

Renální denervace v léčbě rezistentní hypertenze – nový úsvit?

David Richter, Miloš Tábořský, Marián Fedorco, David Vindiš, Jan Václavík, Eva Kociánová, Marie Lazárová, Jiří Ostřanský, Martin Sluka, Radomír Nykl, Miloš Špaček, Rostislav Stříbrný

I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc

Hypertenze je závažným kardiovaskulárním rizikovým faktorem a díky vysokému výskytu v dospělé populaci (30–40 %) je její léčba zároveň významným medicínsko-ekonomickým problémem. Klíčovou roli v etiopatogenezi hypertenze má zvýšený tonus sympatiku. Základem léčby hypertenze je v současnosti farmakoterapie. Nicméně historicky první skutečně účinnou léčbou hypertenze, včetně maligní hypertenze, byla chirurgická sympatektomie, která ale byla často komplikována závažnými nebo fatálními komplikacemi a s vývojem farmakoterapie byla opuštěna. Na konceptu miniinvasivní parciální renální sympatektomie je založena katetrizační renální denervace. Renální denervace, poprvé provedená v roce 2009, prochází svým historickým vývojem: od přehnané úvodní euforie přes následné zatracení až po současnou renesanci. V současnosti se zdá být renální denervace účinnou aditivní nefarmakologickou léčbou selektované skupiny pacientů s tzv. „pravou“ primární rezistentní hypertenzí, u nichž samotná kombinovaná maximální farmakoterapie nevede k dosažení cílových hodnot krevního tlaku.

Klíčová slova: hypertenze, sympatikotonie, renální denervace, rezistentní hypertenze.

Renal denervation in the treatment of resistant hypertension: a new dawn?

Hypertension is a serious cardiovascular risk factor, and because of its high incidence in adults (30–40%), its treatment is also a major medical and economic problem. Sympathictonia plays a key role in the etiopathogenesis of hypertension. Currently, pharmacotherapy is the mainstay of hypertension treatment. Historically, however, the first truly effective treatment of hypertension, including malignant hypertension, was surgical sympathectomy. Unfortunately, surgical sympathectomy was often complicated by serious or fatal complications, and was abandoned with the advent of modern pharmacotherapy. Catheter-based renal denervation is based on the concept of mini-invasive partial renal sympathectomy. Introduced for the first time in 2009, renal denervation has undergone its historical development: from inadequate initial euphoria to subsequent rejection to contemporary renaissance. Currently, renal denervation appears to be an effective adjunctive non-pharmacological treatment in a selected group of patients with true primary resistant hypertension, in whom “maximum combined pharmacotherapy alone” fails to achieve target blood pressure levels.

Key words: hypertension, sympathictonia, renal denervation, resistant hypertension.

Hypertenze a sympatický nervový systém

Hypertenze (HN) je závažným kardiovaskulárním rizikovým faktorem s vysokou prevalencí v dospělé populaci 30–40 %. I přes možnosti moderní kombinované farmakoterapie ale dosahuje uspokojivé kompenzace hypertenze pouze necelá třetina pacientů (1). V naprosté

většině případů se jedná o primární (esenciální) hypertenzi s dosud jen částečně známou etiopatogenezi. Tzv. sekundární hypertenze je přítomna u 5–10 % hypertoniků, kdy nejčastější příčinou je primární hyperaldosteronismus a tato HN je těžko ovlivnitelná standardní kombinovanou farmakoterapií, většinou splňuje kritéria rezistentní hypertenze a vyžaduje specifickou

léčbu (2, 3). Pokud se i přes alespoň trojkombinaci antihypertenziv včetně diuretika nedaří dosáhnout cílových (normálních) hodnot TK, pak mluvíme o rezistentní hypertenzi (RH). Na rezistenci se mohou podílet četné faktory, ale v klinické praxi se zcela nejčastěji setkáváme s tzv. pseudorezistentní hypertenzí způsobenou non-compliancí pacienta při (ne)dodržo-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. David Richter, Ph.D., David.Richter.dr@seznam.cz

I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, Nová Ulice, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2019; 18(3): 143–148

Článek přijat redakcí: 20. 8. 2018

Článek přijat k publikaci: 29. 5. 2019

vání medikace. Toxikologickým testováním ve specializovaných ambulancích pro léčbu těžší hypertenze bylo opakovaně prokázáno, že téměř polovina pacientů neužívá předepsanou medikaci vůbec nebo jen částečně a nepravidelně (4)! Po „odfiltrování“ výše uvedených skupin pak zůstává skupina „pravé“ rezistentní hypertenze, jejíž prevalence je literárně uváděna kolem 14 % (5). Na tuto skupinu pacientů jsou cíleny novější nefarmakologické terapeutické postupy, jako jsou katetrizační renální denervace (RDN) nebo stimulace baroreflexu.

