

Pozice renální sympatické denervace v nefarmakologické léčbě kardiovaskulárních onemocnění

Alan Bulava

Kardiocentrum, Nemocnice České Budějovice, a. s.

Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Renální sympatická denervace (RDN) je metodou, která zažila svůj vzestup i částečný pád v léčbě farmakologicky nekontrolovatelné arteriální hypertenze a jejíž pevné místo v léčebném schématu tohoto onemocnění nebylo stále ještě definováno. Ovlivnění sympatické aktivity se však nachází v centru zájmu i při léčbě řady dalších kardiovaskulárních onemocnění. Patofyziologicky zcela jistě u chronického srdečního selhání, fibrilace síní, některých komorových arytmií a (do větší či menší míry) u některých dalších onemocnění. Cílem této stati je shrnout současné poznatky o přínosu RDN v léčbě výše zmíněných onemocnění.

Klíčová slova: renální denervace, sympatikus, nefarmakologická léčba, srdeční selhání, arytmie.

Role of renal sympathetic denervation in non-pharmacological treatment of cardiovascular diseases

Renal sympathetic denervation (RDN) is a method that has experienced its rise and fall in the treatment of pharmacologically-resistant essential arterial hypertension, and its firm indications for the treatment of this disease have not been defined yet. Modification of sympathetic activity, however, is in the centre of attention in the treatment of some other pathological conditions. From the pathophysiologic point of view, it is certainly so in the treatment of heart failure, atrial fibrillation, and some types of ventricular arrhythmias, as well as in the case of some other diseases, to a greater or lesser extent. The aim of this article is to review the present knowledge on the contribution of RDN in the treatment of the above-mentioned diseases.

Key words: renal denervation, sympathetic nervous system, non-pharmacological treatment, heart failure, arrhythmias.

Renální sympatická denervace (RDN) se před více než deseti lety dostala do popředí zájmu intervenčních kardiologů jako slibná možnost nefarmakologické léčby esenciální arteriální hypertenze (AH), kterou není možné dobře kontrolovat ani přes minimálně trojkombinaci antihipertenčních léčiv. Ovlivnění sympatické aktivity se však nachází v centru zájmu i při léčbě řady dalších kardiovaskulárních onemocnění. Patofyziologicky zcela jistě u chronického srdečního selhání, fibrilace síní, některých komorových arytmií, spánkové apnoe a dalších onemocnění. Cílem této stati je shrnout současné poznatky o aditivním

přínosu RDN v nefarmakologické léčbě těchto onemocnění a ukázat současné technické možnosti a proveditelnost výkonu.

Renální denervace a arteriální hypertenze

Iniciální výsledky klinických studií jako SYMPPLICITY HTN-1 (1) a HTN-2 (2) byly povzbudivé, publikované registry (3) a i lokální klinická zkušenost (včetně zkušenosti s touto léčbou na našem pracovišti) ukázala poměrně velké procento „responderů“. Např. v naší nikterak speciálně selektované populaci pacientů (pouze prokázaná resistance AH na

farmakoterapii obsahující v trojkombinaci i diuretikum společně s vyloučenou sekundární příčinou hypertenze) měla tato léčba měřitelnou příznivou klinickou odpověď u více než 80 % léčených jedinců (vlastní nepublikovaná data z pracoviště autora).

Léčba AH renální denervací měla dobré patofyziologické opodstatnění a dávnou klinickou zkušenost v chirurgické léčbě těžké AH v 50.–60. letech 20. st. v podobě hrudní sympatektomie, která ale byla zatížena extrémním rizikem závažných komplikací (4) a po zavedení medikamentózní léčby AH tak byla chirurgická léčba logicky zcela opuštěna.

Iniciální práce ukazovaly na poměrně významný efekt RDN na snížení systolického i diastolického krevního tlaku, ale byly často kritizovány, protože nedokázaly vyloučit placebo efekt. Následující studie SYMPLICITY HTN-3 byla pak velkým zklamáním, neboť neprokázala významné snížení krevního tlaku oproti kontrolní skupině „léčené“ pouze tzv. falešnou procedurou (sham procedure) spočívající v zavedení katétru, ale žádné skutečné léčbě (5). Existuje mnoho důvodů, které by mohly vysvětlit negativní výsledky studie SYMPLICITY HTN-3, např. výběr pacientů, absence předem určeného denervačního protokolu a cílového momentu denervace vč. nízké zkušenosti léčbu provádějících center, použití starší generace ablačních katétrů, podcenění adherence k léčbě v období před i po výkonu, statistická chyba v plánování studie, která zřejmě v této podobě neměla ani sílu prokázat větší efekt v aktivně léčené skupině atd. Novější a lépe navržené a provedené studie (HTN off med (6), HTN on med (7), RADIANCE HTN-SOLO (8)) už jasně prokazují přínos RDN ve srovnání s kontrolní skupinou pacientů „léčenou“ falešnou procedurou. Nicméně, zatím se RDN v této indikaci šířeji neuplatňuje a starší ale dosud

platné doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti z r. 2018 v léčbě hypertenze prozatím globálně nedoporučují jakoukoliv invazivní léčbu mimo rámec klinických kontrolovaných studií (třída III, evidence B), dokud se v dalších studiích nepotvrdí její bezpečnost a účinnost (9). Tato guidelines však byla psána v době, kdy řada studií s katétry druhé generace nebyla dokončena, proto recentní konsenzuální dokument Evropské společnosti pro hypertenzi uvádí, že RDN by měla zůstat v armamentáriu léčby AH za předpokladu strukturovaného procesu indikace této léčby, zejm. správného výběru léčených pacientů a dobře provedeného výkonu (10).

