

Radiofrequency renal sympathetic denervation in patients with resistant arterial hypertension – 12-month follow-up

Rádiofrekvenčná renálna sympatiková denervácia u pacientov s rezistentnou artériovou hypertenziou – 12-mesačné sledovanie

Maďarič J¹, Vulev I², Flak L¹, Postulková L², Škultétyová D¹, Maďaričová T¹, Hladíková D¹, Tóth M¹, Vašková J¹, Drangová E², Mikuláš J², Mistrík A¹, Chňupá P¹

¹Klinika kardiológie a angiológie NÚSCH, a.s. a LF SZU, Bratislava, Slovenská republika

Maďarič J, Vulev I, Flak L, Postulková L, Škultétyová D, Maďaričová T, Hladíková D, Toth M, Vasková J, Drangová E, Mikuláš J, Mistrík A, Chňupá P. **Radiofrequency renal sympathetic denervation in patients with resistant arterial hypertension – 12-month follow-up.** Cardiology Lett. 2016;25(2):71–78

Abstract. *Aims:* To evaluate safety and efficacy of percutaneous radiofrequency renal sympathetic denervation (RDN) in patients with resistant arterial hypertension (AH) in mid-term follow-up.

Methods: In the group of 21 patients (age 54±10 years, M:F 13:8) with inadequately controlled AH on ≥3 combination of antihypertensive treatment including diuretics (average office blood pressure (BP) 187/112 mmHg with average number of antihypertensive drugs 7±1), we performed RDN intervention in analgosedation via transfemoral percutaneous approach with the use of RDN Symplicity catheter and EnligHTN catheter. During the 12 months follow-up period we analyzed changes in office BP, ambulatory BP monitoring (ABPM), as well as presence of complications. Patients with decrease in office systolic BP ≥10mmHg were defined as responders to RDN.

Results: Global or local complications linked to intervention were not detected. The change in renal filtration did not occur, and we did not register renal artery stenosis on control CT angiography 3 months after RDN. One patient died 11 months after RDN due to acute myocardial infarction. In 20 observed patients a significant decrease in office BP 12 months after RDN was present (sBP 187±20 vs 162±32mmHg, p=0.002; dBp 112±20 vs 97±20mmHg, p=0.0006), however only a borderline decrease of ABPM values was reached (sTK 169±16 vs 163±30mmHg, p=0.13). Target decrease of office BP 12 months after RDN was achieved in 15/20 patients (75%). The number or dosage of antihypertensive drugs was reduced in 10/20 patients (50%). In the subgroup of 11 patients (55%) the decrease in ΔsBP>20mmHg together with ΔABPM sBP >15mmHg with average drop in office BP -51/-26mmHg and ABPM -23/-9mmHg was achieved ("super-responders"). Responders on RDN were characterized by higher values of office BP before RDN (191±21 vs 175±15mmHg, p=0.04), lower values of ABPM before RDN (149/80 vs 165/97mmHg, p<0.05), and by a higher number of ablation points (12.5±2.7 vs 10.2±1.1, p=0.009), compared to non-responders.

Conclusions: Radiofrequency renal sympathetic denervation is a safe method achieving significant decrease in office BP, though only with borderline drop in ABPM, in patients with resistant AH during the one year follow-up period. An increase in number of responders to RDN could be expected after the introduction of a better generation of ablation catheters, and mainly after identification of proper a phenotype of resistant AH for RDN procedure. Fig. 2, Tab. 4, Ref. 20, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: resistant arterial hypertension – renal sympathetic denervation – radiofrequency ablation – interventional procedure

Z ¹Kliniky kardiológie a angiológie NÚSCH, a.s. a LF SZU a ²Kliniky diagnostickej a intervenčnej rádiológie NÚSCH a.s. a LF SZU, Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 20. októbra 2015; prijaté dňa 26. októbra 2015

Adresa pre korešpondenciu: Doc. MUDr. Juraj Maďarič, PhD., Klinika kardiológie a angiológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s. a LF SZU, Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava 37, Slovenská republika, e-mail: juraj.madarc@nusch.sk

Maďarič J, Vulev I, Flak L, Postulková L, Škultétyová D, Maďaričová T, Hladíková D, Tóth M, Vašková J, Dran-gová E, Mikuláš J, Mistrík A, Chňupka P. **Rádiorefekvenčná renálna sympatiková denervácia u pacientov s rezistentnou artériovou hypertenziou – 12-mesačné sledovanie.** Cardiology Lett. 2016;25(2):71–78

Abstrakt. Cieľ: Zhodnotiť bezpečnosť a efektivitu perkutánnej rádiorefekvenčnej renálnej sympatikovej dener-vácie (RDN) u pacientov s rezistentnou artériovou hypertenziou (AH) v strednodobom sledovaní.

Metódy: V skupine 21 pacientov (vek 54 ± 10 rokov, M : Ž 13 : 8) s nedostatočne kontrolovanou AH na $\geq$ trojkombinačnej antihypertenzívnej liečbe, vrátane diuretika (priemerný ambulantný krvný tlak 187/112 mmHg s priemerným počtom antihypertenzív 7 ± 1) sme zrealizovali RDN intervenciu v analgosedácii transfemorálnym perkutánnym prístupom s použitím RDN Symplicity katétra a EnligHTN katétra. Počas 12-mesačného sledovania od výkonu sme analyzovali zmeny hodnôt ambulantného krvného tlaku (TK), 24-hodinového ambulantného monitoringu TK (AMTK), ako aj výskyt komplikácií. Ako RDN responderi boli definovaní pacienti s poklesom ambulantného systolického TK ≥ 10 mmHg.

