

Renální denervace

prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.

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

Renální denervace je invazivní metoda léčby rezistentní hypertenze. Perkutánní transluminální katetrizační ablace sympatických nervových zakončení ve stěně renálních tepen vede ke snížení krevního tlaku, které přetrvává až 3 roky. Největší a nejdelší zkušenosti vykazuje renální denervační systém Simplicity (Medtronic). Studie Simplicity HTN-1 a Simplicity HTN-2 potvrdily bezpečnost a účinnost prováděných výkonů. Vývoj nových renálních denervačních systémů je slibný z hlediska vyšší účinnosti, kratší doby trvání a bezpečnosti léčby.

Klíčová slova: renální denervace, sympatický nervový systém, rezistentní hypertenze, katérová ablace, denervační systémy.

Renal Denervation

Renal denervation is an invasive method of treatment resistant hypertension. Percutaneous transluminal catheter-based ablation of the sympathetic nerve endings in the wall of the renal arteries leads to a reduction in blood pressure, which persists for up to 3 years. The largest and longest experience is evidenced by the renal denervation system Simplicity (Medtronic). The study of Simplicity HTN-1 and Simplicity HTN-2 confirmed the safety and effectiveness of the procedures. The development of new renal denervation catheter-based systems is promising in terms of greater efficiency, shorter duration and safety of the treatment.

Key words: renal denervation, sympathetic nervous system, resistant hypertension, catheter-based ablation, denervation systems.

Interní Med. 2013; 15(11–12): 349–351

Arteriální hypertenze je závažným celosvětovým zdravotnickým problémem. Postihuje 30–40 % dospělé populace a její prevalence má stoupající tendenci, zvláště v rozvojových zemích. Účinná kontrola hypertenze brání vzniku cévních mozkových příhod, ischemické choroby srdeční a poškození ledvin. Přes úspěšnost režimových opatření a farmakologické léčby u většiny nemocných se v klinické praxi setkáváme přibližně s 10 % hypertoniků s rezistencí na medikamentózní léčbu.

Rezistentní hypertenze

Definice rezistentní hypertenze znamená přetrvávání systolického krevního tlaku (TK) v ordinaci > 140 mm Hg a/nebo průměru systolického TK při 24hodinové ambulantní monitoraci TK > 130 mm Hg při podávání nejméně trojkombinace antihypertenziv (včetně diuretika) v optimálních dávkách nebo v maximálně tolerovaných dávkách.

Je nutné odlišit pravou rezistenci k léčbě od pseudorezistence (1). Po vyloučení sekundární etiologie hypertenze (především primární hyperaldosteronismus a chronické onemocnění ledvin) mohou být příčinami nedostatečné kontroly TK hypertenze obezita, diabetes mellitus, syndrom spánkové apnoe, „syndrom bílého pláště“, nedodržování životosprávy (nadměrný příjem kuchyňské soli a alkoholu), nízká adherence nemocných k léčbě a lékové interakce (nesteroidní antiflogistika).

Sympatický nervový systém a ledviny

Zvýšená aktivita sympatického nervového systému je jedním z rozhodujících faktorů při rozvoji a udržování hypertenze. V ledvinách je sympatická inervace umístěná podél ledvinových tepen, žil a močovodů. Aferentní senzorká vlákna přenáší mechanické a ischemické impulzy z ledvin do CNS. Aktivace centrálního sympatiku zpětně ovlivňuje ledviny prostřednictvím eferentních nervových zakončení umístěných v renálních arteriolách, juxtaglomerulárním aparátu a tubulech. Výsledkem jejich stimulace je snížení průtoku krve ledvinami, pokles glomerulární filtrace, zvýšená tvorba reninu a retence sodíku. Aktivace centrálního sympatiku ovlivňuje nejen ledviny, ale také srdce a periferní cévní systém.

Renální denervace (RDN)

Zásah do nervových zakončení v okolí renálních tepen snižuje aktivitu eferentního i aferentního sympatiku. Narušení eferentních vláken omezuje působení noradrenalinu s následným poklesem tvorby reninu, snížením plazmatické reninové aktivity a zvýšením průtoku krve ledvinami. Výsledkem omezení přenosu aferentních impulzů z ledvin do CNS je snížení celkového tonu sympatiku s poklesem plazmatické koncentrace noradrenalinu a sympatické aktivity nervů kosterního svalstva prokazatelným mikroneurografií.

Do 50. let minulého století se k přerušení sympatických nervů spojujících ledviny s CNS

používala chirurgická bederní sympatektomie. S rozvojem farmakologie a vývojem moderních antihypertenziv bylo od ní upuštěno.

