

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

Jan Filipovský¹, Václav Monhart^{2,3}, Jiří Widimský jr⁴

¹ II. interní klinika LF UK a FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

² Interní klinika 1. LF UK a ÚVN – Vojenská fakultní nemocnice Praha, přednosta prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.

³ Synlab Czech s.r.o., Interní, diabetologická a nefrologická ambulance, Praha

⁴ III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

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

V letošním roce byly zveřejněny výsledky zásadní studie **Symplcity HTN-3** [3], která je dosud největší prospektivní randomizovanou studií s RDN u nemocných s rezistentní hypertenzí. Jejím primárním cílem bylo vyhodnotit změny v systolickém TK měřeném v ordinaci za 6 měsíců po renální denervaci a sledovat výskyt závažných komplikací v 1. měsíci po výkonu. Věkový průměr 535 zařazených pacientů byl 57 roků, ženy tvořily 39 % ze zařazených. Průměrný systolický TK naměřený v ordinaci měl při zařazení do studie hodnotu 180 mm Hg a průměrná hodnota při 24hodinovém AMTK byla 159 mm Hg. Nemocným byla podávána stabilní farmakoterapie: užívali diuretika (99,8 %), betablokátory (86 %), inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (46 %), blokátory AT₁ receptoru pro angiotenzin II (51 %) a antagonisty mineralokortikoidních receptorů (25 %). Třetina souboru byla randomizována ke klamavé proceduře („sham procedure“), při níž jim byla provedena renální arteriografie, ale bez RDN; tato skupina sloužila jako kontrolní. U zbývajících dvou třetin nemocných (364 zařazených osob) byla provedena RDN. V této kontrolované a dobře provedené studii neměla RDN větší účinek na TK

než klamavá procedura. Průměrné snížení systolického TK za 6 měsíců činilo 14,1 ± 24,0 mm Hg po RDN ve srovnání s 11,7 ± 26,0 mm Hg po klamavém výkonu ($p = 0,26$). Průměrná hodnota snížení systolického TK při 24hodinovém AMTK byla po RDN 6,8 ± 15,1 mm Hg ve srovnání s 4,8 ± 17,3 mm Hg po klamavém výkonu; průměrný rozdíl 2 mm Hg opět nedosáhl statistické významnosti pro superioritu RDN ($p = 0,98$), a to jak v denním systolickém TK ($p = 0,52$), tak v nočním systolickém TK ($p = 0,06$) a také nebyl významný rozdíl ve 24hodinovém průměru srdeční frekvence mezi pacienty, kteří podstoupili denervaci, a těmi, kteří denervaci nepodstoupili ($p = 0,94$). Rovněž nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve výskytu závažných komplikací.

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

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

V České republice byla metoda renální denervace (RDN) zavedena na několika pracovištích a výkony byly prováděny většinou v rámci klinických studií, z nich byla nejdůležitější studie **PRAGUE-15** [5]. V této otevřené prospektivní randomizované multicentrické studii se srovnával účinek RDN (katétry Symplcity) s intenzifikovanou medikamentózní léčbou včetně spironolaktону (pokud byl tolerován) u pacientů s rezistentní hypertenzí. U všech pacientů před vstupem do studie byla podrobným vyšetřením vyloučena sekundární hyper-

tenze a ověřena dobrá compliance k léčbě stanovením hladin antihypertenziv. Primárním cílovým ukazatelem byla změna hodnot systolického a diastolického TK získaného pomocí 24hodinového AMTK po 6 měsících léčby. Po zveřejnění výsledků studie SYMPPLICITY-HTN 3 byla studie PRAGUE-15 předčasně ukončena. Celkem se studie účastnilo 106 osob (52 s provedenou denervací, 54 jen konzervativně léčených). **Výsledky studie PRAGUE-15 prokázaly srovnatelný pokles 24hodinového TK po denervaci a po intenzifikované antihypertenzní léčbě.** Hlavní výsledky studie PRAGUE-15 byly prezentovány na letošním kongresu Evropské společnosti pro hypertenzi a jsou v současné době připravovány k publikaci.

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

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

V letošním roce byla publikována první významnější studie používající odlišnou techniku, a to multielektrodovou radiofrekvenční ablaci systému EnligHTN [8]. Jde o 12měsíční sledování 46 nemocných trpících rezistentní hypertenzí po provedené RDN. Během této doby došlo k výraznému poklesu systolického TK jak v ordinaci (27 mm Hg), tak během AMTK (11 mm Hg) a při domácím měření TK (11 mm Hg) a bezpečnost metody v uvedeném časovém horizontu byla dobrá. Tato metoda se tedy jeví jako technicky přijatelná, ale zmíněná studie neměla kontrolní skupinu a je opět třeba vyčkat dalších výsledků. V současné době jsou studovány další metody denervace, zejména použití ultrazvuku, ale data kontrolovaných studií nejsou k dispozici.