Výsledky: U žiadneho z intervenovaných pacientov sme nezaznamenali výskyt celkových alebo lokálnych komplikácií spojených s intervenčným výkonom, nedošlo k zmene renálnej filtrácie, nezaznamenali sme výskyt renálnej stenózy pri kontrolnej CT angiografii tri mesiace po RDN. Jeden pacient exitoval 11 mesiacov po RDN v dôsledku akútneho infarktu myokardu. U sledovaných 20 pacientov bol prítomný významný pokles hodnôt TK v ambulantnom prostredí 12 mesiacov po RDN (sTK 187 ± 20 vs 162 ± 32 mmHg, $p = 0,002$; dTK 112 ± 20 vs 97 ± 20 mmHg, $p = 0,0006$), avšak len hranične významný pokles TK pri AMTK (sTK 169 ± 16 vs 163 ± 30 mmHg, $p = 0,13$). Požadovaný pokles ambulantného TK 12 mesiacov po RDN bol dosiahnutý u 15/20 pacientov (75 %), počet alebo dávka užívaných antihypertenzív boli redukované u 10/20 pacientov (50 %). V podskupine 11 pacientov (55 %) sme zaznamenali pokles Δ sTK > 20 mmHg a súčasne Δ AMTK sTK > 15 mmHg (super-responderi) s priemerným poklesom ambulantného TK -51/-26 mmHg a AMTK -23/-9 mmHg. Responderi na RDN boli charakterizovaní vyššou hodnotou ambulantného sTK pred RDN (191 ± 21 vs 175 ± 15 mmHg, $p = 0,04$), nižšími nočnými hodnotami TK pri AMTK pred RDN ($149/80$ vs $165/97$ mmHg, $p < 0,05$) a vyšším počtom ablačných bodov ($12,5 \pm 2,7$ vs $10,2 \pm 1,1$, $p = 0,009$) v porovnaní s non-respondermi.

Záver: Rádiorefekvenčná renálna sympatiková denervácia je bezpečná metóda, ktorá u pacientov s rezistentnou AH v priebehu ročného sledovania po výkone významne znižuje hodnoty ambulantného TK, avšak len hra-nične hodnoty TK pri 24-hodinovom AMTK. Zvýšenie počtu pacientov s pozitívnou odpoveďou na výkon sa očakáva po zavedení ablačných katétrov vyššej generácie a predovšetkým po identifikácii správneho fenotypu rezistentnej AH vhodnej na RDN. Obr. 2, Tab. 4, Lit. 20, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: rezistentná artériová hypertenzia – renálna sympatiková denervácia – rádiorefekvenčná ab-lácia – intervenčný výkon

Rezistentná artériová hypertenzia (AH), definovaná ako tlak krvi (TK) $\geq 140/90$ mmHg napriek ≥ 3 antihypertenzívam, vrátane diuretika, sa vyskytuje u približne 10 % liečených hypertonikov a je spojená so zvýšenou kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou (1, 2). V patofyziológii AH zohráva významnú úlohu aktivácia sympatikového nervového systému, ktorá sa zvyšuje so závažnosťou artériovej hypertenzie (3). Endovaskulárna perkutánna renálna sympatiková denervácia (RDN) rádiorefekvenčnou (RF) abláciou je v ostatných rokoch intenzívne analyzovaným a diskutovaným invazívnym spôsobom riešenia pacientov s rezistentnou AH. Prvé štúdie informovali o 25 – 30 mmHg poklese ambulantného TK po šiestich mesiacoch od výkonu, bez výskytu významnejších komplikácií (4 – 6). Napriek vysokým očakávaniam a op-timizmu bola následná randomizovaná kontrolovaná štúdia SYMPPLICITY HTN-3 sklamaním a nedosiahla štatisticky významný výsledok v primárnom cieľovom parametri, ktorým bol pokles ambulantného systolického (s) TK po šes-tich mesiacoch od RDN v porovnaní so skupinou pacientov absolvujúcich falošnú („shame“) intervenčnú procedúru (7). Vzhľadom na rozporné výsledky ostáva účinnosť RDN vo vzťahu k poklesu TK nejednoznačná (8, 9).

Cieľom práce bolo zhodnotiť bezpečnosť a efektivitu perkutánnej RDN v súbore našich pacientov s rezistentnou AH v 12-mesačnom sledovaní, ako aj analyzovať základné charakteristiky pacientov ako možné prediktory pozitívnej klinickej odpovede na intervenčný výkon.

Metódy

V období od 3/2012 do 6/2014 sme ambulantne vyšetrili 46 kandidátov na RDN, z ktorých 25 nespĺňalo kritériá na za-radenie do RDN programu (54 %). V skupine 21 indikovaných pacientov (vek 54 ± 10 rokov, M : F 13 : 8) s nedostatočne kontrolovanou AH na $\geq$ trojkombinačnej antihypertenzívnej liečbe, vrátane diuretika (priemerný ambulantný krvný tlak 187/112 mmHg s priemerným počtom antihypertenzív 7 ± 1) sme realizovali RDN intervenciu v analgosedácii transfemo-rálnym perkutánnym prístupom s použitím RDN Symplicity katétra (Medtronic) (16 pacientov) a EnligHTN katétra (St. Jude) (5 pacientov). Súčasná indikácia a špeciálne anatomické kontraindikácie RDN výkonu uvádza **tabuľka 1**, základné vstup-né charakteristiky analyzovaného súboru uvádza **tabuľka 2**.

