

頑固性高血壓之腎動脈交感神經阻斷術：回顧與新知

賴奇正¹ 黃鴻儒¹ 馬光遠¹ 邱春旺¹ 劉俊鵬^{1,2}

高雄榮民總醫院 ¹心臟血管醫學中心 ²院本部

摘要

有效的高血壓治療可降低心臟血管及腎臟不良事件的風險，但部份病人雖然使用包括利尿劑在內的三種以上高血壓藥物治療且達最大可忍受劑量，仍未能達到血壓治療標的，即所謂頑固性高血壓(Resistant hypertension)患者。針對這類病人，目前標準治療方式包括重新臨床評估、積極改善生活習慣及藥物調整。腎動脈交感神經阻斷術(Renal artery sympathetic nerve denervation, RDN)，初步證實能安全有效地控制血壓，國內衛生福利部於去年(2013年)初也已核准施行，今年三月底Bhatt DL, et al.於新英格蘭醫學雜誌期刊(The New England Journal of Medicine)刊載指標性隨機單盲對照研究SYMPPLICITY HTN-3，顯示阻斷術組比對照組在六個月時收縮壓並未如預期地大幅下降，此研究結果使我們更須謹慎檢視與深思RDN的臨床應用。隨著更多相關臨床經驗及研究文獻的發表，本組認為醫師對此項高血壓治療方法應有基本認識與重新檢視，於是本組回顧檢視相關文獻資料，系統性整理本文以供參考。期望更多醫師同好透過本文了解這項技術與相關研究。

關鍵詞：高血壓治療(Hypertension treatment)
頑固性高血壓(Resistant hypertension)
腎動脈交感神經阻斷術(Renal artery sympathetic nerve denervation)

前言

國內約有四分之三的高血壓的患者，單靠傳統改善生活習慣及降血壓用藥的治療方法，仍未能有效控制血壓¹。當中患者雖已接受包括利尿劑在內的三種以上降血壓藥物治療且達最大可忍受劑量，仍然無法達到血壓治療標的，稱此類患者為頑固性高血壓(Resistant hypertension)患者。國外研究估計這類患者約佔有所有高血壓患者的5-30 %²⁻⁵，通常此類患者須接受進一步的臨床評估、積極改善生活習

慣及向上調整降血壓藥物。高血壓患者普遍有腎臟交感神經過度活化問題⁶，腎動脈交感神經燒灼阻斷術(Renal artery sympathetic nerve denervation, RDN)⁷⁻²⁸ (以下簡稱阻斷術)的治療，可減低腎臟交感神經活性及腎臟分泌荷爾蒙，進而使血壓下降，或可保護心臟血管及腎臟等組織器官，免於受高血壓的進一步傷害。全球已有超過6000人接受阻斷術治療，國內2013年初也已核准施行此項技術，目前台灣也有超過50位患者接受阻斷術治療，但針對此項新的降血壓治療法，目前國內外許多研究仍在

進行，加上今年(2014年)三月底Bhatt DL, et al. 於新英格蘭醫學雜誌期刊(The New England Journal of Medicine) 刊載指標性隨機單盲對照研究SYMPPLICITY HTN-3，顯示阻斷術組比對照組在六個月時收縮壓並未如預期大幅下降，此研究結果使我們必須更謹慎檢視與深思RDN的臨床應用。本組因此回顧一些相關研究及一些實際的技術問題，歸納整理此文以提供參考，也期望國內外能有更多研究和經驗，或許可嘉惠部分頑固性高血壓患者。

頑固性高血壓的基本認識

在認識阻斷術治療之前，必須對其適應症有所了解，阻斷術主要是針對頑固性高血壓患者。此類患者是指已經生活習慣改善，並使用包含利尿劑等三種以上不同類型的降血壓藥物治療且達最大可忍受劑量，血壓仍未能達到治療目標，即收縮壓仍高於140 毫米汞柱或舒張壓高於90 毫米汞柱²⁹。此類患者有較高的風險會產生心腦血管及腎臟不良事件⁴⁻⁵。針對頑固性高血壓簡介如下：

