

¹Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii w Warszawie

³Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Denerwacja tętnic nerkowych — nowa inwazyjna metoda leczenia nadciśnienia tętniczego opornego

Renal denervation — new invasive method of resistant hypertension treatment

Summary

Renal denervation (RDN), a new procedure that uses a catheter-based probe inserted into the renal artery to deactivate nerves near the kidneys with radiofrequency energy (5–8 W), may be effective for treating resistant hypertension. Renal denervation in resistant hypertension reduces office blood pressure and improves blood pressure control, improves insulin sensitivity measured by HOMA-IR, reduces fasting glucose, insulin, c-peptide, 2-h glucose and reduces the rate of progression to diabetes or glucose intolerance. Renal denervation may conceivably be a potentially useful treatment for patient with resistant hypertension and obstructive sleep apnea.

key words: renal denervation, resistant hypertension, Simplicity-HTN1 and HTN2 Trial

Arterial Hypertension 2012, vol. 16, no 1, pages 1–8.

z powodu nadciśnienia. Dane z prac dotyczących niewyselekcjonowanych populacji sugerują niską częstość tego zjawiska (3%), z kolei doniesienia oceniające częstość nadciśnienia tętniczego w grupach pacjentów trafiających do ośrodków referencyjnych wskazują na częstość 10-krotnie wyższą [1, 2]. Pacjent z nadciśnieniem opornym charakteryzuje się szybszym rozwojem powikłań narządowych w porównaniu z pacjentem z nadciśnieniem skutecznie leczonym hipotensyjnie, z dobrą kontrolą wartości ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*). W rezultacie ryzyko sercowo-naczyniowe u tych chorych jest bardzo wysokie.

Według wytycznych PTNT 2011 oporne nadciśnienie tętnicze definiuje się jako wartość BP \geq 140/90 mm Hg przy stosowaniu 3 leków (w tym diuretyku), właściwie skojarzonych w pełnych dawkach. Najczęściej obserwuje się pozorną oporność nadciśnienia tętniczego na leczenie wynikającą z następujących przyczyn: nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych, niewłaściwe leczenie (np. zbyt małe dawki leków, brak diuretyku w terapii skojarzonej), efekt białego fartucha, błędy w pomiarze BP, nadciśnienie rzekome.

Duży odsetek pacjentów z nadciśnieniem opornym to chorzy z nadciśnieniem wtórnym. Pod pojęciem nadciśnienia wtórnego rozumiemy podwyższone wartości BP z wyraźnie zdefiniowaną, konkretną, pojedynczą przyczyną, która na podstawie określonych schematów diagnostycznych daje się rozpoznać i często skorygować. Wtórne formy nadciśnienia tętniczego występują rzadko (5–10%), a niektóre jego postaci sporadycznie. Diagnostyka wtórnych postaci wymaga często drogich, skomplikowanych, kompleksowych i czasami inwazyjnych badań.

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze oporne jest częstym problemem klinicznym zarówno w praktyce lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, jak i specjalistów. Jego dokładna częstość nie jest znana. W Polsce liczbę pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym można oszacować na 12–13% populacji chorych leczonych

Adres do korespondencji: dr n. med. Katarzyna Kostka-Jeziorny
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
e-mail: katarzynakostka@o2.pl



Copyright © 2012 Via Medica, ISSN 1428–5851

Innymi przyczynami nadciśnienia opornego jest brak modyfikacji stylu życia (przyrost masy ciała, spożywanie znacznych ilości alkoholu), przyjmowanie leków i substancji powodujących wzrost BP (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, kokaina, lukrecja), przeciążenie objętościowe spowodowane niedostatecznym leczeniem diuretykami, postępującą niewydolnością nerek czy nadmiarem soli w diecie.

Częstość prawdziwego nadciśnienia opornego pozostającego po odrzuceniu tych często trudnych do wyeliminowania przyczyn, wynosi właśnie około 12–13%. U pacjentów z prawdziwym nadciśnieniem opornym wartości skurczowego BP są na ogół bardzo wysokie (często nadciśnienie III stopnia), stwierdza się u nich znaczny przerost lewej komory serca oraz upośledzoną funkcję nerek.