Tabuľka 1 Súčasné indikácie a anatomické kontraindikácie RDN výkonu**Table 1** Current indications and anatomical contraindications to RDN

Indikácie RDN
Ambulantný sTK ≥ 160 mmHg, resp. ≥ 150 mmHg u pacientov s DM (priemer z troch návštev)
Priemer sTK z 24 h AMTK ≥ 135 mmHg (denné hodnoty)
Liečba ≥ 3 antihypertenzívami, vrátane diuretika v optimálnych dávkach pri dobrej compliance pacienta
eGFR > 45 ml/min/1,73 m ²
Vylúčenie sekundárnej formy AH (predovšetkým hyperaldosteronizmus)
Vylúčiť AH bieleho plášta pomocou amb. 24-h AMTK
Anatomické kontraindikácie RDN
Diameter RA < 4 mm
RAS > 50 %
Stav po PTR
Dĺžka RA < 20 mm (relat.)
Viacpočetná RA (relat.)

AH – arteriálna hypertenzia, AMTK – ambulantný monitoring tlaku krvi, DM – diabetes mellitus, eGFR – odhadovaná glomerulárna filtrácia obličiek, PTR – perkutánna transluminálna renálna angioplastika, RA – renálna artéria, RAS – stenóza renálnej artérie, RDN – renálna denervácia, sTK – systolický tlak krvi

Tabuľka 2 Základné charakteristiky súboru**Table 2** Baseline characteristics

Počet pacientov	n = 21
Vek (roky)	54 $\pm$ 10
M : Ž	13 : 8
Anamnéza HT (roky)	14 $\pm$ 8
Počet antihypertenzív	7 $\pm$ 1
sKreat (umol/l)	83 $\pm$ 21
GFR (MDRD – ml/min/1,73 m ²)	85 $\pm$ 22
Diabetes mellitus	9 (43 %)
BMI (kg/m ²)	34 $\pm$ 6
Obezita (BMI > 30)	12 (57 %)
Hyperlipidémia	17 (81 %)
EF LK (%)	59 $\pm$ 9
sTK (mmHg)	187 $\pm$ 20
dTK (mmHg)	112 $\pm$ 20
sTK AMTK (mmHg)	161 $\pm$ 16
dTK AMTK (mmHg)	91 $\pm$ 12

AMTK – ambulantný monitoring tlaku krvi, BMI – body mass index, dTK – diastolický tlak krvi, EF LK – ejekčná frakcia ľavej komory, GFR – glomerulárna filtrácia obličiek, HT – hypertenzia, M – muži, sKreat – sérový kreatinín, sTK – systolický tlak krvi, Ž – ženy

Medikamentózna liečba ostala počas sledovania väčšinou cielene nezmenená. Indikáciou na úpravu liečby bola symptomatická hypotenzia alebo symptomatická hypertenzia. Medikamentóznou liečbu súboru pacientov uvádza **tabuľka 3**.

Počas 12-mesačného sledovania od výkonu boli analyzované zmeny hodnôt ambulantného TK, 24-hodinového mo-

Tabuľka 3 Antihypertenzívna medikácia pred RDN**Table 3** Antihypertensive medication before RDN

Počet antihypertenzív	7,1 $\pm$ 1,2 (5 – 10)
ACEI/AT II blokátor	21
Diuretikum	21
Betablokátor	19
Kalciový antagonista	18
Blokátor imidazol. receptorov	13
Alfablokátor	11
Aliskirén	5
Iné centrálné AHT	19
Spironolaktón	11

RDN – renálna denervácia, ACEI – enzým konvertujúci angiotenzín, AT – angiotenzín, AHT – antihypertenzívum

nitingu TK (AMTK), ako aj výskyt komplikácií. Ako RDN responderi boli definovaní pacienti s poklesom ambulantného systolického (s) TK ≥ 10 mmHg, ako super-responderi pacienti s poklesom ambulantného sTK ≥ 20 mmHg a súčasne s poklesom sTK počas AMTK ≥ 15 mmHg.

Meranie TK

Ambulantný TK sa meral štandardným spôsobom podľa odporúčaní v horizontálnej polohe na oboch brachiálnych artériách s automatickým oscilometrickým prístrojom Microlife BP100 PLUS počas každej ambulantnej návštevy. Hodnoty z každej návštevy boli priemerované. Všetci pacienti absolvovali AMTK s použitím prístroja SunTech-Oscar. Merania AMTK sa realizovali pred RDN a následne 3, 6 a 12 mesiacov po RDN.

Angiografia renálnych artérií pomocou počítačovej tomografie (CT) sa realizovala pred výkonom s cieľom vylúčenia anatomických kontraindikácií na intervenčný výkon, ako aj tri mesiace po RDN s cieľom vylúčenia stenózy renálnej artérie.

