

## BADANIA KLINICZNE. CO NOWEGO W HIPERTENSJOLOGII?

# Badanie SYMPPLICITY HTN-3

Artur Radziemski, Katarzyna Kostka-Jeziorny

Opracowano na podstawie: Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W. i wsp. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 1393–1401.

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób układu sercowo-naczyniowego. W przebiegu wielu lat doświadczeń do terapii hipotensyjnej wprowadzano coraz skuteczniejsze preparaty, a leczący nadciśnienie klinicyści wypracowali optymalne schematy terapeutyczne. Mimo tak zaawansowanych strategii terapeutycznych, pozostaje wciąż pewna grupa chorych z nadciśnieniem tętniczym opornym, u których mimo zastosowania wielu leków hipotensyjnych w maksymalnych dawkach nie udaje się uzyskać celów leczenia.

Potencjalną odpowiedzią na ten problem, a jednocześnie cenną alternatywą dla leczenia farmakologicznego mogą być niedawno wprowadzone metody zabiegowe, do których należy denerwacja tętnic nerkowych.

W marcu 2014 roku opublikowano wyniki prospektywnej, randomizowanej, podwójnie ślepej próby, najnowszego dużego badania SYMPPLICITY HTN-3, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa zabiegów denerwacji tętnic nerkowych.

Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku 18–80 lat, z nadciśnieniem tętniczym opornym, przy wartościach skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) wynoszących na wizycie wstępnej co najmniej 160 mm Hg. W ciągu 2 tygodni poprzedzających wizytę kwalifikującą, pacjenci nie mogli zmieniać terapii farmakologicznej, a po niej przez kolejne 2 tygodnie mieli zapisywać swoje wyniki domowych pomiarów ciśnienia, potwierdzając SBP na poziomie co najmniej 160 mm Hg. W tym samym okresie brak odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego potwierdzany był w całodobowym ambulatoryjnym pomiarze (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). Kryteriami wykluczającymi pacjenta z udziału w badaniu były: wtórne postaci nadciśnienia, więcej niż jeden pobyt na oddziale ratunkowym z powodu nadciśnienia tętniczego w ostatnim roku, anatomiczne przeciwwskazania, takie jak zwężenie tętnicy nerkowej powyżej 50%, tętniak tętnicy nerkowej, mnogie tętnice nerkowe, średnica

tętnic poniżej 4 mm lub odcinek tętnicy podlegający denerwacji poniżej 20 mm długości.

Pacjenci zakwalifikowani do udziału w badaniu włączani byli losowo w stosunku 2:1, odpowiednio do grupy leczonej zabiegiem denerwacji lub do grupy kontrolnej (angielskie określenie *sham group*), w której przeprowadzano jedynie zabieg angiografii. Zarówno pacjenci, jak i prowadzący badanie nie wiedzieli o kwalifikacji do poszczególnych grup. Podczas 6-miesięcznej obserwacji stosowane leki hipotensyjne nie mogły ulegać zmianie, z wyjątkiem sytuacji, gdy było to konieczne z klinicznego punktu widzenia.

Jako główny punkt końcowy przyjęto średnią zmianę SBP w pomiarze gabinetowym po 6 miesiącach od zabiegu denerwacji, w porównaniu z analogiczną zmianą w grupie pacjentów, u których wykonano jedynie angiografię. Drugorzędowy punkt końcowy stanowiła różnica w średniej wartości SBP w ABPM, również po 6 miesiącach. W zakresie bezpieczeństwa terapii ustalono złożony punkt końcowy, na który składały się poważne zdarzenia niepożądane, takie jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny, schyłkowa choroba nerek, epizod zakrzepowy skutkujący uszkodzeniem narządowym, powikłania naczyniowe ze strony tętnicy nerkowej lub innej, przełom nadciśnieniowy w ostatnim miesiącu lub nowo zdiagnozowane zwężenie tętnicy nerkowej powyżej 70%. Zaplanowano również dalszą 5-letnią obserwację uczestników badania w półrocznych odstępach, w celu wykluczenia potencjalnych późnych powikłań.

