

# Renální denervace – budoucnost nebo zklamání

T. Mikušová, Z. Stárek, J. Jež, F. Lehar, L. Špinarová

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně a Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Brno

## Souhrn

Renální denervace je novou metodou v terapii farmakorezistentní hypertenze, která spočívá v selektivním přerušení sympatických vláken v adventicii renálních tepen. Dosud nebyly publikovány výsledky randomizovaných zaslepených studií, které by prokázaly efektivitu tohoto zákroku. Budoucnost ukáže, jestli bude metoda široce indikována v léčbě hypertenze či jiných chorob, které souvisejí se zvýšenou aktivitou sympatiku, nebo najde uplatnění pouze u selektovaných skupin pacientů nebo se stane slepou cestou lidského poznání.

## Klíčová slova

renální denervace – farmakorezistentní hypertenze – autonomní nervový systém – sympatikus

## Renal denervation – future or disappointment

### Abstract

Renal denervation is a novel method in the treatment of resistant hypertension, which is based on selective ablation of sympathetic nervous fibres in the adventitia of renal arteries. The results of randomized, double-blind trials which would prove efficacy of this method have not been published yet. We will find out in the near future whether this method will be widely indicated for the treatment of hypertension and other diseases associated with increased sympathetic activity, whether renal denervation will be applied only to selected groups of patients, or whether it is a wrong way on the road of human knowledge.

### Keywords

renal denervation – resistant hypertension – autonomic nervous system – sympathetic nervous system

## Úvod

Reakce organismu, které byly pro člověka evolučně výhodné, se stávají po absolutní změně povahy stresových podnětů, eliminaci hladu a fyzického vypětí příčinou zdravotních komplikací, které nabyly globálních rozměrů. Příkladem těchto změn je dlouhodobě zvýšený tonus sympatického autonomního nervového systému.

Autonomní nervový systém se ovlivněním zejména kardiovaskulárního systému (regulací krevního tlaku, srdečního výdeje, elektrolytové rovnováhy) zásadně podílí na homeostáze a také metabolických změnách, zvláště v rámci akutní stresové situace. Činnost sympatiku je centrálně koordinována přes nucleus tractus solitarii ve středním mozku. Aferentní nervové signály jsou zprostředkovány baroreceptory, volumoreceptory a chemoreceptory v periferních tkáních. Eferentní signály aktivací  $\beta$ -receptorů ovlivňují krevní tlak a srdeční výdej a přes  $\alpha$ -receptory vaskulární motoriku [1].

Inervaci ledviny sympatickým nervovým systémem popsal v roce 1842 Karl Ludwig [2].

Postgangliová aferentní i eferentní nervová vlákna sympatiku tvoří síť probíhající v adventicii renálních tepen a končí v glomerulárních arteriolách [3,4].  $\alpha$ -1B adrenergní receptory v proximálních tubulech mají antidiuretický a natriumretenční efekt,  $\alpha$ -1A adrenergní receptory zprostředkovávají vazokonstrikci, která vede ke snížení krevního průtoku.  $\beta$ 1-adrenergní receptory buněk juxtaglomerulárního aparátu vyvolávají sekreci reninu – aktivaci systému renin – angiotensin – aldosteron [5]. Aktivita renálního sympatiku je spouštěna především hypoxií způsobenou různými mechanismy. Aferentní signalizace se prostřednictvím hypotalamu podílí na elevaci krevního tlaku [1].

Aktivace sympatiku při akutní stresové reakci je život zachraňujícím mechanismem. Dlouhodobá stimulace tohoto systému je však jedním z patofyziologických mechanismů, které se podílejí na rozvoji hypertenze, spánkové apnoe, srdečního selhání a metabolických chorob. Redukce aktivity sympatiku je teoretickým předpokladem k ovlivnění těchto chorob.

## Denervace renálního sympatiku

V roce 2009 byla představena nová metoda nefarmakologické léčby hypertenze – renální denervace – která spočívá v selektivním přerušení sympatických vláken v adventicii renálních tepen.

Pokusy o léčbu nekontrolované hypertenze pomocí sympatektomie byly prováděny již v minulosti. První chirurgická renální denervace byla uskutečněna v roce 1934 [1]. Poměrně rozsáhlý zákrok – paralumbální sympatektomie – vedl k významnému snížení hodnot krevního tlaku, ovšem za cenu závažných až devastujících komplikací (zejména vysoká perioperační mortalita, ortostatické hypotenze, impotence, inkontinence) [6]. Tato metoda byla téměř zapomenuta i v kontextu rozvoje farmakoterapie.

Prokázalo se, že přerušení samotných vláken renálního sympatiku je dobře tolerováno a je prováděno minimálními komplikacemi [7–9].

První generace zařízení provádí ablaci renálního sympatiku radiofrekvenční energií pomocí katetru zavedeného do renální arterie.

Stejný princip je běžně používán při katetrové ablací srdečních arytmií. Výsledkem ablace je transmuralní nekróza postihující i nervové pleteně v adventicii tepny. Uvedení této metody vedlo k boomeru ve vývoji dalších přístupů, jejichž cílem je neinvazivní provedení této procedury. Nejčastěji používanou modalitou při katetrové i neinvazivní renální denervaci je ultrazvuk o vysoké energii, který postihuje nervové pleteně oproti jiným tkáním selektivněji.

