

Renální sympatektomie v léčbě závažné hypertenze: katetrizační denervace, farmakoterapie a renální funkce

prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Klinika nefrologie TC IKEM, Subkatedra nefrologie IPVZ, Praha

Sympatický nervový systém se významně podílí na patofyziologii hypertenze. Novou technikou je denervace renálního sympatiku radiofrekvenční katetrizační ablací (RDN). Na rozdíl od dilatace stenóz renálních tepen, RDN není bezprostředně spojena s výrazným poklesem tlaku, který je pozvolný s maximem mezi 1–6 měsíci po výkonu. Je však nadále setrvalý a na základně výsledků současných studií i dlouhodobý. Zatím byla indikována u rezistentní hypertenze, kdy podání minimálně tří antihypertenzních léků včetně diuretika neupravilo závažnou hypertenzi a nemocný byl ohrožen rozvojem orgánového poškození spolu s kardiální a renální insuficiencí. Lze však očekávat, že i zde se indikační pole rozšíří a nemocní se závažnou medikamentózně nekorigovatelnou hypertenzí a současně sníženou renální funkcí by mohli být indikováni k ablační sympatektomii tak, aby mohli z výkonu dlouhodobě profitovat. V našich pilotních studiích byl tento náález při 12měsíčním sledování potvrzen. Současně jsme potvrdili, že je nutné individuálně podávat antihypertenzní farmakoterapii, především centrální blokátory sympatiku, protože u všech nemocných není pokles TK dostatečný.

Klíčová slova: rezistentní hypertenze, blokáda sympatiku, radiofrekvenční ablace, farmakoterapie, renální funkce.

Renal sympathetic denervation and pharmacotherapy with the respect of renal function in management of serious hypertension

Sympathetic nervous system plays significant role in pathophysiology of hypertension. New method in its management is catheter-based radiofrequency ablation of the sympathetic nerves located around renal arteries. Comparing to dilatation of renal artery stenosis renal, renal denervation (RDN) shows promising long lasting decrease of blood pressure. RDN is indicated in resistant hypertension (three different antihypertensive drugs incl. diuretic are not effective in correction of serious hypertension) with a risk of organ damage following heart and kidney failure. It is supposed, RDN could be effectively used also in patients with decreased renal function and refractory hypertension. In our pilots studies we confirmed no significant adverse effect on renal function in 12 months follow-up. On the other hand, it should be focus on sufficient correction of blood pressure in individualized combination of antihypertensive drugs mainly central sympatholytics.

Key words: resistant hypertension, renal sympathetic denervation, radiofrequency ablation, pharmacotherapy, renal function.

Interní Med. 2013; 15(6–7): 195–200

Hypertenze, srdeční selhání a chronické selhání ledvin představují celosvětový zdravotnický problém. Jeho význam netkví jenom ve vysoké prevalenci v rozvinutých zemích světa, ale v dramatickém nárůstu výskytu v rozvojových zemích. Současné léčebné postupy zahrnují farmakologickou intervenci a doporučení změny životního stylu. Nicméně pravidelné kontroly krevního tlaku a adekvátní úprava medikace zůstávají dosud i v zemích s rozvinutým a dostupným zdravotnictvím zcela nedostatečné. Pouze jedna třetina nemocných je adekvátně léčena a pravidelně kontrolována. Další třetina má sice léčbu nasazenu, ale bez pravidelné kontroly a úpravy medikace. Poslední třetina nemá léčbu vůbec zavedenu a hypertenze je často zachycena až ve stadiu závažných orgánových komplikací (1). Není proto divu, že nemocných s komplikacemi hypertenze, především kardiálními a ledvinným dramaticky přibývá. Zvláštní jednotku představuje tzv. rezistentní hypertenze.

Medikamentózní léčba vyžaduje podání kombinace minimálně tří antihypertenzních léků a je vysoké riziko závažného orgánového poškození. Z tohoto aspektu je v současné době věnována stále větší pozornost sympatickému nervovému systému, jehož zvýšená aktivita se na rozvoji a fixaci hypertenze velmi významně podílí (2).

Funkce sympatického nervového systému a jeho zvýšená aktivita při kardiovaskulárních a renálních onemocněních

Sympatická nervová vlákna přicházející do ledvin (eferentní dráha) jsou zakončena v cévní stěně, v juxtaglomerulárním aparátu a v renálních tubulech. Stimulace těchto nervových vláken zvyšuje též uvolňování reninu, zvyšuje reabsorpci Na v tubulech a snižuje průtok krve ledvinou (3, 4). Tyto složky nervové regulace renálních funkcí jsou významně stimulovány za situací spojených s hyperaktivitou sympati-

ku a vedou k zvýšení krevního tlaku, významněji u hypertoniků. Následné snížení průtoku krve ledvinou a snížení glomerulární filtrace jsou pak spojeny s poškozením renální funkce, u kardiorenálního syndromu spolu s rozvojem srdečního selhání. Často užívaná farmakoterapie (centrální sympatikolytika, beta-blokátory, ACE inhibitory, blokátory receptoru pro angiotenzin II a diuretika) mohou zvýšenou sympatickou aktivitu významně snížit. Léčba má však svoje limity dané individuálním účinkem, komplanací a vedlejšími účinky léků.

Velmi významnou roli v sympatickém nervovém systému hrají senzoričká aferentní vlákna (aferentní dráha) odvádějící podněty vycházející z poškozené ledvinové tkáně např. při ischemii, hypoxii, toxickém poškození, zánětu apod. centrálně. Tím zprostředkovávají přímé ovlivnění sympatiku nejenom v ledvinách, ale i v dalších orgánech, především v srdci a periferních cévách. Proto renální denervace spojená se snížením celkové sympatické nervové aktivity

může příznive ovlivnit nejenom hypertenzi, ale i hypertrofii levé komory srdeční, progresi renální insuficience, retenci tekutin při srdečním selhání, kardiorenální syndrom a syndrom náhle srdeční smrti (5, 6).

