

# RENÁLNÍ DENERVACE U NEMOCNÝCH S TĚŽKOU IDIOPATICKOU REFRAKTERNÍ HYPERTENZÍ

## RENAL DENERVATION IN PATIENTS WITH SEVERE IDIOPATHIC DIFFICULT TO CONTROL HYPERTENSION

### původní práce

Jan H. Peregrin<sup>1</sup>  
Jan Šochman<sup>2</sup>  
Marcela Bürgelová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pracoviště diagnostické a intervenční radiologie IKEM, Praha

<sup>2</sup>Klinika kardiologie IKEM, Praha

Přijato: 5. 4. 2016.

#### Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Jan H. Peregrin, CSc.  
ZRIR, IKEM  
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4  
e-mail: jape@ikem.cz,  
jan.peregrin@seznam.cz

Podpořeno MZ ČR – RVO  
(„Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“).

Konflikt zájmů: žádný.

#### Hlavní stanovisko práce

Byla sledována skupina sedmi nemocných s těžkou nekorigovatelnou idiopatickou hypertenzí, u kterých byla provedena renální sympatická denervace. U šesti nemocných došlo po denervaci k poklesu systolického tlaku o minimálně 20 mm Hg.

### SOUHRN

**Peregrin JH, Šochman J, Bürgelová M. Renální denervace u nemocných s těžkou idiopatickou refrakterní hypertenzí**

**Cíl:** Cílem studie bylo zjistit, zda metoda renální sympatické denervace (RSD) může přispět ke kontrole hypertenze u nemocných s významnou hypertenzí nereagující dostatečně na farmakologickou léčbu.

**Metodika:** Ze skupiny 12 pacientů, s nekorigovatelnou hypertenzí (opakovaně naměřený systolický tlak nad 190–200 mm Hg při optimální medikaci) byli čtyři pacienti vyřazeni pro přítomnost vícečetných ledvinových tepen a jeden pro hyperaldosteronismus. Sedm nemocných (pět mužů, dvě ženy průměrný věk 64,9 let) podstoupilo RSD pomocí Symplicity katétru. Minimální doba sledování byla 6 měsíců, většina nemocných je ale sledována déle (12–20 měsíců).

**Výsledky:** Šest měsíců po RSD jsme u šesti ze sedmi denervovaných pacientů prokázali pokles systolického TK o nejméně 20 mm Hg při stejné nebo redukované antihypertenzní medikaci. Obdobně reagoval i diastolický tlak. Pokles tlaku přetrvával po celou dobu sledování.

**Závěr:** U malé skupiny nemocných s těžkou hypertenzí jsme prokázali, že RSD může pomoci podstatně snížit jejich krevní tlak.

**Klíčová slova:** hypertenze, krevní tlak, renální denervace.

#### Major statement

Renal sympathetic denervation was performed in seven patients with severe idiopathic difficult to control hypertension. Six patients showed decrease of systolic blood pressure by at least 20 mm Hg after denervation.

### SUMMARY

**Peregrin JH, Šochman J, Bürgelová M. Renal denervation in patients with severe idiopathic difficult to control hypertension**

**Aim:** The aim of our study was to establish whether or not renal sympathetic denervation (RSD) may help control blood pressure (BP) levels in patients with severe hypertension refractory to pharmacological therapy.

**Method:** Out of a group of 12 patients, candidates for RSD, with uncontrolled hypertension (systolic BP over 190–200 mm Hg on repeated measurements despite optimal medication) four patients were excluded for multiple renal arteries and one for hyperaldosteronism. Seven patients had RSD using a Symplicity device (5M, 2 F) with a mean age of 64.9 years. While all were followed up for a minimum of 6 months, follow-up duration in the majority of them was substantially longer (12–20 months).

**Results:** At six months post-RSD, six of the seven patients showed a decrease in systolic BP by at least 20 mm Hg while receiving the same or fewer doses of antihypertensive agents. A similar response was seen in diastolic BP. The BP decrease was maintained throughout whole follow-up.

**Conclusion:** In a small group of patients we demonstrated that renal sympathetic denervation is capable of reducing blood pressure even in patients with severe hypertension.

**Key words:** blood pressure, hypertension, renal denervation.

## ÚVOD

Denervace renálního sympatiku (RSD) u rezistentní formy arteriální hypertenze je v poslední době značně diskutovaný problém. Vlivem studií Symplicity HTN-1, HTN-2 se RSD stala nejprve velkou nadějí pro léčbu hypertenze, ale závěry další studie Symplicity HTN-3 znamenaly velké rozčarování a metoda byla téměř považována za slepou cestu v terapii hypertenze. Doposud na ni nejsou jednotné názory – od zcela pozitivních po zcela negativní (1–4). Téměř s jistotou však existují nemocní, kteří z této metody léčby mohou profitovat. Naše současné znalosti je však zřejmě nedovolují dosti přesně identifikovat. Snahou této práce bylo zjistit, zda i ve skupině nemocných s nejtěžšími formami arteriální hypertenze lze nalézt nemocné, kteří na tuto metodu vůbec příznivě zareagují. Za kritérium úspěchu jsme považovali pokles systolického TK o nejméně 15 mm Hg 6 měsíců po denervaci.