Důležitá úloha zvýšeného tonu sympatiků ve vzniku a udržování primární hypertenze je již dlouho dobře známa. Proto nepřekvapuje, že v éře před účinnou farmakoterapií byla první účinnou léčbou maligní hypertenze oboustranná chirurgická (torako-)lumbální sympatektomie, poprvé provedená roce 1934 a dále pak používána až do 50. let 20. století. Nicméně tyto výkony byly i ve zkušených centrech spojeny s vysokým výskytem závažných a fatálních komplikací (vysoká perioperační mortalita, pooperačně těžké ortostatické hypotenze, inkontinence, impotence) (6). S rozvojem účinné farmakoterapie byla pak dále tato chirurgická léčba hypertenze zcela opuštěna.

Katetrizační renální denervace – historický vývoj

Přítomnost husté sítě sympatických nervových vláken v periadventiciálním prostoru podél větvení renálních tepen vedla v prvních dvou dekádách našeho století k rozvoji myšlenky léčby RH katetrizační renální denervací (RDN). RDN vlastně představuje miniinvazivní nechirurgickou renální sympatektomii s použitím denervačních katetrů zavedených do lumen renálních tepen.

RDN byla z indikace rezistentní hypertenze v humánní medicíně poprvé provedena Schlaichem a kol. v Austrálii v roce 2009 (7). Prvním z dedikovaných ablačních katetrů určených pro RDN byl jedoelektrodový katetr **Symlicity Flex™** (Medtronic, Santa Rosa, CA, USA). Na základě pozitivních výsledků stran ovlivnění hypertenze v **prvních studiích Symlicity HNT-1, Symlicity HTN-2** (8, 9, 10) zaznamenala RDN velký celosvětový rozmach a výkon podstoupilo celosvětově několik tisíc pacientů, v některých zemích (např. v Německu) začala být RDN také hrazena ze zdravotního pojištění. Rovněž nastal i „boom“ na poli vývoje různých

RDN-systémů. V České republice (ČR) byla první RDN dedikovaným katetrem (Symlicity Flex™) provedena v polovině roku 2011 na I. interní klinice – kardiologické FN Olomouc. Také na základě dalších příznivých výsledků různých denervačních katetrů v léčbě RH (studie **EnligHTN I., II., DENERHTN, metaanalýza 19 studií Gosaina a spol.**) (11, 12, 13, 14) byla i v ČR metoda RDN rozšířena do několika kardiocenter. Všechny výše uvedené studie ale byly záhy kritizovány pro závažné metodické nedostatky. Obecně se jednalo u malé počty pacientů, některé studie vůbec neměly srovnávací skupinu (Symlicity HTN-1, EnligHTN I.), nebyla spolehlivě vyloučena sekundární hypertenze ani fenomén bílého pláště, 24hodinová monitorace TK (AMTK) byla provedena u méně než třetiny probandů (v některých studiích AMTK vůbec neprováděn, hodnocen pouze „jednorázový“ kazuální TK v ordinaci!), nebyl dokumentován vztah hodnoty TK k event. up/down titraci antihypertenzní medikace. Především však v žádné z těchto studií nebyla objektivizována adherence pacientů k antihypertenzní medikaci, tj. toxikologické stanovení ne/přítomnosti doporučených antihypertenziv v krvi nebo moči nebylo prováděno. Je známo, že v klinické praxi téměř polovina hypertoniků alespoň občas nedodrží doporučenou medikaci (4). Je ale poměrně překvapivé, jak malá je skutečná compliance hypertoniků i v randomizovaných studiích: asi 40 % pacientů zařazených do recentně publikované studie Spyral HTN-ON MED bylo toxikologickým testováním „usvědčeno“ z alespoň občasného nedodržení předepsané medikace, přestože byli dopředu detailně informováni o načasování prováděných toxikologických kontrol a při kontrolách osobně stvrzovali dodržování antihypertenzní medikace (15)!

Následná studie **Symlicity HTN-3** byla průlomovou v tom, že i kontrolní skupina rezistentních hypertoniků podstoupila randomizovaně a zaslepeně „klamnou“ intervenci, tj. renální angiografii bez denervace („sham group“). Negativní výsledek studie, prezentovaný na jaře roce 2014, byl nečekaným zklamáním. Nebyl totiž zaznamenán statisticky významný rozdíl v poklesu tlaku v obou skupinách (pokles TK za šest měsíců při AMTK 7/4 mmHg vs. 5/3 mmHg a pokles kazuálního TK 14/7 mmHg vs. 12/5 mmHg ve skupinách s RDN procedurou katetrem Symlicity Flex™ vs. „sham group“) (16).

Studii ale rovněž postihla vlna oprávněné kritiky. Především i zde vůbec nebyla toxikologicky testována adherence probandů k medikaci a tím nebyla již při vstupu do studie bezpečně vyloučena pseudorezistentní hypertenze a rovněž nebyla podrobnějším vyšetřením vyloučena ani sekundární hypertenze. Zcela však chybí spolehlivé vysvětlení pro pokles TK i v „sham group“: tento signifikantní pokles TK by mohl být způsoben event. zlepšenou adherencí k antihypertenzní léčbě u pacientů po „sham“ proceduře. Rovněž byla kritizována velmi malá zkušenost participujících katetrizačních center s předchozím prováděním RDN. Podobné negativní závěry jako Symlicity HTN-3 prezentovala rovněž v r. 2014 velmi malá studie (jen deset pac. v každé větvi!) norských autorů **Oslo RDN** (17).