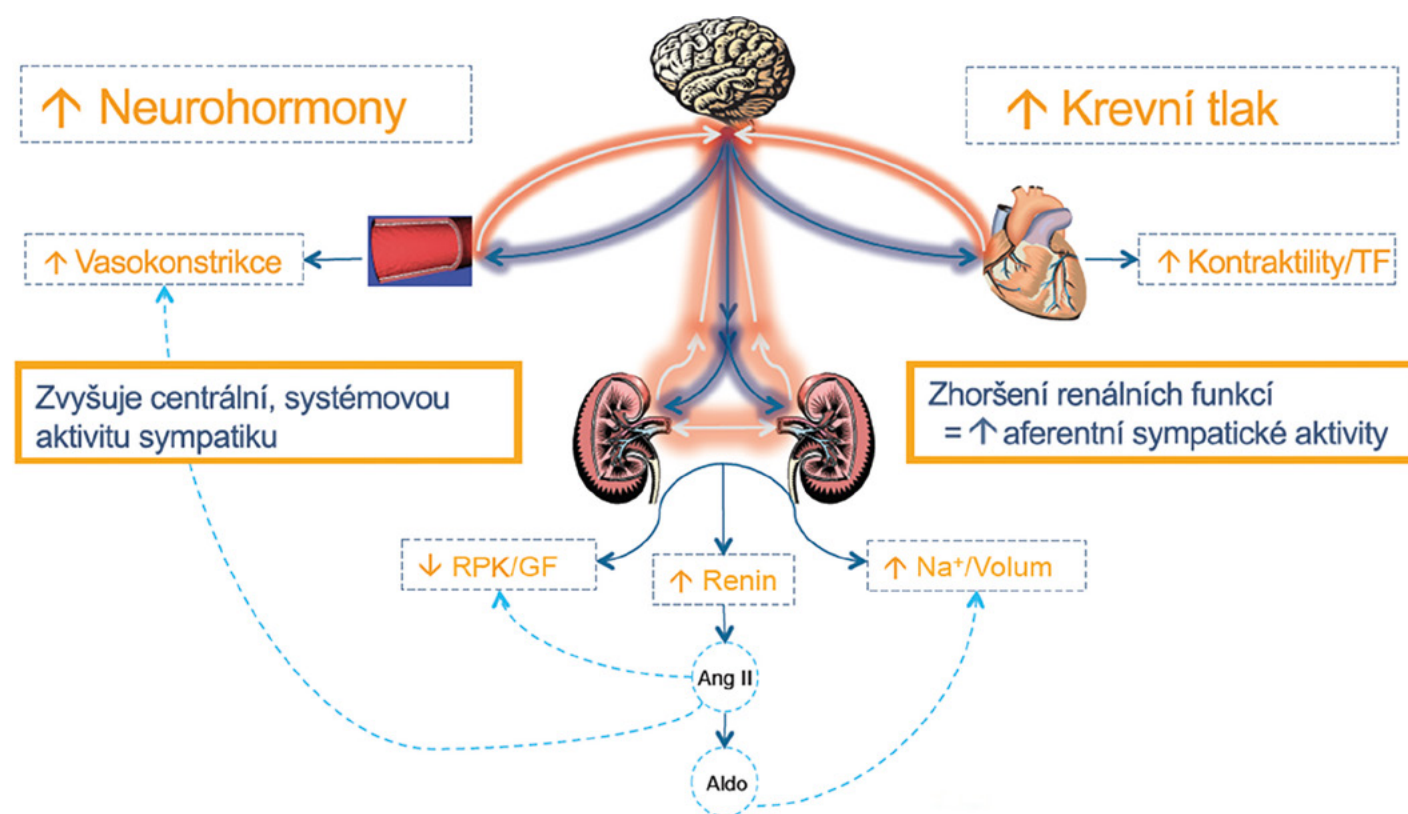
Renální sympatikus a kardiorenální osa

Renální sympatikus se skládá z eferentních a aferentních nervů (obr. 1). Aktivace eferentních nervů vede k renální arteriolární vazokonstrikci a snížení průtoku krve ledvinami, což zase vede ke zvýšení sekrece reninu a aktivace klasické osy renin-angiotensin-aldosteron. Výsledkem je reabsorpce sodíku a vody, což následně zvyšuje intravaskulární objem a prohlubuje hypertenzi. Dále pak celá

řada podnětů, např. renální ischemie, hypoxie nebo oxidativní stres aktivuje aferentní nervy díky baroreceptorům a chemoreceptorům, což vede ke stimulaci hypothalamu a zvýšení eferentní sympatické stimulace nejen ledvin, ale vlastně všech orgánů, narůstá systémová vaskulární rezistence a hypertenze se fixuje. V plazmě je detekovatelná zvýšená koncentrace norepinefrinu a je prokazatelná jeho zvýšená rychlost uvolňování, tedy obrát norepinefrinu (angl. norepinephrin spillover), zejm. v srdci a ledvinách. Tento kardiorenální obrát norepinefrinu je klinicky významný a je podkladem zvýšeného kardiovaskulárního rizika u hypertenze. Snížením sympatické aktivity na úrovni renálního sympatiku (po ablaci) dojde ke snížení rychlosti uvolňování norepinefrinu, snížení reninové aktivity a následně redukcí krevního tlaku (11).

Z anatomického hlediska dnes díky imunohistochemickým studiím víme, že 90 % nervů leží 6–7 mm od lumina a jejich denzita je největší proximálně, ale za bifurkací jsou zase nervy blíže lumen, cca do 3 mm, což jistě činí tuto oblast dosažitelnější pro radiofrekvenční ablací (12). Post-mortem studie Mompea et al. (13) ukázala, že za bifurkací se

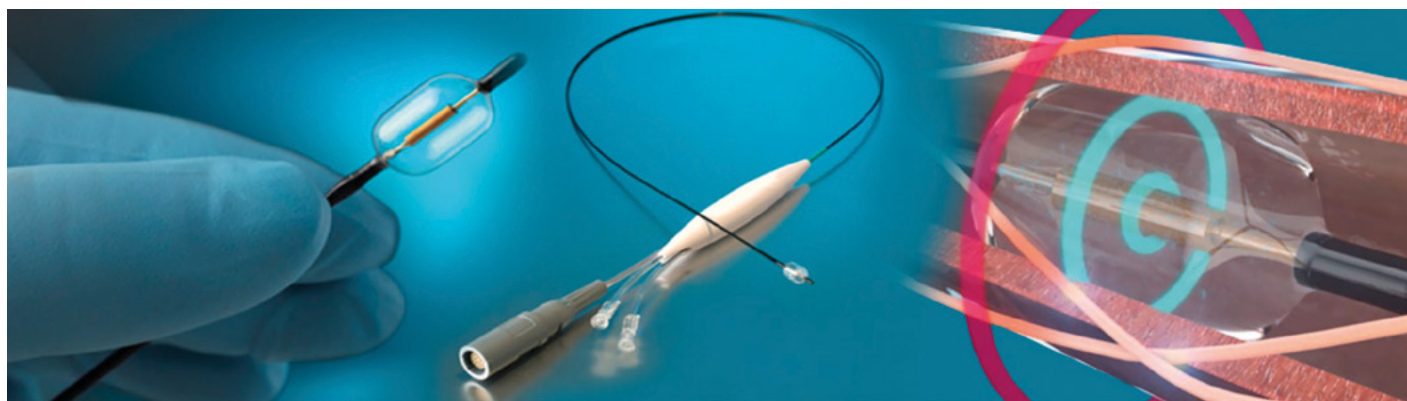
Obr. 1. Aktivace eferentních nervů vede k renální arteriolární vazokonstrikci a snížení průtoku krve ledvinami, což zase vede ke zvýšení sekrece reninu a aktivace klasické osy renin-angiotensin-aldosteron. Výsledkem je reabsorpce sodíku a vody, což následně zvyšuje intravaskulární objem a prohlubuje hypertenzi



