

Renální sympatektomie jako způsob léčby hypertenze

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Úvod

Hypertenze, srdeční selhání a chronické selhání ledvin představují celosvětový zdravotnický problém. Jeho význam netkví jen ve vysoké prevalenci v rozvinutých zemích světa, ale v dramatickém nárůstu výskytu v rozvojových zemích. Současné léčebné postupy zahrnují farmakologickou intervenci a doporučení změny životního stylu. Nicméně, pravidelné kontroly krevního tlaku a adekvátní úprava medikace zůstávají dosud i v zemích s rozvinutým a dostupným zdravotnictvím zcela nedostatečné. Pouze jedna třetina nemocných je adekvátně léčena a pravidelně kontrolována. U další třetiny je sice léčba zahájena, ale bez pravidelné kontroly a úpravy medikace. Poslední třetina nemá léčbu vůbec zavedenu a hypertenze je často zachycena až ve stadiu závažných orgánových komplikací (Ritz et al., 2009). Není proto divu, že nemocných s komplikacemi hypertenze, především kardiálními a ledvinovými, dramaticky přibývá. Zvláštní jednotku představuje tzv. rezistentní hypertenze. Při ní přes veškerou medikamentózní léčbu zůstává systémový krevní tlak trvale zvýšený a onemocnění dospěje nevratně do stadia závažného orgánového poškození. Z tohoto aspektu je v současné době věnována stále větší pozornost sympatickému nervovému systému, jehož zvýšená aktivita se na rozvoji a fixaci hypertenze velmi významně podílí.

Funkce sympatického nervového systému a jeho zvýšená aktivita

Sympatická nervová vlákna přicházející do ledvin (eferentní dráha) jsou zakončena v cévní stěně, v juxtaglomerulárním aparátu a v renálních tubulech. Stimulace těchto nervových vláken zvyšuje též uvolňování reninu, zvyšuje reabsorpci Na v tubulech a snižuje průtok krve ledvinou (Kirchheim et al., 1989). Tyto složky nervové regulace renálních funkcí jsou významně stimulovány za situací spojených s hyperaktivitou sympatiku a vedou ke zvýšení krevního tlaku, významněji u hypertoniků. Následné snížení průtoku krve ledvinou a snížení glomerulární filtrace jsou pak spojeny s poškozením renální funkce, u kardiorenálního syndromu spolu s rozvojem srdečního selhání. Často užívaná farmakoterapie (centrální sympatolytika, beta-blokátory, inhibitory ACE, blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II [ARB] a diuretika) mohou zvýšenou sympatickou aktivitu významně snížit. Léčba má však svoje limity dané individuálním účinkem, compliance a nežádoucími účinky léčiv.

Velmi významnou roli v sympatickém nervovém systému hrají senzorká aferentní vlákna (aferentní dráha), která odvádějí podněty vycházející z poškozené ledvinové tkáně, např. při ischemii, hypoxii, toxickém poškození, zánětu apod., centrálně. Tím zprostředkovávají přímé ovlivnění sympatiku nejenom v ledvinách, ale i v dalších orgánech, především v srdci a periferních cévách. Proto renální denervace spojená se snížením celkové sympatické nervové aktivity může příznivě ovlivnit nejenom hypertenzi, ale i hypertrofii levé komory srdeční, progresi renální insuficience, retenci tekutin při srdečním selhání, kardiorenální syndrom a syndrom náhlé srdeční smrti (DiBona et al., 2003).

Role sympatického nervového systému při kardiovaskulárních a renálních onemocněních

Zvýšená aktivita sympatického nervového systému zasahuje rozhodujícím způsobem do patofyziologického komplexu rozvoje a fixace hypertenze, stavů převodnění (především ve spojení s kardiálním selháním) a progresi ledvinových onemocnění (DiBona, 2004). Dlučnická radioizotopovou metodou byla prokázána zvýšená koncentrace katecholaminů, především noradrenalinu v oblasti renálních tepen u esenciální hypertenze a tzv. juvenilní hypertenze (vyloučena sekundární hypertenze) (Schlaich et al., 2004). U pacientů je zjišťován zrychlený srdeční puls, zvýšený srdeční výdej a renovaskulární rezistence (Esler et al., 1989). Byla potvrzena negativní prediktivní korelace mezi zvýšenou aktivitou sympatického nervového systému a srdečním selháním (vyžadujícím až transplantaci srdce) (Peterson et al., 2005).