Metodicky precizní byla česká studie **Prague-15**, která srovnávala efekt RDN oproti přidání spironolaktону do stávající medikace u 106 pacientů s „pravou“ rezistentní hypertenzí, nábor do studie byl zastaven po zveřejnění výsledků studie Symlicity HTN-3. RDN byla i v této studii prováděna jedoelektrodovým Symlicity Flex™ katetrem (Medtronic, Inc. Santa Rosa, CA, USA), optimálně 4–6 lézí v každé renální tepně. V této studii nebyla prováděna „sham“ procedura, ale podrobným vyšetřením byla vyloučena sekundární hypertenze a hlavně byla během studie toxikologicky ověřována compliance pacientů k antihypertenzní medikaci. Půlroční výsledky studie byly publikovány v červnu 2014. Dle analýzy podle léčebného záměru („intention-to-treat“) byly půlroční výsledky obou skupin srovnatelné: v RDN-větví pokles kazuálního TK o 12/7 mmHg a AMTK o 9/6 mmHg, ve medikamentózní větvi pokles o 14/7 mmHg resp. 8/5 mmHg. Podobné pak byly i roční výsledky studie. V r. 2017 byly publikovány i dvouleté výsledky studie Prague-15, kdy byl i nadále pozorován stacionární a stejný pokles TK v obou skupinách a menší část pacientů byla po prvním roce studie zařazena do „crossover“ analýzy: po nadále nedostatečně kontrolovanou HN byl 23 pacientům po provedené RDN přidán do medikace spironolaktón a u pěti pacientů v původní „spironolaktónové“ větvi byla provedena RDN. Výsledky crossover analýzy byly co do dalšího poklesu kazuálního TK i AMTK srovnatelné pro obě „crossover“ léčebné strategie (18, 19, 20).

Nejrecentnější a dobře komponovanou studií s katetrem Symlicity Flex™ je dánská

studie **ReSET** z roku 2016 (21). Studie s 69 pacienty (36/33) měla již „sham“ kontrolu i kontrolu adherence k medikaci. Závěr studie byl negativní, po šesti měsících nebyl rozdíl TK mezi RDN a „sham“ skupinou.

Můžeme shrnout, že naprostá většina studií (s pozitivními i negativními závěry) provedených s původním Symplicity Flex™ katetrem měla zásadní metodické nedostatky. Pouze jedna studie (ReSET) měla „sham“ kontrolu i kontrolu adherence k medikaci. V žádné z těchto studií (vyjma „ministudie“ Oslo RDN) však nebylo prováděno více než šest ablací v jedné renální tepně, což může být z pohledu recentních studií s RF katetry zásadním faktorem pro ne/příznivý výsledek studie (bližší viz diskuze).

Na základě výše uvedených, nekonzistentních dat stran efektu RDN v léčbě rezistentní hypertenze bylo také 2× vydáno oficiální stanovisko České kardiologické společnosti (ČKS). Postoj ČKS z let 2012 a poté i z roku 2015 zůstal velmi rezervovaný a zavedení RDN do rutinní praxe léčby rezistentní hypertenze nebylo dosud doporučeno, provádění RDN „indikováno“ pouze v rámci vědecko-výzkumných projektů. Stanovisko ČKS je v tomto ohledu odlišné od stále platných oficiálních guidelines Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2013, kde je RDN v léčbě pravé rezistentní hypertenze doporučeným postupem (třída I.C) (22, 23, 24).

Renální denervace – současnost

V současné době máme v Evropě k dispozici několik RDN-systémů, které obdržely označení CE Mark. V současnosti se používají především nejnovější generace katetrů radiofrekvenčně ablačních (RF), ultrazvukových (UZ) a rovněž katetr pro endovazální chemickou RDN. Přehled nejnovějších generací RDN-katetrů a jejich zá-

kladní charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 1. Lokální destrukce sympatických nervových vláken uložených v periadventici renální tepny je v případě RF a UZ katetrů dosaženo transmuraním termickým efektem, u chemické RDN se pak jedná o destrukci nervových vláken minidávkami 100% alkoholu aplikovaného mikrojehlami transmuraně směrem do periadventiciálního prostoru. V případě RF denervace je zjevný posun k multielektrodovým systémům, např. firma Medtronic nahradila původní „průkopnický“ katetr Symplicity Flex™ multielektrodovým katetrem Medtronic Spyral™. Penetrační hloubka ablačních lézí se pohybuje v rozmezí 3–12 mm (hodnoceno týden po RDN).

