

Renální denervace u pacientů s rezistentní hypertenzí: je možné ji ještě resuscitovat?

Miloš Táborský¹, Marcela Schejbalová²

¹ I. interní klinika kardiologická LF UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, MBA

² Kardiologická ambulance, Heart Solution, s.r.o., Praha 5, vedoucí lékař prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, MBA

Souhrn

Je jen mále oblastí ve vnitřním lékařství, které zaznamenaly extrémně rychlý rozmach a implementaci do klinické praxe v posledních 5 letech, jako je katetrizační renální denervace (RDN) u pacientů nejen s rezistentní hypertenzí. Základním problémem, který nebyl dostatečně řešen ve všech studiích s RDN, je skutečnost, že více než 50 % pacientů s tzv. rezistentní hypertenzí jsou ve skutečnosti nemocní neukázněně a neadherující k zavedené terapii. Výsledky studie SYMPPLICITY HTN-3 neprokázaly žádné rozdíly mezi změnou krevního tlaku u pacientů s provedenou RDN proti skupině s tzv. falešnou procedurou, tedy pokračující medikamentózní terapií. Budoucnost RDN je více než otázná a je potřeba vrátit se zpět k animálními studiím, které ověří reálnou efektivitu RDN redefinovat populaci pacientů indikovaných k RDN a ověřit použitelnost nově vyvinutých technologií.

Klíčová slova: renální denervace – renální sympatická inervace – rezistentní hypertenze,

Renal denervation in patients with resistant hypertension: is it still possible to resuscitate?

Summary

Transcatheter renal denervation (RDN) has been markedly applied and developed in clinical practice in past five years and not only for patients with resistant hypertension. The issue that more than 50% patients with so-called resistant hypertension are in fact patients without adherence to this type of medication has not been resolved in RDN trials till now. The study Symplicity HTN-3 showed no differences in blood pressure change between the patients with RDN and group of patients after false procedure who continued in their drug therapy. Future of RDN is more than questionable and there is a need to return to animal studies that will verify the real effectiveness of RDN, subsequently, will redefine population of patients indicated for RDN and confirm the applicability of newly developed techniques.

Key words: renal denervation – renal sympathetic innervation – resistant hypertension

Úvod

Je jen mále oblastí ve vnitřním lékařství, které zaznamenaly extrémně rychlý rozmach a implementaci do klinické praxe v posledních 5 letech, jako je katetrizační renální denervace (RDN) u pacientů nejen s rezistentní hypertenzí, ale i v jiných indikacích, jako např. srdeční selhání, obstrukční spánková apnoe, hypertenze u pacientů s renální insuficiencí, diabetes mellitus, náhlá smrt, fibrilace síní aj. Hypertenze je nepochybně celosvětový problém, neboť se dotýká přibližně 20–30 % dospělé populace s tendencí k nárůstu díky stárnutí populace, a to i přes edukaci pacientů a snahu o zlepšení diagnostiky a léčby tohoto onemocnění [1]. V České republice máme tedy v současné době více než 2 miliony hypertoniků, z nichž přibližně 10 % trpí rezistentní

hypertenzí, která je definována jako krevní tlak vyšší než 140/90 mm Hg za předpokladu léčby minimálně 3 antihypertenzivy, z nichž jedno je diuretikum [2]. Základním problémem, který nebyl dostatečně řešen ve všech studiích s RDN, je skutečnost, že více než 50 % pacientů s tzv. rezistentní hypertenzí jsou ve skutečnosti nemocní neukázněně a nekompliantní k zavedené anti-hypertenzní i jiné medikaci [3].

Koncept patofyziologického pohledu na účast sympatiku ve vzniku a udržení hypertenze je starý téměř 80 let [4]. V 60. letech minulého století bylo publikováno několik prací s výsledky chirurgické sympatektomie u pacientů s nevládnutelnou hypertenzí se slibnými výsledky. Nicméně invazivita výkonu a především komplikace neumožnily rozšíření této metody do kli-

nické praxe [5]. Před více než 10 lety se objevilo několik animálních studií, prokazujících esenciální roli sympatiku v experimentálním modelu hypertenze u zvířat včetně průkazu zvýšených hladin katecholaminů [6]. Časně klinické studie prokázaly rovněž významnou roli sympatiku u nemocných s hypertenzí [7].

