

Aktualizované stanovisko České společnosti pro hypertenzi k provádění renálních denervací u rezistentní hypertenze

prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.¹, prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.², prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.³

¹Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni, a Fakultní nemocnice Plzeň

²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Ústřední vojenská nemocnice Praha, Interní klinika; Synlab Czech s.r.o., Nefrologická ambulance Praha

³Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, a Všeobecná fakultní nemocnice Praha

Na jaře roku 2012 bylo vydáno společné odborné stanovisko České kardiologické společnosti (ČKS) a České společnosti pro hypertenzi (ČSH) k provádění katetrizačních renálních denervací (RDN) v České republice (1). V té době byla publikována jediná studie, v níž nemocní byli randomizováni na léčbu pomocí RDN nebo na konzervativní postup – Symplicity HTN-2 (2). Ta sice prokázala pokles krevního tlaku (TK) v intervenované skupině, ale byla kritizována kvůli řadě nedostatků, především kvůli malému souboru (52 jedinců podstoupilo RDN) a také kvůli zařazovacím kritériím (nebylo soustavně prováděno ambulantní monitorování TK (AMTK), otázka compliance pacientů k farmakologické léčbě byla zcela opomenuta a nebylo jasné, zda nemocní byli dostatečně vyšetřeni k vyloučení sekundární hypertenze). Proto české stanovisko zaujalo spíše zdrženlivý přístup k indikování RDN.

V letošním roce byly zveřejněny výsledky zásadní studie Symplicity HTN-3 (3), která je dosud největší prospektivní randomizovanou studií s RDN u nemocných s rezistentní hypertenzí. Jejím primárním cílem bylo vyhodnotit změny v systolickém TK měřeném v ordinaci za šest měsíců po renální denervaci a sledovat výskyt závažných komplikací v prvním měsíci po výkonu. Věkový průměr 535 zařazených pacientů byl 57 roků, ženy tvořily 39 %. Průměrný systolický TK v ordinaci při zařazení byl 180 mm Hg a průměrná hodnota při 24hodinovém AMTK byla 159 mm Hg. Nemocní byli na stabilní farmakoterapii: užívali diuretika (99,8 %), beta-blokátory (86 %), inhibitory angiotensin-

konvertujícího enzymu (46 %), blokátory AT1 receptoru pro angiotensin II (51 %) a antagonisty mineralokortikoidních receptorů (25 %). Třetina souboru byla randomizována ke klamavé proceduře („sham procedure“), při níž jim byla provedena renální arteriografie, ale bez RDN; tato skupina sloužila jako kontrolní. U zbývajících dvou třetin nemocných (364 zařazených osob) byla provedena RDN. V této kontrolované a dobře provedené studii RDN neměla větší účinek na TK než klamavá procedura. Průměrné snížení systolického TK za šest měsíců bylo $14,1 \pm 24,0$ mm Hg po RDN ve srovnání s $11,7 \pm 26,0$ mm Hg po klamavém výkonu ($p = 0,26$). Průměrná hodnota snížení systolického TK při 24-hod AMTK byla po RDN $6,8 \pm 15,1$ mm Hg ve srovnání s $4,8 \pm 17,3$ mm Hg po klamavém výkonu; průměrný rozdíl 2 mm Hg opět nedosáhl statistické významnosti pro superioritu RDN ($p = 0,98$), a to jak v denním systolickém TK ($p = 0,52$), tak v nočním systolickém TK ($p = 0,06$), a také nebyl významný rozdíl ve 24hodinovém průměru srdeční frekvence mezi denervovanými a nedenerovanými pacienty ($p = 0,94$). Rovněž nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve výskytu závažných komplikací.

Tato data jsou různě interpretována, spekuluje se například, že RDN byla v některých z 87 participujících center prováděna technicky nedokonale a že příčinou neúspěchu je nedostatečná denervace. Je obtížné toto zpětně posuzovat, ale je jisté, že výsledky studie Symplicity HTN-3 jsou kompletně negativní a že není v současné době žádný důvod k zavádění RDN do rutinní klinické praxe.

