

Katetrizační ablace renálního sympatiku u nemocných s rezistentní formou arteriální hypertenze

Petr Neužil¹, Vivek Y. Reddy², Marcela Schejbalová¹, Zdeněk Stárek³, Dagmar Vondráková¹, Jan Škoda¹, Jan Petrů¹, Andrea Chudicová¹, František Holý¹

¹Kardiologické oddělení Kardiovaskulárního centra Nemocnice Na Homolce, Praha

²Massachusetts General Hospital, Boston, USA

³I. interní klinika FN u sv. Anny, Brno

Interv Akut Kardiol 2012; 11(2): 48–51

Úvod

Hypertenze je nejčastější onemocnění ve vyspělých zemích a postihuje celkem 30–40% dospělé populace, ale její výskyt kolísá zásadě hlavně v závislosti na geografických a etnických podmínkách (1, 2). S jejím nárůstem je nutno počítat také v rozvojových zemích tak, jak bude docházet k přirozenému ekonomickému růstu. V souladu se současnými znalostmi je nutné za hypertenzi považovat krevní tlak (TK) $\geq 140/90$ mmHg, nicméně podle novějších kritérií je za normální hodnotu krevního tlaku nutno považovat pouze hodnoty pod 135/85 mmHg. Tato hodnota však musí být potvrzena opakovaně při alespoň dvou nezávislých měřeních. Při takto definovaných kritériích hypertenze lze uvažovat, že výskyt nemocných s vysokým krevním tlakem v České republice přesahuje již jeden milion osob.

Strategie léčby hypertenze zahrnuje farmakologická i nefarmakologická opatření, správné zahájení a vedení léčby. Ve farmakologických opatřeních se upřesnila doba, kdy zahájit léčbu

a došlo k posunu i v pohledu na použití léků a jejich kombinací, nicméně je nutno si uvědomit, že krevní tlak se dá farmakologicky pouze optimálně nebo neoptimálně korigovat (kontrolovat) nikoliv však vyléčit a procento pacientů, u kterých je schůdné dosáhnout adekvátní odpověď TK směrem k optimálním hodnotám dle současných doporučení, je nízká, a to jak z důvodů nedostatečné reakce TK, tak i z pohledu patientské „non-compliance“ zvláště v těch případech, kdy jsou nemocní asymptomaticí. Jedná se celkem až o 65%!! veškeré populace hypertoniků (3). Z těchto nemocných s nekorigovanou hypertenzí téměř až 10% má rezistentní arteriální hypertenzi – definovanou jako zvýšený TK refrakterní na léčbu ≥ 3 antihypertenzivy různých skupin (4).

