

Renální denervace: jaké je její aktuální postavení?

Ján Rosa, Jiří Widimský jr.

Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze VFN a 1. LF UK, Praha

Aktuální studie s katéetrovou renální denervací nedokladují účinnost této metody tak, aby mohla být implementovaná do běžné praxe. Další výzkum by měl pokračovat ve specializovaných centrech s cílem identifikace pacientů, kteří by mohli z této léčebné modalitě profitovat.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, katéetrová renální denervace.

Renal denervation: What is its current position?

Recent studies on catheter-based renal denervation have failed to demonstrate the efficacy of this method in order for it to be implemented into routine practice. Further research should be undertaken in specialized centres with the aim to identify patients who might benefit from this treatment modality.

Key words: arterial hypertension, catheter-based renal denervation.

Interv Akut Kardiolog 2015; 14(2): 74–76

Arteriální hypertenze patří mezi nejčastější kardiovaskulární onemocnění dospělé populace – její prevalence je 30 až 40 % (1). I přes zlepšující se trendy uspokojivé kompenzace krevního tlaku (TK) dosahuje pouze přibližně 25 % pacientů s hypertenzí (1). Nedaří-li se dosáhnout cílové hodnoty TK i přes alespoň trojkombinaci antihypertenziv, včetně diuretika, mluvíme o rezistentní hypertenzi (RH). V literatuře jsou k dispozici různé údaje o její prevalenci, a to v rozmezí 5 až 30 % (2). Z klinického hlediska je důležité systematické vyšetřování těchto pacientů s posouzením přispívajících faktorů RH. Příčinou můžou být chyby na straně zdravotnického personálu, za nemalé procento však jistě může non-compliance pacientů k léčbě. Ukazuje se, že až 47 % pacientů v preselektované populaci neužívá některé anebo žádné z doporučených antihypertenziv (3). V 5 až 10 % všech hyperteniků je za arteriální hypertenzi zodpovědná sekundární etiologie (například primární hyperaldosteronismus jako nejčastější příčina), kdy při její správné identifikaci může vést specifická léčba ke zlepšení kontroly, nebo až k normalizaci TK. Po eliminaci těchto faktorů je opravdu refrakterní hypertenze méně častá – prevalence tzv. „true-resistant hypertenze“ se pohybuje kolem 14 % (4). Identifikace opravdu rezistentních hyperteniků nabývá významu s implementací nových nefarmakologických terapeutických přístupů, jako katéetrová renální denervace (RDN) nebo stimulace baroreflexu.

V minulosti, kdy nebyla k dispozici farmakologická léčba hypertenze, se zkoušela řada nefarmakologických intervencí. Kromě venepunkce to bylo například i ozařování nadledvin. Myšlenka přerušení či poškození sympatických nervových pletení v oblasti ledvin s cílem snížení

dlouhodobě zvýšeného TK vedla k chirurgické sympatektomii a v 50. letech minulého století byla vůbec první metodou, která vedla ke snížení tlaku u pacientů s maligní hypertenzí. Byla však spojena s rizikem úmrtí, řadou chirurgických komplikací a nežádoucích účinků (posturální hypotenze, poruchy střevní motility, erektilní dysfunkce) (5).

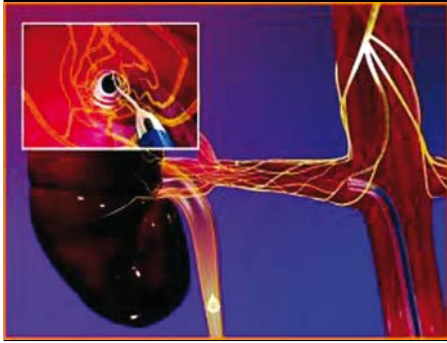
V současné době se s rozvojem endovazálních katetrizačních technik s radiofrekvenční ablací dočkala myšlenka přerušení sympatiku ledvin renesance a poprvé byla RDN představena dr. Schlaichem a jeho kolektivem v Melbourne r. 2009 (6). Později byly publikovány nadějné výsledky studie Symplicity HTN-1 a posléze i HTN-2 (7, 8, 9). Metoda se začala velmi rychle šířit a RDN celosvětově podstoupilo několik tisíc pacientů. V některých zemích, například Německu, začala být renální denervace hrazena i zdravotními pojišťovnami. Česká společnost pro kardiologii a Česká společnost pro hypertenzi zastala v roce 2012 racionální stanovisko a tuto metodu ponechala rezervovanou jen pro pacienty s opravdu RH v rámci vědeckých projektů a nepodpořila rozšíření této metody do rutinní praxe (10). I přes rozporuplné výsledky různých prací se situace a pohled na RDN zásadně změnil až koncem března 2014, kdy byly publikovány výsledky studie Symplicity HTN-3. Pojďme se na jednotlivé studie podívat detailněji.

