky na přímé, tj. vyvolané přímým ovlivněním adrenergického receptoru, a nepřímé, dané působením látky na endogenní katecholaminy. Četné sympatotropní látky se však vyznačují kombinací několika účinků. Otázka mechanismů, jimiž sympatotropní látky ovlivňují adrenergní reakce, je proto značně složitá, zejména u látek s nepřímým sympatotropním účinkem. Povaha adrenergických receptorů alfa i beta není dosud známa. Lokalizace působení se předpokládá na buněčné membráně efektoidní buňky.

Nejčastěji užívaná farmaka:

Adrenalin: je přímo působící adrenomimetikum s kombinovanými účinky alfa i beta. Přímý účinek na cévy se projevuje nejvýrazněji v arteriolárním úseku a je závislý na cévní oblasti na koncentraci. Vazokonstrikční efekt alfa převládne až ve vyšších dávkách, a to zejména v oblasti kožní a splanchnické. Vazo-

dilatační beta-efekt nastává již po velmi nízkých dávkách a projevuje se zejména v oblasti cév kosterního svalstva. Dilatují se též mozkové cévy. Vzestup systolického tlaku je způsoben přímým dráždivým účinkem na myokard. V organismu se rychle rozkládá (aminooxidáza?). Produkty se vylučují močí. Příznaky předávkování: Neklid, třes, palpitace, zvýšený TK, u hypertoniků je nebezpečí apoplexie, u kardiaků dekompenzace, u anginy pectoris může vyvolat záchvat, nebezpečí fibrilace komor.

Noradrenalin: je přímo působící adrenomimetikum se složkou alfa natolik převažující, že v cévní oblasti se vazodilatační komponenta beta nemá možnost uplatnit. Noradrenalin vyvolává výraznou vazokonstrikci i v těch oblastech, kde adrenalin působí vazodilatačně. Nevýhodou noradrenalinu je možnost podstatného snížení prokrvení CNS. Již v relativně malých dávkách vyvolává vazokonstrikci a zvýšením periferního odporu i vyšší diastolický tlak. Nepřímo vagovým reflexem pak bradykardii. Je 10krát méně toxický než adrenalin.

Při aplikaci adrenalinu nebo noradrenalinu dochází k redukci normálního krevního proudu. Po noradrenalinu je redukce menší, a proto je možno předpokládat i menší následné změny z ischemie ledvin. Adrenalin u mužů redukuje krevní proud z 1500 ccm/min. na 900 ccm/min. Noradrenalin redukuje z 1500 ccm/min. na 1200 ccm/min. U různých autorů se liší názory na místo působení vazokonstrikční látky v oblasti ledvinných cév. Richards a Plant ukázali, že noradrenalin způsobuje konstrikci afferentních arterioli, což má za následek vzestup intraglomerulárního tlaku s distenzí glomerulů a zvětšením ledviny. Whorten naopak dokazuje vliv epinefrinu na konstrikci efferentních arterioli, bez zvětšení ledviny. Woudokis a Boucek se domnívají, že odezva ledvinných cév závisí na dávce epinefrinu. Malá dávka působí konstrikci lobulárních kortikálních větví, velká dávka generalizovanou odpověď všech větví renální tepny. Vycházejí ze zkušeností autorů, např. Abramse, Kahna, Fratesa, Rosenbusche, kteří sledovali odlišnou reakci normálních a nádorových cév na vazokonstrikční látky, vyzkoušeli jsme použitelnost a účinnost našich preparátů na cévní řečiště hlavních větví abdominální aorty. Na rozdíl od německých a švédských autorů, kteří aplikují vazoaktivní látky do aorty a udávají různou odpověď jednotlivých větví aorty, sledovali jsme účinn vazoaktivních látek při aplikaci selektivní.

