

Renální denervace u resistantní hypertenze: revoluce v léčbě nebo slepá cesta?

Renal denervation in resistant hypertension: revolution in therapy or blind alley?

Widimský P¹, Toušek P¹, Osmančík P¹, Čurila K¹, Rosa J², Widimský J² jr.

¹Kardiocentrum 3. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, Česká republika

Widimsky P, Tousek P, Osmancik P, Curila K, Rosa J, Widimsky J jr. **Renal denervation in resistant hypertension: revolution in therapy or blind alley?** Cardiology Lett. 2013;22(1):28–31

Abstract. The article takes an overview of the collected facts regarding prospective methods for the treatment of resistant hypertension: catheter-based renal denervation.

Further the PRAGUE 15 design study is presented and the current position of renal denervation in cardiology is discussed. Ref. 12, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: renal denervation – ablation – resistant hypertension – arteria renalis

Widimský P, Toušek P, Osmančík P, Čurila K, Rosa J, Widimský J jr. **Renální denervace u resistantní hypertenze: revoluce v léčbě nebo slepá cesta?** Cardiology Lett. 2013;22(1):28–31

Abstrakt. Článek přehledně shrnuje známá fakta o nové perspektivní metodě pro léčbu těžké resistantní hypertenze – katetrizační renální denervaci.

Dále je prezentován design studie PRAGUE 15 a diskutováno současné místo renální denervace v kardiologii. Lit. 12, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Klíčová slova: renální denervace – ablace – resistantní hypertenze – arteria renalis

Arteriální hypertenze patří se svojí prevalencí 30 až 40 % v dospělé populaci mezi nejčastější kardiovaskulární onemocnění (1). Není třeba zdůrazňovat význam dostatečné kompenzace krevního tlaku. I když se celková situace v posledních letech zlepšuje a máme k dispozici až 8 tříd antihypertenziv, pořád v České republice dosahuje uspokojivé kompenzace hypertenze pouze asi 25 % pacientů (1). Tato čísla mohou být způsobena chybami na straně zdravotnického personálu, za nemalé procento však jistě může non-compliance pacientů k léčbě. Ukazuje se, že až 47 % pacientů v preselektované populaci neužívá některé anebo žádné z doporučených antihypertenziv (2). V 5 až 10 % všech hypertoniků je za arteriální hypertenzi zodpovědná sekundární etiologie (například primární

hyperaldosteronismus jako nejčastější příčina), kdy při její správné identifikaci může vést specifická léčba ke zlepšení kontroly až normalizaci krevního tlaku. Pokud je vyloučena sekundární etiologie hypertenze a i přes intenzivní léčbu (minimálně trojkombinace antihypertenziv včetně diuretika) trvá nedostatečná kontrola krevního tlaku ($\geq 140/90$ mmHg), mluvíme o rezistentní arteriální hypertenzi. Její prevalence může být na základě našich zkušeností v preselektované populaci 12 % (3), v literatuře osciluje výskyt mezi 2 až 50 % (4 – 6). V současnosti, kdy máme možnost identifikovat non-compliance pacienty pomocí kvantitativního stanovení sérových hladin antihypertenziv bude celkový výskyt tzv. true-resistant hypertenze spíše nižší.

Z ¹Kardiocentra 3. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a ²III. Interní kliniky 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, Česká republika
Do redakce přišlo dne 4. júna 2012; přijaté dne 5. júna 2012

Adresa pro korespondencii: Prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., Šrobárova 50, 100 00 Praha 10, Česká republika, e-mail: petr.widimsky@fnkv.cz

V minulosti, kdy nebyla k dispozici farmakologická léčba hypertenze, se zkoušela řada nefarmakologických intervencí. Kromě venepunkce to bylo například i ozařování nadledvin. Myšlenka přerušení či poškození sympatických nervových pletení v oblasti ledvin s cílem snížení dlouhodobě zvýšeného krevního tlaku vedla k chirurgické sympatektomii a v 50tých letech minulého století byla vůbec první metodou, která vedla k snížení tlaku u pacientů s maligní hypertenzí. Byla však spojena s rizikem úmrtí, řadou chirurgických komplikací a nežádoucích účinků (posturální hypotenze, poruchy střevní motility, erektilní dysfunkce) (7).