Zvýšená aktivita sympatického nervového systému zasahuje rozhodujícím způsobem do patofyziologického komplexu rozvoje a fixace hypertenze, stavů převodnění (především ve spojení s kardiálním selháním) a progresu ledvinových onemocnění (7). Důležitou radioizotopovou metodou byla prokázána zvýšená koncentrace katecholaminů, především noradrenalinu v oblasti renálních tepen u esenciální hypertenze a tzv. juvenilní hypertenze (vyloučena sekundární hypertenze) (8). U pacientů je zjišťován zrychlený srdeční pulz, zvýšený srdeční výdej a renovaskulární rezistence (9). Byla potvrzena negativní prediktivní korelace mezi zvýšenou aktivitou sympatického nervového systému a srdečním selháním (vyžadujícím až transplantaci srdce) (10).

Také chronické onemocnění ledvin včetně renálního selhání je spojeno s hyperaktivitou sympatiku (11). Progrese renálního onemocnění může být zpomalena centrálními sympatikolytiky (např. moxonidil či rilmenidin), které působí jak prostřednictvím receptorů v ledvinách, tak centrálně v oblasti regulace sympatického nervového systému. Léky z této skupiny tak ovlivňují receptory a aferentní senzickou dráhu sympatických nervových vláken vedoucí z ledvinové tkáně a současně snižují i účinek centrální (12).

Katetrizační radiofrekvenční sympatická renální denervace

Sympatický nervový systém se velmi významně podílí v komplexu patofyziologie hypertenze, stavů převodnění a retence tekutin spojených se srdečním selháním a progresí renální insuficience (13). Chirurgické metody sympatektomie byly spojeny s vysokou perioperační morbiditou i mortalitou a měly četné komplikace v oblasti poruch motility střev, močového měchýře a erektilní dysfunkce spolu s častou posturální hypotenzí (14). Přes četné komplikace zastávalo ovlivnění sympatického nervového systému velmi významné místo v léčbě hypertenze. Chirurgická intervence přinášela v původní technice paraspinalní ganglionektomie závažné a vícečetné orgánové komplikace. Avšak ani farmakoterapie nebyla vždy účinná a také přinášela četné vedlejší komplikace, především z ovlivnění CNS.

Anatomicky se nacházejí sympatické nervové pleteně, a to jak aferentní, tak eferentní,

v adventici renálních tepen, což nepochybně přispívá k obtížnosti přímé intervence.

Novou perspektivní technikou zjednodušující přístup k sympatické nervové pleteni bylo využití perkutánní katetrizační techniky s ablačí renální sympatické pleteně radiofrekvenčními pulzy (15, 16). Technika selektivního zavedení speciálního katetru cestou a. femoralis do a. renalis (aa. renales) umožňuje bezpečné zacílení do oblasti stěny renální tepny a přesně monitorovanou aplikaci 6–8 radiofrekvenčních pulzů při postupném rotačním posunu katetru renální tepnou mediálně. Jako vždy u nových metod je však třeba dlouhodobého zhodnocení bezpečnosti a účinnosti metody před jejím plným zavedením do klinické praxe.

Zatím byla indikována u těžko korigovatelné rezistentní hypertenze, kdy podání minimálně tří účinných antihypertenziv z různých skupin včetně diuretika neupravilo závažnou hypertenzi a nemocný byl ohrožen rozvojem orgánového poškození spolu s kardiální a renální insuficiencí. Z důvodu nedostatku dlouhodobějších výsledků a také s ohledem na nutnost podání kontrastní látky byly zatím indikovány nemocní s normální renální funkcí. Podobně jako u jiných katetrizačních výkonů představuje podání kontrastní látky při snížené renální funkci zvýšené riziko vzniku kontrastové nefropatie. Lze však očekávat, že i zde se indikační pole rozšíří a nemocní se závažnou medikamentózně nekorigovatelnou hyperenzí a současně sníženou renální funkcí by mohli být indikováni k ablační sympatektomii tak, aby mohli z výkonu dlouhodobě profitovat. Výkon také není indikován u nemocných se stenózou renální tepny, protože u té je v popředí přímé ovlivnění hypoxické hypoperfundované ledviny a enormní aktivace systému renin-angiotenzin. Při ablační sympatektomii je primárním end-pointem snížení produkce katecholaminů, především noradrenalinu. Současně je však také spoluovlivněn systém RAA.

Po oboustranné radiofrekvenční ablační sympatektomii klesá přímé vyplavení noradrenalinu z oblasti renální až o 47 % (17).

Využití nové metodiky v klinické praxi

Katetrizační radiofrekvenční sympatická renální ablace představuje technicky novou relativně bezpečnou metodu vycházející z dobře známých mechanismů účinku hyperaktivity sympatického nervového systému na hypertenzi, remodelaci myokardu a progresi renální insuficience.

Klinicky lze očekávat dlouhodobé významné snížení antihypertenzní medikace. Předpokládá se, že regenerace sympatické nervové pleteně bude minimální. Nebyla prokázána v aferentních vláknech a v eferentních pouze v omezené míře (18).

