

The role of renal denervation in the treatment of resistant arterial hypertension

Postavenie renálnej denervácie v liečbe rezistentnej artériovej hypertenzie

Moščovič M, Rašiová M

Klinika angiológie, VÚSCH, a. s., Košice, Slovenská republika

Moscovic M, Rasiova M. **The role of renal denervation in the treatment of resistant arterial hypertension.** Cardiology Lett. 2022;31(5–6):303–310

Abstract. Renal denervation is a procedure interrupting the sympathetic innervation of the kidney, resulting in a decrease in sympathetic activity and blood pressure. It is performed on patients with resistant primary arterial hypertension and with persistent systolic blood pressure values above 160 mm Hg (in patients with diabetes mellitus above 150 mm Hg) despite the use of 3- or more combinations of antihypertensive drugs, including a diuretic. The main goal is to achieve a decrease in cardiovascular risk in patients without medical options for optimal management of hypertension. It is necessary to rule out secondary causes of hypertension, pseudoresistance and nonadherence to hypertension treatment preprocedurally. There are several suitable catheters that can be used for renal denervation nowadays. Among the most used are multipoint catheters with the possibility of independent tracing of the inner wall of the renal artery. Data from recent studies indicate that this procedure reduces systolic and diastolic blood pressure and expands therapeutic options for achieving reduction and reaching target blood pressure values. Renal denervation performed by an experienced specialist in a specialized centre is a safe endovascular procedure without significant adverse effects. Fig. 4, Tab. 1, Ref. 24, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: arterial hypertension – renal denervation – systolic blood pressure – diastolic blood pressure

Moščovič M, Rašiová M. **Postavenie renálnej denervácie v liečbe rezistentnej artériovej hypertenzie.** Cardiology Lett. 2022;31(5–6):303–310

Abstrakt. Renálna denervácia je intervenčný výkon prerušujúci sympatickú inerváciu obličky, čím dochádza k poklesu aktivity sympatika a tlaku krvi. Realizuje sa u pacientov s rezistentnou primárnou artériovou hypertenziou a zároveň pretrvávajúcimi hodnotami systolického tlaku krvi nad 160 mmHg (u pacientov s diabetes mellitus nad 150 mmHg) napriek užívaniu troj- a viacpočetnej kombinácie antihypertenzív vrátane diuretika. Hlavným cieľom je znížením tlaku krvi dosiahnuť pokles kardiovaskulárneho rizika u pacientov s vyčerpanými medikamentóznymi možnosťami optimálneho manažmentu artériovej hypertenzie. Pred renálnou denerváciou je nevyhnutné vylúčiť sekundárnu príčinu hypertenzie, pseudorezistenciu a nonaderenciu k liečbe. V súčasnosti máme k dispozícii viacero vhodných katétrov, ktoré možno použiť pri renálnej denervácii. Medzi najpoužívanejšie patria viacbodové katétre s mož-

nosťou samostatného kopírovania vnútornej steny renálnej artérie. Údaje z nedávnych štúdií naznačujú, že táto procedúra zmysluplne znižuje hodnoty systolického a diastolického tlaku, rozširuje terapeutické možnosti na dosiahnutie zníženia cieľových hodnôt tlaku krvi. Renálna denervácia realizovaná skúseným odborníkom v špecializovanom centre je bezpečný endovaskulárny výkon bez významných nežiaducich účinkov. Obr. 4, Tab. 1, Lit. 24, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: artériová hypertenzia – renálna denervácia – systolický tlak krvi – diastolický tlak krvi

Myšlienka prerušenia sympatikových dráh pri liečbe artériovej hypertenzie (ďalej hypertenzie) je stará viac ako 100 rokov (1). V minulosti sa v manažmente hypertenzie využívali prípravky na základe magnézia, sedatív a pacientmi zle tolerovaná diéta s veľmi nízkym obsahom soli. Od päťdesiatych rokov minulého storočia bola pre minimálne medikamentózne možnosti ovplyvnenia tlaku krvi jednou z možností liečby hypertenzie chirurgická splachniectómia (2). Hodnoty diastolického tlaku u takto liečených pacientov sa pohybovali okolo 130 – 140 mmHg a prerušením sympatikových vlákien bolo možné znížiť diastolický tlak o vyše 20 mmHg. Táto metodika sa ukázala byť riziková pre vysoký počet periprocedurálnych úmrtí (2). Po zavedení nových antihypertenzívnych liečiv sa úsilie o prerušenie sympatikových dráh dostalo do úzadia. Opätovný vzostup záujmu o túto metodiku priniesol vývoj katétrov schopných prerušiť sympatikovú inerváciu prebiehajúcu v okolí renálnych artérií bez potreby otvorenej chirurgie.

