

# Metody interwencyjne w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego. Denerwacja tętnic nerkowych

## Interventional methods in treatment of resistant hypertension. Renal arteries denervation

Przedrukowano z: *Choroby Serca i Naczyń* 2012; 6: 296–306.

### Abstract

Resistant hypertension is a serious therapeutic challenge. Contemporary hypotensive drugs often fail to achieve normal blood pressure despite suitable doses and preferred drugs combinations. There is a growing clinical and experimental evidence pointing at neurogenic dysregulations contributing markedly to preservation of high blood pressure and subsequent target-organ damage. Advanced medical technologies provide a variety of new therapeutic measures in hypertensiology. Among them interventional percutaneous renal arteries denervation has turned out to be most successful with reference to reduction of elevated blood pressure and normalisation of biochemical parameters as well. Ongoing clinical trials will undoubtedly extend a list of indications and new applications for this method.

**key words:** renal denervation, resistant hypertension, simplicity

*Arterial Hypertension* 2013, vol. 17, no 3, pages: 191–201

### Wprowadzenie

Nadciśnienie tętnicze należy do najbardziej rozpowszechnionych chorób cywilizacyjnych. Obecnie jest nim dotkniętych ponad 25% dorosłych osób na

świecie, a szacowana liczba chorych w 2025 roku ma przekroczyć 1,5 mld [1]. Podwyższone ciśnienie tętnicze odpowiada za 12,8% wszystkich zgonów, w tym aż 7,6 mln przypadków przedwczesnej śmierci w skali globalnej. W grupie chorób układu krążenia aż 45% zgonów jest spowodowanych chorobą niedokrwienną serca, zaś 51% zgonów w przebiegu udaru mózgowego wiąże się bezpośrednio z wysokim ciśnieniem skurczowym [2]. Nadciśnienie tętnicze jest również istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 oraz przewlekłej choroby nerek.

Dostępne dane epidemiologiczne wskazują, że w Polsce nadciśnienie tętnicze występuje u 10,5 mln dorosłych osób (w tym ok. mln osób > 80 lat). Wyniki zakończonego w 2011 roku Ogólnopolskiego Badania Rozpowszechnienia Czynniki Ryzyka Chorób Układu Krążenia — NATPOL 2011 (4. edycja) wskazują, że nastąpiła poprawa w zakresie leczenia nadciśnienia tętniczego, gdyż odsetek osób ze skutecznie kontrolowanym ciśnieniem wzrósł z 12% do 26%. Jednocześnie jednak liczba chorych z nadciśnieniem zwiększyła się o 2% w stosunku do danych sprzed 10 lat. Ponadto aż 30% dorosłych (3,1 mln) nie wie, że ma podwyższone ciśnienie tętnicze [3]. Wśród całej populacji osób z nadciśnieniem znaczący odsetek stanowią pacjenci wymagający równoczesnego stosowania kilku leków hipotensyjnych do uzyskania docelowych wartości poniżej 140/90 mm Hg.

### Charakterystyka opornego nadciśnienia tętniczego

Stan, w którym mimo jednoczesnego stosowania 3 leków hipotensyjnych różnych klas (w tym diuretyku), w optymalnym połączeniu i dawce, nie udaje się

Adres do korespondencji: lek. Mariusz Kazmirowicz  
Poliklinika Evi-Med  
ul. Bp. Dominika 8–14, 81–402 Gdynia  
e-mail: mkazmirowicz@wp.pl

 Copyright © 2013 Via Medica, ISSN 1428–5851

obniżyć ciśnienia do wartości docelowych, określa się mianem nadciśnienia opornego [4]. Ta arbitralna ze względu na liczbę ( $\geq 3$ ) leków zastosowanych do redukcji ciśnienia definicja wskazuje na grupę pacjentów obarczonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Chorzy z trwale podwyższonym ciśnieniem tętniczym wymagają szczególnego podejścia diagnostyczno-terapeutycznego i mogą odnieść wymierne korzyści z zastosowania nowych instrumentalnych metod leczenia.

Trudno precyzyjnie oszacować częstość opornego nadciśnienia tętniczego. W opublikowanych w 2011 roku danych hiszpańskich [5, 6] szacuje się, że nadciśnienie oporne dotyczy 12–13% osób leczonych hipotensyjnie. Dane pochodzące z wieloletnich badań populacyjnych nie pozostawiają wątpliwości. Z analizy rezultatów rejestru *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) wynika, że wartości poniżej 140/90 mm Hg osiągnęło jedynie 53% leczonych pacjentów.

Z kolei przekrojowa analiza badania *Framingham Study* wskazuje na jeszcze niższy odsetek skutecznego leczenia — 48%. Badanie *Framingham* ujawniło ponadto znacznie gorszą kontrolę ciśnienia skurczowego — tylko 49% skutecznej redukcji w stosunku do wartości składowej rozkurczowej (90% redukcji) [7]. Te różnice pogłębiają się z wiekiem. Trudności w optymalnej kontroli ciśnienia ujawniają się również w dużych randomizowanych próbach klinicznych. Dobrym przykładem jest jedno z największych spośród dotychczas przeprowadzonych badań — *Anti-hypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT). W grupie ponad 42 400 pacjentów po 8 latach aktywnego leczenia 27% chorych wymagało stosowania 3 lub więcej leków hipotensyjnych z siedmiu różnych grup terapeutycznych [8].

W odniesieniu do populacji polskiej szacuje się, że liczba chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym przekracza 300 tys. W tej grupie pacjentów znaczący odsetek mogą stanowić niestosujący właściwie zaleceń lekarskich dotyczących dawkowania leków i techniki pomiarów ciśnienia. Dotyczy to także osób z silnie wyrażoną reakcją presyjną obserwowaną podczas wizyt kontrolnych w gabinecie lekarskim (nadciśnienie i efekt „białego fartucha”).

Konsekwentne dążenie do wyjaśnienia przyczyn tej rzekomej oporności na leczenie znajduje odbicie w retrospektywnych analizach wielu badań populacyjnych wskazujących, że wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym *de novo* prawie 40% przerywa leczenie w pierwszym roku terapii, a w okresie dalszych 5–10 lat obserwacji mniej niż 40% będzie regularnie stosować leki hipotensyjne i uzyska pra-

widłową kontrolę ciśnienia w samodzielnych pomiarach domowych oraz automatycznych całodobowych (ABPM, *ambulatory blood pressure measurement*).

Istotną przyczyną obserwowanej w praktyce oporności na leczenie są także otyłość, nadmierna podaż soli i związana z tym retencja płynów, nałogowe stosowanie używek (alkohol, tytoń) oraz przyjmowanie leków lub substancji o działaniu presyjnym, do których należą między innymi:

- nienarkotyczne/niesteroidowe środki przeciwpalne;
- leki o działaniu sympatykomimetycznym;
- leki psychostymulujące (w tym amfetamina i jej pochodne, kokaina);
- steroidy (tym doustne środki antykoncepcyjne);
- cyklosporyna;
- erytropoetyna;
- produkty zawierające lukrecję;
- produkty zawierające efedrynę.