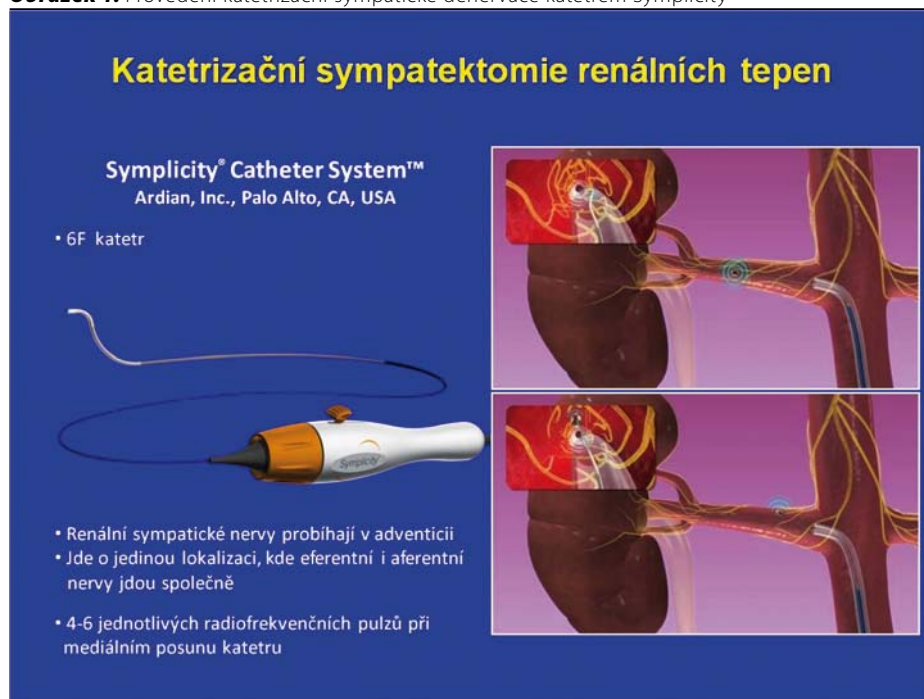
Katetrizační sympatektomie neovlivňuje nepříznivě další orgánové systémy řízené sympatickými nervy (střeva, močový měchýř a erektilní funkce) ani nevyvolává posturální hypotenze. Lokální efekt spojený s poklesem vyplavení katecholaminů/noradrenalinu působí na centrální řízení sympatického nervového systému. Sympatektomie ovlivňuje příznivě remodelaci myokardu a ostatní cévní změny spojené se závažnou hypertenzí a hyperaktivitou sympatiku. Lze očekávat významné snížení hyperaktivity sympatiku u nemocných s metabolickým syndromem a tím pozitivní vliv na rozvoj diabetické nefropatie, jak v experimentu, tak v klinické studii (19, 20). Podobný účinek lze předpokládat u hypertenze spojené s obezitou, kde se vedle hyperaktivity sympatiku uplatňuje i zvýšená reabsorpce Na.

Jak dokládají mikroneurografické studie ve svalu (21), sympatická nervová aktivita je významně zvýšena u nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Je nepochybné, že se zde uplatňuje jak periferní sympatická aktivita aferentní i eferentní spolu s následnou centrální sympatickou aktivitou. Lze očekávat, že s rozvojem katetrizační radiofrekvenční sympatektomie budou získány další poznatky, které by mohly u indikovaných nemocných přispět ke zpomalení progresu renálního onemocnění.

Studie Symplicity HTN 1, HTN2 a HTN3 a funce ledvin

V roce 2009 byla publikována první prospektivní multicentrická studie Symplicity HTN-1, jejímž cílem bylo ověřit účinnost a současně bezpečnost užití metody, a to i s ohledem na renální funkci. V celém souboru 50 nemocných nedošlo k významnějšímu poklesu glomerulární filtrace. Efekt zákroku přetrvával i během dalšího sledování a za 24 měsíců byl pokles TK 32/14 mmHg oproti výchozí hodnotě před zákrokem (22). Byl použit Symplicity Catheter System (Adrian Inc Palo Alto, Ca, USA), obrázek 1.

Poté následovala první randomizovaná studie Symplicity HTN-2 publikovaná v Lancetu v roce 2010 (23). Do studie byli zařazováni nemocní s rezistentní hypertenzí, kteří užívali nejméně 3 antihypertenziva z různých skupin a jejichž systolický TK byl přesto 160 mmHg a vyšší. Vyloučení byli pacienti s renální insuficiencí a eGFR nižší než 45 ml/min/1,73m² (CKD

Obrázek 1. Provedení katetrizační sympatické denervace katétre Symplicity

3 b a vyšší dle současné klasifikace). Všichni pacienti podstoupili před zákrokem vyšetření anatomie renálních tepen pomocí CT, MR angio. Zařazeno bylo 106 pacientů, z nichž renální denervace (RDN) byla provedena u 52 z nich a 54 bylo léčeno konzervativně. Za 6 měsíců poklesl TK v intervenované skupině s RDN o 32/12, zatímco v konzervativně léčené kontrolní skupině se prakticky nezměnil (1/0 mmHg), což byl výrazně signifikantní rozdíl. Během sledovaného šestiměsíčního období se také nezměnily významnější renální funkce. U 49 z 52 intervenovaných pacientů bylo následně po šesti měsících provedeno opět zobrazení renálních tepen (CT, MR či sono).

V současné době probíhá studie Symplicity HTN-3, která je též prospektivní randomizovaná multicentrická, v níž ale placebová skupina bude mít navíc provedenu katetrizaci bez renální denervace (sham procedure).