V současné době se s rozvojem endovazálních katetrizačních technik s radiofrekvenční ablací dočkala myšlenka přerušení sympatiku ledvin renesance a poprvé byla katetrizační renální denervace (RDN) představena dr. Schlaichem a jeho kolektivem v Melbourne r. 2009 (8). Metoda se nyní velmi rychle šíří převážně v Německu, kde je již některým nemocnicím za přísně definovaných podmínek hrazena zdravotními pojišťovnami.

Studie Symplicity HTN-1 a Symplicity HTN-2 ukázaly, že touto metodou je možné snížit krevní tlak skupině pacientů s nejtěžšími formami rezistentní hypertenze (krevní tlak 180/100 mmHg při pětikombinaci antihypertenziv) a že toto snížení přetrvává minimálně po dobu dvou let (9, 10). K poklesu krevního tlaku nedochází okamžitě, klesá pozvolně, první snížení je možné pozorovat 3 až 6 měsíců po zákroku. Studie jsou však příliš malé a mají několik metodických nedostatků, takže nemohou být považovány za konečný důkaz o tom, že tato nová metoda skutečně funguje. První z těchto studií byla malá a neměla kontrolní skupinu. Přesnější interpretaci efektu renální denervace na výši krevního tlaku znesnadňují změny farmakologické antihypertenze léčby ve smyslu posílení i redukce (11). V loňském roce byla investigátory studie Symplicity HTN-1 publikovaná práce, ve které si autoři dali za cíl zhodnotit dvouleté sledování po RDN. Práce popisuje osud 153 zařazených pacientů. Po 2 letech sice došlo k redukci krevního tlaku o 32/14 mmHg, ale výsledky po 2 letech jsou k dispozici pouze u 18 (12 %) pacientů. Tento „drop-out“ je jistě „podezřelý“ a je otázka, jestli za to může pouze nespolečnost částí pacientů a fakt, že v době sepisování výsledků ještě neuběhly u částí pacientů 2 roky od výkonu.

Druhá studie byla již otevřená kontrolovaná, s randomizací k denervaci nebo do kontrolní skupiny. Hodnotila efekt RDN po 6 měsících. Soubor pacientů rovněž nebyl velký (denervováno celkem 52 pacientů), k vyšetření po 6 měsících se tentokrát nedostavilo 6 pacientů. Zjištěný rozdíl krevního tlaku mezi skupinami byl 33/11 mmHg. U 16 % pacientů nedosáhl efekt denervace ani poklesu o 10 mmHg systolického krevního tlaku, naopak pokles systolického krevního tlaku nejméně o 10 mmHg byl i u 35 % pacientů kontrolní skupiny. K normalizaci krevního tlaku došlo u 39 % pacientů po denervaci. Zmiňovaných 52 denervací provedlo 24 center. Na centrum tak v průměru připadají 2,2 denervace, což není

mnoho. V žádné z publikací není podrobně rozebraná diuretická léčba zařazených pacientů a i v této studii docházelo ke změnám medikace. Compliance pacientů nebyla nejspíše ověřována vůbec. Nebyl spolehlivě vyloučen fenomén bílého pláště, 24h monitorování krevního tlaku bylo provedeno pouze u 20 pacientů (38 %) ve skupině s denervací a 25 pacientů (46 %) v kontrolní skupině. U všech pacientů byla opomenuta i problematika sekundární etiologie hypertenze (zejména primární hyperaldosteronismus, jako nejčastější příčina, která vede k těžké, rezistentní hypertenzi a kde by měla být terapeutickým cílem adrenalektomie a nebo léčba blokátory mineralokortikoidních receptorů). Ne zcela zodpovězena zůstává možná změna v renálních tepnách vznikající s odstupem po výkonu. Z 52 pacientů mělo 6 měsíců po intervenci alespoň nějaké vyšetření renálních tepen 43 pacientů (83 %), z toho 37 bylo ultrazvukových vyšetření. Magnetická rezonance renálních tepen a nebo CT angiografie byla provedena pětikrát. Další otázkou je, jestli pokles krevního tlaku v důsledku RDN povede i k redukci morbidity a mortality. Z minulosti je známá řada antihypertenziv, která sice krevní tlak pěkně snižovala, ale nevedla ke snížení morbidity a mortality.