Výše uvedené skutečnosti vedly velmi rychle, aniž byly důkladně ověřeny v různých animálních modelech a studiích fáze II, podobně jako problematika kmenových buněk u pacientů po infarktu myokardu, k realizaci prvních klinických studií. SYMPLICITY HTN-1 [8] měla design nerandomizované klinické studie a následující SYMPLICITY HTN-2 byla koncipována jako otevřená randomizovaná studie [9]. Obě uvedené studie neměly kontrolní skupinu s placebem. Prezentace výsledků na všech důležitých celosvětových medicínských fórech ukázala dramatický pokles systolického i diastolického krevního tlaku v 6 měsících po provedené RDN o 32/12 mm Hg měřeného v ambulanci, proti nesignifikantním změnám v kontrolní skupině [9]. Výše uvedené výsledky byly pak potvrzeny stabilitou poklesu tlaku s trendem k dalšímu snížení po 3 letech, a to v obou výše uvedených studiích. Dále systematická metaanalýza všech majoritních studií s RDN prokázala jasný trend ve prospěch renální denervace proti konzervativní medikamentózní léčbě (tab. 1) [10].

Nicméně v této době bylo již jednoznačně cítit ne zcela seriózní tlak firem na vývoj stále nových techno-

logií katétrů a zdrojů energie, a to včetně v prostředí České republiky. Dnešním pohledem můžeme jistě hovořit o tzv. company driven technology se všemi negativními důsledky.

Jako rána z čistého nebe zapůsobila krátká tisková zpráva společnosti Medtronic, INC (Mountain View, CA, USA) v lednu tohoto roku o ukončení studie SYMPLICITY HTN-3 a následná publikace výsledků [11]. Na rozdíl od předchozích studií SYMPLICITY HTN-1 a SYMPLICITY-2 měla tato studie na základě požadavku FDA kontrolní skupinu se zavedením katétru, nicméně bez aplikace radiofrekvenční energie (slepá procedura). Primární endpoint – změna systolického tlaku v ambulanci za 6 měsíců – byl 14 ± 24 mm Hg u RDN a 12 ± 26 v placebové skupině ($p = 0,26$).

Další subanalýza dat ze studie SYMPLICITY HTN-3 neprokázala snížení systolického ani diastolického krevního tlaku v režimu ambulantního monitorování dat v 6 měsíci po výkonu (graf 1) [12].

Rovněž nebyly, s výjimkou pacientů s diabetem a afroamerické populace, u níž byl efekt RDN prakticky minimální, nalezeny žádné rozdíly v definovaných subpopulacích pacientů (tabulka 2).

Není tedy divu, že se krátce po publikaci výsledků objevila celá řada teorií, proč výsledky studie SYMPLICITY HTN-3 dopadly tak, jak dopadly. Prvním důležitým faktorem byla kritika skutečnosti, že se nejednalo o dobře definovanou skupinu pacientů s prokazatelnou

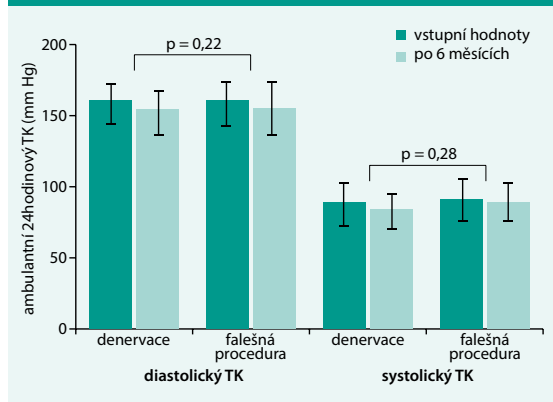
Tab. 1. Metaanalýza studií s RDN: změny systolického a diastolického krevního tlaku – srovnání RDN a medikamentózní terapie. Upraveno dle [10].