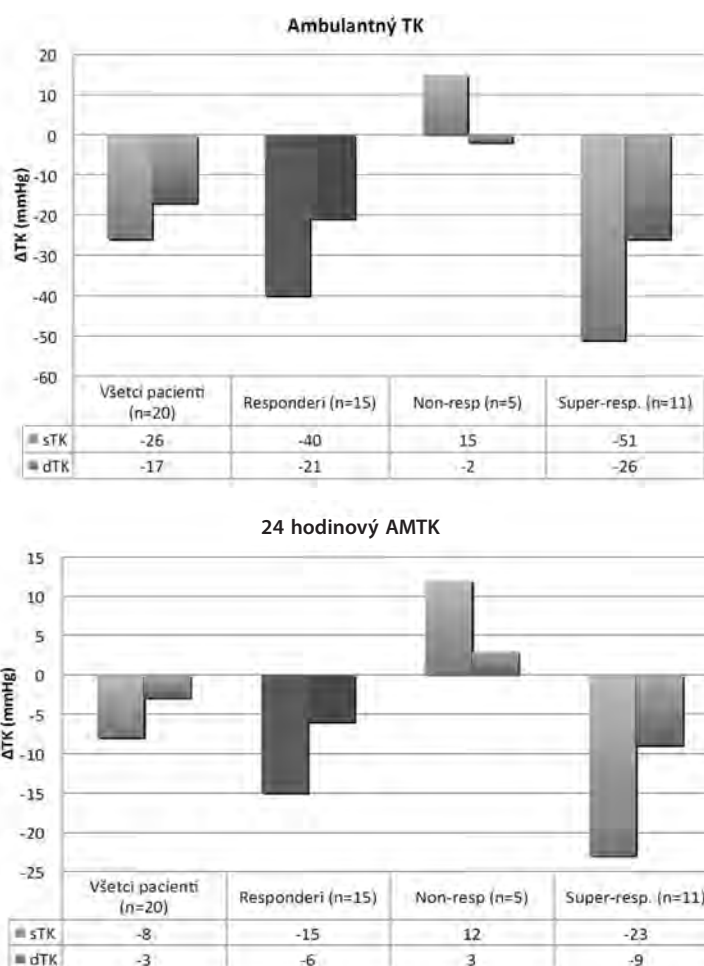
Štatistická analýza

Údaje sme vyhodnocovali pomocou štatistického softvéru SPSS 13.0. Všetky kontinuálne premenné sú prezentované ako priemer $\pm$ SD. Normálne rozdelenie súboru bolo testované Kolmogorovým-Smirnovým testom. Na porovnanie hodnôt sme použili t-test pre kontinuálne údaje, respektíve Mann-Whitneyov test. Kategorické premenné sme porovnávali pomocou Fisherovho exact testu. Pre všetky analýzy sme hodnotu $p < 0,05$ považovali za štatisticky významnú.

Výsledky

Bezpečnosť

Perkutánný RDN výkon sa nespájal s výskytom celkových alebo lokálnych komplikácií. Nezaznamenali sme výskyt arteriálnej pseudoaneuryzmy v oblasti punkčného miesta, pri



Obrázok 1 Zmeny ambulantného krvného tlaku a 24-hodinové AMTK 12 mesiacov po RDN

Figure 1 Changes in office blood pressure and ambulatory blood pressure monitoring 12 months after RDN

Responderi: Δ sTK > 10 mmHg; non-responderi: Δ sTK < 10 mmHg; super-responderi: Δ sTK > 20 mmHg + Δ AMTK sTK > 15 mmHg

kontrolnom vyšetrení (tretí mesiac po ablácii) sa nezistila pri CT angiografii stenóza renálnej artérie a nedošlo k zhoršeniu renálnej filtrácie (sKreat 83 ± 21 versus 83 ± 17 μ mol/l, NS, eGFR 85 ± 22 ml/min/1,73 m² versus 86 ± 14 ml/min/1,73 m², NS). Jeden pacient exitoval 11 mesiacov po RDN v dôsledku akútneho infarktu myokardu.

Účinnosť

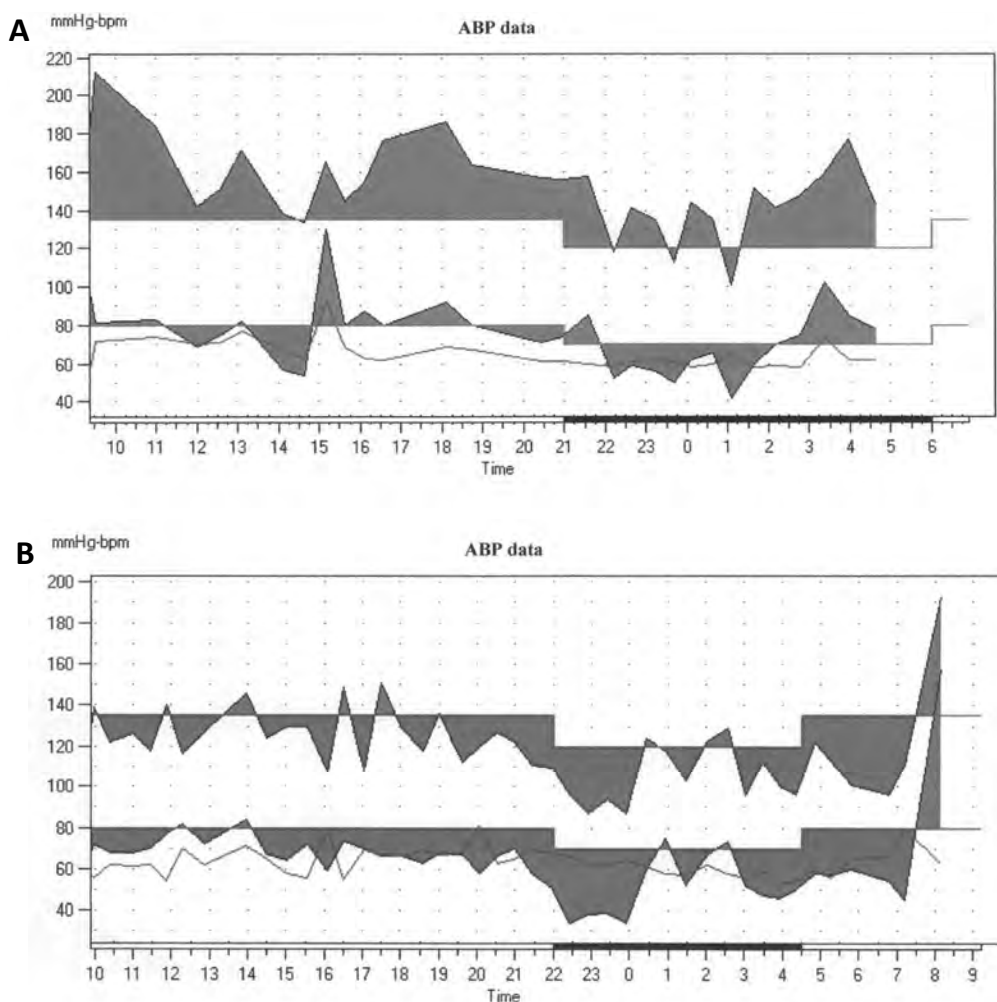
Hodnoty TK pred RDN a zmeny TK šesť a 12 mesiacov po ablácii udáva **tabuľka 4**. U sledovaných 20 pacientov bol prítomný významný pokles hodnôt sTK, ako aj diastolického (d) TK v ambulantnom prostredí 12 mesiacov po RDN, avšak len hranične významný pokles TK pri AMTK. Požadovaný