Obr. 2. Katétrů používaných k aplikaci radiofrekvenční (RF) energie do renálních artérií. A – katétr Symplicity Spyral (Medtronic) dovoluje simultánní aplikaci RF energie do 4 míst a lze jej aplikovat i do větvi s průměrem kolem 3 mm. Tím je dosaženo větší efektivity, postižení větší části renálního sympatiku, a tím i konsistentnějšího účinku. B – katétr Vessix (Boston Scientific) má tvar balónku a lze jej zavádět po ultratenkém vodiči až do větvi o průměru 3 mm. Jak ablační elektrody, tak i termistory jsou na povrchu balonu. Inflace balonu pak zajišťuje dobrou adhezenci ke stěně tepny a RF energie je zde jako u jediného katétru aplikována bipolárně. C – katétr EnligHTN (Abbott) má také multielektrodový design a dovoluje simultánní aplikaci RF energie do všech 4 pólů. Tvar katétru umožňuje dobrou akomodaci po obvodu renální artérie a odpadá problém s kontrolou kontaktu, což významně zkracuje ablační čas



Obr. 3. Balonkový systém Paradise (ReCor Medical), který pro destrukci perirenálních pletení sympatiku používá ultrazvukovou energii



u člověka stále nachází poměrně významné denzní neurální síť, což naznačuje potřebu cílit ablačně u RDN i tato místa, nejen proximální část renální artérie. Animální studie ostatně ukázaly významně vyšší snížení obrátu norepinefrinu, pokud byla RDN prováděna distálně za bifurkací ve srovnání s ablací v hlavní kmeni a. renalis nebo u ostia (14).

Metody ablace sympatických nervů

Dnes se v klinické praxi používají nejvíce tři metody destrukce sympatických nervů v adventicii renálních artérií: radiofrekvenční (RF) energie, ultrazvuková (UZ) energie a také farmakologická ablace pomocí infuzních katétrů s mikro Jehličkami, kterými je do tepny aplikována destruktivní látka. K doplnění lze uvést také testované, ale klinicky opouštěné použití kryoenergie (hluboké zmrazení).

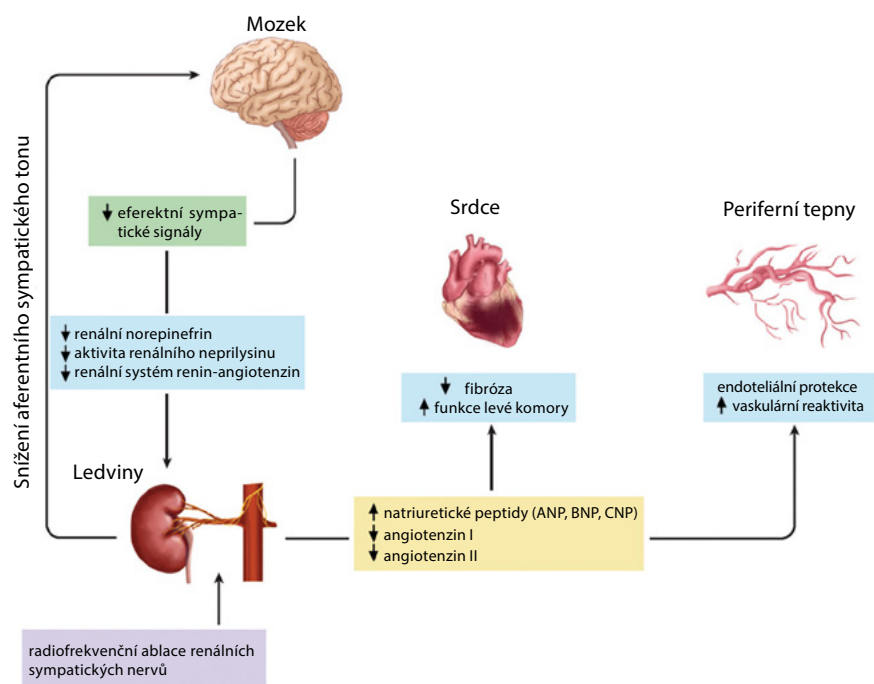
Historicky nejvíce prozkoumáno je použití RF energie. V současné době jsou na trhu

k dispozici tři tyto systémy (obr. 2): Symplicity Spyral (Medtronic), Vessix (Boston Scientific) a EnligHTN (Abbott). Díky těmto systémům lze dnes aplikovat RF energii efektivně spirálně prakticky po celé cirkumferenci tepny a ošetřit lze tak i distálnější segmenty za bifurkací. K léčbě je obecně vhodná tepna o délce alespoň 20 mm a průměru alespoň 4 mm, u větvi za bifurkací lze akceptovat průměr minimálně 3 mm. Kontraindikací je přítomnost významné stenózy, kalcifikací či ateromatózních plátů. Po ošetření je nutná antiagregační léčba alespoň po dobu 1 měsíce.