## METODIKA

V našem omezeném sledování jsme se snažili vytvořit názor na metodu RSD za využití systému firmy Medtronic (Symplicity). Snažili jsme se o selekci takových nemocných, kteří vykazovali největší klinické problémy s vedením léčby. Tito nemocní byli charakterizováni víceletými kontrolami v kardiologické ambulanci IKEM ještě před náborem do souboru vybraného k RSD. Museli splňovat obvyklé požadavky na více kombinaci léků a navíc museli mít doložené profesionálními pracovníky změřené tlaky opakovaně nad 200 mm Hg systolického TK a/nebo prokázanou epizodu hypertenzní krize. U všech těchto nemocných byla snaha vyloučit sekundární příčinu arteriální hypertenze; před výkonem byly provedeny základní laboratorní testy, pokud možno tlaková monitorace, echokardiografie, CTA renálních tepen a CT/nebo sonografie ledvin. Bez ohledu na znalosti o nejvyšších tlacích a jejich kolísání u jednotlivých nemocných byla jako výchozí hodnota tlaků pro potřebu dalšího srovnávání uváděna vždy hodnota nejbližší k datu renální denervace. Pokud nebylo při dlouhodobých periodických kontrolách dosaženo adekvátní tlakové redukce a pokud nebyly nalezeny kontraindikace, byli nemocní seznámeni s principem renální denervace. K zařazení k tomuto druhu léčby jsme přistoupili i tehdy, když nemocní vyjádřili nespokojenost s dosavadní léčbou (tj. nemocným vadilo množství léků a jejich vedlejší dopady, dlouholeté užívání farmak a časté kontroly) – v našem případě šlo o jediného nemocného. V roce 2012, kdy bylo s metodou renální denervace započato, jsme shromáždili celkem 12 nemocných. Šlo o nemocné, kteří přinejmenším 4 roky před úvahou o RSD byli sledováni ambulantně v našem zařízení (tito nemocní vykazovali jasnou compliance k doporučením a správnému používání léků a u všech nemocných byla zřejmá motivace ke zlepšení svého zdraví) a současně splňovali anatomická kritéria pro denervaci (viz dále).

Po získání informovaného souhlasu byla provedena vlastní sympatická denervace renálních tepen. Z nefrologických proměnných byl periodicky sledován vývoj změn u glomerulární filtrace (GF, MDRD), hladiny sérového kreatininu (S-Cr), urey, poměru močového albuminu/kreatininu (ACR), vylučování natria do moči/24 hodin ( $U_{Na}V$ ), exkreční frakci natria (FE Na) a močového poměru Na/K ( $U_{Na}/U_K$ ). Snažili jsme se rovněž získat představu, zda u takto zásadního stup-

ně arteriální rezistence může provedená RSD ovlivnit hladiny některých moderních biomarkerů odrážejících děje v kardiovaskulárním systému (5). Do sféry zájmu jsme zařadili proatrial natriuretic peptide (proANP), midregional proadrenomedullin (proADM) a copeptin (COP).

## Charakteristika souboru

Do prvotního výběru počínaje rokem 2012 bylo – dle klinického stavu popsaného výše – selektováno 12 nemocných. Čtyři nemocní byli vyřazeni z důvodů anatomie renálního řečiště: Vždy šlo o vícečetné tepenné zásobení ledvin (tepny o průměru  $\leq 4$  mm). Tento druh nálezu není zatím doporučován ke katetrizačním ablačním technikám (1–4). Ze zbylých osmi nemocných bylo šest mužů a dvě ženy, u jednoho z nich byl později nalezen mikroadenom nadledvinky. Průměrný věk v době denervace byl 64,9 let. Celkovou charakteristiku přináší tabulka 1.

Zavedenou medikaci nemocných je nutné považovat za maximální v době před denervací. Vyplývá to z toho, že dříve byly testovány i jiné léky a jejich kombinace, ale nemocní jinou sestavu netolerovali. V zásadě všichni nemocní měli betablokátor (metoprolol 100–300 mg/den), blokátor  $AT_1$ -receptoru pro angiotensin (převážně telmisartan v dávkách 80 až

Tab. 1. **Charakteristika nemocných s rezistentní formou arteriální hypertenze**

Table 1. **Characteristics of patients with resistant arterial hypertension**

| Nemocných                                          | 12             | Poznámka                                                                                                 |
|----------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| vyřazení z anatomických důvodů                     | 4              | vícečetné arteriální zásobení ledvin                                                                     |
| vyřazení z jiných důvodů                           | 1              | v průběhu sledování po RSD při nálezu primárního hyperaldosteronismu                                     |
| pohlaví ♂ / ♀                                      | 5/2            |                                                                                                          |
| průměrný věk (rozmezí 61–68 let)                   | 64,9           |                                                                                                          |
| průměrný BMI                                       | 32,3 ± 4,5     |                                                                                                          |
| medikace při zařazení                              |                |                                                                                                          |
| betablokátor                                       | 7/7            |                                                                                                          |
| inhibitory angiotensinového receptoru 1            | 7/7            |                                                                                                          |
| antagonista kalciového kanálu                      | 7/7            |                                                                                                          |
| blokátor $\alpha_1$ -receptoru                     | 6/7            |                                                                                                          |
| alfablokátor + agonista centrálního 5HXT receptoru | 4/7            |                                                                                                          |
| diuretikum                                         | 7/7            |                                                                                                          |
| komorbidita počet/nemocných                        | 7/5            | aneurysma abdominální aorty, metabolický syndrom s nadváhou, solitární ledvina, koronární nemoc, obezita |
| průměrný kreatinin ( $\mu$ mol/l)                  | 86,7 ± 15,9    |                                                                                                          |
| průměrný cholesterol (mmol/l)                      | 5,25 ± 0,7     |                                                                                                          |
| průměrná glykemie (mmol/l)                         | 5,65 ± 0,45    |                                                                                                          |
| průměrná hladina COP (pmol/l)                      | 7,26 ± 3,55    | hladiny se nemění během kontrol                                                                          |
| průměrná hladina proADM (nmol/l)                   | 0,67 ± 0,15    | hladiny se nemění během kontrol                                                                          |
| průměrná hladina proANP (pmol/l)                   | 118,59 ± 55,14 | hladiny se nemění během kontrol                                                                          |

