

**Česká zemědělská univerzita v Praze**

**Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů**

**Katedra veterinárních disciplín**



**Renální denervace sympatiku u prasat**

**Bakalářská práce**

**Autor práce: Bc. Tereza Michálková**

**Vedoucí práce: doc. MVDr., Radko Rajmon, Ph.D.**

© 2016 ČZU v Praze

### **Čestné prohlášení**

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Renální denervace sympatiku u prasat" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 11. 4. 2016

---

### **Poděkování**

Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucímu mé bakalářské práce doc. MVDr. Radko Rajmonovi, Ph.D. za trpělivost a ochotu při vedení této bakalářské práce. Dále bych chtěla poděkovat své mámě za trpělivé shánění aktuálních dat a studií, prof. MUDr. Petru Neužilovi, CSc., FESC, za námět pro tuto práci, prof. MUDr. Otomaru Kittnarovi, CSc., MBA, MUDr. Mikuláši Mlčkovi, Ph.D. a MUDr. Pavlu Hálovi za možnost návštěvy Fyziologického ústavu na Albertově a jejich cenné informace.

# Renální denervace sympatiku u prasat

## Souhrn

Renální denervace sympatiku je minimálním invazivním výkonem, který se provádí pomocí katetru zavedeného tříslovou tepnou arteria femoralis do břišní dutiny a poté do renálních tepen. V renálních tepnách následuje, pomocí aplikované radiofrekvenční energie, přerušení vláken sympatiku, které mají vliv na zvýšený krevní tlak. Metodou renální denervace byla započata nová etapa v léčbě rezistentní hypertenze a díky několika studiím prováděných na prasatech bylo dokázáno, že je možné ji bezpečně aplikovat i na lidské tělo.

Léčba rezistentní hypertenze je v současné době převážně pokryta farmakologickou léčbou. Cílem této práce bylo prozkoumat metodu renální denervace jako možného budoucího náhradního řešení ve vztahu k užívání léků. Výsledky odborných studií prokázaly úzkou pozitivní korelaci mezi výkonem renální denervace a snížením krevního tlaku. Na závěr však bylo konstatováno, že počet léků užívaných na léčbu rezistentní hypertenze před výkonem se po zákroku pomalu snížil a k úplnému odstranění došlo pouze u některých pacientů.

Závěrem je možno konstatovat, že metoda renální denervace i přes novodobé pokusy, ať již pomocí neinvazivního ultrazvuku či pomocí nových typů katetrů, má neopomenutelný význam v léčbě i dalších onemocnění na hypertenzi navazujících. Katetrizační denervace jako taková může do budoucna přinést tak i jiné pozitivní přínosy například v léčbě ischemické choroby srdeční či v případě chronického selhání srdce, kde hraje renální sympatikus též důležitou roli.

**Klíčová slova:** regulace krevního tlaku, hypertenze, fyziologie ledvin, renální denervace

# Renal denervation of sympatikus in pig

## Summary

Renal sympathetic denervation is a minimally invasive procedure performed by means of a catheter introduced through the femoral artery into the abdominal cavity and further to renal arteries. In renal arteries, radiofrequency energy is used to ablate sympathetic nerves that increase blood pressure. Renal denervation has marked a new phase in the treatment of resistant hypertension and it was demonstrated by means of several studies performed in pigs that it may be safely applied also in humans.

At present, pharmacological treatment is used in most cases to treat resistant hypertension. This work focused on renal denervation as a possible treatment method that might replace drug use in the future. Professional studies show a strong positive correlation between renal denervation and decrease in blood pressure. However, it was found that the number of drugs used to treat resistant hypertension before renal denervation was gradually reduced after the procedure and their complete discontinuation was only achieved in some patients.

In conclusion, it can be said that renal denervation, despite recent experiments, be it the use of non-invasive ultrasound or new types of catheters, has a major importance in the treatment of other diseases resulting from hypertension. Catheter denervation as such may also have other positive impacts in the future, e.g. in the treatment of coronary heart disease or chronic cardiac failure in which renal sympathetic nerves also play an important role.

**Keywords:** regulation of blood pressure, hypertension, renal physiology, renal denervation

## Obsah

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Úvod</b> .....  | <b>1</b>  |
| <b>2. Cíl práce</b> .....                                     | <b>2</b>  |
| <b>3. Literární rešerše</b> .....                             | <b>3</b>  |
| <b>3.1 Krevní tlak a jeho regulace</b> .....                  | <b>3</b>  |
| <b>3.2 Oběhové soustava a tlak krve</b> .....                 | <b>4</b>  |
| 3.2.1 Velký (systémový) krevní oběh .....                     | 4         |
| 3.2.2 Malý (plicní) krevní oběh.....                          | 5         |
| 3.2.3. Distribuce krve mezi orgány.....                       | 5         |
| <b>3.3 Systém krevních cév</b> .....                          | <b>7</b>  |
| 3.3.1 Funkce tepen v krevním tlaku .....                      | 7         |
| 3.3.2 Funkce žil v krevním tlaku .....                        | 8         |
| 3.3.3 Vliv kapilár na krevní tlak .....                       | 9         |
| <b>3.4 Činnost srdce a jeho role v krevním tlaku</b> .....    | <b>9</b>  |
| <b>3.4 Poruchy krevního tlaku</b> .....                       | <b>11</b> |
| 3.5.1 Hypertenze .....  | 12        |
| 3.5.2 Hypotenze .....   | 13        |
| <b>3.6 Měření krevního tlaku</b> .....                        | <b>14</b> |
| <b>3.7 Ledviny a jejich vliv na regulaci tlaku krve</b> ..... | <b>14</b> |
| <b>3.8 Anatomie a funkce ledvin</b> .....                     | <b>16</b> |
| 3.8.1 Stavba nefronu.....                                     | 16        |
| 3.8.2 Funkce nefronu .....                                    | 18        |
| 3.8.3 Glomerulární filtrace .....                             | 19        |
| 3.8.4 Juxtaglomerulární aparát .....                          | 20        |
| 3.8.5 Macula densa .....                                      | 21        |
| 3.8.6 Renin - angiotenzin systém .....                        | 22        |
| <b>3.9 Inervace ledvin</b> .....                              | <b>23</b> |
| <b>3.10 Metoda denervace</b> .....                            | <b>24</b> |
| 3.10.1 Princip .....  | 24        |
| 3.10.2 Historie renální denervace .....                       | 26        |
| <b>3.11 Aktuální postupy</b> .....                            | <b>27</b> |
| 3.11.1 Experimentální denervace na prasatech.....             | 28        |
| 3.11.2 Metoda denervace v aktuálním výzkumu hypertenze.....   | 29        |
| 3.11.3 Studie Symplicity HTN- 1.....                          | 30        |
| 3.11.4 Studie Symplicity HTN-2.....                           | 31        |
| 3.11.5 Studie Symplicity HTN-3.....                           | 32        |
| 3.11.6 Studie Prague-15.....                                  | 33        |
| <b>4 Závěr</b> .....  | <b>34</b> |
| <b>5 Seznam literatury</b> .....                              | <b>36</b> |

# 1. Úvod

Renální denervace sympatiku je novou průkopnickou metodou, která v poslední době zaznamenala značný vzestup. Věda jde v každém případě stále dopředu a proto je potřeba vymýšlet nové a nové způsoby řešení pro dnes stále se více a více rozšiřující populační choroby, jako je právě hypertenze. Tyto moderní způsoby se však nemohou obejít bez prvotního testování na zvířatech. Vzhledem k tomu, že se člověk prasatům ve stavbě tkání velmi podobá, bylo nasnadě pro tuto práci vybrat právě tento druh zvířat. Experimenty na prasatech dosahují v mnoha ohledech velmi uspokojivého výsledku. Bačáková (2014) udává, že prase je ve srovnání s ostatními většími laboratorními zvířaty snadno dostupné a podobá se například člověku i sklonem k obezitě. Stejně tak je u nich patrná i lepší průchodnost a odolnost cév vůči tvorbě sraženin než u ostatních zvířat.

Toto poznání vede vědce nejen ke snaze testovat renální denervaci a ostatních chirurgické výkony na nich, ale také ke snaze implantovat v budoucnu člověku z prasete i některé orgány a jejich části. Aktuálním problémem je však samotný lidský imunitní systém, který v mnoha případech nechce orgány či tkáně přijmout a způsobuje tak vlastnímu tělu značné zdravotní problémy.

Hypertenze jako taková, tedy zvýšený arteriální krevní tlak, se může vyskytovat ve formě rezistentní, kdy je právě předmětem pokusů renální denervace, či jako hypertenze sekundární, která může mít několik různých příčin vzniku.

A právě tato rozvětvenost příčin vzniku, dělá z hypertenze nejen celorepublikově, ale i celosvětově rozvíjející se populační problém. Sovová (2008) uvádí mezi hlavní příčiny hypertenze obstrukční spánkovou apnoei, onemocnění ledvin, endokrinní (hormonální) příčiny, koarktaci aorty (zúžení), neurologické příčiny či hypertenzi vyvolanou léky či těhotenstvím. Česká společnost pro hypertenzi však poukazuje i na další příčiny velmi ovlivňující hypertenzi a to: kouření, konzumaci nezdravých jídel, nadměrný příjem alkoholu, sedavý způsob života, obezitu, chronický stres či diabetes mellitus (cukrovka). Vzhledem k počtu jednotlivých mezinárodních asociací zabývajících se hypertenzí, založených v Evropě, Asii i Americe, je možné toto téma nazvat tématem globálním. Z tohoto důvodu je nutné si uvědomit důležitost tohoto masově se rozvíjejícího onemocnění jménem hypertenze, kterému dnes podléhá značná část relativně mladých lidí. Metoda renální denervace tak může být malým krůčkem k pomocné léčbě hypertenze bez použití léků.

## **2. Cíl práce**

Cílem bakalářské práce je zpracovat aktuální přehled problematiky hypertenze a zdokumentovat přínos renální denervace pro dnešní medicínu. Práce by měla obsahovat problematiku krevního tlaku, funkci ledvin a jejich vliv na regulaci krevního tlaku a následně s tím spojenou metodu renální denervace a její efekt na organismus. V poslední části by měly být vyzdviženy výsledky v aktuálním výzkumu hypertenze po provedeném výkonu.



### 3. Literární rešerše

#### 3.1 Krevní tlak a jeho regulace

Krevní tlak je celkově výsledkem aktivní činnosti srdce, která závisí na množství a složení přečerpávané krve a také na pružnosti velkých tepen. Důležitým faktorem je i odpor periferních malých tepen (Kohlíková, 2004). Leibold (1993) uvádí, že krev může v trubicovém systému proudit pouze tehdy, jestliže je mezi začátkem a koncem trubice přítomen tlakový spád. Krev je v tepnách pod vysokým tlakem díky síle srdečního svalu či díky zužování nebo rozšiřování cév.

Krevním tlakem pro měření je obecně myšlen laterální (boční) tlak krevního sloupce na cévní stěnu, jehož výška je určena náplní cévního řečiště a vlastnostmi cévní stěny (Sovová, 2008). Reece dodává (2011), že krevní tlak kolísá v každé části oběhové soustavy jinak. Krev je tak pod velkým tlakem v arteriích a pod mírným tlakem v žilách. Keane and O'toole (2003) zjistili, že na krevním tlaku se kromě vlivu pružnosti cévní stěny a síle srdečního stahu podílí i objem extracelulární tekutiny a viskozita krve.

V praxi se měří tlak diastolický a systolický. Systolickým tlakem je hodnota naměřená při systole (stah) srdeční. Hodnota bývá udávána jako vyšší. Diastolický tlak je hodnota krevního tlaku naměřená při srdeční relaxaci, tedy v době plnění srdce (Sovová, 2008). Celkový objem krve se u člověka pohybuje okolo 4,5-5,5 litrů. Přibližně 80% se nachází v žilách, v pravém srdci a v cévách malého oběhu (Silbernagl a Despopoulos, 2004). U prasete záleží celkový objem krve na daném plemeni. Wolfenson and Lloyd (2003) uvádějí, že celkový objem krve (total blood volume) u prasete typu large white se pohybuje okolo 13,2 – 15 litrů. Ale u mini prasete typu Yucatan méně, tedy pouze 4,2- 4,8l.

Krevní tlak závisí na oběhové soustavě, která tvoří tělní transportní systém, a který zároveň spojuje všechny orgány a tkáně. Skládá se ze systému propojených cév tedy tepen, kapilár a žil, kterými krev protéká. Srdce v těle plní funkci tlakové pumpy (Reece, 2011).

Základními regulačními mechanismy krevního tlaku jsou: sympatický nervový systém, vasodilatační a vasokonstrikční komplexy a také ledviny. Sympatický nervový systém patří ke skupině nervů, které nemůžeme vůlí ovlivnit. Zvýšená aktivita sympatiku vede ke zvýšení krevního tlaku a následným onemocněním. Působení vasokonstrikčních komplexů vede k odporu v cévách a tím k zvýšenému tlaku, tedy k hypertenzi. Tento vasokonstrikční komplex je nazýván tzv. systémem renin-angiotenzin. Mezi látky způsobující vasodilataci cév

patří oxid dusnatý. Ledviny se podílejí na regulaci krevního tlaku vylučováním vody a minerálů (Sovová, 2008).

### **3.2 Oběhové soustava a tlak krve**

Oběhová soustava je komplikovaná síť, která má dvě hlavní funkce a to roznášet kyslík a živiny do tělních orgánů a odstraňovat odpadní látky. Jeho hlavními komponenty jsou srdce, plicní funkce svalového čerpadla a oběhový systém velkých a malých cév, které transportují krev po celém těle (Kohlíková, 2004). Během časného embryonálního vývoje dělicí se embryonální buňky vylučovaly a přijímaly živiny difuzí. S postupujícím se vývojem a s rostoucí vzdáleností buněk od živných tekutin, se stala difuze neúčinnou. Proto se vyvinula oběhová soustava (Reece, 2011). Také hemolymfa na začátku vývoje byla tvořena mísením tkáňového moku a krve pomocí vytváření cév z tkáňových štěrbin. Neexistoval žádný srdečný orgán s chlopní. Ten se začal vyvíjet až u vyšších červů a zajistil tak první jednostranný tok krve, která přenáší kyslík. Srdce se čtyřmi dutinami, jaké známe dnes, se nachází až u plazů a ptáků. U savců pak dochází k celkovému oddělení komor a velkého a malého krevního oběhu (Jelínek a kol., 2003).