UZ systémy pracují na principu zahřátí tkáně v dosahu UZ energie (podobně jako mikrovlnný ohřev). Velkou výhodou je, že zanechávají endotel intaktní. Aplikace energie je zajištěna po celé cirkumferenci tepny do hloubky 1–6 mm a má tak teoreticky nejvyšší předpoklad efektivity i přesto, že je jedinou cirkulární ablací ošetřena hlavní tepna. Nejvíce používaný je systém

Paradise (ReCor Medical, obr. 3). Recentní studie RADIOSOUND-HTN srovnala použití RF energie a UZ energie randomizací pacientů do tří léčebných protokolů: RF ablaci pouze hlavní artérie, RF ablaci hlavní artérie + větvi za bifurkací a UZ ablací pouze hlavní artérie, a zjistila nesignifikantní rozdíl mezi skupinami léčenými UZ ablací a RF ablací v oblasti hlavní tepny a jejích větví, ale signifikantní rozdíl v poklesu sTK mezi UZ skupinou a RF skupinou léčenou aplikací RF energie jen v oblasti hlavní tepny (-13.2 ± 13.7 vs. $-6.5 \pm 10,3$ mm Hg) (15). To ukazuje na skutečnost, že při procedurálně dobře provedené RDN aplikací RF energie, tj. ošetření jak hlavního kmene spirálně cirkulární ablací, tak i hlavních větví za bifurkací vede k podstatnému odstranění renálního sympatiku srovnatelném s použitím UZ systému jen v oblasti hlavní renální tepny.

Jiná recentně publikovaná studie REQUIRE, která zahrnuje pacienty s rezistentní AH z Japonska a Jižní Koreje (143 pacientů

Obr. 4. Patofyziologické účinky renální denervace v řetězci vztahů u chronického srdečního selhání

randomizovaných do větve aktivně léčené UZ systémem Paradise a větve léčené jen falešnou (sham) procedurou však po 3 měsících neprokázala signifikantní pokles v ambulanci měřeném TK ani v domácím měření (16). Jedná se opět o další „negativní“ studii a vysvětlení může být několik. Jednak mohou hrát roli etnické rozdíly (korejská a japonská populace), jednak – a to je pravděpodobnější – může být vysvětlením nestandardizovaný přístup v této studii k měření adherence k léčbě, protože negativní výsledky nebyly dosaženy tím, že by TK v aktivně léčené skupině nepoklesl (snížení TK zde bylo významné, v prům. o téměř 7 mm Hg), ale k významnému poklesu TK došlo i v „sham“ skupině, a je tedy vysoce pravděpodobné, že pacienti v celé studii prostě po proceduře významně lépe užívali antihypertenzní medikaci. Toto vysvětlení ostatně podporuje také nedávno publikovaná studie RADIANCE-HTN TRIO, ve které pacienti rezistentní k alespoň třem antihypertenzivům byli nejprve převedeni na fixní trojkombinaci podávanou 1× denně (Ca blokátor, blokátor AT receptorů a thiazidové diuretikum) a teprve následně randomizováni na větev podstupující RDN s použitím UZ energie (systém Paradise) a „sham“ proceduru (17). V pooperačním období byla u všech kontrolována adherence k medikaci pomocí vyšetřování vzorků moči (82 % v obou skupinách). RDN

v této studii vedla k významnějšímu poklesu TK (-8 mm Hg vs. -3 mm Hg, $p = 0,022$) s žádnými nežádoucími účinky.

UZ energii lze použít i extrakorporálně, což by potenciálně bylo velkou výhodou, protože by odpadla invazivita zákroku. Jedna taková studie s pozitivními výsledky proběhla, nicméně klinicky aplikace extrakorporální fokusované UZ energie nedoznala většího rozšíření (18).

Z mikrovhledkových katétrů lze uvést dva systémy: (1) Peregrine System Infusion Catheter (Ablative Solutions, Kalamazoo) užívá k aplikaci do cévní adventicie a destrukci sympatických pletení 100% ethanol a (2) systémem Mercator Bullfrog Microinfusion Catheter (Mercator MedSystems Inc., San Leandro, California) užívá k aplikaci guanetidin monosulfát. Systém Peregrine je v současné době testován ve dvou klinických studiích fáze III (TARGET BP I a TARGET BP OFF-MED), které jsou randomizované a kontrolované „sham“ procedurou. Podle aktualizovaného plánu měly být obě studie dokončeny v r. 2021, jejich výsledky však dosud nebyly publikovány. Druhý systém Mercator je zatím ve fázi preklinických testů.

Vzhledem k tomu, že efekt RDN je měřitelný jen v případě skutečně dobře provedeného výkonu, při němž je eliminována většina sympatických vláken v adventicii renálních tepen, byly v některých studiích zkoumány

i možnosti akutního testování sympatické odpovědi, a tedy stanovení akutního cíle (endpointu) procedury. Takovou možností je použití vysokofrekvenční stimulace renálních nervů (RNS). Cílem RNS je zmapovat lokalizaci renálních pletení a určit, zda byly aplikací RF energie zničeny. Pokud je ablací odstraněn efekt akutního zvýšení TK při RNS, je možné předpokládat, že sympatické pleteně byly efektivně výkonem destruovány, jak prokázaly animální studie (19). V následné první malé klinické studii uskutečnitelnosti RNS vedla ke zvýšení systolického TK o v průměru 43 mm Hg, zatímco po RDN v těchto místech pak jen o v průměru 9 mm Hg (20). Bylo dále ukázáno, že provedení RF aplikací v místech vzestupu TK při RNS s následným otupením této reakce po ablaci je korelována s příznivým výsledkem RDN procedury v následujícím období sledování, tj. dochází k významnějšímu poklesu TK a k lepší kontrole hypertenze (21).

Renální denervace a chronické srdeční selhání

Aktivace sympatiku a zvýšené hladiny norepinefrinu jsou typickou známkou chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí – HFrEF (obr. 4). Aktivace sympatiku je jedním ze základních akutních kompenzačních mechanismů selhávající levé komory srdeční, nicméně jeho chronická aktivace má negativní vliv a je prognostickou známkou zhoršené morbidity a mortality (22). V mnoha randomizovaných studiích bylo také ukázáno, že užívání betablokátorů je schopno zvrátit tento negativní trend. Zvýšená produkce norepinefrinu díky aktivaci renálního sympatiku byla v jedné studii asociovaná se zhoršením mortality a častější potřebou srdeční transplantace (23). Experimentální animální data pak ukázala, že na modelu selhávající levé komory se známkami srdečního selhání lze deaktivaci renálního sympatiku díky RDN dosáhnout zvýšení natriurezy, reverzní remodelace levé komory (snížení fibrózy), zlepšení hemodynamiky a snížení celkové neurohumorální aktivace (24). Je skutečností, že RDN má teoreticky významnou šanci více ovlivnit patologické signální procesy, ke kterým dochází u pacientů s HFrEF tím, že ovlivní jak eferentní renální sympatikus, tak i aferentní signální vlákna. V této souvislosti je možné

dokonce spekulovat, že její šance jsou vyšší než samotné farmakoterapie betablokatory, ACE-inhibitory, či blokatory angiotensinových receptorů, které na rozdíl od RDN zasahují někde uprostřed signální dráhy, nikoliv „proximálně“ u cílového orgánu, a jsou tak jen nepřímým hráčem v ovlivnění funkcí ledvin. RDN by tak mohla mít potenciál stát se jakousi „upstream“ léčbou nad rámec ovlivnění globálních neurohumorálních působků.