Studie Symplicity HTN-1 a Symplicity HTN-2 ukázaly, že touto metodou je možné snížit TK skupině pacientů s nejtěžšími formami rezistentní hypertenze (klinický TK 180/100 mmHg a více při pětikombinaci antihypertenziv) a že toto snížení přetrvává minimálně po dobu dvou let (8, 11). K poklesu TK nedocházelo okamžitě, klesal pozvolna, první snížení bylo možné pozorovat

3 až 6 měsíců po zákroku. Studie však byli příliš malé (především Symplicity HTN-1) a měli několik metodických nedostatků, takže nemohly být považovány za konečný důkaz o tom, že tato nová metoda skutečně funguje. První z těchto studií neměla kontrolní skupinu. Přesnější interpretaci účinnosti renální denervace znesnadňovali změny farmakologické antihypertenzní léčby ve smyslu posílení i redukce (9). V roce 2011 publikovali investigátoři studie Symplicity HTN-1 práci s cílem zhodnotit dvouleté sledování po RDN. Práce popisuje osud 153 zařazených pacientů. Po 2 letech sice došlo k redukci klinického krevního tlaku o 32/14 mmHg, ale výsledky po 2 letech byly k dispozici pouze u 18 (12 %) pacientů. Tento „drop-out“ byl jistě „podezřelý“ a je otázkou jestli za to může pouze nespolupráce části pacientů a fakt, že v době sepisování výsledků ještě neuběhly u částí pacientů 2 roky od výkonu (9).

Studie Symplicity HTN-2 byla již otevřená, kontrolovaná, s randomizací k denervaci nebo do kontrolní skupiny. Hodnotila efekt RDN po 6 a 12 měsících. Soubor pacientů rovněž nebyl velký (denervaci podstoupilo celkem 52 pacientů), k vyšetření po 6 měsících se tentokrát nedostavili 3 pacienti, po 12 měsících 5. Zjištěný rozdíl TK mezi skupinami byl 32/12 mmHg po 6 měsících a 28/9 mmHg po 12 měsících. U 16 % pacientů po renální denervaci nebylo dosaženo ani poklesu o 10 mmHg systolického krevního tlaku, naopak pokles systolického krevního tlaku nejméně o 10 mmHg byl i u 35 % pacientů kontrolní skupiny. K normalizaci krevního tlaku došlo u 39 % pacientů po RDN. Zmiňovaných 52 výkonů provedlo 24 center. Na centrum tak v průměru připadaly 2,2 denervace, což není mnoho. V žádné z publikací nebyla podrobně rozebraná diuretická léčba zařazených pacientů

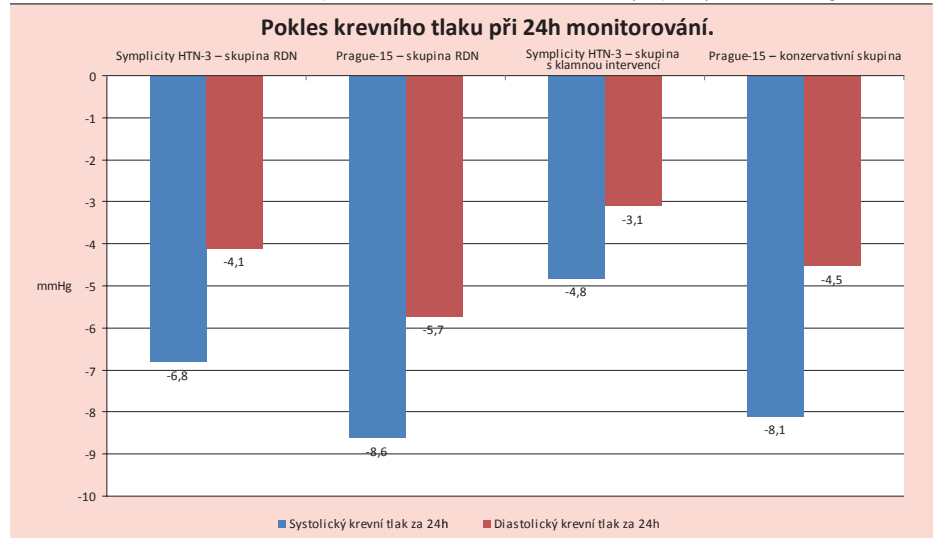
Obrázek 1. Katérová renální denervace pomocí radiofrekvenční ablace sympatických (efferentních i afferentních) nervových pletení ve stěně renální tepny