Tabuľka 4 Zmeny krvného tlaku počas 12-mesačného sledovania (n = 20)

Table 4 Blood pressure changes during the 12-month follow-up (n=20)

	Pred RDN	6 mesiacov	12 mesiacov	p
sTK amb. (mmHg)	188 ± 20	168 ± 29	162 ± 32	0,002
dTK amb. (mmHg)	114 ± 20	106 ± 22	97 ± 20	0,0006
sTK AMTK (mmHg)	161 ± 16	156 ± 25	156 ± 29	0,16
dTK AMTK (mmHg)	92 ± 12	90 ± 18	89 ± 22	0,23
Δ sTK/ Δ dTK amb. (mmHg)		-22/-9	-26/-17	
Δ sTK/ Δ dTK AMTK (mmHg)		-5/-1	-8/-3	
Počet antihypertenzív	7,1 ± 1,2	6,3 ± 1,4	6,3 ± 1,7	0,03

AMTK – ambulantný monitoring tlaku krvi, RDN – renálna denervácia, sTK – systolický krvný tlak, dTK – diastolický krvný tlak



Obrázok 2 24-hodinový AMTK u respondera na RDN pred výkonom (A) a 12 mesiacov po RDN (B); osemkombinačná antihypertenzívna medikácia pred RDN s redukciou počtu antihypertenzív na sedem, ako aj dávok antihypertenzív po RDN

Figure 2 Ambulatory blood pressure monitoring of responder to RDN before intervention (A) and 12 months after RDN; 8-combination of antihypertensive medication before RDN, reduction of antihypertensive medication to 7-combination as well as dosage reduction after RDN

Priemerný 24-hodinový TK: pred RDN: 152/74 mmHg; 12 mesiacov po RDN: 115/60 mmHg

pokles ambulantného sTK 12 mesiacov po RDN sa dosiahol u 15/20 pacientov (75 %). Počet alebo dávka užívaných antihypertenzív boli redukované u 10/20 pacientov (50 %). V podskupine 11 pacientov (55 %) sme zaznamenali pokles Δ sTK > 20 mmHg a súčasne Δ sTK pri AMTK > 15 mmHg (super-responderi) s priemerným poklesom ambulantného TK -51/-26 mmHg a AMTK -23/-9 mmHg (**obrázok 1**). Príklad AMTK vyšetrenia u respondera na RDN pred a 12 mesiacov po výkone uvádza **obrázok 2**.

Charakteristika responderov

Responderi na RDN boli charakterizovaní vyššou vstupnou hodnotou ambulantného sTK v porovnaní s non-respondermi (191 ± 21 vs 175 ± 15 mmHg, $p = 0,04$) a súčasne nižšími nočnými hodnotami TK pri AMTK (sTK AMTK

149 ± 19 vs 165 ± 11 mmHg, $p = 0,02$, dTK 80 ± 11 vs 97 ± 7 mmHg, $p = 0,001$). Počet ablačných bodov počas RDN bol významne vyšší u responderov ($12,5 \pm 2,7$ vs $10,2 \pm 1,1$, $p = 0,009$) v porovnaní s non-respondermi.

V ďalších základných vstupných parametroch (vek, pohlavie, renálne parametre, srdcová frekvencia, základné rizikové faktory aterosklerózy, systolická funkcia ľavej komory srdca, zastúpenie jednotlivých tried medikamentov) nebol rozdiel medzi respondermi a non-respondermi na RDN.

Výber kandidátov na RDN

Z celkovo ambulantne vyšetrených 46 kandidátov na RDN 25 nespĺňalo kritériá na zaradenie do RDN programu (54 %). U 11 pacientov bolo dôvodom zlepšenie kontroly TK po medikamentóznej úprave, pričom vo väčšine prípadov išlo

o pridanie spironolaktónu do liečby. U deviatich pacientov sa preukázala tzv. hypertenzia bieleho pláštá podľa AMTK, dvom pacientom bola objektivizovaná stenóza renálnej artérie, ktorú sme korigovali implantáciou stentu, jeden pacient mal renálnu insuficienciu, jeden hyperaldosteronizmus a v jednom prípade išlo o poukázanie pacienta s jedným antihypertenzívom, ktorý odmietal užívať viac antihypertenzív.