studie nebo podskupina	RDN		farmakoterapie				průměrná odchylka		průměrná odchylka	
	průměr [mm Hg]	SD [mm Hg]	celkem	průměr [mm Hg]	SD [mm Hg]	celkem	závažnost	IV, náhodný výběr, 95% CI [mm Hg]	IV, náhodný výběr, 95% CI [mm Hg]	
změny systolického TK během 3měsíčního sledování										
Krum et al, 2009	-21	22	39	3	24	5	6,4%	-24,00 [-46,14, -1,86]		
Pokushalov et al, 2012	-27	9,8	13	-6	9,8	14	57,0%	-21,00 [-28,40, -13,60]		
SYMPLICITY HTN-2 2010	-24	25	49	-4	21,9	51	36,6%	-20,00 [-29,23, -10,77]		
mezisoučet (95% CI)			101			70	100,0%	-20,82 [-26,41, -15,24]		
heterogenita: $\tau^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,11$, $df = 2$ ($p = 0,95$); $I^2 = 0\%$ test celkové účinnosti: $Z = 7,31$ ($p < 0,00001$)										
změny diastolického TK během 3měsíčního sledování										
Krum et al, 2009	-10	12,7	39	3	10,8	5	11,0%	-13,00 [-23,27, -2,73]		
Pokushalov et al, 2012	-12	5,88	13	-4	7,84	14	42,7%	-8,00 [-13,20, -2,80]		
SYMPLICITY HTN-2 2010	-8	14,3	49	-2	10,9	51	46,3%	-6,00 [-11,00, -1,00]		
mezisoučet (95% CI)			101			70	100,0%	-7,62 [-11,02, -4,22]		
heterogenita: $\tau^2 = 0,00$; $\chi^2 = 1,48$, $df = 2$ ($p = 0,48$); $I^2 = 0\%$ test celkové účinnosti: $Z = 4,39$ ($p < 0,00001$)										
změny systolického TK během 6měsíčního sledování										
Krum et al, 2009	-22	26	26	14	16	5	16,9%	-36,00 [-53,22, -18,78]		
Pokushalov et al, 2012	-32	23	49	1	21	51	37,0%	-33,00 [-41,64, -24,36]		
SYMPLICITY HTN-2 2010	-28	9,8	13	-5	6	14	46,1%	-23,00 [-29,19, -16,81]		
mezisoučet (95% CI)			88			70	100,0%	-28,90 [-37,20, -20,60]		
heterogenita: $\tau^2 = 28,93$; $\chi^2 = 4,50$, $df = 2$ ($p = 0,11$); $I^2 = 56\%$ test celkové účinnosti: $Z = 6,83$ ($p < 0,00001$)										
změny diastolického TK během 6měsíčního sledování										
Krum et al, 2009	-11	13	26	9	13	5	14,2%	-20,00 [-32,44, -7,56]		
Pokushalov et al, 2012	-10	6	13	-3	6	14	41,8%	-7,00 [-11,53, -2,47]		
SYMPLICITY HTN-2 2010	-12	11	49	0	10	51	44,0%	-12,00 [-16,13, -7,87]		
mezisoučet (95% CI)			88			70	100,0%	-11,04 [-16,41, -5,68]		
heterogenita: $\tau^2 = 12,61$; $\chi^2 = 5,03$, $df = 2$ ($p = 0,08$); $I^2 = 60\%$ test celkové účinnosti: $Z = 4,03$ ($p < 0,00001$)										

CI – konfidenční interval, IV – inverzní variace SD – směrodatná odchylka (standard deviation)

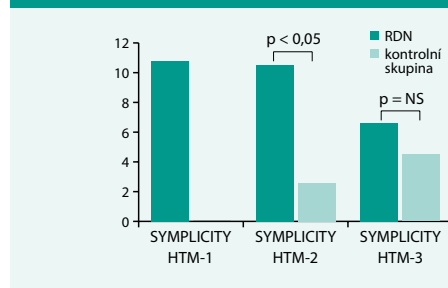
kompliancí k léčbě a skutečnou rezistentní hypertenzí [13]. Dalším slabým bodem bylo opět hodnocení ambulantního krevního tlaku jako primární endpoint studie. Nyní prezentovaná Bakrisova subanalýza vlivu RDN na vývoj tlaku krve sledovaný ambulantním monitorováním TK opět nepřinesla žádný rozdíl mezi intervenovanou a konzervativně léčenou skupinou pacientů [12], a tedy jasné vysvětlení rozdílu výsledků všech 3 publikovaných studií (graf 2).

Graf 1. Změny systolického a diastolického krevního tlaku – ambulantní monitorování tlaku ve studii SYMPPLICITY HTN-3 během 6 měsíců.