První klinická studie na 7 pacientech proběhla již před 10 lety a dokumentovala symptomatické zlepšení všech 7 pacientů se signifikantním nárůstem ušlé vzdálenosti v 6min. testu chůze (25). V návaznosti na tyto pozitivní výsledky byla v r. 2013 zahájena studie PRESERVE (NCT01954160), která měla hodnotit bezpečnost a efekt RDN u pacientů s HFrEF. Po publikaci výsledků studie SYMPPLICITY HTN-3 byla však studie zastavena a od té doby nemáme v literatuře relevantní data, která by pozici RDN v léčbě HFrEF upřesnila. Jen jedna čínská studie randomizovala 60 pacientů se srdečním selháním do větve léčené RDN a větve kontrolní (26). Pacienti léčení RDN vykazovali po 6 měsících zlepšení ejekční frakce levé komory, prodloužení ušlé vzdálenosti při 6min. testu chůze, zlepšení NYHA třídy a pokles NT-proBNP. RDN neměla v této skupině pacientů nežádoucí vliv na pokles TK či ovlivnění renálních funkcí.

Renální denervace a fibrilace síní

Spojení mezi tonem sympatiku či parasympatiku a vznikem či udržením fibrilace síní (FS) je známo již poměrně dávno (obr. 5). Např. vagově indukovaná FS byla popsána Coumelem již v r. 1978 (27). Aktivace parasympatiku vede k uvolnění acetylcholinu, zkrátí se efektivní refrakterní perioda (ERP) síní a vytvoří se tak krátkodobě velmi příznivé podmínky pro vznik arytmií: nakupené spontánní diastolické depolarizace v rukávcích síňové svaloviny v plicních žilách (PŽ) při extrémně krátké ERP způsobí udržení se rychlých multi-reentry okruhů v PŽ (s frekvencí přesahující 400/min) a následnou dezorganizaci depolarizace v síních. FS je tak schopna vzniknout i u jinak zdravého člověka bez jakéhokoliv organického postižení svaloviny levé síně. Následná kontra-aktivace sympatiku v reakci na zvýšený parasympatický tonus jen přispívá ke aktivaci dalších spouštěčů (trig-

gerů) a udržení arytmií. Podobně při samostatné excesivní aktivaci sympatiku – při emočním stresu nebo fyzické zátěži – může také dojít ke spuštění arytmií (tzv. adrenergní FS).

Osa srdce ledviny se může podílet i dalšími mechanismy: aktivace mechanoreceptorů v ledvině pánevi a chemoreceptorů v renálním intersticiu vede přes aferentní nervy k aktivaci příslušných center v hypotalamu, a tím k aktivaci sympatického nervového systému – signály směřují ke všem orgánům a v srdci opět dochází k aktivaci fokálních triggerů (28). Je jasné, že neurální spojení a interakce mezi periferním a centrálním autonomním systémem jsou komplexní a nejsou dopodrobna vysvětleny. Např. Tsai et al. přinesl ve své práci histopatologické důkazy svědčící o poškození aferentních nervů vstupujících do ganglion stellatum po RDN společně s důkazem o snížení jeho aktivity pomocí měření radiotransmiterů spjaté jak se snížením frekvence, tak i doby trvání síňových arytmií po RDN na zvířecím modelu (29).

Mechanismus, jak funguje RDN v prevenci vzniku FS, není tedy plně a komplexně objasněn. Kromě výše uvedených mechanismů, které jsou spjaty se snížením role renálního sympatiku v celkové regulaci uvolňování norepinefrinu a nárůstu adrenergního tonu by se mohly uplatňovat i další nepřímé mechanismy. Vznik FS je totiž zcela jistě multifaktoriální a jedním z klasických faktorů je i nekontrolovaná arteriální hypertenze. Již jen ovlivněním TK by mohla být část efektu RDN na prevenci vzniku FS také vysvětlena (30).

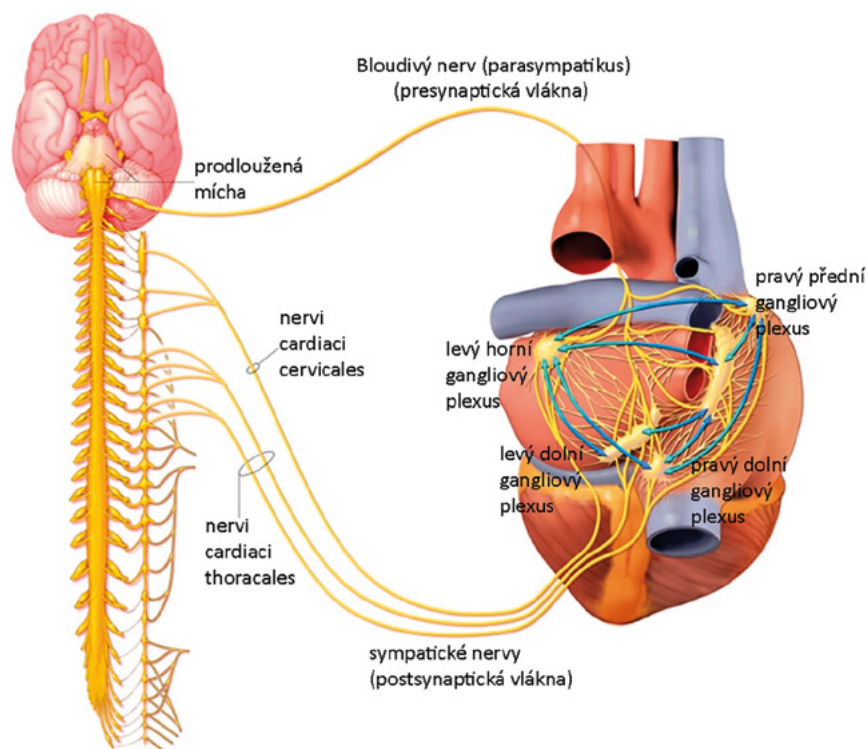
Je skutečností, že na animálním modelu byl efekt RDN prokázán opakovaně a vcelku nezpochybnitelně: (1) snížení atriální fibrózy, snížení neurohumorální aktivity a zkrácení epizod FS a jejich četnosti (31), (2) snížení disperze P vln, zkrácení vulnerabilního okna a vyšší práh pro indukci FS (32), (3) méně epizod FS při dlouhodobém sledování (33). Donedávna však bylo jen velmi málo dat o tom, jak může RDN ovlivnit výskyt epizod FS u člověka. První prospektivní randomizovanou publikovanou studií na toto téma byla práce Pokušalova et al. (34), která však byla kritizována za malý počet pacientů ($n = 27$), problémy s protokolem studie i se sponzoringem, a jejíž důvěryhodnost zpochybnil především fakt, že ve skupině pacientů s FS