Hypertenzia stále patrí medzi najzávažnejšie modifikovateľné rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení, chronickej renálnej insuficiencie a úmrtia. V reálnej klinickej praxi aj napriek veľkému množstvu liečiv s rozdielnym mechanizmom účinku sa nie vždy darí u všetkých pacientov optimálne zvládnuť liečbu hypertenzie. Vyskytuje sa polypragmázia, intolerancia kombinácií liečiv, čo môže prispievať k nonadherencii pacientov k liečbe. Vzhľadom na neustále starnúcu populáciu a pri absencii nových druhov antihypertenzív sa bude obracať pozornosť stále viac na nefarmakologické metódy liečby. Výsledky štúdií ukazujú, že renálna denervácia znižuje hodnoty tlaku krvi približne u 80 % pacientov. U 20 % pacientov tzn. nonrespondérov, dochádza po renálnej denervácii len k minimálnym zmenám tlaku krvi. K ďalším nefarmakologickým možnostiam liečby hypertenzie patrí baroreceptorová stimulácia (3).

Rezistentná hypertenzia a možnosti jej liečby

Rezistentná artériová hypertenzia (ďalej rezistentná hypertenzia) sa vyskytuje približne u 10 % pacientov

s hypertenziou. Má nielen negatívny vplyv na kvalitu ich života, ale zároveň zvyšuje riziko ischemickej choroby srdca, predčasných kardiovaskulárnych udalostí, chronického srdcového zlyhania, cievnej mozgovej príhody, terminálneho obličkového ochorenia a celkovej mortality (4, 5). V retrospektívnej štúdii zahŕňajúcej vyše 200 000 pacientov s artériovou hypertenziou bola u pacientov s rezistentnou hypertenziou o 47 % vyššia pravdepodobnosť vzniku kombinovanej udalosti pozostávajúcej zo smrti, infarktu myokardu, srdcového zlyhania, cievnej mozgovej príhody a chronického obličkového ochorenia v priebehu priemerného 3,8-ročného sledovania pacientov (6).

Rezistentná hypertenzia je definovaná tlakom krvi > 140/90 mmHg u pacientov liečených minimálne trojkombináciou antihypertenzívnej liečby v optimálnych alebo maximálne tolerovaných dávkach. Trojkombinácia liečby zahŕňa diuretikum, obvykle dlhodobopôsobiaci blokátor vápnikového kanála, blokátor systému renín-angiotenzín-aldosterón (inhibitor angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo blokátor receptora pre angiotenzín II). U pacientov s podozrením na rezistentnú hypertenziu by mala byť vylúčená pseudorezistencia, sekundárna hypertenzia a hypertenzia vyvolaná liečivami a inými substanciami (4, 7).

Pseudorezistencia môže byť zapríčinená nesprávnou technikou merania tlaku krvi, efektom bieleho pláštia, suboptimálnymi dávkami antihypertenzívnej medikácie alebo non-adherenciou k liečbe. Adherencia k liečbe klesá s narastajúcim počtom tabletiiek a suboptimálna adherencia sa môže vyskytovať až u 50 – 80 % pacientov (5).

Na rezistentnej hypertenzii sa môže podieľať aj medikácia pacienta akou je liečba nesteroidnými antiflogistikami, imunosupresívna liečba (cyklosporín, takrolimus), užívanie rekombinantného humánneho erytropoetínu, určitých antidepresív (fluoxetín, tricyklické antidepresíva), antikoncepcia alebo postmenopauzálna hormonálna liečba. Rezistentná hypertenzia sa častejšie spája s vyšším vekom, obezitou, zvýšeným príjmom sodíka, alkoholu, silnou chronickou bolesťou alebo fyzickou inaktivitou. Aj kvalita spánku a jeho trvanie sú dôležité, pretože rôzne spánkové poruchy

(napríklad insomnia, syndróm nepokojných nôh, spánková deprivácia) súvisia s výskytom rezistentnej hypertenzie (3). U pacientov bez obštrukčného spánkového apnoe (OSA), ale so spánkovou depriváciou definovanou trvaním neprerušovaného spánku kratším ako šesť hodín bola dokumentovaná zvýšená sympatiková aktivita a zvýšená aktivita systému renín-angiotenzín-aldosterón. Prevalencia OSA u pacientov s rezistentnou hypertenziou je vysoká (70 % – 90 %). Rutinné polysomnografické vyšetrenie sa však neodporúča u všetkých pacientov s rezistentnou hypertenziou, je však potrebné aktívne pátrať po symptómoch OSA, ako sú hlasné chrápanie, nočné apnoické pauzy, časté zobudení v noci a nadmerná denná spavosť (5). U 5 % – 10 % pacientov s hypertenziou môže byť identifikovaná špecifická príčina sekundárnej hypertenzie (5). Najčastejšími príčinami sú renoparenchymatózna hypertenzia, renovaskulárna hypertenzia, primárny hyperaldosteronizmus, OSA a hypertenzia zapríčinená liekmi/inými substanciami. Aj nepoznaná a nedostatočne liečená hypertenzia môže byť príčinou vzniku rezistencie na liečbu prostredníctvom alterácie funkcie obličiek spolu so zvýšenou tuhosťou veľkých artérií.