V krátkodobých klinických studiích nebyly pozorovány žádné významné změny renální funkce po sympatické renální denervaci. Renální funkce byla hodnocena pomocí několika parametrů zahrnujících sérovou koncentraci kreatininu a cystatinu C, vypočítanou glomerulární filtraci dle MDRD (eGFR) a poměr albumin/kreatinin v moči. Nedávno však byly popsány změny eGFR po dvou letech po renální denervaci (22). U žádného pacienta však nebylo zachyceno závažné zhoršení renální funkce (zdvojnásobení sérového kreatininu, pokles renální funkce do stadia CKD 3–4 či dokonce progresse do CKD 5 s nutností dialýzy). U 64 pacientů, jejichž údaje byly k dispozici po 12 měsících, zůstaly hodnoty eGFR během

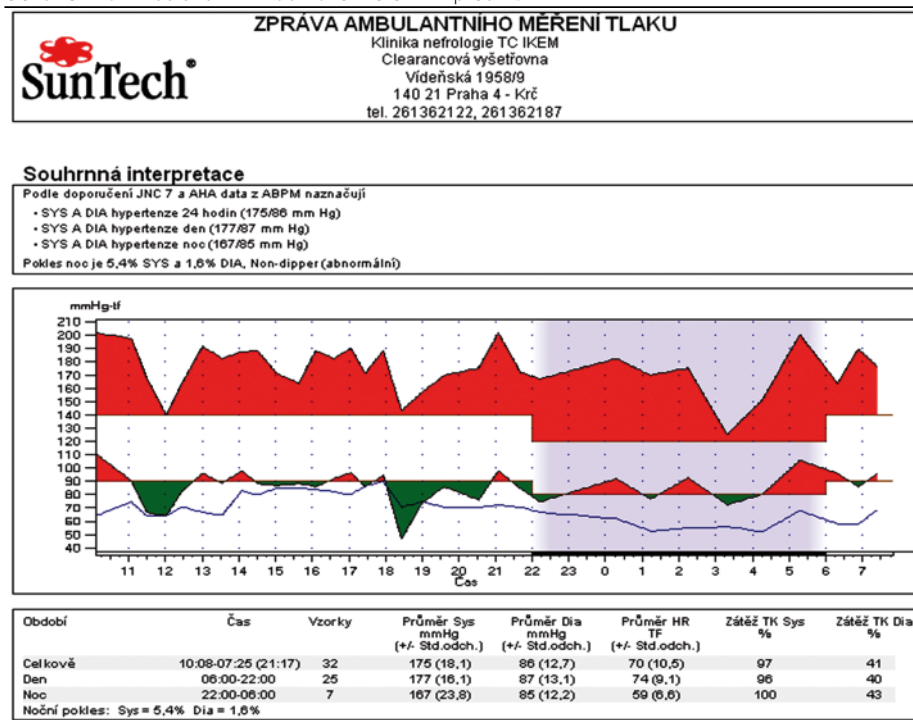
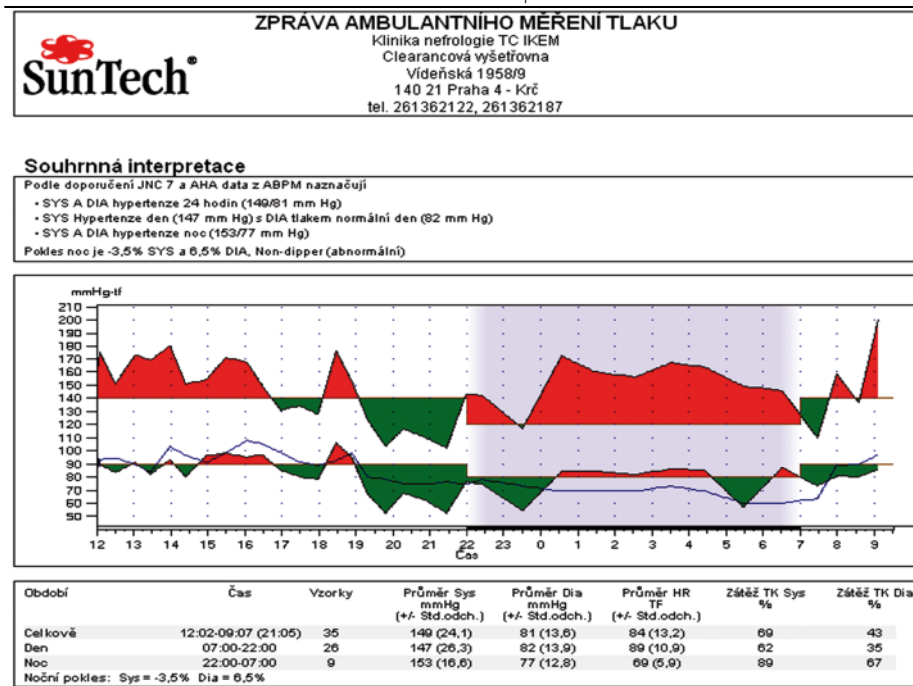
prvního roku sledování stabilní, s průměrným poklesem o 2,9 ml/min/1,73m². Nicméně u 10 pacientů, kteří dokončili dvouleté sledování, byl zaznamenán znepokojivý pokles eGFR o 16 ml/min/1,73m². Toto výrazné zhoršení renální funkce bylo přičítáno podávání spironolactonu u pěti pacientů. Lze však předpokládat, že vedle artefického vlivu diuretika na koncentraci kreatininu v séru (zvýšení), ze které se vypočítává hodnota eGFR dle MDRD, se zúčastnily i další faktory, např. kardiální insuficience, pro kterou byl spironolacton přidán k léčbě. U zbývajících pěti pacientů činil pokles eGFR 7,8 ml/min/1,73m², obdobný očekávanému poklesu za stejné období u nemocných se závažnou hypertenzí. Tyto nálezy proto indikují nutnost pečlivého sledování renálních funkcí po renální sympatické denervaci v budoucích studiích, především v dlouhodobém horizontu. Je také otázka dlouhodobého podávání spironolactonu u pacientů po denervaci či naopak provádění renální denervace u pacientů již déle léčených spironolactonem. Také bude významné zhodnotit, zda u počínající fáze diabetické nefropatie spojené s glomerulární hyperfiltrací a mikroalbuminurií může dojít k normalizaci po renální sympatektomii. Hyperaktivita sympatiku totiž přispívá prostřednictvím hemodynamických mechanismů k inzulinové rezistenci, neboť zvýšené uvolňování noradrenalinu snižuje krevní průtok a vychytávání glukózy a noradrenalin vykazuje přímé nepříznivé účinky na svalové buňky. Denervace renálního sympatiku by tak mohla přispět ke kompenzaci zvýšené glykémie (24).