BMI – body mass index, 5HXT – 5-hydroxytryptamin, COP – copeptin, proADM – proadrenomedullin, proANP – pronatriuretic peptide

160 mg/denně) a diuretikum (hydrochlorothiazid v průměru 25 mg/den). Z přidávaných léků šlo o blokátory  $\alpha_1$ -receptorů (doxazosin), alfablokátory současně s centrálním agonizujícím účinkem na 5-hydroxytryptamin (urapidil) a kalciové antagonisty. Tyto přidávané léky byly titrovány do maximální tolerované dávky (konkrétně u doxazosinu byly nejvyšší dávky 8 mg, u urapidilu 180 mg). Z přidružených onemocnění byly přítomny: 1krát suprarenální ulcerace/aneurysma abdominální aorty (řešeno endovaskulární technikou těsně před denervací), dále 1krát fibrilace síní (šlo o paroxysmální formu, která ustoupila po korekci tlaku), 1krát metabolický syndrom a koronární nemoc. Jeden nemocný s koronární nemocí a metabolickým syndromem měl současně solitární ledvinu. Tento nemocný měl také zásadní obavy stran rozšiřující se medikace. V zásadě všichni nemocní měli nadváhu až I. stupeň obezity a dva nemocní měli BMI  $\geq 35$ .

Průměrná hodnota okamžitého systolického krevního tlaku v ambulanci byla 171, 2 (SD = 11,9) mm Hg (primární cílení na systolický tlak byl z důvodů většího dopadu katecholaminergního systému ve vztahu k následné sympatické denervaci). Průměrná systolická hodnota z tlakové monitorace (hodnota z celého měření) byla 157,5 mm Hg (SD = 8,4). Nemocní brali v průměru pětikombinaci léků (SD = 0,9). Kontrolní vyšetření bylo opakováno za 3, 6, 12 měsíců po denervaci a pochopitelně trvá i nadále.

## Popis výkonu

Vodící cévka 6 F byla zavedena z femorálního přístupu do ústí ledvinné tepny a do lumen tepny byl zaveden radiofrekvenční ablační katétr (Symplicity, Medtronic, Mountain View, CA, USA). Protože výkon je potenciálně bolestivý byl vždy prováděn v analgosedaci. Všichni pacienti byli heparinizováni na ACT hodnoty 200–250 s. Konec Symplicity katétru byl zaveden tak distálně, jak to anatomie ledvinné tepny dovolila. Hrot katétru byl poté ohnut tak, aby došlo ke kontaktu s cévní stěnou. Bylo provedeno pět až osm ablací, po každé ablaci byl katétr povytažen a mírně rotován, takže ablace byly postupně provedeny po celém obvodu tepny (po spirále). Hrot katétru dosahoval teploty 58–69 °C. Jelikož vztah mezi výkonem RF generátoru a teplotou hrotu katétru závisí na mnoha parametrech, byly trvale kontinuálně měřeny impedance, výkon, teplota a délka ablace. V případě, že se některá z těchto hodnot lišila od doporučených/predikovaných hodnot, byl výkon přerušen a byla změněna poloha konce katétru.

Po výkonu byli nemocní periodicky sledováni, a to jak v kardiologické, tak nefrologické ambulanci. Do sledovaných proměnných byly zařazeny analýzy hodnot aktuálního tlaku, tlakové monitorace, laboratorních parametrů a vývoje klinického stavu. Tlaková monitorace měla za cíl přinést ucelený pohled na celodenní chování tlaku při předpokládaném odpadnutí možného fenoménu bílého pláště, který se může uplatňovat v případech aktuálního měření lékařem. Nefrologicky důležité sledované proměnné byly uvedeny již v textu výše.

## Statistické metody

Při malém počtu hodnocených pacientů jsme používali ne-parametrický Wilcoxonův test (dvě měření v časovém odstupu) a Friedmanův test (pro tři až čtyři opakovaná měření) pro statistické hodnocení.

## VÝSLEDKY

Renální denervace byla ve všech případech provedena bez jakýchkoliv komplikací. Standardně šlo o dvoudenní hospitalizaci. Při skupinovém pohledu lze pozorovat, že v čase došlo k poklesu zastoupených léků, případně jejich dávek. Procedura byla nemocnými dobře tolerována a v průběhu ambulantních kontrol byl s výjimkou dvou nemocných hlášen subjektivně lepší stav (zejména v podobě redukce cefaleje, závratí a byla udávána i lepší tolerance zátěže). Zmínění dva nemocní se chovali odlišně:

První nemocný (JM) prakticky vůbec nereagoval na RSD (drobné rozdíly v tlacích zřejmě odrážejí variabilitu měření). Teprve po roce u něj byla diagnostikována mikronodulární forma primárního hyperaldosteronismu. Přitom na tuto diagnózu se pomýšelo dříve, ale onemocnění se původně nepodařilo potvrdit. Nemocný byl následně po roce vyřazen a předán do specializované poradny. Dle získaných údajů reagoje dobře na cíleně podaný eplerenon.