### Wyniki

Z 1441 pacjentów kwalifikowanych wstępnie do udziału w badaniu ostatecznie włączono 535, losowo przydzielanych do grupy badanej lub kontrolnej. Nie wykazano istotnych różnic między obiema populacjami w zakresie wybranych parametrów antropome-

Tabela I. Charakterystyka populacji badanej

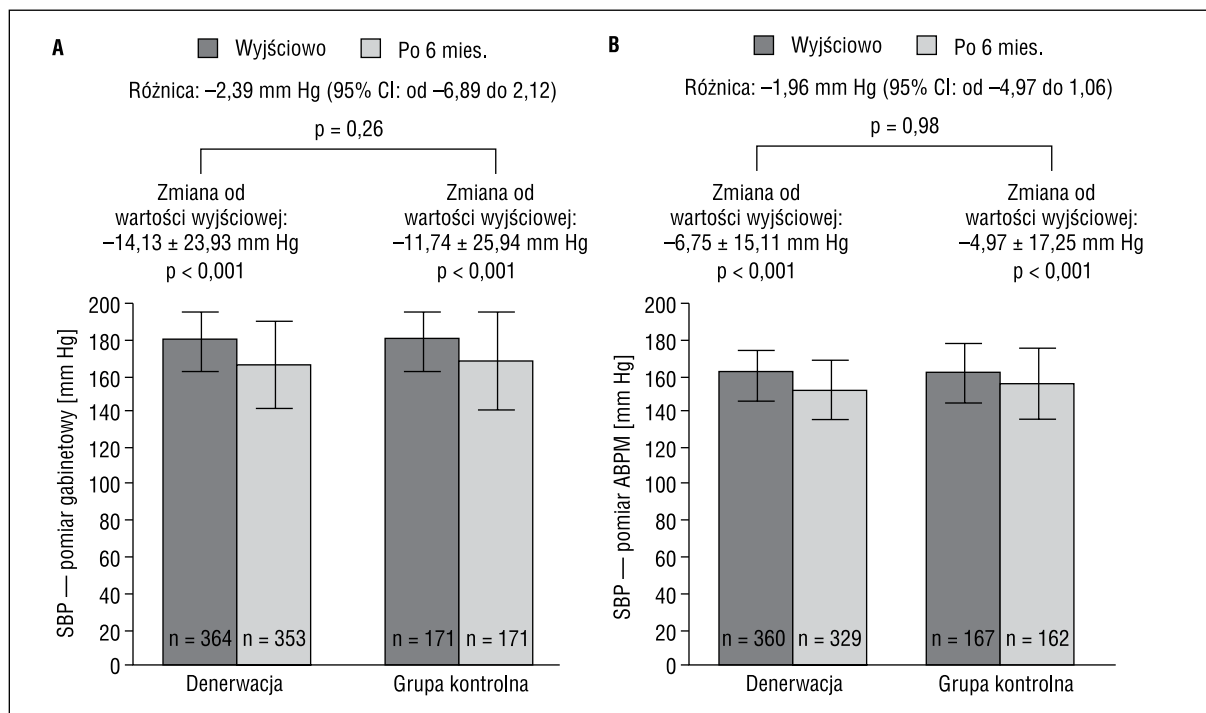
Charakterystyka	Denerwacja (n = 364)	Grupa kontrolna (n = 171)
Wiek (lata)	57,9 ± 10,4	56,2 ± 11,2
Płeć męska — liczba pacjentów (%)	215 (59,1)	110 (64,3)
BMI*	34,2 ± 6,5	33,9 ± 6,4
Rasa — liczba pacjentów/całość (%)**		
Czarna	90/363 (24,8)	50/171 (29,2)
Biała	265/363 (73,0)	119/171 (69,6)
Żółta	2/363 (0,6)	0/171
Inna	6/363 (1,7)	2/171 (1,2)
Historia medyczna — liczba pacjentów (%)		
Niewydolność nerek <sup>§</sup>	34 (9,3)	17 (9,9)
Zwężenie tętnicy nerkowej	5 (1,4)	4 (2,3)
Obturacyjny bezdech senny	94 (25,8)	54 (31,6)
Udar mózgu	29 (8,0)	19 (11,1)
Przemijający napad niedokrwienny	28 (7,7)	13 (7,6)
Choroba tętnic obwodowych	19 (5,2)	5 (2,9)
Choroby serca		
Choroba wieńcowa	101 (27,7)	43 (25,1)
Zawał serca	32 (8,8)	11 (6,4)
Cukrzyca		
typu 1	0	0
typu 2	171 (47,0)	70 (40,9)
Hiperlipidemia — liczba pacjentów (%)	252 (69,2)	111 (64,9)
Palacze tytoniu — liczba pacjentów (%)	36 (9,9)	21 (12,3)
Wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego — liczba pacjentów/całość (%)**	305/361 (84,5)	140/170 (82,4)
Nadciśnienie tętnicze — wywiad		
Hospitalizacja z powodu przełomu nadciśnieniowego	83 (22,8)	38 (22,2)
Hospitalizacja z powodu hipotensji	8 (2,2)	4 (2,3)
Liczba leków przeciwnadciśnieniowych	5,1 ± 1,4	5,2 ± 1,4

