

Cévní reakce po aplikaci radiofrekvenční energie do renálních tepen hodnocené intravaskulární ultrazvukem

Michael Želízko¹, Vladimír Karmazín, Peterková Ludmila², Bronislav Janek, Vladimír Pořízka, Marek Hrnčárek

¹Klinika kardiologie IKEM, Praha

²Pracoviště preventivní kardiologie IKEM, Praha

Účel práce: Cílem práce bylo zhodnotit akutní cévní změny po aplikaci RF energie v rámci renální denervace pomocí intravaskulárního ultrazvuku.

Soubor a metody: U 4 nemocných s rezistentní hypertenzí, kteří byli indikováni k renální sympatické denervaci, bylo provedeno angiografické a ultrazvukové intravaskulární vyšetření (IVUS) celkem 9 renálních tepen před a po výkonu.

Výsledky: Angiograficky došlo po výkonu ke zmenšení kalibru renální tepny v celé délce intervenovaného segmentu o $0,37 \pm 0,14$ mm (z $5,45 \pm 1,14$ mm na $5,08 \pm 1,12$ mm, $p = 0,004$). Podle IVUS vyšetření se plocha cévy po výkonu významněji neměnila ($27,8 \pm 10,2$ vs. $28,5 \pm 11,0$ mm², $p = 0,173$). Minimální plocha lumen (MLA) se významně zmenšila ($23,5 \pm 9,1$ vs. $21,4 \pm 8,3$ mm², $p = 0,004$) v důsledku ztlustění vrstvy intimy a medie po výkonu (z $4,3 \pm 1,8$ mm² na $7,1 \pm 3,0$ mm², $p = 0,004$), což odpovídá průměrné tloušťce intimy a medie 0,24 mm před a 0,40 mm po výkonu (nárůst o 66% výchozích hodnot, $p = 0,004$). Uniformní charakter tkáně na IVUS vyšetření svědčí pro edém vrstvy medie.

Závěr: Aplikace RF energie je doprovázena určitou mírou poškození intimy a medie renálních tepen. Zevní elastická membrána zůstává zdánlivě nepoškozená a může tak být přirozenou bariérou, která chrání nervová vlákna sympatiku v hlubších vrstvách před poškozením.

Klíčová slova: intravaskulární ultrazvuk, radiofrekvenční ablace, renální angiografie, renální denervace, rezistentní hypertenze, sympatický nervový systém.

Vascular reaction after application of radiofrequency energy in renal arteries assessed by intravascular ultrasound

Purpose: The aim of the study was to evaluate the acute vascular changes after application of RF energy within the renal denervation using intravascular ultrasound.

Methods: In 4 patients with resistant hypertension referred for renal sympathetic denervation selective angiography and intravascular ultrasound examination (IVUS) was performed in total of 9 renal arteries before and after procedure.

Results: Angiographically the caliber of renal arteries in the entire length of the intervened segment decreased in total of 0.37 ± 0.14 mm (from 5.45 ± 1.14 mm to 5.08 ± 1.12 mm, $p = 0.004$). According to IVUS the vessel area did not change significantly (27.8 ± 10.2 vs 28.5 ± 11.0 mm², $p = 0.173$). Minimal lumen area (MLA) was significantly reduced (23.5 ± 9.1 vs 21.4 ± 8.3 mm², $p = 0.004$) as a result of thickening of the intima and media layers (from 4.3 ± 1.8 mm² to 7.1 ± 3.0 mm², $p = 0.004$), which corresponds to the increase of the intima – media thickness from 0.24 mm to 0.40 mm (an increase of 66% from baseline, $p = 0.004$). The uniform nature of the tissue on IVUS examination suggests edema of media layer.

Conclusion: Application of RF energy is accompanied by a certain degree of damage to the intima and media of the renal arteries. The external elastic membrane remains seemingly undamaged and can be a natural barrier that protects sympathetic nerve fibers in the deeper layers from damage.

Key words: intravascular ultrasound, radiofrequency ablation, renal angiography, renal denervation, resistant hypertension, sympathetic nervous system.

