



## Odborné stanovisko | Expert consensus statement

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

(An update of the expert consensus statement of the Czech Hypertension Society on renal denervation in resistant hypertension)

Jan Filipovský<sup>a</sup>, Václav Monhart<sup>b</sup>, Jiří Widimský jr.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> II. interní klinika, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česká republika

<sup>b</sup> Interní klinika, Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha; Synlab Czech s.r.o., Nefrologická ambulance Praha, Česká republika

<sup>c</sup> Centrum pro hypertenzi, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Česká republika

## INFORMACE O ČLÁNKU

## Historie článku:

Došel do redakce: 22. 11. 2014

Přepřacován: 16. 1. 2015

Přijat: 20. 1. 2015

Dostupný online: 14. 2. 2015

## Klíčová slova:

Arteriální hypertenze

Odborné stanovisko

Renální denervace

## Keywords:

Arterial hypertension

Consensus statement

Renal denervation

## SOUHRN

Na jaře roku 2012 Česká kardiologická společnost (ČKS) a Česká společnost pro hypertenzi vydaly společné odborné stanovisko k provádění katetrizačních renálních denervací (RDN) v České republice. Na základě informací ze studií SYMPPLICITY HTN-3, PRAGUE-15 a dalších není důvod zavádět RDN do klinické praxe. Jsou zkoumány nové metody k provádění RDN jako radiofrekvenční ablace.

© 2015, ČKS. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

## ABSTRACT

In the spring of 2012, the Czech Society of Cardiology and Czech Hypertension Society issued a joint expert consensus statement on catheter-based renal denervation (RDN) in the Czech Republic. On the basis of new information from the SYMPPLICITY HTN-3, PRAGUE-15 and other studies, there is no reason to introduce RDN into clinical practice. New modalities for RDN, such as radiofrequency ablation, are investigated.

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 nemocní byli randomizováni k léčbě pomocí RDN nebo ke konzervativnímu postupu – Symplicity HTN-2 [2]. Ta sice prokázala pokles krevního tlaku (TK) v intervenované skupině, ale byla kri-

tizována kvůli řadě nedostatků, především kvůli malému souboru (52 jedinců podstoupilo RDN) a také kvůli zařazovacím kritériím (nebylo soustavně prováděno ambulantní monitorování TK [ABPM] otázka compliance pacientů s farmakoterapií byla zcela opomenuta a nebylo jasné, zda nemocní byli dostatečně vyšetřeni k vyloučení sekundární hypertenze). Proto české stanovisko zaujalo spíše zdrženlivý přístup k indikování RDN.

Adresa: Prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., II. interní klinika, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň, Edvarda Beneše 1128/13, 305 99 Plzeň-Bory, e-mail: [filipovsky@fnplzen.cz](mailto:filipovsky@fnplzen.cz)

DOI: 10.1016/j.crvasa.2015.01.003

V roce 2014 byly zveřejněny výsledky zásadní studie *SYMPPLICITY 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 šest měsíců po renální denervaci a sledovat výskyt závažných komplikací v prvním měsíci po výkonu. Věkový průměr 535 zařazených pacientů byl 57 let, ženy tvořily 39 % pacientů. Průměrný systolický TK naměřený v ordinaci při zařazení byl 180 mm Hg a průměrná hodnota při 24hodinovém ABPM byla 159 mm Hg. Nemocní užívali stabilní farmakoterapii: diuretika (99,8 %), beta-blokátory (86 %), inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin (46 %), blokátory receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotensin 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 RDN neměla větší účinek na TK než klamavá procedura. Průměrné snížení systolického TK za šest měsíců bylo  $14,1 \pm 24,0$  mm Hg po RDN ve srovnání s  $11,7 \pm 26,0$  mm Hg po klamavém výkonu ( $p = 0,26$ ). Průměrná hodnota snížení systolického TK při 24hodinovém AMTK byla po RDN  $6,8 \pm 15,1$  mm Hg ve srovnání s  $4,8 \pm 17,3$  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 nebyl zaznamenán ani významný rozdíl ve 24hodinovém průměru srdeční frekvence mezi denervovanými a nedenergovanými pacienty ( $p = 0,94$ ). Rovněž nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve výskytu závažných komplikací.

Tato data jsou různě interpretována, spekuluje se například, že RDN byla v některých z 87 participujících center prováděna technicky nedokonalé a že příčinou neúspěchu je nedostatečná denervace. Je obtížné toto zpětně posuzovat, ale je jisté, že *výsledky studie SYMPPLICITY 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 deseti evropských hypertenzních pracovišť včetně centra ve VFN v Praze [4]. Pouze v menšině případů došlo k normalizaci krevního tlaku po denervaci. Ambulantní monitorování krevního tlaku potvrdilo jen malý pokles krevního tlaku po denervaci, který mohl zahrnovat i efekt regrese k průměru [4].