一、頑固性高血壓患者的盛行率

頑固性高血壓患者的盛行率隨著研究族群不同而有差異，估計約佔高血壓族群的5-30%²⁻⁵，粗估平均約為10%。頑固性高血壓須與其他臨床狀況做鑑別診斷，包括許多造成藥物控制不良的原因，例如病患生活習慣未改善、藥物遵從性不良、服用會引起血壓高的藥物、睡眠呼吸終止症候群、或有其他的共病存在、嚴重器官傷害影響、懼怕血壓量測的心理狀態、量測方法不當，有次發性高血壓病因等等^{7,8}。

二、臺灣本土對頑固性高血壓的研究

相較於國外研究，搜尋結果並無國內頑固性高血壓的大型流行病學研究，也沒有針對此病患族群治療所做進一步的大型研究，阻斷術治療的較大型研究更是缺如，目前也僅能引用國外研究資料作為參考。

腎動脈交感神經燒灼阻斷術及其治療機轉及適應症

針對特定頑固性高血壓患者，使用腎動脈交感神經燒灼阻斷術治療已有數年之久，歐盟 CE-Mark 最早在 2008 年通過 Medtronic 廠家的燒灼術專用導管系統 (radiofrequency ablation catheter, Symplicity, Medtronic, Minneapolis, USA)，陸續也核准數家燒灼器材 (如 St. Jude、Boston、Terumo 等)，相關重要研究包括 St. Jude Medical's EnligHTN (EnligHTN-1 研究)，Boston Scientific's Vessix V2 (REDUCE-HTN 研究)，Covidien's OneShot (RHAS 研究)，及 ReCor's Medical Paradise (REALISE 研究)。但美國食品衛生管理局 (FDA) 至今仍未核可任何燒灼系統。國內部份，衛生福利部於去年 (2013 年) 4 月核准了腎交感神經燒灼術專用的導管及射頻產生器，目前有 Medtronic 廠家提供阻斷術專用的導管系統，但目前病患仍須自費，目前國內已有超過 50 位以上的患者接受阻斷術治療。

(一) 治療機轉

已知交感神經系統在血壓調控上扮演重要角色⁶，但腎動脈交感神經燒灼阻斷術的治療機轉並未完全清楚，此阻斷術治療與以往手術治療高血壓使用的非選擇性交感神經切除術 (nonselective surgical sympathectomy) 部份原理相近，都是以阻斷過度活躍的腎臟交感神經，透過可能的治療機轉包括交感神經去活化，鈉離子及水份調控，增加腎臟血流和腎素系統抑制等^{7,8}，來達到降低血壓和控制血壓的目的。但過去非選擇性交感神經切除術，雖可降低血壓，但此手術的併發症、副作用及創傷性都較明顯，已被淘汰。相較之下，阻斷術治療不但能有效降低血壓，安全性也更高、手術併發症和創傷性更小，更符合臨床上的需求，可提供給部份頑固性高血壓患者更為有效安全的治療新選擇。

(二) 適應症

截至2014年4月中為止，現有的重要文獻整理如表一所示，研究依據的血壓有的使用診間血壓，有的使用可攜式活動血壓監測

(ambulatory blood pressure monitoring)；部份研究收入頑固性高血壓的病患族群以診間收縮壓160毫米汞柱以上的患者為主¹⁰⁻¹⁵，部份研究針對頑固性高血壓併有輕度血壓高患者(治療

後收縮壓介於140-160或舒張壓90-100毫米汞柱)^{16,17}，另一些研究收錄收縮壓140毫米汞柱以上的患者^{18,22,23,25,28}；其中大部份受試者的估計腎絲球過濾率(estimated glomerular filtration rate,