Z klinicznego punktu widzenia bardzo ważną jest świadomość faktu, że oporne nadciśnienie tętnicze występuje w przebiegu wielu chorób z wtórnym nadciśnieniem tętniczym w obrazie klinicznym. Dwie najczęstsze z nich to obturacyjny bezdech senny (OSA, *obstructive sleep apnea*) oraz zespół Conna (pierwotny hiperaldosteronizm). W przebiegu OSA nadciśnienie tętnicze stwierdza się u 60% chorych, a wśród pacjentów z nadciśnieniem opornym OSA występuje aż u 85%. Z kolei zespół Conna występuje u 6–13% chorych z nadciśnieniem tętniczym i jest stwierdzany u 14–22% pacjentów z nadciśnieniem opornym. Inne ważne przyczyny opornego nadciśnienia tętniczego o znanej przyczynie (wtórnego) to:

- miąższowe choroby nerek;
- zwężenie tętnicy nerkowej;
- nadczynność tarczycy;
- guz chromochłonny (*pheochromocytoma*);
- zespoły gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (MEN, *multiple endocrine neoplasia*);
- choroba/zespół Cushinga;
- akromegalia;
- nadczynność przytarczyc;
- koarktacja aorty;
- guz wewnątrzczaszkowy.

Należy przy tym podkreślić, że w ponad połowie wyżej wymienionych jednostek chorobowych czynnik patogenetyczny znajduje się poza układem krążenia. Stanowi to duże wyzwanie terapeutyczne dla hipertensjologów, nefrologów i endokrynologów. U osób, u których wykluczono potencjalne przyczyny oporności na terapię (wyjątek stanowi OSA), można rozważyć zastosowanie nowych metod interwencyjnych. Wśród nich denerwacja tętnic nerkowych (RDN, *renal denervation*) wydaje się szczególnie

obicująca, zwłaszcza jeśli uwzględni się rolę wzmożonej aktywności układu współczulnego w patogenezie opornego nadciśnienia tętniczego.

## Neurogenne mechanizmy regulacyjne w opornym nadciśnieniu tętniczym

Patogeneza nadciśnienia tętniczego jest złożona, wieloczynnikowa i nie do końca poznana. Z badań doświadczalnych wiadomo, że wśród wielu czynników odpowiedzialnych za wzrost ciśnienia istotną rolę odgrywa nadmierna aktywność ośrodkowych i obwodowych nerwów współczulnych. Mechanizmy leżące u podłoża tej nadreaktywności obejmują między innymi:

- zmiany stężeń krążących hormonów i neuroprzekazników;
- zaburzenia funkcji baro- i chemoreceptorów;
- zaburzenia w ośrodkowej integracji w pniu mózgu (jądro pasma samotnego);
- zmiany pobudliwości ośrodkowych dróg adrenergicznych;
- zmiany w ekspresji genów receptorów adrenergicznych (polimorfizm).

Wzajemne zależności między poszczególnymi elementami autonomicznego i ośrodkowego układu nerwowego (OUN), prowadzące do wzrostu ciśnienia, jego utrwalenia oraz inicjacji powikłań narządowych w układzie krążenia i poza nim, stanowią istotę neuroadrenergicznej hipotezy nadciśnienia tętniczego [9, 10]. Zakłada ona istnienie stanu przewlekłej dysregulacji między dwoma głównymi składowymi układami autonomicznego — częściami współczulną i przywspółczulną. Kluczowym zjawiskiem jest osłabienie odruchu z baroreceptorów tętnicznych łuku aorty i tętnic szyjnych oraz jednoczesne wzmocnienie odpowiedzi chemoreceptorów (kwasica, hipoksja tkankowa). Efektem jest zwiększenie aktywacji nerwów współczulnych na poziomie OUN. W utrzymaniu tej przewlekłej dysautonomii na poziomie molekularnym uczestniczą specyficzne mechanizmy i chemosensory, które należą do oddzielnej grupy kanałów jonowych aktywowanych zmianami pH. Są to kanały typu ASIC (*acid sensory ion channel*). Dodatkowy element wzmacniający nadmierną reaktywność układu to wolne rodniki tlenowe (ROS, *reactive oxygen species*) [11].

Nadreaktywność nerwów współczulnych na poziomach ośrodkowym i obwodowym opisano w nadciśnieniu pierwotnym, nadciśnieniu „białego fartucha”, nadciśnieniu związanym z ciążą, niektórych postaciach nadciśnienia wtórnego oraz w opornym nadciśnieniu tętniczym. W tej ostatniej grupie szcze-

gólnie dobrze udokumentowano rolę nadreaktywności współczulnej w obrębie nerek, co dodatkowo korelowało ze stopniem zaawansowania nadciśnienia.

Jak dotychczas, nie ma prostych metod pomiaru aktywności układu współczulnego. Metody biochemiczne służą określeniu stężeń we krwi i w moczu głównego neuroprzekaznika — noradrenaliny. Zasadniczą wadą powyższych technik jest niemożność oceny wydzielania i wychwytu zwrotnego tej aminy katecholowej na poziomie poszczególnych narządów czy tkanek. Technika dylucji izotopowej, za pomocą której mierzy się aktywne wydzielanie (*spillover*) noradrenaliny z narządowo swoistych zakończeń nerwowych, jest bardzo precyzyjna, lecz przy tym dość inwazyjna i dlatego rzadko stosowana [12].

Metoda analizy spektralnej spontanicznych dobowych oscylacji rytmu serca oraz ciśnienia tętniczego jest bardziej przystępna, ale jej wartość bywa kwestionowana. Obecnie spore nadzieje w ocenie aktywności układu współczulnego budzi mikroneurografia, w której wykorzystuje się rejestrację potencjałów z eferentnych włókien pozazwojowych w obrębie skóry i naczyń mięśni. Skuteczność tej metody może częściowo ograniczać duża lokalna zmienność aktywności współczulnej zarówno fizjologicznej, jak i w warunkach patologii.

Uwzględniając istotną rolę wzmożonej aktywności układu współczulnego w patogenezie nadciśnienia tętniczego, najważniejsze z praktycznego punktu widzenia jest zastosowanie leków wpływających na neurogenne mechanizmy regulacyjne. Według najnowszych zaleceń towarzystw naukowych w terapii należy stosować leki z pięciu głównych grup terapeutycznych, dawkowane pojedynczo lub w odpowiednim skojarzeniu.

Jeśli uwzględni się poszczególne grupy leków zalecanych w standardach postępowania terapeutycznego, to okaże się, że żaden z nich nie jest idealny.