Také chronické onemocnění ledvin včetně renálního selhání je spojeno s hyperaktivitou sympatiku (Ligtenberg et al., 1999). Progrese renálního onemocnění může být zpomalena centrálními sympatolytiky (např. moxonidilem či rilmenidinem), která působí jak prostřednictvím receptorů v ledvinách, tak centrálně v oblasti regulace sympatického nervového systému. Látky z této skupiny tak ovlivňují receptory a aferentní senzorkou dráhu sympatických nervových vláken vedoucí z ledvinové tkáně a současně snižují i účinek centrální (Vonend et al., 2003).

Katetrizační radiofrekvenční sympatická renální denervace

Sympatický nervový systém se velmi významně podílí na komplexu patofyziologie hypertenze, stavů převodnění a retence tekutin spojených se srdečním selháním a progresí renální insuficience. Chirurgické metody sympatektomie byly spojeny s vysokou perioperační morbiditou i mortalitou a měly četné komplikace v oblasti poruch motility střev, močového měchýře a erektilní dysfunkce spolu s častou posturální hypotenzí (Morrissey et al., 1953). Přes četné komplikace zastávalo ovlivnění sympatického nervového systému velmi významné místo v léčbě hypertenze. Chirurgická intervence přinášela v původní technice paraspinalní ganglionektomie závažné a vícečetné orgánové komplikace. Avšak ani farmakoterapie nebyla vždy účinná a také přinášela četné vedlejší komplikace, především z ovlivnění CNS.

Anatomicky se nacházejí sympatické nervové pleteně, a to jak aferentní, tak eferentní, v adventicii renálních tepen, což nepochybně přispívá k obtížnosti přímé intervence.

Novou perspektivní technikou zjednodušující přístup k sympatickému nervovému pletení je využití perkutánní katetrizační techniky s ablací renální sympatické pleteně radiofrekvenčními pulsy. Technika selektivního zavedení speciálního katétru cestou a. femoralis do a. renalis (aa. renales) umožňuje bezpečné zacílení do oblasti stěny renální tepny a přesně monitorovanou aplikaci 6–8 radiofrekvenčních pulsů při postupném rotačním posunu katétru renální tepnou laterálně. Radiofrekvenční pulsy dodává radiofrekvenční generátor spojený in-line technikou se speciálním ablačním katétre. Na monitoru je sledován nejenom postup katétru tepnou, ale současně i teplota

na jeho konci, aby se předešlo tepelnému poškození stěny, a také impedance, aby výboje byly stejnoměrné. Vlastní proces ablace v jedné tepně trvá v závislosti na anatomických poměrech pouze kolem dvou minut. Přesnost zacílení vyžaduje pečlivé navedení katétru do každé z obou renálních tepen a monitoraci celkového stavu, především krevního tlaku a pulsu. Proto i při jednoduché anatomii jedné tepny na každé straně je z hlediska časového nutno u výkonu počítat asi se 60 minutami. Výkon je technicky spojen s podáním kontrastní látky, které umožňuje přesnou lokalizaci hrotu katétru, a též s podáním antikoagulace. Při radiofrekvenčním poškození sympatické nervové pleteně se v důsledku poškození aferentní nervové dráhy objevují nevelké bolesti v oblasti bederní, které spontánně odezní a lze je event. ovlivnit podáním malého množství analgetika. Na rozdíl od dilatace stenóz renálních tepen, kdy většinou bezprostředně dochází k závažnému poklesu TK, radiofrekvenční sympatektomie není bezprostředně spojena s významnou oběhovou odezvou a pokles tlaku je pozvolný s maximem v rozmezí 1–3 měsíců po výkonu. Je však nadále setrvalý a na základě výsledků současných studií i dlouhodobý. Pravděpodobnost poškození stěny renální tepny je při respektování anatomických poměrů a všech předepsaných postupů minimální a z tohoto aspektu se jeví metoda jako velmi bezpečná. Zatím byla indikována u těžko korigovatelné hypertenze, kdy podání pěti a více antihypertenziv neupravilo závažnou hypertenzi a nemocný byl ohrožen rozvojem orgánového poškození spolu s kardiální a renální insuficiencí. Z důvodu nedostatku dlouhodobějších výsledků a také s ohledem na nutnost podání kontrastní látky byli indikováni zatím nemocní s normální renální funkcí. Podobně jako u jiných katetrizačních výkonů představuje podání kontrastní látky při snížené renální funkci zvýšené riziko vzniku kontrastové nefropatie. Lze však očekávat, že i zde se indikační pole rozšíří a nemocní se závažnou medikamentózně nekorigovatelnou hypertenzí a současně se sníženou renální funkcí by mohli být indikováni k ablační sympatektomii tak, aby mohli z výkonu dlouhodobě profitovat. Výkon také není indikován u nemocných se stenózou renální tepny, protože u té je v popředí přímé ovlivnění hypoxické hypoperfundované ledviny a enormní aktivace systému renin-angiotensin. Při ablační sympatektomii je primárním sledovaným ukazatelem snížení produkce katecholaminů, především noradrenalinu. Současně je však jakékoliv spojení s RAA. Po oboustranné radiofrekvenční ablační sympatektomii klesá přímé vyplavení noradrenalinu z oblasti renální až o 47 % (Krum et al., 2009).