#### **3.2.1 Velký (systémový) krevní oběh**

Systémový oběh je složen z paralelně navazujících okruhů, které zajišťují výživu orgánů nebo jejich určitou specifickou funkci tzv. funkční oběhy. Velký krevní oběh začíná v levé srdeční komoře, ze které je krev při systole vypuzována do aorty. Následně je krev vedena větvenými tepnami a tepénkami, které přechází do nejmenších vlásečnic a poté transportována k cílovým tkáním. V tkáních předá kyslík, živiny a pomocí na vlásečnice napojených žilek, se opět vrací jako odkysličená krev s vyšším obsahem tkáňových metabolitů do větších žil, které ústí do přední a zadní duté žíly. Přední a zadní dutá žíla poté ústí do pravé srdeční předsíně. Z pravé předsíně krev vtéká do pravé srdeční komory, ve které začíná malý krevní oběh (Jelínek a kol., 2003). Celkový objem krve je okolo 4,5- 5,5l a přibližně 80% se nachází v tzv. nízkotlakém systému, tedy v žilách, v pravém srdci a v cévách malého oběhu. Díky velké kapacitě a roztažitelnosti cév slouží tento systém jako rezervoár krve v případě potřeby konstrikcí žil doplnit potřebný objem. Taková situace může nastat v případě krevní transfúze, kdy se objem krve zvětší či v případě krvácení a snižování objemu krve v těle (Silbernagl a Despopoulos, 2004). Wolfenson and Lloyd (2003) uvádějí, že celkový objem u prasete typu large white je

13,5 – 15 litrů. Dá se tedy předpokládat, že nízkotlaký systém bude pojímat větší kapacitu a roztažitelnost cév, než v případě lidského těla.

### **3.2.2 Malý (plicní) krevní oběh**

Malý plicní oběh slouží k průtoku krve plicemi. Potřebný tlak zajišťuje stah pravé srdeční komory (Reece, 2011). Z pravé komory odchází odkysličená krev plicnicí do plic, kde se mění v kapilární síť, která obklopuje plicní sklípky. Zde se krev zbavuje oxidu uhličitého a okysličuje se. Poté se krev vrací 5-8 plicními žilami do levé srdeční předsíně (Jelínek a kol, 2003). Plicním oběhem protéká celý srdeční minutový objem (MV). To je dáno tím, že plicní tepnou se dostává (venózní) krev s nízkým obsahem kyslíku do plic, kde je obohacena (arterializována) kyslíkem (Silbernagl a Despopoulos, 2004). Srdeční minutový objem je aktivní objem krve, který je vypuzen ze srdeční komory za časovou jednotku (obvykle za minutu). Měří se obvykle v levé srdeční komoře. Normální hodnoty se pohybují kolem 4-8 litrů za minutu (Keane and O'toole, 2003). Silbernagl a Despopoulos (2004) tvrdí, že normální hodnota minutového srdečního výdeje je nižší, tedy 5,6 litrů za minutu. Vypočítává s jako součin srdeční tepové frekvence a tepového objemu.

### **3.2.3. Distribuce krve mezi orgány**

Jednotlivé orgány jsou zásobeny krví dle své důležitosti. Mezi hlavní orgány, kde by nedostatek mohl vést k fatálním následkům, patří mozek, srdce, plíce, ledviny a dále pak trávicí soustava, včetně jater, svalů a kůže (Jelínek a kol., 2003). Silbernagl a Despopoulos (2004) se domnívají, že potřeba krve v jednotlivých orgánech závisí také na okamžité potřebě, zdravotním stavu a kondici jedince. Gregor a kol.(1999) uvedli, že v distribuci krve mezi jednotlivými orgány je důležitou hodnotou minutový výdej srdce (MV) tzv. cardiac output. Cardiac output udává celkový objem vypuzený levou komorou za 1 minutu. Je podmíněn čtyřmi faktory a to srdeční frekvencí, preloadem (diastolický objem, který vede k roztažení komory během diastoly), afterloadem (odpor, který musí srdeční sval překonat během kontrakce po začátku stahu) a kontraktilitou. Proto nemůže být MV přesným ukazatel funkce komory, ale pouze její činnosti. Mozek je nejdůležitějším orgánem, jehož nedokrvení vede k bezvědomí a po několika minutách k trvalému poškození. Odebírá 5-10 % MV (minutového výdeje) (Jelínek a kol., 2003). Silbernagl a Despopoulos (2004) uvádějí až 13% MV. Mozek je totiž nejen životně důležitý

orgán, ale je zároveň velmi citlivý na nedostatek kyslíku. Jednou zničené nervové buňky již tak nemohou být ničím nahrazeny.

Srdce je zásobeno krví koronárními arteriemi. Celkový MV se pohybuje kolem 5-10%. Po mozku je srdce druhým nejdůležitějším orgánem vůbec. Přerušení průtoku krve vede k ischemii myokardu a k celkovému selhání krevního oběhu. Vlivem následné trombotizace kapilár dochází k poklesu ATP až o polovinu a k následnému infarktu (Jelínek a kol., 2003). Silbernagl a Despopoulos (2004) publikovali, že celkový MV v případě srdce se pohybuje kolem hranice 4% v klidu. Což je mírně v rozporu s hodnotou uvedenou výše, tedy v rozporu s hodnotami Jelínka a kol.(2003). Výživu samotných plic zajišťuje arbor bronchialis (Jelínek a kol., 2003). Ledviny mají v distribuci krve též zásadní roli. Slouží nejen k vylučování toxických látek, léků a jiných metabolitů z těla, či tvorbě moči, ale také regulují krevní tlak (Ganong, 2005). Jelínek (2004) uvádí, že právě převážná část krve v ledvinách slouží k vylučování odpadních látek. MV se pohybuje kolem 20-25%. To je ve shodě s hodnotami Silbernagl a Despopoulos (2004), kteří poukazují na velmi značné prokrvení a dodávají, že v situacích hrozícího šoku, se může část krve v ledvinách dočasně omezit a přesunout do nejpodstatnějších orgánů, tedy srdce a mozku. Co se týká nutričního běhu jater, jeho přerušením může docházet k nekrotizaci jaterní tkáně, v horším případě k celkovému selhání jater. Funkční oběh zajišťuje žíla vrátnice. Játra odebírají až 20-30% MV (Jelínek a kol., 2003).

Během trávení protéká trávicím ústrojím také poměrně vysoký podíl MV. Žaludek a střeva jsou prokrvovány dle intenzity a stupně trávení (Silbernagl a Despopoulos, 2004). K podstatným orgánům, kde je prokrvení zásadní otázkou, patří také svaly či kůže.

Svaly jsou též zásobeny dle metabolické aktivity. Zajišťují pohyb kostry, transport chymu v trávicí soustavě, dále podporují změny v množství krve zásobující jednotlivé části těla či vytvářejí teplo a zajišťují tak činnost samotného krevního oběhu (Reece, 2011). Jelínek (2004) konstatuje, že MV svalů spolu s kosterní soustavou může představovat až 30-60% MV. Silbernagl a Despopoulos (2004) zjistili, že v kosterních svalech při těžké tělesné práci může protékat až  $\frac{3}{4}$  MV. Což je možno označit za průtok značný.

Průtok krve kůži obsahuje méně než 10% MV. Hlavní funkcí průtoku krve kůži je výdej tepla. Kůže je při vyšších teplotách výrazně prokrvena. Pro kůži plní krev funkci nejen tepelnou, ale také výživnou (Jelínek a kol., 2003).

### 3.3 Systém krevních cév

Systém krevních cév se skládá ze dvou tělních uzavřených okruhů. Prvním z nich je oběh velký, nazývaný také systémový či tělní a druhý je oběh malý, tedy plicní (Földi a kol., 2014). Odpor kladený proudem krve v malém oběhu je jen malou částí celkového periferního odporu (CPR) ve velkém oběhu. Proto pravé komory malého oběhu stačí vytvořit podstatně nižší střední tlak, než musí vytvořit komora levá (Silbernagl a Despopoulos, 2004). Cévy jsou obecně rozlišovány dle směru vedení k nebo od srdce. Dále rozlišujeme cévy dle mikro a makro cirkulace. Makrocirkulace začíná aortou, která ústí z levé srdeční komory a odvádí krev do tělního běhu, kde se lumen jednotlivých cév stále zmenšuje. Celkový průměr všech arterií se vzdáleností od srdce však svůj průřez zvětšuje. Mikrocirkulační systém začíná v nejmenších arteriolách (také nazývaných odporové cévy), na které navazuje kapilární řečiště, kde se vyměňují plyny a látky mezi cévním systémem a tkáněmi. Krev poté putuje opačně zpět k srdci. Ve většině tkání leží kromě krevních kapilár také lymfatické vlasečnice (kapiláry), které jsou v těsné blízkosti kapilár krevních a ve kterých dochází k tvorbě lymfy (Földi a kol., 2014). Krevní cévy umožňují neustálý tok ze srdce do těla a zpět. Velké tepny mají silnější stěnu díky většímu množství elastických vláken, která se při vypuzení krve roztahují a napínají. Následně tato vlákna, pomocí pohybu při napínání, slouží jako zdroj energie tlačící krev i v případě ochabnutí svaloviny komor srdce. Malé tepny tolik elastických vláken neobsahují, ale jistou funkci elasticity plní hladká svalovina. Pomocí stahů hladké svaloviny tak menší tepny rozvádí krev do ostatních orgánů a částí oběhové soustavy (Reece, 2011).

#### 3.3.1 Funkce tepen v krevním tlaku

Tepny neboli artérie jsou silnostěnné a svalnaté cévy, které vedou krev od srdce. Strukturálně se tepny skládají ze tří vrstev. Latinsky se tyto vrstvy nazývají tunica intima, tunica media a tunica externa (Rostogi, 2007). Buňky hladkého svalstva jsou podlouhlé (15–100 μm) a jsou spirálovitě stočeny kolem těchto tří vrstev. V případě kontrakce se tak jejich vlivem lumen cévy zužuje (Jeremy and Roger, 2013). Tepny mohou být velké, střední i malé (Rostogi, 2007). Silbernagl a Despopoulos (2004) uvádějí, že aorta a velké tepny mají funkci pružníku, kdy se jejich stěna při vyšším systolickém tlaku roztáhne, čímž dochází k celkovému hromadění krve v lumen. Po uzavření aortální chlopně se stěny výchozích cév vrací opět do normálu a tlačení krve způsobují udržení proudění krve i v době diastoly. Přeměňují tak pulzní krev na

kontinuální proudění. S věkem však roztažitelnost arterií klesá. Fuchsová (2010) konstatuje, že tepny mají silnější stěnu než žíly, kvůli většímu vyvíjejícímu tlaku krve na stěnu tepny.

Rostogi (2007) uvádí, že střední tepny obsahují dobře vyvinutou svalovinu a dále se dělí do malých tepen (malé arterie) a tepének (arterioly). Stěny nejmenších arteriol také obsahují svalovou vrstvu, která způsobuje konstriktci či dilataci. A právě tato vlastnost nejmenších arteriol má za následek zvýšení krevního tlaku. Malé arterioly tak zvyšují rychlost proudění krve. Dále jsou arterioly dobře zásobeny neurony, které odpovídají na stimulaci sympatiku. V rámci odpovědi sympatiku jsou sekretovány chemické agens jako je noradrenalin, který zajišťuje vazokonstriktci. Stejnou funkci mohou mít i další chemické agens, jako je třeba epinefrin, serotonin či angiotenzin. Je-li vasokonstriktční neuron přerušen, nastává opět vasodilatace. Ta může být též způsobena chemickou cestou histaminem, acetylcholinem či bradykininem (Rostogi, 2007). Arterie vedou krev okysličenou, která má jasně světle červenou barvu (Fuchsová, 2010).

### **3.3.2 Funkce žil v krevním tlaku**

Žíly jsou tenkostěnné trubice s menším množstvím elastických vláken. Stejně jako artérie obsahují tři stejné vrstvy, tedy vrstvu intima, media a externa. Rozdíl je v rozměru vrstev. Žíly jsou celkově tenčí než tepny (Rostogi, 2007). Reece (2011) uvádí, že největšími žilami v těle zvířat jsou žíly duté, které přivádějí krev do pravé srdeční předsíně. Kontrakce hladké svaloviny, kterou žíly také obsahují, má za následek zvyšující odpor protékající krve a tím pádem i zvýšení tlaku v ostatních cévách před žilami. Vnější tlak působící na žíly způsobuje proudění krve směrem k srdci. Díky žilním chlopním, které se nacházejí uvnitř žil, nemůže krev měnit směr svého toku a to ani v případě poklesu vnějšího tlaku na žílu. Ganong (2010) popsal, že prvním člověkem který předvedl a dokázal funkci uzamykatelných chlopní v žilách, byl v 17. století Wiliam Henry. Rostogi (2007) specifikuje rozdělení dutých žil na žílu abdominální (břišní) a žílu dolních končetin. Silbernagl a Despopoulos (2004) popisují žíly celkově jako krevní rezervoár, kde se díky nízkotlakému systému může krev shromažďovat.

Tlak uvnitř žil je nejmenší v celém krevním řečišti na základě obecně platného fyzikálního zákona, ve kterém platí, že tlak se zmenšuje se stoupající vzdáleností od zdroje tlaku. Zdrojem je v tomto případě myšleno srdce. Stěny kapilár tvořené jednou vrstvou endotelových buněk mohou budít dojem, že tlak na ně vyvíjený je obrovský. To je však v korelaci s malým kapilárním průměrem nemožné. Reálně je tlak v kapilárách velmi nízký. Napětí stěny se zvyšuje s větším poloměrem krevních cév. Tomuto zákonu se říká zákon Laplaceovův, kde se

$T$  (napětí stěny) rovná  $(P)$  tlaku v cévě, násobeném  $(r)$  poloměrem cévy a celé děleno dvěma (Reece, 2011).

### 3.3.3 Vliv kapilár na krevní tlak

Kapiláry (vlásečnice) jsou rozloženy po celém těle nerovnoměrně. Nejvíce jich je v myokardu a méně pak například v příčně pruhovaných svalech. Stěna kapiláry je tvořena bazální membránou, endotelem a občasně se vyskytujícími pericyty (Trojan a Langmeier, 2003). Pericyty neboli Rougetovy buňky jsou speciálním typem buněk nacházející se na kapilárách. Někdy se také nazývají nástěnné buňky (mural cells), protože stěny kapilár obklopují. Dříve byly pericyty spojeny pouze se stabilizací a hemodynamikou krevních cév. V průběhu výzkumu byly objeveny i další důležité funkce. Při ztrátě pericytů se krevní cévy roztahují a dochází ke krvácení mimo cévu. Což vede k následkům krevních edému, diabetické retinopatii (změny sítnice a jejích cév) či k embryonální úmrtnosti. Diabetická retinopatie poté úzce souvisí s dalšími celkovými chorobami, kde jednou z nich je právě hypertenze (Song and Bergers, 2005). Pericyty mají rozdílné vlastnosti a funkce dle umístění v závislosti na krajině těla, orgánu a úseku cévy. Stabilizují stěnu kapiláry, přispívají k diferenciaci endotelu a zabraňují nadbytečné tvorbě kapilár. Díky jejich schopnosti kontrakce na začátku a konci krevního řečiště mohou regulovat průsvit cévy (Lüllmann-Rauch, 2012). Reece (2011) popisuje pericyty jako mezenchymatické buňky, které se mohou přeměnit na buňky jiného typu, například fibroblasty na svalové buňky a tím zcela změnit strukturu kapiláry z artérie na věnu či naopak. Kromě možné transformace Reece (2011) dále poukazuje i na vlastnost pericytální syntézy látek pro stavbu bazální membrány.