Skutečně objektivní a validní informaci by mohla přinést nyní v USA probíhající větší multicentrická randomizovaná zaslepená studie Symplicity HTN-3, která zařadí několikanásobně vyšší počet nemocných než obě uvedené studie dohromady. Tato probíhající studie má i podstatně lepší design než obě předchozí včetně toho, že pacient neví, zda mu RDN byla provedena či nikoli: všichni nemocní totiž podstoupí renální angiografii s analgosedací (potažmo s retrográdní amnesií na výkon). Informaci o povaze výkonu nezná ani lékař, který pacienta po výkonu dále sleduje.

Kardiocentrum 3. LFUK a FNKV ve spolupráci s Centrem pro hypertenzi 1. LFUK a VFN zahájilo program renálních denervací v říjnu 2011. Do programu bylo zatím zařazeno 16 nemocných. Z těchto prvních zkušeností samozřejmě nelze činit žádné závěry o účinnosti metody, metoda se však jeví jako velmi bezpečná. V zahraničí jsou popsány zcela ojedinělé a nezávažné komplikace, sami jsme dosud nepozorovali žádnou komplikaci tohoto invazivního výkonu. Protože se během RDN katetry nezavádějí výše než do úrovně bránice, nehrozí dvě nejobávanější (byť velmi vzácné) komplikace srdečních katetrizací – mozková cévní příhoda a akutní infarkt myokardu. Protože metodu zatím nepovažujeme za rutinní klinickou metodu pro léčbu hypertenze (čekáme na výsledky studie Symplicity HTN-3), provádíme ji zásadně v rámci schváleného výzkumného projektu – randomizované klinické studie „PRAGUE-15“ u pacientů s rezistentní hypertenzí.

Jaký je tedy postup při výběru pacientů na tento výkon a při jeho vlastním provedení na našich pracovištích (k projektu „PRAGUE-15“ se připojila i další dvě pracoviště – Kardiocentrum Olomouc a Kardiocentrum Třinec, obě tato pracoviště s metodou RDN začala v roce 2011 o několik týdnů před námi):

Všichni pacienti zařazení do studie PRAGUE-15 mají vyloučenou sekundární etiologii hypertenze. Za hospitalizace je při medikaci neovlivňující osu renin-angiotensin-aldosteron, tedy při terapii verapamilem a doxazosinem, vylučován primární hyperaldosteronismus, nadprodukce katecholaminů a hyperkortalismus. Všichni pacienti musí mít před vstupem do studie zobrazovací metodu renálních tepen s cílem vyloučení případné stenózy a posouzení vhodné anatomie k RDN. Ze studie jsou vyloučeni i pacienti s jinými příčinami, které se mohou podílet na rozvoji obtížně kontrolovatelné hypertenze – nefrogenní hypertenze, syndrom spánkové apnoe, léky indukovaná hypertenze a podobně. Tíže a rezistence hypertenze je před vstupem do studie ověřena pomocí 24hodinového monitorování krevního tlaku při minimálně 3 kombinaci antihypertenziv včetně diuretika, kdy průměrné hodnoty systolického krevního tlaku musí být 130 mmHg a vyšší. Samozřejmostí je posuzování compliance pacientů pomocí stanovování sérových hladin antihypertenziv. Do studie vstupují tedy pouze pacienti se skutečně těžkou, rezistentní hypertenzí, kteří jsou k léčbě complaentní a u kterých nebyla nalezena sekundární etiologie hypertenze.

Po kontrole vstupních a vylučovacích kritérií dle výzkumného protokolu studie PRAGUE-15 schváleného etickými komisemi participujících pracovišť následuje pohovor s pacientem o metodě RDN a o studii PRAGUE-15. Po podpisu informovaného souhlasu následuje randomizace do jedné ze dvou větví – RDN s farmakoterapií versus samotná farmakoterapie. V první větvi jsou pacienti následně hospitalizováni k provedení RDN. Samotný výkon probíhá po renální angiografii v celkové analgosedaci, oboustranná radiofrekvenční denervace je provedena pomocí katetrů Simplicity (Medtronic Inc, USA). V případě nekomplikovaného průběhu (zatím ve všech případech) jsou pacienti den po výkonu propuštěni domů. Pacienti jsou následně periodicky kontrolováni včetně 24hodinové monitorování krevního tlaku. Celková předpokládaná délka sledování jsou 3 roky. Pacienti, kteří jsou randomizováni do konzervativní větve jsou sledováni podle stejného protokolu (kromě hospitalizace s účelem RDN v úvodu) s cílem maximalizovat léčbu během prvního roku. Pokud během tohoto období nedojde k normalizaci krevního tlaku, podstoupí renální denervaci.