a i v této studii docházelo ke změnám medikace. Compliance pacientů nebyla nejspíše ověřována vůbec. Nebyl spolehlivě vyloučen fenomén bílého pláště, 24h monitorování krevního tlaku (24h AMTK) bylo provedeno pouze u 20 pacientů (38%) ve skupině s denervací a 25 pacientů (46%) v kontrolní skupině. U všech pacientů byla opomenuta i problematika sekundární etiologie hypertenze (zejména již zmiňovaný primární hyperaldosteronismus, kde by měla být terapeutickým cílem adrenalectomie a nebo léčba blokátory mineralokortikoidních receptorů). Nezodpovězen zůstává možný vznik patologických změn renálních tepen s odstupem po výkonu. Z 52 pacientů mělo 6 měsíců po intervenci alespoň nějaké vyšetření renálních tepen 43 pacientů (83%), z toho 37 bylo ultrazvukových vyšetření. Magnetická rezonance renálních tepen anebo CT angiografie byla provedena pětkrát. Další otázkou je, jestli pokles krevního tlaku v důsledku RDN povede i k redukcí morbidity a mortality. Z minulosti je známá řada antihypertenziv, která sice krevní tlak pěkně snižovala, ale nevedla ke snížení morbidity a mortality.

Kromě těchto dvou studií byla publikována řada vesměs krátkodobých studií zkoumajících antihypertenzní účinky renální denervace. Začátkem roku 2013 byl uveřejněn přehled 19 studií u celkem 683 osob s RH (12). Rozsah délky sledování v těchto studiích byl rozdílný a činil 1–24 měsíců. Všechny citované studie v tomto přehledu popsaly významné snížení klinického systolického (18–36 mmHg) i diastolického krevního tlaku (9–15 mmHg) po RDN. Do tohoto přehledu byly zahrnuty i studie s katétry od různých společností, nejen katétr Symplicity (Ardian Inc, Palo Alto, CA). Trvajících antihypertenzních účinků denervace po jednom roce sledování byly popsány u 5 studií a nebylo zaznamenáno zhoršení renálních funkcí. Jiná, menší analýza belgických autorů se 106 pacienty (z 10 evropských center, včetně pražského Kardiocentra 3. LF UK a FNKV a Centra pro hypertenzi 1. LF UK a VFN), pozoro-

Obrázek 2. Pokles krevního tlaku při 24h monitorování ve studiích Symplicity HTN-3 a Prague-15