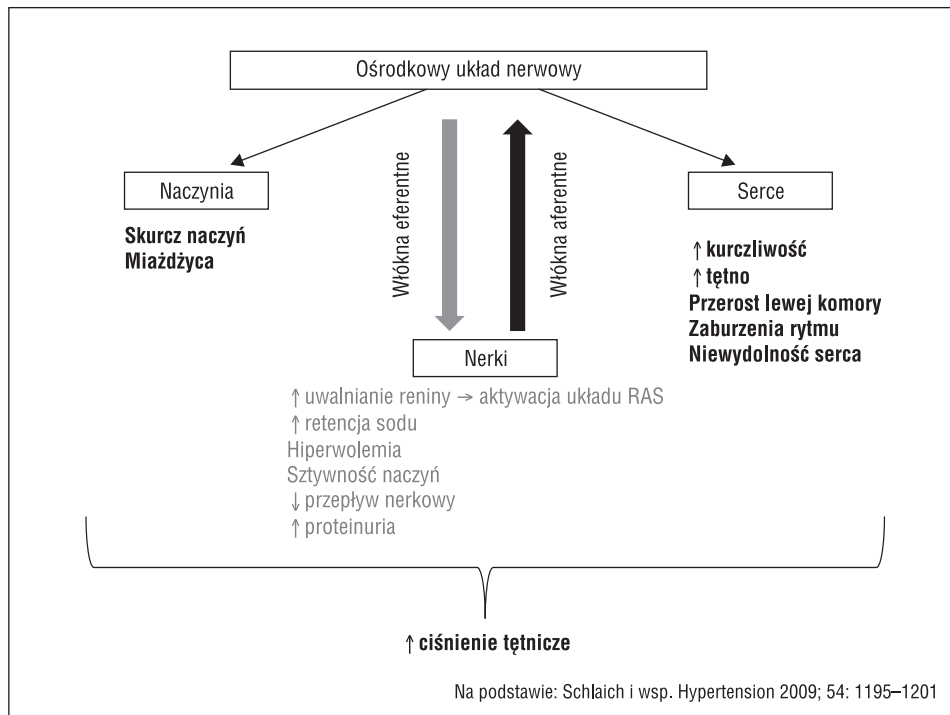
Według „Stanowiska grupy ekspertów w sprawie zabiegów przeszłokornej denerwacji nerek w leczeniu nadciśnienia tętniczego w Polsce” wstępnie można oszacować, że zabiegi przeszłokornej denerwacji nerek (RDN, *renal denervation*), po uwzględnieniu pacjentów z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętnicznym oraz wzięciu pod uwagę różnych aspektów i możliwości ich wykonania, znalazłyby zastosowanie u około 2000 chorych na nadciśnienie tętnicze w Polsce rocznie [3].

Rola układu współczulnego

Zwiększona aktywność układu współczulnego jest jedną z istotnych przyczyn wzrostu BP. Wiele badań wskazuje, że u pacjentów z nadciśnieniem tętnicznym aktywacja układu współczulnego jest nie tylko odpowiedzialna za rozwój nadciśnienia i zmian hemodynamicznych, ale też za zmiany metaboliczne.

Aferentne i eferentne włókna nerwowe zaopatrzone nerki pochodzą z odcinka Th10-L2 rdzenia kręgowego, skąd biegną wzdłuż tętnic nerkowych, stykając się bezpośrednio z ich przydanką. Wykazano, że aktywność nerkowych włókien aferentnych bezpośrednio wpływa na aktywność podwzgórza tylnego, a stymulacja włókien eferentnych skutkuje wazokonstrykcją naczyń nerkowych i w konsekwencji spadkiem przepływu nerkowego i przesączenia kłębuszkowego, zwiększoną reabsorpcją cewkową wody oraz jonów sodu, a także zwiększonym wydzielaniem nerkowym reniny oraz noradrenaliny (ryc. 1).

Wydaje się, że nerkowe włókna sympatyczne mają znaczący wpływ na udział nerek w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Pośrednim potwierdzeniem tej hipotezy jest wykrycie zwiększonego nerkowego wydzielania do krwiobiegu noradrenaliny, tzw. *spillover* [4] oraz zwiększona aktywność



Rycina 1. Aktywność nerkowego układu współczulnego
Figure 1. Renal sympathetic nerve activity

współczulnych mięśniowych włókien nerwowych, mierzona za pomocą mikroneurografii, u osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym [5].

Chirurgiczne metody modyfikacji układu współczulnego przeprowadzane już w latach 30. XX wieku (splanchnectomia i chirurgiczna sympatektomia) powodowały redukcję wartości BP, jednak zabiegi te charakteryzowały się ogromną śmiertelnością okołozabiegową. Chirurgiczna sympatektomia obciążona była również wieloma powikłaniami, takimi jak: nietrzymanie moczu, hipotonia ortostatyczna, zaburzenia potencji. Przyjmując jednak bardzo prawdopodobne założenie, że uszkodzenie włókien współczulnych będzie wpływać na redukcję BP, zaczęto poszukiwać metody mniej inwazyjnej. Efektem poszukiwań było powstanie cewnika Symplicity (Ardian, Palo Alto, Stany Zjednoczone), który poprzez wewnątrznaczyniową interwencję powoduje uszkodzenia włókien współczulnych, eferentnych i aferentnych, które przebiegają w ścianie tętnic nerkowych.

Wskazania i przeciwwskazania do ablacji tętnic nerkowych

W dotychczasowych badaniach przyjęto, że wskazaniami do zabiegu jest skurczowe BP w pomiarze klinicznym ≥ 160 mm Hg (średnia z 3 pomiarów) podczas stosowania co najmniej 3 leków hipotensyjnych w pełnych dawkach, w tym diuretyku. Według ekspertów *European Society of Hypertension* (ESH) ze względu na dość częste występowanie hiperaldosteronizmu, istnieją przesłanki, by pacjenci kwalifikowani do ablacji przyjmowali dodatkowo antagonistę aldosteronu (spironolakton, eplerenon).