RDN se provádí zcela dominantně femorálním přístupem, vždy v „clone“ antitrombotické medikace (heparinizace s ACT > 250 s, event. i kyselina acetylsalicylová), hloubka analgosedace je závislá na typu použitého RDN-katetru (u RF katetrů je pro bolestivost aplikací nutná hluboká analgosedace pacienta, naproti tomu použití UZ katetru nebo chemické denervace téměř nebolelivé). Kontraindikacemi RDN jsou aktuální hemodynamická nestabilita pacienta, období časně po akutním koronárním syndromu nebo cévní mozkové příhodě, vysoké riziko krvácení (např. trombocytopenie), diabetes mellitus 1. typu, sekundární hypertenze, pokročilá renální insuficience (glomerulární filtrace < 45 ml/min/1,73 m²), nevhodná morfologie renálních a přístupových tepen (před RDN nutné provedení CT angiografie!), difúzní aterosklerotické poškození, izolovaná významná stenóza > 50 % nebo stp. angioplastice event. stentingu renálních tepen.

RDN – recentní studie

Ve druhé polovině r. 2017 a na jaře 2018 byly prezentovány výsledky tří recentních studií s největšími RDN-systémy. Studie **Spyral HTN-OFF**

MED a **Spyral HTN-ON MED** hodnotily efektivitu multielektrodového RF-katetru **Symplicity Spyral™** (Medtronic, Inc. Santa Rosa, CA, USA), studie **RADIANCE-HTN SOLO** pak hodnotila UZ systém **Paradise®** (ReCor Medical, Palo Alto, CA, USA). Navíc s tímto UZ systémem nyní probíhají další podobně koncipované studie (**RADIANCE-HTN TRIO** a **REQUIRE**), jejichž výsledky můžeme očekávat v letech 2019 a 2020. Studie byly velmi dobře koncipovány k překonání zásadních výhrad z předchozích studií: vždy byla precizně vstupně vyloučena sekundární hypertenze, míra hypertenze ověřena i AMTK, v 1. a 3. z výše jmenovaných studií byl RDN systém dvojité zaslpeně srovnáván se skupinou „sham“ procedury (– provedena pouze renální angiografie) u mírných hypertonií bez antihypertenční medikace, druhá výše jmenovaná studie pak srovnávala RDN s „sham“ procedurou u hypertonií na léčbě jedním a více antihypertenzivy s pravidelným toxikologickým testováním adherence probandů k medikamentózní léčbě. Všechny tři studie došly k podobným závěrům: za 2–6 měsíců byl ve skupině s RDN-procedurou prokázán oproti výchozím hodnotám i oproti „sham“ skupině signifikantní pokles systolického i diastolického tlaku měřeného jak v ordinaci (9,4–10,0/5,2–5,3 mmHg), tak i při AMTK (5,5–9,0/4,8–6,0 mmHg). Přičemž v případech vhodné morfologie byly v 1. a 2. studii prováděny ablační léze katetrem Symplicity Spyral™ nejen na kmeni, ale i na sekundárních větvích renálních tepen. Tato „main + branch“ ablace vedla ke zřetelně většímu poklesu TK (při AMTK – 9,4/-7,1 mmHg oproti výchozím hodnotám), než při ablaci pouze v kmeni renální tepny („main only“). Zajímavé, ale nepovzbudivé zjištění stran poměrně vysoké míry non-compliance probandů k medikaci (studie Spyral HTN-ON MED) již bylo prezentováno výše (15, 25, 26). Velmi zajímavá jsou rovněž data z **Global SYMPPLICITY**

Tab. 1. Přehled a hlavní charakteristika současných RDN-systémů

RDN-systém	Medtronic Spyral™	St. Jude EnligHTN	Boston Scientific Vessix	ReCor Paradise	Ablative Solutions Peregrine System
Energie	RF monopolární (4 elektrody)	RF monopolární (4 elektrody)	RF bipolární (4–8 elektrod)	UZ (rovnoměrná cirkulární aplikace)	Chemická ablace (100% alkohol)
Zaváděcí katetr	6F	8F	7F	6F	7F
Hloubka ablačních lézí (7. den)	3–8 mm	4–5 mm	4–5 mm	8–12 mm	6–8 mm
Lokalizace ablací	kmen RA + sekundární větve	kmen RA	kmen RA	kmen RA	kmen RA
Minimální průměr ablované tepny	3 mm	4 mm	4 mm	3,5 mm	5 mm
Randomizované studie se „sham“ kontrolou a event. toxikologickou kontrolou adherence k medikaci	Spyral HTN-OFF MED Spyral HTN-ON MED	dosud chybí	dosud chybí (probíhá REDUCE-HTN: REINFORCE)	RADIANCE-HTN SOLO (probíhá RADIANCE-HTN TRIO, REQUIRE)	dosud chybí