Najpopularniejsze obecnie w terapii inhibitory układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), czyli inhibitory konwertazy angiotensyny (*ACE angiotensin-converting enzyme*) oraz antagoniści receptorów angiotensyny typu 1 (*ARB, angiotensin II type 1 receptor blockers*), cechuje minimalny i niejednoznaczny wpływ na ośrodkową i obwodową aktywność współczulną. Z kolei beta-adrenolityki, mimo zróżnicowanej aktywności wobec obwodowych receptorów dla katecholamin (beta i częściowo alfa), cechują się neutralnym wpływem na ośrodkową stymulację współczulną, a zasadniczym mechanizmem ich działania jest zmniejszenie pojemności minutowej serca i zwolnienie jego rytmu, czyli ujemny chronotropizm.

W grupie antagonistów wapnia i diuretyków, w przypadku długotrwałego stosowania, ujawnia się

nasilenie aktywności układu współczulnego, który jednak można zmniejszyć, stosując równocześnie spironolakton. Również często stosowane w praktyce połączenia dwu- i trójlekowe zwiększają tę aktywność, głównie za sprawą dodanego leku moczopędnego.

Pozytywny wpływ na hamowanie ośrodkowej stymulacji adrenergicznej wykazują jedynie te leki, które obecnie pozostają na marginesie nowoczesnej terapii [10]. W tej grupie tak zwanych centralnych sympatykolytyków wyróżnia się agonistów receptorów alfa<sub>2</sub> (klonidyna) oraz agonistów receptorów imidazolinowych (moksosidyna, rilmenidyna). Mimo teoretycznych przesłanek do szerszego stosowania tych leków ich zasadniczą wadą są duża częstość powodowanych objawów niepożądanych oraz brak dużych randomizowanych prób klinicznych z zastosowaniem tych leków.

Korzystny wpływ na ośrodkową modulację aktywności współczulnej mogą mieć jeszcze inne leki i substancje chemiczne, metody nefarmakologiczne i urządzenia techniczne. Należy wśród nich wymienić: statyny (plejotropizm działania — wpływ na wydzielanie tlenu azotu) zmniejszenie masy ciała, aerobowy trening fizyczny, psychoterapię — walkę ze stresem, długotrwałą stymulację baroreceptorów tętnicy szyjnej, głęboką stymulację mózgu oraz RDN [10].

Wymienione jako ostatnie techniki terapeutyczne stanowią nowoczesną i praktyczną alternatywę w sytuacji braku skuteczności tradycyjnych sposobów obniżania wysokiego ciśnienia tętniczego. Wśród nich szczególną rolę przypada zabiegom RDN ze względu na dominującą rolę nerek w wielu przypadkach opornego nadciśnienia tętniczego i wpływ tego narządu na patologicznie zwiększoną aktywność układu współczulnego [13].

## Rola nerek

Nadciśnienie tętnicze może wystąpić w przebiegu każdej ostrej lub przewlekłej choroby nerek. Nerkopochodne przyczyny nadciśnienia, tradycyjnie dzielone na naczyniowo-nerkowe oraz związane z chorobami miększu nerek, stanowią odpowiednio 3% i 5% wszystkich przypadków nadciśnienia. Istnieje obserwowana klinicznie wyraźna zależność między nadciśnieniem a stopniem zaawansowania niewydolności nerek. W stadiach 4. i 5., ocenianych na podstawie wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*), nadciśnienie stwierdza się w ponad 80% przypadków i ma ono utrwalony, a nierzadko także oporny charakter. Sam wzrost ciśnienia nieuchronnie prowadzi do nasilenia objawów nefropatii niezależnie od jej przyczyny. Dane epidemiologiczne dotyczące przewlekłej, schyłkowej nie-

wydolności nerek (stadium 5.) wskazują, że u pacjentów leczonych nerkozastępczo nadciśnienie tętnicze jest na 3. miejscu w grupie przyczyn przewlekłych nefropatii (ok. 14,5% wg danych polskich), ustępując tylko kłębuszkowym zapaleniom nerek (18,6%) oraz nefropatii cukrzycowej (27,2%) [14, 15].

Pojawienie się nadciśnienia tętniczego uruchamia w nerkach kaskadę niekorzystnych zmian, które w początkowym etapie charakteryzują się aktywacją układu RAA, a w późniejszym stadium prowadzą do retencji sodu i wzmożonej aktywności układu współczulnego.

Współczulne unerwienie nerek dochodzi do narządu z poziomu rdzenia kręgowego w odcinkach Th 10–L1, biegnąc wzdłuż tętnic nerkowych. Końcowe włókna nerwowe osiagają komórki ziarniste układu przykłębuszkowego (juxtaglomerularnego), komórki nabłonka cewek nerkowych oraz przydanek ścian drobnych naczyń krwionośnych. Każda z tych tkanek odpowiada na stymulację adrenergiczną, w której pośredniczą odmienne typy receptorów [16] i tak:

- pobudzenie receptorów beta<sub>1</sub> aparatu przykłębuszkowego powoduje wydzielanie reniny;
- stymulacja receptorów alfa<sub>1B</sub> komórek nabłonka cewek zwiększa reabsorpcję sodu oraz hamuje jego wydalanie z moczem;
- pobudzenie receptorów alfa<sub>1A</sub> naczyń nerkowych obkurcza je, co skutkuje zmniejszeniem nerkowego przepływu krwi i spadkiem filtracji kłębuszkowej.

Przewodnictwo dośrodkowe obejmuje nerwy wstępujące do odcinków Th6–L4 rdzenia kręgowego, z których włókna współczulne biegną do ośrodków krążeniowo-oddechowych w rdzeniu przedłużonym, a kończą się w tylnej części podwzgórza, miejscu sinawym i obszarze wokół III komory mózgu [17].

Stymulacja nerkowych dośrodkowych (aferyntnych) nerwów współczulnych wskutek niedokrwienia nerek, zmniejszenia prężności tlenu i spadku rzutu serca oraz dodatkowych bodźców mechanicznych i chemicznych prowadzi do wzmożonej sekrecji noradrenaliny i angiotensyny II. Obie te substancje zwiększają aktywność ośrodków presyjnych w mózgowiu w odniesieniu do serca i naczyń. Efektem jest wzrost oporu obwodowego i ciśnienia tętniczego, zwiększenie rytmu serca, a także obciążenia następczego, zaś w dalszej konsekwencji — przebudowa i przerost lewej komory oraz niewydolność serca.

## Techniki interwencyjne — miejsce RDN

Jak już wspomniano, w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego coraz częściej wykorzystuje się zaawansowane technologicznie urządzenia modulujące aktywność układu współczulnego. W ten spo-

sób uzyskuje się znaczące obniżenie ciśnienia tętniczego i poprawę wielu parametrów metabolicznych. W opublikowanym w 2011 roku przeglądzie Hering i wsp. [1] wymienili następujące techniki terapeutyczne z zastosowaniem tych urządzeń:

- stymulację odruchu z baroreceptorów tętnicy szyjnej (system *Rheos*);
- ablację nerwów nerkowych z pomocą cewników ultradźwiękowych lub prądowych;
- zabiegi RDN.