Analýza výsledkov

Štúdia analyzovala efekt RDN u pacientov s rezistentnou AH v časovom intervale 12 mesiacov od intervenčného výkonu. Výsledky možno zhrnúť nasledovne:

1. RDN výkon sa nespájal s výskytom lokálnych alebo celkových komplikácií.
2. RDN výkon viedol v priemere k významnému poklesu ambulantného TK, k celkovo nevýznamnému poklesu TK pri AMTK a k štatisticky významnému poklesu počtu alebo dávok užívaných antihypertenzív.
3. Vyše polovica pacientov reagovala významným poklesom ambulantného sTK > 20 mmHg a súčasne poklesom sTK pri AMTK > 15 mmHg.
4. Pri univariačnej analýze boli prediktormi pozitívnej klinickej odpovede na RDN výška ambulantného sTK pred intervenčným výkonom, nočné hodnoty TK pri AMTK pred RDN a počet aplikovaných ablácií.

RDN – výsledky štúdií

Prelomová randomizovaná štúdia SYMPLICITY HTN-2 ukázala, že RDN spôsobuje pretrvávajúci pokles TK nielen v šesťmesačnom, ale aj trojročnom sledovaní (priemerne 33/14 mmHg) u pacientov so závažnou a na liečbu rezistentnou AH (6, 10). V ďalšej prospektívnej randomizovanej kontrolovanej multicentrickej štúdii DENER-HTN užívali pacienti štandardizovanú medikamentóznou liečbu (indapamid 1,5 mg, ramipril 10 mg alebo irbesartan 300 mg a amlodipín 10 mg alebo 5 mg v prípade perimaleolárneho edému) počas štyroch týždňov a po randomizácii na RDN versus konzervatívnu skupinu postupne spironolaktón 25 mg, bisoprolol 10 mg, prazosin 5 mg a rilmenidín 1 mg denne, ak domáci TK bol viac ako 135/85 mmHg. V skupine pacientov s RDN došlo k významne vyššiemu poklesu denných hodnôt v AMTK ($-15,8$ mmHg vs $-5,9$ mmHg, $p = 0,03$) po šiestich mesiacoch od RDN v porovnaní s konzervatívne liečenou skupinou (11). V našej štúdii sme po šiestich mesiacoch zaznamenali pokles denných hodnôt AMTK o 5 mmHg a u vyše polovice pacientov viedol RDN výkon k poklesu sTK pri AMTK o >15 mmHg, čo možno považovať za prognosticky významné zlepšenie. UK Renal Denervation register ukázal zatiaľ na 246 pacientoch zo 17 centier významný pokles ambulantného sTK (-22 mmHg), ako aj AMTK počas dennej fázy (-12 mmHg) po 12-mesačnom sledovaní, pričom však veľká časť výkonov bola realizovaná

katétrom 2. generácie – Symplicity Flex system (12). Doposiaľ najväčšou sledovanou skupinou pacientov je Global SYMPLICITY register (1 000 pacientov), kde bol zaznamenaný u pacientov so závažnou hypertenziou po 12 mesiacoch od výkonu pokles ambulantného TK $-21,5 \pm 25,6$ mmHg ($p < 0,0001$) a pokles sTK pri AMTK $11,4 \pm 17,9$ mmHg, ($p < 0,001$) (13). V našom súbore boli tieto parametre porovnateľné, priemerne 26 mmHg, respektíve -8 mmHg.

Štúdia SYMPLICITY HTN-3 nepotvrdila predchádzajúce sľubné výsledky a nedosiahla primárny cieľový parameter poklesu TK po RDN, v dôsledku čoho vnesla pochybnosti do riešenia významu RDN ako liečebnej metódy u pacientov s rezistentnou AH. V tejto štúdii prvogeneračný ablačný systém Symplicity neredukoval významne TK v porovnaní s falošnou procedúrou. Výsledky štúdie SYMPLICITY HTN-3 boli sklamaním pre zástancov RDN, ako aj pre pacientov s rezistentnou HT (7). Podobne, v menšej randomizovanej multicentrickej štúdii Prague-15 síce autori zaznamenali významný pokles ambulantného TK, ako aj AMTK u pacientov šesť mesiacov po RDN, avšak porovnateľný s intenzifikovanou farmakoterapiou, vrátane liečby spironolaktónom (14). Metaanalýza siedmich randomizovaných klinických štúdií RDN u pacientov s rezistentnou AH, ktoré porovnávali efekt RDN katétrom SYMPLICITY ($n = 588$) s kontrolnými pacientmi liečenými optimálnou medikamentóznou liečbou ($n = 397$), preukázala bezpečnosť RDN, avšak nie efektívnosť v zmysle významného poklesu TK v šesťmesačnom sledovaní (15). Napriek uvedenému kontroverznému výsledkom väčšina odborníkov sa zhoduje v názore, že sú potrebné ďalšie štúdie, ktoré budú analyzovať príčiny rozdielu výsledkov jednotlivých štúdií, skúmať možné prediktory benefitu RDN intervencie, optimálny fenotyp AH vhodný na ablačný výkon, ako aj nové generácie ablačných katétrov s možnosťou efektívnejšej intervencie.

Kandidáti na RDN

Z celkového počtu pacientov zaslaných do centier s cieľom zvázenia indikácie RDN pre „rezistentnú AH“ len približne 40 % pacientov je reálne vhodných na realizáciu sympatikovej ablácie. V analýze 11 európskych centier boli hlavnými dôvodmi nevhodnosti odoslaných pacientov na RDN normalizácia TK po úprave liečby v centrách (47 %), nevhodnosť anatómie RA (17 %) a doposiaľ nedetekovaná príčina sekundárnej hypertenzie (11 %). V polovici prípadov úpravy medikamentózne liečby išlo o pridanie nízkej dávky spironolaktónu (25 – 50 mg/d) (16). Podobne naše výsledky ukázali len približne 50 % odoslaných pacientov do nášho centra ako vhodných na RDN, pričom hlavným dôvodom nezariadenia pacienta na intervenciu bolo taktiež zlepšenie kontroly TK po úprave medikácie. Pri úprave išlo vo väčšine prípadov o doplnenie spironolaktónu do liečby.