Pri diagnostike je dôležitá anamnéza zameraná na životný štýl, príjem alkoholu, sodíka, spánkové poruchy, liekovú anamnézu (liečivá interferujúce s antihypertenzívnou terapiou, dávkovanie antihypertenzívnej liečby), fyzikálne vyšetrenie zamerané na sekundárnu hypertenziu, hypertenziu spôsobenú orgánové poškodenie a taktiež je dôležitý monitoring tlaku krvi v domácom a ambulantných podmienkach.

Efektívna liečba kombinuje zmeny životného štýlu (najmä reštrikciu príjmu sodíka) spolu s optimalizáciou farmakoterapie. Odporúča sa používať optimálne/maximálne tolerovateľné dávky diuretik, preferovať tiazidom podobné diuretiká (napríklad indapamid, chlortalidon) pred tiazidovými diuretikami (7). Liečba kľúčovými diuretikami sa má použiť pri odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² alebo pri klinickej hyperhydratácii pacienta (7). Pri hladinách sérového káliea ≤ 4,5 mmol/l a eGFR je ≥ 45 ml/min/1,73 m² sa ako štvrtý preparát do kombinácie (diuretikum, ACEI/inhibitor receptora pre angiotenzín II, dlhodobo účinkujúci blokátor kalciového kanála) odporúča spironolaktón (4, 7). V prípade jeho kontraindikácie alebo intolerancie (antiandrogénne vedľajšie účinky) sa môže nahradiť eplerenónom alebo amiloridom, ktoré majú podobné indikácie vzhľadom na hladiny káliea a eGFR). Z ďalších liečiv sa odporúčajú aj betablokátory (bisoprolol), doxazosín alebo iné dostupné antihypertenzívne liečivá (4, 7).

Renálna denervácia, mechanizmus účinku, jej indikácie a technika výkonu

Renálny nervový systém je rozhodujúci pri regulácii tlaku krvi a objemu tekutín. Skladá sa zo sympatikových eferentných a senzorických aferentných nervových vlákien. Odstránenie alebo prerušenie aferentných a eferentných renálnych sympatikových nervových vlákien nachádzajúcich sa spoločne v adventícii renálnych artérií čiastočne blokuje orgánové prepojenie medzi centrálnym nervovým systémom a obličkami. Aktivácia eferentných sympatikových nervových vlákien v obličke vedie k zvýšenej renálnej vaskulárnej rezistencii, sekrécii renínu a reabsorpcii sodíka. Renálnou denerváciou vyvolané prerušenie prenosu eferentnými sympatikovými renálnymi nervovými vláknami blokuje zvýšenie aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón, renálnu reabsorpciu sodíka a zníženie prietoku krvi obličkami. Senzorické renálne aferentné nervové vlákna končia v jadrách hypotalamu a modulujú sympatikový nervový systém. Odstránenie aferentného renálneho nervového prenosu ovplyvňuje reno-renálne reflexy na moduláciu centrálnej sympatikovej odpovede (8).

Na renálnu denerváciu je indikovaný pacient s rezistentnou hypertenziou a s pretrvávajúcimi hodnotami systolického tlaku krvi nad 160 mmHg. Pacienti s diabetes mellitus sú rizikovejší vzhľadom na kardiovaskulárne komplikácie, preto sa o renálnej denervácii uvažuje už pri hodnotách tlaku krvi nad 150 mmHg. Pre renálnu denerváciu nie sú prítomné vekové obmedzenia, naopak, sedemdesiatnici a osemdesiatnici profitujú z tejto metodiky rovnako ako mladší pacienti. Pred výkonom by mali byť vylúčené endokrinné a nefrologické príčiny sekundárnej hypertenzie, podľa anamnézy OSA a pacient by mal mať realizované 24-hodinové ambulantné monitorovanie tlaku (tlakový holter). Odporúčaná je eGFR je ≥ 45 ml/min/1,73 m², u pacientov s nižšou eGFR sa renálna denervácia, s výnimkou klinických štúdií, neodporúča. Avšak pri prísnej minimalizácii použitia kontrastnej látky táto liečba môže byť po individuálnom prehodnotení realizovaná aj u niektorých pacientov s redukovanou eGFR (9, 10). Indikácie renálnej denervácie sú znázornené v **tabuľke 1**.

Pred renálnou denerváciou sa odporúča doplniť komplexné kardiologické vyšetrenie vrátane echokardiografie, ktoré identifikuje pacientov so závažnou chlopňovou chybou alebo závažným srdcovým zlyhávaním, u ktorých by mohol pokles tlaku krvi zhoršiť základné ochorenie a zvýšiť riziko komplikácií. Taktiež sa odporúča zobrazenie cievnych pomerov pomocou CT-angiografického alebo MR-angiografického vyšetrenia, ktoré vylúčia zá-