Úvod

Hypertenze postihuje až jednu třetinu dospělé populace a je jedním z významných rizikových faktorů, které přispívají ke kardiovaskulární mortalitě a morbiditě. Vzestup hodnoty krevního tlaku o 20/10 mmHg je spojován s dvojnásobnou kardiovaskulární mortalitou (1). Katetrizační ablace vláken renálního sympatiku (renální sympatická denervace, RDN) je klinicky testovaná metoda u nemocných s rezistentní hypertenzí. Cílem intravaskulární aplikace radiofrekvenční (RF) energie je přerušení vláken sympatiku, která probíhají v adventicii renální tepny, nejčastěji v hloubce 0,5–1,0 mm. Publikované výsledky studie HTN-1 (nerandomizovaná kohorta 153 nemocných) a studie HTN-2 (106 nemocných randomizova-

ných 1:1) uváděly příznivé a významné snížení systolického i diastolického krevního tlaku (2, 3), což vedlo k publikaci řady doporučení odborných společností (4, 5, 6). Největší randomizovaná studie HTN-3 byla zaslepená díky použití předstíraného výkonu – tzv. „sham procedure“. Ve studii nebylo dosaženo primárního klinického endpointu (pokles systolického tlaku 14,1 mmHg ve skupině renální denervace vs 11,7 mmHg ve skupině kontrolní, rozdíl mezi skupinami nebyl statisticky významný).

Bezpečnost výkonu byla studována preklinicky i v rámci klinických studií. Množství aplikované RF energie (nejčastěji mezi 4–8 Watty) je výrazně nižší nežli při srdečních ablacích (7), preklinické studie poukazyvaly na relativní bezpečnost aplikace RF energie na cévní stěnu a popisují časnou reendo-

telizaci a fibrotizaci vrstvy medie (8, 9). Poškození nervových vláken sympatiku pak v experimentu vedlo ke změnám tubulární resorpce (snížení reabsorpce sodíku a vody v proximálním tubulu – 10).

Klinické studie sledovaly jako bezpečnostní ukazatele mnohem hrubší změny: ve studii HTN-1 byly popsány 1 × disekce vodičím katétre, 3 × vaskulární komplikace v místě vpichu a 1 × progresí preexistující stenózy, ve studii HTN-2 pak 1 × progresí stenózy. Primární bezpečnostní ukazatel ve studii HTN-3 neprokázal vyšší výskyt klinicky závažných nežádoucích příhod v období 1–6 měsíců po výkonu. Výkon renální denervace je tak obecně považován za klinicky bezpečný, přesto některé práce (11) naznačují možné poškození cévní stěny po aplikaci RF energie (přítomnost mikrotrombů, di-

Interv Akut Kardiolog 2014; 13(2): 59–61

Tabulka 1. Angiografické nálezy na renálních tepnách před a po aplikaci RF energie

Renální tepna	MLD před (mm)	MLD po (mm)	Rozdíl MLD (mm)	Rozdíl MLD (%)
1	5,93	5,32	-0,61	-11,50 %
2	5,69	5,18	-0,51	-9,0 %
3	6,15	5,77	-0,38	-6,2 %
4	6,98	6,55	-0,43	-6,2 %
5	5,75	5,36	-0,39	-6,8 %
6	6,21	6,11	-0,1	-1,6 %
6	5,05	4,73	-0,28	-5,5 %
8	3,71	3,38	-0,33	-8,9 %
9	3,58	3,29	-0,29	-8,1 %
průměr	5,45	5,08	-0,37	-7 %
SD	1,14	1,12	0,14	2,5 %

MLD (minimal lumen diameter) – minimální průměr tepny v mm

sekte intimy, edém medie, spazmy), což by mohlo mít negativní dlouhodobý efekt na renální tepny.

Cílem naší práce bylo posoudit vliv aplikace RF energie na cévní stěnu renálních tepen pomocí intravaskulárního ultrazvuku (IVUS), jehož rozlišovací schopnost je kolem 100 µm a díky dobré penetraci umožňuje posoudit i změny cévní stěny.

Metody

Do observační studie jsme zařadili konsekutivní nemocné, kteří byli indikováni k renální sympatické denervaci z důvodu rezistentní hypertenze (TK > 160/90 mmHg navzdory užívání nejméně 3 anti-hypertenziv v plné dávce včetně diuretika). Všichni nemocní užívali kyselinu acetylsalicylovou v dávce 100 mg denně již před výkonem. Vlastní výkon RDN byl proveden pomocí systému Symplicity, který se sestává z unipolárního Symplicity katétru a řídicí jednotky. Výkony byly provedeny v lokální anestezii s analgosedací, femorálním přístupem přes vodící katétr 6 Fr. Po nasondování odstupu renální tepny byl podán intrarenálně Isoket (0,2 mg) a provedena selektivní angiografie renální tepny (Siemens AXIOM Artis, software pro QCA) a poté vyšetření intravaskulárním ultrazvukem (Volcano, sonda Eagle Eye Gold, 20MHz, 2,9F, pull-back 1 mm/sec). Následně byl zaveden radiofrekvenční katétr Symplicity a pod skioskopickou kontrolou pozice katétru provedeno 6–9 aplikací RF energie (za účinnou aplikaci byla považována aplikace energie po dobu celých 120 sec, dosažení teplota nad 50 °C, energie aplikace se průměrně pohybovala mezi 4–8 Watty). Poloha katétru mezi jednotlivými aplikacemi byla kontrolována skioskopicky. Po aplikaci RF energie bylo podáno intrarenálně 0,2 mg Isoketu a provedena kontrolní angiografie a kontrolní IVUS vyšetření, přičemž IVUS katétr byl vždy zaveden do stejného referenčního segmentu. Všechny získané obrazy z angiografie a IVUS vyšetření byly hodnoceny off-line (lékařem, který