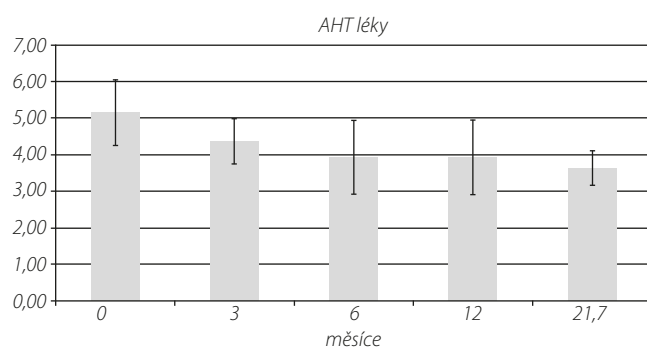
Druhý nemocný (VN) reagoval zvláště díky specifickým stresům a náporům na psychiku: nemocný fungoval jako odpovědný činovník a bývalý hráč sportovního klubu a byl zásadně odpovědný jak za výsledky, tak ekonomiku tohoto ligového klubu. Tento nemocný se objektivně zlepšil až za 28 měsíců, kdy zanechal této činnosti. Byl doložen pokles tlaků a došlo k redukci medikace. Zde samozřejmě efekt denervace nelze dobře hodnotit.

Jeden nemocný začal mít pozorovatelný pokles TK až v době 1 roku po denervaci, takže efekt denervace je rovněž nejistý. U zbylých pěti nemocných je však pozorovatelný příznivý efekt, z toho u jednoho se začal objevovat v 6. měsíci po RSD.

Dopad renální sympatické denervace na rozsah medikace jsou v grafu 1.

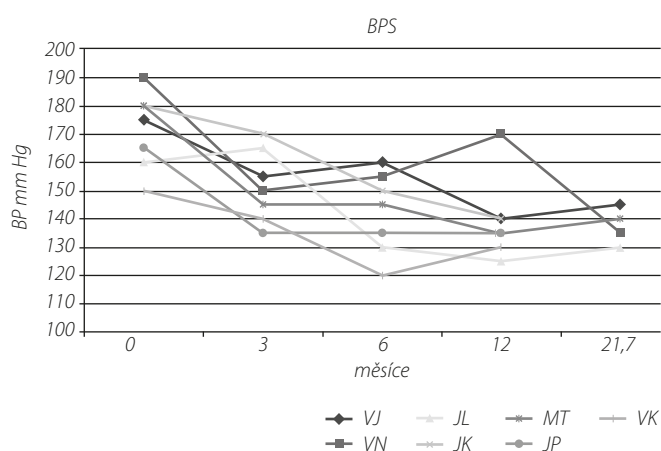
Dopad renální sympatické denervace na systolu z aktuálního měření a monitorací získaného systolického průměru přináší grafy 2 až 7. Ve všech případech mimo již zmíněného pacienta VN došlo za 6 měsíců po denervaci k poklesu systolického tlaku minimálně o 15 mm Hg; tento efekt přetrvával i při dalších měřeních. Ve všech případech jsme také prokázali statisticky významný pokles systolického i diastolického tlaku ve všech hodnotách po denervaci ve srovnání s hodnotami tlaků po ní. Z technických důvodů nebylo bohužel možné provést u všech pacientů kontinuální tlakovou monitoraci po výkonu. Pro malý počet měření nehodnotíme proto tyto hodnoty statisticky, nicméně změny u individuálních pacientů jsou v grafech 4 a 7.

Nebyly zachyceny signifikantní změny hodnot eGFR, C<sub>kr</sub>, kreatininu v séru ani poměru UAlb/krea včetně nemocných s CKD. Signifikantně 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. Při dlouhodobém hodnocení renální funkce za 12 měsíců jsme nezjistili signifikantní změny měření i počítané hodnoty GFR. Přechodně zvýšené vylučování sodíku (Na) do moči 1 měsíc po výkonu připisujeme důsledku provedené renální denervace (a tudíž oslabení působení sympatického nervového systému intrarenálně). V době 1 roku po výkonu se hodnoty renálního vylučování Na stabilizovaly na hladině nevýznamně nižší, než byly hod-



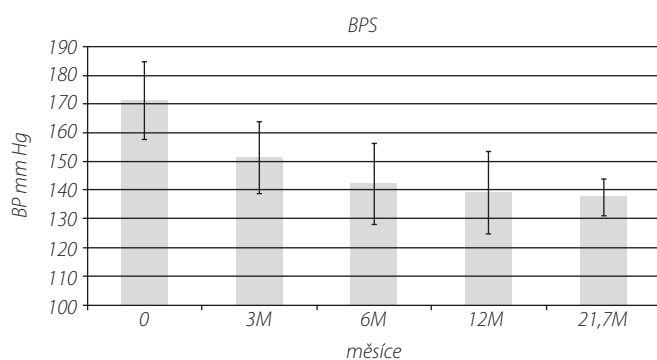
Graf 1. Klesající medikace (počet AHT léků). Všechny hodnoty se statisticky významně liší od stavu před denervací ( $p = 0,05$ ).