Metodika

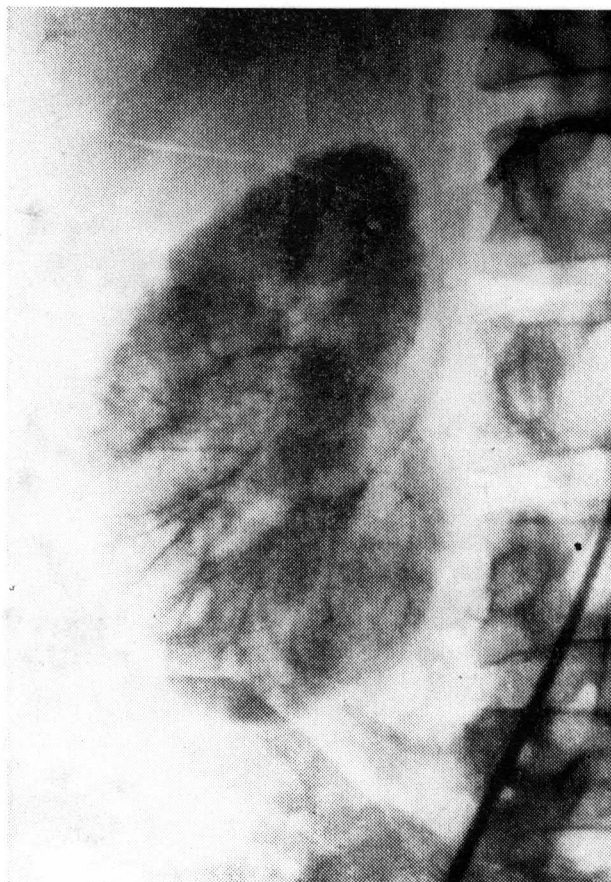
Podle shora citovaných autorů jsme použili stejné metodiky aplikace a udávané koncentrace vazoaktivní látky. Užívali jsme náš noradrenalin v množství 10 gama ve 20 ccm fyziologického roztoku při renální aplikaci. Použili jsme jak pomalého vstřikování 20

ccm/min., tak rychlého vstříku, během 10 až 20 sec. Po jednodominutové čekací době byla provedena vlastní arteriografie s pomalejší frekvencí snímku (1 snímek/s) vzhledem k evidentnímu zpomalení krevního proudu. Kontrastní látku jsme vstříkovali pomaleji, abychom zamezili většímu refluxu k. l. zpět do aorty, zbytečnému plnění lumbálních artérií a tím uchránili pacienty od bolestivých reakcí při náplni lumbálních tepen kontrastní látkou. U několika nemocných jsme použili vazokonstrikční látky preparátu vasoxin.

Náše pozorování

S vyšetřováním pomocí vazotestu jsme začali před 8 lety, kdy byly uveřejněny prakticky stěžejní práce, které rozpracovávaly aplikaci renální. Naše první pozorování se týkají projevů normálního cévního řečiště ledvin a odpovědi u patologických stavů (nádory, záněty, cévní malformace). Podklad odlišné odpovědi patologických cév tvoří odlišná histologická stavba cévní stěny. Rovněž se dá předpokládat, že pokročilé chronické záněty nebo cévní malformace (aneuryzma) budou mít odlišnou reakci tak, jak je odlišná reakce hlavního kmene a větví nižšího řádu.

Účinek noradrenalinu na normální cévní řečiště ledvinné demonstrujeme u prvního nemocného, kde z klasického vyšetření (vylučovací urografie) nebylo možno vyloučit pato-

