

Je angioplastika aterosklerotické stenózy renální tepny přínosná pro kontrolu hypertenze?

Ivo Varvařovský, Aleš Herman, Jan Matějka, Vladimír Rozsívál

Pracoviště invazivní kardiologie Kardio-Troll, Krajská nemocnice Pardubice

Úvod: Stenóza renální tepny může vést ke zvýšení krevního tlaku a ke vzniku renální insuficience, odstranění stenózy renální angioplastikou má však na průběh těchto chorob nejednoznačný vliv.

Cíl práce: Posoudit vliv angioplastiky renální tepny (PTRA) na průběh hypertenzní choroby.

Metodika: Retrospektivní studie průběhu hypertenzní choroby u nemocných, ošetřených metodou PTRA na jednom pracovišti.

Výsledky: U 26 pacientů došlo k významnému poklesu systolického (ze 159 na 143 mm Hg, $p = 0,02$), diastolického (z 84 na 78 mm Hg, $p = 0,04$) i středního krevního tlaku (ze 108 na 100 mm Hg, $p = 0,01$) při průměrné době sledování 8,6 měsíce. Byla významně snížena spotřeba antihypertenzních léků (ze 3,56 na 2,38, $p = 0,001$). Skupina nemocných s příznivou odpovědí na PTRA (pokles středního krevního tlaku o více než 10 mm Hg) se vyznačovala významně horší úvodní kontrolou hypertenze, spojenou s nevýznamně vyšším počtem antihypertenzních léků.

Závěr: Angioplastika aterosklerotického zúžení renální tepny je přínosná pro kontrolu hypertenze, zvláště u nemocných se špatně kontrolovanou hypertenzí a s vysokou spotřebou antihypertenzních léků.

Klíčová slova: angioplastika renální tepny, hypertenze.

Is angioplasty for atherosclerotic renal artery stenosis beneficial in managing hypertension?

Introduction: Renal artery stenosis may result in an increase in blood pressure and the development of renal insufficiency; however, the dilatation of stenosis using renal angioplasty has an indeterminate effect on the course of these conditions.

Objective: To assess the effect of percutaneous transluminal renal artery angioplasty (PTRA) on the course of hypertensive disease.

Methods: A retrospective study of the course of hypertensive disease in patients managed with PTRA at a single centre.

Results: In 26 patients, there was a significant decrease in the systolic (from 159 to 143 mm Hg, $p = 0.02$), diastolic (from 84 to 78 mm Hg, $p = 0.04$) as well as mean blood pressures (from 108 to 100 mm Hg, $p = 0.01$), with a mean follow-up period of 8.6 months. The consumption of antihypertensive drugs decreased significantly (from 3.56 to 2.38, $p = 0.001$). The group of patients with a favourable response to PTRA (a decrease in the mean blood pressure by more than 10 mm Hg) was characterized by a significantly poorer initial management of hypertension associated with an insignificantly higher number of antihypertensive drugs.

Conclusion: Angioplasty for atherosclerotic renal artery stenosis is beneficial in the management of hypertension, particularly in those patients with poorly controlled hypertension and with a high consumption of antihypertensive drugs.

Key words: renal artery angioplasty, hypertension.

Interv Akut Kardiolog 2009; 8(3): 121–123

Úvod

Stenóza renální tepny je zjišťována u nemocných během srdeční katetrizace v 11–23 % případů. U těchto pacientů je více než v 90 % příčinou stenózy ateroskleróza a tato postihuje opět více než v 90 % ostium renální tepny nebo její proximální třetinu. Během 5 let sledování je progresse stenózy pozorována v 11–51 %, k úplné okluzi cévy však dochází pouze u 3–16 % nemocných. Atrofie ledviny je potom pozorována u jedné pětiny nemocných s významnou stenózou renální tepny. Mortalita pacientů se stenózou renální tepny je významně zvýšena (OR = 2,9; 95 % CI 1,7–7,0), přičemž je zvýšení přímo úměrné angiografické významnosti stenózy.