Graph 1. Decreasing numbers of drugs taken. All values differ statistically significantly from pre-RSD values ( $p = 0.05$ ).



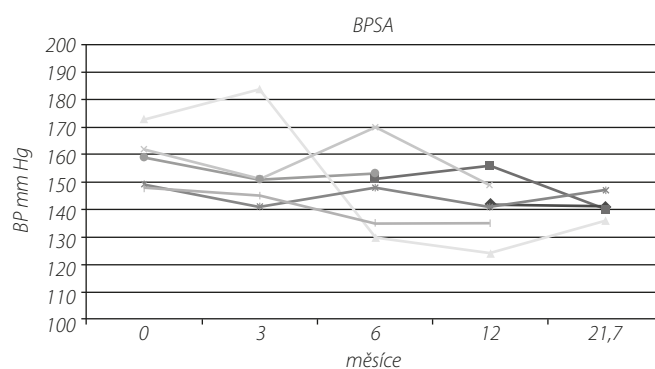
Graf 2. Změny klinického systolického tlaku (BPS) u jednotlivých pacientů po RSD (mm Hg)

Graph 2. Changes in clinic systolic blood pressure (BPS) levels in individual patients post RSD (mm Hg)



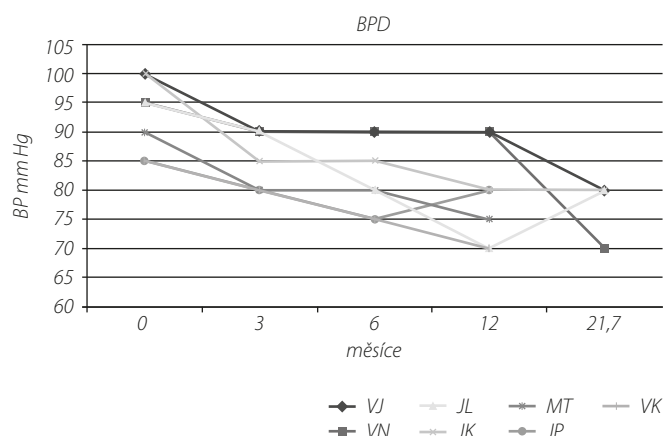
Graf 3. Změny klinického systolického tlaku (BPS) u skupiny sedmi pacientů po RSD (mm Hg). Všechna měření po RSD se významně liší ( $p = 0,05$ ) od měření před RSD.

Graph 3. Changes in clinic systolic blood pressure (BPS) levels in the group of seven patients post RSD (mm Hg). All post-RSD values differ significantly ( $p = 0.05$ ) from pre-RSD values.



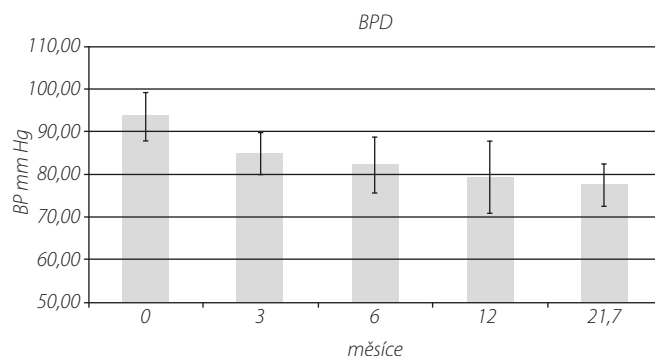
Graf 4. Systolický tlak měřený ambulantně (BPSA) u jednotlivých pacientů (mm Hg)

Graph 4. Systolic blood pressure (BPSA) levels obtained by ABPM in individual patients (mm Hg)



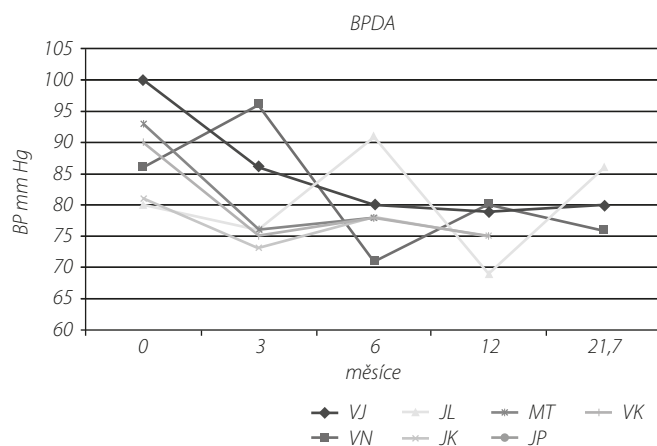
Graf 5. Změny klinického diastolického tlaku (BPD) u jednotlivých pacientů (mm Hg). Všechna měření po RSD se významně liší ( $p = 0,05$ ) od měření před RSD.

Graph 5. Changes in clinic diastolic blood pressure (DBP) in individual patients (mm Hg). All post-RSD values differ significantly ( $p = 0.05$ ) from pre-RSD values.