léčené kromě izolace PŽ aditivně metodou RDN byl popsán neobvykle vysoký pokles TK (redukce v průměru o 25 mm Hg systolického a 10 mm Hg diastolického tlaku). Výsledky však jasně svědčily ve prospěch kombinované léčby FS, tj. izolace PŽ doplněné RDN, neboť u takto ošetřených pacientů se FS objevila po roce sledování jen v 31 %, zatímco u pacientů ošetřených pouze izolací PŽ recidivovala FS u 71 % pacientů. Autoři proto designovali novou multicentrickou studii ERADICATE-AF (35), která ukázala 47% redukci relativního rizika recidivy FS pokud je izolace PŽ doplněna RDN (bez arytmií po 12 měsících sledování bylo 84 z 148 (56,5 %) léčených izolací PŽ vs. 111 z 154 (72,1 %) pacientů léčených izolací PŽ plus RDN, $p = 0,006$).

Renální denervace a komorové arytmiie

Z multifaktoriální geneze vzniku a udržení komorových arytmií, kdy primární roli hraje buď organické postižení levé komory srdeční nebo některé vrozené či získané poruchy iontových kanálů na kardiomyocytu, je zřejmé, že RDN v léčbě těchto arytmií může hrát jen přídatnou roli. Je známo z mnoha studií, že pacienti s implantabilními kardiovertery-defibrilátory (ICD), kterým je již během života s implantátem udělena šoková terapie přístrojem, mají významně horší prognózu než nositelé ICD bez terapií. RF katéetrová ablace v léčbě těchto pacientů sehrává významnou roli, ale i v jedné z největších studií provedené v expertních centrech (ThermoCool VT Ablation Trial (36) byla dokumentovaná 47% rekurence komorových arytmií během následujících 6 měsíců sledování po RF ablacii. Časté rekurence arytmií u těchto pacientů tak jistě dávají prostor pro podpůrnou léčbu nejen z důvodu ovlivnění prognózy pacienta (37), ale také především z důvodu ovlivnění kvality jeho života s ICD (38).

Autonomní nervový systém hraje významnou roli ve vzniku a udržení komorových arytmií. Sympatická denervace srdce potlačuje časně následné depolarizace, prodlužuje ERP a tím snižuje šanci na udržení reentry okruhů, zkracuje QT interval a zvyšuje fibrilační práh. Z těchto důvodů se např. farmakologická blokáda ganglion stellatum užívá zejména k léčbě akutní elektrické nestability levé komory

Obr. 5. Schéma autonomní inervace srdce

srdeční (arytmogenní bouře) (39). Efekty RDN v těchto indikacích jsou v literatuře dokumentovány pouze kazuistickými sděleními nebo velmi malými soubory pacientů naznačující jistý benefit u pacientů s refrakterními arytmiemi a neúspěšnou RF ablací arytmogenního substrátu (40, 41). V minulosti proběhly některé studie (např. RESET-VT randomizující pacienty do léčebných větví RDN + RF ablace vs. samotná RF ablace; RESCUE randomizující pacienty k implantaci ICD + RDN vs. samotná implantace ICD). Jejich finální výsledky však dosud nebyly publikovány přes ukončený nábor pacientů.

Recentně publikovaná metaanalýza 7 studií s celkem 121 pacienty (z nichž 85 bylo léčeno RDN) ukázala, že RDN zhruba 3× (95% CI: -4,8, -1,42) snížila výskyt terapií dodaných ICD přístroji, což pak v subanalýzách platilo jak pro šokové terapie, tak i pro antitachykardický pacing (42). Tento efekt byl nezávislý na základním srdečním onemocnění. Navíc se zdá, že největší efekt má RDN, pokud je aplikována v dalším sezení mimo RF katétrovou ablací („staged approach“).

Renální denervace a obstrukční spánková apnoe

Vysvětlit patofyziologicky účinky RDN při léčbě obstrukční spánkové apnoe (OSA) není zcela jednoduché a efekt RDN bude patrně

multifaktoriální. Mírná až těžká OSA se vyskytuje u asi 50 % pacientů s rezistentní hypertenzí. Bylo zjištěno, že RDN má vliv i na noční TK a také na noční tepovou frekvenci, což by mohlo naznačovat, že sympatická stimulace je díky RDN potlačena i ve spánku. U pacientů s OSA dochází k opakovaným úsekům bezdeší, které ústí v hypoxii s hyperkapnií, která stimuluje chemoreceptory a vede ke zvýšené sympatomimetické aktivitě. Zvýšená sympatická stimulace ledvin zase vede k retenci sodíku a ukazuje na fakt, že sympatická aktivita ledvin je zapojena do homeostázy tohoto iontu. Potlačení sympatické aktivity ledvin pomocí RDN tak může zvýšit exkreci sodíku. Jako o jednom z mechanismů OSA se totiž hovoří o zvýšené náchylnosti sliznic horních cest dýchacích k edému při retenci sodíku. Vyloučen ale není ani nepřímý účinek RDN, totiž že snížení nočního TK může mít přímý efekt na deaktivaci baroreflexu díky změně chemoreflexní modulace dechového centra.