Cílené pátrání po přítomnosti stenózy renální tepny je považováno za rozumné v následujících případech (v závorce je stupeň doporučení a vědecká síla podporujících důkazů):

1. počátek hypertenze před 30. rokem věku nebo závažná hypertenze po 55. roce věku (IB)
2. akcelerovaná, rezistentní nebo maligní hypertenze (IC)
3. nevysvětlená atrofie ledviny (IB)
4. nevysvětlený plicní edém (IB)
5. zhoršení renálních funkcí při zahájení léčby ACEI nebo ARB (IB).

V uvedených klinických situacích je tedy pátrání po stenóze renální tepny považováno za jednoznačně přínosné (úroveň doporučení 1), podporující důkazy pocházejí z ne-randomizovaných studií (síla důkazů B) nebo jsou dány shodou odborníků (síla důkazů C). Existují další klinické situace, ve kterých může být účastna stenóza renální tepny, avšak shoda v přínosu jejího odhalení není jednoznačná (nevysvětlené selhání ledvin, mnohočetné po-

stížení koronárních tepen, refrakterní angina pectoris).

Revaskularizace stenotické renální tepny je potom považována za indikovanou, pokud jsou splněny následující anatomické, funkční a klinické podmínky:

1. stenóza je anatomicky a funkčně významná (≥ 70 % zúžení dle angiografie, ≥ 10 mm Hg střední tlakový gradient nebo ≥ 20 mm Hg systolický tlakový gradient)
2. obtížně kontrolovatelná hypertenze nebo renální insuficience nebo obtížně kontrolované srdeční selhání.

Revaskularizační metodou volby je dnes angioplastika s implantací stentu, která má vyšší krátkodobou i dlouhodobou klinickou účinnost ve srovnání s prostou balonkovou angioplastikou. Alternativou této léčby je chirurgické pro-

vedení anatomického nebo extraanatomického bypassu renální tepny. Implantace stentu je úspěšná v 95–100 % případů, pravděpodobnost restenózy je menší než 20 % (obvykle udávána v rozmezí 11–17 %) a závisí významně na průměru ošetřované cévy. Klinický efekt revaskularizace renální tepny však nekoresponduje s efektem angiografickým, kdy úspěšného ovlivnění krevního tlaku či funkce ledvin je dosaženo pouze u 60–70 % nemocných. Hlavním problémem je tedy dnes výběr nemocného s příznivou odpovědí na revaskularizaci. Řada navržených testů (Dopplerovské metody, perfuzní scintigrafie ledvin, hodnocení systému renin-angiotensin-aldosteron, BNP, měření frakční průtokové rezervy) se bohužel potýká s klinicky nepřijatelně vysokým výskytem falešně pozitivních i negativních předpovědí (1–3).

Cílem předkládané retrospektivní studie bylo posoudit přínos angioplastiky renální tepny u nemocných, ošetřených tímto způsobem na našem pracovišti.

Metodika

V období od července 2006 do listopadu 2008 bylo angioplastikou renální tepny (percutaneous transluminal renal angioplasty, PTRa) ošetřeno 45 nemocných, přičemž bylo intervenováno 50 renálních tepen. U 29 pacientů byla hypertenze hodnocena jako esenciální, v 16 případech nebyla hypertenze blíže určena. U žádného z nemocných nebyla hypertenze hodnocena jako sekundární. Ve 39 případech byla intervence vedena femorálním přístupem a v 6 případech přístupem radiálním. Aterosklerotická stenóza renální tepny byla vždy ošetřena implantací kovového stentu, přičemž kromě dvou případů bylo vždy použito metody primárního stentingu bez predilatace. Implantovány byly stenty Genesis (Cordis, USA), Express (BSCI, USA) a Racer (Medtronic, USA). Úspěšné implantace stentu bylo dosaženo ve 100 % případů. V souvislosti s výkonem byly pozorovány dvě klinicky významné komplikace (1x trombóza aortofemorálního bypassu, 1x pseudoaneuryzma femorální tepny). Nemocní byli před výkonem léčeni kyselinou acetylsalicylovou a clopidogrelem, vlastní intervence byla doplněna nitrožilním podáním nefrakcionovaného heparinu v dávce 50–70 IU/kg hmotnosti pacienta. Clopidogrel byl po výkonu podáván po dobu 1 měsíce, nebyla-li přítomna jiná indikace pro pokračování v léčbě. Základní údaje o ošetřovaných nemocných shrnuje tabulka 1.