表一：腎動脈交感神經燒灼術重要研究整理比較

作者/文獻/年份 (參考文獻)	研究設計、收納病患種類及人數	追蹤時間	結果/結論
Bhatt DL, et al. NEJM 2014 (15)	SYMPPLICITY HTN-3 隨機單盲對照研究；收535例收縮壓 ≥ 160 ；eGFR ≥ 45 。	6個月	RDN相較於對照組收縮壓並無顯著下降。安全性兩組也相當。
Davis MI, et al. JACC 2013 (9)	綜合分析收錄12個研究，包括2個隨機對照研究及10個觀察性研究。	分析 6個月	6個月時RDN比對照組降診間血壓28.9/11.0；無對照組研究RDN降25.0/10.0。共有1例腎動脈剝離，4例股動脈偽動脈瘤。
Stephan H. et al. JACC 2013 (25)	66例收縮壓 ≥ 140 ；eGFR ≥ 45 。依血壓或心率降幅分成三組。	6個月	RDN改善超音波評估的左心室肥厚及舒張功能，但此變化無關於收縮壓及心率改變。
Ott C, et al. JACC 2013 (16)	54例診間血壓介於140-160/90-100。	6個月	RDN下降診間血壓13/7及可攜式血壓14/7。
Dani Id, et al. JACC 2013 (28)	組1有54例兩側單一腎動脈；組2有20例有副腎動脈。收縮壓 ≥ 140 。	6個月	RDN下降組1診間血壓16.6/6.7，組2僅降6.2/0.2；組2較組1血壓下降不明顯。
Kaltenbach B, et al. CCI 2013 (17)	20例收縮壓介於140-160。5.4種藥。	6個月	RDN下降診間血壓13.1/5.0。
Fadl Elmula FE, et al. Hypertens 2013 (22)	18例收縮壓 >140 並以目視服藥及可攜式收縮壓 >135 確認後，6例接受RDN。	6個月	6位RDN平均診間及可攜式血壓無改變。
Worthley SG, et al. Eur Heart J 2013 (21)	46例收縮壓 ≥ 160 或糖尿病患 ≥ 150 ；eGFR ≥ 45 。	6個月	RDN下降診間血壓26/10；eGFR平均從87 \pm 19變為82 \pm 20。
Krum H, et al. Lancet 2013 (12)	SYMPPLICITY HTN-1研究有88例收縮壓 ≥ 160 和eGFR ≥ 45 並完成3年追蹤。	3年	RDN下降診間血壓32.0/14.4(3年)；有1新例腎動脈狹窄。
Mahfoud F, et al. Circulation 2013 (20)	346例(使用可攜式血壓監測篩出303例真性頑固型高血壓，43例假性)。	1年	RDN下降診間血壓27.3/11.7及可攜式血壓11.7/7.4；在假性頑固型高血壓族群，RDN並未下降可攜式血壓。
Kiuchi MG, et al. Eur Heart J 2013 (19)	24例收縮壓 ≥ 160 或糖尿病患 ≥ 150 併有慢性腎病2-4期。	6個月	RDN下降診間血壓51/20及可攜式血壓19/7；尿白蛋白肌酸苷比下降；無併發症。
Ahmed H, et al. JACC 2012 (23)	10例收縮壓 ≥ 140 ；eGFR ≥ 45 。	6個月	RDN下降可攜式血壓21/11。
Hering D, et al. JASN 2012 (18)	15例收縮壓 ≥ 140 併慢性腎病3-4期。	1年	RDN下降診間血壓33/19。
Esler MD, et al. Circulation 2012 (14)	SYMPPLICITY HTN-2研究；47例，原對照組可轉RDN治療。	1年	RDN下降診間收縮壓28.1(1年)；轉RDN組降23.7。有1腎動脈剝離置放血管支架。
SYMPPLICITY HTN-1 investigators Hypertens 2011 (11)	SYMPPLICITY HTN-1研究；153例收縮壓 ≥ 160 ，eGFR ≥ 45 ，平均5種降壓藥。	2年	RDN下降診間血壓32/14(2年)；併發3例股動脈瘤，1例腎動脈剝離。
SYMPPLICITY HTN-2 investigators Lancet 2010 (13)	SYMPPLICITY HTN-2研究；106例(52 RDN與54對照)；收縮壓 ≥ 160 或糖尿病患 ≥ 150 。	6個月	RDN下降診間血壓32/12；1股動脈血管瘤；無額外併發症。
Krum H, et al. Lancet 2009 (10)	50例收縮壓 ≥ 160 (45例RDN與5例對照)；平均用降壓藥4.7種。	1年	RDN下降診間收縮壓27/17(1年)，未RDN組反上升26/17(9月)；1例腎動脈剝離。