Ve funkčních částech kapilár kromě mikrocirkulace krve probíhá zároveň i výměna živin a elektrolytů (Ivák a kol., 2013). Kapiláry se dělí na střední kapiláry s průměrem kolem 7 mikrometrů a dále pak na kapiláry s větším průměrem, kolem 10 mikrometrů. Tyto větší kapiláry jsou nazývány sinusoidami. Samotné kapilární řečiště je tak hustě protkané, že vzdálenost buněk od nejbližší kapiláry se pohybuje kolem 10-20 mikrometrů. (Lüllmann-Rauch, 2012).

## 3.4 Činnost srdce a jeho role v krevním tlaku

Srdce plní funkci efektivní, vytrvalé a spolehlivé pumpy. Zabezpečuje stabilní dávku důležitých živin a odvádí pomocí krve zbytkové metabolity. Při zástavě jeho činnosti dochází i k zástavě

celého krevního oběhu a následnému úmrtí celého organismu. Od tohoto základu se odvíjí i jeho následná funkce v problematice krevního tlaku, tedy funkce zásadní.

Srdce je uloženo v hrudní dutině mezi plicemi. Je obaleno osrdečníkem, kterým je fixováno k hrudní kosti. Závěs tvoří velké tepny. V dutině mezi srdcem a osrdečníkem se nachází tzv. osrdečnickový mok (Jelínek, 2003). Reece (2011) udává, že funkce osrdečnickového moku je zvlhčující a zabraňuje tak tření srdeční stěny o vnitřní povrch srdce. Při nepřetržitém srdečním pohybu se tak srdce stává kluzkým a osrdečnickový mok tak brání zároveň mechanickému poškození.

Srdce savců se skládá ze dvou komor a dvou předsíní (Jelínek, 2003). Sovová (2005) publikovala, že předsíně i komory se dále dělí na část levou a pravou.

V každé polovině komunikuje předsíň s komorou pomocí trojcípé (trikuspidální) a dvojcípé (mitrální) chlopně. Mezi levou síní a komorou je chlopeň dvojcípá (mitrální) a mezi pravou síní a pravou komorou se nachází chlopeň trojcípá (trikuspidální). Chlopně zabraňují zpětnému průtoku krve (Jelínek, 2003).

Sovová (2005) publikuje, že kromě chlopní srdečních, existují chlopně umístěné v aortě, tedy tzv. aortální chlopeň a stejně také v plicích, chlopeň plicnice. Silbernagl a Despopoulos (2004) poukazují v návaznosti na plicní chlopně také na to, že v plicích je celkově nižší hodnota krevního tlaku, než v aortě srdeční a stavba chlopní v obou systémech je tak mírně rozdílná.

Jelínek (2003) dodává, že na aortě vystupující z levé komory a na plicním kmenu vystupujícím z pravé komory se nacházejí navíc tři poloměsíčitě (semilunární) chlopně, které umožňují proudění pouze jedním směrem a to u předsíňo-komorové chlopně směrem z předsíní do komor a u poloměsíčité chlopně z komor směrem do tepen. Chlopně nacházející se mimo srdce mají stejnou úlohu jako chlopně srdeční, tedy zabránit zpětnému toku krve.

Proudění krve ze srdce a do srdce probíhá pomocí systémů velkého a malého krevního oběhu. Činnost srdce ovlivňuje krevní tlak na základě návaznosti na oběhovou soustavu, ale také pomocí střídání systoly (stah) a diastoly (uvolnění) vlastního srdečního svalu (myokardu) (Sovová, 2005). Řízení srdečního rytmu je řízeno autonomní nervovou soustavou. Sympatická inervace srdce je založena na eferentních vláknech hvězdicovitých ganglií a parasympatická inervace je zajištěna vlákny nervu vagu (bloudivý nerv). Sympatikus zvyšuje všechny srdeční aktivity, jako frekvence kontrakcí, síla kontrakcí či zvyšuje rychlost vedení vzruchů, zatímco parasympatikus má opačný tlumící efekt (Reece, 2011).

Kitnár a Mlček (2009), poukazují na rozdílnou inervaci srdečních oddílů. Zatímco předsíně jsou inervovány sympatikem a zároveň parasympatikem, srdeční komory jsou inervovány výlučně sympatikem. Sovová (2008) označuje právě sympatický nervový systém za jeden ze



zásadních mechanismů podílejícím se na regulaci krevního tlaku v těle. Monhart (2013) popisuje patologicky trvale zvýšený tlak (arteriální hypertenzi) jako nejčastější onemocnění kardiovaskulárního systému, který může být příčinou závažných následných onemocnění jako je infarkt myokardu, cévní mozkové příhody či selhání ledvin (Monhart, 2013)

Celkový krevní oběh v rámci srdce tak probíhá od počátku sběrem krve z celého těla do žil, které se postupně spojují a ústí do horní a dolní duté žíly. V případě prasat do přední a zadní duté žíly. Tyto dvě žíly ústí do pravé síně a následně do pravé komory. Zde je krev stahem (systolou) přes plicní chlopeň plicnice vypuzena do plic, kde se v plicních sklípcích okysličuje. Návrat krve se děje přes plicní žíly do levé síně a odtud do levé komory. Zde se opět stahem srdce vypudí přes aortální chlopeň do aorty. Aorta následně zásobuje pomocí systému krevních cév krví celé tělo (Sovová, 2005).

### **3.4 Poruchy krevního tlaku**

Stálé anebo alespoň přibližné hodnoty středního arteriálního tlaku jsou základním ukazatelem stability krevního tlaku (Veselý, 2002). Střední arteriální tlak (SAT) je průměrná hodnota krevního tlaku během jednoho srdečního cyklu. Střední arteriální tlak je tedy odvozen od systolického krevního tlaku a diastolického krevního tlaku (Medlej, 2016). Normální hodnoty arteriálního středního krevního tlaku jsou u prasat srovnatelné s humánní medicínou (Raušer a Crha, 2016). Systolický krevní tlak je hodnota naměřená při stahu srdečním, udává se při měření jako hodnota první a vyšší. Diastolický krevní tlak je hodnota krevního tlaku naměřená při relaxaci (diastole) v době plnění srdce. Diastolický krevní tlak je hodnotou udávanou jako nižší. Rozdíl mezi tlakem systolickým a diastolickým se nazývá tlakem pulzním. Normální hodnota se udává kolem 50 mm Hg (Sovová, 2008). Medlej (2016) získal výsledky, které potvrzují, že k udržení dostatečného prokrvení tkání je potřeba udržení hodnoty středního arteriálního tlaku nejméně 60 mm Hg a větší.

Mlčoch (2012) uvádí, že mezi základní poruchy krevního tlaku je možné zařadit zvýšený krevní tlak, tedy hypertenzi či snížený krevní tlak (hypotenzi). Sovová (2008) definuje hypertenzi jako opakované zvýšení systolického tlaku nad 140 mm Hg či opakované zvýšení diastolického tlaku nad 90 mm Hg. To je v souladu s později dosaženými tvrzeními (Mlčoch, 2012). Chronické snížení krevního tlaku (hypotenze) může být důsledkem onemocnění periferních nervů. K chronické hypotenzii mohou vést i poruchy orgánů s vnitřní sekrecí. Ty mají pro regulaci krevního tlaku nezastupitelnou funkci (Mlčoch, 2012). Samotná hypertenze se nemusí projevit vůbec. Pacient proto nemusí mít žádné potíže. Následkem se však později mohou projevit komplikace na hypertenzi navazující jako je mozková mrtvice, srdeční selhání, srdeční

infarkt, porucha ledvin nebo porucha zraku. Významnou komplikací je v tomto směru i ischemická choroba dolních končetin (Sovová, 2008).

### 3.5.1 Hypertenze

Li et al. (2016) na svých pokusech s prasaty konstatoval, že testy na velikých zvířatech týkající se výzkumu arteriální hypertenze, jsou velmi cennými a přínosnými nejen pro lidskou medicínu, ale i pro vědu samotnou.

Světová zdravotnická organizace (WHO) označila otázku řešení problému hypertenze za důležitou prioritu, kterou by na základě jejího doporučení měli řešit i ostatní státy světa. Dále určila kritéria, dle kterých je hypertenze definována. Těmito kritérii je opakované naměření systolického tlaku nad 140 mm Hg či opakované naměření vyššího tlaku diastolického nad 90 mm Hg (Anon, 2015). To je ve shodě s obecnou definicí pojmu hypertenze ( Ganong, 2010).

Sovová (2008) dodává, že prisouzení diagnózy hypertenze je v praxi odpovídající tehdy, pokud ve dvou ze tří měření při minimálně dvou návštěvách lékaře, se tyto hodnoty potvrdí. Češka a kol. (2010) považují arteriální hypertenzi za nejčastější kardiovaskulární onemocnění a poukazují na jednotlivé klasifikace kategorií krevního tlaku dle hodnoty tlaku systolického a diastolického. Těchto kategorií je sedm. Sovová (2008) dělí hypertenzi na dvě základní podskupiny. Hypertenzi primární, která se týká 90-95 % diagnostikované populace a její příčina není dodnes zcela známa a hypertenzi sekundární, která se týká asi jen 5-10% diagnostikovaných obyvatel. V případě hypertenze sekundární příčina vzniku známá je.

Češka a kol (2010) rozděluje krevní tlak do sedmi základních skupin. Prvním z nich je tlak optimální, poté tlak normální, tlak vysoce normální a následně jsou popsány čtyři stupně hypertenze. Prvním stupněm je hypertenze mírná, tedy při prvním měření a bez stanovení léků. Sovová (2008) popsala tzv. syndrom bílého pláště, který je definován jako přítomnost hypertenze v ordinaci lékaře a následně normální krevní tlak naměřený doma. Tento syndrom je vyvolán stresem a úzkostí pacienta při návštěvě lékaře. Raušer a Crha (2016) popsali, že u prasat by mohlo vyvolání stresové reakce výrazně ovlivnit hodnoty měření krevního tlaku a narušit celkovou anestezii zvířat pro operační výkon.

Druhý stupeň hypertenze je hypertenze středně závažná, u které se hodnota tlaku pohybuje kolem 160-179/100-109 mm Hg. Třetím stupněm je hypertenze závažná s hodnotami nad 180/110 mm Hg, kde je již potřeba léčba pomocí medikamentů. A posledním typem hypertenze je hypertenze systolická izolovaná, kde je tlak při systole nad 140 mm Hg a při diastole menší než 90 mm Hg (Češka a kol, 2010). Silbernagl a Despopoulos (2004) řadí mezi zvláštní typy

hypertenze i hypertenzi renální, která je způsobena při onemocnění ledvin či při zúžení průsvitu tepny dutého orgánu (stenóza) a při níž je zvýšena sekrece reninu a dochází tím k zvýšení krevního tlaku.

### 3.5.2 Hypotenze

Hypotenzi je označován stav, kdy jsou opakovaně naměřené hodnoty tlaku nižší než 100/60 mm Hg (Mlčoch, 2012). Sovová (2008) definuje hodnoty při naměření tlaku pro následnou diagnosu hypotenze vyšší, tedy 100/65 mm Hg. Roth (2012) dělí hypotenzi na několik různých klasifikací a to na hypotenzi způsobenou přechodem z lehu do sedu (ortostatickou), hypotenzi způsobenou po jídle (postprandiální), zprostředkovanou nervově (neurally mediated) a těžkou hypotenzi (severe hypotension). Ortostatická (posturální) hypotenze je způsobena snížením krevního tlaku při přechodu z lehu do sedu. Vlivem této změny se mohou objevovat závratě. Higginson (2014) udává, že hypotenze ortostatická znamená v matematickém vyjádření snížení systolického tlaku o 20 mm Hg nebo snížení diastolického tlaku o 10 mm Hg, či obojí naráz. Příznakem ortostatické hypotenze mohou být mdloby, závratě, zmatenost či rozmazané vidění. Ortostatická hypotenze se nazývá také gravitační stres a může být při trvalém výskytu projevem poruchy regulace krevního tlaku.

Hypotenze postprandiální je poklesem krevního tlaku vyskytujícím se po jídle. Tento typ je někdy podřazován pod hypotenzi ortostatickou. Třetím druhem hypotenze je hypotenze způsobena nervově (neurally mediated), ke které dochází při dlouhodobém stání nebo při emočně vzrušivé události (Roth, 2012). Bou-Holagah et al. (1995) prokázal pozitivní závislost mezi hypotenzí způsobenou nervovým vypětím a chronickým únavovým syndromem.

Těžká hypotenze (severe hypotension) je způsobena šokem a následným nedokrvením a neokysličením orgánů v těle. Těžká hypotenze je proto život ohrožující (Roth, 2012).

Stange et al. (1989) pozoroval na anestetikovaných prasatech průtok krve mozkem (tzv. CBF – cerebral blood flow) při uměle vyvolané hypotenzí podáváním adenosinu. Měřením středního arteriálního tlaku bylo zjištěno, že systematické podávání adenosinu zachovává přesto normální průtok krve (CBF – cerebral blood flow) a to i při nízké úrovni středního arteriálního tlaku, jehož hodnoty bylo dosaženo podáváním adenosinu. Byla zde však pozorována oslabenost mozkových autoregulačních mechanismů.

### **3.6 Měření krevního tlaku**

Přístroje, které umožňují měřit krevní tlak u zvířat se dělí na invazivní a neinvazivní. Mezi neinvazivní metody patří Dopplerův přístroj, využívající Dopplerův jev, dále oscilometr, který detekuje oscilace proudu krve a kterým lze také měřit hodnotu systolického a diastolického tlaku. Třetí neinvazivní metodou je metoda elektronická s odpovídajícími převodníky (Reece, 2011). Sovová (2008) se domnívá, že nejpřesnější měření krevního tlaku je invazivní pomocí zavedení cévky do tepny. Tento typ však není vhodný pro běžnou kontrolu a proto se vyvinuly metody měření krevního tlaku neinvazivním způsobem. Raušer (2016) tvrdí, že u prasat lze arteriální krevní tlak měřit invazivně i neinvazivně s tím, že oscilometrické měření krevního tlaku manžetou, je naprosto nepřijatelné a zkresluje naměřené hodnoty. Chow et al. (1999) zjistili, že rozdíly mezi naměřeným tlakem krve na ocasu prasat a jeho arteriálním tlakem naměřeným invazivní technikou je rozdíl minimální. Vychýlení hodnot se prokázalo pouze u extrémních výkyvů v hypotenzi či hypertenzi. Bylo konstatováno, že manžeta je odpovídající náhradou za invazivní měření. Reece (2001) měření oscilometrem u ostatních zvířat připouští a to měřením pomocí připevnění snímače či manžety na ocase, hrudní nebo pánevní končetinu. Z neinvazivních metod používaných u prasat se tak v dnešní praxi používá převážně měření Dopplerovým přístrojem, který poskytuje hodnoty pouze systolického tlaku (Raušer a Crha, 2016). Systolický tlak u prasete se pohybuje kolem 140 mm Hg. Je tedy patrně vyšší než u člověka, kde je hodnota 120 mm Hg (Reece, 2011).