Přínosem RDN u dg. OSA se zabývalo několik menších nerandomizovaných observačních studií. Metaanalýza 5 takových studií (49 pacientů) ukázala možný pozitivní efekt RDN v ovlivnění počtu apnoických pauz (43). Následně v jedné randomizované studii (proof of concept) bylo kromě poklesu ambulantně měřeného TK prokázáno také snížení závaž-

nosti OSA: apnea/hypopnea index (AHI) klesl po RDN z 39,4 na 31,2 eventů za hodinu spánku a efekt byl setrvalý (44). Nicméně ve studii nebyla zaznamenána změna v Epworthově skóre ospalosti (Epworth Sleepiness Scale) a v procentu pacientů vyžadujících CPAP po RDN. Jak výše zmíněná metaanalýza, tak i tato randomizovaná studie v podstatě přináší důkaz, že efekt RDN na OSA je jen mírný – s redukcí AHI kolem 8–10/hod., zatímco např. studie se CPAP prokazují významnou redukcí AHI o v průměru cca 34 eventů/hod. (45).

Renální denervace a ostatní onemocnění

Snížení adrenergního tonu pomocí RDN a snížení aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron bylo prokázáno u některých dalších onemocnění: plicní hypertenze (46), gestační hypertenze (47) a také psychických poruch typu anxiety a deprese (48). Data jsou však střídavá a efekt RDN nelze mít za prokázaný. Zajímavé je uplatnění RDN také u poruch glukózového metabolismu. Jedna pilotní studie zahrnuje 50 pacientů s diabetem a rezistentní AH (37 z nich podstoupilo RDN a 13 sloužilo jako kontrolní skupina) (49). Autoři ukázali, že za 3 měsíce po RDN došlo ke snížení glykémie nalačno, hladiny inzulinu i C-peptidu a zlepšila se inzulinová rezistence. Jiná studie DREAMS však změny inzulinové rezistence po RDN neprokázala (zařazeno 29 pacientů) (50). Problémem však bylo, že v této studii nedošlo ani k významnému snížení domácího monitorovaného TK ani k redukcí měřené sympatické nervové aktivity. Je tedy vůbec otázkou, zda v této studii používající první generaci monopolárních ablačních katétrů Symplicity Flex bylo vůbec dobré renální sympatické denervace dosaženo. Otázka zlepšení metabolických parametrů u diabetiků s AH pomocí RDN tak zůstává neodpovězena.

Závěr

RDN je metodou, která zažila před deseti lety obrovský vzestup a byly do ní vkládány naděje na zlepšení kontroly hypertenze, a tím i ovlivnění globálního kardiovaskulárního rizika, neboť až polovina pacientů s AH nedosahuje optimální kontroly TK při užívání antihypertenziv. Úvodní naděje

byly zchlazeny negativními výsledky studie SYMPPLICITY HTN-3 (5). Tato suboptimálně navržená, a ještě hůře provedená studie pak poměrně nešťastně zmrazila výzkum účinků RDN i v dalších oblastech, kde dochází k patologické aktivaci osy srdce–ledviny a nadměrné aktivaci sympatického systému.

V léčbě AH však není RDN ztracenou metodou. Ve shodě s doporučeními Evropské společnosti pro hypertenzi (10) si však myslíme, že jen dobře selektovaní pacienti s dobře a kontrolovaně provedeným výkonem mohou z metody profitovat. Správné provedení výkonu je otázkou zkušeností centra a použité me-

tody denervace (multielektrodové katétry, UZ katétry). Otevřenou otázkou zůstává rutinní klinické měření efektu denervace, tedy určité schopnosti docílit reproducibility či standardizace výkonu napříč pracovišti, která RDN provádějí.

Dostupná data z éry před publikací studie SYMPPLICITY HTN-3 naznačují, že efekt RDN lze očekávat i u řady dalších onemocnění. U FS je silná evidence z experimentálních animálních dat a v budoucnu by se studie měly zaměřit především na pacienty s adrenergním typem této arytmie. U komorových arytmií může být RDN aditivní léčbou u maligních

na ablaci a antiarytmika refrakterních arytmií. Tedy zejm. u pacientů, kde je nutné akutně překonat období arytmogenních bouří. Jako metoda první volby se však u těchto pacientů jeví farmakologická blokáda ganglion stellatum. U srdečního selhání je dostupných dat málo, ale léčba RDN by zde měla patofyziologicky logické opodstatnění, a bude tak žádoucí v budoucnu provést kontrolované randomizované studie, které by pozici RDN upřesnily. V léčbě OSA a dalších onemocnění, kde patofyziologický řetězec není tak zjevný, nebude patrně tato léčba v budoucnu uplatňována vůbec.