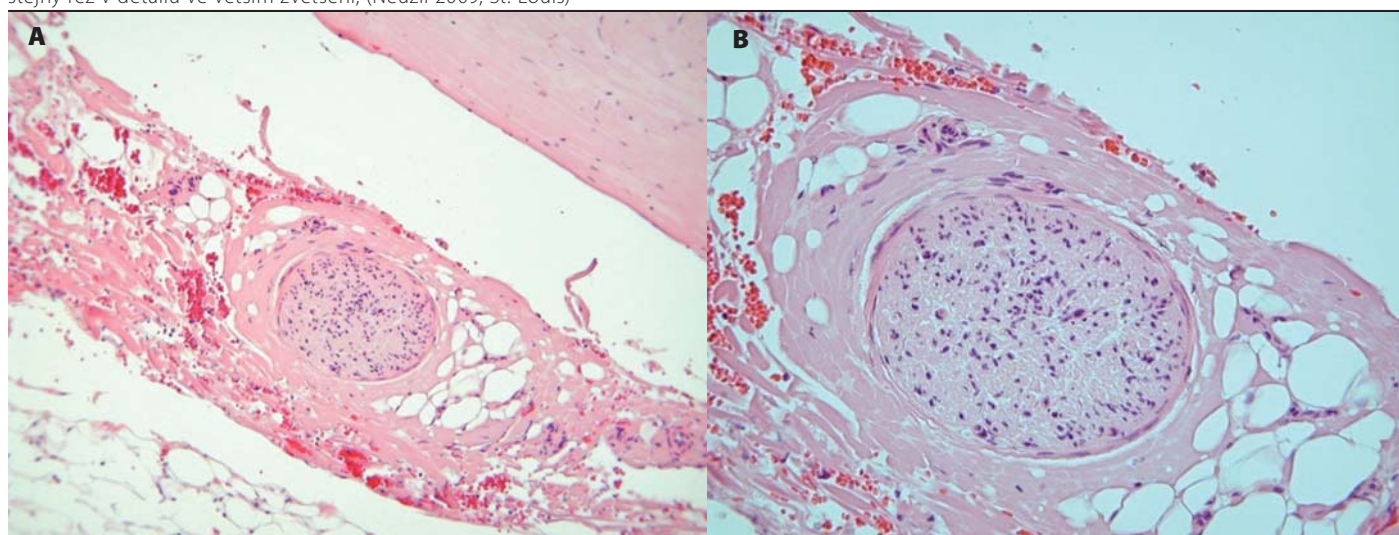
Metoda nefarmakologické léčby

Metody sympatické renální modulační byly známy ještě dříve, než přišla éra moderní farmakologické léčby. Například radikální chirurgické

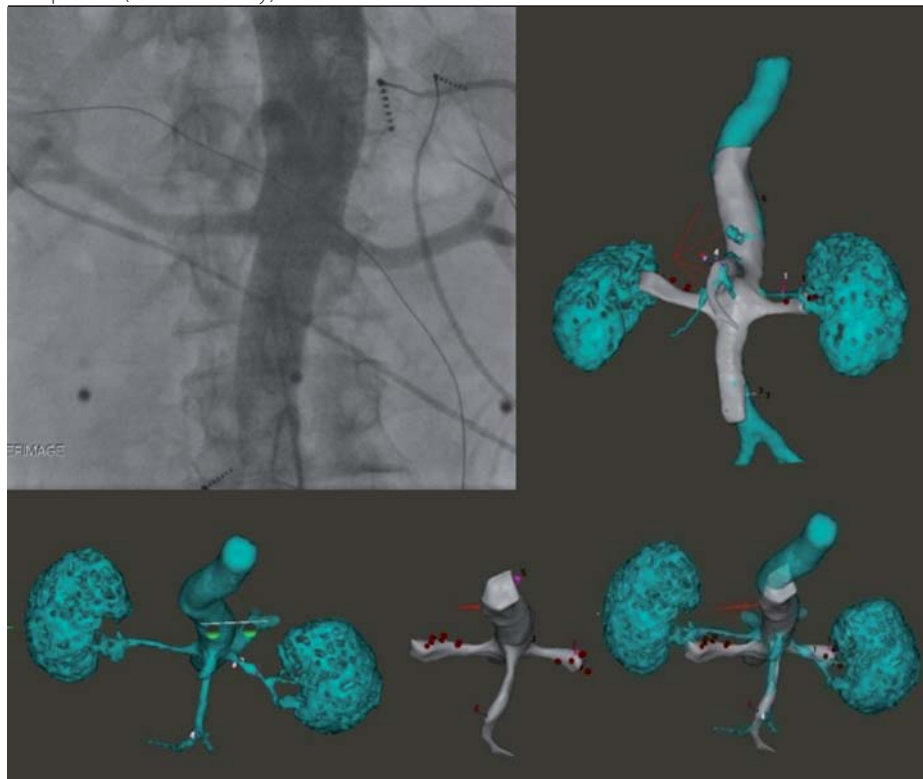
postupy resekce jak hrudního, tak především břišního a pánevního sympatiku se prováděly již v průběhu třicátých let minulého století. Byly použity úspěšně především u nemocných s maligními formami arteriální hypertenze, nicméně byly spojeny s vysokým počtem život ohrožujících komplikací, nehledě na nekontrolovatelný pokles TK spojeného s následnými život ohrožujícími synkopami ve smyslu posturální hypotenze (5, 6). V poslední době dochází i k bouřlivému rozvoji specifických nefarmakologických postupů, které by mohly vést ke kurativnímu, tedy úplnému odstranění hypertenze. Provádí se klinický výzkum na úrovni stimulace specifických baroreceptorů (implantabilní stimulační systém) s cílem zasáhnout do regulace krevního tlaku.

