

Denerwacja tętnic nerkowych w leczeniu niewydolności serca

Renal denervation in heart failure

STRESZCZENIE

Przezskórna denerwacja tętnic nerkowych została wprowadzona jako metoda inwazyjnego leczenia pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym. Wydaje się, że metoda ta ma również potencjał w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca. Wstępne obserwacje kliniczne potwierdziły jej skuteczność w poprawie kurczliwości lewej komory serca, redukcji objawów i częstości występowania epizodów arytmii komorowej. Niestety, obserwacje te były przeprowadzone na nielicznej grupie pacjentów i dopiero wyniki aktualnie prowadzonych badań pozwolą jednoznacznie ocenić skuteczność tej metody w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca.

Słowa kluczowe: denerwacja tętnic nerkowych, niewydolność serca

Kardiol. Inwazyjna 2017; 12 (5), 17–19

ABSTRACT

Radio-frequency renal denervation (RF-RND) was introduced as an invasive method to treat patient with resistant hypertension. It seems that RF-RND has a potential to treat patients with heart failure. The initial studies proved its efficacy to reduce heart failure symptoms, to increase left ventricle ejection fraction and to reduce episodes of ventricular arrhythmias. However, results presented so far concerned only a small group of patients. Thus large ongoing clinical trials will give final conclusions about the RF-RND application in heart failure treatment.

Key words: renal denervation, heart failure

Kardiol. Inwazyjna 2017; 12 (5), 17–19

Wprowadzenie

Przezskórna denerwacja tętnic nerkowych falami radiowymi o niskiej częstotliwości (RF-RND, *radio frequency renal denervation*) była wprowadzona jako metoda inwazyjnego leczenia chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym. Wyniki pierwszych badań klinicznych Symplicity HTN-1 i Symplicity HTN-2 wydawały się potwierdzać skuteczność tej metody leczenia [1, 2]. Niestety kolejne randomizowane badanie z grupą kontrolną (procedura markowana) Symplicity HTN-3 nie udowodniły skutecznego wpływu RF-RND na redukcję ciśnienia tętniczego u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym [3]. Dalsze badania kliniczne z wykorzystaniem RF-RND sugerowały skuteczność tej metody jedynie w grupie starannie wyselekcjonowanych pacjentów [4]. O ile zastosowanie RF-RND w leczeniu nadciśnienia tętniczego pozostaje tematem licznych kontrowersji, to wydaje się, że metoda ta w swym założeniu może być skutecznie wykorzystana do leczenia pacjentów z niewydolnością serca (NS).

Tomasz Roleder¹, Marcin Rogąła²,
Wojciech Wojakowski³

¹Katedra i Klinika Kardiologii Wydziału Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²St. Jude Medical Polska

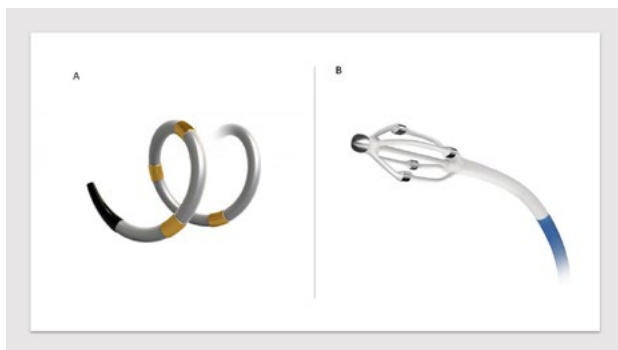
³III Katedra Kardiologii oraz Klinika Kardiologii i Chorób Strukturalnych Serca, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Patofizjologia niewydolności serca w aspekcie denerwacji tętnic nerkowych

W rozwiniętej NS dochodzi do aktywacji układu współczulnego w celu utrzymania prawidłowego ciśnienia krwi i rzutu serca. Wzmoczona aktywność układu współczulnego nadmiernie pobudza nerwowe włókna eferentne oplatające tętnice nerkowe, co prowadzi do zatrzymania sodu i wzmoczonej aktywności układu renina–angiotensyna–aldosteron. Aldosteron nasila retencję sodu i wody oraz hamuje wychwyty zwrotny norepinefryny, a angiotensyna II nasila reakcję skurczową tętnic wywołaną przez norepinefrynę. Z kolei aktywacja włókien aferentnych wysyłających sygnał nerwowy z nerek do centralnego układu nerwowego bierze udział w stymulacji układu współczulnego. Wydaje się zatem, że wykonanie RF-RND i tym samym przerwanie włókien eferentnych i aferentnych oplatających tętnice nerkowe powinno przerwać błędne koło samonapędzającej się aktywacji układu współczulnego u chorego z NS.