Przy kwalifikacji do zabiegu należy wykluczyć wtórne formy nadciśnienia tętniczego oraz wykonać całodobowy pomiar BP (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) w celu wykluczenia nadciśnienia białego fartucha a średnie skurczowe BP z okresu dnia w ABPM powinno wynosić ≥ 135 mm Hg. Przed zabiegiem wskazane jest wykonanie badania angio-TK lub angio-MR tętnic nerkowych w celu oceny warunków anatomicznych. W obecnie trwającym wielośrodkowym polskim badaniu (rejestr denerwacji — RDN-POL Registry) pacjenci włączani do zabiegu muszą wykazywać prawidłowe warunki anatomiczne tętnic nerkowych, tj. pień głównej tętnicy nerkowej obustronnie o średnicy ≥ 4 mm i długości ≥ 20 mm.

Kryteria wykluczające pacjenta z zabiegu RDN stanowią: przebyty zabieg angioplastyki lub implantacji stentu do tętnicy nerkowej, istotne nieprawidłowo-

wości budowy tętnicy nerkowej (tętniak ściany tętnicy, bardzo kręty przebieg pnia tętnicy nerkowej uniemożliwiający wprowadzenie cewnika Symplicity), nadciśnienie tętnicze pozornie odporne, nadciśnienie tętnicze wtórne uwarunkowane hormonalnie, cukrzyca typu 1, przewlekła choroba nerek z przeszacowaniem kłębuszkowym (GFR) poniżej 45 ml/min/1,73 m², wiek poniżej 18 lat, nadczynność tarczycy, ciąża, małopłytkowość poniżej 50 tys./ml, rozpoznana skaza krwotoczna zwiększająca ryzyko powikłań krwotocznych oraz niewydolność serca \geq III klasy według NYHA.

Technika ablacji tętnic nerkowych

Cewnik Symplicity ma średnicę 5F i wprowadzany jest do światła tętnicy nerkowej przez koszulkę naczyniową 6F umieszczoną w tętnicy udowej oraz cewnik prowadzący 6F umieszczony w ujściu tętnicy nerkowej. Za pomocą tego cewnika, podłączonego w czasie zabiegu do generatora energii o częstotliwości radiowej, energią 5–8 W emitowaną w ścianę tętnicy nerkowej doprowadza się do wzrostu temperatury i do uszkodzenia znajdujących się w przydanie eferentnych i aferentnych włókien nerwowych. Cewnik początkowo umieszcza się w dystalnej części pnia tętnicy nerkowej tuż przed jego rozwidleniem, a następnie w trakcie wykonywania kolejnych aplikacji energii wycofuje co około 5 mm i rotuje o 90 stopni tak, aby zabieg obejmował cały obwód i długość pnia tętnicy (ryc. 2, 3).



Rycina 2. Przykładowe ustawienie cewnika Simplicity w prawej tętnicy nerkowej podczas ablacji

Figure 2. The example of Symplicity catheter position during renal denervation procedure in right renal artery



Rycina 3. Przykładowe ustawienie cewnika Symplicity w lewej tętnicy nerkowej podczas ablacji

Figure 3. The example of Symplicity catheter position during renal denervation procedure in left renal artery

W celu uniknięcia nadmiernego wzrostu temperatury w świetle tętnicy, w trakcie dwuminutowych aplikacji, stosuje się ciągłe płukanie cewnika solą fizjologiczną. Aby zapobiec możliwości tworzenia się skrzepin, przed zabiegiem oraz śródzabiegowo podaje się heparynę w dawce umożliwiającej uzyskanie czasu krzepnięcia ACT powyżej 250 sekund. Zabieg wykonywany jest w znieczuleniu miejscowym, a w trakcie zabiegu stosuje się leki przeciwbólowe jak opioidy i midazolam, które zwiększają komfort pacjenta. Przed zabiegiem wykonuje się selektywną arteriografię tętnic nerkowych w celu potwierdzenia prawidłowych warunków anatomicznych. Denerwacja przeprowadzana jest w obu tętnicach nerkowych w czasie jednej procedury, średnio wykonuje się 4–6 aplikacji w każdej tętnicy. Po zabiegu kontrolnie wykonywana jest selektywna arteriografia tętnic nerkowych.

Pacjenci, u których dokonano ablacji tętnic nerkowych przyjmują przez dwa tygodnie kardiologiczną dawkę kwasu acetylosalicylowego.