Tabuľka 1 Indikácie renálnej denervácie

Rezistentná primárna hypertenzia s pretrvávajúcimi hodnotami STK v ordinácii nad 160 mmHg (u pacienta s diabetes mellitus nad 150 mmHg)
Rezistencia hypertenzie aj napriek užívaniu troj- a viackombinácie antihypertenzív vrátane diuretika
Zachovaná renálna funkcia s GFR nad 45 mL/min
Vylúčená sekundárna príčina hypertenzie v spolupráci s endokrinológom a nefrológom
Vylúčená pseudorezistencia pomocou 24-hodinového Holterovského monitorovania tlaku krvi
Vylúčená závažná chlopňová chyba alebo závažná forma srdcového zlyhávania, kde by mohol pokles tlaku zhoršiť základné ochorenie
Doplnené CT, respektíve MRI vyšetrenie renálnych artérií

CT – computerová tomografia, GFR – glomerulárna filtrácia, MRI – magnetická rezonancia, STK – systolický tlak krvi

važné aterosklerotické zmeny, prípadne dilatáciu aorty v mieste odstupe renálnych artérií. Pri významných stenózach renálnych artérií, v mieste kalcifikátov a pri fibromuskulárnej dysplázii by sa renálna denervácia nemala vykonávať. Pred výkonom u hospitalizovaného pacienta zdravotná sestra podáva a kontroluje užitie medikácie v priebehu jedného až dvoch dní, čím sa parciálne eliminuje non-adherencia k liečbe (9, 10, 11).

Indikácie renálnej denervácie boli stanovené stanoviskom expertov v roku 2011. Tento výkon by sa mal uskutočniť v špecializovaných centrách s dostatočnými skúsenosťami v liečbe renálnou denerváciou (Centrum excelentnosti pre liečbu hypertenzie) v rámci interdisciplinárnej spolupráce kardiológov špecializovaných na liečbu hypertenzie, nefrológa a prípadne aj neurológa (9).

V ostatných rokoch bolo realizovaných viacero štúdií na boviných modeloch, ktorých cieľom bolo zistiť najoptimálnejšiu techniku a umiestnenie denervačných bodov v renálnej artérii. V minulosti (pred rokom 2015) sa predpokladalo, že najväčšia hustota sympatikových nervových vlákien prebieha v oblasti obličkového hľu a v proximálnej časti hlavného kmeňa renálnej artérie, preto sa dôraz kládol na renálnu denerváciu v odstupe renálnej artérie z aorty a hlavného kmeňa renálnej artérie. Výsledky štúdií však ukázali, že najväčší pokles koncentrácie noradrenalinu sa dosiahol vtedy, ak boli denervované bočné vetvy renálnej artérie. V proximálnych častiach renálnej artérie a v obličkovom hľe prebiehajú sympatikové vlákna vo väčšej vzdialenosti od lúmenu artérie, preto je pravdepodobné, že pri ablácii v tejto oblasti nedochádza k ich dostatočnej deštrukcii.

Najpoužívanejším katéterom v Slovenskej republike je štvorbodový katéter využívajúci rádiový frekvenčný výkon s možnosťou samostatného kopírovania vnútornej stený artérie s názvom Simplicity Spyral. Jedna veľkosť denervačného katétra je vhodná na denerváciu artérie s priemerom od 3 do 8 mm, mení sa len dĺžka efektívnej časti katétra. Pri priemere artérie 3 mm je efektívna dĺžka katétra 21 mm a pri priemere artérie 8 mm sa skraca na 17 mm. Pred aplikáciou rádiový frekvenčnej energie sa

pre bolestivosť výkonu podáva analgosedatívna medikácia. Výkon sa uskutočňuje pod rádiografickou (RTG) kontrolou prístupom cez spoločnú femorálnu artériu. Pomocou špeciálnych hokejkovito ohnutých katétrov sa nasonduje odstup renálnej artérie a realizuje sa digitálna subtrakčná angiografia so zobrazením priebehu, dĺžky, priemeru hlavného kmeňa a vetiev renálnych artérií.

Do zavádzacieho katétra sa po vodiči vloží denervačný katéter do každej vetvy renálnej artérie, ktorá má priemer 3 a viac milimetrov. Rádiový frekvenčný výkon sa aplikuje naraz, maximálne v štyroch denervačných bodoch s možnosťou ľubovoľného zníženia ich počtu.

Počet ablačných bodov v štúdiu SYMPLICTY HTN-3 koreloval so znížením ambulantného systolického tlaku krvi, pričom najväčší účinok sa pozoroval pri 14 a viac ablačných bodoch, preto je snahou dosiahnuť minimálne 14 úspešných denervačných bodov v oboch renálnych artériách (11, 12).

Štandardne sa denervácia začína v bočných vetvách a v distálnej časti spoločnej renálnej artérie, aby sa neprechádzalo opakovaně katéterom cez denervované lézie. Ablácny čas je 1 minúta s použitím energie 6,5 W pri každej pozícii, priemerný čas trvania celej procedúry je 45 minút. Prístroj samostatne zaznamenáva a vyhodnocuje teplotu okolia, pokles impedancie tkaniva a má viacero kontrolných a ochranných algoritmov. K možným komplikáciám patria spazmy renálnych artérií, ktoré môžu u niektorých pacientov pretrvávajúť hodiny až dni a dobre reagujú na liečbu nitrátmi. Disekcie renálnych artérií sa ošetrujú implantáciou stentu. Väčšina pacientov môže odísť z nemocnice na nasledujúci deň po intervencii. Generátor, katéter používaný pri renálnej denervácii a RTG zobrazenie denervácie sú znázornené na **obrázkoch 1 – 3**.