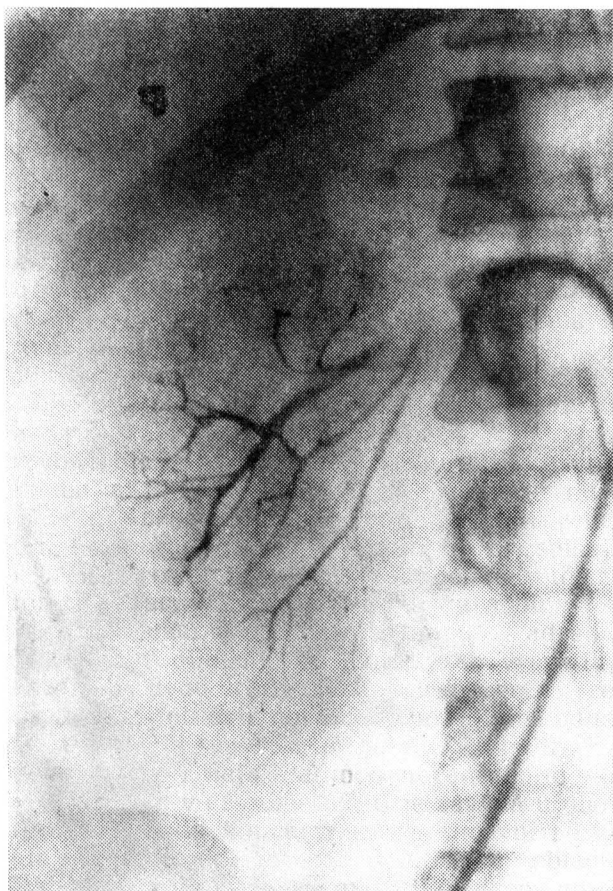


Obr. 1b



Obr. 1a

logické zvětšení dolního pólu ledviny. Cílená renovazografie byla provedena proto, aby ozřejmila příčinu tohoto zvětšení. Angiogram ukázal, že zvětšení je podmíněno normální ledvinnou tkání (obr. 1a). V nefrografické fázi je vidět přídatnou nasedající ledvinnou tkáň (obr. 1b), odlišné opacity, poměrně dobře odlišitelnou od vlastní ledviny. Z arteriogramu bylo možno tumorózní změny vyloučit a uzavřít, že na zvětšení dolního pólu se účastní normální ledvinná tkáň. Na angiogramu provedeném po aplikaci noradrenalinu (obr. 1c) dochází k výraznému zpomalení krevního proudu a při rychlejší vstříkování k. l. se plní jak kmenová artérie, od větvení ke svému odstupu z aorty, tak i část vlastní aorty a dochází k reflexu do druhostranné renální tepny. Reflux dovoluje spolehlivě posoudit šíři kmenové tepny při jejím odstupu, zobrazuje aortu v nejbližším okolí a odstup druhostranné tepny. Ke zmenšení průměru kmenové artérie nedochází, alespoň ne k spolehlivě zjistitelnému. Na snímku je patrna výrazná redukce světlosti cév druhého a vyššího řádu o 25—50 %. V místech větvení cév je kontrakce o něco menší. Vzájemným srovnáním jednotlivých fází lze posoudit změnu rychlosti krevního proudu podle posunu sloupce k. l. v kontrahovaném cévním řečišti. Reakce v ledvinné tkáni dolního pólu



Obr. 1c

je stejná jako na ostatních částech vyšetřované ledviny. Proti normálnímu arteriogramu rovněž dochází k sotva postřehnutelné kontrakci kmene, dále k poměrně malé kontrakci větví druhého řádu, avšak k podstatně většímu stažení větévek třetího a vyššího řádu. Tato okolnost by mohla hrát určitou úlohu při diagnostice periferně uložených tumorů odlišným ovlivněním výživné tepny. Reakce větví druhého řádu je po noradrenalinu živější než po vasoxinu.

Nejprve jsme používali noradrenalinový test u nádorových onemocnění ledvin těsně před operací pro informaci chirurgovi o vztahu nádoru k ledvině a okolí. Na demonstrováném snímku tumoru ledvin (obr. 2a) nebylo možno přesně diferencovat rozhraní zdravé tkáně a nádoru a odlišit nádor od nejbližšího okolí. Po vazotestu dochází k výrazné kontrastaci cévního řečiště normální ledvinné tkáně, která se prakticky nebarví (obr. 2b). Dochází tak k selektivnímu zobrazení nádoru, které je oproti normálnímu arteriogramu daleko vydatnější, lépe se zobrazují arteriovenózní zkratky, nádorové cévy, depa k. l. a ve stadiu opacit je dobře sledovatelná zevní hladká kontura na rozdíl od nepravidelného a nerovného ohraničení od ledvinné tkáně.

Úmyslně vynecháváme část zánětlivou, neboť bude obsahem samostatného sdělení.