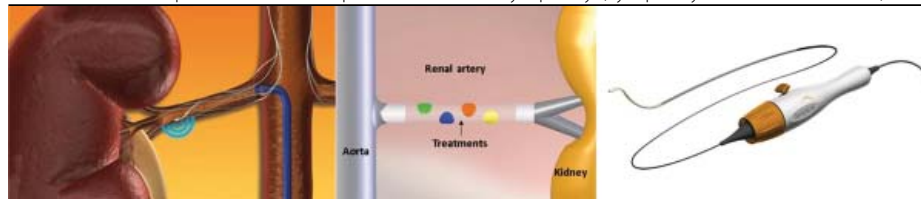
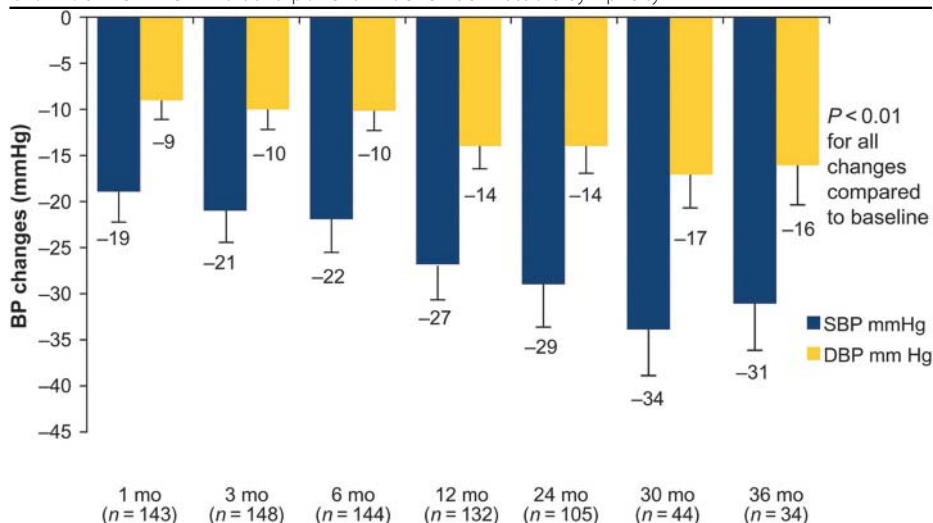
První RDN katetrizační technikou se uskutečnila v roce 2009. Radiofrekvenční (RF) ablace renálního sympatiku u 59letého muže s rezistentní hypertenzí s průměrným TK 161/107 mm Hg při podávání sedmi antihypertenziv proběhla bez komplikací. Během následujících 12 měsíců TK klesl na 127/81 mm Hg (2). Od té doby až do současnosti bylo na světě provedeno kolem jednoho tisíce denervačních výkonů.

První RDN v České republice poprvé provedla v roce 2011 dvě specializovaná pracoviště – Kardiologická klinika FN Olomouc a Kardiocentrum 3. LF UK a FNK Praha (3). Postupně se k nim přidala další čtyři kardiocentra: Nemocnice Na Homolce Praha, IKEM Praha, FN U sv. Anny Brno a Nemocnice Podlesí Třinec.

Technika výkonu RDN (4)

Výkon provádí intervenční kardiologové a angiologové. Protože RDN je provázena intenzivní bolestí v bederní oblasti, je nezbytná účinná analgosedace. Používá se ketamin s propofolem nebo fentanyl s midazolamem. Výkon je zajištěn i.a. podáním bolusu heparinu s cílem dosáhnout hodnoty APTT > 250 s.

Femorálním přístupem tepny se provede přehledná angiografie břišní aorty s cílem posoudit anatomii obou renálních tepen. Každá ledvina by měla mít pouze jednu tepnu a jejich průsvit by

Obrázek 1. Princip renální ablace s použitím katétru Symplicity (Symplicity™ Ardian Medtronic)**Graf 1.** Snížení krevního tlaku po renální denervaci – studie Symplicity HTN-1

měl mít > 4 mm v průměru. Poté se přes zaváděcí katetr umístí do renální tepny speciální ablační katetr (obvykle se začíná levou renální tepnou), který je spojen s generátorem radiofrekvenčního proudu. Distální konec katétru se před větvením renální tepny ohnutím a nebo rotací umístí ke stěně renální tepny. Aplikace radiofrekvenčního proudu probíhá po dobu 120 sekund (v místě ablace má stoupnout teplota na 45–65 °). Tento postup se během zpětného stahování a současné rotace ablačního katétru opakuje v jedné renální tepně 4 až 6 krát se snahou spirálového umístění ablačních bodů ve stěně tepny (vzdálenost mezi nimi musí být alespoň 5 mm) (obrázek 1). Poslední ablaci (směrem k aortě) by měla být umístěna na kraniální stěně renální tepny, kde se nachází největší hustota sympatických nervových pletení. Spasmus nebo edém renální tepny během ablaci lze ovlivnit intraarteriální aplikací nitroglycerinu a/nebo verapamilu. Po poslední ablaci a vytažení katétru následuje selektivní angiografie denervované tepny. Stejný postup se opakuje na druhostranné renální tepně. Provedení RDN (od vpichu do tepny až po vytažení posledního katétru) trvá 45–60 minut a je při něm aplikováno 60–100 ml kontrastní látky. Pacient je sledován až do odeznění analgosedace.