Odborné stanovisko ČKS a ČSH z roku 2012 [1] konstatuje, že „do té doby, než další a/nebo větší randomizované studie potvrdí (či nepotvrdí) slibné výsledky počátečních studií, směřjí být renální denervace prováděny výhradně jako součást určitých výzkumných protokolů schválených etickými komisemi. ... Není etické prosazovat tuto metodu již dnes [na počátku roku 2012, pozn. autorů] jako standardní (osvědčenou) součást léčby hypertoniků. Každý pacient musí být informován o tom, že renální denervace je stále ve fázi klinického výzkumu.“ V současné době, tj. ve 2. polovině roku 2014, je toto stanovisko stále platné a výsledky studie SYMPPLICITY HTN-3 a řady dalších podporují výše uvedený postoj, že **RDN má být prováděna výhradně jako výzkumná metoda.** Je třeba mít také na paměti, že rezistentní hy-

pertenze vyžaduje velmi pečlivý klinický přístup, zejména analýzu léčby, provedení AMTK, ověření adherence k farmakologické léčbě a vyloučení sekundární hypertenze. Je tak zřejmé, že **případné provádění RDN by mělo být vyhrazeno jen pro specializovaná hypertenzní centra, schopná provést potřebnou preselektci pacientů [9,10].** Jen u menšiny pacientů s původně rezistentní hypertenzí se po důkladném vyšetření potvrdí pravá rezistence k farmakologické léčbě [9,10]. Pokud není pacient podrobně vyšetřen, je nevhodné uvažovat o jakékoli intervenční léčbě. V dalším výzkumu RDN se jeví přínosné, aby příští studijní protokoly jen neopakovaly to, co již bylo provedeno, ale hledaly nové přístupy, a to buď po stránce technické (modernější ablační techniky), nebo z hlediska indikací, protože kromě rezistentní hypertenze existují další stavy spojené se zvýšenou sympatickou aktivitou, jako jsou např. syndrom spánkové apnoe, recidivující srdeční selhání nebo inzulinová rezistence.

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

Postupně bude toto stanovisko uveřejněno v časopisech Hypertenze a kardiiovaskulární prevence a Cor et Vasa.

Literatura

1. Widimský P, Filipovský J, Widimský J jr et al. Odborné stanovisko České kardiologické společnosti a České společnosti pro hypertenzi k provádění katetrizačních renálních denervací (RDN) v České republice. Hypertenze a kardiiovaskulární prevence 2012; 1(1): 5–9. Cor et Vasa 2012; 54(3–4): 155–159.
2. 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(9756): 1903–1909.
3. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW et al. on behalf of the SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med 2014; 370(15): 1393–1401.
4. Persu A, Jin Y, Azizi M et al. European Network COordinating research on Renal Denervation (ENCOREd). Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. J Hum Hypertens 2014; 28(3): 150–156.
5. Toušek P, Widimský J jr, Rosa J et al. Catheter-based renal denervation versus intensified medical treatment in patients with resistant hypertension: Rationale and design of a multicenter randomised study – Prague-15. Cor et Vasa 2014; 56(2): e235–e239. Dostupné z WWW: <<http://www.e-corevasa.cz/casopis/view?id=5617>>.
6. 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(5): 991–999.
7. Ezzahiti M, Moelker A, Friesema ECH et al. Blood pressure and neurohormonal responses to renal nerve ablation in treatment-resistant hypertension. J Hypertension 2014; 32(1): 135–141.

8. Papademetriou V, Tsioufis CP, Sinhal A et al. Catheter-Based Renal Denervation for Resistant Hypertension: 12-Month Results of the EnligHTN I First-in-Human Study Using a Multielectrode Ablation System. *Hypertension* 2014; 64(3): 565–572.
9. Persu A, Jin Y, Baelen M et al. on behalf of the European Network Coordinating research on REnal Denervation (ENCOReD) Consortium. Eligibility for renal denervation. Experience at 11 European Expert Centers. *Hypertension* 2014; 63(6): 1319–1325.
10. Rosa J, Zelinka T, Petrák O et al. Importance of thorough investigation of resistant hypertension before renal denervation: should compliance to treatment be evaluated systematically? *J Human Hypertension* 2014 28(11): 684–688. doi: 10.1038/jhh.2014.3.

11. Templin C, 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; 34(28): 2141–2148.

prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

✉ **FILIPOVSKY@fnplzen.cz**

II. interní klinika LF UK a FN

www.fnplzen.cz

Doručeno do redakce 7. 10. 2014