Koncentrując się na omówieniu technik denerwacji nerek trzeba nadmienić, że koncepcja zabiegowego leczenia nadciśnienia tętniczego ma długą historię. Pierwsze udane próby podjęto w Stanach Zjednoczonych już w latach 30. ubiegłego wieku. W 1935 roku Page i Heuer [18] zastosowali procedurę odnerwienia nerek w leczeniu ciężkiego nadciśnienia w przebiegu kłębuszkowego zapalenia nerek. Smithwick i wsp. w 1953 roku (*zob.* [19]) opublikowali wyniki chirurgicznego leczenia nadciśnienia metodą sympatektomii (splanchnektomii) w grupie 1266 pacjentów. W kilkuletniej obserwacji chorych poddanych tej procedurze wykazano większą przeżywalność w stosunku do chorych leczonych farmakologicznie. Była to jednak sympatektomia nieselektywna — obejmująca nerwy współczulne w odcinku Th8–Th12. Procedura była obciążona częstymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: tachykardia, marżnięcie dłoni, dysfunkcja

jelita cienkiego, grubego i impotencja. Dlatego wraz z rozwojem farmakoterapii zrezygnowano z tej metody leczenia opornego nadciśnienia tętniczego.

Intensywny, zwłaszcza w ostatnim 20-leciu, rozwój kardiologii interwencyjnej, która zrewolucjonizowała leczenie między innymi ostrych zespołów wieńcowych, rozszerzył pole działania również na hipertensjologię i nefrologię. W 2007 roku Krum i wsp. [20] z *Monash University* w Melbourne w Australii wykonali pierwszy udany zabieg częściowej denerwacji nerek w przebiegu opornego nadciśnienia tętniczego, wykorzystując nowy rodzaj cewników naczyniowych.

Obecnie jest do dyspozycji cała gama zaawansowanych technologicznie urządzeń, których wspólna cecha to miejscowo zastosowana procedura denerwacji włókien współczulnych biegnących wzdłuż tętnic nerkowych. Biorąc pod uwagę doświadczenie kliniczne istnieją trzy główne metody denerwacji [21]:

- farmakologiczna, w której wykorzystuje się mikroiniekcje leku do ściany naczynia i przestrzeni okołonaczyniowej;
- ultradźwiękowa, w której wykorzystuje się energię fali akustycznej dostarczaną wewnątrz- lub zewnątrznaczyniowo;
- ablacja prądem z użyciem specjalnych cewników lub balonów wewnątrznaczyniowych.

Przegląd stosowanych obecnie metod denerwacji przedstawiono w tabeli I.

**Tabela I.** Metody denerwacji

Metoda denerwacji	Nazwa	Charakterystyka	Producent/kraj	Próby kliniczne
Farmakologiczna	<i>Bullfrog Microinfusion Catheter</i>	Mikroiniekcje leku (guanetydyna)	<i>Mercator Systems</i> (Stany Zjednoczone)	Badania przedkliniczne
Ultradźwiękowa	<i>Kona Medical</i>	Punktowa energia aplikowana zewnątrznaczyniowo	<i>Kona Medical Systems</i> (Stany Zjednoczone)	Badania przedkliniczne
	<i>Tivus</i>	IV — USG	<i>CardioSonic</i> (Izrael)	Badania przedkliniczne
	<i>Paradise</i>	IV — USG + balon	<i>ReCor Medical</i> (Stany Zjednoczone)	REDUCE REALISE ACHIEVE — początek w 2012 r.
Ablacja prądem (RF, <i>radio frequency</i> )	<i>OneShot RDS</i>	Jednorazowa aplikacja energii	<i>Maya Medical</i> (Stany Zjednoczone)	Badania przedkliniczne
	<i>V2 RF Baloon</i>	Ablacja — cewnik balonowy	<i>Vessix Vascular</i> (Stany Zjednoczone)	REDUCE — HTN, początek w 2012 r.
	<i>St. Jude RAAS</i>	Ablacja prądem wielopunktowa	<i>St. Jude Medical</i> (Stany Zjednoczone)	ARSENAL — początek w 2011 r.
	<i>Symplicity</i>	Ablacja prądem wielopunktowa	<i>Ardian/Medtronic</i> (Stany Zjednoczone)	<i>Resistant HTNS</i> <i>Symplicity HTN1</i> <i>Symplicity HTN2</i> <i>Symplicity HTN3</i> <i>Symplicity HF</i> — początek w 2012 r.

Obecnie najbardziej rozpowszechniona i dostępna jest metoda ablacji prądem o częstotliwości radiowej (RF, *radio frequency*), w której wykorzystuje się tętniczy dostęp naczyniowy z zastosowaniem specjalnie do tego celu skonstruowanych cewników. Od czasu przeprowadzenia pierwszych zabiegów denerwacji w 2007 roku na świecie wykonano już 5 tys. procedur [22, 23]. Do leczenia tą metodą pacjentów kwalifikuje się na podstawie dwóch zasadniczych wskazań:

- obecność opornego nadciśnienia tętniczego (politerapia:  $\geq 3$  leków, w tym diuretyk) w pomiarach w gabinecie 160 mm Hg lub więcej (150 mm Hg dla cukrzycy typu 2) lub potwierdzona nietolerancja leków hipotensyjnych;
  - GFR co najmniej 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (szacowany GFR wyliczony wg wzoru *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD]).
- Przeciwwskazania obejmują:
- nadciśnienie tętnicze rzekomooporne;
  - hormonalnie uwarunkowane przyczyny nadciśnienia tętniczego wtórnego;
  - cukrzycę typu 1;
  - stosowanie ośrodkowo działających sympatykolytyków (meksolidyna, klonidyna *etc.*);
  - długotrwałe stosowanie antykoagulantów (warfaryna, acenokumarol);
  - zwężenie tętnicy nerkowej, podwójne tętnice nerkowe, inne anomalie naczyniowe;
  - długość tętnicy nerkowej poniżej 20 mm lub średnica tętnicy poniżej 4 mm;
  - przebyte zabiegi naczyniowe na tętnicach nerkowych (w tym stenty);
  - istotną hemodynamicznie wadę zastawkową serca;
  - implantowalny kardiowerter-defibrylator (ICD, *implantable cardioverter defibrillator*);
  - ciążę;
  - małopłytkowość poniżej 50 tys./ml;
  - rozpoznaną skazę krwotoczną zwiększającą ryzyko powikłań krwotocznych;
  - niewydolność serca w klasie III/IV według *New York Heart Association* (NYHA).

Zaleca się, aby przed leczeniem dokonać precyzyjnej oceny radiologicznej naczyń nerkowych przy użyciu ultrasonografii (USG) tętnic nerkowych z opcją *doppler duplex*, angiografii tomokomputerowej lub rezonansu magnetycznego.

Standardem jest też ocena dobowego profilu ciśnienia (ABPM) również z tego względu, że nawet do 30% przypadków opornego nadciśnienia ma charakter rzekomy.

Zabieg denerwacji tętnic nerkowych wykonuje się w pracowni hemodynamicznej lub radiologii interwencyjnej w warunkach intensywnego nadzoru kardiologicznego. Sam sposób przeprowadzenia de-

nerwacji już szczegółowo opisano w piśmiennictwie. Poniżej przedstawiono w zarysie metodę ablacji prądem z cewnikiem *Symplcity*.