Graf 6. Změny klinického diastolického tlaku (BPD) u sedmi pacientů po denervaci

Graph 6. Changes in clinic diastolic blood pressure (DBP) in the seven patients post-RSD (mm Hg)



Graf 7. Ambulantní diastolický tlak (BPDA) u individuálních pacientů  
Graph 7. Diastolic blood pressure (DBPA) levels obtained by ABPM in individual patients (mm Hg)

noty vstupní před výkonem. Zároveň však stále mírně stoupá exkreční frakce Na (při nezhoršené renální funkci hodnocené pomocí sérového kreatininu), což dokládá fakt, že ledviny po renální denervaci neretinuují profiltrovaný sodík. Změna dávky diuretik nebyla statisticky signifikantní po celou dobu sledování, taktéž dietní doporučení – konkrétně omezení příjmu soli, bylo stejné. Není tedy důvod domnívat se, že tato skupina pacientů by hromadně snížila příjem soli v potravě až po výkonu (tab. 2).

U vybraných biomarkerů (COP, proADM, a proANP) nebyly během šesti po sobě následujících návštěv zjištěny žádné statisticky významné změny.

## DISKUSE

### Co víme

V klinické medicíně víme, že existují jedinci, kteří dlouhodobě vzdorují i vícekombinační farmakoterapii. Pokud pomíne okrajový názor, že rezistentní hypertenze neexistuje, pak do této kategorie mohou spadat i poměrně „lehčí“ nemocní, kteří však splňují následující kritéria:

- úprava životosprávy
- dva různé antihypertenzní léky (každý z jiné skupiny) a k tomu diuretikum nevedou k úpravě výše krevního tlaku, takže
- hodnoty systolického TK neklesají pod 140 mm Hg a hodnoty diastolického TK nejsou nižší než 90 mm Hg (6)

Tato definice je sice v praxi diskutabilní, ale byla institucionálně dohodnuta, a tudíž odpadají další námitky stran techniky měření tlaku (opakované jednorázové měření ručtovým manometrem nebo automatickým a zohlednění výsledků tlakových monitorací). U diabetiků jsou mezní hodnoty posunuty ještě o 10 mm Hg níže (jak pro systolický, tak pro diastolický tlak). Glomerulární filtrace u adeptů RSD by měla být větší než 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

V zásadě lze přijmout nálezy, že jak zvířata sloužící jako model pro arteriální hypertenzi, tak nemocní s prokázanou hypertenzí mají zvýšenou aktivitu renálního sympatiku (7).

Tab. 2. Změny renálních parametrů po RSD (n = 7)

Table 2. Renal variables changes after RSD

|                                                 | Před-RSD      | 1 měsíc po RSD | 12 měsíců po RSD | p       |
|-------------------------------------------------|---------------|----------------|------------------|---------|
|                                                 | x ± SD        | x ± SD         | x ± SD           |         |
| S <sub>cr</sub> (mmol/l)                        | 144,3 ± 28,4  | 146,4 ± 22,1   | 152,2 ± 38,6     | ns.     |
| GFR-C <sub>cr</sub> (ml/s/1,73 m <sup>2</sup> ) | 0,92 ± 0,63   | 0,90 ± 0,73    | 0,85 ± 0,64      | ns.     |
| GFR-MDRD (ml/s/1,73 m <sup>2</sup> )            | 0,82 ± 0,43   | 0,78 ± 0,37    | 0,76 ± 0,41      | ns.     |
| U <sub>alb/creat</sub> (g/mol)                  | 2,72 ± 3,18   | 2,60 ± 4,35    | 2,64 ± 3,82      | ns.     |
| U <sub>Na</sub> V (mmol/24 h)                   | 280,2 ± 45,4  | 336,3 ± 42,8   | 240,2 ± 36,4     | < 0,025 |
| U <sub>K</sub> V (mmol/24 h)                    | 77,7 ± 27,3   | 81,7 ± 22,2    | 68,2 ± 31,0      | ns.     |
| U <sub>urea</sub> V (mmol/24 h)                 | 437,4 ± 150,6 | 464,3 ± 60,3   | 420,3 ± 86,2     | 0,05    |
| FE <sub>Na</sub> %                              | 1,44 ± 0,36   | 1,57 ± 0,35    | 1,58 ± 0,40      | < 0,025 |
| FE <sub>K</sub> %                               | 12,8 ± 1,61   | 11,5 ± 3,82    | 13,0 ± 4,20      | ns.     |
| U <sub>Na</sub> /U <sub>K</sub>                 | 3,17 ± 1,89   | 4,39 ± 1,72    | 3,52 ± 1,68      | < 0,025 |

S<sub>cr</sub> – sérový kreatinin, GFR-C<sub>cr</sub> – glomerulární filtrace, U<sub>alb/creat</sub> – poměr albumin/kreatinin v moči, U<sub>Na</sub> V – vylučování sodíku močí, U<sub>K</sub> V – vylučování draslíku močí, U<sub>urea</sub> V – vylučování urey močí, FE<sub>Na</sub> – frakce vylučování sodíku, FE<sub>K</sub> – frakce vylučování draslíku, U<sub>Na</sub>/U<sub>K</sub> – poměr vylučování sodíku/draslíku, ns. – nevýznamné

Výkony působící denervací byly spojeny s poklesem krevního tlaku jak u větších, tak i u malých laboratorních zvířat, a to při různém modelu indukce hypertenze: Týká se to geneticky upravených populací krys (8), natrium-senzitivních prasat (9), modelu s jednou ledvinou a navozenou hypertenzí (10) a tzv. Goldblatovým modelem (11). U těchto zvířecích modelů, stejně jako u nemocných s arteriální hypertenzí, je tedy zvýšená aktivita sympatiku stereotypní reakcí, a to může sloužit jako cíl případného terapeutického zásahu.