RDN – možné prediktory pozitívneho efektu

V Global SYMPPLICITY registri boli nezávislými prediktormi pozitívneho efektu RDN vyšší ambulantný sTK pred RDN a väčší počet zrealizovaných ablácií. Tieto výsledky prináša aj náš malý súbor pacientov, v ktorom sme však navyše medzi prediktormi v univariačnej analýze zaznamenali aj nižšie nočné hodnoty TK pri AMTK vyšetrení pred RDN. Vyššie nočné hodnoty TK pri AMTK u non-responderov v porovnaní s respondermi poukazujú na možnosť horšej reakcie na sympatikovú abláciu u pacientov bez adekvátneho nočného poklesu TK (non-dipper). Nočné poklesy TK sú čiastočne závislé práve od zmien v sympatikovej nervovej aktivite. Predchádzajúce štúdie poukázali na zníženú fyziologickú cirkadiánnu fluktuáciu autonómneho nervového systému u hypertenzných „non-dipping“ pacientov pri analýze variability ich srdcovej frekvencie (17).

V štúdií SYMPPLICITY HTN-3 patrili popri počte ablácií a vstupnom ambulantom sTK medzi prediktory pozitívnej klinickej odpovede aj mužské pohlavie, pacienti s dvoma a viacerými komorbiditami a užívanie antagonistov aldosterónu. Vazodilatátory boli v multivariačnej analýze nezávislým prediktorom nedostatočnej klinickej odpovede na RDN, podobne pacienti vo veku > 65 rokov odpovedali horšie, hoci táto súvislosť nedosiahla štatistickú významnosť. V našom súbore sme nezaznamenali trend vzťahu veku k odpovedi na RDN, ani rozdiel v medikamentóznej liečbe medzi respondermi a non-respondermi. V UK Renal Denervation register bol ambulantný sTK pred výkonom jediným prediktorom dobrého efektu RDN (7, 13).

Jedna z analýz vyplývajúcich z Global Symplicity registra sa týkala distribúcie sympatikových nervov v oblasti renálnej tepny, jej variability, ako aj hĺbky uloženia sympatikových nervov v jej adventícii. Z analýzy vyplynula potreba dostatočnej energie na abláciu hlbšie uložených sympatikových vlákien, ktorú bude pravdepodobne možno zlepšiť katétami vyššej generácie s ich lepším kontaktom k stene renálnej tepny, a tým lepšou aplikáciou tepelnej energie. Priebežné výsledky tohto registra poukazujú aj na možnosť prehodnotenia pôvodného konceptu denervovať predovšetkým v proximálnom a ostiálnom segmente renálnej tepny, na postup dôslednej ablácie aj v periférnejších úsekoch renálnych tepien, kde je priebeh sympatikových vlákien bližší ablačnému katétu a teda aj aplikovanej energii. Väčší diameter renálnej artérie bol prediktorom nedostatočnej odpovede na RDN aj preto, že väčší obvod si vyžaduje väčší počet ablácií. Tieto anatomické vzťahy a ťažšia adekvátne ablácia katétom 1. generácie v širšej renálnej tepne mohli spolu s vyšším počtom menej skúsených intervencionalistov súvisieť s negatívnym výsledkom štúdie SYMPPLICITY HTN-3. Za povšimnutie stojí, že v nedávno publikovanej štúdií Ghadri a spol. ukázali, že počet a typ vaskulárnych lézií hodnotených optickou koherenčnou tomografiou po RDN neboli prediktívne pre úspešnú redukciu TK, pozorovali však, podobne ako v našej

štúdií, vzťah medzi poklesom ambulatného sTK a počtom ablačných bodov (18). Napokon nízka skúsenosť intervenujúcich lekárov v štúdií SYMPPLICITY HTN-3 je opakovane kritizovaným momentom. Takmer tretina zo 111 operatérov realizovala pred vstupom do štúdie len jednu RDN procedúru a len 26 operatérov realizovalo ≥ 5 RDN výkonov (7). V našom súbore sa na samotnom endovaskulárnom výkone podieľali dvaja katetrizujúci lekári a pracoviská nadväzujú na dlhoročnú skúsenosť s endovaskulárnym riešením ochorení renálnych artérií (19, 20).

Limitácie

Hlavnou limitáciou štúdie je malý počet analyzovaných pacientov, ktorý sa prejavuje predovšetkým v nízkom čísle podskupiny non-responderov. Preto nebolo zmysluplné realizovať multivariačnú analýzu prediktorov klinického benefitu RDN výkonu. Predovšetkým nález vyšších nočných hodnôt TK pri AMTK u non-responderov na RDN si vyžaduje potvrdenie tohto javu na väčšom súbore pacientov. Ďalšou skutočnosťou, ktorá do istej miery môže limitovať objektívnu interpretáciu výsledkov, je použitie tak prvej, ako aj druhej generácie denerváčnych katétrov, ktoré mohli vplývať na dosiahnuté výsledky.