所有血壓的單位均為毫米汞柱(mm Hg)；可攜式血壓(ambulatory blood pressure)；RDN, renal artery sympathetic nerve denervation；eGFR, estimated glomerular filtration rate；其單位為mL/min/1.73 m²。

eGFR)在45 mL/min/1.73 m²以上，但也有部份研究開始應用阻斷術於慢性腎臟病第3至4期患者的血壓治療^{18,19}；另一研究指出，轉診預做腎動脈交感神經燒灼術患者中，確認後仍有為數不少的患者屬於假性頑固性高血壓，研究發現，轉診預做燒灼術的181位頑固性高血壓患者，有121位被排除於阻斷術治療，探究原因並非因藥物治療無效，而主要是白袍高血壓效應，抑或是次發性高血壓等²⁹。根據歐洲心臟學會(European Society of Cardiology)專家建議應符合以下條件才可施行腎動脈交感神經燒灼阻斷術：(1)須有頑固性高血壓；(2)假性頑固性高血壓須排除；(3)次發性高血壓須排除；(4)腎功能尚可(eGFR ≥ 45 mL/min/1.73 m²)；(5)腎動脈結構適合(沒有多條腎動脈、腎動脈狹窄、腎動脈直徑小於4釐米或長度短於2公分、或做過腎動脈導管)⁷。另外，腎動脈過於彎曲或是已經裝過支架的病患，也不適合阻斷術。國內衛生福利部核准阻斷術適應症為年滿十八歲、門診量測收縮壓三次都超過160毫米汞柱、且使用三種以上降壓藥物二週都無效，以及腎功能良好者。不過在此仍須強調：少數病例的前瞻性研究並不足以支持阻斷術在臨床上的全面使用，仍須更大型且具說服力的研究來支持才可行。

腎動脈交感神經燒灼術的設備、器械及流程

阻斷術一般類似心導管術的過程，在心導管室內進行，並由心臟內科介入性醫師從股動脈、橈動脈或肱動脈施做，療程並不涉及開刀式手術；全程通常約需40至60分鐘；過程中，醫師會在鼠蹊、手腕或手肘位置處，進行消毒並局部麻醉，在動脈血管處置入管鞘後進行阻斷術，專家建議細節分述如下^{7,8}：

一、確認病患符合適應症：

分析病史、檢查結果及病徵後，確認患者為真的頑固性高血壓患者，且血壓符合預設值，再決定是否符合阻斷術治療的適應症。如前所提及的一項研究指出，181位頑固性高血壓患者有121位被排除於燒灼術治療，並非是真

性頑固性高血壓，而是有其他原因導致，屬於假性頑固性高血壓³⁰。另外一個研究顯示18位診斷頑固性高血壓患者，使用可攜式血壓監測方式，用藥物治療後，實際只有6位是真的頑固性高血壓患者，再用阻斷術有效降壓的只有2位患者，由此可見謹慎選擇病患的重要性²²。

二、心電圖、血壓及呼吸狀況監測：

將患者適當就位後，如同一般導管室常規備妥心電圖、血管壓力、呼吸狀況等監測儀器，作為阻斷術中監測病患狀況之用。

三、管鞘置入：

在動脈進入處消毒和局部麻醉後置入適當大小管鞘(6-9-Fr.)，病人僅需局部麻醉不需全身麻醉。此管鞘做為阻斷術治療系統相關器材等進出患者動脈系統的管道，由此位置可導入至兩側腎動脈開口。

四、先前藥物的準備

(一)抗血小板藥物：雖沒有臨床證據，但預防急性血管血栓形成，阻斷術中建議使用200-300毫克阿斯匹靈(aspirin)，並於術後服用4週以上。

(二)抗凝血藥物：術中給予heparin，使維持activated clotting time在200到250秒左右。

(三)抗血管反射用藥：有時血管反射會引發心搏過緩，須使用atropine。

(四)抗血管痙攣劑：如導管常用的nitroglycerin，以減緩阻斷術中腎動脈痙攣。

(五)麻醉與止痛：阻斷術在燒灼時，腹部會有疼痛不適感，可從靜脈給予止痛、抗焦慮或鎮靜等藥物，減少病患術中的焦慮和疼痛。

五、腎動脈血管攝影及定位

一般須先做主動脈攝影，以確認有無多條腎動脈情況，如有副腎動脈(accessory renal artery)患者須排除，因阻斷術對此類患者效果不佳²⁸。接著使用導引導線將導引導管送達腎動脈位置(多位在第1-2腰椎)，再以導引導管勾到左或右腎動脈開口，醫師會經導管注射稀釋顯