Tento závěr je podpořen i nedávnými výsledky renální denervace z 10 evropských hypertenzních pracovišť včetně centra ve VFN v Praze (4). Pouze v menšině případů došlo k normalizaci krevního tlaku po denervaci. AMTK potvrdilo jen malý pokles krevního tlaku po denervaci, který mohl zahrnovat i efekt regrese k průměru (4).

V České republice byla metoda renální denervace (RDN) zavedena na několika pracovištích a výkony byly prováděny většinou v rámci klinických studií, z nich byla nejdůležitější studie PRAGUE-15 (5). V této otevřené prospektivní randomizované multicentrické studii se srovnával účinek RDN (katetry Symplicity) s intenzifikovanou medikamentózní léčbou včetně spironolaktону (pokud byl tolerován) u pacientů s rezistentní hypertenzí. U všech pacientů před vstupem do studie byla podrobným vyšetřením vyloučena sekundární hypertenze a ověřena dobrá compliance k léčbě stanovením hladin antihypertenziv. Primárním cílovým ukazatelem byla změna hodnot systolického a diastolického TK získaného pomocí 24hodinového AMTK po 6 měsících léčby. Po zveřejnění výsledků studie SYMPPLICITY-HTN 3 byla studie PRAGUE-15 předčasně ukončena. Celkem se studie účastnilo 106 osob (52 s provedenou denervací, 54 jen konzervativně léčených). Výsledky studie Prague-15 prokázaly srovnatelný pokles 24 hod. TK po denervaci a po intenzifikované antihypertenzní léčbě. Hlavní výsledky studie Prague-15 byly prezentovány na letošním kongresu Evropské společnosti pro hypertenzi a jsou v současné době připravovány k publikaci.

V nedávné menší norské studii byli pacienti s potvrzenou rezistentní hypertenzí pomocí AMTK a ověřenou compliancí (požití antihypertenziv v přítomnosti zdravotníka) randomizováni do větve s provedenou RDN za použití katetrů Symplicity (n = 9) či intenzifikovanou farmakologickou léčbou (n = 10) (6). Studie byla předčasně zastavena díky významnějšímu poklesu TK u konzervativně léčených osob. Zjevnou slabinou této studie je však malý počet zařazených pacientů.

RDN vede k velké variabilitě antihypertenzního účinku, jak dokládá nedávná holandská studie (7). Zatímco někteří pacienti reagují mírným poklesem TK, u některých se TK buď nemění nebo dokonce narůstá. Nedostatečný pokles TK po RDN by mohl být vysvětlen absencí změny reninu.

V letošním roce byla publikována první významnější studie používající odlišnou techniku, a to multielektrodovou radiofrekvenční ablací systému EnligHTN (8). Jde o 12měsíční sledování 46 nemocných s rezistentní hypertenzí po provedené RDN. Během této doby došlo k výraznému poklesu systolického TK jak v ordinaci (27 mm Hg), tak během AMTK (11 mm Hg) a při domácím měření TK (11 mm Hg) a bezpečnost metody v uvedeném časovém horizontu byla dobrá. Tato metoda se tedy jeví jako technicky přijatelná, ale zmíněná studie

neměla kontrolní skupinu a je opět třeba vyčkat dalších výsledků. V současné době jsou studovány další metody denervace, zejména použití ultrazvuku, ale data kontrolovaných studií nejsou k dispozici.

Odborné stanovisko ČKS a ČSH z roku 2012 (1) konstatuje, že „do té doby, než další a/nebo větší randomizované studie potvrdí (či nepotvrdí) slibné výsledky počátečních studií, směji být renální denervace prováděny výhradně jako součást určitých výzkumných protokolů schválených etickými komisemi. Není etické prosazovat tuto metodu již dnes (na počátku roku 2012) jako standardní (osvědčenou) součást léčby hypertonií. Každý pacient musí být informován o tom, že renální denervace je stále ve fázi klinického výzkumu.“ V současné době, tj. ve druhé polovině roku 2014, je toto stanovisko stále platné a výsledky studie Symplicity HTN-3 a řady dalších podporují výše uvedený postoj, že RDN má být prováděna výhradně jako výzkumná metoda. Je třeba mít také na paměti, že rezistentní hypertenze vyžaduje velmi pečlivý klinický přístup, zejména analýzu léčby, provedení AMTK, ověření adherence k farmakologické léčbě a vyloučení sekundární hypertenze. Je tak zřejmé, že případné provádění RDN by mělo být vyhrazeno jen pro specializovaná hypertenzní centra, schopná provést potřebnou preselekcii pacientů (9,10).