Použití invazivní metody se u jednotlivých zvířat liší. U prasat se arteriální krevní tlak měří na ušních arteriích na dorzální straně ušního boltce. Měření se provádí na arterii carotis communis nebo arterii femoralis. Naopak měření venózního (žilního) tlaku probíhá u prasat pomocí katétru vedeného přes pravou předšň. Žílu pro měření centrálního žilního (venózního) tlaku je však nutné preparovat na ventrální straně krku. Hodnoty arteriálního krevního tlaku i centrálního venózního tlaku jsou srovnatelné s ostatními druhy zvířat včetně člověka (Raušer a Crha, 2016).

### **3.7 Ledviny a jejich vliv na regulaci tlaku krve**

Ledviny mají kromě vylučovací, endokrinní a metabolické funkce také funkci homeostatickou. Řízení objemu krve a krevního tlaku probíhá u ledvin na základě glomerulární filtrace a vylučování moči, které se mění na základě změny objemu cirkulující krve. Při zvýšeném objemu krve se zvyšuje srdeční výdej, zvyšuje se arteriální tlak a tím i filtrační tlak v ledvinách. V návaznosti na zvýšený krevní tlak v pravé srdeční síni, stoupne výdej atriálního

natriuretického faktoru (ANF), který způsobuje zvýšení vylučování sodíku a vody v proximálním a distálním tubulu ledviny. Antagonisty ve fázi zvýšeného krevního tlaku jsou antidiuretický hormon (ADH) a renin, u kterých dochází ke snížení sekrece (Rokyta a Bernášková, 2015). Marvan (2011) přisuzuje tvorbu reninu speciálním ledvinným juxtaglomerulárním buňkám, které původně vznikly jako buňky hladkosvalové. Ganong (2005) popisuje, že kromě reninu produkují ledviny ještě další dva zásadní hormony a to erytropoetin a 1,25 - dihydroxy-cholekalCIFerol. Rekombinantní erytropoetin má význam v léčbě anémie při renálním selhání. U 90% nemocných v konečné fázi renálního selhání dochází k anémii právě nedostatkem erytropoetinu.

Při sníženém cirkulujícím krevním objemu se glomerulární filtrace v ledvinách celkově sníží a aktivuje se systém renin- angiotensin-aldosteron, který má za následek zvyšování vstřebávání sodíku v distálním tubulu a zvýšené vstřebávání vody z primární moči. Nezastupitelnou roli zde hraje i antidiuretický hormon, který v případě snížení cirkulujícího objemu krve o 15-20% či na podnět sympatiku, dokáže v distálním tubulu a sběracím kanálku zadržet volnou vodu v ledvinách (Rokyta, Bernášková, 2015).

Ledviny jsou párovým orgánem uloženým po stranách bederní páteře. Jsou nazývány retroperitoneálními orgány z důvodu jejich oddělení pobřišnicí od dutiny břišní. Velikost ledviny u člověka je 64 mm, u prasete 66 mm. Poměrná tloušťka dřeně ledvin je u prasat 1,6 mm, zatímco u člověka 3 mm. Rozdíl mezi ledvinou lidskou a prasečí je i v počtu zastoupení nefronů s dlouhými kličkami. U prasete je počet zastoupení kolem 3 % a u lidí 14 %. Krev je do ledvin přiváděna ledvinovou tepnou, která odstupuje přímo z břišní aorty a dále odváděna ledvinovou žilou, která se napojuje na zadní dutou žílu. U většiny domácích zvířat je tvar ledvin fazolovitý (Reece, 2011). Ledviny mají hnědočervenou barvu a jsou tuhé konzistence. U prasete leží pravá ledvina na úrovni prvního až třetího bederního obratle a levá ledvina je uložena na úrovni druhého až čtvrtého bederního obratle. (Marvan a kol., 2011). Trojan (2003) uvádí, že ledviny jsou díky svému mimořádnému kontaktu s extracelulární tekutinou hlavním efektoem dynamické homeostázy. Kromě své mechanické ochrany v obklopení zádoových svalů a tukových polštářů, může hrát hlavní roli v důležitosti tohoto orgánu i krátká vzdálenost od břišní aorty či ledvinné termostabilní prostředí, které zajišťuje stabilitu enzymatických reakcí.

Prostřednictvím proměnlivé resorpce vylučování solí a vody udržují ledviny konstantní objem a homeostázu extracelulární tekutiny (ECF). Též se podílejí na regulaci acidobazické rovnováhy díky změně vylučování iontů  $H^+$  a  $HCO_3^-$  dle potřeby těla. Ledviny také eliminují cizorodé látky či produkty látkové přeměny jako je kyselina močová, močovina, léky či toxiny. Stejně tak ale zadržují i látky nepostradatelné, kterými jsou například glukosa či aminokyseliny.

Nezastupitelnou roli mají také v tvorbě hormonů. Mezi hormony produkované ledvinami patří například erythropoetin, kalcitriol či prostaglandiny. V neposlední řadě vykonávají některé servisní metabolické funkce, jako je odbourávání bílkovin, peptidů, tvorba argininu či samotná glukoneogeneze (Silbernagl a Desopoulos, 2004).

Brown and Turner (2001) popsali, že ledviny mají hlavní vliv na krevní tlak. Vysoký krevní tlak je v úzké korelaci u pacientů s onemocněním ledvin. V případě neléčení vysokého tlaku nastávají i další rizika vzniku onemocnění srdce a onemocnění oběhového systému.

### **3.8 Anatomie a funkce ledvin**

Ledviny jsou párové orgány, které mají u prasat fazolovitý tvar a jsou uloženy po stranách bederní páteře (Reece, 2011). Jejich délka u prasete se pohybuje kolem 10-15 cm a hmotnost v rozmezí 400-650 gramů v závislosti na plemenu (Marvan, 2011). Makroskopicky jsou ledviny rozděleny na kůru granulárního charakteru, obklopenou vazivovým pouzdem (capsula fibrosa) a na vnitřní dřeň žíhaného charakteru. Celá ledvina je obalena tukovou tkání (capsula adiposa) (Šajdíková a Nováková, 2013).

Z ventrální strany je tukové pouzdro pokryto pobřišnicí. Na ledvinném konkávním okraji, směřujícím k mediální rovině, se nachází vyhloubená ledvinová branka. V ledvinové brance vstupuje ledvinová tepna s nervy a vystupuje ledvinová žíla, mízní cévy a následně močovod. Na ledvinovou branku navazuje ledvinový splav, ve kterém se nacházejí ledvinové kalichy, ledvinová pánvička a rozvětvená síť cév a nervů (Marvan, 2011). Reece (2011) popisuje ledvinovou pánvičku jako rozšířený začátek močovodu, kam přitéká veškerá moč ze sběracích kanálků. Marvan (2011) uvádí, že na uspořádání parenchymu (kůry a dřene) se podílejí tři základní faktory. První z nich jsou nefrony, vmezežené vazivo a krevní řečiště.

#### **3.8.1 Stavba nefronu**

Nefron je základní stavební a funkční jednotkou ledviny. Skládá se z glomerulu, Bowmanova pouzdra, proximálního tubulu, distálního tubulu, Henleovy kličky a sběracích kanálků (Šajdíková a Nováková, 2013). Reece (2011) uvádí, že počet nefronů v každé ledvině je u člověka jeden milion a u prasete o 250 tisíc více, tedy 1 250 000. Jensen-Jarolim (2014) tvrdí, že u prasete je počet neuronů v jedné ledvině 1 milion. Základní hodnoty v počtech tak nejsou ve shodě s dříve dosaženými výsledky. Merkunová a Orel (2008) uvádějí, že počet nefronů je definitivní již po narození a nové nefrony se v průběhu života netvoří.

Glomeruly jsou pleteně krevních kapilár, přes jejichž stěny se uskutečňuje filtrace a dělí se na dva základní druhy dle hloubky průniku Henleyových kliček do dřeně. První skupinou jsou glomeruly korové (superficiální), jejichž klička dosahuje pouze k hranici povrchu či střední vrstvě kůry. Druhou skupinou jsou glomeruly juxtamedulární, které Henleyovou kličkou zasahují hluboko do dřeně. U některých druhů juxtamedulárních glomerulů sahá Henleyova klička až k ledvinové pánvičce. U lidí se počet těchto glomerulů pohybuje kolem 15%, u prasete kolem 3% (Reece, 2011). Marvan (2011) popisuje glomeruly jako ledvinová tělíska kulovitého tvaru o průměru 200 nanometrů, která jsou umístěna v ledvinové kůře. Kolem glomerulu se nachází pouzdro složené ze dvou listů vnitřního a vnějšího, které mají mezi sebou úzkou štěrbinu, kde se nachází společná bazální membrána, která je napojena na pohárovitě rozšířený začátek močového kanálku. Šajdíková a Nováková (2013) popisují glomeruly a Bowmanovo pouzdro jako jeden celek tzv. Malphigioho tělísko nasedající na dilatovanou část kanálku nefronu. Bowmanovo pouzdro, které obaluje glomeruly, se skládá ze dvou listů a prostor mezi kapilárními kličkami plní tzv. mesangium. Mesangium je tvořené mesangiálními buňkami, které se nacházejí v blízkosti endotelových buněk kapilár a na svém povrchu mají vystaven receptor pro angiotenzin I. Kromě mesangiálních buněk se zde nachází i mezangiální matrix. Reece (2011) popisuje, že tekutina (glomerulární filtrát) se z glomerulu filtruje do dutiny Bowmanova pouzdra, odtud odtéká do proximálního tubulu, poté do Henleyovy kličky, následně do distálního tubulu a nekončí ústí do korového sběracího kanálku.

Proximální tubulus je stočený kanálek I. řádu, který plynule navazuje na Bowmanovo pouzdro (Merkunová a Orel, 2008). Proximální tubulus je složen ze dvou částí a to z části stočené (pars convoluta) a části přímé (pars recta). Na jeho stavbě se podílí jednovrstevný kubický epitel. Epitelové buňky jsou aktivně absorbující a mají funkci transportu iontů. Na jejich vrcholu směřujícím k povrchu se nachází kartáčový lem, který obsahuje alkalickou fosfatázu. Na jejich opačném konci se nachází bazální labyrint s množstvím iontových pump (Šajdíková a Nováková, 2013). Merkunová a Orel (2008) popsali, že v proximálních tubulech dochází ke vstřebávání 75- 80 % vytvořeného glomerulárního filtrátu. Do krve se tak pomocí vlasečnicové sítě vstřebávají  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , fosfáty, sulfáty, močovina, glukosa, aminokyseliny atd.

Henleyova klička je podobna tvarem písmenu U a skládá se ze dvou ramének. Prvním z nich je raménko sestupné (tenké), vystlané jednovrstevným plochým epitelem, které je propustné pro vodu a proniká svou délkou až do dřeně ledvin. Druhou částí Henleyovy kličky je raménko vzestupné (široké), které se skládá z jednovrstevného kubického epitelu, a které aktivně

resorbuje ionty (Šajdíková a Nováková, 2013). Reece (2011) popisuje rozdělení Henleyovy kličky na tři části s tím, že vzestupné raménko se dělí na tenkou a silnou část.

Distální tubulus se nachází v kůře a je vystlán kubickými buňkami, které slouží převážně k transportu. V distálním tubulu dochází primárně k absorpci či sekreci iontů, na kterou působí hormonální činnost, např. hormon aldosteron (Šajdíková a Nováková, 2013).

Sběracím kanálkem se z distálního tubulu dostává tekutina z kůry ledvin do dřene (Reece, 2011). Sběrací kanálek je vystlán jednovrstevným kubickým epitelem, který s vlivem zvyšujícího se průměru kanálku přechází v jednoduchý cylindrický epitel. Ve sběracím kanálku se nacházejí dva typy buněk. Tmavší vmezeřené buňky s početnými mitochondriemi a světlejší hlavní buňky, které jsou citlivé na působení antidiuretického hormonu (ADH) (Šajdíková a Nováková, 2013).

### **3.8.2 Funkce nefronu**

Savčí ledviny mají dva základní typy nefronů, které se dělí dle hloubky průniku Henleyových kliček do dřene či podle uložení glomerulů. Korové (superficiální) nefrony jsou nefrony, které mají glomeruly uloženy ve vrstvě povrchové a střední a jejichž Henleyova klička dosahuje na hranici mezi kůrou a dřeni či až do zevní zóny dřene. Juxtamedulární nefrony mají glomeruly uloženy v blízkosti hranice kůry a dřene. Jejich Henleyova klička zasahuje hluboko do dřene až k ledvinové pánvičce (Reece, 2011). Ganong (2010) označuje nefron za základní funkční jednotku ledvin, která plní důležitou roli v renální cirkulaci krevního tlaku.

Glomerulus, hlavní filtrační část nefronu, je pletěň krevních kapilár, která je určena k ultrafiltraci plazmy (Rokyta a Bernášková, 2015). Aferentní (přívodná) tepénka krev do glomerulu přivádí a tepénka eferentní krev z glomerulu odvádí. Eferentní tepénky mají zvýšenou hodnotu hematokritu a bílkovin díky odfiltrované části plazmy do ledvinových tubulů. Zvýšená hodnota bílkovin je vyšší kvůli velikosti molekul, které se špatně filtrují (Reece, 2011). Stěna glomerulárních kapilár je stokrát propustnější, než stěna kapilár svalových. Tyto kapiláry jsou navíc obaleny vnitřním listem Bowmanova pouzdra. Filtrační membrána se skládá z endotelu kapilár, bazální membrány a sítě uzounkých štěrbin mezi buňkami (podocyty), které stěnu kapilár obalují. Mezi glomerulárními kapilárami jsou zároveň uloženy mezangiální buňky, které fungují jako podpora kapilárních kliček a pomocí své stažitelné hladké svaloviny jsou schopny reagovat na změny krevního tlaku v kapilárách. Celý glomerulus je poté obalen vnějším listem Bowmanova pouzdra. Plazma se filtruje přes oba tyto listy a následně odtéká do proximálního tubulu (Rokyta a Bernášková, 2015). Plazma je tekutou součástí krve, ze které se



tvoří glomerulární filtrát. Glomerulární filtrát je vytvořen až samotným protečením krve glomerulem. Tvorba glomerulárního filtrátu se měří v hodnotách mililitrů za minutu a je měřena jako rychlost glomerulární filtrace (GFR – glomerular filtration rate). Měřit lze i tzv. průtok plazmy ledvinami (RPF – renal plasma flow) či poměr GFR a RPF jako filtrační frakci (FF-filtration fraction) (Reece 2011).

### 3.8.3 Glomerulární filtrace

Glomerulární filtrací (GFR) je objem tekutiny přečerpané ve všech glomerulech za časovou jednotku. Hodnota normální filtrace je 120ml/min/1,73m<sup>2</sup> tělesného povrchu, tedy kolem 180l/denně, kdy se 99% z tohoto objemu vrací tubulární resorpcí zpět do těla (Dusíková a kol., 2013).