Powikłania związane z ablacją tętnic nerkowych

Najczęstszymi powikłaniami są powikłania związane z samą procedurą przezskórną, podobnie jak podczas koronarografii czy DSA tętnic nerkowych. Poniżej opisano powikłania zarejestrowane w badaniach *Symplicity*-HTN1 i HTN2, w których łącznie

brało udział 205 pacjentów. Do powikłań RDN należą: krwiak w miejscu wkłucia do tętnicy udowej, tętniak rzekomy czy znacznie rzadziej przetoka tętniczo-żylna oraz reakcje alergiczne na podawany kontrast. Tętniak rzekomy wystąpił u 2% chorych poddanych do tej pory ablacji tętnic nerkowych, przy czym należy zaznaczyć, że we wszystkich tych przypadkach stosowano cewnik prowadzący o średnicy 8F. W jednym przypadku (0,5%) wystąpiła dyssekcja tętnicy nerkowej w trakcie wprowadzania cewnika *Symplicity*. U 2% pacjentów wystąpił ból w okolicy lędźwiowej ustępujący po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych. Ponadto należy brać pod uwagę dość częstą możliwość wystąpienia przejściowej bradykardii (10,7%) i hipotonii (0,5%) w trakcie stosowania aplikacji oraz skurczu tętnicy lub zwężenia światła spowodowanego obrzękiem ściany naczynia w miejscu aplikacji. Skurcz tętnicy po dotętnicznym podaniu nitrogliceryny ustępuje, a zwężenie spowodowane śródściennym obrzękiem nie ma zazwyczaj znaczenia hemodynamicznego i ustępuje w ciągu kilku dni.

Z teoretycznego punktu widzenia bierze się pod uwagę możliwość powstania blaszki miażdżycowej w miejscu ablacji, ponieważ denerwacja doprowadza do krótkotrwałego uszkodzenia śródbłonki tętnicy. Dotychczas nie zaobserwowano tego zjawiska.

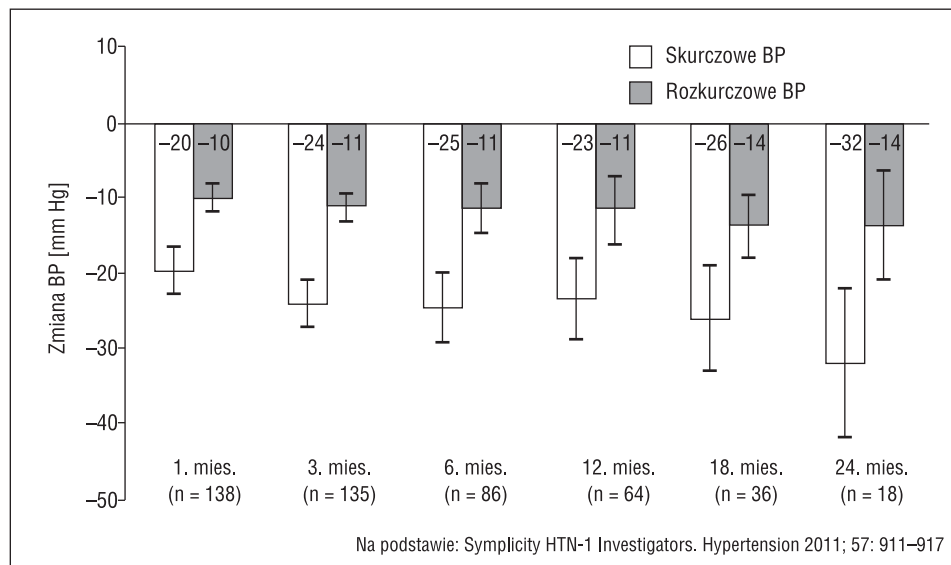
W grupie poddanej ablacji tętnic nerkowych wystąpiły dwa zgony, które nie były związane z wykonaną procedurą. U pierwszego pacjenta po wcześniejszym zabiegu CABG nastąpił nagły zgon, a u drugiego — zgon z powodu zawału serca po odstawieniu kłopidogrelu z powodu TIA wtórnego do napadu migotania przedsionków. Należy podkreślić, że w obu badaniach *Symplicity* (HTN1 i HTN2) nie stwierdzono niekorzystnego wpływu zabiegów RDN na parametry wydolności nerek.

Dotychczasowe wyniki badań

Wpływ denerwacji tętnic nerkowych na wartość ciśnienia tętniczego

Dotychczas opublikowano wyniki dwóch badań z zastosowaniem RDN w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego: badanie *first-in-man* z udziałem 45 pacjentów, rozszerzonego następnie do 137 chorych i oznaczonego akronimem *Symplicity*-HTN1 oraz randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną znanego pod akronimem *Symplicity*-HTN2.

