

Andrzej Tykarski¹, Stefan Grajek²

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

²Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

9 stycznia 2014 roku zostaliśmy zaskoczeni oświadczeniem firmy *Medtronic*, sponsora badania SYMPPLICITY HTN-3, że wyniki tego kluczowego badania, mającego ugruntować znaczenie denerwacji tętnic nerkowych w leczeniu nadciśnienia tętniczego opornego, wskazują na brak dostatecznej efektywności tej procedury w obniżaniu ciśnienia tętniczego, przy zachowanym bezpieczeństwie zabiegu. Wiadomość ta, choć nie pochodziła od głównych badaczy SYMPPLICITY HTN-3, wywołała zaniepokojenie, a przede wszystkim zaskoczenie, ponieważ dotychczasowe obserwacje z badań otwartych (SYMPPLICITY HTN-1), randomizowanych (SYMPPLICITY HTN-2) i licznych rejestrów wskazywały na dużą skuteczność hipotensyjną procedury denerwacji nerek przy jednoczesnych efektach narządowych (zmniejszenie przerostu lewej komory, poprawa podatności tętnic), metabolicznych (zmniejszenie insulinooporności) i klinicznych (ograniczenie nasilenia bezdechu sennego), związanych ze zmniejszeniem aktywności adrenergicznej, co dawało nadzieję na wyczekiwany postęp w leczeniu szczególnych przypadków nadciśnienia tętniczego opornego. Przy braku w ostatnich latach istotnych nowości w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego nadzieję te były szczególnie duże. W ślad za tą zaskakującą informacją 29 marca 2014 na zjeździe *American College Cardiology* w Waszyngtonie przedstawiono, opublikowane jednocześnie w *New England Journal of Medicine*, wyniki badania SYMPPLICITY HTN-3, które potwierdziły brak istotnego obniżenia ciśnienia tętniczego — zarówno w pomiarach gabinetowych, jak i 24-godzinnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego — w grupie pacjentów, których poddano denerwacji nerkowej, w porównaniu z grupą *sham* (specyficzna grupa placebo obejmująca pacjentów, u których wykonano jedynie arteriografię tętnic nerkowych bez zabiegu ablacji nerwów nerkowych). Skrótowy opis tego ważnego badania przedstawiono w niniejszym numerze „Nadciśnienia Tętniczego”.

W zamierzeniach pozytywne wyniki tego badania miały być podstawą do zarejestrowania przez *Food*

and Drug Administration procedury denerwacji nerkowej w Stanach Zjednoczonych i ostatecznym potwierdzeniem skuteczności tej procedury w leczeniu nadciśnienia tętniczego opornego oraz, zapewne, dać impuls do przeprowadzania tego zabiegu w lżejszych postaciach nadciśnienia tętniczego w celu ograniczenia ilości leków hipotensyjnych, które musi przyjmować pacjent. Nic zatem dziwnego, że w Europie i Australii, gdzie procedura denerwacji uzyskała już wcześniej rejestrację i stała się powszechnie stosowaną, ze względu na obserwowane dobre efekty hipotensyjne, wyniki badania SYMPPLICITY HTN-3 przyjęto ze zdziwieniem i poddano krytycznej analizie, tym bardziej że jednocześnie ukazały się całkowicie odmienne wyniki 36-miesięcznej obserwacji badania SYMPPLICITY HTN-3 i europejskiego rejestru *Global Symplicity Register* oraz pierwsza metaanaliza badań europejskich, sankcjonująca denerwację tętnic nerkowych jako ostatni krok w leczeniu nadciśnienia tętniczego opornego.

Jeżeli przyjąć, że wyniki dotychczasowych badań nad denerwacją tętnic nerkowych nie są związane jedynie z „entuzjazmem” ich autorów, to takie analizy są uzasadnione. Zaprezentowano w nich następujące wyjaśnienia negatywnych wyników badania SYMPPLICITY HTN-3 i związane często z nimi zastrzeżenia wobec tego badania:

1. Najprostsze wyjaśnienie mówi, że denerwacja jest rzeczywiście nieefektywna, a dotychczasowe wyniki badań wiązały się z efektem placebo. Efekt ten ujawniło włączenie do badania grupy *sham* (ciśnienie tętnicze obniżyło się w obu grupach, co oznacza, że sama denerwacja nie obniża ciśnienia). Słabą stroną takiej interpretacji jest fakt, że efekt placebo ujawnił się także w 24-godzinnej automatycznej kontroli ciśnienia tętniczego (ABPM), natomiast wyniki wielu innych obserwacji wskazują, że ocena za pomocą ABPM nie poddaje się efektowi placebo. Dlaczego zatem ciśnienie tętnicze oceniane w ABPM obniżyło się w grupie *sham*? Przyczyną mogą być kolejne wyjaśnienia wyników SYMPPLICITY HTN-3.