Ledviny mají dva kapilární systémy s opačnými funkcemi. Jedním kapilárním systémem je glomerulus a druhým síťovým systémem jsou samotné krevní kapiláry, které se obtáčí kolem tubulů nefronu (tzv. peritubulární krevní kapiláry). Systém proudění tekutin je založen na vyrovnávání opačných tlakových sil, které na glomerulus působí. Glomerulus je považován za vysokotlaký systém, kde je zvýšený hydrostatický tlak. Síťový systém je naopak založen na tlaku nízkém, aby byla usnadněna resorpce (Reece, 2011). Glomerulární filtrace (GFR) je tvorba primární moči v ledvinách, která má podobné složení jako krevní plazma, až na malý obsah bílkovin. Primární moč je filtrována z krve do tubulu, kde jsou látky dle svého složení transportovány zpět do krve (Silnernagl a Despopoulos, 2004). Z primární moči se resorbuje hlavně voda, aminokyseliny, glukóza a další látky, v důsledku čehož se objem glomerulárního filtrátu redukuje na 15- 20%. K zpětnému vstřebávání dochází hlavně v proximálním tubulu (Marvan, 2011). Trojan a kol (2003) zjistili, že glomerulární filtrací lze měřit pomocí látek, které se speciálně tvoří pouze touto filtrací, které se zpětně tubulární zpětnou resorpcí nevstřebávají a které se ani tubulárně nesekretují. Jednou z těchto látek je polymer fruktózy inulin. Celková schopnost ledvin vylučovat jednotlivé látky se nazývá ledvinová clearance. Reece (2011) uvádí, že kromě látky inulin se k měření ledvinové clearance u zvířat používá i detekce kreatininu, který je stejně jako inulin vylučován volnou filtrací a není zpětně resorbován ani vylučován stěnou tubulu. Metoda, kterou se zjišťuje onemocnění ledvin formou vpravení kreatininu do krevního oběhu, se nazývá metoda clearance exogenního kreatininu.

Pohyb tekutiny přes filtrační membránu je určován poměrem onkotického tlaku bílkovin v plazmě a poměrem hydrostatického tlaku v kapilárách. Menší vliv má i hydrostatický tlak intersticiální tekutiny a onkotický tlak v ní působící. Tyto tlakové síly se nazývají Starlingovy

síly (Dusíková a kol., 2013). Kittnar a Mlček (2009) definují součet Starlingových sil jako výslednou sílu, která se nazývá glomerulární filtrační tlak (GFP).

Onkotický tlak bílkovin v plazmě filtraci brání, ale je důležitý pro výměnu tekutin mezi kapilárou a intersticiem. Kapilární stěna proteiny prakticky, kvůli jejich velikosti molekul, nepropouští, zatímco elektrolyty způsobující změny osmotického tlaku procházejí volně. Hydrostatický tlak v kapilárách je totožný s krevním tlakem a tím pádem v přímé korelaci s jeho výkyvy. Hydrostatický tlak intersticiální tekutiny představuje tlak v okolí kapilár a zabraňuje samovolné filtraci. Za normálních podmínek je nulový. Jeho hodnota se zvyšuje v případě patologických stavů (např. edém). Onkotický tlak intersticia je určován hodnotou přefiltrovaných bílkovin přes stěnu kapiláry během filtrace tkáňového moku. Jeho hodnota je vzhledem k množství přefiltrovaných bílkovin zanedbatelná (Dusíková a kol., 2013).

#### **3.8.4 Juxtaglomerulární aparát**

Juxtaglomerulární aparát (JG) je mikroskopické tělísko nacházející se v blízkosti ledvinných glomerulů v kůře ledvin. Skládá se ze tří typů buněk uložených v různých částech JG. Prvním typem je shluk buněk tzv. macula densa, nacházející se v tlusté části vzestupného raménka Henleyovy kličky. Druhým typem jsou tzv. juxtaglomerulární buňky produkující renin nacházející se v části přívodné tepénky (vas afferens) a v blízkosti glomerulu u odvodné tepénky (vas efferens). Posledním třetím typem buněk jsou buňky extraglomerulárního mezangia (Silbernagl a Despopoulos, 2004). Engliš (2005) popisuje, že na mesangiláních buňkách se nacházejí receptory pro angiotenzin II., který způsobuje kontrakce těchto buněk. Bazální membrána a mezengiální buňky tak spolu tvoří biomechanickou jednotku, která mění filtrační plochu a ultrafiltrační vlastnosti.

Funkce JG je dvojitá. V prvním případě pomocí chemické zpětných vazeb, které ovlivňují kontrakci cév a tím i krevní tlak a v druhém případě zapojení se do kaskádového systému renin - angiotenzin. V případě chemických zpětných vazeb zaznamenávají buňky macula densa vysoké množství NaCl, jehož množství detekují díky svým receptorům. JG se ve chvíli vyslání této informace dokáže přizpůsobit a zúžit tak následně přívodnou tepénku, aby se výdej NaCl okamžitě snížil. V opačném případě nedostatku NaCl způsobí negativní zpětná vazba roztažení přívodních tepének (Kittnar a Mlček, 2009).

Hlavní funkci z juxtaglomerulárního aparátu v systému renin- angiotenzin hrají juxtaglomerulární buňky, které sekretují renin. (Widimský a kol., 2004). Ganong (2005) udává,

že renin byl nalezen i v buňkách agranulárních krajkových, které leží mezi aferentní a eferentní arteriolou. Jeho význam výskytu v těchto buňkách však zatím není znám.

### 3.8.5 Macula densa

V místě protnutí distálního tubulu a glomerulu, v prostor přívodné a odvodné tepénky, se nachází tzv. juxtaglomerulární aparát (JG), ve kterém se nachází množství různých typů buněk. V distálním tubulu juxtaglomerulárního aparátu se nachází shluk buněk, uložených ve stěně distálního tubulu, které se souborně nazývají macula densa (Reece, 2011).

Buňky macula densa mají, oproti okolním buňkám, vyšší a mohutnější jádro a při mikroskopickém zkoumání se jeví velmi tmavými. Tmavé zbarvení pod mikroskopem je z důvodu krátké vzdálenosti mohutnějších jader jednotlivých buněk, která jsou velmi blízko u sebe. Mitochondrie jsou rozptýleny po celé cytoplasmě a nenachází se zde žádná sodíková pumpa pro průchod  $\text{Na}^+$  iontů. Membrána mezi buňkami macula densa a ostatními základními buňkami nacházejícími se v distálním tubulu, je velmi tenká (Young et al, 2006).

Základní funkcí shluku buněk macula densa je monitorování osmolarity a množství ultrafiltrátu. Prostřednictvím receptorů detekuje macula densa průtok tubulární tekutiny, tedy množství  $\text{Na}^+$  (sodíkových iontů). Množství průtoku  $\text{Na}^+$  je úměrné průtoku tubulární tekutiny. Vzhledem k tomu, že je součástí JG aparátu, který velikost průtoku určuje, má tak informační výhodu a dokáže vyvolat zpětnou reakci v případě změny glomerulární filtrace. Při snížení glomerulární filtrace vyšle chemický signál, který vyvolá vazodilatace (rozšíření) vas afferens (Kittnar a Mlček, 2009). Vas afferens je arteriola ledvinového glomerulu, která krev do glomerulu přivádí. Její šířka je větší, než céva odvodná (vas efferens) (Rokyta a Bernášková, 2015). Chemický signál vede ke zvýšení průtoku krve v krevních kapilárách a ke zpětné stabilizaci průtoku tubulární tekutiny. Při vzestupu filtrace je efekt opačný. Prozatím není zcela jasné, které chemické látky v této zpětné vazbě dominují. Macula densa produkuje oxid dusnatý, který způsobuje vazodilataci a stejně tak produkuje zřejmě adenosin, který prakticky též v celém cirkulačním systému působí vasodilatačně účinkem, ale v případě zpětné vazby na vas afferens působí vasokonstrikčně (Kittnar a Mlček, 2009).

Na buňky macula densa mají vliv také renální baroreceptory, které jsou pozměněnými buňkami hladké svaloviny. V případě zaregistrování poklesu tlaku, stimulují sekreci reninu právě v těchto buňkách (Kittnar a Mlček, 2009).

### 3.8.6 Renin - angiotenzin systém

Renin je glykoproteinový hormon tvořící se v ledvinách ve speciálních juxtaglomerulárních buňkách, které naléhají na ledvinné tepénky vas afferens v juxtaglomerulárním aparátu. Vznikem z preproreninu, který je složen ze 406 ti aminokyselin, vznikají dva typy reninu. Při odštěpení 23 aminokyselin vzniká prorenin a odštěpením dalších 43 aminokyselin vzniká již samotný renin (Widimský a kol., 2004). Angiotenzin je oligopeptid nacházející se v krvi, který způsobuje vazokonstrikci cév, zvyšuje krevní tlak a uvolňuje aldosteron z kůry nadledvin (Miura and Sasaki, 2008). Widimský a kol. (2004) rozděluje angiotenzin na dva typy, podle fáze chemické přeměny – angiotenzin I. a angiotenzin II.

Při snížení prokrvení ledvin, či při zvýšené koncentraci sodíku a chloru (NaCl) v distálním tubulu, se zvyšuje sekrece reninu (Rokyta a Bernášková, 2015). Widimský a kol. (2004) popisuje ještě další případ zvýšení tvorby reninu a to cestou beta-adrenergických receptorů, kdy dojde k vylučování noradrenalinu z postganglionálních nervových zakončení a následné aktivaci beta1 receptorů v oblasti juxtaglomerulárních buněk, které renin vyplavují.

Ganong (2005) uvádí, že celkově mají na tvorbu reninu vliv i další stimulační faktory jako je zvýšená hladina katecholaminů či vliv prostaglandinů.

Renin aktivuje plazmatickou bílkovinu angiotenzinogen, který vzniká v játrech, na angiotenzin I. (Rokyta a Bernášková, 2015). Widimský a kol. (2004) popisují plazmatickou bílkovinu angiotenzinogen jako alfa2 globulin, který je složen ze 452 aminokyselin.

Dále se chemickou přeměnou v plicích z angiotenzinu I. stane angiotenzin II. (Rokyta a Bernášková, 2015). Peters (2007) se domnívá, že chemickou látkou způsobující přeměnu angiotenzinu I. na angiotenzin II., je angiotenzin konvertující enzym (ACE – angiotenzin converting enzym). Widimský a kol. (2004) uvádí, že ACE enzym je chemicky dipeptidyl karboxyl metalopeptidáza, která je přítomná v membránách endoteliálních, epiteliálních a neuroepiteliálních buněk. Nalézá se také v mozku, v rozpustné formě v krvi a v tělesných tekutinách.

Vzniklý angiotenzin II. zvyšuje sekreci hormonu aldosteronu a navíc má výrazné vazokonstrikční účinky (Rokyta a Bernášková, 2015). Widimský a kol. (2004) uvádí, že angiotenzin II. vede ke konstrikci artérií jednak sám a jednak stimulací tvorby endotelinu.

To má za následek zvýšení krevního tlaku (Silbernagl a Despopoulos, 2004). Aldosteron, který je vlivem angiotenzinu II. sekretován, se pomocí receptorů naváže v distálním tubulu a zvýší tím resorpci sodíku. Následuje zvýšení prokrvení ledvin a snížení tak ztrát sodíku. Celý tento proces se nazývá RAAS – systém renin- angiotenzin- aldosteron (Rokyta a Bernášková, 2015).

### 3.9 Inervace ledvin

Základní inervací ledvin, je inervace sympatická (adrenergní), kde nervová vlákna ve většině případů končí na glomerulárních arteriolách. Postgangliové ledvinové nervy společně s vstupující tepnou a žílou do ledvinové branky, zajišťují inervaci celého renálního cévního řečiště. Tedy i všech segmentů nefronu a granulárních buněk juxtaglomerulárního aparátu (Reece, 2011). Teplan (2013) publikoval, že stimulace sympatiku zvyšuje uvolňování reninu, vede ke zvýšení resorpce Na v tubulech a snižuje průtok krve ledvinou. Následným snížením průtoku krve v ledvinách dochází k poklesu glomerulární filtrace a následnému poškození renální funkce. Ganong (2010) uvádí, že sympatikus patří do skupiny vegetativního (autonomního) nervstva, jehož funkce nepodléhá vůli

Sympatická část autonomní nervové soustavy se skládá ze sympatického kmene, sympatických ganglií a sympatických pletení. Sympatický kmen se dělí dále na pět částí dle inervace jednotlivých částí těla – část krční, hrudní, břišní, pánevní (křížovou) a ocasní. Sympatická ganglia jsou uložena jako pregangliové neurony v šedé míšní hmotě. Neurity těchto pregangliových neuronů vystupují jako pregangliová vlákna z míšních nervů z hrudní a kraniální části bederní míchy, kde se shlukují do svazečků a pod názvem bílé spojky vstupují do ganglií sympatického kmene. Část těchto pregangliových vláken končí zde, v gangliích sympatického kmene a část se jich vsune do gangliových pletení v distálněji uložených autonomních gangliích (Marvan, 2011). Sympatická pleteň poté gangliemi prochází (Rokyta a Bernášková, 2015).

Inervaci ledvin zajišťuje sympatický kmen, který inervuje břišní, pánevní a ocasní část. Sympatický kmen je pokračováním hrudní části. Nalézá se na ventrální ploše křížové kosti, po stranách bederních obratlů a zakončuje se v úrovni 4. -5. ocasního obratle. Obsahuje příslušný počet ganglií, z nichž vystupuje množství vláken důležitých právě pro inervaci i dalších orgánů. Většina těchto vláken se na každé straně spojuje v malý a pánevní útrobní nerv. Pánevní útrobní nerv končí rozvětvením v kraniální okružní pleteni a v ledvinových pleteních, kde zajišťuje inervaci ledvin. Ledvinové pleteně se dělí dále na dvě menší části- ledvinovou pleteň a nadledvinovou pleteň (Marvan, 2011). Teplan a kol. (2006) uvádějí, že eferentní inervace ledvin se přes centrální nervovou soustavu podílí prostřednictvím vegetativní sympatické regulace také na ovlivnění srdeční funkce a průsvitu obvodové tepenného systému.

### 3.10 Metoda denervace

Metoda renální denervace je jednou z nejmladších metod moderního lékařství ve snaze snížit trvale vysoký krevní tlak (Štros, 2013). Je to katetrizační metoda, při které dochází k radiofrekvenčnímu odnětí (ablaci) sympatických nervových vláken kolem renálních tepen (Vysočanová, 2012). Základní podmínkou pro tento výkon, je u pacientů vyloučení sekundární hypertenze (Monhart, 2013). Sekundární hypertenze znamená zvýšení krevního tlaku důsledkem jiného, přesně definovaného patologického stavu (renální či endokrinní příčina, obstrukční spánková apnoe, zúžení ledvinné tepny či onemocnění edvinného parenchymu). Tedy příčina je známa. Z toho vyplývá, že diagnózu primární (esenciální) hypertenze, u které se metoda renální denervace provádí, lze stanovit pouze vyloučením hypertenze sekundární (Češka a kol, 2010).