trycznych i klinicznych (tab. I). Chorzy leczeni byli średnio 5 lekami hipotensyjnymi, w tym 4 z nich w maksymalnych tolerowanych dawkach. Liczba i rodzaj leków na koniec 6-miesięcznej obserwacji pozostał analogiczny do wyjściowego.

Po 6 miesiącach obserwacji nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic, zarówno w obrębie pierwszorzędowego, jak i drugorzędowego punktu końcowego (ryc. 1). Średnia redukcja SBP w pomiarach gabinetowych wyniosła 14,13 ± 23,93 mm Hg w grupie po denerwacji i 11,74 ± 25,94 mm Hg w grupie z pozorowanym zabiegiem. Uzyskana różnica między grupami wyniosła 2,39 mm Hg (przy pierwotnym założeniu granicy istotności 5 mm Hg). Średnia redukcja SBP w ABPM wyniosła 6,75 ± 15,11 mm Hg w grupie po denerwacji i 4,79 ± 17,25 mm Hg

w grupie kontrolnej, co stanowi różnicę między grupami wynoszącą 1,96 mm Hg (przy pierwotnym założeniu granicy istotności 2 mm Hg). Nie wykazano również istotnej różnicy w zakresie częstości rytmu serca ( $-3,8 \pm 11,2/\text{min}$  w grupie denerwacji i  $-2,7 \pm 10,9/\text{min}$  w grupie kontrolnej). Dodatkowa analiza rozkurczowego ciśnienia tętniczego przyniosła analogiczne wyniki do SBP.

Po podziale populacji badanej na mniejsze grupy, na podstawie takich czynników, jak: cukrzyca, płeć, rasa, otyłość, leczenie antagonistą aldosteronu, wielkość przesączania kłębuszkowego, wiek i zmiana leku w trakcie badania, uzyskano w niektórych z podgrup istotne różnice w zakresie redukcji SBP (ryc. 2). W przeprowadzonych subanalizach wykazano znacznie większą efektywność denerwacji u pacjentów rasy



**Rycina 1.** Wyniki badania. Zmiana wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) (A) w badaniu gabinetowym oraz w ABPM (B) w grupie badanej i kontrolnej