Hodnocení klinického výsledku PTRa bylo prováděno v průměrném odstupu 8,6 měsíce

Tabulka 1. Soubor nemocných ošetřených renální angioplastikou (n = 45)

věk nemocných (roky)	72,0 (55–87)
pohlaví (muži/ženy)	28/17
počet ošetřených tepen	1,11 (1–2)
průměr ošetřovaných tepen (mm)	5,3 (4,0–7,0)
délka použitých stentů (mm)	15,1 (12,0–24,0)

Tabulka 2. Srovnání klinických údajů před a po PTRa

	před PTRa (n = 26)	po PTRa (n = 26)	p
TK systolický (mm Hg)	159	143	0,019
TK diastolický (mm Hg)	84	78	0,041
TK střední (mm Hg)	108	100	0,011
kreatinin (μmol/l)	191	178	0,012
počet antihypertenziv (n)	3,56	2,38	0,001

Tabulka 3. Porovnání nemocných s vlivem/bez vlivu PTRa na hodnoty krevního tlaku

	krevní tlak neovlivněn (n = 15)	krevní tlak snížen (n = 11)	p
věk (roky)	68	73	0,19
TK systolický (mm Hg)	143	175	0,004
TK diastolický (mm Hg)	77	93	0,001
kreatinin (μmol/l)	157	243	0,46
průměr stentu (mm)	5,4	5,2	0,62
délka stentu (mm)	14,6	16,0	0,25
počet AHT před (n)	3,4	4,0	0,28
počet AHT po (n)	2,2	3,0	0,17
AHT – antihypertenziva			

od provedené intervence (nejkratší interval 2 měsíce, nejdelší 13 měsíců). Pro hodnocení byla vyžadována úplná párová dostupnost sledovaných údajů před intervencí i při následném ambulantním sledování. Do hodnocení bylo zařazeno 26 nemocných s úplnou dostupností sledovaných údajů. Dva nemocní během dlouhodobého sledování zemřeli (79letá pacientka náhlou smrtí, 71letý nemocný pro srdeční selhání), údaje od 17 nemocných nebyly kompletní. Pro statistické porovnání rozdílů mezi sledovanými soubory bylo použito Studentova t-testu.

Výsledky

V souboru 26 hodnocených nemocných byly porovnány hodnoty krevního tlaku (TK), kreatininu a počet užívaných antihypertenziv před PTRa a po jejím provedení. Výsledky shrnuje tabulka 2.

Vyléčení hypertenze je definováno jako pokles krevního tlaku do oblasti normálních hodnot bez potřeby užívání antihypertenziv. Takového výsledku nebylo dosaženo u žádného nemocného. Zlepšení krevního tlaku je definováno jako snížení hodnoty středního tlaku nejméně o 10 mm Hg beze změny antihypertenzní medikace nebo při jejím snížení. Takový

efekt PTRa byl pozorován u 11 nemocných. Zbývajících 15 pacientů mělo změny středního TK ≤ 10 mm Hg.

Zajímalo nás dále, čím se liší nemocní se zlepšenou kontrolou krevního tlaku od nemocných, kde tento vliv PTRa nebyl pozorován. Porovnání těchto skupin nemocných ukazuje tabulka 3.

Nemocní se zlepšením kontroly krevního tlaku po PTRa byli tedy srovnatelného věku a měli i srovnatelné poškození renálních funkcí před výkonem jako pacienti bez přínosu PTRa. Výchozí hodnoty krevního tlaku však byly výrazně vyšší u nemocných, kde bylo po PTRa pozorováno významné snížení TK. Angiografický charakter ošetřované tepny do klinického výsledku významně nepromluvil. Počet užívaných antihypertenziv před PTRa byl rovněž srovnatelný. Pokud však porovnáme rozsah snížení antihypertenzní léčby po výkonu, potom u nemocných bez vlivu PTRa na krevní tlak došlo ke statisticky významnému snížení počtu AHT (z 3,4 na 2,2, p = 0,01), zatímco nemocní s významným poklesem TK měli množství užívaných AHT sníženo statisticky nevýznamně (ze 4,0 na 3,0, p = 0,25). Lze tedy spekulovat, že u nemocných bez prokazatelného snížení TK po PTRa byla snížena antihypertenzní léčba příliš razantně.