Renálna denervácia – medicína dôkazov

Prvé štúdie s renálnou denerváciou priniesli pôsobivé výsledky. Jednou z prvých publikovaných prác bola štú-



Obrázok 1 Generátor na renálnu denerváciu pomocou katétrov Simplicity



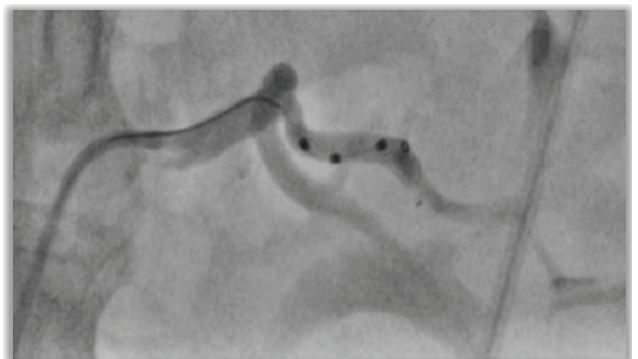
Obrázok 2 Katéter na renálnu denerváciu Simplicity Spyral využívaný na Klinike angiológie, VÚSCH, a. s. v Košiciach

dia **Simplicity HTN-1**, ktorá bola realizovaná pomocou jednoduchého ohybného jednobodového katétra. Do otvorenej štúdie Simplicity HTN-1 bolo zaradených 153 pacientov. Po 36 mesiacoch bol pozorovaný priemerný pokles v systolickom tlaku krvi o 32,0 mmHg a v diastolickom tlaku krvi o 14,4 mmHg. Pokles systolického tlaku krvi meraného v ordinácii o 10 mmHg alebo viac bol pozorovaný u 93 % pacientov. Pri použití ambulantného 24-hodinového merania tlaku krvi boli výsledky o niečo menej presvedčivé, ale stále prinášali zmysluplné zníženie v priemere o 11 mmHg. Dôležité bolo aj zistenie, že renálna denervácia je bezpečná a nemá negatívny vplyv na funkciu obličiek pacienta (13).

Štúdia **Simplicity HTN-2** bola realizovaná v 24 centrách v Európe, Austrálii a na Novom Zélande. Pacienti boli náhodne zaradení do jedného z dvoch ramien. V prvom ramene pacienti ($n = 49$) podstúpili po úvodnej medikamentóznej liečbe renálnu denerváciu, druhé rameno ($n = 51$) malo ponechanú samotnú medikamentóznú liečbu (kontrolná skupina). Hodnoty tlaku krvi v ordinácii sa v skupine s renálnou denerváciou znížili o 32/12 mmHg v porovnaní s východiskovou hodnotou tlaku krvi 178/96 mmHg ($p < 0,0001$). V kontrolnej skupine sa hodnoty neodlišovali od úvodnej hodnoty, pričom k zmene došlo len o 1/0 mmHg v porovnaní s východiskovou hodnotou tlaku krvi 178/97 mmHg ($p = 0,77$ pre systolický a $p = 0,83$ pre diastolický tlak). Roz-

diely medzi skupinami boli po 6 mesiacoch 33/11 mmHg ($p < 0,0001$). Po šiestich mesiacoch dosiahlo v ramene s denerváciou 84 % pacientov zníženie systolického krvného tlaku o 10 mmHg alebo viac v porovnaní s 35 % v kontrolnom ramene ($p < 0,0001$) (14).

Sľubné výsledky priniesli aj prvotné štúdie s inými katétmi využívajúcimi rádiografickú energiu. Štvorbodový katéter (EnligHTN) dokázal v štúdii **EnligHTN-1** znížiť hodnoty systolického tlaku krvi po šiestich mesiacoch u 46 pacientov priemerne o 26 mmHg. Počet respondérov predstavoval 76 % (15).



Obrázok 3 RTG zobrazenie denervačného katétra Simplicity Spyral v renálnej artérii

K podobným výsledkom dospeli aj štúdie s katétrom Vessix V2 a One shot. Katéter Paradise, využívajúci na prerušenie nervových zakončení ultrazvukové vlny, znížil v štúdiu **Realise** po šiestich mesiacoch hodnoty systolického tlaku krvi v ordinácii o 21 mmHg (16).