Pierwsze wyniki opracowane po pierwszych 45. zabiegach RDN ukazały się na łamach prestiżowego pisma *Lancet* w 2009 roku [6]. Pacjenci zostali pod-



Rycina 4. Redukcja ciśnienia tętniczego (BP) po denerwacji tętnic nerkowych (badanie *Symplicity* HTN-1)

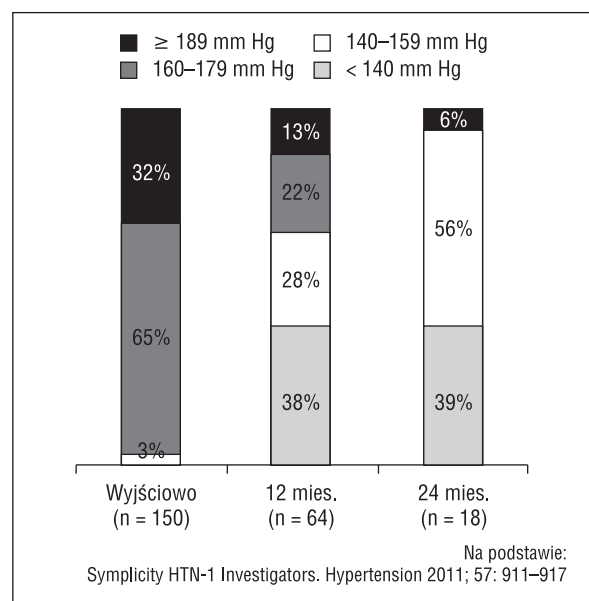
Figure 4. Blood pressure reduction after renal denervation (*Symplicity* HTN-1 Trial)

dani przezskórnej ablacji układu współczulnego tętnic nerkowych od lipca 2007 roku do października 2008 roku, a obserwacja trwała 12 miesięcy. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie kontroli wyrzutu noradrenaliny po zabiegu odnerwienia. Wyjściowa średnia wartość BP przed włączeniem do badania wynosiła 177/101 mm Hg. Pacjenci przyjmowali średnio 4,7 leków hipotensyjnych. Średnia redukcja wyrzutu nerkowej noradrenaliny wynosiła 47%. Kontrolne pomiary BP w gabinecie lekarskim po ablacji były niższe od wyjściowych o –14/–10 mm Hg, –21/–10 mm Hg, –22/–11 mm Hg, –24/–11 mm Hg i –27/–17 mm Hg odpowiednio w 1., 3., 6., 9., i 12. miesiącu obserwacji.

Ciekawą obserwacją było przywrócenie dobrego rytmu BP ze spadkiem BP w nocy, a przed włączeniem do badania zdecydowana większość pacjentów nie miała fizjologicznego spadku wartości BP w nocy (zjawisko *non-dipper*).

W rozszerzonym do 137 chorych badaniu *Symplicity*-HTN1 zaobserwowano istotną redukcję BP podczas rocznej obserwacji. Średnia redukcja skurczowego/rozkurczowego BP wynosiła 20/10; 24/11; 25/11 oraz 23/11 mm Hg po odpowiednio 1, 3, 6 i 12 miesiącach. Wpływ zabiegu RDN na BP był zachowany również po 18 i 24 miesiącach od zabiegu (ryc. 4, 5) [7].

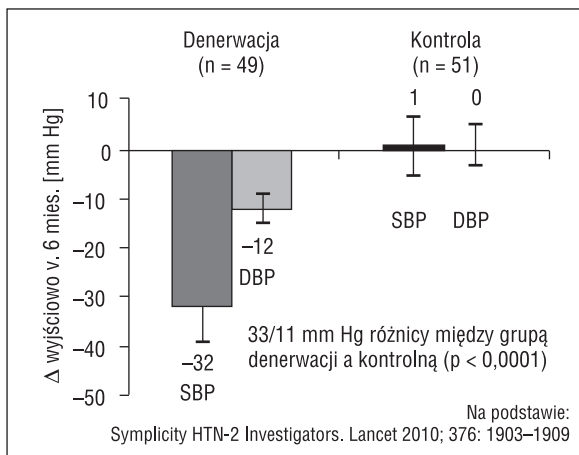
Do randomizowanego badania klinicznego *Symplicity*-HTN2 włączono 106 pacjentów w wieku 48 ± 12 lat [8]. Pacjentów zrandomizowano do dwóch grup: do zabiegu RDN ($n = 52$) lub grupy kontrolnej ($n = 54$). Średnie BP wynosiło 178/98 mm Hg, mimo terapii hipotensyjnej średnio 5,3 lekami hipotensyjnymi. Odnotowano istotną redukcję skurczo-



Rycina 5. Kontrola ciśnienia po denerwacji tętnic nerkowych (badanie *Symplicity* HTN-1)

Figure 5. Blood pressure control after renal denervation (*Symplicity* HTN-1 Trial)

wego BP w porównaniu z grupą kontrolną w każdym punkcie czasowym obserwacji. Po 6 miesiącach po RDN obserwowano spadek BP o 32/12 mm Hg. W pomiarach domowych średnia redukcja BP w grupie leczonej wyniosła dla skurczowego BP — 20 mm Hg i rozkurczowego BP — 12 mm Hg w porównaniu ze wzrostem skurczowego BP o 2 mm Hg i brakiem spadku rozkurczowego BP w grupie kontrolnej (ryc. 6).



Rycina 6. Pierwszorzędowy punkt końcowy — pomiar gabinetowy ciśnienia tętniczego po 6 miesiącach. SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

Figure 6. Primary endpoint 6 months office BP

Ablacja włókien współczulnych w obrębie tętnic nerkowych za pomocą ich cewnikowania spowodowała znamienne i długotrwałą redukcję BP, bez poważnych działań niepożądanych u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym.