se přímo nepodílel na vlastní proceduře) a porovnány párově před a po aplikaci RF energie. Výsledky jsou uvedeny jako aritmetický průměr hodnot $\pm$ SD, pro testování rozdílu byl použit jednovýběrový Wilcoxonův test na hladině významnosti $p < 0,05$.

Výsledky

U celkem 4 nemocných jsme provedli výkon na celkem 9 renálních tepnách podle výše popsané metodiky. U žádného z nemocných jsme nezaznamenali klinické ani lokální cévní či jiné komplikace. Hodnotili jsme párově nález na renálních tepnách před a po aplikaci radiofrekvenční energie. V průměru bylo použito 7 (6–9 v závislosti na kalibru tepny) účinných aplikací RF energie.

Angiografické nálezy uvádí tabulka 1. Typický obraz po bodové aplikaci RF energie byl prakticky vždy provázen vznikem nerovnosti v místě vlastní aplikace (tzv. „notches“ – obrázek 1 a 2). Průměrný kalibr renální tepny v celé délce intervenovaného segmentu (hodnocený jako MLD) před výkonem byl $5,45 \pm 1,14$ mm (3,58–6,98 mm), po výkonu pak $5,08 \pm 1,12$ mm (3,29–6,55 mm), zmenšení lumen bylo v průměru o $0,37 \pm 0,14$ mm (0,11–0,61 mm), $p = 0,004$.

Intravaskulární ultrazvukové vyšetření neprokázalo žádnou disekci renální tepny po výkonu. Plocha cévy (vessel area – VA) se po výkonu významněji neměnila ($27,8 \pm 10,2$ vs $28,5 \pm 11,0$ mm², $p = 0,173$) – spíše byla nevýznamná tendence ke zvětšení plochy cévy (+ 2,5 %, $p = 0,214$), a to s jedinou výjimkou, kdy po výkonu byl již angiograficky patrný spasmus renální tepny (tepna kalibru 4 mm). Minimální plocha lumen cévy (minimal lumen area – MLA) se významně zmenšila ($23,5 \pm 9,1$ vs. $21,4 \pm 8,3$ mm², $p = 0,004$). Uniformním nálezem tak bylo ztlustění vrstvy intimy a medie po výkonu, kdy plocha této vrstvy byla před výkonem $4,3 \pm 1,8$ mm² a po výkonu $7,1 \pm 3,0$ mm² ($p = 0,004$), což odpovídá průměrné tloušťce intimy a medie 0,24 mm před

a 0,40 mm po výkonu, což odpovídá nárůstu o 66 % výchozích hodnot ($p = 0,004$). Uniformní charakter tkáně na IVUS vyšetření svědčí pro edém vrstvy medie jakožto hlavní reakce na aplikaci RF energie, přičemž tento nález byl patrný nejvíce v místě aplikace RF energie (obrázek 3 a 4). Výsledky IVUS vyšetření uvádí tabulka 2.

Diskuze

Aplikace radiofrekvenční energie v renálních arteriích má za cíl poškození nervových vláken renálního sympatiku. Vzhledem k faktu, že většina nervových vláken probíhá v hloubce 0,5–1,5 mm, je pravděpodobné, že energie potřebná k jejich termálnímu poškození může mít nepříznivé účinky na cévní stěnu. Histopatologicky bylo popsáno akutní poškození intimy, medie, a vnitřní i vnější elastické membrány. Animální studie za 6 měsíců prokázaly kompletní reendotelizaci a přetrvávající fibrotické změny postihující nejvíce medii, bez přítomnosti zánětlivých elementů. Poškození nervových vláken se projevovalo jako důsledek fibrózy a ztlustění perineuria. Angiograficky ani histologicky nebyly prokázány stenózy nebo významnější redukce lumina tepny. Vzhledem k absenci zánětlivých