Na kongresu American College of Cardiology 24. – 27. 3. 2012 v Chicagu zaznělo několik nových informací z dlouhodobého sledování pacientů ze studií Symplicity HTN-1 a HTN-2. Jednorozměrné sledování pacientů ze studie Symplicity HTN-2 ukázalo, že pokles krevního tlaku ve skupině 47 těžkých hypertenziků iniciálně léčených pomocí RDN přetrvával (-28/-10 mmHg, $p < 0,001$ proti tlaku před RDN). Tyto nálezy jsou v souladu s tříletými výsledky u 24 nemocných ze studie Symplicity HTN-1, u nichž po 36 měsících přetrvávalo snížení TK -33/-19 mmHg ($p < 0,001$ proti stavu před výkonem). Ani v tomto dlouhém sledování se neobjevily žádné pozdní komplikace léčby. Navíc 35 pacientů z kon-

trolní skupiny bylo léčeno RDN za 6 měsíců po randomizaci s následným poklesem TK -24/-8 mmHg. Nedošlo k žádným změnám funkce ledvin ani k cévním komplikacím.

Česká kardiologická společnost a Česká společnost pro hypertenzi vydaly společné odborné stanovisko k provádění renálních denervací v České republice v roce 2012 (12) s tímto závěrem: „Do doby než se na základě dalších klinických studií rozhodne, zda RDN bude či nebude rutinní metodou (hrazenou ze zdravotního pojištění), je naprosto nezbytné, aby byla metoda prováděna výhradně v rámci řádně schválených výzkumných protokolů a výhradně na pracovištích s výzkumnou a publikační aktivitou zaručující, že výsledky budou objektivně a kriticky hodnoceny. V současné době nelze metodu nabízet nemocným jako prokazatelně účinnou a standardní metodu k vyléčení vysokého krevního tlaku. Každý nemocný před renální denervací musí být informován o tom, že metoda je dosud ve fázi klinického výzkumu.”

Katetrizační renální denervace se jeví jako metoda z technického hlediska relativně jednoduchá a bezpečná. V současné době však nemáme k dispozici dostatek spolehlivých dat, které by RDN oprávnily k standardní léčbě rezistentních, nebo dokonce „obyčejných“ hypertenziků. I když se jedná o metodu potenciálně perspektivní, je třeba si zachovat chladnou hlavu a pečlivě zhodnotit výsledky právě probíhajících a budoucích studií. Jak jsme se již měli možnost v medicíně opakovaně poučit, přehnaný optimismus či pesimismus nemusí být prospěšný.

Venované Doc. MUDr. Eve Gonçalvesovej. CSc. při příležitosti jej životního jubilea.

Literatura

1. Cífková R, Škodová Z, Bruthans J, Adamková V, Jozifová M, Galovcová M, Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Poledne R, Stavek P, Lanska V. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. Czech MONICA and Czech post-MONICA. Atherosclerosis. 2010;211(2):676-681.
2. Štrauch B. Arteriální hypertenze a compliance k léčbě. In: Widimský jr. J, ed. Arteriální hypertenze – současné klinické trendy X. Praha: Triton; 2012:25-31.
3. Píkus T, Widimský jr. J, Zelinka T, Rosa J, Štrauch B, Petrák O, Holaj R. Prevalence and clinical characteristics of resistant hypertension in a specialist center. Cor Vasa. 2007;49(10):351-354.
4. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. Circulation. 2012;125(13):1635-1642.
5. Kaplan NM. Resistant hypertension. J Hypertens. 2005;23(8):1441-1444.

6. Vidt DG. Contributing factors in resistant hypertension. Truly refractory disease is rarely found in a properly conducted workup. *Postgrad Med.* 2000;107(5):57-60, 63-54, 67-58, 70.
7. Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases. *Lancet.* 1953;1(6757):403-408.
8. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med.* 2009;361(9):932-934.
9. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9756):1903-1909.
10. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373(9671):1275-1281.
11. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension.* 2011;57(5):911-917.
12. Widimsky P, Filipovsky J, Widimsky J jr., Branny M, Monhart V, Taborsky M. Expert consensus statement of the Czech Society of Cardiology and the Czech Society of Hypertension on catheter-based sympathetic renal denervation procedures (RDN) in the Czech Republic. *Cor Vasa* 2012;54: e108–e112.