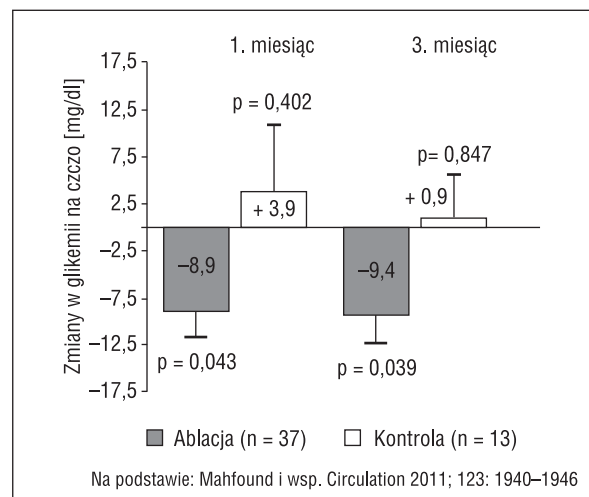
Wpływ denerwacji tętnic nerkowych na insulinooporność

Na łamach pisma *Circulation* w 2011 roku ukazała się praca dotycząca wpływu RDN na oporność na insulinę u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym [9]. Do badania włączono 55 pacjentów według ogólnie przyjętych kryteriów kwalifikacyjnych do zabiegu (patrz wyżej — Wskazania i przeciwwskazania). U 37 wykonano ablację tętnic nerkowych, a u 13 stosowano farmakoterapię przez 6 miesięcy, po czym w tej grupie także wykonano zabieg. Obie grupy nie różniły się istotnie pod względem danych demograficznych i klinicznych. Średni wiek całej populacji wyniósł $59,7 \pm 1,4$ roku. Chorzy przyjmowali średnio $5,6 \pm 0,2$ leków hipotensyjnych (100% — diuretyk, 94% — inhibitor konwertazy angiotensyny, sartan lub oba leki jednocześnie, 88% — beta-adrenolityk, 72% — antagonistę wapnia, 68% — lek działający na układ współczulny, 28% — antagonistę aldosteronu). Pacjenci z cukrzycą typu 2 stanowili 40%. Leki hipoglikemizujące stosowało 16 pacjentów, 15 — metforminę, a 5 — gliklazyd lub terapię skojarzoną. Żaden pacjent nie przyjmował insuliny, a schematu leczenia nie zmieniano podczas obserwacji.

Wyjściowo średnie BP wyniosło $178 \pm 2,7/96 \pm 2,2$ mm Hg. Denerwacja nerkowa znamienne redukowała skurczowe BP (-28 ± 2 mm Hg; $p < 0,001$) i rozkurczowe BP (-10 ± 2 mm Hg; $p < 0,001$) po miesiącu od zabiegu. Po 3 miesiącach

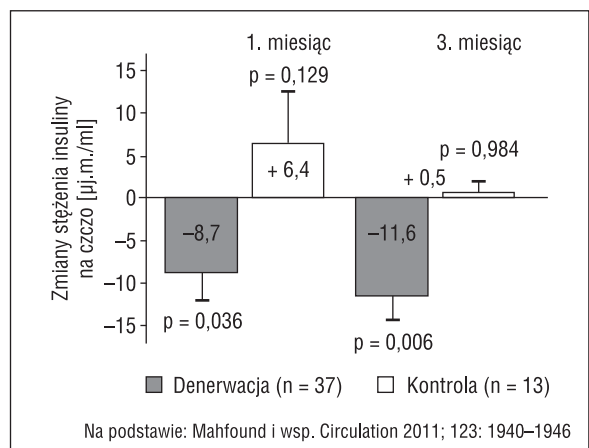
nadal obserwowano korzystną redukcję BP, a stężenie glukozy na czczo znamienne spadło ze $118 \pm 3,4$ do $108 \pm 3,8$ mg/dl ($p = 0,039$) w grupie RDN, podczas gdy w grupie kontrolnej nie zmieniło się istotnie statystycznie. Stężenie insuliny obniżyło się z $20,8 \pm 3,0$ do $9,3 \pm 2,5$ $\mu\text{j.m./ml}$ ($p = 0,006$), co wiązało się również z redukcją stężenia peptydu C z $5,3 \pm 0,6$ do $3,0 \pm 0,9$ ng/ml ($p = 0,002$). Wyjściowo 13 pacjentów z grupy poddanej ablacji tętnic nerkowych miało stężenie insuliny ≥ 20 $\mu\text{j.m./ml}$ (ryc. 7, 8).