Nové perspektivní metody katetrizační ablační sympatektomie

Již v roce 2012 byly schváleny pro země EU další způsoby provádění renální denervace katetrizační technikou (25). Jde jednak o katetr EnligHTN (St. Jude Medical Inc, Minneapolis, USA), který využívá také radiofrekvenční energii, ale ve srovnání s katetrem Symplicity má celkem 4 struty (prsty), na kterých je umístěna vždy jedna elektroda pro aplikaci radiofrekvenčního proudu. Katetr má možnost expanze (regulace rozpětí) a je deflektabilní. Existují dvě velikosti (6 a 8 mm), jednotlivé elektrody se dle efektivního kontaktu aktivují postupně, takže se aplikují nejdříve čtyři léze, posléze se katetr otočí o 45 stupňů a aplikují se další čtyři léze, čímž se prakticky vyloučí jejich vzájemné překrývání. Efekt na systolickou a diastolickou složku TK je obdobný jako u katetru původní studie HTN Symplicity. Katetr byl již použit na několika pracovištích v ČR včetně Nemocnice na Homolce. Dalšími katetry určenými k denervaci renálního sympatiku jsou dva balonkové katetry, které také aplikují radiofrekvenční energii a mají již povolení ke klinickému použití v zemích EU. Od roku 2012 jsou užívány compliantní balonkové katetry dvou výrobců:

- OneShot balonek firmy Dovisen Inc., který je na svém povrchu opatřen spirálou k jednorázové unipolární aplikaci RF proudu a uvnitř balonku jsou mikroskopické otvory, kterými prochází proud fyziologického roztoku.
- V2 Vessix firmy Boston Scientific Inc., který má celkem osm elektrod k aplikaci bipolární RF léze. Výhodou je jednorázová aplikace energie a dále to, že lze aktivovat pouze elektrody, které jsou v optimálním kontaktu. Výhodou je i jeho velikost od jednoho milimetru průměru, takže jej lze užít v tepnách malého rozměru, tedy v aditivních (duálních) tepnách. (Dosud užívaný katetr má použití do 4 mm průměru tepny a délky minimálně 20 mm).

V současné době probíhá vývoj celé řady dalších technologií od různých výrobců. Za zmínku stojí především možnost renální denervace s pomocí ultrazvukové energie, a to aplikované jak intravaskulárně (Sound Investigations Inc), tak extravaskulárně – dokonce extrakorporálně (KONA Medical Inc). V takovém případě by šlo o možnost zcela neinvazivní aplikace v ambulanci. Pokud budou klinické zkoušky uvedených metod úspěšné, lze očekávat i schválení k použití v zemích EU v roce 2014.

Obrázek 2. Ambulantní 24 hodinové měření TK před RDN**Obrázek 3.** Ambulantní 24hodinové měření TK 1 měsíc po RDN

Katetrizační ablační sympatektomie a farmakoterapie u nefrologických nemocných

V současné době je věnována velká pozornost sympatickému nervovému systému i u nefrologických nemocných, jehož zvýšená aktivita se významně podílí na rozvoji a fixaci hypertenze. Renální denervace spojená se snížením celkové sympatické nervové aktivity může příznivě ovlivnit nejenom hypertenzi a hypertrofii levé komory srdeční, ale i progresi renální insuficience, retenci tekutin při srdeč-

ním selhání, kardiorenální syndrom a syndrom náhle srdeční smrti (26).

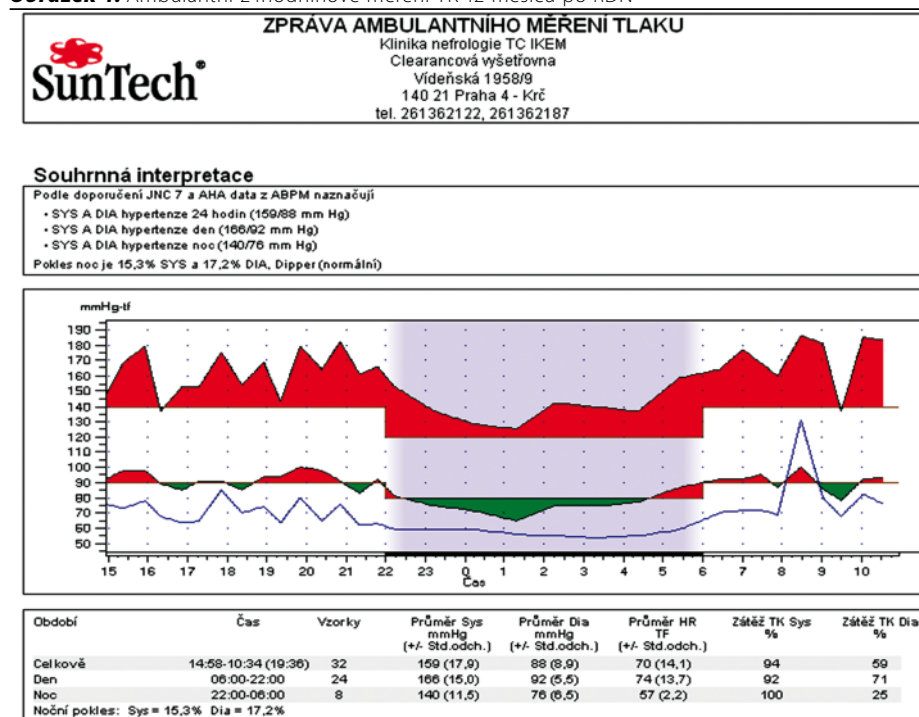
V první naší studii bylo vyšetřeno 10 nemocných s rezistentní hypertenzí ve věku 47–58 let (7 mužů a 3 ženy), Ckr 1, 48 ± 0, 63 ml/s/1, 73m² s pětikombinací antihypertenzních léků a hodnotou sTK/dTK 162 ± 12/92 ± 8 mmHg. Při kontrolním vyšetření za 1 měsíc byly hodnoty sTK/dTK 142 ± 8/85 ± 6 mmHg (p < 0,02) při reduované antihypertenzní medikaci. Při stabilní hodnotě Ckr se zvýšilo vylučování Na do moči/24 h (p < 0,05), zatímco vylučování