RF – radiofrekvenční; UZ – ultrazvuková; RA – renální tepna

Registry (GSR), největšího celosvětového registru RDN, přednesená F. Mahfoudem et al. na letošním květnovém EuroPCR v Paříži. V tomto „real world“ observačním registru je aktuálně zařazeno přes 3 000 pacientů, u kterých byla provedena RDN katetry firmy Medtronic (Symplicity Flex™ nebo novějším Symplicity Spyral™). Dvouletá a tříletá data jsou dostupná u 2 204, resp. 2 139 pacientů pro Symplicity Flex™ katetr a u 231, resp. 132 pacientů pro Symplicity Spyral™ katetr. Průměrný pokles výchozího systolického TK při AMTK ve větvi Symplicity Flex je 8,8, resp. 8,4 mmHg po dvou, resp. třech letech. Ve větvi Symplicity Spyral pak tento pokles činí 11,1, resp. 17,6 mmHg. Navíc ve větvi Symplicity Spyral je, obdobně jako ve studiích Spyral HTN-OFF MED a Spyral HTN-ON MED, jasně patrný větší efekt „main + branch“ ablace oproti „main only“ ablaci (např. pokles sTK při AMTK po dvou letech činil 14,6 mmHg vs. 9,2 mmHg) (27).

Další multielektrodové RF denervační systémy, systém **EnligHTN™** (St. Jude Medical, Saint Paul, Minnesota, USA) a systém **Vessix™** (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA), mají dosud oporu jen v menších nerandomizovaných studiích bez „sham“ procedury a bez toxikologických kontrol adherence k medikaci. S původním i inovovaným systémem EnligHTN™ byly provedeny studie **EnligHTN I.–III.** (11, 12, 28), jejichž souhrnná analýza byla prezentována v r. 2016 (29): dva roky po RDN-proceduře byl dokumentován statisticky významný průměrný pokles kazuálního systolického TK a systolického TK při AMTK 25,8 mmHg, resp. 11,7 mmHg oproti výchozím hodnotám. V roce 2014 byla sice započata, ale prakticky hned záhy z rozhodnutí sponzora (St. Jude Medical) předčasně ukončena, studie **EnligHTN IV.**, která měla mít komparativní „sham“ skupinu. Stalo se tak hned po zveřejnění negativních výsledků studie Symplicity HTN-3. Malá recentní studie **INSPIRED** (30) z r. 2017 rovněž vyznívá velmi pozitivně pro EnligHTN™ katetr: pokles s/d TK o 21,7/12,8 mmHg za šest měsíců po RDN (kontrolní skupina na neměnné medikaci bez poklesu TK).

Systém Vessix™ má dosud pouze data z jedné nerandomizované „first-in-man“ studie **REDUCE-HTN** (31). Od roku 2015 probíhá další studie **REDUCE-HTN: REINFORCE**, jejíž výsledky lze očekávat cca v letech 2020–2021. Tato studie zkoumá efekt RDN oproti „sham“ proceduře u mírných hypertoniků bez medikace (tj. podobný design jako u již publikovaných „pozitivních“

studií s jinými RDN-systémy: Spyral HTN-OFF MED a RADIANCE-HTN SOLO – viz výše).

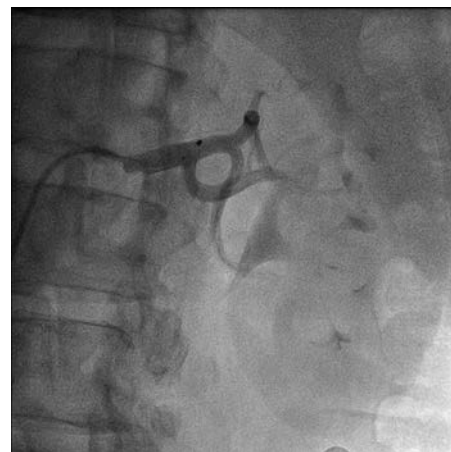
Zajímavou novou modalitou se zdá být chemická RDN. V letošním roce byly publikovány slibné šestiměsíční výsledky postmarketingového prospektivního registru **Peregrine Post-Marked Study**, který hodnotil efektivitu chemické RDN u rezistentních hypertoniků. K RDN byl použit **Peregrine System™ Infusion Catheter** (Ablative Solutions, Palo Alto, CA, USA). Jedná se o katetr, ze kterého se v lumen renální tepny vysunou tři mikrojechly do tepenné stěny a jimi je pak aplikována minidávka (0,6 ml) čistého alkoholu, který v periadventici způsobí chemickou destrukci sympatických nervových vláken. V registru byl dokumentován průměrný pokles kazuálního systolického TK i pokles sTK při AMTK 18 mmHg, resp. 14 mmHg a RDN-procedura neměla žádné významnější komplikace (32). Výsledky však bude nutno potvrdit dalšími randomizovanými studiemi se „sham“ procedurou a toxikologickou kontrolou adherence probandů k medikaci.