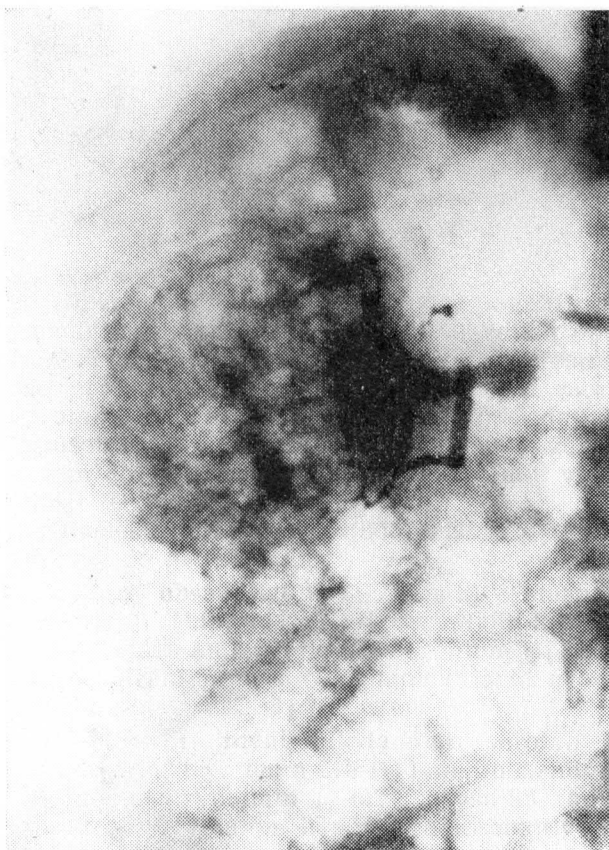
Mimo skupinu nádorových a zánětlivých onemocnění jsme užíli vazotestu u cévních malformací. V tomto případě jsme zkoušeli vliv vazoaktivních látek na renální arteriální aneurysma uložené v parenchymu. U vyšetřovaného se v arteriální fázi zobrazil vakovitý útvar, který dokonale imitoval aneurysma (obr. 3a). Po vazotestu, kdy došlo ke kontrakci cévního řečiště, se již útvar nebarví. Vznikl sumací smyčkovitého ohybu tepny (obr. 3b). U pravého aneurysmatu, uloženého intraparenchymatózně, které se při selektivní arteriografii dobře nebarvilo (obr. 4a), se homogenně barví ledvinný parenchym. Po aplikaci noradrenalinu se zmenšil průsvit cév 2. a vyššího řádu, včetně stopky aneurysmatu (obr. 4b). Aneurysma nemění svoji velikost. K odlišné reakci dochází na větvích, které odstupují z vlastního aneurysmatu (obr. 4c) a zásobují klínovitou výseč horní části ledviny. Kontrakce těchto cév je menší než u ostatních ledvinných cév. Tato skutečnost vynikla zvláště dobře v parenchymatózní fázi, kdy se zvětšila opacita v klínovité oblasti, odpovídající úseku zásobovanému cévami, které vystupují z aneurysmatu.

Souhrn

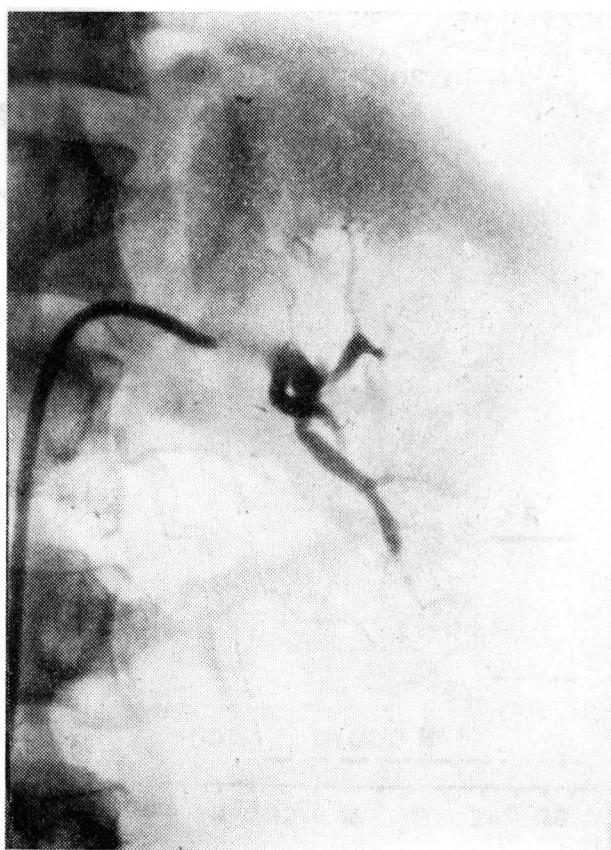
Základem naší práce byly výsledky zmíněných amerických autorů. Cílem nebylo přezku-