katecholaminů, K i v všech osmoticky aktivních látek se nezměnilo. Po provedeném výkonu byli všichni nemocní v dobrém klinickém stavu a také kontrolní ultrazvukové vyšetření s Dopplerem neprokázalo žádné cévní komplikace. V uvedeném souboru však byli tři nemocní, u nichž hodnoty krevního tlaku klesly pouze přechodně a při kontrole za 12 měsíců byl zaznamenán opět výrazný vzestup TK. Obrázky 2, 3 a 4 demonstrovají jednoho z pacientů. Je proto zřejmé, že účinná farmakoterapie hraje i nadále významnou roli. Antihypertenziva bylo nutno podávat jak bezprostředně po zákroku, tak u některých nemocných i dlouhodobě.

Proto při indikaci k výkonu je třeba i nadále zahrnout účinnou farmakoterapii s podáním centrálních sympatikolytik (např. rilmenidin), které působí jak prostřednictvím receptorů v ledvinách, tak centrálně v oblasti regulace sympatického nervového systému. Léky z této skupiny tak ovlivňují receptory a aferentní senzickou dráhu sympatických nervových vláken vedoucí z ledvinové tkáně a současně snižují i účinek centrální (27, 28).

V druhé studii jsme se zaměřili na zhodnocení perkutánní sympatektomie radiofrekvenčními pulzů u nefrologických nemocných, tj. u pacientů se sníženou renální funkcí v krátkém (1 měsíc) a delším časovém horizontu (12 měsíců). Dle stanoviska České kardiologické společnosti a České společnosti pro hypertenzi z r. 2012 (26) jsou z nefrologického hlediska indikováni nemocní s hodnotou odhadnuté glomerulární filtrace (eGFR) větší než 0, 75 ml/s/1, 73m², což odpovídá hodnotě 45 ml/min/1, 73m² ze studie Symplicity HTN-2. Jsou to nemocní s významným snížením funkce ve stadiu CKD 3a (dle KDIGO), tj. poškození ledvin s lehkým až středním stupněm snížení GFR. U nich ovšem nelze vyloučit, že se nejedná o sekundární renoparenchymovou hypertenzi. Všichni měli nekorigovatelnou rezistentní hypertenzi při podávání minimálně tří různých antihypertenziv včetně diuretika (renální funkce stanovené dle MDRD/eGFR/a clearancí kreatininu při přesném 24hodinovém sběru moči/1, 73 m²). Jak dokládají mikroneurografické studie ve svalu, sympatická nervová aktivita je u nemocných s chronickým onemocněním ledvin významně zvýšena a její snížení by tak mohlo přispět ke zpomalení progresu renální insuficience.

V naší studii bylo vyšetřeno 8 nemocných s rezistentní hypertenzí ve věku 47–68 let (7 mužů a 1 žena) s pětikombinací antihypertenzních léků a hodnotou sTK/dTK 182 ± 12/95 ± 8 mmHg. Všichni pacienti měli podrobně vyšetřeny renální funkce před, za 1 a 12 měsíců po výkonu.

Obrázek 4. Ambulantní 24hodinové měření TK 12 měsíců po RDN**Tabulka 1.** Parametry renální funkce před RDN, 1 měsíc a 12 měsíců po RDN

	před RDN x ± sd	1 měs. po RDN x ± sd	12 měs. po RDN x ± sd	stat. sign.
Skr (μmol/l)	144,3 ± 28,4	146,4 ± 22,1	152,2 ± 38,6	ns
GFR-Ckr (ml/s/1,73m ²)	0,92 ± 0,63	0,90 ± 0,73	0,85 ± 0,64	ns
GFR-MDRD (ml/s/1,73m ²)	0,82 ± 0,43	0,78 ± 0,37	0,76 ± 0,41	ns
Ualb /kreat (g/mol)	2,72 ± 3,18	2,60 ± 4,35	2,64 ± 3,82	ns
U _{Na} V (mmol/24 h)	280,2 ± 45,4	336,3 ± 42,8	240,2 ± 363,4	p < 0,025
U _K V (mmol/24 h)	77,7 ± 27,3	81,7 ± 22,2	68,2 ± 31,0	ns
U _{Urea} V (mmol/24 h)	437,4 ± 150,6	464,3 ± 60,3	420,3 ± 86,2	0,05
EF _{Na} (%)	1,44 ± 0,36	1,57 ± 0,35	1,58 ± 0,40	p < 0,025
EF _K (%)	12,8 ± 1,61	11,5 ± 3,82	13,0 ± 4,20	ns
U _{Na} /U _K	3,17 ± 1,89	4,39 ± 1,72	3,52 ± 1,68	p < 0,025
BMI (kg/m ²)	33,4 ± 2,8	33,1 ± 3,1	32,2 ± 2,6	ns

RDN = renální sympatická denervace; GFR - Ckr = glomerulární filtrace měřená clearancí kreatininu; GFR - MDRD = glomerulární filtrace odhadnutá dle výpočtu MDRD; EF_{Na} a EF_K – frakční exkrece sodíku a draslíku

Tři nemocní měli hodnoty měřené clearance kreatininu i počítané eGFR nižší než 0,75 ml/s se stadiem CKD 3.