Další možností je ovlivnění nervových svazků probíhajících kolem ledvinných tepen, jejichž odstranění by vedlo ke zlepšení mikrocirkulace v ledvinách, a tím i k následnému poklesu krevního tlaku. Tento způsob léčby byl ověřen již v klinické praxi v případě nemocných s tzv. re-

Obrazek 1. Řez renální tepnou prasete z oblasti po provedené katetrizační aplikaci radiofrekvenčního proudu proplachovým katétre Thermocool RMT; A) Je patrná léze po RFA v oblasti tunica adventitia a v přilehlých strukturách; jde o charakteristické cílené poškození nervových a cévních struktur: intima a media zůstávají nepoškozeny. Intervenovaná nervová vlákna jsou ve vzdálenosti 1,24–2,97 mm od lumina renální tepny a mají velikost cca 0,3 mm. B) Stejný řez v detailu ve větším zvětšení; (Neužil 2009, St. Louis)



Obrázek 2. Využití elektroanatomického mapování s integrací CT obrazu při katetrizační radiofrekvenční ablací renálního sympatiku proplachovým katétre Thermocool RMT. V horní levé části obrázku angiografické znázornění descendentní aorty s odstupem renálních tepen bez známek stenóz již po aplikaci RF energie. Integrovaný CT obrázek s elektroanatomickou mapou identické části odstupu renálních tepen včetně vyznačených RF lézí po provedené RF aplikaci (červené body)



zistentní formou hypertenze a došlo k významné úpravě hodnot krevního tlaku. V zásadní a vůbec první studii této metody publikované v Lancetu Henry Krumem (7) autoři studovali vliv denervace renálního sympatiku pomocí katetrizační ablace s aplikací radiofrekvenčního (RF) proudu na dlouhodobou úpravu hodnot TK u nemocných s rezistentními formami hypertenze. Pro renální denervaci byl použit speciálně vyvinutý ablační katétr s generátorem radiofrekvenčního proudu (firma Ardian Inc. v roce 2010 proběhla její akvizice firmou Medtronic Inc.). Nízkoenergetické endovazální aplikace RF proudu v renálních tepnách byly prováděny cirkumferentně po obvodu tepny s cca 5milimetrovými mezerami zásadně ne j jedné rovině, aby se předešlo možné stenóze ablovaného segmentu tepny. Tato iniciální ověřovací studie ověřila bezpečnost použití katetrizační ablace v renálních tepnách u 50 nemocných, nebyly referovány jakékoliv nežádoucí průvodní příznaky provedené terapie ve smyslu stenóz nebo anuryzmat v místě aplikace RF energie nebo zhoršení renálních funkcí. Vstupní hodnoty krevního tlaku měřené ambulantně byly v průměru $177 \pm 20/101 \pm 15$ mmHg, při současném podávání v průměru 4,7 antihypertenziv z různých skupin těchto léků. Po 12 měsících od provedeního

zákroku střední hodnoty snížení krevního tlaku opět měřené metodou ambulantních kontrol byl překvapující $-27/-17$ mmHg; tento významný pokles hodnot TK byl současně provázen 47% snížením obratu norepinefrinu odebíraného selektivně z renálních žil. Tento příznivý efekt byl potvrzen i po dvouletém sledování v rámci studie SYMPPLICITY HTN 1, kdy v rámci ambulantních kontrol byl prokázán pokles TK v průměru 20/10, 24/11, 25/11, 23/11, 26/14, a 32/14 mmHg v 1, 3, 6, 12, 18, a 24 měsících (8). V obou případech však bylo autorům vyčítáno, že neprovedli vstupní ani kontrolní měření TK pomocí ambulantního holterovského monitorování.