影劑入腎動脈，用連續X光攝影確認正確位置後，經由導管送入燒灼管到腎動脈遠端第一分支前，並確認與管壁穩定接觸後，準備施行燒灼阻斷術。

六、腎動脈交感神經燒灼阻斷術施行

阻斷術治療系統由兩組儀器組成，分別是一套小型導管及一部全自動的射頻產生器。導引導管勾到一側腎動脈開口後，經由送入專用燒灼導管至遠端第一分支前並與血管壁穩定接觸，從遠端到近端拉回燒灼管，選定約4到6個適合的治療位置，同時使用約8瓦特的高頻率電波通過腎動脈壁上，避開有動脈斑塊的位置，每個位置燒灼約需時2分鐘，同時病人可能會感到短暫時間下腹輕微不適，需要時可使用止痛藥。當一側腎動脈成功接受療程後，另一側腎動脈也會重覆以上的步驟施行燒灼阻斷術。整個手術完成後，施作者會從病患體內撤出所有治療導管器械。總之，腎臟交感神經阻斷術雖然仍有許多限制，但此治療術有許多優點：臨床證實能有效安全地降低頑抗性高血壓患者的血壓，整個療程安全、傷口微小、併發症少、時間短、且不需要全身麻醉，恢復時間短。

腎動脈交感神經燒灼術的療效

阻斷術後並無有效的指標評估成功與否，阻斷術也無法立即下降血壓，可能須要數個月才會達到血壓降低的目標。理論上，血壓未能有效降低，其原因包括(1)阻斷術本身失敗；(2)阻斷術雖然成功，但並非是腎交感神經過度活化因素導致血壓控制不良；(3)血管過度硬化對腎交感神經去活化沒有反應。截至2014年4月為止，將刊載的重要相關文獻整理如表一，提供作參考，多數的研究已證實腎動脈交感神經燒灼阻斷術能安全且有效降低血壓，最長追蹤達3年之久，發現降壓效果仍然顯著。就其療效分述如下：

一、在降血壓方面療效

在SYMPPLICITY HTN-1-3系列的指標性研

究中¹¹⁻¹⁵，收入頑抗性高血壓患者，其收縮壓 ≥ 160 毫米汞柱且 $eGFR \geq 45$ mL/min/1.73m²，其中SYMPPLICITY HTN-1研究已追蹤長達3年，收錄了153例患者，結果顯示不論半年、一年、兩年和三年，阻斷術降血壓效果均非常顯著^{11,12}。其中一篇刊載在2011年高血壓雜誌的研究顯示：接受阻斷術的153位頑抗性高血壓患者中，64位追蹤一年，18位追蹤兩年，發現血壓分別下降23/11及32/14毫米汞柱，有一位腎動脈剝離使用動脈支架治療¹¹。而另一篇Krum H, et al.於2013年發表，該研究延續至第3年追蹤仍顯示有良好的血壓控制效果，但有一例新生的腎動脈狹窄並使用動脈支架治療¹²。另外在SYMPPLICITY HTN-2的研究也顯示，收入的106位頑固性高血壓患者，平均已使用包含利尿劑的五種抗高血壓藥物，收縮壓仍高於160毫米汞柱，將其分成兩組治療，一組接受腎動脈交感神經燒灼阻斷術，一組接受傳統藥物治療，結果六個月後發現，接受燒灼術組明顯降低門診血壓從178/97到143/85毫米汞柱，收縮壓低於140毫米汞柱佔患者39%，但傳統藥物治療組卻沒有明顯再下降血壓，收縮壓低於140毫米汞柱也僅佔患者6%；而且兩組腎功能並無差異^{13,14}。這些結果或許須考慮接受阻斷術組有較好的藥物遵從率。至於SYMPPLICITY HTN-3的研究仍延續此系列研究收錄病患的條件，分別在六個月及延續到三年，追蹤心血管和腎臟事件，初步六月追蹤結果，Bhatt DL, et al.已在近期刊載於新英格蘭醫學(The New England of Medicine)期刊，顯示阻斷術組(364位)相較於對照組(171位有進行手術步驟但未施行阻斷術)，並未如預期明顯地下降收縮壓¹⁵。此隨機單盲對照試驗納入535患者，顯示兩組診間收縮壓差2.39毫米汞柱(兩組依序降14.13與11.74毫米汞柱；差距的95%信賴區間下限為5毫米汞柱；-6.89 to 2.12; P = 0.26)，另外利用24小時移動式血壓監控(ambulatory blood pressure monitoring)，收縮壓差則為1.96毫米汞柱(兩組依序降6.75與4.79毫米汞柱；差距的95%信賴區間下限為2毫米汞柱；-4.97 to 1.06; P = 0.98)。兩組在臨床安全上並無差異。其他在收錄病患併有