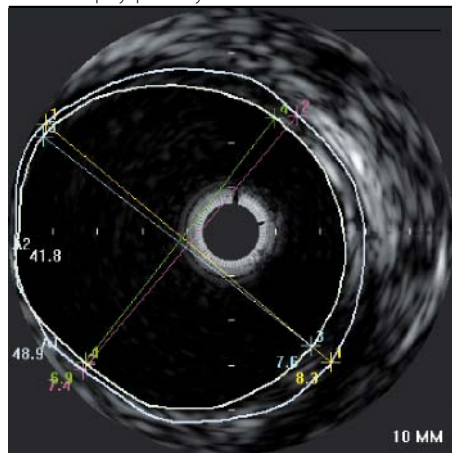
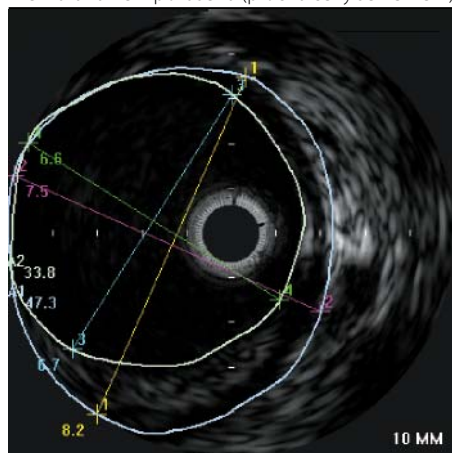
Obrázek 1. Angiografie renální tepny před výkonem**Obrázek 2.** Angiografie renální tepny po aplikaci RF energie systémem Symplicity. V místech aplikace energie jsou jasně patrné nerovnosti („notches“)

Tabulka 2. Intravaskulární ultrazvukové nálezy před a po aplikaci RF energie

Re-nální tepna	VA před mm ²	MLA před mm ²	Plocha intima + medie mm ²	Plocha intima + medie %	VA po mm ²	MLA po mm ²	Plocha intima + medie mm ²	Plocha intima + medie %	Spasmus %	Edém %
1	20	17,8	2,2	11 %	20,8	16,2	4,6	22,1 %	4,0 %	109 %
2	35,9	30,9	5	13,9 %	37,1	25,9	11,2	30,2 %	3,3 %	124 v %
3	20,5	18,5	2	7,3 %	21	17	4	19,1 %	2,4 %	100 %
4	47,1	40,6	6,5	13,8 %	46,7	35,1	11,6	24,8 %	-0,8 %	78 %
5	33,3	27,9	5,4	16,2 %	34,3	27,7	6,6	19,2 %	3,0 %	22 %
6	33,6	27,8	5,8	17,3 %	37,5	27,7	9,8	26,6 %	11,6 %	69 %
7	24,7	22,2	2,5	10,1 %	27,5	21,1	6,4	23,3 %	11,3 %	156 %
8	18,8	12,4	6,4	34 %	18,5	12	6,5	35 %	-1,6 %	1,5 %
9	16,7	13,4	3,3	19,8 %	13,4	10	3,4	25,4 %	-19,8 %	3 %
průměr	27,8	23,5	4,3	15,9 %	28,5	21,4	7,1	25,1 %	2,5 %	65 %
SD	10,2	9,1	1,8	7,8 %	10,9	8,3	3,1	5,1 %		

VA (vessel area) – plocha cévy hodnocená na úrovni lamina elastica externa; MLA (minimal lumen area) – minimální plocha lumen cévy měřená na úrovni intimy; Plocha intima+medie je dána rozdílem VA-MLA (v mm² a %). Spasmus je rozdíl mezi plochou cévy po výkonu proti stavu před výkonem (VA po = VA před: VA před (v %), záporná hodnota svědčí pro zmenšení plochy cévy = spasmus, kladná hodnota je známkou zvětšení plochy cévy), edém je rozdíl plochy intima-medie po výkonu proti stavu před výkonem (plocha po-plocha před : plocha před (v %), kladná hodnota svědčí pro nárůst tloušťky vrstvy intimy + medie)

změn je obecně přijímáno, že po 6 měsících již k dalším projevům poškození nedochází. Klinické studie s využitím optické koherenční tomografie (12) po-

Obrázek 3. Intravaskulární ultrazvukové zobrazení renální tepny před výkonem**Obrázek 4.** IVUS ze stejného místa po aplikaci RF energie. Je patrné ztlustění vrstvy medie s maximem v místě aplikace RF energie (edém), zevní elastická membrána není porušena (plocha cévy se nemění)

pisují nejčastěji edém endotelu a intimy (prakticky vždy), vazospasmus měřený redukcí diametru renální tepny a přítomnost intraluminálního trombu, vzácně jsou popisovány disekce či disrupce.