Na základě těchto výsledků Esler s kolektivem provedl další multicentrickou, randomizovanou kontrolovanou studii srovnávající katetrizační ablací renálního sympatiku s „optimální“ medikací u nemocných s rezistentní formou arteriální hypertenze s názvem SYMPPLICITY HTN 2. V této studii bylo randomizováno 106 pacientů, u kterých byla systolická hodnota > 160 mmHg, dlouhodobě užívali více jak tři antihypertenziva z různých skupin a jejich renální tepny měly alespoň 20 mm délky a 4 mm v průměru. TK během 6 měsíční kontroly po provedené denervaci sympatiku klesl v této skupině o 32/12 mmHg (SD 23/11, vstupní

178/96 mmHg, $p < 0,0001$), zatímco hodnoty TK u kontrolní skupiny se mezi vstupní hodnotou a kontrolní hodnotou po 6 měsících sledování nelišily (po 6 měsících $-1/0$ mmHg (SD 21/10), vstupní 178/97 mmHg, $p = N.S.$). Obdobně jako u předchozích dvou souborů nebyly pozorovány závažnější komplikace v souvislosti s intervenční ablační léčbou (9).

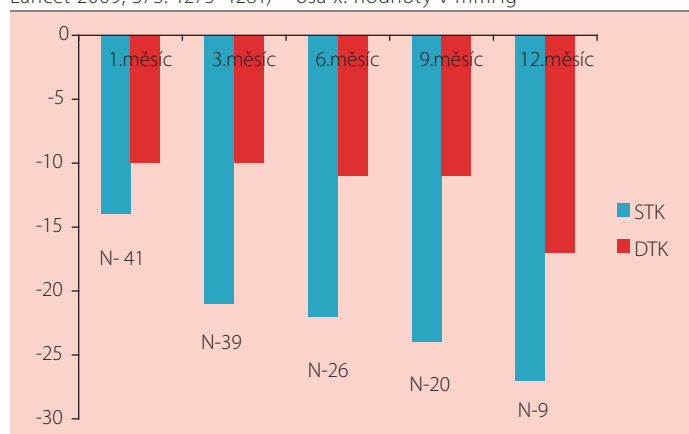
Nedávno publikovaná studie SYMPPLICITY HTN 2 (Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension) nastavující terapeutickou výhodnost katetrizačně provedené renální sympatické denervace u jinak neřešitelných nemocných s arteriální hypertenzí prokázala obrovský potenciál řešení této rozsáhlé skupiny nemocných.

V doposud publikovaných studiích byla publikována data o katetrizační ablací provedené katétre, který nebyl doposud komerčně dostupný a na základě statisticky ověřených dat se dočkal certifikace pro klinické použití ve státech Evropské Unie.

Ačkoliv ještě nebyla doposud publikována žádná data o použití jiného ablačního katétru, kromě uvedeného katétru Symplicity (Ardian-Medtronic Inc. USA), na našem pracovišti jsme již v roce 2009 provedli po předchozím souhlasu institucionální etickou komisí NNH katetrizační ablací renálního sympatiku ablačním katétre proplachovaným fyziologickým roztokem, který se používá k běžné ablací srdečních arytmií (Celsius Thermocool catheter, Biosense-Webster Inc, Diamond Bar, California Biosense). Postupně jsme během půl roku zařadili do této ověřovací studie 15 nemocných s rezistentní arteriální hypertenzí průměrného věku 56 let (36 – 72), průměrná vstupní hodnota ambulantně měřené TK byla 163/96 mmHg, s velmi rozsáhlým spekterem antihypertenzí farmakoterapie; průměrný počet antihypertenziv byl 5,2 léků na jednoho nemocného a u všech nemocných byla použita vždy diuretika.