腎臟疾病部份，有一小型研究收錄15位平均61歲患者(6位女性及11位糖尿病患者)，併有腎功能異常病患，(平均eGFR為31 mL/min per 1.73 m²)，平均使用5.6種降壓藥，此研究顯示：在6個月時血壓從174/91降至145/77毫米汞柱，但24小時可攜式動態血壓監測、腎絲球功能及蛋白尿等並無差異¹⁸。另一研究收錄24位輕度腎病變患者，血壓有明顯下降，eGFR上升，蛋白尿下降¹⁹，似乎有腎臟保護效果。

二、在器官保護方面

阻斷術除了可改善腎功能及蛋白尿¹⁹。阻斷術也顯示在心臟結構及功能上的療效，Stephan H, et al. 於2013年發表在Journal of American College and Cardiology (JACC)文獻中證實：在66位受試者中，阻斷術不但有效下降血壓及心跳，更改善六個月時左心室肥大及心臟舒張功能²⁵。至於其他器官保護效果仍須更多研究證實。

三、在心、腦血管及腎臟事件預後方面

傳統的降血壓藥物治療已證實降壓效果會反應在心、腦血管及腎臟事件的下降，但目前腎臟交感神經阻斷術對於心、腦血管及腎臟事件等預後的影響，相關的大型研究仍缺如。

腎動脈交感神經燒灼術併發症

腎臟交感神經燒灼阻斷術屬於侵入性治療，因此如同其他以導管介入手術的治療方式一樣有潛在風險及併發症。阻斷術治療為新的技術，目前報導的併發症非常少⁹，常見併發症整理分述如下：

一、腎動脈狹窄或剝離

目前研究顯示有極少的腎動脈併發症，文獻僅見術後新生腎動脈狹窄及術中腎動脈剝離各有零星案例^{11,12}，皆可以血管支架處理。一般發生於開口處近端，腎動脈狹窄可能伴有血壓再次變高。嚴重併發症須緊急外科手術介入治療，仍未有報導。

二、導管鞘置入處出血及血腫

不論是手術的過程或是後續止血壓迫不當，都有可能形成股動脈處的血腫或動脈瘤，就如同一般心導管併發症一樣，目前文獻上報導數例股動脈瘤的併發症^{9,10,11,31,32}。

三、急性腎衰竭

雖然大部份選擇腎功能相對較好的受試者，也有針對慢性腎病第3至4期患者^{18,19}，目前資料顯示阻斷術組並未有顯著腎功能惡化現象^{18,19,26}，但慢性腎病患者過程中使用顯影劑，仍須留意顯影劑對腎臟的影響。

討 論

綜合上述，有以下幾個重要的臨床問題須釐清：(1)如何篩選出頑固性高血壓病患，接受阻斷術可有效降壓？(2)阻斷術降血壓的效果可維持多久時間？(3)除了血壓的下降之外，阻斷術能否保護標地器官，以及降低心腦血管與腎臟等事件？(4)阻斷術更長遠的安全性如何？例如阻斷術後失去此種生理代償的長期效應及晚發性腎動脈狹窄等；(5)阻斷術是否符合國內外成本效益³³。

首先，根據2013年歐洲高血壓治療指引對頑固性高血壓的建議，除一般血壓治療原則外，有專題討論頑固性高血壓。簡言之，先考量血壓量測的準確性與可靠性，再鑑別診斷有無引起次發性高血壓等共病或因素，並改善生活型態及藥物治療部份。改善生活型態方面，包括避免過度增重和肥胖、甚至須減重、避免過度飲酒、及高鹽飲食等。在藥物治療方面，最重要先確定病患服藥狀況、順從性與遵囑性，再考量藥物調整。藥物調整則可考慮使用更多的降血壓用藥及更大的可容忍劑量，包括再加入甲型接受器阻斷劑，其他利尿劑(loop diuretics)或Mineralocorticoid receptor antagonists等藥物²⁹。一些文獻也報導此類病患，縱使按時服藥，對藥物反應通常也並不理想^{13,14}，另外根據專家共識意見，建議針對適當的此類患者，可考慮腎動脈交感神經燒灼阻斷術治療^{6,7,29}。