W czasie zabiegu do tętnic nerkowych jest wprowadzane urządzenie emitujące fale radiowe. Końcówkę urządzenia umieszcza się 3–4 cm przed wejściem tętnicy nerkowej do nerki, a następnie — wycofując urządzenie ruchem spiralnym — co 5 mm wzdłuż ścianek naczynia aplikuje się energię, która niszczy leżące w warstwie zewnętrznej naczynia włókna nerwowe łączące nerkę z OUN. W ten sposób miejscowo niszczy się połączenia nerwowe, dzięki czemu zostaje przerwane błędne koło nieprawidłowego mechanizmu nerkowej regulacji ciśnienia. Precyzyjna punktowa aplikacja fal radiowych minimalizuje ryzyko zniszczenia i przerwania ściany naczynia nerkowego, a proces gojenia się jest szybki. Procedura denerwacji trwa około 40 minut; zabieg jest wykonywany w znieczuleniu miejscowym, a pacjent po zaopatrzeniu miejsca dostępu naczyniowego po około dobie może wyjść ze szpitala do domu (tab. II).

Zasadniczym celem procedury odnerwienia nerek jest obniżenie wysokiego ciśnienia tętniczego z zachowaniem prawidłowej funkcji nerek. Odpowiadają za to następujące czynniki:

- zmniejszenie odśrodkowej donerkowej impulsacji współczulnej;
- ograniczenie aktywnego wydzielania noradrenaliny z zakończeń nerwowych (*spillover*);

**Tabela II.** Sumaryczna charakterystyka techniki denerwacji tętnic nerkowych *Symplcity*

Parametr	Charakterystyka
Dostęp naczyniowy	Tętnica udowa
Typ cewnika	<i>Symplcity</i> 5F/6 F
Znieczulenie	Miejscowe dożylnie + leki narkotyczne w trakcie procedury
Rodzaj ablacji	Prądowa, wielopunktowa, obustronna
Energia (moc) ablacji	5–8 W/dawkę
Miejsce ablacji	Początek — dystalny odcinek tętnicy Koniec — odcinek proksymalny ( <i>ostium</i> )
Termiczny efekt ablacji	Chłodzenie/plukanie solą fizjologiczną
Liczba aplikacji na jedną tętnicę	4–5 z rotacją cewnika o 90°
Łączny czas zabiegu	40–60 min
Leczenie przeciwkrzepliwie	Heparyną przed i w trakcie zabiegu
Powikłania miejscowe	Krwiak, tętniak rzekomy, rozwarstwienie naczynia, skurcz naczynia
Powikłania układowe	Bradykardia, hipotonia



- nasilenie natriurezy;
- zwiększenie nerkowego przepływu krwi;
- obniżenie aktywności reninowej osocza;
- zmniejszenie współczulnej impulsacji dośrodkowej.

Efekt hipotensyjny rzadko występuje bezpośrednio po zabiegu. Zwykle na pełen efekt hipotensyjny czeka się do pół roku, a w wyjątkowych przypadkach nawet do roku [24].

## Ocena skuteczności leczenia

Efektywność i bezpieczeństwo zabiegów denerwacji nerek oceniano w kilku próbach klinicznych prowadzonych od 2008 roku w Europie, Australii i w Stanach Zjednoczonych. Dotychczas zakończyły się trzy z nich: *United States Resistant HTN Study*, *Symplicity HTN 1*, *Symplicity HTN 2*.

We wszystkich tych badaniach uczestniczyło ponad 260 pacjentów. Okres obserwacji wyniósł 12–24 miesiące.

### Badania zakończone

#### Badanie *United States Resistant HTN Study*

Było to pierwsze amerykańskie badanie kliniczne, bez randomizacji, o charakterze pilotażowym, w którym wykorzystano metodę *Symplicity*. Przeprowadzono je w okresie od września 2008 do lipca 2009 roku. Wyniki badania wstępnie potwierdziły użyteczność zabiegów denerwacji nerek w odniesieniu do redukcji ciśnienia tętniczego [19]. Charakterystykę badania przedstawiono w tabeli III.

**Tabela III.** Charakterystyka badania *United States Resistant HTN Study*

Liczba pacjentów	20 (15 ostatecznie zakwalifikowanych do przeprowadzenia procedury)
Liczba ośrodków	6 (w pięciu stanach)
Wiek pacjentów	51 ± 14 lat (40% kobiet)
Współistniejące choroby	Cukrzyca typu 2 (32%), choroba wieńcowa (20%)
Liczba stosowanych leków	5,2 ± 1,3
Ciśnienie tętnicze na początku	173/96 mm Hg ± 12/15 mm Hg
Średni okres obserwacji	6 miesięcy
Obniżenie ciśnienia po 6 miesiącach	-30 mm Hg skurczowego -13 mm Hg rozkurczowego
Zmiany funkcji nerek	Bez znamienego wpływu na eGFR
Istotne powikłania	1 tętniak rzekomy 1 progresja istniejącej stenozы tętnicy nerkowej (stent jako leczenie)

eGFR (estimated glomerular filtration rate) — szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej

#### Badanie *Symplicity HTN 1*

W tym badaniu klinicznym potwierdzono słuszność koncepcji *proof-of-principle*, w której zakłada się, że konkretna metoda leczenia może wpływać na określony, oceniany parametr.

Badanie przeprowadzono bez randomizacji, początkowo w grupie 45 pacjentów, których liczbę zwiększono potem do 137. Całkowity okres obserwacji wyniósł 18 miesięcy i w tym okresie u 95% pacjentów obserwowano obniżenie ciśnienia tętniczego [20]. Charakterystykę badania przedstawiono w tabeli IV.

W próbie klinicznej *Symplicity HTN 1* wykazano nie tylko duży profil bezpieczeństwa metody denerwacji nerek, lecz także trwałe w okresie kilkumiesięcznej obserwacji efekt hipotensyjny. Warto dodać, że w badaniu tym uczestniczył polski ośrodek z Krakowa (Szpital im. Jana Pawła II).