Autoři dále uvádějí rozdíl ve výsledcích u katetrizátorů, kteří měli zkušenost s ≤ 5 výkonů renální denervace, a mezi zkušenějšími, kteří provedli ≥ 5 výkonů. Přitom ve studii provedlo pouze 1 výkon 31 katetrizátorů. Zde můžeme opět sledovat linii simplifikace procedury: zadavatel klinického hodnocení nebral v úvahu skutečnost, že intervenční kardiolog nemá vůbec zkušenosti s aplikací radiofrekvenční energie a že RDN je zcela jiný výkon nežli angioplastika koronární tepny. Ve studii bylo provedeno 364 procedur 111 katetrizátory. Při kontrolní angiografii provedené po výkonu mělo 41 % pacientů přítomno 1 známku, resp. 16 % pacientů 2 známky efektivní aplikace RF energie (tzv. notches) [14]. Dle mého

Graf 2. Výsledky změn systolického TK dle ABMP ve studiích SYMPPLICITY



NS – statisticky nevýznamné

Tabulka 2. Změny systolického krevního tlaku během 6 měsíců dle ABMP ve studii SYMPPLICITY HTN-3 dle subpopulací

	počet pacientů			odchylka (95 % CI) mm Hg	p-value	interakce p-value
	denervace	falešná procedura				
všichni pacienti	325	159		-1,96 (-4,97 až 1,06)	0,979	
diabetes mellitus						0,287
ano	157	62		0,08 (-4,55 až 4,71)	0,975	
ne	168	97		-3,24 (-7,26 až 0,77)	0,113	
pohlaví						0,963
muž	192	99		-2,01 (-5,41 až 1,38)	0,243	
žena	133	60		-1,87 (-7,52 až 3,79)	0,515	
afroameričan						0,643
ano	76	47		-0,88 (-7,19 až 5,42)	0,782	
ne	248	112		-2,48 (-5,93 až 0,97)	0,158	
BMI						0,762
< 30 kg/m ²	87	42		-1,14 (-6,30 až 4,02)	0,663	
≥ 30 kg/m ²	238	116		-2,19 (-5,88 až 1,49)	0,269	
vstupní hodnoty u AA						0,171
ano	73	46		-5,70 (-12,46 až 1,07)	0,127	
ne	252	113		-0,95 (-4,27 až 2,37)	0,574	
eGFR						0,834
< 60 ml/min/1,73 m ²	65	35		-2,50 (-8,90 až 3,90)	0,501	
≥ 60 ml/min/1,73 m ²	260	124		-1,71 (-5,13 až 1,70)	0,324	
věk						0,860
< 65 let	230	119		-2,24 (-6,01 až 1,54)	0,245	
≥ 65 let	95	40		-1,62 (-6,16 až 2,91)	0,480	
jakákoliv změna medikace						0,434
ano	121	66		-3,58 (-9,01 až 1,85)	0,195	
ne	204	93		-1,14 (-4,63 až 2,34)	0,551	

AA – afroameričan eGFR – odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate)

názoru byla zásadní chyba absence definice reálné adherence pacientů k antihypertenzní léčbě – studie nezavazala do protokolu vůbec stanovení plazmatické hladiny antihypertenziv [3].

Studie PRAGUE 15, která srovnávala RDN a farmakologickou léčbu HN včetně subanalýzy plazmatické hladiny antihypertenziv na 4 českých pracovištích se zkušeností s RDN, neprokázala žádný rozdíl mezi RDN a léčbou medikamentózní ve smyslu snížení systolického a diastolického krevního tlaku [15].

Je zajímavé sledovat, jak se skupina autorů poměrně agresivně prezentujících koncept RDN, po letech vrací ke kořenům renální denervace a konstatuje, že v animální studii na prasečím modelu byla největší koncentrace sympatické inervace a ganglií v oblasti proximální renální arterie, nicméně dále od vlastního lumen tepny. Vlastní ablace mutlielektrodovým katétre zasáhla pak < 40 % sympatické inervace v oblasti ostia renální tepny [16]. To je také ve shodě s výsledky subanalýzy SYMPPLICITY HTN-3, která prokázala pozitivní korelaci mezi počtem ablačních lézí na pacienta a poklesem TK, který byl vyšší u RDN proti falešné proceduře [12]. Navíc je