Denervace ledvin v terapii nevládnutelné hypertenze je metoda známá, dokonce byla v historii užívána chirurgy, ale pro vysokou mortalitu a morbiditu byla postupně opuštěna (12, 13). Její renesanci způsobila až studie Symplicity, která využila pro denervaci radiofrekvenční ablaci. První výsledky byly velmi slibné a metoda se velmi rychle ujala v klinické praxi (1–3). Rozšířená studie Symplicity 3 (4) ale význam denervace zpochybnila a zdálo se, že stejně rychle, jako se tato metoda ujala, tak také zanikne. Při podrobném studiu dostupného písemnictví je ale zřejmé, že někteří pacienti z denervace profitovali, nepodařilo se ale předem detekovat, kteří to budou (4, 14–16).

### Co nevíme

Důvodů proč denervace u někoho „nefungovala“ může být celá řada:

- Nedostatečně provedená ablace – neexistuje žádný grafický, ale ani biochemický či jiný důkaz, že všechny sympatické nervy byly opravdu přerušeny. Není jasné, zda design firmy Medtronic dokonale řeší prostup tepelné energie stěnou tepny. Při bodové aplikaci a variabilním průběhu nervových vláken nevíme, zda je průběh nervů dostatečně zasažen po celém obvodu tepny (14). Alespoň některé typy katétrů nové generace mají zdroj RF vln po celém svém obvodu a tento problém by pravděpodobně zmizel. První zprávy na rozsahem zatím omezených souborech jsou

velmi povzbuzující; z radiofrekvenčních metod jde o 12 měsíční studii RHAS za použití systému OneShot™ (Covidien) (17) nebo šestiměsíční sledování v rámci projektu REDUCE HTN (systém Vessix V2™, Boston Scientific) (18).

Nevíme také, zda je nervové vlákno poškozeno dostatečným způsobem. Navíc periarteriální inervace ledviny je variabilní a cílová nervová vlákna nebo ganglia mohou ležet ve vzdálenosti nedostupné pro RF energii (19). Existují zprávy, které naznačují, že chování sympatoadrenální pleteně v oblasti ledvin je odlišné u hubených osob vůči nemocným s nadváhou/obezitou (18, 19). Tyto poznatky a zřejmě ještě řada dalších by neměly vést k tak zásadnímu dopadu studie Symplicity HTN-3 ve smyslu odklonu od RSD (21, 22). Rovněž nevíme, zda RSD vždy indukuje nekrózu nervového vlákna (jako ireverzibilní typ léze) nebo že dochází pouze k jeho dílčímu poškození typu demyelinizace či hypotrofie až atrofie. Schází znalost o hojení takto poškozených vláken, případně o reinervaci. Na zvířecím modelu u ovce je reinervace potvrzena v době 11 měsíců po RSD při použití Symplicity Flex katétru (23). Stejně tak nevíme, jak dlouho se mohou uvolňovat nashromážděné katecholaminy z periarteriálních depozit.

Uvedená problémová místa mohou kontrastovat například s modelem vincristinové denervace, který evidentně a spolehlivě ničí nervová vlákna jak cirkulárně, tak i v určité ploše (dáno povrchem balónku) (22, 23).

- b) Pacient může mít nedidiagnostikovanou sekundární hypertenzi (viz např. náš pacient s mikroadenomem nadledviny působícím hyperaldosteronismus).

- c) TK nebyl standardně monitorován. Není jisté, zda nemocní berou adekvátně medikaci (je jen mizivá znalost o plazmatických hodnotách léčiv).

V našem pozorování je evidentní, že i u takto závažné skupiny nemocných má RSD své místo (nebo právě u nich!?). Dopředu však nepoznáme, který nemocný bude příznivě reagovat.

Z námi vybraných nových biomarkerů je relativně dobře poznána rodina natriuretických peptidů, které mohou mít význam v podobě většího stresu srdečních stěn s eventuálním dopadem na prognózu ve smyslu srdečního selhání (5). Adrenomedullinová skupina je dnes považována mimo jiné i za ukazatele regulace cévního tonusu (26). O copeptinu jsou zprávy, že dobře odráží jak systolický, tak diastolický tlak, ale že může být rovněž použitelný i jako prediktor preeklampsie, ve stadiu, kdy ještě není klinicky zřejmá (27, 28). Nepozorovali jsme však žádné homogenní a statisticky průkazné změny, a to ani skupinově, ani při pohledu na nemocné, u kterých došlo vlivem RSD k příznivé změně krevního tlaku.

I když z našeho malého souboru nelze vyvodit jednoznačné výsledky, jeho analýza (příznivý efekt u rezistentní hypertenze u šesti ze sedmi pacientů) podporuje koncept RSD. Dle našeho názoru není základní otázka, kterou bychom si měli klást ohledně RSD „ANO či NE“ ale „U KOHO?“ a možná ještě „JAK“? Je ale naprosto jasné, že je třeba provést další, lépe designované studie s novými typy katétrů, které by měly pomoci identifikovat ty pacienty s hypertenzí, kteří by mohli mít z provedené denervace prospěch.