Při kontrolním vyšetření za 1 měsíc byly hodnoty sTK/dTK 142 ± 8/85 ± 6 mmHg (p < 0,025) při redukované antihypertenzní medikaci. Nebyly zachyceny signifikantní změny hodnot eGFR, Ckr, kreatininu v séru ani poměru Ualb/krea včetně nemocných s CKD. Signifikantně se zvýšilo se zvýšilo vylučování Na do moči/24 h, frakční exkrece Na a močový poměr Na/K (p < 0,025), zatímco močové vylučování K se nezměnilo. Extrémně vysoké odpady urey, ale i Na svědčily pro vysoký příjem bílkovin a kuchyňské soli v potravě, a to i u nemocných s CKD. Při dlouhodobém hodnocení renální funkce

za 12 měsíců jsme nezjistili signifikantní změny měřené i počítané hodnoty GFR. Významně se však snížilo vylučování Na (p < 0,025), což souviselo se snížením příjmu soli v dietě. Hodnoty TK byly při snížené farmakoterapii (průměr 1,8 léku) dlouhodobě stabilní. Nezvýšila se ani proteinurie či poměr albumin/kreatinin v moči. Tyto nálezy demonstruje tabulka 1

Indikace renální sympatektomie a možnosti farmakologického ovlivnění sympatického nervového systému v léčbě hypertenze

V souladu s odborným stanoviskem České společnosti pro hypertenzi a České kardiologické společnosti pro provádění katetrizační renální

denervace by tato velmi perspektivní metoda měla být zatím prováděna pouze u vysoce selektovaných pacientů na odborných pracovištích v rámci klinických studií, objektivně hodnotících výsledky.

V současné době jsou indikace pro renální sympatektomii v rámci klinického výzkumu následující:

- Rezistentní hypertenze u pacientů v dialyzačním programu
- Rezistentní hypertenze s hodnotami systolického TK v ordinaci ≥ 140 mmHg a průměrnou hodnotou systolického TK při 24 h ABPM ≥ 130 mmHg při užívání nejméně tří antihypertenziv včetně diuretika
- Možnosti ovlivnění syndromu spánkové apnoe
- Pokročilé srdeční selhání se systolickou dysfunkcí LK
- Symptomatické recidivující srdeční selhání se zachovanou funkcí LK
- Vliv na inzulinorezistenci a aterosklerózu

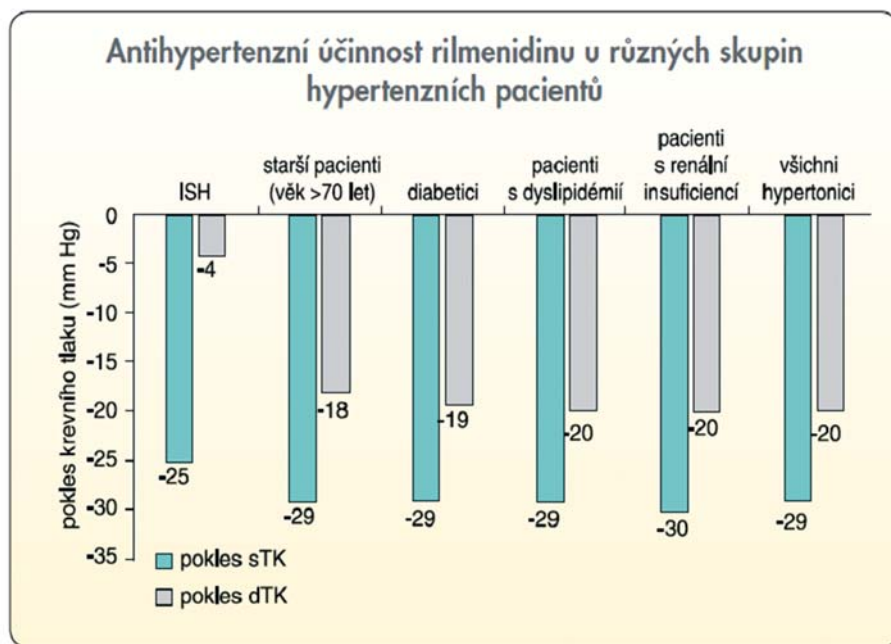
Pacient je informován o přínosu i rizicích výkonu a písemně stvrzuje souhlas s provedením zákroku v definované výzkumné oblasti.

Do doby, než se tato metoda posune z fáze klinického výzkumu do oblasti standardní léčby rezistentní hypertenze (hrazené případně ze zdravotního pojištění), nelze zatím renální denervaci nabízet širokému spektru pacientů a stěžejní nadále zůstává farmakoterapie.

Zatímco většina antihypertenziv ovlivňuje pouze jeden z orgánů či systémů ovlivňujících krevní tlak, moderní sympatikolytika, jako je např. rilmenidin, působí současně v mozkovém kmeni i v ledvinách – klíčovém místě kontroly tlaku. Tím je zajištěna jak okamžitá (neurální), tak i dlouhodobá (renální) regulace krevního tlaku. Podstatou mechanismu účinku rilmenidinu je výrazné snížení aktivity sympatiku díky kardiální a renální sympatické baroreflexní odpovědi na úrovni I1-imidazolinových receptorů (30).

Účinnost a velmi dobrá snášenlivost rilmenidinu byly široce prokázány v randomizovaných srovnávacích studiích u starších pacientů, pacientů s renálním selháním, hypertoniků s diabetes mellitus a metabolickým syndromem; s normalizací krevního tlaku u 83 % léčených pacientů (31), (obrázek 5).

Rilmenidin poskytuje dlouhodobou antihypertenzní účinnost srovnatelnou s referenčními antihypertenzivy ze skupiny inhibitorů ACE, β-blokátorů či blokátorů kalciového kanálu a diuretiky a se všemi uvedenými léky je možné rilmenidin s výhodou kombinovat (32).