Pacient musí pro tento výkon splňovat i další kritéria. Krevní tlak opakovaně naměřený v ordinaci lékaře musí být vyšší než 160/90 mm Hg, dále dodržování určitých režimových (nefarmakologických) opatření vztahujících se ke snížení krevního tlaku (redukce váhy, omezení NaCl ve stravě), užívání tří a více léků snižujících krevní tlak (antihypertenziva), musí být vyloučena pseudorezistence (tzv. syndrom bílého pláště či nesprávnost měření krevního tlaku) 24hodinovou ambulantní monitorací a musí být zachována funkce ledvin při glomerulární filtraci větší než 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tělesného povrchu. Nezbytnou podmínkou je i dostatečný průměr renálních tepen bez dřívějších intervencí (Monhart, 2013). Táborický (2012) uvádí, že podmínkou indikace pacienta by mělo být předběžné šestiměsíční sledování ve stejném zařízení. Rippy a kol. (2011) popsali metodu renální denervace provedenou na prasatech, kde konstatovali, že morfologie ledvin a jejich arteriální průměr je velmi podobný jako u lidí. Provedení renální denervace pomocí katetru Symplicity přineslo pozitivní výsledek ve snížení tlaku o 33/11 mm Hg za 6 měsíců. Metoda byla shledána za bezpečnou a otevřela nové možnosti pro humánní medicínu.

#### 3.10.1 Princip

Renální denervace je minimálním invazivním výkonem, který se provádí pomocí katetru zavedeného tříslem tepnou arteria femoralis do břišní aorty a poté do renálních tepen. V renálních tepnách následuje, pomocí aplikované radiofrekvenční energie, přerušení vláken sympatiku (Štros, 2013). Sympatická nervová vlákna jsou zakončena v cévní stěně, v juxtaglomerulárním aparátu a v renálních tubulech. Stimulace sympatických vláken vede k

uvolňování reninu, zvyšování resorpce Na v tubulech a ke snižování průtoku krve v ledvinách. Při hyperaktivitě sympatiku mají tak tyto nervové regulace za následek zvýšení krevního tlaku a snížení glomerulární filtrace (Teplan, 2013).

Zásah do nervových zakončení v okolí renálních tepen snižuje aktivitu sympatiku eferentního i aferentního (Monhart, 2013). Teplan (2013) uvádí, že obě aferentní i eferentní sympatické nervové pleteně se nacházejí v adventiciu renálních tepen, což přispívá k obtížnosti přímé intervence. Monhart (2013) popisuje, že provedení renální denervace je provázeno intenzivní bolestí v bederní oblasti. Je proto nutností užít analgetika (ketamin s propofolem či fentamyl s midazolamem). Důležité je i podání heparinu pro rozředění krve. Před samotným výkonem je nutné udělat vyšetření břišní dutiny (angiografie) s cílem posoudit anatomii obou renálních tepen. Ganong (2005) popisuje angiografii jako speciální vyšetření krevních cév, u kterého se používá radioaktivní kontrastní látka vstříknutá do jednotlivých cév. Ty jsou poté viditelné na rentgenovém snímku. Za normálních okolností a bez speciálního roztoku však nejsou na rentgenovém snímku tepny ani žíly vidět.

V případě, že je anatomie vhodná, zavede se nejprve do levé renální tepny přes zaváděcí katetr speciální katetr ablační. Ten je spojen s generátorem radiofrekvenčního proudu. Distální konec katetru je umístěn rotací nebo ohnutím katetru ke stěně renální tepny. Aplikace radiofrekvenčního proudu trvá 120 sekund a teplota v místě roste na 45-65 stupňů. Tato aplikace se pomocí posouváním katetru opakuje 5 krát až 6 krát v jedné tepně. Vzdálenost mezi jednotlivými body aplikace by měla být 5 mm. Poslední zásah (přerušeni) nejblíže k aortě, kde se nachází největší hustota sympatických pletení, se umísťuje na kraniální stěnu renální tepny (Monhart, 2013). Teplan (2013) popisuje, že aplikace jednotlivých radiofrekvenčních pulsů se může opakovat i 6 krát či 8 krát.

U narušení eferentních vláken dochází k nižšímu působení noradrenalinu a následnému poklesu tvorby reninu v juxtaglomerulárních buňkách. Snížením plazmatické reninové aktivity dochází ke zvýšenému průtoku krve ledvinami a ke snížení krevního tlaku. Výsledkem přerušeni aferentní sympatiku je také pokles koncentrace noradrenalinu, celkové snížení pulsů vedoucích z ledvin do CNS a snížení sympatické aktivity nervů kosterní svaloviny (Monhart, 2013).

V současné době se v aktuálním výzkumu využívá nejčastěji princip katetrizační techniky s pomocí aplikované radiofrekvenční energie (Rosa a Widimský, 2015).

### 3.10.2 Historie renální denervace

Samotné počátky chirurgických pokusů o odstranění renálních sympatických nervů se vztahují k počátkům 20. století. V tomto období stále nebyly k dispozici žádné vhodné léky na snížení krevního tlaku a maligní hypertenze (stav charakterizovaný nadměrným krevním tlakem, jehož následkem je fatální poškození orgánů) končila 100% úmrtností do pěti let (Patel and Mario, 2013). Neužil a kol. (2012) publikovali, že metody sympatické renální modulace byly známy ještě dříve před moderní farmakologickou léčbou. Počátek je datován do průběhu třicátých let minulého století, kdy se prováděli resekce břišního a pánevního sympatiku, které však byly spojeny s život ohrožujícími komplikacemi.

V roce 1923 publikoval Brüning své první provedení sympatektomie (chirurgické přetnutí sympatických nervových vláken) v souvislosti v léčbě hypertenze (Patel and Mario, 2013). Monhart (2013) uvádí, že metoda chirurgické bederní sympatektomie se používala do 50. let minulého století. S příchodem farmakologie a následným vývojem léků snižujících tlak (antihypertenziv), se však od metody upustilo. Tábořský a Václavík (2012) publikují, že od metody bederní sympatektomie bylo upuštěno i přes dobré výsledky snížení krevního tlaku také z důvodu rizikovosti a složitosti zákroku. Rosa a Widimský (2015) se domnívají, že byla sympatektomie navázána i na řadu následných chirurgických komplikací a nežádoucích účinků jako jsou poruchy střevní motility, erektilní dysfunkce či posturální hypotenze.

Další vlna zájmu o mechanické přerušení nervů sympatiku se tak objevila až v 70. letech v souvislosti s výzkumem některých patofyziologických mechanismů ledvin a zájmu bližšího zkoumání systému renin-angiotenzin-aldosteron (Tábořský a Václavík, 2012).

Po mnoha studiích na zvířatech, na kterých se podíleli nejen psi, myši ale hlavně prasata, byla tato technika převedena na humánní medicínu a poprvé vyzkoušena na lidech. První pokus je datován rokem 2007 v USA, kdy byl použit katetr Symplicity (Patel and Mario, 2013). Rosa a Widimský (2015) publikovali, že k prvním oficiálnímu představení renální denervace pomocí katetrizační radiofrekvenční techniky došlo až v roce 2009 v Melbourne panem dr. Schlaichem. Monhart (2013) popisuje, že ve stejný rok, tedy 2009, došlo k první renální ablaci sympatiku katetrizační technikou u 59 -letého muže s rezistentní hypertenzí tlaku krve 161/107 mm Hg při podávání sedmi antihypertenziv. Během následujících 12 měsíců krevní tlak klesl na 127/81 mm Hg. Renální denervace proběhla bez komplikací.

Následně byly publikovány dvě první odborné studie Symplicity HTN-1 (2009) a HTN-2 (2010) s pozitivními výsledky. Metoda renální denervace se tak začala celkově šířit a v některých zemích (např. Německo) byla plně hrazena zdravotním pojištěním (Rosa a



Widimský, 2015). Tábořský a Václavík (2012) uvádějí, že odborné studie Symplicity HTN-1 a HTN-2 přinesly jako první komplexní poznatky o nefarmakologickém způsobu léčby rezistentní hypertenze.

První renální denervace sympatiku byla v České republice provedena v roce 2011 na dvou specializovaných pracovištích v Praze a Olomouci. Postupně se k nim přidala další čtyři kardiocentra: Nemocnice Na Homolce Praha, IKEM Praha, FN sv. Anny v Brně a nemocnice Podlesí v Třinci (Monhart, 2013). Tábořský a Václavík (2012) popisují, že první kdo při renální denervaci použil katetr typu Symplicity byl v roce 2008 dr. Petr Neužil.

V roce 2012 Česká společnost pro hypertenzi a Česká společnost pro kardiologii zaujala racionální stanovisko a metodu renální denervace ponechala pouze pro pacienty s rezistentní hypertenzí v rámci výzkumu vědeckých projektů. Snaha rozšířit tuto metodu do rutinní praxe tak nebyla oběma společnostmi podpořena (Rosa a Widimský, 2015).

### **3.11 Aktuální postupy**

Největší a nejdelší zkušenosti jsou se systémem Symplicity vyrobeným v USA firmou Medtronic. Katetrem Symplicity byly provedeny veškeré renální denervace v předešlých expertních studiích HTN-1, HTN-2 a HTN-3. V Evropě je současně 5 systémů pro katetrovou renální denervaci, které získaly označení CE Mark. Jsou to katetry Symplicity, Enlight N, Vesix V2, OneShot a Paradise (Monhart, 2013). Neužil a kol. (2012) uvádějí, že doposud nebyla publikována žádná data o tom, že by se k renálním denervacím použil jiný katetr, než právě Symplicity.

V roce 2012 byla publikována práce z jenské univerzity, která analyzuje nové výsledky renální denervace s použitím katetru typu Mariner (Medtronic, INC., Minneapolis, USA) (Tábořský a Václavík, 2012). Kromě radiofrekvenční energie působící v katetru na denervaci sympatiku, lze shledat perspektivním také nové použití ultrazvukového záření, které v aktuální době nabývá na popularitě (Monhart, 2013).

Vlastní destrukce renálního sympatiku probíhá pomocí speciálního denervačního katetru zevnitř renální tepny. Nejrozšířenější je technika firmy Medtronic, která využívá katetr Symplicity podtypu Medtronic, Ardian, Mountain View či USA. Dle výsledků prvních studií dochází u pacientů ošetřených těmito podtypy katetrů k signifikantnímu poklesu krevního tlaku již po šesti měsících a ještě k lepším výsledkům po 24měsíčním pozorování (Čurila et al., 2014). Zavedení katetru Symplicity (ablační katetr) je provedeno přes tzv. zaváděcí katetr, který je do artérií vsunut jako první. Ohýbacím či rotačním pohybem je distální konec katetru umístěn na

distální stěnu renální tepny. Po dobu 120 sekund je aplikován radiofrekvenční proud, jehož zásah se několikrát ve stejné renální tepně opakuje (Monhart, 2013). Teplan (2013) popisuje, že radiofrekvenčních zásahů v jedné tepně by mělo být 6 - 8. Monhart (2013) popisuje, že teplota v místě zásahu vzrůstá na 45-65 stupňů. Vedlejším efektem je však vznik edému či spasmu (nadměrný stah svaloviny – křeč). Tento vedlejší efekt je potlačován intraarteriální aplikací nitroglycerinu či verapamilu (blokátor kalciových kanálů). Vedle edému či spasmu byl v místě zásahu zaznamenán i výskyt trombu. Z důvodu prevence proti tvorbě trombů je nutné 4 týdny po výkonu užívat pravidelně kyselinu acetylsalicylovou.

Vzdálenost mezi jednotlivými body zásahu radiofrekvenčních pulsů by měla být 5 mm s maximální aplikovanou energií 8 wattů. Pro destrukci nervových vláken je nutností kontakt katetru se stěnou cévy (Čurila et al., 2014).

Monhart (2013) uvádí, že po poslední ablaci, která je provedena u obou renálních tepen, následuje opět selektivní angiografie denervované tepny. Provedení renální denervace od vpichu do tepny až po vytažení posledního katetru trvá 45-60 minut. Pacient je sledován až do odeznění analgosedativ.

Kromě invazivní radiofrekvenční metody, kdy se katetr zavádí arteriálně vně do těla, se již objevují i nové postupy, které jsou neinvazivní (Táborský a Václavík, 2012). Systém Surround sound (tzv. Kona) je novou robotickou technologií, ve které se nachází ultrazvuk, který se zaměřuje při horizontální poloze těla, na specifické tkáně a dokáže zacílit ultrazvukový paprsek přímo na ně. Výhodou je plně integrovaný a soběstačný systém bez potřeby speciální katetrizační laboratoře. Tento přístroj byl aktuálně použit ve třech úspěšných studiích, ve kterých pacienti s rezistentní hypertenzí dosáhli dlouhodobě snížení krevního tlaku. Aktuálně je přístroj Surround sound zapsán pro další studii Wave IV. V USA a je naplánováno ho použít i pro celosvětovou studii Wave V. (Anon, 2015b). Freyhardt et al. (2014) popsali ještě jednu moderní metodu, která je založena na použití cíleného ultrazvuku pomocí magnetické rezonance (magnetic resonance-guided high-focused ultrasound - MRgHiFUS). Pokusy na prasatech však byly bezúspěšné a k denervaci sympatických nervů nedošlo. Studie předpokládá, že u lidí může mít tato metoda lepší výsledky kvůli snadnějšímu přístupu k sympatickým nervům než u prasat.

### **3.11.1 Experimentální denervace na prasatech**

Ledviny jsou u prasat, stejně jako u člověka, uloženy po stranách bederní páteře. Jsou nazývány retroperitoneálními orgány z důvodu jejich oddělení pobřišnicí od dutiny břišní (Reece, 2011).

V rámci anatomického uložení leží u prasete pravá ledvina na úrovni prvního až třetího bederního obratle a levá ledvina na úrovni druhého až čtvrtého bederního obratle. (Marvan a kol., 2011). Jejich velikost je v poměru též podobná. U člověka je 64 mm, u prasete 66 mm. Poměrná tloušťka dřeně ledvin je u prasat 1,6 mm, zatímco u člověka 3 mm. Rozdíl mezi ledvinou lidskou a prasečí je i v počtu zastoupení nefronů s dlouhými kličkami. U prasete je počet zastoupení kolem 3 % a u lidí 14 % (Reece, 2011).

Před jednotlivými operačními výkony, by prasata měla být ustájena 5- 7 dnů v cílové stáji. Vzhledem k rychlému posunu potravy trávicím traktem je postačující omezit krmivo 6-8 hodin před výkonem. Delší časové období se nedoporučuje pro sklon prasat k hypoglykémii a vlivu stresu z hladovění. Voda je podávána neomezeně až do dne výkonu (Raušer a Crha, 2016). Procházková (2011) uvádí, že prasata jsou k operaci připouštěna dle váhy. U Göttingenských miniprasat, která se nejčastěji k testování používají, je minimální požadavek váhy 40 – 50 kg. Prasata nepocházejí ze speciálních farem a nemusí procházet antipatogenním prostředím z důvodu co neblíží podobnosti lidem i v okolních podmínkách. Co se týká předběžných vyšetření, je nutné, aby prasata byla vystavena co nejmenšímu stresu. Raušer a Crha (2016) popisují, že manipulace pomocí Jílkovy smyčky má na zvířata negativní stresový efekt a může negativně ovlivnit celou anestezii zvířat. S prasaty je proto nutné před samotným výkonem renální denervace manipulovat minimálně. Jediná fixace je povolena pro intravenózní aplikaci anestetik (diazepam nebo midazolam). V případě použití inhalační anestetické masky není fixace u prasat vůbec potřebná.