K prevenci trombotických komplikací po RDN je nutné podávání kyseliny acetylsalicylové nejméně po dobu 4 týdnů. Optická koherentní tomografie se schopností vysokého morfologického rozlišení (10–15 μm) prokázala

po RDN difúzní změny renální tepny – spazmy, zúžení tepenného průsvitu, endoteliální-intimální edém a tvorbu trombů v místě ablaci, které nebyly patrné při angiografickém vyšetření. Nabízí se vhodnost použití duální antiagregační terapie během ablačních výkonů (5).

Antihypertenzní léčba v den výkonu a v následujícím období pokračuje beze změn. Pokles TK po RDN nastává až v průběhu následujících týdnů či měsíců. Dávky nebo počet antihypertenziv po RDN lze postupně snížit, pokud došlo k trvalému a významnému poklesu TK. Pokud dojde k přechodnému poklesu TK již během výkonu, je příčinou analgosedace.

Dokončené studie s RDN

Největší a nejdelší zkušenosti jsou se systémem Symplicity (Medtronic, USA). První prospektivní multicentrické nerandomizované studie zaměřené na ověření bezpečnosti a potvrzení účinnosti metody RDN s katetrem Symplicity se účastnilo 45 pacientů s dlouhodobou rezistentní hypertenzí. Průměrný TK před zákrokem byl 177/101 mm Hg, pacienti denně užívali 4,7 antihypertenziv. TK poklesl o 14/10 mm Hg za jeden měsíc po RDN, o 21/10 mm Hg za tři měsíce, o 22/11 mm Hg za 6 měsíců a o 27/17 mm Hg za 12 měsíců (6).

Do rozšířené prospektivní multicentrické nerandomizované studie Symplicity HTN-1 (7) vstoupilo 153 rezistentních hypertenzí (byli zahrnuti pacienti i z předchozí studie). Výchozí TK byl 176/98 mm Hg při průměrném počtu 5,1 antihyper-

tenziv. TK po RDN v 1, 3, 6, 12, 18, 24, 30 a 36 měsících byl snížen o 19/9 – 21/10 – 22/10 – 27/14 – 29/14 – 34/17 a 31/16 mm Hg (graf 1). Studie Symplicity HTN-1 prokázala, že renální denervace má po dobu více jak 3 roků setrvalý vliv na snížení TK (8, 9).

V první multicentrické prospektivní randomizované studii Symplicity HTN-2 (10) 52 osob podstoupilo RDN (výchozí průměrný TK byl 178/97 mm Hg při užívání 5,2 antihypertenziv) a dalších 54 pacientů bylo v kontrolní skupině (průměrný TK byl 178/98 mm Hg při užívání 5,3 antihypertenziv). Pacienti obou skupin pokračovali ve původní farmakoterapii. Za 6 měsíců po RDN u 49 pacientů (94%) došlo ke snížení TK měřeného vsedě v ordinaci o 32/12 mm Hg. V kontrolní skupině nedošlo k významnější změně TK ve srovnání s výchozí hodnotou. U 20 léčených RDN 24hodinová ambulantní monitorace TK prokázala po 6 měsících průměrný pokles o 11/7 mm Hg (u 25 léčených konzervativně beze změn průměrného TK). Po 12měsíčním sledování ve skupině léčené RDN přetrvávalo snížení TK o 28/10 mm Hg (11). Při vyšetření za 18 měsíců od RDN byl zjištěn pokles TK o 32/12 mm Hg (12). Studie Symplicity HTN-2 potvrdila bezpečnost i účinnost RDN.

V současnosti probíhající multicentrická, prospektivní, zaslepená, randomizovaná a kontrolovaná studie Symplicity HTN-3 byla zahájena v roce 2011 s plánovaným dokončením v letech 2013–2014 (13). Předpokládaný počet osob je 530. Všichni pacienti podstupují analgosedaci a vyšetření renální angiografií, ale pouze u léčebné skupiny je prováděná RF ablaci systémem Symplicity. Primárním cílem jsou změny v systolickém TK měřeném v ordinaci za 6 měsíců po RDN. Sekundární cíle sledují změny průměrného TK při 24hodinové ambulantní monitoraci, výskyt celkové mortality, renální funkce, komplikace (perforace a disekce renální tepny) a hospitalizace z důvodu hypertenze. Získané výsledky budou velmi užitečné k objasnění současných rozdílů mezi hodnotami TK získanými v ordinaci a při 24hodinové ambulantní monitoraci.

