

Renální denervace jako možnost léčby rezistentní hypertenze

Symlicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symlicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet 2010;376:1903–1909.

Úspěšnost léčby arteriální hypertenze (AH) zůstává nadále neuspokojivá, přestože jsou k dispozici četná nová a účinná antihypertenziva. Přibližně u poloviny nemocných s AH se naměřené hodnoty arteriálního krevního tlaku (TK) opakovaně pohybují nad rámec doporučených hodnot (Lloyd-Jones, 2010). K vývoji a udržování AH přispívá renální sympatická inervace a u pacientů s esenciální hypertenzí je aktivován přenos sympatického nervového vzruchu na ledviny. Eferentní přenos sympatickou inervací stimuluje uvolnění reninu, zvyšuje tubulární reabsorpci sodíku a snižuje průtok krve ledvinami. Aferentní signály z ledviny modulují centrální sympatickou inervaci, a tím přímo přispívají k neurogenní hypertenzi.

Před érou nové antihypertenzní medikamentózní léčby se s úspěchem používala neselektivní chirurgická sympatektomie (Hoobler, 1951). Recentně byla vyvinuta endovaskulární katetizační technika umožňující selektivní denervaci lidské ledviny

mechanismem radiofrekvenční ablace postihující renální nervstvo lokalizované v adventicii renálních tepen. První studie zaměřená na použití této metody v klinických podmínkách prokázala úspěšnou denervaci s redukcí sympatické aktivity a redukcí uvolňovaného reninu, souběžně s poklesem přenosu vzruchů z centrální sympatické inervace (Schlaich, 2009). Komentovaná mezinárodní multicentrická, randomizovaná studie *The Symplicity HTN-2 Trial* byla uskutečněna s cílem prokázat, že renální denervace provedená katetrizační metodou může vést k bezpečnému poklesu TK u pacientů s AH refrakterní na medikamentózní léčbu. K zařazení do studie byly indikovány osoby ve věku 18–85 let se systolickým TK ≥ 160 mm Hg, který se nepodařilo snížit medikamentózní léčbou za použití tří nebo více antihypertenziv při dobré compliance pacientů. Hlavními kritérii pro vyřazení byly: odhadnutá glomerulární filtrace < 45 ml/min/1,73 m², diabetes mellitus 1. typu, závažná chlopenní vada, infarkt myokardu anebo cerebrovaskulární příhoda. Před randomizací byly u pacientů pomocí zobrazovacích metod ověřeny anatomické poměry na ledvině tepně a posouzeny možnosti intervenčního zákroku. Před randomizací byly zaznamenány bazální sérové koncentrace kreatininu, cystatinu C, hodnoty poměru albuminu vztaženého na kreatinin v moči (ACR), hodnoty 24hodinového monitoringu TK. Pacienti byli randomizováni do skupiny intervenční a kontrolní. Pacienti v intervenční skupině prodělali katetrizaci femorální tepny, katétr (tzv. symplicity catheter) byl posunut do renální tepny a napojen na radiofrekvenční generátor. V celé délce renální tepny bylo aplikováno 4–6 radiofrekvenčních zákroků o nízkém napětí. Po dobu zákroku nemocní dostávali heparin, anxiolytika a opiátová analgetika. S výjimkou symptomatických případů nebyla v průběhu studie antihypertenzní léčba měněna v žádné ze skupin. Pacienti byli vyšetřeni jeden, tři a šest měsíců po vstupu do studie a byly vyhodnoceny nežádoucí příhody a vývoj všech parametrů měřených v bazálním období. U intervenční skupiny byla anatomie ledvin ověřena zobrazovacími metodami. Krevní tlak byl měřen při návštěvě ordinace, v domácím prostředí nebo v rámci záznamů 24hodinového monitoringu TK. Primárním cílem pro posouzení účinnosti metody byl průkaz rozdílu mezi hodnotami systolického TK měřeného za bazálních podmínek a po šesti měsících v ordinaci, sekundárními cíli byly akutní a dlouhodobá bezpečnost zákroku, složený kardiovaskulární ukazatel a podrobnější vyhodnocení změn TK zaznamenaných různými metodami měření.

Od června 2009 do ledna 2010 bylo do studie zařazeno 106 (56 %) ze 190 pacientů, kteří podstoupili screeningové vyšetření. V další fázi bylo vyřazeno šest nemocných. Skupiny pacientů randomizovaných do dvou skupin (intervenční $n = 49$, kontrolní $n = 51$) se nelišily v základních demografických a biochemických parametrech, ani v závažnosti arteriální hypertenze. Krevní tlak měřený v ordinaci po šesti měsících (primární sledovaný ukazatel) byl ve skupině po denervaci snížen o 32/12 mm Hg (SD 23/11, při bazálních hodnotách 178/96 mm Hg; $p < 0,0001$), zatímco ve skupině kontrolní ke změně nedošlo – TK klesl pouze o 1/0 mm Hg (SD 23/11, při bazálních hodnotách 178/97 mm Hg; $p = 0,8$). Rozdíl mezi oběma skupinami (denervovaná vs. kontrolní) po šesti měsících léčby byl 33/11 mm Hg ($p < 0,0001$) v hodnotách systolického, resp. diastolického TK. Obdobný trend změn byl zaznamenán i u hodnot TK měřených v domácích podmínkách a 24hodinovým monitoringem. Po šesti měsících od zahájení bylo možno prokázat při detailnější analýze tlakových změn rozdíly ve prospěch intervenční skupiny u 41 ze 49 (84 %) pacientů po denervaci oproti 18 z 51 (35 %) pacientů ve skupině kontrolní (definováno jako pokles