#### Badanie *Symplicity HTN 2*

To, jak dotychczas, najważniejsze z już przeprowadzonych i pierwsze badanie kliniczne z randomizacją. Badaniem przesiewowym objęto 190 pacjentów, których następnie przydzielono losowo do grupy leczonej denerwacją oraz do grupy kontrolnej leczonej zachowawczo kombinacją kilku leków hipotensyjnych. Badanie prowadzono od czerwca 2009 do stycznia 2010 roku. Pierwszorzędownym punktem koń-

**Tabela IV.** Charakterystyka badania *Symplicity HTN 1*

Liczba pacjentów	45/137
Liczba ośrodków	4 (Australia — 2, Europa — 2) 17 (Australia — 3, Stany Zjednoczone — 3, Europa — 11)
Wiek pacjentów	57 ± 11 lat (40% kobiet)
Współistniejące choroby	Cukrzyca typu 2 (33%), choroba wieńcowa (22%), hiperlipidemia (69%)
Liczba stosowanych leków	5,0 ± 1,5
Ciśnienie tętnicze na początku	176/98 mm Hg ± 17/14 mm Hg
Średni czas obserwacji	18 miesięcy
Obniżenie ciśnienia tętniczego	Ciśnienie skurczowe po 18 miesiącach - 27 mm Hg Ciśnienie rozkurczowe po 18 miesiącach - 15 mm Hg
Zmiany funkcji nerek	- 2 ± 13 ml/min eGFR po 12 miesiącach
Istotne powikłania	1 rozwarstwienie tętnicy 3 miejscowe powikłania przy dostępie naczyniowym

eGFR (estimated glomerular filtration rate) — szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej

Tabela 5. Charakterystyka badania *Symplicity HTN 2*

Parametr	Grupa poddana denerwacji	Grupa kontrolna
Liczba pacjentów	52	54
Liczba ośrodków	Australia i Nowa Zelandia — 4 Europa — 20 (Polska — 2)	Jak obok
Wiek pacjentów	58 lat ( $\pm$ 12)	58 lat ( $\pm$ 12)
Współistniejące choroby	Cukrzyca typu 2 — 21 (40%) choroba wieńcowa — 10 (19%) hipercholesterolemia — 27 (52%)	Cukrzyca typu 2 — 15 (28%) choroba wieńcowa — 4 (7%) hipercholesterolemia — 28 (52%)
Stężenie kreatyniny [ $\mu$ mol/l]	91 ( $\pm$ 25)	78 ( $\pm$ 18)
Liczba stosowanych leków	5,2 ( $\pm$ 1,5)	5,3 ( $\pm$ 1,8)
Ciepłota tętnicza na początku	178/97 mm Hg ( $\pm$ 18/16)	178/98 mm Hg ( $\pm$ 16/17)
Obniżenie ciśnienia po 6 miesiącach ( <i>endpoint</i> )	Ciepłota skurczowa –32 mm Hg Ciężność rozkurczowa –12 mm Hg	Ciepłota skurczowa +1 mm Hg Ciężność rozkurczowa –0 mm Hg
Odsetek pacjentów bez redukcji ciśnienia (6 mies.)	10% (n = 5)	47% (n = 24)
Odsetek pacjentów z obniżeniem ciśnienia do $\leq$ 140/90 mm Hg	39% (n = 19)	6% (n = 3)
Zmiany funkcji nerek (eGFR)	$\pm$ 0,2 ml/min	$\pm$ 0,9 ml/min
Istotne powikłania/zdarzenia	1 przypadek progresji już istniejącej stenozy, 3 przypadki hospitalizacji z powodu wysokiego RR	2 przypadki hospitalizacji z powodu wysokiego RR

eGFR (estimated glomerular filtration rate) — szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; RR — ciśnienie

cowym była zmiana ciśnienia skurczowego, mierzonego w gabinecie, po 6 miesiącach od randomizacji [24]. Szczegóły i wyniki badania przedstawiono w tabeli V.

W próbie *Symplicity HTN 2* jednoznacznie wykazano skuteczność hipotensyjną denerwacji nerek. W okresie trwającej 6 miesięcy obserwacji wyraźne obniżenie ciśnienia tętniczego o co najmniej 10 mm Hg stwierdzono u 84% pacjentów (n = 41) w grupie poddanej zabiegowi i tylko u 35% pacjentów (n = 18) leczonych zachowawczo. Ponadto aż u 39% pacjentów poddanych denerwacji uzyskano normalizację ciśnienia. Po raz kolejny potwierdzono też bezpieczeństwo metody z technicznego punktu widzenia. W badaniu *Symplicity HTN 2* szczegółowo oceniano parametry funkcji nerek, takie jak stężenia kreatyniny, GFR oraz cystatyny C. W obu badanych grupach nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic, zatem można powiedzieć że denerwacja nerek nie pogarsza funkcji narządu nawet w stadium jawnej wyrównanej niewydolności nerek (stadium III według szacowanego GFR).

We wszystkich opisanych wyżej próbach klinicznych znaczny odsetek pacjentów stanowiły osoby ze współistniejącą cukrzycą typu 2. W badaniu *Symplicity HTN 2* po raz pierwszy oceniano zabieg RDN pod kątem wpływu na wyrównanie cukrzycy.

Przesłanką patogenetyczną był fakt częstego współistnienia nadciśnienia z insulinoopornością i nasileniem tej ostatniej w przypadku wzmożonej stymulacji

adrenergicznej. Mahfoud i wsp. [25] pierwsi przedstawili wyniki trwającej 3 miesiące obserwacji w podgrupie pacjentów już uczestniczących w próbie *Symplicity 2*. Zestawienie wyników zawarto w tabeli VI.

Zbliżone wyniki uzyskano w analizie Schlaich i wsp. [26]. Autorzy australijscy przedstawili wyniki trwającej 3 miesiące obserwacji, którą objęto 47 pacjentów (33 poddanych RDN, 14 z grupy kontrolnej) z tego samego badania klinicznego [26].

## Podsumowanie

Obecnie, po kilku latach badań klinicznych, korzystny wpływ denerwacji nerek można oceniać nie tylko w aspekcie redukcji ciśnienia tętniczego. Dowodów na skuteczność tej metody jest więcej i można je podzielić na trzy grupy:

- dowody kliniczne (obniżenie ciśnienia tętniczego, regresja przerostu lewej komory serca);
- dowody biochemiczne (zmniejszenie glikemii, obniżenie stężeń C-peptydu i insuliny, stabilizacja wartości kreatyniny i eGFR, redukcja albuminurii);
- dowody doświadczalne (ograniczenie nerkowego wydzielania noradrenaliny [*spillover*], zmniejszenie aktywności mięśniowych włókien współczulnych [MSNA, *muscle sympathetic nerve activity*] mierzone techniką mikroneurografii) [27].



**Tabela VI.** Zestawienie wyników próby *Symplicity HTN 2*

Parametr	RDN, miesiąc (n = 37)	RDN, 3 miesiące (n = 37)	Grupa kontrolna, miesiąc (n = 13)	Grupa kontrolna, 3 miesiące (n = 13)
Zmiana glikemii [mg/dl]	-8,9	-9,4	+3,9	+0,9
Zmiana stężenia C-peptydu [ng/ml]	-2,0	-2,3	+0,2	+0,2
Zmiana stężenia insuliny [ $\mu$ U/ml]	-8,7	-11,6	+6,4	+0,5
Wskaźnik HOMA-IR [ng/ml]	-3,1	-3,7	+2,1	+0,3
HbA <sub>1c</sub> (%)	5,8 ( $\pm$ 0,1)	5,8 ( $\pm$ 0,1)	6,3 ( $\pm$ 0,3)	6,3 ( $\pm$ 0,3)

RDN (*renal denervation*) — denerwacja tętnic nerkowych; HOMA-IR — *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*; HbA<sub>1c</sub> — hemoglobina glikowana

Należy dodać, że obserwowany w badaniach doświadczalnych proces odnowy uszkodzonych włókien nerwowych (renerwacja) nie powinien w dłuższej perspektywie ograniczać skuteczności samej metody ze względu na to, że powrót do integralności anatomicznej (o ile wystąpi) zwykle nie oznacza integralności czynnościowej.