Jen u menšiny pacientů s původně rezistentní hypertenzí se po důkladném vyšetření potvrdí pravá rezistence k farmakologické léčbě (9,10). Pokud není podrobné vyšetření realizováno, je nevhodné uvažovat o jakékoli intervenční léčbě. V dalším výzkumu RDN se jeví přínosné, aby příští studijní protokoly jen neopakovaly to, co již bylo provedeno, ale hledaly nové přístupy, a to buď po stránce technické (modernější ablační techniky), nebo z hlediska indikací, protože kromě rezistentní hypertenze existují další stavy spojené se zvýšenou sympatickou aktivitou, jako jsou např. syndrom spánkové apnoe, recidivující srdeční selhání nebo inzulínová rezistence.

Velká zdrženlivost v provádění RDN je namístě také proto, že nedávno byla publikována data získaná pomocí optické koherentní tomografie se schopností vysokého rozlišení (10–15 μm); ta ukazují, že po provedené RDN vznikají v ledvinném řečišti morfologické změny, které nejsou patrné při běžném angiografickém vyšetření (11). Jde o difuzní změny renální tepny–endoteliální edém, spazmy, zúžení tepenného průsvitu a tvorbu trombů v místě ablace. Nakolik jsou tyto změny významné v dlouhodobém horizontu, není zatím známo.

LITERATURA

- Widimský P, Filipovský J, Widimský J Jr, Branny M, Monhart V, Táborský M. Odborné stanovisko České kardiologické společnosti a České společnosti pro hypertenzi k provádění katetrizačních renálních denervací (RDN) v České republice. *Hypertenze a Kardiovaskulární prevence*, č. 1/2012, str. 5-9; *Cor et Vasa* 2012; 54: 155-159.
- Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–9.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al, on behalf of the SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393-1401.
- Persu A, Jin Y, Azizi M, et al., on behalf of the European Network COordinating research on Renal Denervation (ENCOReD). Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. *J Human Hypertension* 2013; 28: 150-6.
- Toušek P, Widimský J Jr, Rosa J, et al. Catheter-based renal denervation versus intensified medical treatment in patients with resistant hypertension: Rationale and design of a multicenter randomised study - Prague-15. *Cor et Vasa* 2014; 56: e235-e239.
- Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC, et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension* 2014; 63: 991-9.
- Ezzahti M, Moelker A, Friesema ECH, et al. Blood pressure and neurohormonal responses to renal nerve ablation in treatment-resistant hypertension. *J Hypertension* 2014; 32: 135–141.
- Papademetriou V, Tsioufis CP, Sinhal A, et al. Catheter-Based Renal Denervation for Resistant Hypertension: 12-Month Results of the EnligHTN I First-in-Human Study Using a Multielectrode Ablation System. *Hypertension* 2014; 64: 565-72
- Persu A, Jin Y, Baelen M., et al, on behalf of the European Network Coordinating research on Renal Denervation (ENCOReD) Consortium. Eligibility for renal denervation. Experience at 11 European Expert Centers. *Hypertension* 2014; 63: 1319-1325.
- Rosa J, Zelinka T, Petrák O, et al. Importance of thorough investigation of resistant hypertension before renal denervation: should compliance to treatment be evaluated systematically? *J Human Hypertension* 2014, doi: 10.1038/jhh.2014.3.
- Templin Ch, Jaguszewski M, Ghadri JR, et al. Vascular lesions induced by renal nerve ablation as assessed by optical coherence tomography: pre- and post-procedural comparison with the Simplicity® catheter system and the EnligHTN™ multi-electrode renal denervation catheter. *Eur Heart J* 2013; *Eur Heart J* 2013; 34: 2141-8.