LITERATURA

- Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*. 2014;383:622-629.
- 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.
- Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, et al. First Report of the Global SYMPPLICITY Registry on the Effect of Renal Artery Denervation in Patients With Uncontrolled Hypertension. *Hypertension*. 2015;65:766-774.
- Morrissey DM, Brookes V, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension: review of 122 cases. *Lancet*. 1953;261:403-408.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *New Engl J Medicine*. 2014;370:1393-1401.
- Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390:2160-2170.
- Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391:2346-2355.
- Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:2335-2345.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-3104.
- Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. *J Hypertens*. 2021;39:1733-1741.
- Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal Sympathetic-Nerve Ablation for Uncontrolled Hypertension. *New Engl J Medicine*. 2009;361:932-934.
- Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic Assessment of Sympathetic Peri-Arterial Renal Nerves in Man. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:635-643.
- Mompeo B, Marañillo E, García-Touchard A, et al. The gross anatomy of the renal sympathetic nerves revisited. *Clin Anat*. 2016;29:660-664.
- Henegar JR, Zhang Y, Hata C, et al. Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation: Location Effects on Renal Norepinephrine. *Am J Hypertens*. 2015;28:909-914.
- Fengler K, Rommel K-P, Blazek S, et al. A Three-Arm Randomized Trial of Different Renal Denervation Devices and Techniques in Patients With Resistant Hypertension (RADIO SOUND-HTN). *Circulation*. 2019;139:590-600.
- Kario K, Yokoi Y, Okamura K, et al. Catheter-based ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension: the randomized, controlled REQUIRE trial. *Hypertens Res*. 2022;45:221-231.
- Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet*. 2021;397:2476-2486.
- Neuzil P, Ormiston J, Brinton TJ, et al. Externally Delivered Focused Ultrasound for Renal Denervation. *Jacc Cardiovasc Interventions*. 2016;9:1292-1299.
- Chinushi M, Izumi D, Iijima K, et al. Blood Pressure and Autonomic Responses to Electrical Stimulation of the Renal Arterial Nerves Before and After Ablation of the Renal Artery. *Hypertension*. 2018;61:450-456.
- Gal P, Jong MRD, Smit JJJ, et al. Blood pressure response to renal nerve stimulation in patients undergoing renal denervation: a feasibility study. *J Hum Hypertens*. 2015;29:292-295.
- Jong MRD, Adiyaman A, Gal P, et al. Renal Nerve Stimulation-Induced Blood Pressure Changes Predict Ambulatory Blood Pressure Response After Renal Denervation. *Hypertension*. 2016;68:707-714.
- Kaye DM, Lambert GW, Lefkowitz J, et al. Neurochemical evidence of cardiac sympathetic activation and increased central nervous system norepinephrine turnover in severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:570-578.
- Petersson M, Friberg P, Eisenhofer G, et al. Long-term outcome in relation to renal sympathetic activity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26:906-913.
- Nammas W, Koistinen J, Paana T, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of patients with heart failure: summary of the available evidence. *Ann Med*. 2017;49:1-28.
- Davies JE, Manisty CH, Petraco R, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: Primary outcome from REACH-Pilot study. *Int J Cardiol*. 2013;162:189-192.
- Chen W, Ling Z, Xu Y, et al. Preliminary effects of renal denervation with saline irrigated catheter on cardiac systolic function in patients with heart failure: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Catheter Cardio Int*. 2017;89:E153-E161.
- Coumel P, Attuel P, Lavallée J, et al. [The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1978;71:645-656.
- Nammas W, Airaksinen JKE, Paana T, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of patients with atrial fibrillation: Reappraisal of the available evidence. *Heart Rhythm*. 2016;13:2388-2394.
- Tsai W-C, Chan Y-H, Chinda K, et al. Effects of renal sympathetic denervation on the stellate ganglion and brain stem in dogs. *Heart Rhythm*. 2017;14:255-262.
- Vollmann D, Sossalla S, Schroeter MR, et al. Renal artery ablation instead of pulmonary vein ablation in a hypertensive patient with symptomatic, drug-resistant, persistent atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:315-318.
- Zhao Q, Yu SB, Xiao JP, et al. Effects of renal sympathetic denervation on the development of atrial fibrillation substrates in dogs with pacing-induced heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34:3709-3709.
- Wang X, Zhao Q, Deng H, et al. Effects of Renal Sympathetic Denervation on the Atrial Electrophysiology in Dogs with Pacing-Induced Heart Failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37:1357-1366.
- Wang X, Huang C, Zhao Q, et al. Effect of renal sympathetic denervation on the progression of paroxysmal atrial fibrillation in canines with long-term intermittent atrial pacing. *Ep Europace*. 2015;17:647-654.
- Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. A Randomized Comparison of Pulmonary Vein Isolation With Versus Without Concomitant Renal Artery Denervation in Patients With Refractory Symptomatic Atrial Fibrillation and Resistant Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1163-1170.
- Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, et al. Effect of Renal Denervation and Catheter Ablation vs Catheter Ablation Alone on Atrial Fibrillation Recurrence Among Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation and Hypertension. *Jama*. 2020;323:248-255.
- Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, et al. Irrigated Radiofrequency Catheter Ablation Guided by Electroanatomic Mapping for Recurrent Ventricular Tachycardia After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2008;118:2773-2782.
- MacIntyre CJ, Sapp JL, Abdelwahab A, et al. The Effect of Shock Burden on Heart Failure and Mortality. *Circ Open*. 2019;1:161-167.
- Kamphuis HCM, Leeuw JRJd, Derksen R, et al. Implantable cardioverter defibrillator recipients: quality of life in recipients with and without ICD shock delivery A prospective study. *Ep Europace*. 2003;5:381-389.
- Sahoo RK, Kar R, Dev I, et al. Stellate ganglion block as rescue therapy in drug-resistant electrical storm. *Ann Cardiac Anaesth*. 2021;24:415-418.
- Ukena C, Bauer A, Mahfoud F, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of electrical storm: first-in-man experience. *Clin Res Cardiol*. 2012;101:63-67.
- Hoffmann BA, Steven D, Willems S, et al. Renal Sympathetic Denervation as an Adjunct to Catheter Ablation for the Treatment of Ventricular Electrical Storm in the Setting of Acu-

te Myocardial Infarction. J Cardiovasc Electr. 2013;24:E21-E21.

42. Hawson J, Harmer JA, Cowan M, et al. Renal Denervation for the Management of Refractory Ventricular Arrhythmias A Systematic Review. Jacc Clin Electrophysiol. 2021;7:100-108.

43. Shantha GPS, Pancholy SB. Effect of renal sympathetic denervation on apnea-hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. Sleep Breath. 2015;19:29-34.

44. Warchol-Celinska E, Prejbisz A, Kadziela J, et al. Renal Denervation in Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea. Hypertension. 2018;72:381-390.

45. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, et al. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. Jama. 2017;317:415-433.

46. Bos DdSG, Happé C, Schaliij I, et al. Renal Denervation Reduces Pulmonary Vascular Remodeling and Right Ventricular Diastolic Stiffness in Experimental Pulmonary Hypertension. Jacc Basic Transl Sci. 2017;2:22-35.

47. Xue B, Yin H, Guo F, et al. Maternal Gestational Hypertension-Induced Sensitization of Angiotensin II Hypertension Is Reversed by Renal Denervation or Angiotensin-Converting Enzy-

me Inhibition in Rat Offspring. Hypertension. 2017;69:669-677.

48. Lenski D, Kindermann I, Lenski M, et al. Anxiety, depression, quality of life and stress in patients with resistant hypertension before and after catheter-based renal sympathetic denervation. Eurointervention. 2013;9:700-708.

49. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of Renal Sympathetic Denervation on Glucose Metabolism in Patients With Resistant Hypertension. Circulation. 2011;123:1940-1946.

50. Verloop WL, Spiering W, Vink EE, et al. Denervation of the Renal Arteries in Metabolic Syndrome. Hypertension. 2018;65:751-757.