Prvotné štúdie nemali kontrolné rameno s predstieranou denerváciou. Štúdia **Simplicity HTN-3** bola randomizovaná s predstieranou kontrolnou skupinou pacientov. Pacienti boli náhodne randomizovaní v pomere 2 : 1 k renálnej denervácii a predstieranému výkonu, pričom celkovo bolo randomizovaných 535 pacientov. Priemerná zmena systolického tlaku krvi po šiestich mesiacoch bola -14,1 mmHg v ramene s denerváciou v porovnaní s -11,7 mmHg v skupine s predstieranou procedúrou ($p < 0,001$ pre zníženie tlaku krvi v porovnaní so základnou hodnotou tlaku krvi v oboch ramenách). Celkový rozdiel tlakov krvi bol medzi oboma skupinami -2,39 mmHg, čo nebolo signifikantne významné. Zmena 24-hodinového ambulantného systolického tlaku krvi bola -6,75 mmHg v denervovanej skupine a -4,79 mmHg v skupine s predstieranou denerváciou. Celkový rozdiel tlakov krvi bol medzi oboma skupinami -1,96 mmHg, čo tiež nebolo štatisticky významné (17).

S odstupom času boli publikované výsledky štúdie SPYRAL HTN-ON MED v roku 2018 a štúdie SPYRAL HTN-OFF MED v roku 2020. V oboch štúdiách sa využíval už modernejší štvorbodový katéter s využitím rádiových frekvencií energie (18, 19).

V medzinárodnej, randomizovanej, jednoducho zaslepenej štúdiu s predstieranou denerváciou **SPYRAL HTN-ON MED** boli sledovaní pacienti v 25 centrách v USA, Nemecku, Japonsku, Spojenom kráľovstve, Austrálii, Rakúsku a Grécku. Do štúdie boli zaradení pacienti so systolickým tlakom krvi v ordinácii medzi 150 – 180 mmHg a diastolickým tlakom krvi 90 mmHg a vyšším a 24-hodinovým ambulantným systolickým tlakom krvi medzi 140 – 170 mmHg. Celkovo bolo sledovaných 80 pacientov (38 pacientov bolo zaradených na renálnu denerváciu a 42 pacientov na simulovanú intervenciu). Po šiestich mesiacoch výraznejšie klesol 24-hodinový ambulantný tlak krvi v skupine s renálnou denerváciou, rozdiel zmeny systolického tlaku krvi bol -7,0 mmHg ($p = 0,006$). Zmena tlaku krvi v ordinácii bola po šiestich mesiacoch rovnako významne väčšia v skupine s renálnou denerváciou ako kontrolnej skupine. V žiadnej skupine neboli zaznamenané závažné nežiaduce udalosti (18).

Štúdia **SPYRAL HTN-OFF MED** bola navrhnutá tak, aby vyhodnotila efekt renálnej denervácie u pacientov neužívajúcich antihypertenzíva. Celkovo bolo v štúdiu 331 pacientov, z toho 166 pacientov bolo randomizo-

vaných na renálnu denerváciu a 165 na simulovanú procedúru. Rozdiel tlakov krvi po troch mesiacoch bol medzi týmito dvoma skupinami pre 24-hodinový systolický tlak krvi -3,9 mmHg a pre systolický tlak krvi v ordinácii -6,5 mmHg (19).

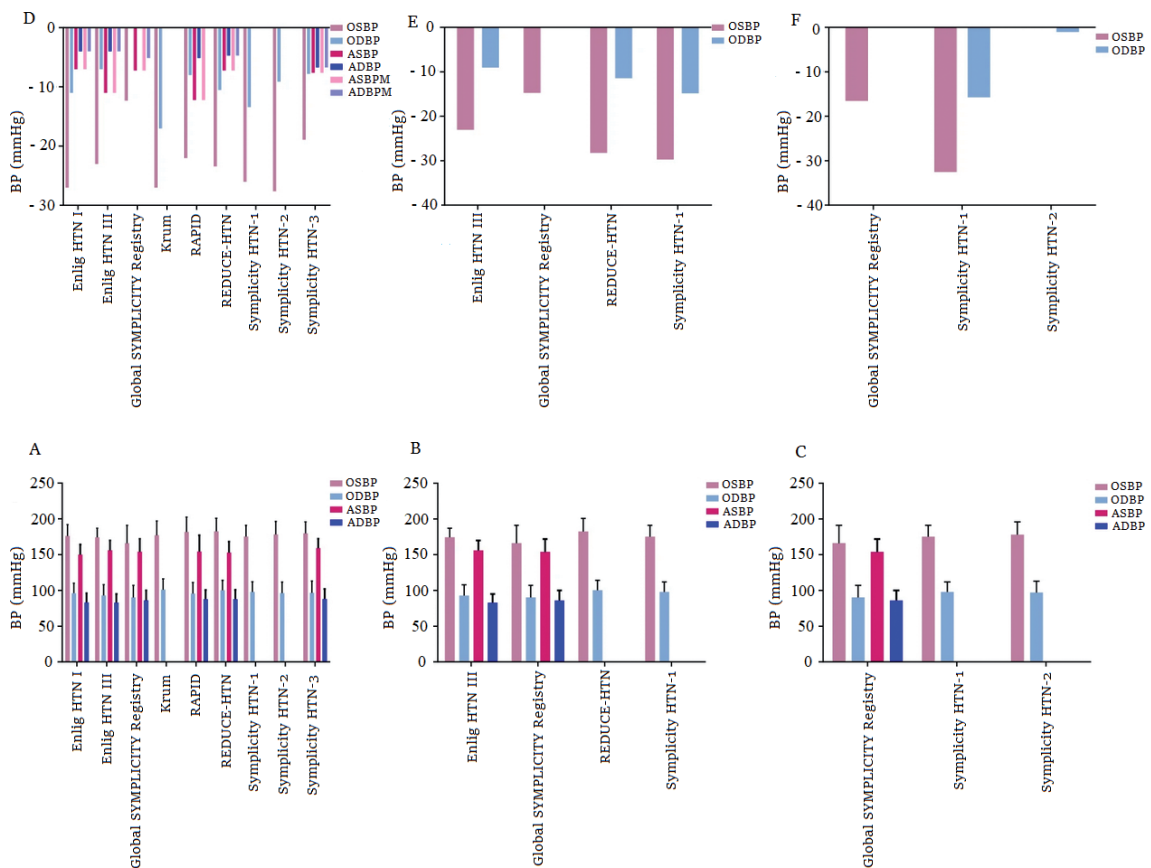
V štúdiu **RADIANCE-HTN TRIO** znížila renálna denervácia pomocou ultrazvukových vln denný ambulantný systolický tlak krvi o 8,0 mmHg oproti ramenu s predstieranou denerváciou, kde došlo k redukcii tlaku krvi o 3,0 mmHg. Medzi týmito dvoma skupinami neboli žiadne rozdiely vo výsledkoch bezpečnosti (20).