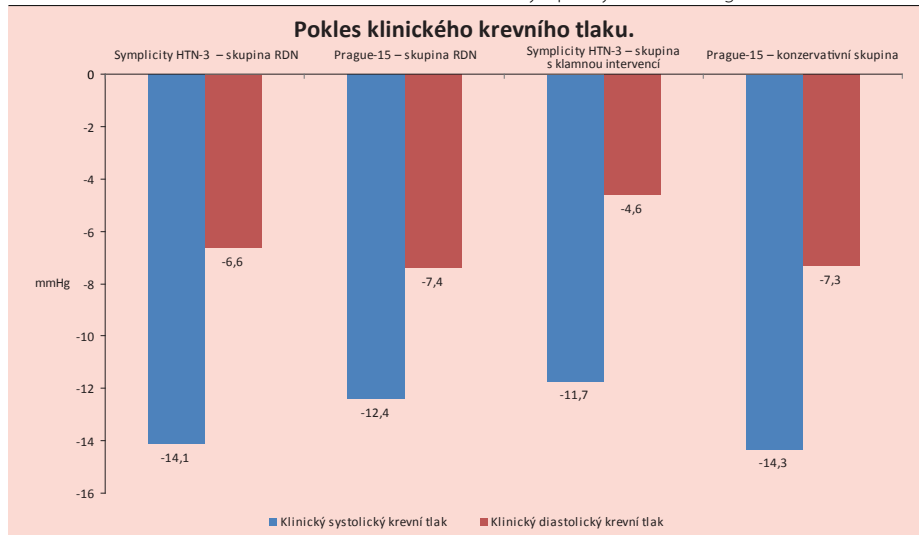
vala šestiměsíční pokles klinického krevního tlaku o 18/7 mmHg. U 24h AMTK byl ale tento pokles již pouze o 6/4 mmHg (13).

Studie Symplicity HTN-3 byla naplánována k překonání největších výhrad z předchozích studií (14). Byla první prospektivní, slepou studií, ve které byl efekt RDN srovnáván proti tzv. „klamně“ intervenci, kdy byla provedena pouze angiografie renálních tepen bez vlastní intervence. Studie zařadila celkem 535 pacientů s randomizací v poměru 2:1 ve prospěch pacientů s RDN. Probíhala v 88 centrech ve Spojených státech. Výsledky prezentované koncem března 2014 byly pro velkou část odborné veřejnosti překvapivé. Skupina léčená pomocí RDN měla pokles klinického krevního tlaku o 14/7 mmHg oproti 12/5 mmHg ve skupině s klamnou intervencí (pouhá angiografie renálních tepen). Při 24h AMTK došlo během 6 měsíců k poklesu o 7/4 mmHg u skupiny s RDN proti 5/3 mmHg u skupiny „léčené“ klamnou intervencí. Rozdíly v poklesu nebyly mezi skupinami významné. Jediným pozitivním výsledkem této studie byl průkaz bezpečnosti renální denervace v horizontu 6 měsíců. Nicméně i tato studie měla některé nedostatky. Jistě pozitivní je, že před zařazením již byla tíže hypertenze ověřována pomocí 24h AMTK. Nicméně sekundární etiologie hypertenze nebyla systematicky vyšetřována. Vylučovacím kritériem byla pouze zmínka o sekundární etiologii v anamnéze (což automaticky samozřejmě neznamená, že tato byla vylučována). Navíc nebyla řádně posuzována a vyšetřována adherence k léčbě. Autorům postačovali informace z pacienty vyplněných dotazníků, i když za nejspolehlivější metodu k ověření compliance k léčbě je v současnosti považováno kvantitativní testování hladin léku v krvi (3), anebo kvalitativní stanovení v moči (15).

Autoři nemůžou tedy zodpovědně prohlásit, že do této studie byli zařazení opravdu rezistentní hypertonici.

V červnu 2014 byly poprvé prezentovány výsledky české studie s renální denervací Prague-15 (16). Celkem bylo zahrnuto 106 pacientů ze tří českých center (Kardiocentrum 3. LF UK a FNKV a Centrum pro hypertenzi 1. LF UK a VFN, Kardiocentrum Nemocnice Podlesí Třebíč, Kardiocentrum FN Olomouc). Srovnávala efekt RDN proti intenzifikované medikamentózní léčbě s nasazením spironolaktonu. U obou skupin došlo k významnému, ale srovnatelnému snížení krevního tlaku. Ve větvi s renální denervací došlo k poklesu klinického TK o 12/7 mmHg, 24h AMTK o 9/6 mmHg. Ve spironolaktonové větvi se snížil klinický TK o 14/7 mmHg, 24h AMTK o 8/5 mmHg. Tato studie na rozdíl od Symplicity HTN-3 neprováděla klamnou intervenci, nicméně všichni pacienti podstoupili před zařazením důkladné vyšetření v centru pro hypertenzi (17). Tíže hypertenze byla ověřována pomocí 24h AMTK, navíc ale byla vylučována i sekundární etiologie hypertenze a ověřována compliance k léčbě pomocí kvantitativního stanovení hladin antihypertenziv v séru (3) u všech pacientů. Efekt RDN byl tedy posuzován u opravdu rezistentních hypertoniců. Srovnání efektu RDN na klinický TK a 24h AMTK u studií Symplicity HTN-3 a Prague-15 je zobrazen na obrázcích číslo 2 a 3.