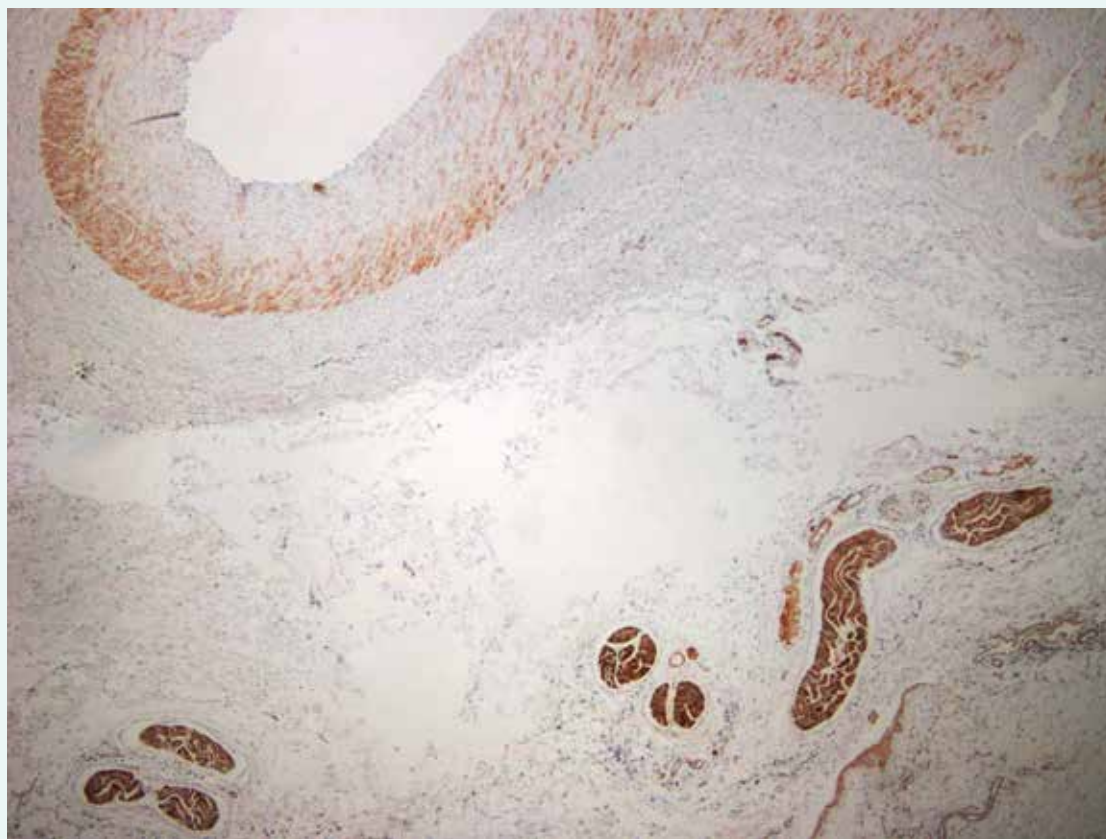
k dispozici zajímavá kazuistika pacienta, který podstoupil nekomplikovanou renální denervaci a 12 dnů poté zemřel na disekci ascendentní aorty, která nebyla v souvislosti s výkonem RDN. Histologie renálních tepen prokázala, že poškození stěny tepny radiofrekvenční energií nepenetrovalo > 2 mm vně lumen, a nepostihlo tak výrazně sympatické nervy v adventicii a v okolí [17]. Vlastní pilotní studie na modelu ovce potvrzuje výše uvedenou skutečnost, že vzdálenost sympatických nervů a ganglií může být skutečnou limitací pro trvalé poškození těchto struktur (obr).

Závěr

Závěrem lze konstatovat, že v současné době, máme-li validovat skutečnou efektivitu RDN, je třeba zodpovědět 5 základních okruhů otázek:

1. Redefinovat skupinu pacientů indikovaných k provedení renální denervace, tedy pacientů s jasně zvýšenou sympatickou aktivitou a pravděpodobně i suboptimální odpovědí na antagonisty aldosteronu. Recentně publikovaná práce konsorcia evropských center se zkušeností s RDN uvádí, že pouze

Obr. Histologie renální tepny a periadventiciální inervace



Proximální úsek a. renalis, neurofilament protein.