Diskuze

Bludným etiopatogenetickým kruhem udržovaný zvýšený tonus sympatiku je nepochybným klíčovým faktorem při vzniku esenciální hypertenze. Správnost této hypotézy prokázala již v minulosti efektivita chirurgické sympatektomie v léčbě maligních hypertenzí. Tato léčba ovšem měla velmi časté mutilující nebo fatální komplikace a byla opuštěna s rozvojem účinné farmakoterapie. U některých pacientů však ani dnes maximální možná kombinovaná farmakoterapie nedokáže snížit TK do cílových hodnot, mluvíme o (pravé) rezistentní hypertenzi s prevalencí cca 14 % (5). Logickým důsledkem je snaha rozšířit léčbu hypertenze o nefarmakologické metody. Jednou z nich je RDN, která vychází z historického konceptu chirurgických sympatektomií. RDN znamená jakýsi kompromis: sice menší rozsah sympatektomie (pouze sympatická vlákna v periadventici renálních tepen), ale na druhé straně se jedná o miniinvasivní katetrizační a pro pacienta zcela bezpečný výkon. Ostatně naprostá bezpečnost RDN, a to bez rozdílů mezi jednotlivými RDN-systémy, byla prokázána napříč všemi provedenými studiemi, rovněž byla vyvrácena obava ze vzniku stenóz renálních tepen po RDN. Zvýšený tonus sympatiku se, vyjma hypertenze, rovněž významně

uplatňuje v etiopatogenezi dalších chorobných stavů, jako jsou srdeční selhání, chronická renální insuficience, tachyarytmie a inzulinová rezistence. Proto i v těchto indikacích je předmětem výzkumu potenciální benefit z RDN.

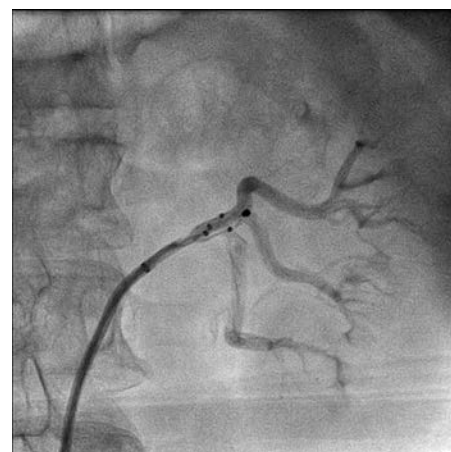
Obr. 1. RDN jednoelektrodovým katetrem Symplicity Flex™ (Medtronic, Santa Rosa, CA, USA) – archiv autora



Obr. 2. RDN multielektrodovým katetrem Symplicity Spyral™ (Medtronic, Inc. Santa Rosa, CA, USA) – archiv autora



Obr. 3. RDN multielektrodovým katetrem EnligHTN™ (St. Jude Medical, Saint Paul, Minnesota, USA) – archiv autora



Klinický efekt RDN by měl být přímo úměrný rozsahu destrukce sympatických nervových vláken v periadventiciu renálních tepen. Je nutno přiznat, že úplná 100% destrukce všech těchto vláken není v současnosti dosažitelná žádným katetrizačním RDN-systémem. Se snahou o dosažení „primárního responderství“ a zničení co největšího počtu nervových vláken RDN-procedurou souvisí i jasný aktuální trend k extenzi počtu ablačních lézí. Původní studie i klinická praxe obnášely provedení 4–12 RF lézí na obou renálních tepnách (tj. 2–6 lézí pouze na kmeni každé renální tepny). Ale v citovaných recentních studiích (Spyral HTN-OFF MED, Spyral HTN-ON MED) byl průměrný celkový počet ablací u jednoho pacienta 43,8, resp. 45,9! a navíc klinická odezva stran poklesu TK byla signifikantně větší, pokud byly (při vhodné morfologii) ablace provedeny nejen na kmeni, ale rovněž i na sekundárních větvích renálních tepen (nadpoloviční část ze všech lézí u jednoho pacienta byla typu „main + branch“) (15, 25). Toto souvisí s poznatkem cirkulárně nesymetrického rozložení nervových vláken podél tepny a také s průkazem nejkratší průměrné vzdálenosti intima-nerv distálně, tj. v oblasti sekundárních větví renálních tepen (33). Teoretická výhoda rovnoměrné cirkulární aplikace UZ energie systémem Paradise®, která vede ve srovnání s RF katetrem Symplicity Spyral™ k cirkulárním a hlubším ablačním lézím v oblasti kmene renální tepny, však nebyla dosud klinicky potvrzena event. větším poklesem TK. Ve studii RADIANCE-HTN SOLO byl dokumentovaný pokles TK zcela srovnatelný s výsledky studií Spyral HTN-OFF MED a Spyral HTN-ON MED (15, 25–26).

Některé animální studie ale poukazují na poněkud větší složitost problematiky RDN ve smyslu „hojení“ nervu zasaženého ablací. I naši recentní animální studii na ovčích byl mimo jiné dokumentován „fenomén vzájemného křížení a spojek“ mezi sousedícími sympatickými nervy, což může být příčinou toho, že i prokazatelně úplná lokální imunohistochemická destrukce nervu dále v horizontu 10–11 dnů po výkonu nevede k předpokládanému kompletnímu odumření/afunkčnosti daného nervu směrem centripetálně ani centrifugálně (34, 35). Jiné animální studie pak prokazují i opožděnou regenerační

schopnost (reinervaci) ablovaného nervu v měsících následujících po RDN (36). Tyto faktory mohou vysvětlovat tzv. „escape fenomén“, který v praxi pozorujeme přibližně u 20 % pacientů – primárních responderů, kdy během několika měsíců dojde k úplnému vymizení původně dobrého antihypertenzního účinku RDN-procedury.