I přes zmiňované neaktuálnější, pro metodu katérové RDN ne zcela příznivé výsledky, se stále najdou příznivci, kteří vytýkají těmto studiím použití jednoelektrodových katétrů. Argumentují tím, že novější, multielektrodové katétrů přinesou lepší výsledky. Fakt, že v obou zmiňovaných velkých studiích je naznačena korelace počtu ablací s respondérstvím, by mohl podporovat tuto tezi. Nicméně pro lepší efektivitu multielek-

Obrázek 3. Pokles klinického krevního tlaku ve studiích Symplicity HTN-3 a Prague-15

trokových systémů přesvědčivý důkaz zatím nemáme. Dosavadní studie, které trpí podobnými nedostatky jako Symplicity HTN-1 a 2, přinášejí i podobné výsledky jako tyto studie (18).

Závěrem můžeme říct, že v současné době nemáme pro efekt renální denervace dostatečné důkazy, aby jsme mohli tuto metodu implementovat do rutinní praxe pro pacienty s těžkou hypertenzí. Příběh katéetrové renální denervace potvrzuje, že při zavádění nových a nedostatečně ověřených metod do klinické praxe, je třeba být opatrný. Nicméně po přehnaném optimizmu bychom neměli podlehnout přehnanému pesimismu a další výzkum renální denervace by neměl být zcela opuštěn. Cílem by měla být identifikace prediktorů, díky kterým bychom mohli předem vytipovat pacienty, kteří by mohli z RDN profitovat. Tento výzkum by i nadále měl být soustředěn v hypertenzních výzkumných centrech v rámci specificky zaměřených vědeckých projektů.

Literatura

1. Cifková R, et al. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. *Czech MONICA and Czech post-MONICA. Atherosclerosis*, 2010; 211(2): 676–681.
2. Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2013; 34(28): 2159–2219.
3. Strauch B, et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis, in *Journal of hypertension* 2013; 2455–2461.
4. Carey RM. Resistant hypertension. *Hypertension*, 2013; 61(4): 746–750.
5. Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases. *Lancet*, 1953; 1(6757): 403–408.
6. Schlaich MP, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*, 2009; 361(9): 932–934.
7. Esler MD, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation*, 2012; 126(25): 2976–2982.
8. Esler MD, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2010; 376(9756): 1903–1909.

ty HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2010; 376(9756): 1903–1909.

9. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*, 2011; 57(5): 911–917.

10. Widimský P, et al. Expert consensus statement of the Czech Society of Cardiology and the Czech Society of Hypertension on catheter-based sympathetic renal denervation procedures (RDN) in the Czech Republic. *Cor et Vasa*, 2012; 54(2): e108–e112.

11. Krum H, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*, 2009; 373(9671): 1275–1281.

12. Gosain P, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of resistant hypertension: a systematic review. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2013; 15(1): 75–84.

13. Persu A, et al. Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. *J Hum Hypertens*, 2013 (doi: 10.1038/jhh.2013.88).

14. Bhatt DL, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*, 2014; 370(15): 1393–1401.

15. Jung O, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens*, 2013; 31(4): 766–774.

16. Rosa J, et al. A randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension. 6-months results from the Prague-15 study. *Hypertension*, 2015 Feb; 65(2): 407–413. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04019. Epub 2014 Nov 24.

17. Rosa J, et al. Importance of thorough investigation of resistant hypertension before renal denervation: should compliance to treatment be evaluated systematically? *J Hum Hypertens*, 2014 Nov; 28(11):684–8. doi: 10.1038/jhh.2014.3. Epub 2014 Feb 6.

18. Papademetriou V, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: 12-month results of the EnligHTN I first-in-human study using a multielectrode ablation system. *Hypertension*, 2014; 64(3): 565–572.

Článek přijat redakcí: 2. 10. 2014
Článek přijat k publikaci: 7. 11. 2014

MUDr. Ján Rosa

III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
jan.rosa@lf1.cuni.cz