### Toczące się badania

Kolejnych interesujących danych dostarczą zapewne te badania kliniczne, które się toczą.

#### Badanie *Symplicity HTN 3*

Jest to pierwsze wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne zaaprobowane przez *Food and Drug Administration* na terenie Stanów Zjednoczonych, rozpoczęte we wrześniu 2011 roku. Założono w nim rekrutację wstępną co najmniej 530 pacjentów w ponad 60 ośrodkach klinicznych. Pacjenci są poddawani randomizacji do grup terapeutycznej — z wykonaniem RDN oraz kontrolnej — niepoddawanej denerwacji. Pierwszorzędnym punktem końcowym będzie ocena zmiany ciśnienia tętniczego po 6 miesiącach od wykonanej RDN. Istotną nowością w tym badaniu będzie opcja zabiegu denerwacji dla wszystkich tych pacjentów z grupy kontrolnej, którzy nie uzyskali dobrej kontroli ciśnienia po 6 miesiącach leczenia, a spełniają kryteria włączenia i wyrażą formalną zgodę na zabieg RDN [23, 28].

#### Badanie *Symplicity HF*

Jest to pierwsze wieloośrodkowe badanie w Europie i Australii służące ocenie skuteczności denerwacji nerek u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca oraz przewlekłą chorobą nerek. Rekrutacja ma objąć 40 pacjentów [28].

#### Badanie *Ablation-induced Renal Denervation Trial (ARSENAL)*

W tym, rozpoczętym w październiku 2011 roku, wieloośrodkowym, nierandomizowanym badaniu wykorzystuje się system denerwacji *St. Jude Medical*.

Obecnie uczestniczą w nim ośrodki z Australii i Grecji. W badaniu ma brać udział 60 pacjentów (do tej pory rekrutowano 47). Pierwszorzędnym punktem końcowym ma być, oceniane po 6 miesiącach leczenia, obniżenie ciśnienia tętniczego oraz wszystkie zdarzenia niepożądane [29].

#### Badanie *REDUCE HTN*

To kohortowe badanie bez randomizacji, rozpoczęte w lutym bieżącego roku, w którym obecnie uczestniczy 7 ośrodków w Europie i 2 w Australii. W próbie jest stosowany system denerwacji *Vessix Vascular V2*. Rekrutacja obejmie docelowo 120 pacjentów. Pierwszorzędnym punktem końcowym będzie ocena redukcji ciśnienia tętniczego po 6 miesiącach od wykonania RDN [30].

### Global *Symplicity Registry*

Warto w tym miejscu wspomnieć, że w bieżącym roku — z inicjatywy producenta systemu *Symplicity* — rozpoczął działalność *Global Symplicity Registry*. Docelowo w rejestrze tym mają być zebrane informacje o zabiegach denerwacji nerek co najmniej 5 tys. pacjentów z około 200 ośrodków z całego świata. W rejestrze są gromadzone nie tylko informacje dotyczące efektów leczenia samego opornego nadciśnienia tętniczego, lecz także wpływu procedury RDN na przebieg stanów przebiegających z hiperreaktywnością układu autonomicznego (insulinooporność, OBS, przewlekła choroba nerek).

### Doświadczenia polskie

Pierwszy zabieg RDN u pacjenta z opornym nadciśnieniem tętniczym przeprowadzono już w 2009 roku. Dokonał tego zespół specjalistów z Krakowa (ze wspomnianego wyżej Szpitala im. Jana Pawła II). Kolejnym ośrodkiem był Instytut Kardiologii w Warszawie. Polscy pacjenci i lekarze aktywnie uczest-

niczyli w międzynarodowych badaniach klinicznych *Symplcity HTN 1i HTN 2*. Obecnie zdecydowaną większość procedur denerwacji wykonuje się w kilku ośrodkach akademickich w Warszawie, Krakowie, Gdańsku, Katowicach i Poznaniu. Od 2009 roku w Polsce wykonano około 100 zabiegów. W stanowisku grupy ekspertów w dziedzinie kardiologii, hipertensjologii, nefrologii i radiologii, opublikowanym w 2011 roku, potrzeby w zakresie tej metody w grupie opornego nadciśnienia tętniczego oszacowano na 2000 zabiegów rocznie. Powstał już krajowy rejestr RDN — POL obejmujący 9 ośrodków, w których docelowo ma się leczyć 45 pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym [31, 32].

## Perspektywy i podsumowanie

Interwencyjne metody, stosowane obecnie w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego, wśród których dominuje RDN metodą ablacji prądem, weszły już na stałe do arsenału środków terapeutycznych, jakimi dysponuje hipertensjologia. Podstawowy cel stawiany w badaniach, czyli uzyskanie utrzymującego się po zabiegu znamiennego statystycznie obniżenia ciśnienia tętniczego, osiągnięto we wszystkich przeprowadzonych dotychczas próbach klinicznych. Dodatkowa analiza drugorzędowych punktów końcowych oraz wybranych parametrów metabolicznych wskazała na bezpieczeństwo metody denerwacji i dodatkowe korzyści w przypadku współistniejących schorzeń.

Należy podkreślić, że u niektórych pacjentów poddanych leczeniu denerwacyjnemu można było zmniejszyć już stosowane dawki leków hipotensyjnych, co ma wymowne znaczenie w kontekście poprawy tolerancji leków, ograniczenia realnych działań niepożądanych oraz poprawy współpracy z lekarzem.

Obecnie głównym wskazaniem do zabiegu przezskórnej RDN pozostaje oporne nadciśnienie tętnicze. Dalsze potencjalne zastosowania denerwacji tętnic nerkowych będą się odnosiły do leczenia:

- przewlekłej choroby nerek;
- cukrzycy typu 2 z białkomoczem;
- przewlekłej niewydolności serca;
- zespołu bezdechu sennego;
- zaburzeń metabolicznych w zespole policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*);
- marskości wątroby z wodobrzuszem;
- izolowanego nadciśnienia skurczowego;
- niektórych form wtórnego nadciśnienia tętniczego.

Na taką możliwość wskazują wstępne doniesienia uzyskane z reanalizy już przeprowadzonych badań klinicznych [33–36].

Wśród wymienionych wyżej wskazań najbardziej obiecująca wydaje się perspektywa zastosowania denerwacji w grupie chorych z przewlekłą niewydolnością nerek i nadciśnieniem nerkopochodnym opornym na leczenie. Może to stanowić realną alternatywę dla nefrektomii [37].

Obecnie, ze zrozumiałych względów, nie ma jeszcze odległych wyników leczenia. Konieczna jest dalsza obserwacja pod kątem trwałości efektu hipotensyjnego, wpływu na gospodarkę wodno-elektrolitową, wydolność nerek oraz potencjalną renerwację.