U 7 pacientů bylo provedeno během 24 hodin před výkonem zjištění hodnoty pro-BNP (normální hodnota do 450 pg/ml). Tři nemocní bez vlivu PTRa na kontrolu krevního tlaku měli průměrnou hodnotu 737 pg/ml, zatímco 4 nemocní s významným poklesem TK po angioplastice měli průměrnou hodnotu pro-BNP 1 210 pg/ml. Rozdíl nebyl pro malý počet pozorování statisticky významný ($p = 0,35$).

Diskuze

Renální angioplastika aterosklerotických lézí renálních tepen je předmětem častých polemik a její přesné místo v léčbě nemocných není dosud s jistotou určeno. Většina studií prokazuje statisticky významný vliv PTRa na kontrolu laboratorních hodnot (krevní tlak, renální funkce), avšak zatím neexistuje důkaz o vlivu PTRa na výskyt klinicky závažných ukazatelů (mortalita, cévní mozkové příhody, koronární příhody).

K léčbě renální angioplastikou s implantací stentu jsme indikovali nemocné, kteří měli stenózu renální tepny $\geq 70\%$ referenčního průměru cévy a zároveň měli přítomnu obtížně kontrolovanou hypertenzi při užívání nejméně 3 antihypertenzních léčiv. V celém souboru bylo dosaženo statisticky významného poklesu krevního tlaku, avšak s individuálně obtížně předpověditelným výsledkem. Podíl zlepšených nemocných i rozsah snížení krevního tlaku odpovídá údajům z literatury (4, 5). Analýza souboru ukázala, že prospěch z provedení PTRa mají především nemocní s výrazným zhoršením krevního tlaku přes širokou antihypertenzní léčbu. Tam, kde rozsáhlá farmakologická léčba vedla k přiblížení krevního tlaku k oblasti cílových hodnot, nebyl přínos PTRa prokazatelný. V každém případě, provedení PTRa vedlo k významnému snížení množství užívané farmakoterapie. V tomto zjištění se rovněž shodujeme s literárními údaji (6).

V posledním desetiletí je možné sledovat vývoj řady testů, které mají usnadnit předpověď výsledku renální angioplastiky pro konkrétního nemocného. Užitečné pro práci v katetrizační laboratoři jsou především testy, které nám umožní v případě zjištění významné stenózy renální tepny posoudit okamžitě její významnost a tak případně navázat racionálně indikovaným revaskularizačním výkonem. Zatímco běžně používané procentuální vyjádření angiografické významnosti stenózy nemá ke klinickému výsledku PTRa žádný vztah, jednoduchý údaj o šířce zbytkového lumen tepny s klinickým výsledkem dobře koreluje (7). Prahová hodnota

minimálního lumen cévy ≤ 3 mm identifikovala nemocné s významným poklesem krevního tlaku se senzitivitou 89 % a specifitou 75 %.

Rozhodující pro tvorbu vazokonstrikčních působků v ledvině je významný pokles perfuzního tlaku. Je přesvědčivě prokázáno, že angiografická významnost stenózy se zjištěným tlakovým gradientem na stenóze koreluje velmi špatně. Intenzivní hyperemický podnět (acetylcholine, papaverine) vede k až trojnásobnému vzestupu klidového gradientu a může pomoci lépe určit nemocné s ischemií zatěžovaným renálním parenchymem. Nemocní s „pozitivním“ testem takto provedeného FFR mají potom výrazně větší prospěch z PTRa z hlediska rozsahu poklesu krevního tlaku (8, 9). Užitečným se nám ukázalo měření tlakového gradientu supertenkým vodičem Radiwire (Radi, Švédsko) po podání papaverinu v posuzování dlouhých stenóz hraniční významnosti, kdy jsme byli schopni přesvědčivě vyloučit přítomnost tlakového gradientu u 4 nemocných a tím ustoupit od zvažované angioplastiky.