*Všichni pacienti, kterých se studie týká, podepsali informovaný souhlas s výkonem.*

## LITERATURA

- 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.
- Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the SYMPPLICITY HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–1909.
- Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, O'Neill WW, Esler M, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Massaro JM, Negoita M, Oparil S, Rocha-Singh K, Straley C, Townsend RR, Bakris G. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: Rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3. *Clin Cardiol* 2012; 35: 528–535.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris G. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393–1401.
- Sun RR, Lu L, Liu M, Cao Y, Li XC, Liu H, Wang J, Zhang PY. Biomarkers and heart diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 2927–2935.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, DeBacker G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigmaa M, Waeber B, Zannad F. 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: 1281–1357.
- DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 197–200.
- Katholi RE. Renal nerves and hypertension: An update. *Fed Proc* 1985; 44: 2846–2850.
- O'Hagan KP, et al. Renal denervation decreases blood pressure in DOCA-treated miniature swine with established hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3: 62–64.
- Katholi RE, Winternitz SR, Oparil S. Role of renal nerves in the pathogenesis of one-kidney renal hypertension in the rat. *Hypertension* 1981; 3: 404–409.
- Katholi RE, Whitlow PL, Winternitz SR, Oparil S. Importance of the renal nerves in established two-kidney, one clip Goldblatt hypertension. *Hypertension* 1982; 4: 166–174.

12. **Smithwick RH, Thompson JE.** Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc* 1953; 152: 1501–1504.
13. **Grimson KS, Orgain ES, Anderson B, Broome RA, Longino FH.** Results of treatment of patients with hypertension by total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy. *Ann Surg* 1949; 129: 850–871.
14. **Nathan S, Bakris GL.** The future of renal denervation in resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16: 494–499.
15. **Desch S, Okon T, Heinemann D, Kulle K, Röhnert K, Sonnabend M, Petzold M, Muller U, Schuler G, Eitel I, Thiele H, Lurz P.** Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension* 2015; 65(6): 1202–1208.
16. **Azizi M, Sapoval M, Gossep P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, Midulla M, Mournier-Véhier C, Courand, Lantelme P, Denolle T, Dourmap-Collas C, Trillaud H, Pereira H, Plouin PF, Chateilier G;** Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) investigators. 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(9981): 1957–1965.
17. **Ormiston JA, Watson T, van Pelt N, Stewart R, Stewart JT, White JM, Doughty RN, Stewart F, Macdonald R, Webster MW.** Renal denervation for resistant hypertension using an irrigated radiofrequency balloon: 12-month results from Renal Hypertension Ablation System (RHAS) trial. *Eurointervention* 2013; 9: 70–74.
18. **Sievert H, Schofer J, Ormiston J, Hoppe UC, Meredith IT, Walters DL, Azizi M, Diaz-Cartelle J, Cohen-Mazor, M.** Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter in patients with resistant hypertension: 6-month results from REDUCE-HTN clinical study. *Eurointervention* 2015; 10: 1213–1220.
19. **Tzafiriri AR, Mahfoud F, Keating JH, Markham PM, Spognardi A, Wong G, Fuimaono K, Böhm M, Edelman ER.** Innervation patterns may limit response to endovascular renal denervation. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1079–1087.
20. **Lambert E, Straznicki N, Schlaich M, Esler M, Daywood T, Hotchkin E, Lambert G.** Differing pattern of sympathoexcitation in normal-weight and obesity-related hypertension. *Hypertension* 2007; 50: 862–868.
21. **Middlekauf HR.** A mechanistic explanation for the minimal impact of renal denervation on 24-h ambulatory blood pressure in Symplicity HTN-3. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 959.
22. **Reddy VY, Olin JW.** Renal denervation for resistant hypertension, Not dead yet. *J Am Coll cardiol* 2014; 64: 1088–1091.
23. **Booth LC, Nishi EE, Yao ST, Ramchandra R, Lambart GW, Schlaich MP, May CN.** Reinnervation following catheter-based radio-frequency renal denervation. *Exp Physiol* 2015; DOI: 10.1113/expphysiol.2014.079871.
24. **Stefanidis C, Synetos A, Tsioufis C, Drakopoulou M, Tsiamis E, Tousoulis D, Agrogiannis G, Patsouris E, Toutouzas K.** Chemical renal denervation by vincristine: The role of the flow rate of delivery. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 1336–1342.
25. **Stefanidis C, Toutouzas K, Vlachopoulos C, Tsioufis C, Synetos A, Pietri P, Tousoulis D, Tsiatis E.** Chemical denervation of the renal artery with vincristine for the treatment of resistant arterial hypertension: first-in-man application. *Hellenic J Cardiol* 2013; 54: 318–321.
26. **Yuan M, Wang Q, Li C, Zhang H, Wang H, Zhang Y, Ren J.** Adrenomedullin in vascular endothelial injury and combination therapy: time for a new paradigm. *Curr Vasc Pharmacol* 2014; DOI: 10.2174/1570161112666141014145735.
27. **Tenderenda-Banasiuk E, Wasilewska A, Filonowicz R, Jakubowska U, Waszkiewicz-Stojda M.** Serum copeptin in adolescent with primary hypertension. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 423–429.
28. **Yeung EH, Liu A, Mills JL, Zhang C, Männistö T, Lu Z, Tsai M, Mendola P.** Increased levels of copeptin before clinical diagnosis of preeclampsia. *Hypertension* 2014; 64: 1362–1367.