V naší práci jsme hodnotili efekt aplikace RF energie na renální tepny angiograficky a pomocí intravaskulárního ultrazvuku. Angiografie, která zobrazuje lumen tepny v dvourozměrném ob-
rize, prokázala zmenšení minimálního diametru renální tepny o 0,37 mm se širokým rozpětím 0,10–0,61 mm. Toto rozpětí hodnot může být dáno technickými faktory, kdy systém Simplicity řídí dávku RF energie v závislosti na dosažené teplotě, poklesu odporu a rychlosti těchto změn, a tedy skutečně absorbovaná energie může být rozdílná (i s ohledem na neexistující kontrolu kontaktu elektrody s cévní stěnou či její drobné posuny v souvislosti s respirací). Nezdá se, že by zmenšení MLD bylo závislé na kalibru tepny. Intravaskulární ultrazvuk pak prokázal, že na zmenšení lumen se podílí pouze ztlustění vrstvy intimy a medie, zatímco zevní elastická membrána svůj průměr nemění. Dle našich výsledků hlavním mechanismem, který přispívá ke zmenšení lumen, ale je akutní ztlustění (edém) vrstev intimy a zejména medie. Vazospasmus se na této změně nepodílí a hypoteticky se tak nabízí otázka, zda množství RF energie je (v klinické praxi) dostatečné pro penetraci za zevní elastickou membránu do hloubky 0,5–1,5 mm, kde probíhá většina vláken renálního sympatiku.

Naše práce tak vyvolává dvě otázky: 1) aplikace RF energie je doprovázena určitou mírou poškození intimy a medie renálních tepen, dlouhodobý osud takovýchto změn není znám 2) změny po aplikaci RF energie jsou nápadné pouze ve vrst-

vách intimy a medie, ale zevní elastická membrána zůstává zdánlivě nepoškozená a může tak být přirozenou bariérou, která chrání nervová vlákna sympatiku v hlubších vrstvách před poškozením. V souvislosti s recentním zveřejněním negativního klinického výsledku studie HTN-3 je potřeba obě tyto otázky zodpovědět, nejlépe formou animálních studií včetně použití nových technologií umožňujících měřit množství skutečně aplikované energie a její penetraci. V opačném případě by byl vlastní princip neuromodulace zpochybněn.

Literatura

1. 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. *Hypertension* 2008; 51: 1403–1419.
2. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275–1281.
3. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–1909.
4. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, et al. ESH position paper: renal denervation – an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 837–841.
5. Mahfoud F, Luscher TF, Andersson B, et al. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J* 2013; 34(28): 2149–2157.
6. Widimský P, Filipovský J, Widimský J, jr. et al. Odborné stanovisko České kardiologické společnosti a České společnosti pro hypertenzi k provádění katetrizačních renálních denervací (RDN) v České republice. *Cor Vasa* 2012; 03: 155–159.
7. Blessing E, Esler MD, Francis DP, et al. Cardiac Ablation and Renal Denervation Systems Have Distinct Purposes and Different Technical Requirements. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2013; 6(3): 314–314.
8. Bello-Reuss E, Colindres RE, Pastoriza-Munoz E, et al. Effects of Acute Unilateral Renal Denervation in the Rat. *J Clin Invest* 1975; 56: 208–217.
9. Rippey MK, Zarins D, Barman NC, Wu A, Duncan KL, Zarins CK. Catheter-based renal sympathetic denervation: chronic pre-clinical evidence for renal artery safety. *Clin Res Cardiol* 2011; 100: 1095–1101.
10. Steigerwald K, Titova A, Malle C, et al. Morphological assessment of renal arteries after radiofrequency catheter-based sympathetic denervation in a porcine model. *J Hypertens* 2012; 30: 2230–2239.
11. Kaltenbach B, Id D, Franke JC, Sievert H, Hennersdorf M, Maier J, Bertog SC. Renal artery stenosis after renal sympathetic denervation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2694–2695.
12. Templin Ch, Jaguszewski M, Ghadri JR, et al. Vascular Lesions Induced by Renal Nerve Ablation as Assessed by Optical Coherence Tomography. Pre and Post-procedural Comparison With the Simplicity Catheter System and the EnligHTN Multi-electrode Renal Denervation Catheter. *Eur Heart J* 2013; 34(28): 2141–2148.

Článek přijat redakcí: 23. 1. 2014
Článek přijat k publikaci: 8. 4. 2014

MUDr. Michael Želízko, CSc.

Klinika kardiologie IKEM
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4
michael.zelizko@ikem.cz