Do klinické praxe bylo v Evropě uvedeno pět systémů k renální denervaci, které splňují požadavky Evropské komise: Symplicity (firma Medtronic Ardian), EnligHTN (St. Jude Medical), V2 Renal Denervation System (Vessix Vascular), One Shot (Covidien), které používají radiofrekvenční energii, a PARADISE (ReCor Medical) s použitím ultrazvuku [1]. Na našem pracovišti (I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně a ICRC) probíhají ve spolupráci s pražskou Nemocnicí Na Homolce a newyorskou Mount Sinai Hospital (USA), studie s využitím konvenčního elektrofyziologického katetru (studie Relief) a cíleně směřované ultrazvukové energie (firma KONA Medical).

Tato metoda byla uvedena na trh na základě výsledků studií Symplicity HTN-1 [7,8] a Symplicity HTN-2 [9], které byly následované dalšími menšími studii a prokázaly nejen pozitivní efekt renální denervace na snížení hodnot krevního tlaku, ale také ovlivnění dalších parametrů v souvislosti s komplexním působením sympatického nervového systému. Jde o redukci srdeční frekvence, zlepšení tolerance námahy, zlepšení parametrů periferní cirkulace, zmírnění srdečního selhání, pozitivní ovlivnění syndromu spánkové apnoe, srdečních arytmií (fibrilace síní, výskytu komorových tachykardií, fibrilace komor), zlepšení funkce ledvin a metabolické efekty (zpomalení rozvoje diabetu 2. typu) [1].

Pacienti po provedení zákroku na renálních tepnách pokračují v užívání antihypertenzní medikace.

## Diskuze

Renální denervace byla uvedena jako nadějná metoda pro terapii farmakorezistentní

hypertenze (definovanou trvajícím hodnotami krevního tlaku vyššími než 140 mmHg i přes trojkombinaci hypotenzí včetně diuretika v maximálních tolerovaných dávkách) a vzhledem ke komplexnímu působení sympatiku také s potenciálem ovlivnění dalších kardiovaskulárních a metabolických parametrů.

Data potvrzující efektivitu tohoto zákroku dosud máme dostupná jen z menších nezaslepených studií. Výsledky randomizovaných dvojitě slepých klinických studií by měly být zveřejněny v průběhu tohoto roku. S napětím očekáváme kompletní výsledky dvojitě slepé randomizované studie Symplicity HTN-3, která randomizovala 535 pacientů s farmakorezistentní hypertenzí do dvou skupin – jedné byla provedena renální denervace, druhá skupina podstoupila falešnou proceduru – katetrizaci bez provedení renální denervace. Podle sdělení firmy Medtronic je dle předběžných analýz efektivita renální denervace sporná [10].

S tímto překvapujícím závěrem vyvstávají další otázky. Kráčíme slepou cestou, nebo se stane renální denervace standardní metodou širokého použití? Bude renální denervace indikována pouze pro selektované skupiny pacientů? Selhalo jen technické provedení s použitím radiofrekvenční energie? Na to nám dají odpověď další analýzy a výzkum.

## Závěr

Renální denervace je novou metodou terapie farmakorezistentní hypertenze. Budoucnost ukáže, jestli se stane standardní terapeutickou metodou se širokou indikací u onemocnění souvisejících se zvýšenou aktivitou sympatiku, zůstane rezervována pro vybrané skupiny pacientů nebo upadne v zapomnění podobně jako některé jiné metody založené na lokálním ovlivnění sympatického nervového systému.

*Supported by European Regional Development Fund – PROJECT FNUSA – ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).*

## Literatura

1. Böhm M, Linz D, Urban D et al. Renal sympathetic denervation: applications in hypertension and beyond. *Nat Rev Cardiol.* 2013; 10: 465–476. doi: 10.1038/nrcardio.2013.89.
2. Ludwig C. De viribus physycis secretionem urinae adjuvantibus. *Marburgi Cattorum, typis Elwertii academicis,* 1842.
3. Dolezel S. Monoaminergic innervation of the arteries and veins of the kidney observed using fluorescence reaction. *Folia Morphol (Praha).* 1966; 14: 168–174.
4. Sobotka PA, Mahfoud F, Schlaich P et al. Sympatho-renal axis in chronic disease. *Clin Res Cardiol.* 2011; 100: 1049–1057. doi: 10.1007/s00392-011-0335-y.
5. Hering D, Esler MD, Krum H et al. Recent advances in the treatment of hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9: 729–744. doi: 10.1586/erc.11.71.
6. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,226 cases. *J Am Med Assoc* 1953; 152: 1501–1504.
7. 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. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163014.
8. Krum H, Schlaich MP, Böhm M et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet* 2013; pii: S0140-6736: 62192-62193. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62192-3.
9. Symplicity HTN-2 Investigators, 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. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
10. Medtronic, Inc. Medtronic Announces U.S. Renal Denervation Pivotal Trial Fails to Meet Primary Efficacy Endpoint While Meeting Primary Safety Endpoint. [online]. Available from: <http://www.healthrender.com/trend/Medtronic's-U-S-Renal-Denervation-Trial-Fails-To-Meet-Efficacy-Endpoint>.

*Doručeno do redakce: 4. 2. 2014*

*Přijato po recenzi: 11. 2. 2014*

**MUDr. Tereza Mikušová**  
www.fnusa.cz  
mikusova@fnusa.cz