Sami jsme na našem pracovišti v rozmezí let 2011 až 2014 provedli bez komplikací celkem 69 RDN, a to především v rámci různých výzkumných projektů a registrů. Zkušenosti máme se třemi RDN-systémy (obrázky 1–3). Hlavní indikací k RDN byla rezistentní hypertenze, menší skupinu tvořili pacienti se systolickým srdečním selháním, 2× byla RDN provedena také z indikace event. potlačení repetitivních komorových tachyarytmií u nositelů implantačního defibrilátoru. Se zlepšením diagnostiky „pravé“ rezistentní hypertenze laboratorním testováním adherence k antihypertenzní medikaci pak dále klesl počet vhodných potenciálních kandidátů pro provedení RDN mimo výzkumné účely. Navíc bylo v roce 2015 vydáno odborné stanovisko ČKS k ne/provádění RDN v rutinní praxi, kterým se, i přes diskrepanci s platnými guidelines ESC (blíže viz výše v textu), řídíme a dále dosud RDN u pacientů neprovádíme (resp. pouze v rámci animální studie-grantu). Nicméně i z našich zkušeností lze potvrdit, že signifikantní dlouhodobější klinický efekt (pokles TK) je možné očekávat nikoliv po původně doporučeném malém počtu ablačních lézí (4–6 v jedné tepně), ale až při extenzi počtu ablačních lézí v každé tepně alespoň na 10–12 i více.

Závěrem diskuze lze konstatovat, úvodní euforie a nekritická falešná očekávání byla poměrně záhy, po zveřejnění výsledků studie Symplicity HTN-3, vystřídaná velkou skepsí a lámáním hole nad osudem RDN. V současnosti se ale zdá, že jsme svědky renesance metody: novější RDN-systémy ve světle recentních dobře koncipovaných studií prokazují svůj terapeutický přínos v léčbě „pravé“ rezistentní hypertenze, kdy i při maximální možné farmakoterapii nedosahujeme cílových hodnot TK. **Za příznivých anatomických podmínek lze v současnosti od RDN „přidané“ k maximální farmakologické léč-**

bě očekávat další a setrvalý reálný pokles TK přibližně na úrovni průměrného efektu cílové dávky jednoho perorálního antihypertenziva, tj. cca 10–20/5–10 mmHg. Mohlo by se to zdát relativně málo, ale metaanalýza 123 studií s více než 613 000 pacientů z roku 2016 (37) prokazuje, že pokles sTK „jen“ o 10 mmHg je spojen s redukcí relativního rizika všech kardiovaskulárních příhod, ICHS, CMP a srdečního selhání o 20, 17, 27, resp. 28 % a riziko celkové mortality klesá o 13 %. A díky tomu se očekávaný morbi-mortalitní přínos RDN dostává již do zcela jiného světla. Stojíme tedy před úvahou, zda by aktuálně platný negativní postoj ČKS k provádění RDN neměl být u výše definované kohorty pacientů přehodnocen ve shodě s platnými guidelines ESC. Je ale nutné zdůraznit, že u RDN nelze zatím hovořit o tzv. „efektu třídy“, ale je nutné brát v potaz výsledky různých RDN-systémů ve světle evidence based medicine. Některými autory je ve světle posledních studií dokonce doporučováno provedení RDN jako alternativa řádné antihypertenzní medikace u non-compliantních pacientů s mírnější hypertenzí. Dovolím si zde prezentovat vlastní jednoznačný nesouhlas s touto indikací. Již z principu by poměrně drahá a invazivní procedura, jakou je RDN, rozhodně neměla nahrazovat spolupráci pacienta při péči o jeho vlastní zdraví!

Jen na okraj zmiňujeme koncept externích ultrazvukových RDN-systémů (systémy KONA, TIVUS), kterým ale zcela chybí průkaz efektivity, resp. např. studie WAVE IV byla v r. 2016 zastavena pro neefektivitu externí RDN vůči „sham“ proceduře (38). Navíc pacienti často i několik měsíců po RDN trpí bolestmi beder v důsledku svalového poškození.

Závěr

Katetrizační renální denervace se jeví jako bezpečná a ve světle publikovaných recentních studií také **efektivní aditivní metoda léčby vybrané skupiny pacientů s „pravou“ rezistentní hypertenzí.** Technologický rozvoj různých RDN-systémů a další probíhající randomizované studie (se „sham“ procedurou a toxikologickými kontrolami) jistě přinesou v blízké budoucnosti další důležitá data stran efektivity a indikace RDN.

LITERATURA

1. Cifková R, Škodová J, Bruthans J, et al. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. Czech MONICA and Czech post-MONICA. Atherosclerosis 2010; 211: 676–681.

2. Rudnick KV, Sackett DL, Hirst S, et al. Hypertension in a family practice. Can Med Assoc J. 1977; 117(5): 492–497.

3. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hyperten-

sive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. Hypertens Res, 2004; 27(3): 193–202.