V České republice byla metoda renální denervace 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 (katetry Symplicity) s intenzifikovanou medikamentózní léčbou včetně spironolactonu (pokud byl tolerován) u pacientů s rezistentní hypertenzí. U všech pacientů před vstupem do studie byla podrobným vyšetřením vyloučena sekundární hypertenze a ověřena dobrá compliance k léčbě stanovením koncentrací antihypertenziv. Primárním cílovým ukazatelem byla změna hodnot systolického a diastolického TK získaného pomocí 24hodinového ABPM, po šesti měsících léčby. Po zveřejnění výsledků

studie *SYMPPLICITY-HTN 3* byla studie *PRAGUE-15* předčasně ukončena. Celkem se studii 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*.

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

Renální denervace vede k velké variabilitě antihypertenzního účinku, jak dokládá nedávná nizozemská 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 roce 2014 byla publikována první významnější studie používající odlišnou techniku, a to multielektrodotovou radiofrekvenční ablaci systému *EnligHTN* [8]. Jde o 12měsíční sledování 46 nemocných s rezistentní hypertenzí po provedené RDN. Během této doby došlo k výraznému poklesu systolického TK jak v ordinaci (27 mm Hg), tak během ABPM (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, směřují být renální denervace prováděny výhradně jako součást určitých výzkumných protokolů schválených etickými komisemi. (...) Není etické prosazovat tuto metodu již dnes (na počátku roku 2012) jako standardní (osvědčenou) součást léčby hypertonií. Každý pacient musí být informován o tom, že renální denervace je stále ve fázi klinického výzkumu.“ V současné době 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 hypertenze vyžaduje velmi pečlivý klinický přístup, zejména analýzu léčby, provedení ABPM, ověření adherence k farmakoterapii a vyloučení sekundární hypertenze. Je tak zřejmé, že *případně provádění RDN by mělo být vyhrazeno jen pro specializovaná hypertenzní centra, schopná provést potřebnou preselekcí pacientů* [9,10]. Jen u menšiny pacientů s původně rezistentní hypertenzí se po důkladném vyšetření potvrdí pravá rezistence k farmakoterapii [9,10]. Pokud není podrobné vyšetření realizováno, 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. Mělo by pokračovat preklinické testování, a pokud budou uspořádány další klinické zkoušky, měly by být podrobeny zvláště přísnému doзору z hlediska etiky.

Velká zdrženlivost v provádění RDN je namísto také proto, že nedávno byla publikována data získaná pomocí optické koherentní tomografie se schopností vysokého rozlišení (10–15  $\mu\text{m}$ ); ta ukazují, že po provedené RDN vznikají v ledviněm řečišti morfologické změny, které nejsou patrné při běžném angiografickém vyšetření [11]. Jde 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.

#### Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že nemají žádný střet zájmů.

#### Literatura

- [1] P. Widimský, J. Filipovský, J. Widimský Jr., 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* 54 (2012) e113–e134.
- [2] M.D. Esler, H. Krum, P.A. Sobotka, et al., Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 trial): a randomised controlled trial, *Lancet* 376 (2010) 1903–1909.
- [3] D.L. Bhatt, D.E. Kandzari, W.W. O'Neill, et al., on behalf of the SYMPPLICITY HTN-3 Investigators, A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension, *New England Journal of Medicine* 370 (2014) 1393–1401.
- [4] A. Persu, Y. Jin, M. Azizi, et al., on behalf of the European Network COordinating research on Renal Denervation (ENCOReD), Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers, *Journal of Human Hypertension* 28 (2013) 150–156.
- [5] J. Rosa, P. Widimský, P. Toušek, 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* 65 (2015) 407–413.
- [6] F.E. Fadl Elmula, P. Hoffmann, A.C. Larstorp, et al., Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension, *Hypertension* 63 (2014) 991–999.
- [7] M. Ezzahiti, A. Moelker, E.C. Friesema, et al., Blood pressure and neurohormonal responses to renal nerve ablation in treatment-resistant hypertension, *Journal of Hypertension* 32 (2014) 135–141.
- [8] V. Papademetriou, C.P. Tsioufis, A. Sinhal, 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* 64 (2014) 565–572.
- [9] A. Persu, Y. Jin, M. Baelen, et al., on behalf of the European Network Coordinating research on REenal Denervation (ENCOReD) Consortium, Eligibility for renal denervation. Experience at 11 European Expert Centers, *Hypertension* 63 (2014) 1319–1325.
- [10] J. Rosa, T. Zelinka, O. Petrák, et al., Importance of thorough investigation of resistant hypertension before renal denervation: should compliance to treatment be evaluated systematically?, *Journal of Human Hypertension* (2014), <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2014.3>.
- [11] C. Templin, M. Jaguszewski, J.R. Ghadri, 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 EnligHTH™ multi-electrode renal denervation catheter, *European Heart Journal* 34 (2013) 2141–2148.

*Z anglického originálu online verze článku přeložil autor.*