Zabieg denerwacji tętnic nerkowych

Zabieg RF-RND wykonuje się w znieczuleniu miejscowym po uprzedniej sedacji pacjenta. Po nakłuciu tętnicy udowej, przez cewnik prowadzący o średnicy 6F, wprowadza się system do RF-RND i zabieg wykonuje się jednocześnie na obu tętnicach nerkowych. Obecnie dostępne są dwa systemy do RF-RND: Symplivity Spiryal Catheter (Medtronic) oraz EnligHTN system (St. Jude Medical) (ryc. 1). Zasady działania obu systemów są podobne i polegają na emisji fali radiowych o niskiej częstotliwości w celu denerwacji włókien nerwowych oplatających tętnicę nerkową. Na obu cewnikach umieszczone są cztery elektrody, które pozwalają na ablację w każdym kwadrancie obwodu tętnicy. Obserwacje kliniczne wskazują na duże bezpieczeństwo tej metody pomimo obserwowanego uszkodzenia błony wewnętrznej naczynia [1–3]. W obserwacji odległej widoczne są jedynie niewielkie zgrubienia w błonie wewnętrznej tętnicy po wykonanej RF-RND [5].



Rycina 1. Przekrój cewników do denerwacji tętnic nerkowych. Rycina przedstawia cewniki: **A.** Symplivity Spiryal oraz **B.** EnligHTN. Obrazy uzyskane dzięki uprzejmości firmy Medtronic i St. Jude Medical

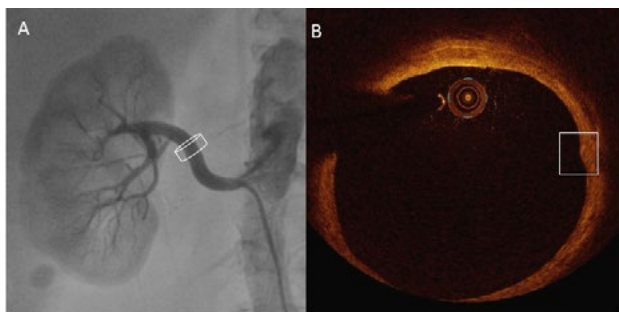
Obserwacje kliniczne

Wstępnie badania na modelach zwierzęcych sugerowały, że RF-RND w objawowej NS zwiększa wydalanie sodu z jednoczesną poprawą frakcji skurczowej lewej komory serca [6]. Niestety, jak dotąd zostały przeprowadzone nieliczne badania oceniające wpływ denerwacji tętnic nerkowych u chorych z NS. Niemniej jednak wyniki wstępnych badań wydają się bardzo obiecujące. W pilotażowym badaniu REACH siedmiu pacjentów z niewydolnością serca poddano RF-RND. Po sześciu miesiącach od zabiegu obserwowano wydłużenie dystansu w sześciominutowym teście marszu, jednakże bez wzrostu frakcji wyrzutowej serca (LVEF, *left ventricular ejection fraction*), zmniejszenia wymiarów lewej komory i lewego przedsionka serca [7]. Podobnie jak w badaniu SYMPPLICITY HTN-3 nie obserwowano wpływu RF-RND na kontrolę wartości ciśnienia tętniczego krwi [7]. Te wstępne wyniki stały się podstawą toczącego się aktualnie badania RE-ADAPT-CHF (NCT01639378), w którym planuje się wykonać RF-RND u 100 chorych z LVEF od 10 do 40%. RE-ADAPT-CHF jest randomizowanym badaniem z obecną grupą „sham”.

Dalsze obserwacje były prowadzone już jedynie na populacji azjatyckiej. Łącznie w dwóch badaniach z grupą kontrolną oceniono 30 pacjentów. Do badania włączono chorych z LVEF < 40% i objawami NS w klasie NYHA III-IV. Zarówno grupy badane, jak i kontrolne były poddane standardowej farmakoterapii NS. Obserwowano wyższe wartości LVEF, mniejszy końcowo-rozkurczowy wymiar lewej komory, mniejszą częstość akcji serca oraz mniejsze stężenie NT-proBNP po wykonanym RF-RND w porównaniu z grupą kontrolną [8, 9]. Wydaje się zatem, że wykonanie RF-RND korzystanie wpływa na przebudowę lewej komory serca.

Obok niskiej funkcji skurczowej u pacjentów z niewydolnością krążenia istotnym problemem terapeutycznym jest obecność komorowych zaburzeń rytmu serca. Skoro wykonanie RF-RND poprawia LVEF, tym samym powinno redukować liczbę komorowych zaburzeń rytmu serca. Hipotezę tę wydają się potwierdzać wstępne obserwacje u chorych z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem serca. U tych pacjentów w sześciomiesięcznej obserwacji stwierdzono istotną redukcję liczby epizodów arytmii komorowej, w tym istotną redukcję występowania epizodów migotania komór [10, 11]. Zatem RF-RND ma potencjał jako terapia antyarytmiczna u chorych z NS i obniżoną frakcją wyrzutową.