另外針對阻斷術研究部分，近期SYMPPLICITY HTN-3隨機單盲對照組的研究結果顯示不像 SYMPPLICITY HTN-1 與 HTN-2 結果降壓效果顯著¹¹⁻¹⁵。過去 SYMPPLICITY HTN-1 與 HTN-2 的研究，並無以類似手術步驟做為對照組的研究設計，且降壓效果是阻斷術前基礎血壓做比較，雖然研究結果顯示大幅的血壓下降，但有可能因施行阻斷術後追蹤，改善了病患控制血壓的態度，生活型態與服藥的順從性，進而顯著改善血壓，而非完全是阻斷術的效果。SYMPPLICITY HTN-3 研究的對照組(有進行手術步驟但未施行阻斷術)，與術前收縮壓相比，也有顯著地下降。如上述所言，病患單盲以為已接受阻斷術(事實上沒有)，或許改善了病患控制血壓的態度和動機，生活型態與服藥的順從性也改善，也產生了類似安慰劑效果(placebo effect)。只可惜 SYMPPLICITY HTN-3 研究中缺乏服藥狀況與生活型態變化的評估資料。另一方面，SYMPPLICITY HTN-3 以診間收縮壓 ≥ 160 毫米汞柱標準篩出頑固性高血壓，再以太式血壓監測確認收縮壓 ≥ 135 毫米汞柱就收錄。一開始有 1441 適合患者，但最後僅收錄 535 位，僅約 37% 被收錄，明顯較低，是否仍有不恰當患者收錄其中不得而知。頑固性高血壓中僅有部分是真性頑固性高血壓，其他可能混有如次發性高血壓等病因引起的假性頑固性高血壓。就算是真性頑固性高血壓，也只有部分病患是腎交感神經過度活化的因素導致血壓控制不良。因此目前想要在術前準確篩選出反應或不反應族群(responders or nonresponders)仍有困難。再則，目前也沒有任何檢測，可以直接證實腎動脈交感神經阻斷的程度，病人端與阻斷術等眾多影響因素，使成效評估更顯困難。另外，有如降壓藥物對不同人種會有不同降壓效果，是否阻斷術對不同人種也有類似狀況？那台灣本土的資料又是如何？也如同降壓藥物治療，減少器官傷害與臨床不良事件發生才是治療的最終目標，若只是降血壓卻沒有改善臨床預後，改善血壓的數據就變得不重要了。阻斷術能否既能降壓也能改善預後，仍需以後更多研究結果來回答。當然，

SYMPPLICITY HTN-3 僅是初步的半年結果，也只是一種阻斷系統的資料，未來陸續會有更多結果呈現來回答本組提出的這一些臨床問題。

結 論

針對頑固性高血壓患者，多數研究顯示腎動脈交感神經燒灼阻斷術是一種初步安全及有效的治療方式，血壓下降的效應持續達 3 年之久，但最近較好的隨機對照組試驗初步資料顯示降壓效果並未如預期，仍需要更多研究與文獻資料，當然也包括臺灣本土的資料，來回答許多未解的臨床問題，如阻斷術是否能對病患有長期的好處等。本組拋磚引玉提供拙見，希望各位醫學先進同好們不吝指正。

參考文獻

1. Su TC, Bai CH, Chang HY, et al. Evidence for improved control of hypertension in Taiwan: 1993–2002. *J Hypertens* 2008; 26: 600-6.
2. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* 2011; 57: 1076-80.
3. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57: 898-902.
4. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125: 1635-42.
5. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: incidence, prevalence, and prognosis. *Circulation* 2012; 125: 1594-6.
6. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33: 1058-66.
7. Mahfoud F, Lüscher TF, Andersson B, et al. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J* 2013; 34: 2149.
8. Schlaich MP, Schmieder RE, Bakris G, et al. International expert consensus statement: percutaneous transluminal renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 22: 2031-45.
9. Davis MI, Filion KB, Zhang D, et al. Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 231-41.
10. 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: 1275-81.

11. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57: 911-7.
12. Krum H, Schlaich MP, Bohm M, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet* 2014; 383: 626-9.
13. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:1903-9.
14. Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Bohm M, Sobotka PA. Renal sympathetic denervation for treatment of drug resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation* 2012; 126: 2976-82.
15. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393-401.
16. Ott C, Mahfoud F, Schmid A, et al. Renal denervation in moderate treatment resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1880-6.
17. Kaltenbach B, Franke J, Bertog SC, Steinberg DH, Hofmann I, Sievert H. Renal sympathetic denervation as second-line therapy in mild resistant hypertension: a pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 81: 335-9.
18. Hering D, Mahfoud F, Walton AS, et al. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:1250-7.
19. Kiuchi MG, Maia GL, de Queiroz Carreira MA, et al. Effects of renal denervation with a standard irrigated cardiac ablation catheter on blood pressure and renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2114-21.
20. Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, et al. Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Circulation* 2013; 128:132-40.
21. Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI, et al. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnlighTn I trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 2132-40.
22. Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Fossum E, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension after witnessed intake of medication before qualifying ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2013; 62: 526-32.
23. Ahmed H, Neuzil P, Skoda J, et al. Renal sympathetic denervation using an irrigated radiofrequency ablation catheter for the management of drug-resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol Interv* 2012; 5: 758-65.
24. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 901-9.
25. Schirmer SH, Sayed MM, Reil JC, et al. Improvements of left-ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation – Effects beyond blood pressure and heart rate reduction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1916-23.
26. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 419-24.
27. Brinkmann J, Heusser K, Schmidt BM, et al. Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult to- control hypertensive patients: prospective case series. *Hypertension* 2012; 60: 1485-90.
28. Id D, Kaltenbach B, Bertog SC, et al. Does the presence of accessory renal arteries affect the efficacy of renal denervation? *J Am Coll Cardiol Interv* 2013; 6: 10: 1085-91.
29. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 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). *Eur heart J* 2013; 34: 2159-219.
30. Verloop WL, Vink EE, Voskuil M, et al. Eligibility for percutaneous renal denervation: the importance of a systematic screening. *J Hypertens* 2013; 31:1662-8.
31. Kaltenbach B, Id D, Franke JC, et al. Renal artery stenosis after renal sympathetic denervation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2694-5.
32. Pucci G, Battista F, Lazzari L, Dominici M, Boschetti E, Schillaci G. Progression of renal artery stenosis after renal denervation: impact on 24-hour blood pressure. *Circ J* 2014; 78: 767-8.
33. Geisler BP, Egan BM, Cohen JT et al. Cost-Effectiveness and Clinical Effectiveness of Catheter-Based Renal Denervation for Resistant Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1271-7.

Renal Denervation in Resistant Hypertension

Chi-Cheng Lai¹, Hwong-Ru Hwang¹, Guang-Yuan Mar¹, Chuen-Wang Chiou¹,
and Chun-Peng Liu^{1,2}

*¹Cardiovascular Medical Center, ²Department of Administration,
Kaohsiung Veterans General Hospital*

Effective hypertension treatment decreases cardiovascular and renal events. However, a proportion of hypertensive patients who have been treated with three or more kinds of antihypertensive drugs containing diuretic regimen at maximally tolerated doses do not reach the goal of blood pressure control. They are so-called patients with resistant hypertension. For the patients, the standard management contains clinical reevaluation, aggressive lifestyle modification and adjustment of antihypertensive drugs. Renal artery sympathetic nerve denervation (RDN) considered as a new treatment strategy has been reported for safely and effectively controlling blood pressure. The technique was domestically permitted in early 2013. Bhatt DL, et al. reported the results of SYMPPLICITY HTN-3, a randomized single-blinded controlled trial in the New England Journal of Medicine this March. The results revealed unpredicted similarity in systolic blood pressure between the RDN group and sham-procedure control group. This brings us to cautiously think over critical issues regarding clinical application of RDN. As the experience and evidence are increasingly documented, physicians need to update the knowledge with respect to the new modality for treating patients with resistant hypertension. Therefore, our team integrates the data and presents the review article here to show the essential studies related to the procedure. The article is expected to be helpful for readers to understand RDN and the related studies. (J Intern Med Taiwan 2014; 25: 316-324)