2. Podobny znaczący spadek ciśnienia tętniczego w obu grupach, skutkujący brakiem istotnego spadku ciśnienia tętniczego, który dałoby się przypisać denerwacji nerkowej, mógł być związany z poprawą *compliance* pacjentów, zarówno w zakresie zmian stylu życia, jak i poprawy rzetelności przyjmowania leków. Rzeczywiście, można przypuszczać, że we wszystkich badaniach dotyczących denerwacji nerkowych pacjenci pozostawali pod szczególną opieką.

3. Jednak spadek ciśnienia tętniczego w grupie kontrolnej mógł się również wiązać z dozwoloną intensyfikacją terapii hipotensyjnej 2 tygodnie przed włączeniem do badania. Wiadomo, że efekt hipotensyjny modyfikacji terapii może się ujawniać znacznie później. Jeżeli taka sytuacja częściej miała miejsce w grupie *sham*, to efekt hipotensyjny denerwacji mógł zostać zamaskowany. Oznacza to, że pacjenci mogli nie być w stanie „stabilnie niekontrolowanego ciśnienia tętniczego”, co nie miało znaczenia w poprzednich badaniach bez grupy kontrolnej, w których efekt hipotensyjny jednoznacznie przypisywano — słusznie lub nie — zabiegowi denerwacji nerkowej.

4. Osobnym problemem związanym z farmakoterapią w obu grupach było założenie, niezbędne ze względów etycznych, że wprawdzie „stosowane leki hipotensyjne nie mogły ulegać zmianie”, ale „z wyjątkiem sytuacji, gdy było to konieczne z klinicznego punktu widzenia”. Sytuacja ta miała miejsce u około 40% pacjentów, częściej w grupie *sham*. Trzeba jednak przyznać, że w analizie podgrup modyfikacja terapii nie wpłynęła negatywnie na uzyskane wyniki, o ile nie dochodziło do sytuacji zmniejszania intensywności farmakoterapii w grupie denerwacji, o czym nie wiemy.

5. Co więcej, pacjenci w amerykańskim badaniu SYMPPLICITY HTN-3 byli leczeni odmiennie niż w Europie. Aż 40% z nich otrzymywało leki działające bezpośrednio wazodylatacyjnie, które są znacznie popularniejsze w Stanach Zjednoczonych, ale jednocześnie są znanymi predyktorami gorszej odpowiedzi na zabieg denerwacji nerkowej. Odsetek ten był 2-krotnie wyższy niż w poprzednich badaniach SIMPLICITY.

6. Jednocześnie zastosowanie antagonistów aldosteronu było częstsze w grupie *sham*. Jeśli weźmiemy pod uwagę, że analiza podgrup wykazała znacznie większy efekt hipotensyjny wśród pacjentów stosujących antagonistę aldosteronu, to ta dysproporcja również mogła zamaskować efekt denerwacji nerkowej. Choć analiza podgrup wykazała, że efekt denerwacji u pacjentów stosujących antagonistę aldosteronu był znaczący, to jednak nie osiągnął istotności statystycznej, ponieważ liczebność tej grupy była dość mała (około 25 %). Niezależnie od tego, czy ta

interpretacja jest właściwa, warto przypomnieć zalecenie zawarte w stanowisku *European Society of Hypertension* dotyczącym denerwacji tętnic nerkowych, by warunkiem kwalifikacji do tej procedury był brak kontroli ciśnienia mimo zastosowania w 4.–5. rzucie antagonisty aldosteronu.

7. Przyczyną negatywnych wyników badania SYMPPLICITY HTN-3 mogła być nietypowa dla Europy populacja pacjentów. Aż 25% z nich stanowili Afroamerykanie, którzy w analizie podgrup nie reagowali na zabieg denerwacji nerkowej. Przyczyną był znacznie większy spadek ciśnienia tętniczego w grupie *sham* u Afroamerykanów niż u pacjentami rasy białej czy żółtej (–17,8 mm Hg *v.* 8,6 mm Hg). Z kolei różnica ta mogła wynikać z większej poprawy *compliance* lub lepszej reakcji na leki wazodylatacyjne włączone przed randomizacją u Afroamerykanów. Warto przypomnieć, że nadciśnienie tętnicze u Afroamerykanów wykazuje na ogół cechy hiperwolemii i niską aktywność reninową osocza. Dlatego wyniki badania SYMPPLICITY HTN-3 nie są w pełni reprezentatywne dla populacji europejskiej. Podobna sytuacja miała miejsce w badaniu ALLHAT, w którym korzystne działanie diuretyków tiazydowych w subpopulacji Afroamerykanów z nadciśnieniem tętniczym przełożyło się na ogólnie niekorzystne wyniki dla inhibitora konwertazy angiotensyny.

8. Nawet niewielki, ale skumulowany wpływ podanych wyżej przyczyn mógł sprawić, że siła statystyczna badania SYMPPLICITY HTN-3 była zbyt mała i nie pozwoliła wykazać istotnej różnicy. Choć do badania włączono ponad 500 pacjentów, to należy pamiętać, że od strony statystycznej projektowano je na podstawie wyników poprzednich badań SYMPPLICITY, w których wyniki — jak się okazuje — były przeszacowane z powodu braku grupy kontrolnej. Ponadto, w porównaniu z badaniami „lekowymi” w hipertensjologii, było to badanie relatywnie małe.