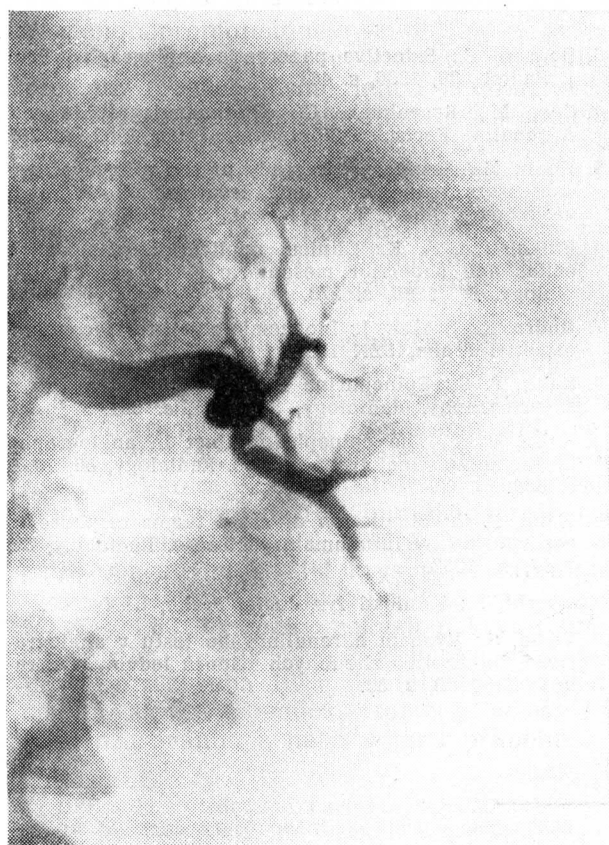
Obr. 2a



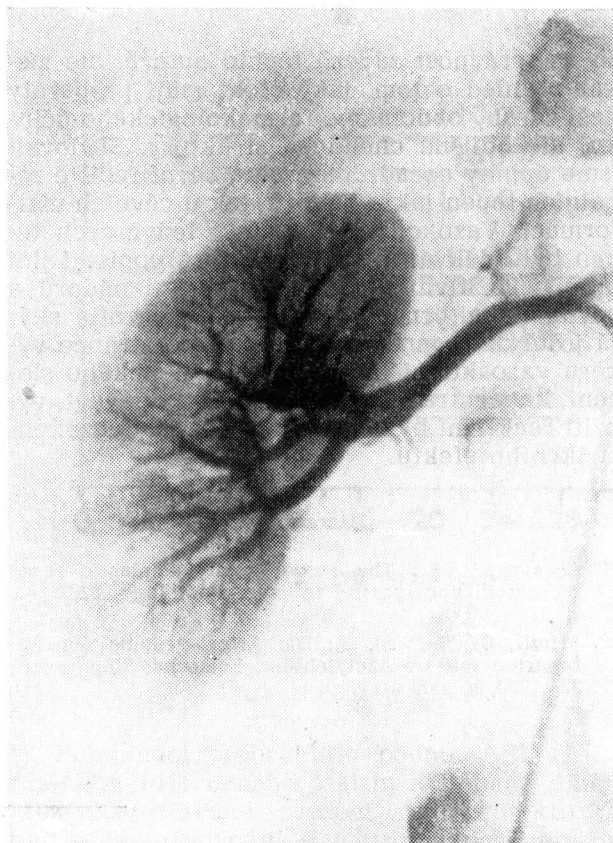
Obr. 2 b



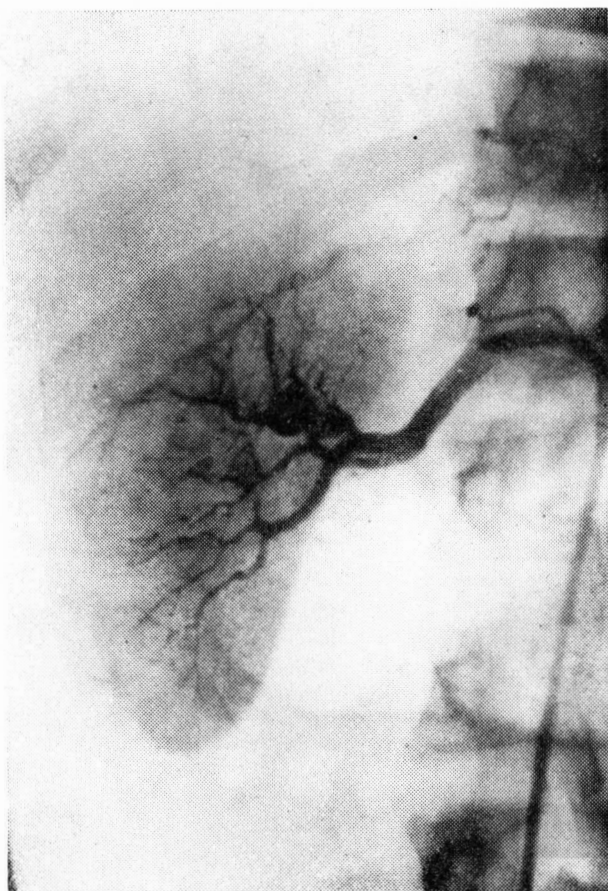
Obr. 3 b



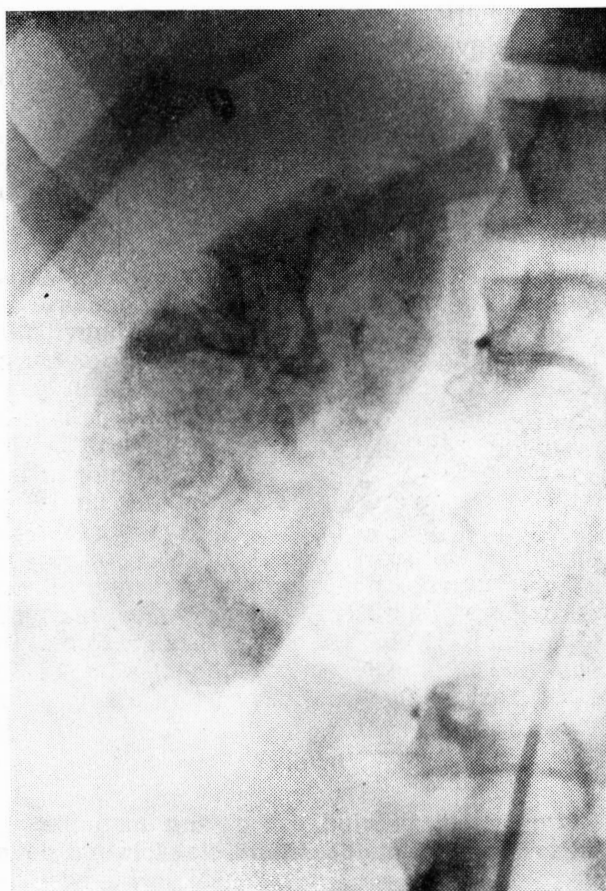
Obr. 3 a



Obr. 4 a



Obr. 4 b



Obr. 4 c

šovat správnost závěrů těchto autorů, ale získat přehled o tom, jaký efekt mají preparáty naší výroby obdobného farmakologického účinku, ale odlišné chemické struktury. Sledovali jsme účinky noradrenalinu na cévní řečiště renálních tepen jak u nádorů, tak u cévních malformací. Vazokonstrikční efekt ledvinových tepen byl adekvátní změnám, které popisují jiní autoři. Pozitivní výsledky přinesl u nádorů a cévních malformací. Farmakoangiografie skýtá ještě další možnosti zlepšení po stránce výběru vazoaktivní látky, jejího chemického složení, koncentrace, rychlosti aplikace, event. využití reaktivní hyperémie po odeznění vazokonstrikčního efektu.

Literatura

1. Abrams, H. L.: The response of neoplastic renal vessels to epinephrine in man. *Radiology*, 82, 1964 s. 217
2. Arnulf, C., Buffard, F.: Die Arteriographie der Koronarien mittels Azetylcholin. *Fortschr. Röntgenstr.*, 92, 1960, s. 115
