

Nefarmakologická léčba hypertenze: stručný přehled

doc. MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D.

Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze, III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Souhrn

Článek je věnován nefarmakologické léčbě hypertenze, zejména možnostem přístrojové léčby. V současnosti se stále rozvíjí dvě metody, a to renální denervace a aktivace baroreceptorů. Přes značný pokrok však přístrojová či intervenční léčba zatím nepřináší větší výhody ve srovnání s kombinací farmakologickou léčbou. Jakkoliv nadějně vypadá přístrojová léčba pomocí modulace baroreceptorů, je zde stále nezanedbatelné riziko lokálních komplikací při podkožní implantaci elektrod a přístroje. Zásadním úkolem do budoucna je pokusit se identifikovat kategorii pacientů, která z instrumentální léčby profituje (respondéři).

Klíčová slova: nefarmakologická léčba hypertenze – přístrojová léčba – renální denervace – stimulace baroreceptorů

Summary

The article is focused on the non-pharmacological treatment of hypertension, especially the possibilities of device treatment. Currently, two methods are still being developed, namely renal denervation and baroreceptor activation. However, despite significant progress, instrumental or interventional treatment does not yet bring greater benefits compared to combined pharmacological treatment. No matter how promising device treatment using baroreceptor modulation looks, there is still a non-negligible risk of local complications during and after implantation of electrodes and device. A fundamental task for the future is to identify the category of patients who benefit from instrumental treatment (responders).

Key words: non-pharmacological treatment of hypertension – device-based treatment - renal denervation - baroreceptor stimulation

Úvod

Nefarmakologickou léčbou hypertenze rozumíme jednak dietní a režimová opatření, která mají být běžnou součástí terapie každého pacienta s vysokým krevním tlakem, a dále invazivní léčbu založenou na přístrojové intervenci (anglicky *device-based therapy*). Přes výrazný pokrok ve farmakologické léčbě stále existuje skupina nemocných, kde i přes maximalizaci farmakoterapie nedosáhneme kontroly krevního tlaku a zvazujeme další možnosti. Intervenční léčba hypertenze zahrnuje čtyři základní přístupy – lumbární sympatektomie, vytvoření centrální arterio-venózní fistule, renální denervace a aktivace či modulace baroreceptorů (1). Některé již byly opuštěny zejména pro vysoký výskyt vážných nežádoucích účinků, ale poslední dvě zmíněné metody se nadále snaží zdokonalovat. *Tabulka 1* obsahuje souhrn možných invazivních přístupů. Následující text je věnován pouze studiím s renální denervací a modulační léčbou baroreceptorů.

Renální denervace

Pod pojmem renální denervace rozumíme ablaci sympatických aferentních vláken v adventicii renální tepny. Možnosti máme tři – radiofrekvenční, ultrazvukovou a přímou aplikaci ethanolu (2). Výsledkem je snížení eferentního tonu sympatiku a tedy i snížení krevního tlaku. První práce (Symplcity HTN-1 a HTN-2) na toto téma sice nazna-

čovaly výrazný vliv na krevní tlak s poklesem až o 20–30 mm Hg systolického tlaku, ale metodologické provedení bylo chybné a podobný efekt už se později nikdy neprokázal. Teprve multicentrická studie Symplcity HTN-3 provedená jako zaslepená, prostřednictvím tzv. klamavé (shame) procedury, nepotvrdila významný rozdíl v klinickém ani 24hodinovém tlaku mezi úspěšnou renální denervací a klamavou procedurou u farmakorezistentní hypertenze (3). Tento nesoulad byl vysvětlován řadou faktorů (lepší adhezencí k terapii ve skupině s klamavou procedurou, větší zastoupení osob s izolovanou systolickou hypertenzí, kde je renální denervace méně účinná, nedostatečná zkušenost center provádějící denervaci, špatná selekce pacientů apod). Nicméně obdobné výsledky jako ve studii Symplcity HTN-3 jsme zaznamenali v české studii PRAGUE-15, kde se efekt renální denervace nelišil od přidání spironolaktону do terapie u rezistentních hyperteniků (4). Po úvodním nadšení z možností renální denervace došlo k výraznému ochlazení a tato metoda se vrátila zpět na experimentální úroveň.

Novější studie s klamavou procedurou zkoušely zlepšit možnosti ovlivnění sympatického systému pomocí dokonalejšího multielektrodového katetru nebo ultrazvuku a cílily nejen na farmakorezistentní hypertenzi, ale i nemocné s mírnou hypertenzí bez léčby nebo jen na trojkombinaci a méně (*Tabulka 2*) (5). V těchto studiích byl zaznamenán

Typ intervence	Efekt na krevní tlak	Nežádoucí účinky	Aktuální situace
Lumbální sympatektomie	Výrazný pokles TK (v některých případech až o 70 mm Hg)	Paralytický ileus, impotence, porucha citlivosti, potivosti, smrt	Opuštěno
Renální denervace • Radiofrekvenční • Ultrazvuková • Alkoholová	S užitím klamavé procedury Symlicity HTN-3: bez efektu Novější studie viz. <i>Tabulka 2</i>	Nízké riziko komplikací	Schválena v Evropě, ale rutinně neprováděna
Aktivace nebo modulace baroreceptorů	Pivotní RCT: více než 16 mm Hg vs. 9 mm Hg pokles klinického STK vs. 9 mm Hg v aktivní vs. kontrolní Rheos RCT: bez efektu MobiusHD: 24/12 mm Hg klinický a 21/12 mm Hg 24h tlak	Lokální poškození nervového systému včetně lícního nervu Dysfagie a parestezie	Probíhají jen studie
Centrální arterio-venózní fistule	↓ 26,9 mm Hg klin. STK ↓ 13,5 mm Hg 24h STK	Riziko stenózy fistule Srdeční selhání při vysokém srdečním výdeji	Opuštěno

významný efekt na 24hodinový či denní systolický krevní tlak.