Obrázek 5. Antihypertenzní účinek rilmenidinu u různých skupin hypertenzních pacientů

Z praktického hlediska je výhodou snadná titrace dávky (ve většině případů stačí 1 mg denně, či 2 mg rozdělené do dvou denních dávek); u pacientů s renální insuficiencí není nutná úprava dávky při clearance kreatininu vyšší než 15 ml/min/1,73 m²/0,25 ml/s/1,73 m². Rilmenidin se osvědčil i v léčbě hemodialyzovaných pacientů.

Závěrem lze konstatovat, že nefrologičtí nemocní se sníženou renální funkcí mohou z ablační sympatektomie spojené s úpravou rezistentní hypertenze významně profitovat. Je nutné upravit doprovodnou farmakoterapii, která byla nezbytná u všech nemocných. Významný podíl představují centrální sympatikolytika ovlivňující imidazolinové receptory I₂. Nelze však opomenout, že relativně vyšším rizikem výkonu je podání kontrastní látky s rozvojem kontrastové nefropatie. Měla by být proto respektována všechna doporučení pro rizikové nefrologické nemocné, především adekvátní pre- a posthydratační režim (iv). Současně musí být bezprostředně monitorovány renální funkce.

Studie byly podpořeny MZ ČR-RVO (Institut klinické a experimentální medicíny-IKEM, IČ 00023001)

Literatura

- Ritz E, Bakris G. Kidney Day: hypertension and chronic kidney disease. *Lancet* 2009; 373: 1157–1158.
- Ritz E, Rump LC. Control of sympathetic activity-new insights, new therapeutic targets. *Nephrol Dial Transpl* 2010; 25: 1048–1050.

- Kirchheim H, Ehmke H, Persson P. Sympathetic modulation of renal hemodynamics, renin release and sodium excretion. *Klin Wochenschr* 1989; 67: 858–864.
- Koomans HA, Blankenstijn PJ, Joles JA. Sympathetic hyperactivity in chronic renal failure: a wake-up call. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 524–537.
- DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11:197–200.
- DiBona GF. Neural control of the kidney: past, present, and future. *Hypertension* 2003; 41: 621–624.
- DiBona GF. The sympathetic nervous system and hypertension: recent developments. *Hypertension* 2004; 43: 147–150.
- Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004; 43: 169–175.
- Esler M, Jennings G, Lambert G. Norepinephrine release and the pathophysiology of primary human hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2: 1405–1465.
- Petersson M, Friberg P, Eisenhofer G, et al. Long-term outcome in relation to renal sympathetic activity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 906–913.
- Ligtenberg G, Blankenstijn PJ, Oey PL, et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1999; 340: 1321–1328.
- Vonend O, Marsalek P, Russ H, et al. Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure. *J Hypertens* 2003; 21: 1709–1717.
- Schlaich MP, Socratous F, Henneby S, et al. Sympathetic activation in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 933–939.
- Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in treatment of hypertension: a review of 122 cases. *Lancet* 1953; 1: 403–408.
- Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic nerve ablation for the treatment of uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361: 932–934.
- Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal denervation as a treatment approach for hypertension: novel implication for an old concept. *Hypertension* 2009; 54: 1195–1201.

- Krum H, Schlaich M, Whitbourn R et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275–1281.
- Schmieder RE, Redon J, Grossi G, Kjelsen SE, Lancia G, Narkiewicz, Parati G, Ruilope L, Borne P, Tsioufis C. Písemné stanovisko ESH: renální enervace – intervenční léčba rezistentní hypertenze. *J Hypertens./CZ*; 2012; 3: 78–82.
- Luippold G, Beilharz M, Muhlbauer B. Chronic renal denervation prevents glomerular hyperfiltration in diabetic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 342–347.
- Strojek K, Grzeszczak W, Gorska J, et al. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympaticoplegic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 602–605.
- Hausberg M, Kosch KH, Harmelink P, et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 1974–1979.
- Symlicity HTN-1 investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57: 911–917.
- Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Simplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–1906.
- Lembo G, Grossi G. A lesson from polycystic ovary syndrome: untangling the role of renal sympathetic nervous system on hypertension and insulin resistance. *J Hypertens* 2011; 29: 836–837.
- Neužil P, Vondráková D, Chudicova A, et al. Katetrizační ablace renálního sympatiku v roce 2013. *Acta Medicae* 2013; 2: 9–12.
- Widimský J, 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 enervací (RDN) v České republice. *Cor et vasa* 2012; 54: 155–159.
- Souček M. Sympatoadrenergická blokáda v léčbě hypertenze. *Remedia* 2002; 12: 133–138.
- Souček M. Rilmenidin. *Farmakoterapie* 2007; 3: 329–337.
- Widimský J, jr. Renální denervace u hypertenze. In: *Arteriální hypertenze – současné klinické trendy XI*, Triton Praha, 2013: 87–93.
- Cechetto DF, Kline RL. Complementary antihypertensive action of rilmenidine on the pressure-natriuresis relationship and sodium preference in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1998; 16: S13–S17.
- Luccioni R. Evaluation pharmaco-epidemiologie de la rilmenidine chez 18 235 hypertendus. *Presse Med.* 1995; 24: 1857–1864.
- Dalochio M, Gosse P, Fillastre JP, et al. Rilmenidine, a new antihypertensive agent, in the first-line treatment of essential hypertension. A multicentre double-blind study. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991; 84: 42.
- Aparicio M, Dratwa M, el Esper N, et al. Pharmacokinetics of rilmenidine in patients with chronic renal insufficiency and in hemodialysis patients. *Am J Cardiol* 1994; 74: 43A–50A.

Článek přijat redakcí: 31. 5. 2013

Článek přijat k publikaci: 11. 6. 2013

prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.
Klinika nefrologie TC IKEM
a Subkatedra nefrologie IPVZ
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4
vladimir.teplan@ikem.cz