Záver

Rádiofrekvenčná renálna sympatiková denervácia je bezpečná metóda, ktorá u pacientov s rezistentnou AH v priebehu ročného sledovania po výkone významne znižuje hodnoty ambulatného TK, avšak len hranične významne znižuje hodnoty TK pri 24-hodinovom AMTK. Hoci mechanizmy zapríčínujúce AH sú komplexné a multifaktoriálne, zvýšená sympatiková aktivácia významne prispieva k vzniku, rozvoju a ku komplikáciám AH. Variabilita v odpovedi na RDN však napovedá, že kým u niektorých pacientov je sympatiková hyperaktivita hlavným patomechanizmom AH, u iných budú zohrávať dôležitú úlohu aj iné patomechanizmy a u pacientov s takýmto fenotypom AH nemusí byť RDN prínosná. Zvýšenie počtu pacientov s pozitívnou odpoveďou na výkon sa očakáva po zavedení ablačných katétrov vyššej generácie a predovšetkým po identifikácii správneho fenotypu rezistentnej AH vhodnej na RDN. Či sa potvrdí pozitívny efekt RDN u pacientov s rezistentnou AH, alebo či sa posunú klinické indikácie tohto výkonu aj do menej závažných foriem AH, respektíve či prinesie RDN benefit pre pacientov s inými diagnózami, kde zohráva zvýšená sympatiková aktivita dôležité miesto, ostáva výzvou a predmetom ďalších štúdií a výskumu.

Literatúra

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM, American Heart Association

- Professional Education C. 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:e510–e526.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Task Force M. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281–1357.
3. Skultetyova D. Role of sympathetic nervous system in the pathophysiology of resistant hypertension. *Cardiology Lett.* 2015;24:226–229.
4. Esler M. Renal denervation for hypertension: observations and predictions of a founder. *Eur Heart J.* 2014;35:1178–1185.
5. 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;373:1275–1281.
6. Symplicity HTN-2 Investigators, 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.
7. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL; SYMPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014;370:1393–1401.
8. Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, Cremers B, Rump LC, Vonnend O, et al. Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Circulation.* 2013;128:132–140.
9. Mahfoud F, Lüscher TF, Andersson B, Baumgartner I, Cifkova R, Dimario C, et al. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J.* 2013;34:2149–2157.
10. Esler MD, Böhm M, Sievert H, Rump CL, Schmieder RE, Krum H, Mahfoud F, Schlaich MP. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2014;35:1752–1759.
11. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, Mirdulla M, Mounier-Véhier C, Courand PY, Lantelme P, Denolle T, Dourmap-Collas C, Trillaud H, Pereira H, Plouin PF, Chatellier G; Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) investigators. Optimum and stepped care standardised anti-hypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385:1957–1965.
12. Sharp A, Hameed A, Nightingale A, Martin U, Mark P, Mckane W, Cunningham M, Lobo M, Mahadevan K, Richardson T, Gerber R, Clifford P, Burchell A, Doulton T, Dimario C, Thackray S, Redwood S, Davies J, Antonios T, Dasgupta I. 8B.07: Results from the uk renal denervation affiliation - 246 cases from 17 centres. *J Hypertens.* 2015 Jun;33:Suppl 1:e109.
13. Mancia G, Mahfoud F, Narkiewicz K, Ruilope LM, Schlaich MP, Schmieder RE, Williams B, Böhm M. 4A.01: Long-term effects of renal artery denervation in real world patients with uncontrolled hypertension from the global simplicity registry. *J Hypertens.* 2015;33:Suppl 1:e49.
14. Rosa J, Widimský P, Toušek P, Petrák O, Čurila K, Waldauf P, Bednář F, Zelinka T, Holaj R, Štrauch B, Šomlóová Z, Táborský M, Václavík J, Kociánová E, Branny M, Nykl I, Jiravský O, Widimský J Jr. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension.* 2015;65:407–413.
15. Fadl Elmula FE, Jin Y, Yang WY, Thijs L, Lu YC, Larstorp AC, Persu A, Sapoval M, Rosa J, Widimský P, Jacobs L, Renkin J, Petrák O, Chatellier G, Shimada K, Widimský J, Kario K, Azizi M, Kjeldsen SE, Staessen JA; European Network Coordinating Research On Renal Denervation (ENCOREd) Consortium. Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension. *Blood Press.* 2015;24:263–274.
16. Persu A, Jin Y, Baelen M, Vink E, Verloop WL, Schmidt B, Blicher MK, Severino F, Wuerzner G, Taylor A, Pechère-Bertschi A, Jokhaji F, Fadl Elmula FE, Rosa J, Czarnecka D, Ehret G, Kahan T, Renkin J, Widimsky J Jr, Jacobs L, Spiering W, Burnier M, Mark PB, Menne J, Olsen MH, Blankestijn PJ, Kjeldsen S, Bots ML, Staessen JA; European Network Coordinating research on REnal Denervation Consortium. Eligibility for renal denervation: experience at 11 European expert centers. *Hypertension.* 2014;63:1319–1325.
17. Kohara K, Nishida W, Maguchi M, Hiwada K. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension.* 1995;26:808–814.
18. Ghadri JR, Gaehwiler R, Jaguszewski M, Sudano I, Osipova J, Schoenenberger-Berzins R, Erne P, Lüscher TF, Templin C. Impact of local vascular lesions assessed with optical coherence tomography and ablation points on blood pressure reduction after renal denervation. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14102.
19. Vulev I, Lesný P, Vozár M, Stanová L. Endovaskulárna liečba ochorení obličkovej tepny. *Kardiolog. prax* 2005;3:220–224.
20. Hladíková D, Vulev I, Klepanec A, Kozlovská T, Balázs T, Liška B, Bažík R, Místřík A, Škultětyová D, Maďarič J. Prediktory pozitívneho klinického efektu po stentingu renálnej tepny. *Cardiol* 2010;19:Suppl. 1:17S.