Povzbudzujúce výsledky prinieslo 36-mesačné vyhodnotenie predĺženého sledovania pacientov zaradených do štúdie **Simplicity HTN-3**, ktoré boli publikované v roku 2022 v časopise The Lancet. Po 36 mesiacoch bola u sledovaných pacientov zmena systolického tlaku krvi v ordinácii -26,4 mmHg v skupine s denerváciou renálnej artérie a -5,7 mmHg v simulovanej kontrolnej skupine ($p < 0,0001$). Zmena 24-hodinového ambulantného systolického tlaku krvi po 36 mesiacoch bola -15,6 mmHg v skupine s denerváciou renálnej artérie a -0,3 mmHg v kontrolnej skupine so simulovanou liečbou ($p < 0,0001$). Skupina s denerváciou mala pri podobnej medikamentóznej liečbe výrazne dlhší čas v terapeutickom rozmedzí tlaku krvi ($p < 0,0001$). Nevyskytli sa žiadne neskoré komplikácie denervácie renálnej artérie (21). Efekt renálnej denervácie v rôznych štúdiách je graficky znázornený na **obrázku 4**.

Diskusia

Odporúčania Európskej hypertenziologickej spoločnosti týkajúce sa renálnej denervácie (2021) považujú renálnu denerváciu za možnosť liečby založenej na dôkazoch rozširujúcej aktuálne terapeutické možnosti na dosiahnutie zníženia tlaku krvi a dosiahnutia jeho cieľových hodnôt. Je to prídavná modalita, nie konkurenčná liečebná stratégia k medikamentóznej liečbe, odporúčaná v indikovaných prípadoch na bežné klinické použitie (10).

Úspešnosť denervácie výrazne závisí od skúseností operátora. Jej efektivita môže byť v centrách s nižším objemom výkonov znížená. Príkladom je štúdia **Simplicity HTN-3**, realizovaná vo veľkom počte centier s malými skúsenosťami, kde v priemere jeden operátor realizoval menej ako dve procedúry. Táto štúdia nedokázala benefit renálnej denervácie a na dlhšie obdobie spomalila progres sľubne napredujúcej metodiky. Pokles ambulantného systolického tlaku krvi o 5 mmHg možno vo všeobecnosti dosiahnuť pridaním jedného antihypertenzíva a pre



Obrázok 4 Efekt renálnej denervácie v uvedených štúdiách u pacientov s renálnou denerváciou

A – C: bazálne hodnoty tlakov po 12, 24 a 36 mesiacoch, D – F: rozdiel tlakov v ramene s renálnou denerváciou po 12, 24 a 36 mesiacoch (24) OSBP – systolický tlak krvi v ordinácii; ODBP – diastolický tlak krvi v ordinácii; ASBP – ambulantný systolický tlak krvi; ADBP – ambulantný systolický tlak krvi pri 24-hodinovom monitoringu; ADBPM – ambulantný systolický tlak krvi pri 24-hodinovom monitoringu

niekoho môže byť také zníženie tlaku s prihliadnutím na možné riziká invazívneho výkonu nedostatočné. Aj napriek vynaloženiu maximálneho úsilia a kontroly adherencie môže byť dlhodobé užívanie viackombinácie liekov u určitej skupiny pacientov problematické a práve v tejto skupine pacientov môže renálna denervácia predstavovať zmysluplnú terapeutickú možnosť. V štúdiu sledujúcej preferencie pacientov bol s voľbou renálnej denervácie asociovaný mladší vek, mužské pohlavie, slabá adherencia k antihypertenzívnej liečbe, prítomnosť srdcového zlyhania a prítomnosť vedľajších účinkov pri antihypertenzívnej liečbe (22).