W grupie kontrolnej nie zaobserwowano takich zmian. Zmiany w stężeniu glukozy na czczo i insuliny nie korelowały z redukcją BP. Wrażliwość na insulinę mierzona za pomocą wskaźnika HOMA-IR



Rycina 7. Obniżenie glikemii na czczo po denerwacji tętnic nerkowych

Figure 7. Renal denervation reduces fasting glucose



Rycina 8. Obniżenie stężenia insuliny na czczo po denerwacji tętnic nerkowych

Figure 8. Renal denervation reduces fasting insulin

i ISQUICKI zwiększyła się znamienne po RDN. Wskaźnik HOMA-IR obniżył się z $6,0 \pm 0,9$ do $2,4 \pm 0,8$ ($p = 0,001$), a ISQUICKI wzrósł z $0,32 \pm 0,01$ do $0,36 \pm 0,01$ ($p = 0,001$). Również w podgrupie pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą ($n = 13$) RDN znacząco obniżyła stężenie glukozy na czczo, insuliny i peptydu C, a wrażliwość na insulinę poprawiła się po 3 miesiącach. Natomiast stężenie HgbA1c nie zmieniło się po 3 miesiącach. Średnie redukcje stężenia glukozy podczas OGTT po 3 miesiącach wyniosły $-27 \pm 10,1$ mg/dl ($p = 0,012$) po 120 minutach w grupie RDN, czego nie zaobserwowano w grupie kontrolnej.

Efekty denerwacji u pacjentów z nadciśnieniem opornym i zespołem bezdechu śródsewnego

Ocenia się, że 2% kobiet i 4% mężczyzn spełnia kryteria rozpoznania obturacyjnego bezdechu śródsewnego (OSA, *obstructive sleep apnea*). Coraz więcej danych wskazuje na to, że OSA jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego. Obydwie patologie są silnie ze sobą powiązane. W przybliżeniu u 40–60% pacjentów z OSA występuje nadciśnienie tętnicze, natomiast OSA można rozpoznać u 30–50% chorych na nadciśnienie tętnicze [10]. Związek nadciśnienia tętniczego z OSA jest szczególnie silny u pacjentów z nadciśnieniem opornym na leczenie. W badaniu przeprowadzonym u chorych ze źle kontrolowanym BP za pomocą trzech różnych leków hipotensyjnych, wcześniej niepodejrzany OSA rozpoznano u 83% osób [11]. Ponadto stwierdzono, że im bardziej nasilony jest bezdech podczas snu, tym większe występuje prawdopodobieństwo oporności na leczenie hipotensyjne.

Mechanizmów nadciśnienia wywołwanego przez powtarzające się bezdechy podczas snu, do końca nie wyjaśniono. Istnieją silne dowody przemawiające za udziałem aktywacji współczulnej w nadciśnieniu związanym z OSA. Pewne doniesienia wskazują także na aktywację układu RAA [10, 12, 13]. Również sugeruje się wzrost sztywności naczyń, upośledzoną funkcję śródbłonna, zwiększone stężenie krążących substancji naczynioskurczowych, takich jak noradrenalina i endotelina, zaburzoną funkcję baro- i chemoreceptorów oraz przewlekłe zapalenie [14].

Na łamach pisma *Hypertension*, również w 2011 roku, ukazało się polskie badanie, w którym oceniano efekty RDN u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z OSA [15]. W badaniu udział wzięło 10 chorych: 7 mężczyzn i 3 kobiety. Średni wiek pacjentów wyniósł 49,5 roku, a czas obserwacji 6 miesięcy. Denerwacja nerek spowodowała obniżenie skurczowego i rozkurczowego BP o 34/13 mm Hg po 6 miesiącach leczenia ($p < 0,01$), a także znaczące zmniejszenie stężenia glukozy we krwi (me-

diana $7,0$ v. $6,4$ mmol/l, $p = 0,05$) i odsetka hemoglobiny A1C. Ponadto stwierdzono obniżenie wskaźnika bezdechów i oddechów spłyconych [wskaźnik AHI (*apnea-hypopnea index*): $16,3$ v. $4,5$ /h; $p = 0,059$].

Badania wykazują, że RDN może być nowoczesną metodą leczenia opornego nadciśnienia tętniczego i ciężkiego OSA, szczególnie u chorych z zaburzeniami metabolicznymi, a korzystny wpływ ablacji nerek na BP, metabolizm glukozy i bezdech śródsewny podkreśla znaczenie aktywacji współczulnej w rozwoju czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Aktualne zabiegi denerwacji tętnic nerkowych w Polsce

Obecnie w Polsce prowadzony jest wielośrodkowy rejestr RDN-POL typu *non-profit study* z udziałem 9 ośrodków wspomagany dotacją sprzętową firmy Medtronic. Do zabiegu RDN włączonych będzie docelowo 45 chorych (średnio 5 pacjentów/ośrodek) z opornym nadciśnieniem tętniczym. Ośrodkiem koordynującym jest Klinika Kardiologii i Angiologii Inwazyjnej i Klinika Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie. Celem projektu jest ocena wpływu RDN na wysokość BP u chorych na nadciśnienie tętnicze oporne, ocena skuteczności i bezpieczeństwa procedury wykonywanej w wybranych referencyjnych ośrodkach kardiologii inwazyjnej oraz przygotowanie wyników rejestru jako podstawy do wystąpienia do właściwych urzędów o umieszczenie ablacji tętnic nerkowych jako metody leczenia nadciśnienia tętniczego opornego w koszyku świadczeń gwarantowanych.