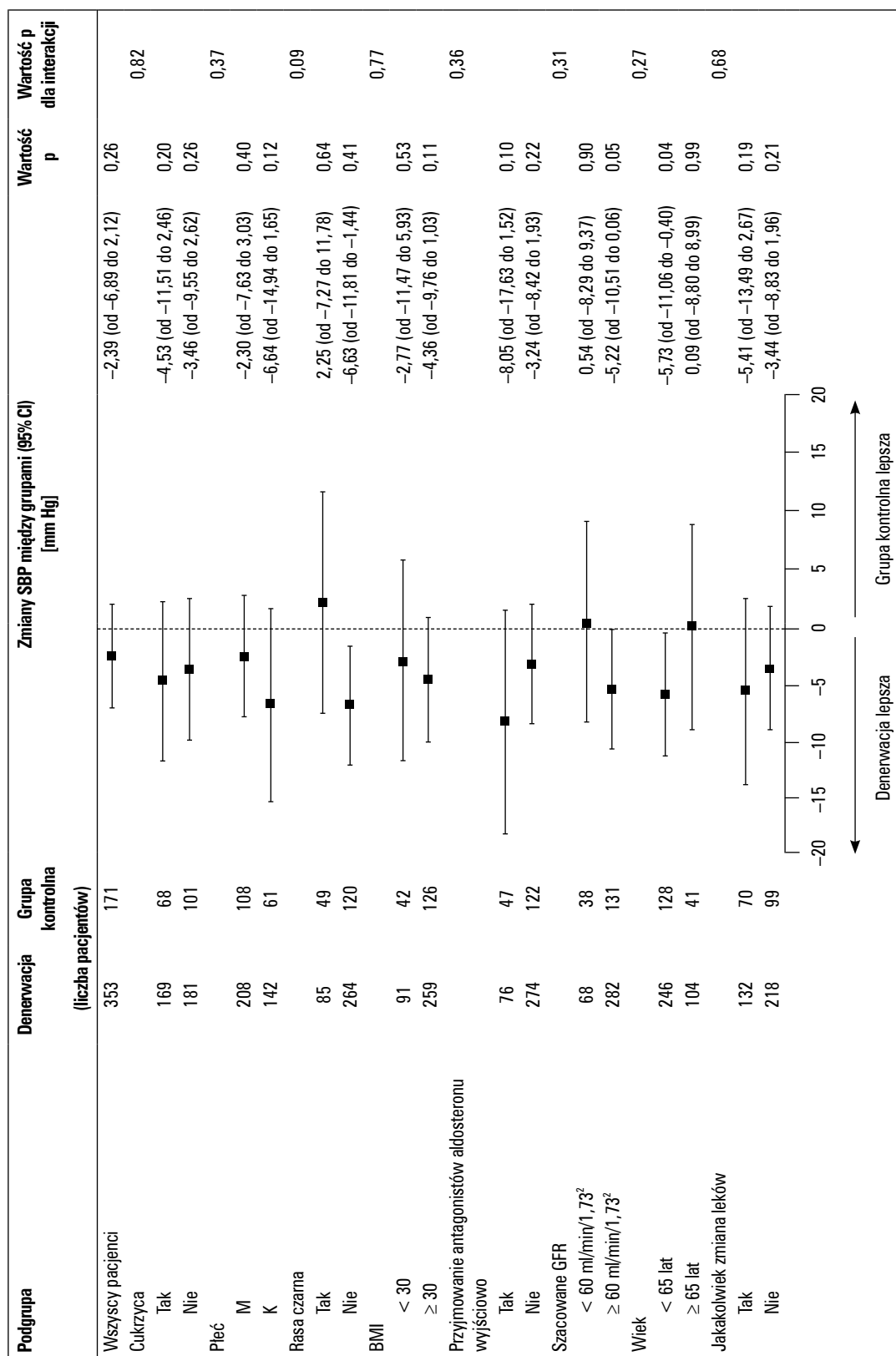
białej, poniżej 65. roku życia i bez niewydolności nerek. Warto jednak dodać, że nawet wówczas całkowita redukcja była nieznaczna, poniżej 10 mm Hg.

Osobną, nie mniej ważną kwestią stosunkowo niedawno wprowadzonej procedury jest potwierdzenie bezpieczeństwa jej stosowania. W przebiegu obserwacji wystąpiło w badanej populacji kilka istotnych zdarzeń niepożądanych. Nieznacznie większa liczba z ich miała miejsce w grupie poddanej denerwacji, jednakże autorzy zwracają uwagę, że ich procentowy udział w poszczególnych populacjach pacjentów wskazuje na wysokie bezpieczeństwo procedury (tab. II).