Výkony jsme prováděli v celkové anestezii a vždy po podání heparinu s cílovou hodnotou alespoň 250 sekund ACT. Před zařazením nemocných jsme vyloučili sekundární hypertenzi a před vlastní RF aplikací jsme provedli kontrolní kontrastní aortografii se zaměřením na odstupy a průběh ledvinových tepen. Hodnotu výkonu RF proudu jsme titrovali během aplikace podle průběhu odporu, doba aplikace v jednom místě nebyla delší než 45 sekund. Na jedné straně jsme prováděli od 4 do 7 aplikací, pokud jsme dosáhli adekvátního poklesu odporu během aplikace RF, pak jsme vždy směřovali katétr kranálně, kaudálně, posteriorně a anteriorně a celkem 4 aplikace jsme považovali za dosta-

Graf 1. Pokles hodnot TK po provedené katetrizační ablací renálního sympatiku v rámci první ověřovací studie publikované Krumem (Krum et al., Lancet 2009; 373: 1275–1281) – osa x: hodnoty v mmHg



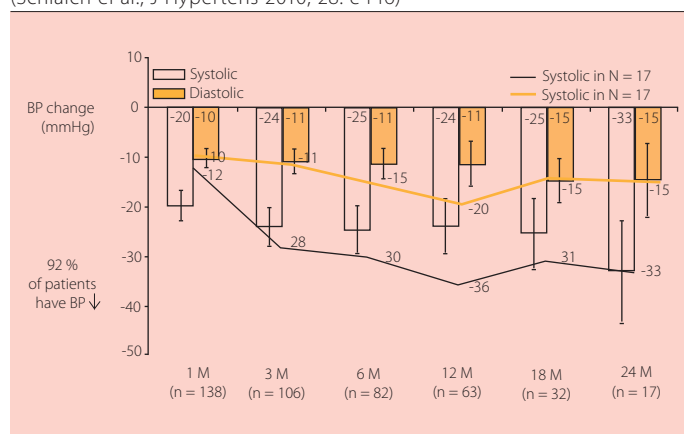
tečné. Odebírali jsme také vzorky katecholaminů selektivně z renálních žil a tentýž odběr jsme provedli u všech nemocných po 3–4 měsících včetně kontrolní aortografie k posouzení možné stenózy ledvinné tepny. Během aplikací RF proudu jsme nezaregistrovali jakoukoliv komplikaci vyjma spazmu, který doprovázel manipulaci se zaváděčem Arrow 8 Fr, kterým jsme sondovali selektivně jak pravostrannou, tak i levostrannou ledvinnou tepnu. Po aplikaci nitrátů intraarteriálně jsme vždy docílili kompletního odeznění spazmu. Během následných kontrol jsme prováděli jak ambulantní měření TK, tak i monitoraci kontinuální po dobu 24 hodin. Po 3 měsících: 1) průměrná změna systolického/diastolického krevního tlaku byla -28/-13 mmHg, 2) vyloučili jsme známky stenózy renální tepny (což bylo ověřeno již výše zmíněnou renální angiografií) a 3) provedením denervace renálního sympatiku jsme docílili statisticky významného poklesu hladiny hormonů hodnoceného odběrem krve z renální žíly, a to jak metanefrinu, normetanefrinu a aldosteronu. Po 12 měsících byla průměrná hodnota TK 24hodinové monitorace -24/-20 mmHg. Přestože jsou naše data omezena sníženou výpovědní hodnotou díky velmi malému vzorku iniciačního souboru nemocných, naznačují však, že jak bezpečnost tak i efektivita provedení renální denervace běžným proplachovým katétre určeným pro ablací srdečních arytmií má stejné charakteristiky jako nově konstruovaný katétr Symplicity. Důvod, proč jsme pro tento náš úvodní soubor nemocných zvolili proplachový katétr Thermocool nebyla pouze v té době nedostupnost nově vyvíjeného speciálního RF katétru, ale také fakt, že proplachování fyziologickým roztokem během aplikace RF vede k omezení rizika vzniku trombu nebo tkáňových spálenin, stejně jako krevních koagul. Jednou z významných předností proplachovaného ka-

tétru může být také jeho šetrnost k endotelu při současné výhodě, kterou je jistě tvorba hlubší léze s ovlivněním vzdálenějších struktur.