Podsumowanie

Przeznaczona RDN jest nowym sposobem terapii zarezerwowanym dla pacjentów z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym. Kwalifikacja pacjenta do zabiegu RDN wymaga przeprowadzenia wielu specjalistycznych badań diagnostycznych, oceniających czynniki biochemiczne, kliniczne, hormonalne, fizjologiczne oraz parametry anatomiczne tętnic nerkowych.

Niewątpliwie potrzebne są dalsze badania, których wyniki powinny odpowiedzieć na wiele pytań typowych dla każdej nowej metody leczenia, a także związanych ze specyfiką tego zabiegu:

1. Jaką rolę w efekcie hipotensyjnym odgrywa w tym przypadku efekt placebo (temu poświęcone jest badanie *Symlicity-HTN3*)?
2. Jaki jest efekt hipotensyjny w ABPM (liczba obserwacji jest relatywnie mała)?
3. Czy efekt hipotensyjny jest trwały w perspektywie dłuższej niż 2 lata (czy istnieje możliwość regeneracji nerkowych nerwów współczulnych)?

4. Czy istnieje możliwość selekcji pacjentów podatnych na RDN (np. ocena aktywności adrenergicznej przed zabiegiem — mikroneurografia itp.)?

5. Jak oceniać okolozabiegowo skuteczność destrukcji nerkowych nerwów współczulnych?

6. Czy wykonane zabiegi wiążą się z redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego?

7. Jaki jest bilans korzyści–koszty tych zabiegów?

Jednak już teraz można powiedzieć, że RDN stwarza realne możliwości terapii chorych z nadciśnieniem opornym. Autorzy „Stanowiska grupy ekspertów w sprawie zabiegów przezskórnej denerwacji nerek w leczeniu nadciśnienia tętniczego w Polsce” podkreślają, że przed zabiegami RDN pacjenci powinni być diagnozowani i przygotowywani przez zespół składający się z hipertensjologa i kardiologa z ośrodka referencyjnego w zakresie diagnostyki i leczenia nadciśnienia tętniczego, a same zabiegi muszą być wykonywane w ośrodkach referencyjnych [3].

Streszczenie

Denerwacja tętnic nerkowych (RDN) jest nową metodą przezskórnej ablacji włókien współczulnych przebiegających wzdłuż tętnic nerkowych u pacjentów z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym. Ablację wykonuje się za pomocą cewnika podłączonego w czasie zabiegu do generatora energii o częstotliwości radiowej, energią 5–8 W emitowaną w ścianę tętnicy nerkowej. Denerwacja tętnic nerkowych powoduje istotną redukcję ciśnienia tętniczego, poprawia insulinowrażliwość mierzoną za pomocą HOMA-IR, redukuje stężenie glikemii, insulinemii na czczo, peptydu C oraz glikemię po 2 godzinach w teście OGTT, zapobiegając tym samym progresji cukrzycy. Ponadto ablacja tętnic nerkowych może okazać się korzystnym zabiegiem u pacjentów z nadciśnieniem opornym i współistniejącym obturacyjnym bezdechem śródseptycznym.

słowa kluczowe: denerwacja tętnic nerkowych, nadciśnienie oporne, badania *Symlicity-HTN1* i *HTN2*
Nadciśnienie Tętnicze 2012, tom 16, nr 1, strony 1–8.

Piśmiennictwo

1. Alderman M.H., Budner N., Cohen H. i wsp. Prevalence of drug resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11 (supl. II): 71–75.
2. Yakovlevitch M., Black H.R. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 1786–1792.
3. Witkowski A., Januszewicz A., Imiela J. i wsp. Stanowisko grupy ekspertów w sprawie zabiegów przezskórnej denerwacji nerek w leczeniu nadciśnienia tętniczego w Polsce. *Kardiologia Pol.* 2011; 69: 1208–1211.
4. Esler M., Jennings G., Lambert G. Noradrenaline release and the pathophysiology of primary human hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1989; 2: 140–146.
5. Schlaich M.P., Sobotka P.A., Krum H. i wsp. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 932–934.
6. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R. i wsp. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275–1281.
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.
8. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–1909.
9. Mahfoud F., Schlaich M., Kindermann I. i wsp. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension. *Circulation* 2011; 123: 1940–1946.
10. Zieliński J., Pływaczewski R., Bednarek M. Zaburzenia oddychania w czasie snu. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.
11. Logan A.G., Perlikowski S.M., Mente A. i wsp. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J. Hypertens.* 2001; 19: 2271–2277.
12. Bagueeta J.P., Narkiewicz K., Mallion J.M. Update on hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J. Hypertens.* 2006; 24: 205–210.
13. Moller D.S., Lind P., Strung B. i wsp. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 274–280.
14. Egan B.M. Renal sympathetic denervation: a novel intervention for resistant hypertension, insulin resistance, and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58: 542–543.
15. Witkowski A., Prejbisz A., Florczak E. i wsp. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58: 559–565.