3. Boijssen, E.: Selective pancreatic angiography. *Brit. J. Radiol.*, 39, 1966, s. 481
4. Cen, M., Rosenbuch, G.: Nierenangiographie mit Adrenalin. *Fortschr. Röntgenstr.*, 109, 1969, s. 702
5. Elkin, M.: Angiographic study of the effects of vasopressors epinephrine and levarterenol on renal vascularity. *Amer. J. Rentgenol.*, 93, 1965, 904.
6. Finkelstein, A. K.: Clinical application of selective celiac and superior mesenteric arteriography. *Radiology*, 84, 1965, s. 279.
7. Jindra, K., Jiráček, J.: *Biochemie a její farmaceutické aspekty*. Praha, SZN 1960.
8. Kahn, P. C.: Epinephrine Effects in Selective Renal Arteriography. *Radiology*, 85, 1965, s. 301.
- 8a. Kahn, P. C.: The epinephrin effect in angiography of gastrointestinal tract tumors. *Radiology*, 88, 1967, s. 686.
- 8b. Kahn, P. C.: Simulation of renal tumor response to epinephrine by inflammatory disease. *Radiology*, 89, 1967, s. 1062.
9. Wright, S.: *Klinická fysiologie*. Praha, SZN 1969.
10. Věšín, S.: Význam adrenalinového testu v angiografické diagnostice zhoubných nádorů ledviny. *Čs. radiol.*, 23, 1969, s. 86.