Renální denervace může být pro určitou populaci hypertoniků přínosná, ale dosud se nepodařilo jednoznačně identifikovat faktory, které předurčují dobrou odpověď na renální denervaci. Předpokládá se, že lepšími respondéry jsou jedinci se zvýšenou aktivitou sympatického nervového systému (syndrom spánkové apnoe, sklon k tachykardii, paradoxní noční vzestup krevního tlaku či vysokoreninová hypertenze), naopak menší odpověď lze očekávat při kalcifikovaných cévách a celkově vyšší tepenné tuhosti (2).

Renální denervace je sice bezpečnou metodou s nízkým počtem vážných nežádoucích účinků, ale své místo si teprve hledá a stále zůstává experimentální metodou.

Baroreceptorová léčba

Základním principem aktivace baroreceptorů pomocí stimulační elektrody je snížení centrální aktivity sympatického systému a aktivace vagového nervu, což navodí vazodilataci se snížením srdeční frekvence a vede k poklesu krevního tlaku (6). Pilotní studie RCT měla slibné výsledky. Stěžejní je dvojitě zaslepená studie Rheos RCT prokazující průměrné snížení klinického systolického tlaku po 6 měsících o 16 mm Hg ve srovnání s 9 mm Hg v kontrolní skupině,

kteřá měla vypnutý implanovaný přístroj (7). Nicméně výsledky nebyly statisticky významné. Navíc výkon není zcela bez komplikací, neboť u čtvrtiny nemocných došlo k periprocedurálním problémům, nejčastěji poranění lícního nervu.

Novější přístroj druhé generace je testován ve studii Morbus HD, přičemž výsledky pilotní studie ukázaly po 0,5 roce od implantace snížení klinického tlaku o 24/12 mm Hg a 24hodinového o 21/12 mm Hg s menším množstvím nežádoucích účinků (8). Na výsledky větších studií s tímto přístrojem (CALM-2) se zatím čeká, stejně jako na studie s jednoelektrodovým a jednostranným přístrojem druhé generace (Barostim Neo Systém). V současnosti chybí randomizované zaslepené studie, které by umožnily zhodnocení přínosu a rizik.

Závěr

Přístrojová léčba u hypertenze sice přináší slibné výsledky, ale dosud nemáme dostatek jednoznačných důkazů, jež by umožnily jejich zavedení do běžné praxe. Otázkou zůstává *cost-benefit*, rizika spojená s podkožní implantací přístrojů včetně poškození nervového systému a také trvající nutnost kombinační farmakologické léčby. Nadále tedy platí, že optimální kombinační farmakologická léčba je v současnosti jedinou dostupnou léčbou arteriální hypertenze.

Studie		n	aktivní: sham	Zařazovací kritéria	Primární cíl	Výsledek
SPYRAL HTN-OFF MED	RFA	331	1:1	Klinický TK 150–179/≥ 90 mm Hg bez terapie	24h STK ABPM po 3 měsících	RDN: ↓ 5 mm Hg Sham: ↓ 1 mm Hg
RADIANCE HTN-SOLO	UZ	146	1:1	Klinický TK 140–180/90–110 mm Hg bez terapie	Denní STK po 2 měsících	RDN: ↓ 7 mm Hg Sham: ↓ 2 mm Hg
SPYRAL HTN-ON MED	RFA	80	1:1	Klinický TK 150–179/≥ 90 mm Hg na stabilní terapii	24h STK ABPM po 3 měsících	RDN: ↓ 9 mm Hg Sham: ↓ 2 mm Hg
RADIANCE HTN-TRIO	US	136	1:1	Klinický TK ≥140/≥ 90 mm Hg na stabilní terapii	Denní STK po 2 měsících	RDN: ↓ 8 mm Hg Sham: ↓ 3 mm Hg

LITERATURA

1. Bourque G, Hiremath S. Rethinking Resistant Hypertension. *J Clin Med.* 2022;11(5).
2. Rey J, Townsend RR. Renal Denervation: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2022.
3. Bakris GL, Townsend RR, Liu M, et al. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPPLICITY HTN-3. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(11):1071-1078.
4. Rosa J, Widimsky P, Waldauf P, et al. Renal denervation in comparison with intensified pharmacotherapy in true resistant hypertension: 2-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study. *J Hypertens.* 2017;35(5):1093-1099.
5. Choi KH, Choi SH. Current Status and Future Perspectives of Renal Denervation. *Korean Circ J.* 2021;51(9):717-732.
6. Matanes F, Khan MB, Siddiqui M, Dudenbostel T, Calhoun D, Oparil S. An Update on Refractory Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2022;24(7):225-234.
7. Alnima T, de Leeuw PW, Kroon AA. Baroreflex activation therapy for the treatment of drug-resistant hypertension: new developments. *Cardiol Res Pract.* 2012;2012:587194.
8. Spiering W, Williams B, Van der Heyden J, et al. Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study. *Lancet.* 2017;390(10113):2655-2661.