9. Kolejne wyjaśnienia są związane z technicznymi aspektami denerwacji tętnic nerkowych. Procedura wykonywana za pomocą zestawu *Symplcity Flex* mogła być nieskuteczna w wielu przypadkach. Choć rzeczywiście system ten jest pierwszym, najmniej zaawansowanym technicznie, z punktową ablacją i koniecznością obrotowego przesuwania cewnika z źródłem ciepła, w porównaniu z obecnie dostępnymi zestawami, nawet tej samej firmy (*Symplcity Spiral*), czy zestawami z elektrodą koszyczkową lub balonową zapewniającymi wielopunktową ablację, to jednak ten sam zestaw zastosowano w badaniach SYMPPLICITY HTN-1 i SYMPPLICITY HTN-2. Fakt ten czyni również nieistotnymi argumenty typu „brak kontroli skuteczności denerwacji anatomicznej (zniszczenia nerwów nerkowych)”.

10. Znacznie poważniejszą, możliwą przyczyną techniczną negatywnych wyników badania SYMPPLICITY HTN-3 w świetle poprzedniego punktu, podnoszoną w komentarzach, jest małe doświadczenie wykonujących procedurę denerwacji nerkowych. Grupę 535 pacjentów zrekrutowano w 88 ośrodkach, a 364 zabiegi denerwacji wykonało 111 operatorów. Ponieważ zabieg ten nie miał rejestracji w Stanach Zjednoczonych, to dla większości operatorów były to pierwsze zabiegi. Choć procedura denerwacji jest uważana przez kardiologów inwazyjnych za relatywnie prostą, to jednak podkreślają oni wzrastającą pewność wykonywania zabiegów wraz z ich liczbą. Może dziwić takie „rozproszenie” ośrodków przyjęte w badaniu SYMPPLICITY HTN-3, skoro z założenia na tym etapie rozwoju i wiedzy o denerwacji nerkowej procedura powinna być zarezerwowana dla dużych ośrodków z własnymi doświadczonymi centrami kwalifikacji do zabiegu. Podkreślono to w oficjalnym stanowisku *European Society of Hypertension* na temat denerwacji nerkowej.

Niezależnie od podanych wątpliwości wyniki badania SYMPPLICITY HTN-3, ze względu na jego formalną metodologiczną poprawność (randomizacja, zaślepienie, grupa placebo), niewątpliwie wpłyną na losy tej procedury. Mimo że główni badacze SYMPPLICITY HTN-3 podkreślają, że wyniki tego badania są ograniczone do jednego cewnika w jednej populacji, że nie powinny być ekstrapolowane na inne urządzenia do denerwacji i inne badane populacje, że procedura denerwacji jest nadal warta badań, zarówno w nadciśnieniu opornym, jak i innych wskazaniach, że badanie SYMPPLICITY HTN-3 „powinno być postrzegane raczej jako pierwszy, a nie ostatni roz-

dział badań nad denerwacją nerkową”, to istnieje duże zagrożenie, że wyniki tego badania znacznie zahamują rozwój badań nad tą metodą inwazyjnego leczenia nadciśnienia tętniczego, a nawet ją wyeliminują, niezależnie od intencji autorów. Miejmy nadzieję, że tak się nie stanie, ponieważ denerwacja tętnic nerkowych ma solidne podstawy teoretyczne dla oczekiwania skuteczności w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Tymczasem jednak badanie SYMPPLICITY HTN-3 powinno być przestrożą na przyszłość przy wdrażaniu nowych metod leczenia — z jednej strony przed nadmiernym entuzjazmem i przyjmowaniem napływających wyników bez pewnej poprawki, a z drugiej strony przed zbyt wczesnym projektowaniem badania „wszystko albo nic”, którego negatywne wyniki mogą zablokować potencjalnie skuteczną metodę terapii. Odnosimy wrażenie, że w przypadku badania SYMPPLICITY HTN-3 zabrakło wyobraźni i roztropności by, przy niewielkiej jeszcze wiedzy i niedostatecznych możliwościach technicznych denerwacji nerek, nie projektować i nie rozpoczynać na tak wczesnym etapie tak rygorystycznego i wymagającego metodologicznie badania. Będąc uzbrojonym w obecną wiedzę po badaniu SYMPPLICITY HTN-3, można oczywiście zaprojektować badanie w populacji osób rasy białej, w wieku poniżej 60 lat, bez niewydolności nerek, z nadciśnieniem tętniczym opornym, leczonych obligatoryjnie czterema lekami hipotensyjnymi, w tym antagonistą aldosteronu, u których denerwacja nerkowa będzie wykonywana jednym z zaawansowanych technologicznie cewników. Badanie takie miałyby znacznie większe szanse powodzenia. Pytanie, czy ktoś zdecyduje się je podjąć w zaistniałej sytuacji?