Kritéria pro výběr pacientů pro RDN podle konsensu ESC (14)

- TK v ordinaci > 160 mm Hg (> 150 mm Hg u diabetiků).
- Léčba 3 nebo více antihypertenzivy v adekvátních dávkách a kombinaci, včetně podání diuretika.
- Dodržování režimových (nefarmakologických) opatření ke snížení TK
- Vyloučení sekundární hypertenze
- Vyloučení pseudorezistence pomocí 24hod ambulantní monitorace TK

Tabulka 1. Systémy pro katéetrovou renální denervaci

Název	Symplcity	EnligHTN	Vesix V2	OneShot	Paradise
Výrobce	Medtronic	St Jude Medical	Boston Scientific	Covidien	ReCor Medical
Metoda ablace	RF	RF	RF	RF	UZ
Studie	Symplcity HTN-1 Symplcity HTN-2 Symplcity HTN-3	EnligHTN-1	REDUCE-HTN	RAPID	REALISE

RF – radiofrekvenční; UZ – ultrazvuk

- Zachovaná funkce ledvin (glomerulární filtrace $> 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2 = > 0,75 \text{ ml/s/1,73 m}^2$)
- Nepřítomnost pólových nebo akcesorních renálních tepen, stenózy renální tepny nebo předchozí revaskularizace renální tepny

V Evropě je v současnosti 5 systémů pro katéetrovou RDN, které získaly označení CE Mark (tabulka 1).

Konsensus ESC připouští, že zatím není zcela jednoznačné, jakým způsobem renální denervace vede ke snížení TK. Zřejmě jde o výsledek snížení periferní rezistence, poklesu produkce reninu a příznivého ovlivnění vodní a sodíkové bilance. Skutečnost, že RND snižuje sympatickou nervovou aktivitu v celém organismu, naznačuje, že tato léčebná metoda může být výhodná i u jiných klinických stavů charakterizovaných aktivací sympatického nervového systému. To může vést k novým indikacím RDN, např. u syndromu spánkové apnoe, rezistentní hypertenze u pokročilého onemocnění ledvin, recidivujícího srdečního selhání nebo k ovlivnění inzulinorezistence a aterosklerózy (15).

Závěr

RDN nepředstavuje kauzální léčbu hypertenze, protože aktivace renálního sympatiku je pouze jedním z možných mechanismů vzniku a udržování hypertenze. Předpokladem opod-

statněné indikace RDN je správná diagnóza rezistentní hypertenze. Invazivní charakter výkonu spolu se snahou o minimalizaci možných periprocedurálních komplikací vyžaduje její provádění ve specializovaných kardiologických pracovištích. RDN je podpůrnou metodou léčby hypertenze, která vede ke snížení hodnot zvýšeného krevního tlaku. Základem úspěšné kontroly hypertenze po provedené RDN je pokračující farmakoterapie a dodržování režimových opatření.

Literatura

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. 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(25): e510–526.
2. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361: 932–934.
3. Widimský P, Osmančík P, Widimský J, jr. Renální denervace: naděje pro nemocné s refrakterní hypertenzí? *Cor Vasa* 2011; 53(10): 517–521.
4. 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 kate-trizačních renálních denervací (RDN) v České republice. *Cor et Vasa* 2012; 54(3–4): 155–159.
5. 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,

doi: 10.1093/eurheartj/eh141.

6. 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.

7. Symplcity 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.

8. Krum H, Barman N, Schlaich M, et al. Long-term follow-up of catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension confirms durable blood pressure reduction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: E1704.

9. Sudano I, Mahfoud F. Renal nerve ablation for treatment of therapy-resistant hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34(12): 865–868.

10. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplcity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–1909.

11. Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: One year results from the Symplcity HTN-2 randomized controlled trial. *Circulation* 2012; 126: 2976–2982.

12. Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension: 18 month follow-up of the Symplcity HTN-2 trial. *European Society of Cardiology 2012 Congress*; August 26, 2012; Munich, Germany. Abstract 1163.

13. Mafeld S, Vasdev N, Haslam P. Renal Denervation for Treatment-Resistant Hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2012; 6(6): 245–258.

14. Mahfoud F, Lüscher TF, Andersson B, et al. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J* 2013; DOI: 10.1093/eurheartj/eh154.

15. DiBona GF. Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension* 2013; 61: 556–560.

Článek přijat redakcí: 17. 5. 2013
Článek přijat k publikaci: 29. 10. 2013

prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.
1. LF UK a ÚVN Praha
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02
Praha 6
monhart@uvn.cz; monhart@synlab.cz