Hála (2016) uvádí, že přímo pro potřebu výkonu renální denervace jsou používána prasata kříženého typu large white a landrace, která jsou před výkonem krmena dvakrát denně krmnou směsí a která nemají žádné speciální podmínky chovu. Manipulace probíhá bez Jílkovy smyčky a bez ostatních invazivních metod vyvolávajících stres. Pro prvotní anestezii je použit intramuskulárně (do svalu) midazolam a poté ketamin. Metodu a zpracování dat obstarávají tzv. AD převodníky, které kontinuálně zaznamenávají během výkonu data a převádějí je na číselné hodnoty. Pro pozorování po výkonu je vyčleněna speciální část ustájení, kde je věnována vyšší pozornost čistotě, kvůli možné kontaminaci ran patogeny. Doba pozorování je prasat po výkonu renální denervace je několik týdnů. Pro ostatní výkony je doba pozorování delší.

### **3.11.2 Metoda denervace v aktuálním výzkumu hypertenze**

Metoda renální denervace pomocí katetru Symplicity byla poprvé představena v roce 2009 doktorem Schlaichem a jeho kolektivem (Rosa a Widimský, 2015). Monhart (2013) uvádí, že

ve stejný rok došlo k první renální ablaci sympatiku katetizační technikou u 59 -letého muže s rezistentní hypertenzí tlaku krve 161/107 mm Hg při podávání sedmi antihypertenziv. Během následujících 12 měsíců krevní tlak klesl na 127/81 mm Hg. Nefarmakologické metodě renální denervace se tak začala věnovat pozornost nejen po celé Evropě. Monhart (2013) popisuje, že první renální denervace sympatiku byla v České republice provedena v roce 2011 na dvou specializovaných pracovištích v Praze a Olomouci. Postupně se k nim přidala další čtyři kardiocentra: Nemocnice Na Homolce Praha, IKEM Praha, FN sv. Anny v Brně a nemocnice Podlesí v Třinci (Monhart, 2013). Táborský a Václavík (2012) popisují, že prvním kdo při renální denervaci použil katetr typu Symplicity, byl v roce 2008 dr. Petr Neužil. Neužil a kol. (2012) popisují, že o rok později byla na základě souhlasu institucionální komise Nemocnice Na Homolce provedena renální denervace pomocí katetru vyplachovaného fyziologickým roztokem (Celsius Thermocool, Biosense-Webster Inc, Diamond Bar, California Biosense), který se používá při ablaci srdce.

V roce 2012 Česká společnost pro hypertenzi a Česká společnost pro kardiologii zaujala racionální stanovisko a metodu renální denervace ponechala pouze pro pacienty s rezistentní hypertenzí v rámci výzkumu vědeckých projektů. Snaha rozšířit tuto metodu do rutinní praxe tak nebyla oběma společnostmi podpořena (Rosa a Widimský, 2015). Monhart (2013) popisuje metodu renální denervace jako metodu podpůrnou v boji proti rezistentní hypertenzi. Základem úspěšné léčby je pokračující užívání léků (farmak) a dodržování režimových opatření.

I přes rozporuplné výsledky mnoha studií, které se nejprve prováděli na prasatech, se moderní medicína odhodlala k následnému testování na lidech. V aktuálním výzkumu jsou vyhodnoceny výsledky tří největších studií HTN-1, HTN-2 a HTN-3, která byla dokončena v březnu 2014. U všech tří studií byl pro renální denervaci použit systém typu Symplicity od firmy Medtronic USA (Rosa a Widimský, 2015).

### **3.11.3 Studie Symplicity HTN- 1**

Do rozšířené studie HTN-1 vstoupilo 153 rezistentních hypertenzíků. Výchozí tlak byl 176/98 mm Hg při průměrném počtu užívání 5,1 antihypertenziv. Naměření krevního tlaku po 1, 3, 6, 12, 24, 30, 36 měsících přineslo pozitivní výsledky postupného snižování krevního tlaku. Po 1. měsíci došlo ke snížení o 19/9 mm Hg, po 3. měsíci o 21/10 mm Hg, po 6. měsících o 22/10 mm Hg, po 12. měsících o 27/14 mm Hg, po 24. měsících 29/14, po 30. měsících o 34/17 mm Hg a po 36. měsících 31/16 mm Hg (Monhart, 2013). Rosa a Widimský (2015) publikovali, že studie HTN-1 byla příliš malá a měla několik metodických nedostatků. Jedním z nich byla

absence kontrolní skupiny či časté změny farmakologické léčby ve smyslu střídání posílení a následné redukce. Výsledkem studie po dvou letech byla v průměru redukce krevního tlaku o 32/14 mm Hg, ale výsledky byly k dispozici pouze u 18 pacientů ze 153. Táborský (2012) poukazuje na chybný postup ve studii HTN-1 i v případě chybějící 24 - hodinové monitorace krevního tlaku u pacienta po výkonu.

Monhart (2013) se domnívá, že studie Symplicity HTN-1 i přesto prokázala, že renální denervace má po dobu více jak 3 roků setrvalý vliv na snížení krevního tlaku.

### **3.11.4 Studie Symplicity HTN-2**

Ve studii Symplicity HTN-2 podstoupilo renální denervaci 52 osob s výchozím průměrným tlakem 178/97 mm Hg a při průměrném užívání 5,2 antihypertenziv. Zde již na rozdíl od první studie, byla kontrolní skupina vyčleněna, tedy dalších 54 pacientů, kteří měli též kontrolní tlak 178/98 mm Hg (Monhart, 2013). Barash a kol. (2015) popisují kontrolní skupinu jako oddělenou část z vybraných uchazečů, u níž neprobíhá žádná zkoumaná intervence a jejíž výsledky jsou srovnávány s výsledky experimentální skupiny. Zařazení do kontrolní skupiny se u většiny lékařských studií provádí podle počítačem vytvořených náhodných čísel.

Studie Symplicity HTN-2 hodnotila efekt renální denervace ve lhůtě 6 a 12 měsíců po výkonu. Zjištěný rozdíl krevního tlaku mezi skupinami po šesti měsících byl nižší o 32/12 mm Hg a po dvanácti měsících nižší o 28/9 mm Hg. U 16 % nebyl pokles systolického tlaku ani o 10 mm Hg. Překvapivým však je snížení krevního tlaku o nejméně 10 mm Hg u 35% pacientů kontrolní skupiny. Celkově došlo k normalizaci krevního tlaku u 39 % pacientů, kteří výkon absolvovali (Rosa a Widimský, 2015). Snížení krevního tlaku o nejméně 10 mm Hg u 35% pacientů kontrolní skupiny je v rozporu s tvrzením, že v kontrolní skupině nedošlo k významnější změně ve srovnání s výchozí hodnotou (Monhart, 2013).

Rosa a Widimský (2015) uvádějí, že i v této studii docházelo ke změnám medikace a nebyly dostatečně prozkoumány následné komplikace pacientů po výkonu. Monitorace krevního tlaku 24- hodin byla provedena pouze u 20 ti pacientů ve skupině s denervací (38%) a u 25 ti pacientů (46%) v kontrolní skupině. Následná kontrola kvůli vzniku patologických změn na renálních tepnách proběhla u 43 pacientů (z toho 37 pomocí ultrazvuku, 5 pomocí CT angiografie a 1 pomocí magnetické rezonance). Kontrola se tak jeví u 45 ti pacientů ze 106 ti celkových jako nedostatečná. Monhart (2013) popisuje, že u 20 ti léčených pacientů po šesti měsících prokázala 24- hodinová monitorace krevního tlaku celkové snížení krevního tlaku o 11/7 mm Hg. Po dvanácti měsících se tlak stále snižoval a průměrným výsledkem ve skupině bylo 28/10 mm

Hg. Studie Symplicity HTN-1 tak prokázala bezpečnou účinnost renální denervace a její vliv na snížení krevního tlaku.

### 3.11.5 Studie Symplicity HTN-3

Nejnovější studií v aktuálním výzkumu hypertenze je studie HTN-3, která byla zahájena v roce 2011 s plánovaným dokončením v letech 2013-2014. Primárním cílem byla změna systolického tlaku měřeného v ordinaci za 6 měsíců po výkonu. Sekundárním cílem bylo sledování průměrného tlaku při 24- hodinové monitoraci a sledování možných následných patologických změn a renálních funkcí po výkonu (Monhart, 2013). Rosa a Widimský (2015) uvádějí, že studie zařadila celkem 535 pacientů a probíhala v 88 centrech v USA. Filipovský a kol. (2015) publikovali, že věkový průměr pacientů byl 57 let a 39% tvořily ženy. Nemocní byli podrobeni farmakoterapii, která tvořila diuretika, beta-blokátory, inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin, blokátory receptoru AT1 pro angiotensin II a antagonisty mineralokortikoidních receptorů. V kontrolní skupině bylo 171 pacientů, těm se místo renální denervace provedla běžná reálná arteriografie.

Ve skupině léčených byl zaznamenán pokles krevního tlaku o 14/7 mm Hg a u kontrolní skupiny pokles o 12/5 mm Hg, což je více než u studie HTN-1 (Monhart, 2013). Při 24- hodinové monitoraci byly naměřené hodnoty celkově nižší. U léčených po výkonu o 7/4 mm Hg a u neléčených o 5/3 mm Hg. Rozdíly v poklesu mezi skupinami nebyly zvláště rozdílné (Rosa a Widimský, 2015). Monhart (2013) považuje zisk výsledků o rozdílu celkového tlaku a měřeného 24- hodinovou monitorací za užitečnou informaci.

Rosa a Widimský (2015) se domnívají, že ani tato studie nebyla bez metodických pochybení. Jedním z pochybení je vyloučení sekundární hypertenze na základě dotazníků, které byly pacientům rozdány. Je zde předesláno, že nezávislá testace by měla probíhat na základě testování hladiny léků v krvi či kvalitativní stanovením léků v moči. Češka a kol. (2010) uvádějí, že pro diagnózu primární hypertenze, u které se renální denervace provádí, je potřeba v první řadě vyloučit hypertenzi sekundární, tedy vzniklou jako důsledek jiné příčiny. Rosa a Widimský (2015) se domnívají, že z tohoto důvodu autoři studie nemohou tvrdit, že do pokusu byli zařazeni opravdu rezistentní hypertonici. Pozitivním výsledkem této studie je fakt, že po 6 ti měsíčním horizontu se metoda renální denervace jeví pro pacienta jako bezpečná.

Filipovský a kol. (2015) uvádějí, že klinické výsledky studie HTN-3 jsou kompletně negativní a proto není v současné době důvod k zavedení renální denervace do běžné klinické praxe.

### 3.11.6 Studie Prague-15

V červnu 2014 byly poprvé prezentovány výsledky studie provedené v České republice. Studie probíhala u 106 ti pacientů, kteří byli následně podrobeni 24- hodinové monitoraci, byla u nich vyloučena sekundární hypertenze, ověřena hladina antihypertenziv v séru a bylo tak možno konstatovat, že testovaná skupina se skládá z čistě rezistentních hypertoniců. Kontrolní skupina tak nebyla potřeba (Rosa a Widimský, 2015). Filipovský a kol. (2015) uvádějí, že byl v této studii porovnáván účinek renální denervace katetrem Symplicity s intenzifikovanou medikamentózní léčbou pomocí spironolactonu (diuretikum). Primárním cílovým ukazatelem byla změna systolického a diastolického krevního tlaku po 6 ti měsících. Měření probíhalo pomocí 24- hodinové monitorace.

U obou skupin, pacientů ošetřených renální denervací i pacientů užívajících farmatika, došlo k významnému, ale srovnatelnému snížení krevního tlaku. Ve větvi s renální denervací došlo k poklesu klinického krevního tlaku o 12/7 mm Hg, při 24 h monitoraci o 9/6 mmHg. Ve spironolaktonové větvi se snížil klinický krevní tlak o 14/7 mmHg, u 24 h monitorace o 8/5 mmHg (Rosa a Widimský, 2015).

Filipovský a kol. (2015) uvádějí, že po publikování negativních výsledků studie Symplicity HTN-3, byla studie Prag-15 předčasně ukončena.

## 4 Závěr

Práce byla zaměřena na metodu renální denervace a zdokumentování přínosu renální denervace pro dnešní medicínu. Četné studie prováděné na prasatech a následně na lidech ukázaly pozitivní vazbu mezi sympatickou denervací a následným postupným snížením krevního tlaku. Ať již byla kritika jednotlivých vlivů vnějších okolností na jednotlivé studie jakákoliv, všechny studie se v jednom bodě shodují a to, že je tato metoda shledána bezpečnou a šetrnou pro zdraví pacienta s minimálním výskytem nežádoucích účinků po výkonu.

Pozitivní výsledky byly sledovány zásadně v dlouhodobějším časovém horizontu. Při krátkodobém měření 24 - hodinovou kontrolní monitorací nebyly hodnoty naměřeného snížení krevního tlaku po výkonu tak markantní. Nicméně zásadní podmínkou pozitivních výsledků výkonu renální denervace dále zůstává i nadále farmakologická léčba a s tím spojená a určitá opatření, týkající se zdravé životosprávy. Výhodou může být, že se počet užívaných antihypertenziv po výkonu pomalu snižuje.

I přes negativní postoj České společnosti pro hypertenzi a České společnosti pro kardiologii, které zaujaly racionální stanovisko a metodu renální denervace ponechaly pouze pro pacienty s rezistentní hypertenzí v rámci výzkumu vědeckých projektů, lze konstatovat, že katetrizační denervace jako taková může do budoucna přinést i jiné pozitivní přínosy například v léčbě ischemické choroby srdeční či v případě chronického selhání srdce, kde hraje renální sympatikus též důležitou roli.

Četné odborné studie na prasatech potvrdily, že prase je ideálním testačním modelem díky anatomické a fyziologické podobnosti některých tkání a orgánů člověku. Při vlastní aktivní účasti při zákroku renální denervace na prasati typu křížence large white a landrace ve Fyziologickém ústavu na Albertově, bylo možné zhodnotit informace získané, jak z odborné literatury, tak z praxe. Co se týká anestezie, jsou u prasat i člověka použity stejné látky (midazol a ketamin). Operační postup, tedy zavedení katetru, je u prasat též obdobný jako u lidí. Rozdíl je ovšem v monitoraci krevního tlaku, který se u prasat měří na uších – arterie carotis communis nebo arterie femoralis. Sběr dat je u lidí i prasat zajištěn během výkonu stejně, tedy tzv. AD převodníky, které převádějí naměřené hodnoty do číselných dat.

Závěrem je možno konstatovat, že metoda renální denervace i přes novodobé pokusy, ať již pomocí neinvazivního ultrazvuku či pomocí nových typů katetrů, má neopomenutelný význam v léčbě i dalších onemocnění na hypertenzi navazujících. Katetrizační denervace jako taková



může do budoucna přinést tak i jiné pozitivní přínosy například v léčbě ischemické choroby srdeční či v případě chronického selhání srdce, kde hraje renální sympatikus též důležitou roli. Z tohoto důvodu je třeba dále testovat nové metody.