Kolejnym istotnym problemem u pacjentów z niewydolnością krążenia jest obecność migotania przedsionków, a istotnym czynnikiem ryzyka występowania tej arytmii jest powiększenie lewego przedsionka serca. Badania na modelu zwierzęcym udokumentowały zmniejszenie wymiarów lewego przedsionków u świń poddanych RF-RND w obserwacji



Rycina 2. Angiografia i optyczna tomografia koherentna tętnicy nerkowej po 12 miesiącach od denerwacji. Rycina przedstawia (A) angiografię prawej tętnicy nerkowej w 12. miesiącu po wykonanej denerwacji tętnic nerkowych oraz (B) widoczne zgrubienie błony wewnętrznej w obrazie optycznej tomografii koherentnej

sześciomiesięcznej [12]. Wyniki tego badania wydają się zatem sugerować potencjalną redukcję epizodów migotania przedsionków u pacjentów z NS serca poddanych RF-RND.

Badania kliniczne

Obecnie obok badania RE-ADAPT-CHF prowadzone jest jeszcze badanie SYMPPLICITY-HF (NCT01392196), które ma na celu ocenę wpływu RF-RND na redukcję objawów u pacjentów z LVEF < 40% w obserwacji dwunastomiesięcznej. Ponadto prowadzone jest w Czechach badanie (NCT01870310) dotyczące wpływu RF-RND na stężenie NT-proBNP u pacjentów z LVEF < 35% w obserwacji dwunastomiesięcznej.

Podsumowanie

RF-RND wydaje się obiecującą metodą leczenia u pacjentów z NS. Wstępne badania kliniczne wykazują jej korzystny wpływ na poprawę tolerancji wysiłku ze zmniejszeniem poziomu biochemicznych markerów niewydolności krążenia i poprawą kurczliwości lewej komory serca. Ponadto wydaje się, że RF-RND ma potencjał jako terapia wspomagająca antyarytmiczne leczenie u pacjentów z NS.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktów interesów związanych z prezentowaną publikacją.

Piśmiennictwo

1. Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation*. 2012; 126(25): 2976–2982, doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.112.130880](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.112.130880), indexed in Pubmed: [23248063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23248063/).
2. 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(9671): 1275–1281, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)60566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60566-3), indexed in Pubmed: [19332353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19332353/).
3. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation

for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014; 370(15): 1393–1401, doi: [10.1056/NEJMoa1402670](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402670), indexed in Pubmed: [24678939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24678939/).

4. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) investigators. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 385(9981): 1957–1965, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)61942-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61942-5), indexed in Pubmed: [25631070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25631070/).
5. Roleder T, Skowerski M, Wiecek A, et al. Long-term follow-up of renal arteries after radio-frequency catheter-based denervation using optical coherence tomography and angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016; 32(6): 855–862, doi: [10.1007/s10554-016-0853-9](https://doi.org/10.1007/s10554-016-0853-9), indexed in Pubmed: [26883432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26883432/).
6. DiBona GF, Herman PJ, Sawin LL. Neural control of renal function in edema-forming states. *Am J Physiol*. 1988; 254(6 Pt 2): R1017–R1024, indexed in Pubmed: [3381907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3381907/).
7. Davies JE, Manisty CH, Petraco R, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study. *Int J Cardiol*. 2013; 162(3): 189–192, doi: [10.1016/j.ijcard.2012.09.019](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.019), indexed in Pubmed: [23031283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23031283/).
8. Dai Q, Lu J, Wang B, et al. Effect of percutaneous renal sympathetic nerve radiofrequency ablation in patients with severe heart failure. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(6): 9779–9785, indexed in Pubmed: [26309656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26309656/).
9. Chen W, Ling Z, Xu Y, et al. Preliminary effects of renal denervation with saline irrigated catheter on cardiac systolic function in patients with heart failure: A Prospective, Randomized, Controlled, Pilot Study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017; 89(4): E153–E161, doi: [10.1002/ccd.26475](https://doi.org/10.1002/ccd.26475), indexed in Pubmed: [27143319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27143319/).
10. Ukena C, Bauer A, Mahfoud F, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of electrical storm: first-in-man experience. *Clin Res Cardiol*. 2012; 101(1): 63–67, doi: [10.1007/s00392-011-0365-5](https://doi.org/10.1007/s00392-011-0365-5), indexed in Pubmed: [21960416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21960416/).
11. Armaganijan LV, Staico R, Moreira DAR, et al. 6-Month Outcomes in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators Undergoing Renal Sympathetic Denervation for the Treatment of Refractory Ventricular Arrhythmias. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8(7): 984–990, doi: [10.1016/j.jcin.2015.03.012](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.03.012), indexed in Pubmed: [26088516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26088516/).
12. Schirmer SH, Sayed MM, Reil JC, et al. Atrial Remodeling Following Catheter-Based Renal Denervation Occurs in a Blood Pressure- and Heart Rate-Independent Manner. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8(7): 972–980, doi: [10.1016/j.jcin.2015.02.014](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.02.014), indexed in Pubmed: [26003031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26003031/).

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Tomasz Roleder
Katedra i Klinika Kardiologii Wydziału Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Ziołowa 47, 40–635, Katowice
e-mail: tomaszroleder@gmail.com