První multicentrická klinická studie s užitím katetrizační radiofrekvenční sympatektomie

V této studii provedené u 45 nemocných s medikamentózně nekorigovatelnou hypertenzí a publikované v *Lancetu* bylo zachyceno snížení TK v intervalu jednoho až tří měsíců po výkonu v rozmezí 14–27 (sTK) a 10–11 (dTK) mm Hg a toto snížení přetrvávalo po celou dobu sledování více než 12 měsíců. Medián výkonu u relativně zkušených týmů byl kolem 40 minut. Autoři v uvedené publikaci nezachytili závažnější komplikace, jako je tepenné aneurysma, stenóza či disekce renální tepny, nicméně u všech pacientů byla po výkonu provedena kontrolní angiografie a pak MR angiografie.

Perkutánní radiofrekvenční denervace s užitím katétru byla uskutečněna od června 2007 do listopadu 2008 s následným jednoletým sledováním. Průměrný věk nemocných byl 58 roků (37–76 roků), v souboru bylo 44 % žen. Z doprovodných onemocnění byl zachycen dvakrát diabetes mellitus léčený dietou a perorálními antidiabetiky. V antihypertenzní medikaci byly zastoupeny především inhibitory ACE a ARB (96 % nemocných), dále beta-blokátory (76 %), bloká-

tory kalciového kanálu (69 %) a přímá vazodilatancia (18 %). Navíc 96 % nemocných užívalo diuretika. Z celkem 50 zařazených muselo být pět nemocných vyloučeno z technických důvodů (měli vícečetné tepny, které mají menší průsvit a při užití standardního katétru hrozilo závažné poškození cévní stěny). Tito nemocní pak představovali malý kontrolní soubor při přetrvávající farmakoterapii. Primárním sledovaným ukazatelem studie bylo významné snížení krevního tlaku. Časový interval sledování zachycoval hodnoty před zahájením studie a dále 1, 3, 6, 9 a 12 měsíců po léčebném zásahu. Bezpečnostní kritéria zahrnovala kontrolu cévní stěny renální tepny renální arteriografií před vyšetřením, bezprostředně po něm a dále v intervalu 14–30 dní. Současně bylo provedeno vyšetření MR angiografie šest měsíců po zákroku. Vstupní hodnoty TK činily v průměru 177/101 mm Hg a nemocní užívali v průměru 4–7 antihypertenziv. Průměrná hodnota renální funkce měřená jako korigovaná eGF pomocí vzorce MDRD činila 1,3 ml/s. Statisticky signifikantní pokles systolického i diastolického TK byl zaznamenán již bezprostředně po zákroku s maximem v 1.–3. měsíci. Měřené hodnoty katecholaminů klesly až o 47 %. Jedenkrát zjištěná disekce stěny renální arterie před vlastním vyšetřením byla indikací ke zrušení indikace katéetrové radiofrekvenční denervace.

Kontrolní vyšetření prokázala nesignifikantní změny v renální funkci (zvýšení u 24 %, pokles u 4 % nemocných). Předpokládané změny hypertrofie levé komory a sympatikem zprostředkované inzulinové rezistence vykazované v experimentálních studiích nebyly prokázány. Nebyly zachyceny ani změny fyzické aktivity či pocitového vnímání snížení krevního tlaku. U 33 % nemocných nebyl ani po léčbě zachycen pokles systolického TK v noci. Při výrazně zlepšené kompenzaci TK byla výrazně snížena i medikace (počet léků či jejich dávka se snížily u všech nemocných).