4. Štrauch B, Petrák O, Zelinka T, et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in pati-

ents with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypert* 2013; 31: 2455–2461.

5. Carey RM. Resistant hypertension. *Hypertension* 2013; 61: 746–750.

6. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,226 cases. *J Am Med Assoc* 1953; 152: 1501–1504.

7. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361: 932–934.

8. Symplicity 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.

9. 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: 1903–1909.

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

11. Worthley SG, Tsoiufis CP, Worthley MI, 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.

12. Lobo M, Saxena M, Jain AJ, et al. 4A.09: Safety and performance of the ENLIGHTN renal denervation system in patients with severe uncontrolled hypertension: 12 month results from the EnligHTN II study. *J Hypertens* 2015; 33(Suppl 1): e51.

13. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 1957–1965.

14. Gosain P, Garimella PS, Hart PD, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of resistant hypertension: a systematic review. *J Clin Hypertens* 2013; 15: 75–84.

15. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. SPYRAL HTN-ON MED Trial Investigators. 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(10137): 2346–2355.

16. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393–401.

17. 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: 991–999.

18. Rosa J, Widimský P, Toušek P, et al. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension* 2015; 65: 407–413.

19. Rosa J, Widimský P, Waldauf P, et al. Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study. *Hypertension* 2016; 67: 397–403.

20. Rosa J, Widimský 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.

21. Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens* 2016; 34: 1639–1647.

22. Widimský P, Filipovský J, Widimský J, et al. Expert consensus statement of the Czech Society of Cardiology and the Czech Society of Hypertension on catheter-based sympathetic renal denervation procedures (RDN) in the Czech Republic. *Cor et Vasa* 2012; 54: e108–e112.

23. Filipovský J, Monhart V, Widimský J. An update of the expert consensus statement of the Czech Hypertension Society on renal denervation in resistant hypertension. *Cor et Vasa* 2015; 57: e187–e189.

24. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31(7): 1281–1357.

25. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017; 390(10108): 2160–2170.

26. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10137): 2335–2345.

27. Mahfoud F, Böhm M, Mancia G, et al. Blood pressure reduction for patients with isolated systolic vs. combined systolic-diastolic hypertension in the Global SYMPPLICITY Registry: 3-Year Update. Oral presentation, EuroPCR 2018, Paris, 05/29/2018.

28. Worthley SG, Wilkins GT, Webster MW, et al. Safety and performance of the next generation EnligHTN™ renal denervation system in patients with drug-resistant, uncontrolled hypertension: The EnligHTN III first-in-human multicentre study. *Clinical Trials Reg Sci Cardio* 2015; 8: 4–10.

29. Worthley SG, Montarello J, Saxena M, et al. Safety and performance of the EnligHTN renal denervation system in patients with drug-resistant hypertension: pooled analyses from the EnligHTN 1, 2 and 3 trials. Oral presentation, EuroPCR 2016, 17–20 May 2016, Paris. *EuroIntervention; Book of Abstracts* 2016, May 2016.

30. Jacobs L, Persu A, Huang QF, et al. European Network Coordinating Research on Renal Denervation. Results of a randomized controlled pilot trial of intravascular renal denervation for management of treatment-resistant hypertension. *Blood Press* 2017; 26: 321–331.

31. Sievert H, Schofer J, Ormiston J, et al. Bipolar radiofrequency renal denervation with the Vessix catheter in patients with resistant hypertension: 2-year results from the REDUCE-HTN trial. *J Hum Hypertens* 2017; 31(5): 366–368.

32. Persu A, Renkin J, Hochul M, et al. Chemical renal denervation with alcohol – long term results from the PEREGRINE POST-MARKET STUDY. *J Hypertens* 2018; 36:e123.

33. Mahfoud F, Edelman ER, Böhm M. Catheter-based renal denervation is no simple matter: lessons to be learned from our anatomy? *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(7): 644–646.

34. Táborský M, Richter D, Tonar Z, et al. Early morphologic alterations in renal artery wall and renal nerves in response to catheter-based renal denervation procedure in sheep: difference between single-point and multiple-point ablation catheters. *Physiol Res* 2017; 66: 601–614.

35. Táborský M, Richter D, Tonar Z, et al. Evaluation of later morphologic alterations in renal artery wall and renal nerves in response to catheter-based renal denervation in sheep: comparison of the single-point and multiple-point ablation catheters. *Physiol Res. Přijato k tisku* 17.7.2018 (MS 933903).

36. Booth LC, Nishi EE, Yao ST, et al. Reinnervation of renal afferent and efferent nerves at 5.5 and 11 months after catheter-based radiofrequency renal denervation in sheep. *Hypertension* 2015; 65: 393–400.

37. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387(10022): 957–967.

38. Schmieder RE, Ott C, Toennes SW, et al. Phase II randomized sham-controlled study of renal denervation for individuals with uncontrolled hypertension – WAVE IV. *J Hypertens* 2018; 36(3): 680–689.