Diskutuje sa aj o iných potenciálnych terapeutických cieľoch renálnej denervácie. Renálna denervácia spolu s katérovou izoláciou pľúcnych žíl pri paroxysmálnej fibrilácii predsení viedla k významnému zníženiu paroxysmov fibrilácie predsení v porovnaní len s katérovou izoláciou pľúcnych žíl. Liečba renálnou dener-

váciou bola efektívna u pacientov so srdcovým zlyhaním s redukovanou aj so zachovanou systolickou funkciou ľavej komory, kde zlepšila funkciu srdca (23).

V súčasnosti nie je známe, či prerušenie sympatických vlákien bude dlhodobé alebo postupne dôjde k opätovnej reinervácii. Taktiež nebol potvrdený priamy pozitívny vplyv renálnej denervácie na zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Záver

Renálna denervácia patrí medzi invazívne metódy nefarmakologickej redukcie tlaku krvi s nízkym rizikom komplikácií a dobrou toleranciou výkonu zo strany pacientov. Klinické štúdie dokázali účinné krátko- a strednodobé ovplyvnenie tlaku krvi pri rezistentnej hypertenzii, ale dlhodobé údaje o účinnosti renálnej

denervácie stále chýbajú. U časti pacientov možno po výkone očakávať len minimálny efekt s redukciou tlaku krvi o menej ako 10 mmHg. O indikácii renálnej denervácie by mal rozhodnúť tím špecialistov zaoberajúci sa liečbou rezistentnej hypertenzie, zahŕňajúci kardiológa, nefrológa a prípadne aj lekárov iných špecializácií, pričom je potrebné prihliadať na preferencie pacienta. Výsledky medzinárodných registrov a ďalších štúdií prinesú odpoveď na otázku, či denervácia renálnych artérií znižuje hodnoty tlaku krvi aj v reálnom živote a či jej pozitívny vplyv na redukciiu tlaku krvi bude pretrvávajúť v dlhodobom horizonte.

Literatúra

- Hirt, A. Der Grenzstrang des Sympathicus bei einigen Sauriern. Z. Anat. Entwickl. Gesch. 1921;62:536–551. ISBN: 978-3-662-29884-8.
- Hoobler SW, Manning JT, Paine WG, McClellan SG, Helcher PO, Renfertt H Jr, et al. The effects of splanchnicectomy on the blood pressure in hypertension; a controlled study. *Circulation*. 1951;4:173–183.
- Huňavý M, Matejová I, Gonsorčík J. Baroreceptorová stimulácia v liečbe rezistentnej artériovej hypertenzie. *Kardiolog. Prax* 2014;12:174–178.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Aziz M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), *European Heart Journal*, 2018;39:3021–3104.
- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72:e53–e90.
- Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125:1635–1642.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75:1334–1357.
- Carlström M, Braga VA. Mechanisms underlying the effects of renal denervation in renovascular hypertension. *Hypertens Res*. 2019;42:754–757.
- Mahfoud F, Vonend O, Bruck H, Clasen W, Eckert S, Frye B, et al. Interventionelle renale Sympathikusdenervation zur Behandlung der therapieresistenten Hypertonie [Expert consensus statement on interventional renal sympathetic denervation for hypertension treatment]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2011;136:2418.
- Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, Azizi M, Böhm M, Dimitriadis K, et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. *J Hypertens*. 2021;39:1733–1741.
- Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, Cremers B, Ruwart J, Schulz-Jander D, et al. Impact of Lesion Placement on Efficacy and Safety of Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1766–1775.
- Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, Devireddy CM, Esler M, Fahy M, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J*. 2015;36:219–227.
- Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Böhm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*. 2014;383:622–629.
- Symplcity 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.
- Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI, Sinhal A, Chew DP, Meredith IT, et al. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnligHTN I trial. *Eur Heart J*. 2013;34:2132–2140.
- Montalescot G, Cluzel P, Pathak A, et al. TCT-123 Preliminary safety and efficacy results from the REALISE trial: REAL denervation by ultraSound transcatheter Emission. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18_Supplement_1):B40.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393–1401.
- Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391:2346–2355.
- Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2020;395:1444–1451.
- Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, Gosse P, Reilly JP, Levy T, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet*. 2021;397:2476–2486.
- Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, Leon MB, Rocha-Singh K, Townsend RR, et al. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Lancet*. 2022;400:1405–1416.
- Kario K, Kagitani H, Hayashi S, Hanamura S, Ozawa K, Kanegae H. A Japan nationwide web-based survey of patient preference for renal denervation for hypertension treatment. *Hypertens Res*. 2022;45:232–240.
- Katsurada K, Shinohara K, Aoki J, Nanto S, Kario K. Renal denervation: basic and clinical evidence. *Hypertens Res*. 2022;45:198–209.
- Liang B, Liang Y, Li R, Gu N. Effect of renal denervation on long-term outcomes in patients with resistant hypertension. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20:117.