Laskavě zapůjčil doc. MUDr. Zbyněk Tonar, Ph.D., Ústav histologie a embryologie a Biomedicínské centrum LF UK v Plzni.

40 % referovaných pacientů bylo skutečně indikovaných k provedení RDN [18].

2. Ověřit efektivitu RDN s použitím nových technologií katétrů a zdrojů energie. Katétr s jednobodovou aplikací nejsou srovnatelné se současně používanými katétry s vícebodovou aplikací, rovněž radiofrekvenční energie není ideálním zdrojem. Jistě systémy pro transkutánní aplikaci ultrazvuku s představou vytvoření efektivní a bezpečné léze sympatické inervace renální tepen jsou dle mého soukromého názoru nerelevantní vizí a nebezpečným pokusem na pacientech.
3. Je potřeba věnovat výrazně vyšší pozornost tréninku katetrizátorů provádějících renální denervaci a individuálně, dle použité technologie, stanovit minimální počet procedur pod dozorem protektora, než může katetrizátor pracovat samostatně.
4. U každého pacienta by měla být ověřena, nejlépe opakovaně, compliance k léčbě antihypertenzivy stanovením plazmatických hladin jednotlivých antihypertenziv. Řada pacientů zavzatých do studií s RDN neutilizovala trvale antagonisty aldosteronu, jež se ukázaly efektivnější v poklesu tlaku než vlastní renální denervace [19].
5. Bude potřeba vrátit se k animálním studiím, které ověří skutečnou efektivitu výkonů ve smyslu jak akutního, tak zejména trvalého postižení sympatické inervace renálních tepen a srovnat nově vyvinuté technologie s původními.

Literatura

1. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988- 2008. *JAMA* 2010; 303(20): 2043–2050.
2. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: incidence, prevalence, and prognosis. *Circulation* 2012; 125(13): 1594–1596.
3. Gonzalez O, Iriarte G, Rico E. LC-MS/MS method for the determination of several drugs used in combined cardiovascular therapy in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010; 878(28): 2685–2692.
4. Page IH, Heuer GJ. The effect of renal denervation on the level of arterial blood pressure and renal function in essential hypertension. *J Clin Invest* 1935; 14(1): 27–30.
5. Grimsom KS, Orgain ES, Anderson B et al. Results of treatment of patients with hypertension by total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy. *Ann Surg* 1949; 129(6): 850–871.
6. Campese VM, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension* 1995; 25(4 Pt 2): 878–882.
7. Masuo K, Lambert GW, Esler MD et al. The role of sympathetic nervous activity in renal injury and end-stage renal disease. *Hypertens Res* 2010; 33(6): 521–528.
8. 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(9671): 1275–1281.
9. Esler MD, Krum H, Sobotka PA et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (the SYMPPLICITY HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9756): 1903–1909.
10. Davis MJ, Filion KB, Zhang D et al. Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(3): 231–241.
11. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *New Engl J Med* 2014; 370(15): 1393–1401.
12. Bakris GL, Townsend RR, Liu M et al. SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPPLICITY HTN-3. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(11): 1071–1078.
13. Kandzari DE. Symplicity HTN-3: insights from the subgroup analysis. Paper presented at the EuroPCR 2014 Hot Line Session. May 22, 2014. Paris, France.
14. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370(15): 1393–1401.
15. 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 randomized study—PRAGUE-15. *Cor et Vasa* 2014; 36: e235–e239. Dostupné z WWW: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865014000435>>.
16. Tzafirri AR, Mahfoud F, Keating JH et al. Innervation patterns may limit response to endovascular renal denervation. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(11): 1079–1087.
17. Goldschmeding R, Vink A, Weggemans C et al. Limited destruction of renal nerves after catheter based renal denervation: results of a human case study. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(8): 1608–1610.
18. Persu A, Jin Y, Baelen M et al. Eligibility for renal denervation. Experience at 11 European expert centers. *Hypertension* 2014; 63(6): 1319–1325.
19. Václavík J, Sedláč R, Plachý M et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011; 57(6): 1069–1075.

prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, MBA
✉ milos.taborsky@fnol.cz

I. interní klinika kardiologická LF UP a FN, Olomouc
www.fnol.cz

Doručeno do redakce 9. 11. 2014

Přijato po recenzi 13. 11. 2014