systolického TK o ≥ 10 mm Hg; $p < 0,0001$). Nebyly pozorovány žádné závažné komplikace vázané na invazivní výkon či na užití přístroje (výjimečně: vývoj pseudoaneurysmatu renální tepny, pokles krevního tlaku řešený snížením medikace, močová infekce, parestezie, lumbalgie). U 13 % pacientů došlo k vývoji intraprocedurální bradykardie vyžadující podání atropinu. Renální funkce se v žádné z obou skupin významně nezměnily. Složený sledovaný ukazatel kardiovaskulárních příhod na konci sledovaného období se vyskytl vzácně a rovnoměrně v obou skupinách. Studie potvrdila předchozí pozorování, že katetrizační sympatickou denervací lze dosáhnout významného poklesu TK u pacientů s esenciální hypertenzí nedostatečně kontrolovanou medikamentózní léčbou. Tento výkon není provázen závažnějšími krátkodobými ani dlouhodobými komplikacemi a nemá dopad na renální funkce. Při denervaci se uplatňuje nepochybně radiofrekvenční efekt ablace postihující jak aferentní, tak eferentní renální sympatické vzruchy. Metoda představuje alternativní přístup k tradiční medikamentózní léčbě závažné arteriální hypertenze.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Příčiny selhávání standardní léčebné antihypertenzní strategie jsou nepochybně multifaktoriální a lze je spatřovat nejen v tom, že patofyziologie AH je refrakterní vůči dostupným farmakologickým intervencím, avšak také v nízké aktivitě lékařů či v antipatii pacientů vůči celoživotnímu užívání mnoha léků nutných k léčbě obvykle asymptomatického onemocnění. Za jeden z významných mechanismů udržujících AH se považuje zvýšená aktivace sympatické inervace. Symplicity HTN-2 si zaslouhuje pozornost proto, že je první randomizovanou a kontrolovanou studií zaměřenou na renální sympatickou denervaci u AH refrakterní na léčbu za použití nové katetrizační metody. Renální sympatická denervace vedla u celé skupiny po šesti měsících ke znatelnému poklesu TK měřenému v ordinaci v průměru o 32/12 mm Hg, stejně tak jako u TK měřeného v domácích podmínkách (o 20/12 mm Hg) a u TK měřeného 24hodinovým monitoringem (o 11/7 mm Hg). U kontrolní skupiny zůstal TK ve stejném období prakticky beze změny. Pozitivním nálezem je jistě skutečnost, že k poklesu systolického TK v intervenční skupině nedošlo pouze u pěti pacientů (10 %), méně příznivým zjištěním je skutečnost, že požadovaného poklesu systolického TK (< 140 mm Hg) nebylo po denervaci dosaženo u celých 39 % pacientů. Ukazuje se, že ani sympatická denervace nepředstavuje léčebnou alternativu dostatečně účinnou a vhodnou pro všechny pacienty se závažnou AH. Na podkladě dostupných údajů ve studii Symplicity HTN-2 nebylo možno stanovit faktory predikce pro odhad účinku denervace na pokles TK mezi pacienty zařazenými do studie. Je nepochybné, že spektrum pacientů vstupujících do studie bylo velmi široké, a to jak z hlediska věku, délky trvání AH či závažnosti orgánového poškození. Za určitý nedostatek studie lze považovat to, že nebyly cíleně a podrobně odlišeny případy esenciální AH od sekundární AH, které se mohou v některých patogenetických ohledech lišit, a nelze vyloučit ani odlišnost dopadů sympatektomie na úpravu TK. Uspořádání studie však neumožnilo odpovědět na otázku, zda po renální denervaci provedené tímto způsobem dochází k obnově aferentní či eferentní sympatické inervace a zda je účinek sympatektomie dlouhodobý a trvalý. Některá klinická pozorování svědčí ve prospěch dlouhodobého účinku denervace, přesvědčivý průkaz však může přinést pouze dlouhodobě koncipovaná studie. Jistě lze také spekulovat o tom, zda je zvolená metoda denervace optimální, či zda by renální sympatická denervace nebylo možno docílit

vhodnějšími alternativními přístupy, například ultrazvukem, mikrovlnami, laserem, kryoterapií či pomocí robotické chirurgie (Doumas, 2010). Celkově však studie Symplicity HTN-2 splnila cíl, který si autoři předsevzali – potvrdila, že renální sympatickou denervací katetrizační cestou lze u mnoha pacientů s refrakterní AH docílit významného snížení TK, aniž by byl zákrok provázen závažnějším zdravotním rizikem.

Literatura

- Doumas M, Douma S. Renal sympathetic denervation: the jury is still out. *Lancet* 2010;376:1878–1880.
- Hoobler SW, Manning JT, Paine WG, et al. The effects of splanchnicectomy on the blood pressure in hypertension; a controlled study. *Circulation* 1951;4:173–183.
- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46–215.
- Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:932–934.