Te i inne wątpliwości mogą rozwiązać prowadzone badania kliniczne, przyszłe metaanalizy większej niż obecnie liczby prób klinicznych oraz krajowe i międzynarodowe rejestry zabiegów denerwacji. Można też oczekiwać modyfikacji zaleceń towarzystw naukowych w zakresie terapii opornego nadciśnienia tętniczego oraz powstania nowych leków hipotensyjnych o działaniu ukierunkowanym na układ autonomiczny.

## Streszczenie

Oporne nadciśnienie tętnicze to poważny problem terapeutyczny. Stosowane leki hipotensyjne, mimo odpowiednich dawek i schematów połączeń, nie zapewniają optymalnej kontroli ciśnienia u wszystkich pacjentów. Coraz więcej danych doświadczalnych i klinicznych wskazuje na znaczącą rolę zaburzeń równowagi neurogennych mechanizmów regulacyjnych w złożonej patogenezie nadciśnienia tętniczego, co istotnie przyczynia się do utrwalenia wysokiego ciśnienia i rozwoju powikłań narządowych. Postęp technologii medycznych poszerzył istniejący arsenał środków terapeutycznych i zaowocował wprowadzeniem do hipertensjologii nowych technik instrumentacyjnych. Stosowane metody interwencyjne, wśród których najwięcej zastosowań ma przezskórna denerwacja tętnic nerkowych, udowodniły swoją skuteczność zarówno w redukcji ciśnienia, jak i w normalizacji wielu parametrów biochemicznych. Trwające próby kliniczne zapewne rozszerzą listę wskazań i nowych zastosowań tej metody.

**słowa kluczowe:** oporne nadciśnienie tętnicze, denerwacja tętnic nerkowych, *symplicity*

*Nadciśnienie Tętnicze 2013, tom 17, nr 3, strony: 191–201*

## Piśmiennictwo

1. Hering D., Esler M.D., Krum H. i wsp. Recent advances in the treatment of hypertension. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2011; 9: 729–744.

2. WHO. Global Health Risk: Mortality and burden of disease attributable to selected major risk. WHO Press, Geneva 2009.
3. NATPOL 2011. Ogólnopolskie Badanie Rozpowszechnienia Czynn timer Rzyzka Chorób Układu Krążenia. [www.natpol.org](http://www.natpol.org) (dostęp 14.08.2012).
4. Calhoun D., Jones D., Textor S. i wsp. Resistant hypertension: Diagnosis, evaluation and treatment. Statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51: 1403–1419.
5. De la Sierra A., Segura J., Banegas J.R. i wsp. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57: 898–902.
6. Persell S.D. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* 2011; 57: 1076–1080.
7. Lloyd-Jones D.M., Evans J.C., Larson M.G. i wsp. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000; 36: 594–599.
8. The ALLHAT Officers and Coordinators for the Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
9. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. i wsp. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27: 2121–2158.
10. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wtyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 55–82.
11. DiBona G.F. Neural control of the kidney: past, present and future. *Hypertension* 2003; 41: 621–624.
12. Fisher J.P., Fadel P.J. Strategies for targeting excessive central sympathetic activation in human hypertension. *Exp. Physiol.* 2010; 95: 572–580.
13. Campese V.M., Ku E., Park J. Sympathetic renal innervation and resistant hypertension. *Int. J. Hypertens.* 2011; 2011: 814354.
14. Król E., Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek — klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka. *Forum Nefrologiczne* 2008; 1: 1–6.
15. Campese V.M., Krol E. Neurogenic factors in renal hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2002; 4: 256–260.
16. Schlaich M. Renal denervation in human disease. Novel implication for an old concept. Heart and Diabetes Institute Publication, Baker IDI 2010.
17. Bertog S.C., Sobotka P.A., Sievert H. Renal denervation for hypertension. *JACC Interv.* 2012; 5: 249–258.
18. Page I.H., Heuer G.J. The effect of renal denervation on the level of arterial blood pressure and renal function in essential hypertension. *J. Clin. Invest.* 1935; 14: 443–458.
19. Rocha-Singh K.J. Renal sympathetic nerve ablation for resistant hypertension: results of the US pilot trial. *Prairie Vascular Institute and Prairie Research Cooperative*, Springfield 2009: 1–19.
20. Krum H., Schlaich M., Whithbourn 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.
21. Rocha-Singh K.J. Renal artery denervation; a brave new frontier. *Endovascular Today* 2012; 1: 1–9.
22. Schmieder R.E., Redon J., Grassi G. i wsp. ESH Position Paper: renal denervation — an interventional therapy of resistant hypertension. *J. Hypertens.* 2012; 30: 837–841.
23. Medtronic Inc. Medtronic news release (dostęp 13.02.2012).
24. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial). A randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–1909.
25. Mahfoud F., Schlaich M., Kindermann I. i wsp. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011; 123: 1940–1946.
26. Schlaich M.P., Hering D., Sobotka P. Effects of renal denervation on sympathetic activation, blood pressure and glucose metabolism in patients with resistant hypertension. *Front. Physiol.* 2012; 3: 10.
27. Schlaich M.P., Sobotka P., Krum H. i wsp. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 932–934.
28. Symplicity HTN-3. [www.symplifybp.trial.com](http://www.symplifybp.trial.com) (dostęp 14.08.2012).
29. Safety and Efficacy Study of renal Artery Ablation in Resistant Hypertension Patients (ARSENAL). <http://clinicaltrials.gov/>. NCT 01438229 (dostęp 14.08.2012).
30. REDUCE HTN Trial. *Vessix Vascular News and Events* 2012.
31. Witkowski A., Januszewicz A., Imiela J. i wsp. Stanowisko Grupy Ekspertów w sprawie zabiegów przezskórnej denerwacji nerek w leczeniu nadciśnienia w Polsce. *Kardiolog. Pol.* 2011; 69: 1208–1211.
32. Kądziela J., Florczak E., Januszewicz A., Witkowski A. Denerwacja nerek — nowa metoda leczenia opornego nadciśnienia tętniczego. *Post. Kardiolog. Interw.* 2010; 6: 173–176.
33. Schlaich M.P., Straznicki N., Grima M. i wsp. Renal denervation: a potential new treatment modality for polycystic ovary syndrome? *J. Hypertens.* 2011; 29: 991–996.
34. Doumas M., Douma S. Renal sympathetic denervation: the jury is still out. *Lancet* 2010; 376: 1878–1880.
35. Esler M., The Paton Lecture: the sympathetic nervous system through ages — from Thomas Willis to resistant hypertension. *Exp. Physiol.* 2011; 96: 611–622.
36. Abboud F. The Walter B Cannon Memorial Award Lecture 2009. In search of autonomic balance: the good, the bad and the ugly. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010; 298: R1449–R1467.
37. Hering D., Mahfoud F., Walton A.S. i wsp. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23: 1250–1257.