## 5 Seznam literatury

Anon b). 2015. Surround Sound Technology. 2012- 2015. [cit. 2014-03-12]. Dostupné z <http://www.konamedical.com/technology/>

Anon. 2015. Q&As on hypertension. World Health Organization. [online]. September , 2015. [cit. 2016-03-02]. Dostupné z <http://www.who.int/features/qa/82/en/>

Bačáková, L. 2014. v Skoupá, A. 2014. Vědci vypěstují pacientům nové cévy v laboratoři z jejich vlastních buněk [online]. Hospodářské noviny. Října 20, 2014. [cit. 2014-02-22]. Dostupné z <<http://archiv.ihned.cz/c1-62972670-vedci-vypestuji-pacientum-nove-cevy-v-laboratori> >

Barash, P. G., Cullen, B. F., Stoelting, R. K. 2015. Klinická anesteziologie. 6. vydání. Grada Publishing. Praha. s. 816. ISBN 978-80-247-4053-9

Bou-Holaigah, I., Rowe, P. C., Kan, J., Calkins, H. 1995. The Relationship Between Neurally Mediated Hypotension and the Chronic Fatigue Syndrome. The Journal of the American Medical Association. 274(12). 961-967

Brown, G., Turner, N. 2001. Blood pressure and kidney disease. [online]. November , 2001. [cit. 2016-03-05]. Dostupné z <<http://www.edren.org/pages/edreninfo/blood-pressure-and-kidney-disease.php>>

Češka, R., Dítě, P., Štulc, T., Tesař, V. 2010. Interna. Triton. Praha. s. 855. ISBN 978-80-7387-423-0

Čurila, K., Rosa, J. Tousek, P. Widimský, J., Widimský, P. 2014. Technical and safety aspects of renal denervation. Cor et Vasa. 56 (2014). 228-234.

Dusíková, K., Maďa, P., Fontana, J. 2013. Tvorba moči – multimediální skripta. [online]. 2013. [cit. 2016-03-09]. Dostupné z <<http://fbllt.cz/skripta/vii-vylucovaci-soustava-a-acidobazicka-rovnovaha/3-tvorba-moci/>>

Engliš, M. 2005. Mesengiální buňky. Encyklopedie laboratorní medicíny pro klinickou praxi. [online]. 16, Listopad 2005. [cit. 2016-03-09]. Dostupné z <http://www.enclabmed.cz/encyklopedie/D/AJEXP.htm>

Filipovský, J., Monhart, V., Widimský, J. 2015. An update of the expert consensus statement of the Czech Hypertension Society on renal denervation in resistant hypertension. Cor et Vasa . 57 (2015). p. e187–e18

- Fuchsová, J. 2010. Tepny lidského těla. Střední zdravotnická a Vyšší odborná škola zdravotnická Mladá Boleslav. Mladá Boleslav. [online]. Listopad 2015. [cit. 2016-02-21]. Dostupné z <file:///C:/Tmp/Content.IE5/92ASSO1Q/Tepny.pdf>
- Földi, M., Földi, E., Asmussen P. D., Bernas, M. J., Brenke, R., Deuß, J., Forster, R., Freund R., Heimann, K.D., Jakob-Ertel, D. Kaiserling, E., Knorz, S. Kretz. O.Kubik, S. Langer, M. Lohrmann, C., Manestar, S. Mauch, K. Northup, A. Papendieck, C. M.. Schneider, B. Schwendtner, P. Sonderegger, A. Streicher, E.M. Strößenreuther, C. Ströbe nreuther R.H. Thoma. K. Tiedjen, K.U., Witte C.L. Witte von Zimmerman, M. H.H. 2014. Lymfologie. 7. vydání. Grada Publishing. Praha. s. 720. ISBN 978-80-247-4300-4
- Freyhardt, P., Heckmann, L., Beck, A., Stolzenburg, N., Schnorr, J., kamp, J., Rinnenthal, J. L., Hamm, B., Günther, R. W., Streitparth, F. 2014. MR-guided high-focused ultrasound for renal sympathetic denervation—a feasibility study in pigs. Journal of Therapeutic Ultrasound. 2 (12). Dostupné z <file:///C:/Tmp/Content.IE5/ZR07IK6C/art%253A10.1186%252F2050-5736-2-12.pdf>
- Gregor, P., Widimský, P., Anděl, M., Kraml, P., Kölbl, F., Straka, Z., Věnek, T., Widimský, J. 1999. Kardiologie. 2. vydání. Galén. Praha. s. 596. ISBN 80-7262-021-5
- Ganong, W. F., Barret, K., Brooks, H., Boitano, S., Barman, S. 2010. Ganong's review of medical physiology. 23rd ed. The Mc Graw-Hill Company. US. p. 689. ISBN 978-07-160568-7
- Ganong, W, F. 2005. Přehled lékařské fyziologie. 20. vydání. Galén. Praha. s. 890. ISBN 80-7262-311-7
- Hála, P. 14. března 2016. osobní sdělení.
- Higginson, L., A., J. 2014. Orthostatic Hypotension. [online]. August 2014. [cit. 2016-03-03]. Dostupné z <http://www.merckmanuals.com/professional/cardiovascular-disorders/symptoms-of-cardiovascular-disorders/orthostatic-hypotension>
- Chow, P. K., Ng, T. H., Heng, D., Mack, P.O. 1999. A simple method of blood pressure measurement in the pig using a neonatal cuff. Annals of the academy of medicine. 28(1). 15-9
- Ivák, P., Kroupa, J., Maďa, P., Fontana, J. 2013. Funkce buněk a lidského těla – multimediální skripta. [online]. 2013. [cit. 2016-02-24]. Dostupné z <<http://fblt.cz/skripta/x-srdce-a-obeh-krve/2-krevni-obeh/>>
- Jelínek, P., Koudela, K., Doskočil, J., Illek, J., Kotrbáček, V., Kovářů, F., Kroupová, V., Kučera, M., Kudláč, E., Trávníček, J., Valent, M. 2003. Fyziologie hospodářských zvířat. Mendelova zemědělská a lesnická univerzita. Brno. s. 414. ISBN 80-7157-644-1
- Jensen-Jarolim, E. 2014. Comparative medicine Anatomy and fyziology. Springer. Wiena. p. 281. ISBN 978-3-7091-1559-6

- Jeremy, P. T. W., Roger, W. A. L. 2013. Physiology at a glance. John Wiley & Sons. Oxford. p. 168. ISBN 9780470659786
- Leibold, G. 1993. Rizika vysokého krevního tlaku. Dona. České Budějovice. s. 108. ISBN 80-85463-22-9
- Keane, M., O'Toole, T. 2005. Encyklopedia and dictionary of medicine, nursing and allied health. Saunders. New Jersey. p. 2296. ISBN 978-1-4160-2604-4
- Kittnar, O. Mlček, M. 2009. Atlas fyziologických regulací. Grada Publishing. Praha. s. 320. ISBN 978-80-247-2722-6
- Kohlíková, E. 2004. Fyziologie člověka. Učební texty pro trenérskou školu FTVS UK v Praze. Univerzita Karlova, Fakulta tělesné výchovy a sportu. Praha. s. 161. ISBN 80-86317-31-5
- Li, D. Wang, Q. Zhang, Y. Yang, D. Wei, S. Su, L. Ye, T. Zheng, X. Peng, K. Zhang, L. Zhang, Y. Yang, Y. Ma, S. 2016. A Novel Swine Model of Spontaneous Hypertension With Sympathetic Hyperactivity Responds Well to Renal Denervation. American Journal of Hypertension. 29(1). p. 63-72
- Lüllmann-Rauch, R. 2012. Histologie. 3. vydání. Grada Publishing. Praha. s. 576. ISBN 978-80-247-3729-4
- Marvan, F., Hampl, A., Jelínek, K. 2011. Morfologie hospodářských zvířat. 5. vydání. Brázda. Praha. s. 303. ISBN 978-80-213-2188-5
- Medlej, K. 2016. Mean arterial pressure (MAP). [online]. Března 3, 2016. [cit. 2016-03-02]. Dostupné z <http://www.mdcalc.com/mean-arterial-pressure-map/>
- Merkunová, A., Orel, M. 2008. Anatomie a fyziologie člověka pro humanitní obory. Grada Publishing. Praha. s. 304. ISBN 978-80-247-1521-6
- Miura, H., Sasaki, Y. 2008. Angiotensin research progress. Nova Science Publishers. New York. p. 255. ISBN 9781604565379
- Mlčoch, Z. 2012. Nízký krevní tlak, hypotenze příznaky, projevy, symptomy. [online]. Června 2, 2012. [cit. 2016-03-02]. Dostupné z <<http://www.priznaky-projevy.cz/interna/kardiologie-srdce-cevy/nizky-krevni-tlak-hypotenze-priznaky-projevy-symptomy> >
- Monhart, V. 2013. Renální denervace. Interní medicína. 5(11–12). 349–351. Dostupné z <[file:///C:/Tmp/Content.IE5/2ACN0Q4P/Solen\\_int-201311-0004.pdf](file:///C:/Tmp/Content.IE5/2ACN0Q4P/Solen_int-201311-0004.pdf) >
- Neužil, P., Reedy, V. Y., Schejbalová, M., Stárek, Z., Vondráková, Z., Škoda, J., Petřů, J., Chudicová, A., Holý, F. Katetrizační ablace renálního sympatiku u nemocných s rezistentní formou arteriální hypertenze. Intervenční a akutní kardiologie. 11(2). 48-51.

- Patel, H. C., Mario, C. 2013. Renal denervation for hypertension: where are we now? The british Journal of Cardiology. 20. 142–7. Dostupné z <<http://bjcardio.co.uk/2013/12/renal-denervation-for-hypertension-where-are-we-now/>>
- Peters, J. J. 2007. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. Journal of managed care pharmacy. 8 (B). 9-20
- Procházková, M. 2011. V IKEMu si se zvířaty nehrají, hledají s nimi naději pro nemocné. [online]. Dubna 24, 2011. [cit. 2016-03-13]. Dostupné z <[http://zpravy.idnes.cz/reportaz-pavilon-v-ikemu-je-misto-kde-zvirata-hledaji-nadeji-pro-nemocne-1oe-/domaci.aspx?c=A110421\\_152649\\_domaci\\_taj](http://zpravy.idnes.cz/reportaz-pavilon-v-ikemu-je-misto-kde-zvirata-hledaji-nadeji-pro-nemocne-1oe-/domaci.aspx?c=A110421_152649_domaci_taj)>
- Rastogi, S. C. 2007. Essentials of Animal Physiology. New Age International. Daryaganj New Delhi. p. 597. ISBN 9788122424300
- Raušer, P. Crha, M. 2016. Základy anestezie a analgezie prasat. [online].[cit. 2016-03-02]. Dostupné z <[file:///D:/Dokumenty/%C4%8CZU/BP%202016/Zaklady\\_anestezie\\_a\\_analgezie\\_prasat.pdf](file:///D:/Dokumenty/%C4%8CZU/BP%202016/Zaklady_anestezie_a_analgezie_prasat.pdf)>
- Reece, W., O. 2011. Fyziologie a funkční anatomie domácích zvířat. Grada Publishing. Praha. s. 480. ISBN 978-80-247-3282-4
- Rippy, M. K., Zarins, D., Barman, N. C, Wu, A., Duncan, K. L., Zarins, Ch. K. Catheter-based renal sympathetic denervation: chronic preclinical evidence for renal artery safety. Clinical research of Cardiology. 100 (12). 1095-1101
- Rokyta, R., Bernášková, K. 2015. Fyziologie a patologická fyziologie. Grada Publishing. Praha. s. 712. ISBN 978-80-247-48-67-2
- Rosa, J., Widimský, J. 2015. Renální denervace: jaké je její aktuální postavení? Intervenční a akutní kardiologie. 4(2). 74–76
- Roth, E. 2012. What causes low blood pressure? 40 possible conditions. [online].Healthline. 5th July 2012. [cit. 2016-03-02]. Dostupné z <<http://www.healthline.com/symptom/low-blood-pressure>>
- Silbernagl, S., Despopoulos, A. 2004. Atlas fyziologie člověka. Grada Publishing. Praha. s. 448. ISBN 80-247-0630
- Song, S., Bergers, G. 2005. The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance. Neuro-oncology. 2005. 7 (4). p. 452-464
- Sovová, E. 2005. 100+1 otázek a odpovědí pro kardiaky. Grada Publishing. Praha. s. 120. ISBN 80-247-1166-4
- Sovová, E. 2008.100+1 otázek a odpovědí o krevním tlaku. Grada Publishing. Praha . s. 96. ISBN 978-80-247-2281-8

Stånge, K., Lagerkranser, M., Sollevi A. 1989. Effect of adenosine-induced hypotension on the cerebral autoregulation in the anesthetized pig. *Acta anesthesiologica Scandinavica*. 33(6). 450-457.

Šajdíková, M., Nováková, L. 2013. Funkční morfologie ledvin – multimediální skripta. [online]. 2013. [cit. 2016-03-05]. Dostupné z <<http://fbt.cz/skripta/vii-vylucovací-soustava-a-acidobazicka-rovnovaha/1-funkcni-morfologie-ledvin/>>

Štros, J. 2013. Renální denervace sympatiku. [online]. *Ledna 3*, 2014. [cit. 2016-10-03]. Dostupné z <<http://kardiologie.blogspot.cz/2013/12/zacatecnici-renalni-denervace-sympatiku.html>>

Táborský, M. Václavík, J. 2012. Renální denervace: Quo vadis? *Sjezdové noviny výroční sjezd ČKS*. [online]. Května 15, 2012. [cit. 2016-10-03]. Dostupné z <<file:///C:/Tmp/Content.IE5/3GWPSF36/385-sjezdov-e9-noviny-utery-15-kvetna.pdf> >

Teplan, V., Bartoníčková, K., Bláhová, K., Bubeníček, P., Cífková, R. 2006. *Praktická nefrologie*. 2. vydání. Grada Publishing. Praha. s. 536. ISBN 80-247-1122-2

Teplan, V. 2013. Renální sympatektomie v léčbě závažné hypertenze: katetrizační denervace, farmakoterapie a renální funkce. *Interní medicína*. 15 (6-7). 195-200

Trojan, S., Langmeier, M., Hrachovina, V., Kitnár, O., Koudelová, J., Kuthan, J., Mareš, J., Marešová, D., Mourek, J., Pokorný, J., Sedláček, J., Schreiber, M., Trávníčková, E., Wüch, Z. 2003. *Lékařská fyziologie*. Grada Publishing. Praha. s. 772. ISBN 8024705125

Veselý, J. 2002. *Tlaková diuréza a arteriální hypertenze*. Opava. Olomouc. s. 266. ISBN 978-80-8629-711-8

Vysočanová, P. 2012. Renální denervace a její postavení v léčbě rezistentní hypertenze. *Kardiologická Revue Interní Medicína*. 14 (3). 207-210

Young, B., Lowe, J. S., Stevens, A., Heath, J. W. 2006. *Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas*. 5. rd ed. Elsevier. China. p. 432. ISBN 978 0808 923312

Widimský, J., Monhart, V., Hulínský, V. 2004. *Kardioprotektivní a nefroprotektivní vlastnosti inhibitorů ACE*. Triton. Praha. s. 176

Wolfenson, S., Lloyd, M., 2003. *Handbook of laboratory animal management welfare*. Oxford. Wiley-Blackwell. p. 390. ISBN 978-0-470-65549-8