Využití nové metodiky v klinické praxi

Katetrizační radiofrekvenční sympatická renální ablace představuje technicky novou, relativně bezpečnou metodu vycházející z dobře známých mechanismů účinky hyperaktivity sympatického nervového systému na hypertenzi, remodelaci myokardu a progresi renální insuficience. Současné indikace zahrnují nemocné s farmakologicky nekorigovatelnou hypertenzí (zatím kombinace více než pěti antihypertenziv), normální renální funkci a jednoduchou anatomii renálních tepen (vícečetné tepny musejí být individuálně posouzeny). Není indikována pro nemocné se stenózou renálních tepen ani při pokročilejší renální či kardiální insuficienci. Její účinek je dlouhodobý, nástup účinku postupný. Klinicky lze očekávat dlouhodobé významné snížení antihypertenzní medikace. Předpokládá se, že regenerace sympatické nervové bude minimální. Nebyla prokázána v aferentních vláknech a v eferentních pouze v omezené míře.

Katetrizační sympatektomie neovlivňuje nepříznivě další orgánové systémy řízené sympatickými nervy (střeva, močový měchýř a erektilní dysfunkce) ani nevyvolává posturální hypotenzi. Lokální účinek spojený s poklesem vyplavení katecholaminů (noradrenalinu) působí na centrální řízení sympatického nervového systému. Sympatektomie ovlivňuje příznivě remodelaci myokardu a ostatní cévní změny spojené se závažnou hypertenzí a hyperaktivitou sympatiku. Lze očekávat významné snížení hyperaktivity sympatiku u nemocných s metabolickým syndromem, a tím pozitivní vliv na rozvoj diabetické nefropatie jak v experimentu, tak v klinické studii (Luippold et al., 2004; Strojek et al., 2001). Podobný účinek lze předpokládat i u hypertenze spojené s obezitou, kde se vedle hyperaktivity sympatiku uplatňuje i zvýšená reabsorpce Na.

Jak dokládají mikroneurografické studie ve svalu (např. Hausberg et al., 2002), sympatická nervová aktivita je významně zvýšena u ne-

mocných s chronických onemocněním ledvin. Je nepochybné, že se zde uplatňuje periferní sympatická aktivita aferentní i eferentní spolu s následnou centrální sympatickou aktivitou. Lze očekávat, že s rozvojem katetrizační radiofrekvenční sympatektomie budou získány další poznatky, které by mohly u indikovaných nemocných přispět ke zpomalení progresu renálního onemocnění.

Literatura

DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:197–200.

DiBona GF. Neural control of the kidney: past, present, and future. *Hypertension* 2003;41:621–624.

DiBona GF. The sympathetic nervous system and hypertension: recent developments. *Hypertension* 2004;43:147–150.

Esler M, Jennings G, Lambert G. Norepinephrine release and the pathophysiology of primary human hypertension. *Am J Hypertens* 1989;2:1405–1465.

Hausberg M, Kosch KH, Harmelink P, et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:1974–1979.

Kirchheim H, Ehmke H, Persson P. Sympathetic modulation of renal hemodynamics, renin release and sodium excretion. *Klin Wochenschr* 1989;67:858–864.

Koomans HA, Blankenstijn PJ, Joles JA. Sympathetic hyperactivity in chronic renal failure: a wake-up call. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:524–537.

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.

Ligtenberg G, Blankenstijn PJ, Oey PL, et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1999;340:1321–1328.

Luippold G, Beilharz M, Muhlbauer B. Chronic renal denervation prevents glomerular hyperfiltration in diabetic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:342–347.

Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in treatment of hypertension: a review of 122 cases. *Lancet* 1953;1:403–408.

Petersson M, Friberg P, Eisenhofer G, et al. Long-term outcome in relation to renal sympathetic activity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:906–913.

Ritz E, Bakris G. World Kidney Day: hypertension and chronic kidney disease. *Lancet* 2009;373:1157–1158.

Ritz E, Rump LC. Control of sympathetic activity-new insights, new therapeutic targets. *Nephrol Dial Transpl* 2010;25:1048–1050.

Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004;43:169–175.

Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal denervation as a treatment approach for hypertension: novel implication for an old concept. *Hypertension* 2009;54:1195–1201.

Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, et al. Sympathetic activation in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:933–939.

Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic nerve ablation for the treatment of uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:932–934.

Strojek K, Grzeszczak W, Gorska J, et al. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympathectopic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? *J Am Soc Nephrol* 2001;12:602–605.

Vonend O, Marsalek P, Russ H, et al. Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure. *J Hypertens* 2003;21:1709–1717.