Možnost restenózy po PTRa nás nutí znát další možnosti léčby. Ukazuje se, že řešením není opakovaná balonková angioplastika (riziko opakování restenózy 71 %) ani použití dalšího stentu (43 %). Lékový stent v indikaci opakovaných restenóz renální tepny může být rozumným řešením s vysokou pravděpodobností definitivního léčebného úspěchu (10). Primární použití lékového stentu pro první renální angioplastiku naproti tomu není přínosné, protože angiografický i klinický úspěch takového postupu je srovnatelný s použitím kovového stentu (11). Je dobré znát, že chirurgická léčba stenózy renální tepny v současnosti dává výsledky srovnatelné s renální angioplastikou a může tak být rozumnou alternativou při anatomicky nepříznivé situaci (12).

Přestože angioplastika aterosklerotické stenózy renální tepny vede k významnému snížení krevního tlaku v celé populaci ošetřených nemocných, nedostává se nám zatím důkazu klinického o úspěšnosti této intervence. Medikamentózní léčba vysokého krevního tlaku potřebovala rozsáhlé studie s mnoha lety trvání k průkazu své účinnosti, přičemž největšího úspěchu a nejdříve dosáhla samozřejmě v populaci nemocných s nejzávažnějším vzestupem krevního tlaku. Proto nelze asi očekávat potvrzení klinického přínosu PTRa od studií, které dovolí zařazování nemocných s nízkým rizikem. Nejočekávanějšími budou v současnosti pravděpodobně výsledky studie CORAL, sponzorované americkým NIH (13).

Závěr

Na základě popsaných výsledků můžeme našim nemocným nabízet angioplastiku aterosklerotických stenóz renálních tepen jak s cílem lepší kontroly hypertenze, tak s cílem snížení množství užívaných léků. Angioplastika renální tepny je doporučována rovněž pro kontrolu renální insuficience při bilaterální stenóze renálních tepen nebo stenóze renální tepny solitární ledviny. Výkon je bezpečný a angiograficky vysoce úspěšný, klinická úspěšnost výkonu je individuálně obtížně předpověditelná. V populaci starších nemocných s povšechnou aterosklerózou je zapotřebí dbát prevence periferních cévních komplikací.

Literatura

1. White CJ, Jaff MR, Haskal ZJ. Indications for renal arteriography at the time of coronary arteriography. *Circulation* 2006; 114: 1892–1895.
2. Safian RD, Textor SC. Renal artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 431–442.
3. White CJ. Catheter-based therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation* 2006; 113: 1464–1473.
4. Rastan A, Krankenberg H, Muller-Hulsbeck S. Improved renal function and blood pressure control following renal artery angioplasty. *Eurointervention* 2008; 4: 208–213.
5. Eklof H, Bergqvist D, Hagg A. Outcome after endovascular revascularization of atherosclerotic renal artery stenosis. *Acta Radiol* 2009; 50: e-pub ahead of print.
6. Nordmann AJ, Logan AG. Balloon angioplasty versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery obstruction. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD002944.
7. Tanemoto M, Abe M, Uruno A. Angiographic index for angioplasty-treatable atheromatous renal artery stenosis. *Hypertens Res* 2008; 31: 881–885.
8. Subramanian R, White CJ, Rosenfield K. Renal fractional flow reserve: a hemodynamic evaluation of moderate renal artery stenoses. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 64: 480–486.
9. Jones NJ, Bates ER, Chetcuti SJ. Usefulness of translesional pressure gradient and pharmacological provocation for the assessment of intermediate renal artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 429–434.
10. Zeller T, Sixt S, Rastan A. Treatment of reoccurring in-stent restenosis following reintervention after stent-supported renal artery angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70: 296–300.
11. Zahringer M, Sapoval M, Pattynama PM. Sirolimus-eluting versus bare-metal low-profile stent for renal artery treatment (GREAT Trial): angiographic follow-up after 6 months and clinical outcome up to 2 years. *J Endovasc Ther* 2007; 14: 460–468.
12. Balzer KM, Pfeiffer T, Rossbach S. Operative vs interventional treatment for ostial renal artery occlusive disease (RAOOD): results of prospective randomized trial. *J Vasc Surg* 2009; 49: e-pub ahead of print.

Článek přijat redakcí: 18. 3. 2009

Článek přijat k publikaci: 15. 5. 2009

MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D.

Pracoviště invazivní kardiologie
Kardio-Troll, Krajská nemocnice
Kyjovská 44, 532 03 Pardubice
ivovarvarovsky@kardio-troll.cz