Na základě našich vlastních dat jsme formulovali podmínky k provedení randomizované, multicentrické, placebem kontrolované dvojité slepé studie RELIEF (*Renal Sympathetic Denervation for the Management of Chronic Hypertension*), při které bychom srovnali skupinu nemocných s rezistentní formou arteriální hypertenze u nemocných s průměrnou hodnotou systolického TK vyšší než 140 mmHg při dlouhodobé (24 hodinové) monitoraci a při současném užívání ≥ 3 anti hypertenziv. Primárním cílem studie RELIEF je prokázat změnu středních hodnot TK po 6 měsících při 24hodinové monitoraci krevního tlaku. Nemocní budou rozděleni do dvou skupin: 1) skupina s provedenou renální denervací působení RF proudu, 2) kontrolní skupina bez provedení katetrizační intervence. Obě skupiny by byly sledované po dobu jednoho roku. Jak sami nemocní, tak i lékaři zodpovědní za ambulantní kontroly nebudou vědět, který nemocný je zařazen do aktivní a který je zařazen do kontrolní skupiny. Po 6 měsících má lékař na základě dat zjištěných během ambulantních kontrol možnost provést „cross-over“, tj. odslepit data a u nemocného, u kterého nedošlo k optimální úpravě hodnot TK a zároveň, pokud nebyla, provést renální ablací. Náběr nemocných do studie začal probíhat již v roce 2011 a bude probíhat na třech českých pracovištích: 1) Nemocnice Na Homolce, 2) I. interní klinika FN u sv. Anny, 3) I. interní klinika FN Hradec Králové.

Kromě velmi slibných dat s výrazným ovlivněním rezistentní hypertenze, která začínají být již dnes všeobecně akceptována, jsou první zprávy o tom, že denervace renálního sympatiku může vést k příznivému ovlivnění inzulinorezistence a také příznivému vývoji u nemocných s vlekým srdečním selháním.

Graf 2. Průkaz konzistentního poklesu TK po provedené katetrizační ablací renálního sympatiku i po dvouletém sledování publikované Schleichem (Schlaich et al., J Hypertens 2010; 28: e446)



Závěr

Závěrem lze shrnout, že katetrizační denervace renálního sympatiku může přinést zlom v zavedených schématech léčby, a to nejen u rezistentní arteriální hypertenze, ale u řady onemocnění, kde nepřírozená aktivace sympatiku může vést k jejich akceleraci; přerušení aferentních drah může vést k příznivému ovlivnění ischemické choroby srdeční, kde renální sympatikus má velmi významný modulující efekt, dá se očekávat i vliv na omezení hypertrofie myokardu, při sympatotropní hyperaktivitě u nemocných s chornickým srdečním selháním lze očekávat také příznivý efekt. Jsou již první izolované sdělení o možném vlivu na nemocné s maligními formami srdečních arytmií. Nicméně i přes tato očekávání je nutné mít na zřeteli, že není dosud k dispozici dostatek důkazů, že tato terapie má nezpochybnitelný a dlouhotrvající efekt. Jako přírůbek lze uvést zpočátku velmi nadějně očekávání při zavádění angioplastiky/stentingů renálních tepen u nemocných s vysokým krevním tlakem, kde se prokázalo, že tato procedura nemá prakticky na vývoj hypertenze žádný význam (10).

Bude však jistě nesmírně zajímavé sledovat tento vývoj a přinejmenším lze hodnotit velmi kladně, že tento trend byl i v rámci intervenční kardiologie v ČR poměrně rychle zachycen a je nutné, abychom se aktivně na průkazu efektivity této metody aktivně podíleli.

Literatura

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data Lancet 2005; 365: 217–223.
2. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1749–1757.
3. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, Thom T, Fields LE, Roccella EJ. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment and control rates in United States adults between 1988–1994 and 1999–2004. Hypertension. 2008; 52: 818–827.

4. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research Circulation 2008; 117: 510–526.
5. Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases Lancet 1953; 1: 403–408.
6. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension: results in 1,266 cases J Am Med Assoc 1953; 152: 1501–1504.
7. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter – based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study Lancet 2009; 373: 1275–1281.
8. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet 2010; 376: 1903–1909.
9. Litvan Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. N Engl J Med. 2000; 342(14): 1007–1014.

doc. MUDr. Petr Neužil, CSc., FESC

Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce

Roentgenova 2, 150 30, Praha 5

petr.neuzil@homolka.cz