## Dyskusja

W dyskusji zawartej w artykule autorzy podsumowują wyniki prezentowanych badań stwierdzeniem, że nie wykazano korzyści z denerwacji tętnic nerkowych w zakresie założonych punktów końcowych. Obserwacja ta stoi w sprzeczności z wynikami poprzednich badań, w szczególności SYMPPLICITY HTN-1 i SYMPPLICITY HTN-2, gdzie uzyskana redukcja ciśnienia tętniczego wyniosła odpowiednio 22 mm Hg i 28 mm Hg. Prezentowane badanie, randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z zastosowaniem terapii pozorowanej, zostało jednak zaprojektowane z zastosowaniem znacznie

bardziej dokładnych i czułych narzędzi metodycznych, mogących skuteczniej eliminować ewentualne błędy. Autorzy przedstawianej publikacji proponują kilka czynników, mogących być podstawą tak dużych rozbieżności między aktualnymi i poprzednimi wynikami badań. Pierwszą z potencjalnych przyczyn mógł być fakt, iż wcześniejsze, nierandomizowane próby kliniczne porównywały wyniki terapii tylko z wyjściowymi wartościami ciśnienia tętniczego, a nie z odpowiednią grupą kontrolną. Ponadto pacjenci, u których podstawowym wyjściowym parametrem była wartość SBP na wizycie kwalifikacyjnej, mogli mieć zawyżony wynik w porównaniu ze swoimi kolejnymi pomiarami, przez co kryterium włączenia mogło być w efekcie błędne. Autorzy zwracają również uwagę, że uzyskana w poprzednich badaniach skuteczność leczenia może w pewnym stopniu wynikać z samego udziału w badaniu. Sam fakt poddania pacjentów ściślejszej kontroli, z częstszymi wizytami u specjalisty oraz zmobilizowaniu ich do intensywniejszej kontroli własnej mógł wyrzucić pozytywny efekt terapeutyczny w obserwowanej grupie. Kolejnym potencjalnym powodem wydaje się również brak odpowiedniego zaślepienia poprzednich prób klinicznych, w których wykazano skuteczność denerwacji. Obserwowana w takich sytuacja tendencja, zarówno ze strony uczestników, jak i badaczy, do promowania spodziewanego pozytywnego efektu zastosowanej terapii może mieć



Rycina 2. Wyniki redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) w grupie badanej i kontrolnej w wyodrębnionych subpopulacjach

**Tabela II.** Ocena występowania powikłań w trakcie obserwacji w grupie badanej i kontrolnej

<b>Punkty końcowe</b>	<b>Denerwacja Liczba pacjentów/ /liczba ogólna (%)</b>	<b>Grupa kontrolna Liczba pacjentów/ /liczba ogólna (%)</b>	<b>Różnica — punkt procentowy (95% CI)</b>
Ciężkie działania niepożądane	5/361 (1,4)	1/171 (0,6)	0,8 (od -0,9 do 2,5)
Złożone punkty końcowe po 6 mies.	14/354 (4,0)	10/171 (5,8)	-1,9 (od -6,0 do 2,2)
Zdarzenia w ciągu 6 mies.			
Śmierć	2/352 (0,6)	1/171 (0,6)	0,0 (od -1,4 do 1,4)
Zawał serca	6/352 (1,7)	3/171 (1,8)	0,0 (od -2,4 do 2,3)
Nowo powstała schyłkowa niewydolność nerek	0/352	0/171	—
Wzrost stężenia kreatyniny > 50% od wartości wyjściowej	5/352 (1,4)	1/171 (0,6)	0,8 (od -0,8 do 2,5)
Epizod zatoru skutkujący krańcowym uszkodzeniem narządowym	1/352 (0,3)	0/171	0,3 (od -0,3 do 0,8)
Interwencja w tętnicy nerkowej	0/352	0/171	—
Komplikacje naczyniowe wymagające leczenia	1/352 (0,3)	0/171	0,3 (od -0,3 do 0,8)
Przełom nadciśnieniowy (bez interwencji)	9/352 (2,6)	9/171 (5,3)	-2,7 (od -6,4 do 1,0)
Udar mózgu	4/352 (1,1)	2/171 (1,2)	0,0 (od -2,0 do 1,9)
Hospitalizacja z powodu nowo powstałej niewydolności serca	9/352 (2,6)	3/171 (1,8)	0,8 (od -1,8 do 3,4)
Hospitalizacja z powodu migotania przedsionków	5/352 (1,4)	1/171 (0,6)	0,8 (od -0,8 do 2,5)
Nowe zwężenie tętnicy nerkowej > 70%	1/332 (0,3)	0/165	0,3 (od -0,3 do 0,9)

znaczący wpływ na uzyskiwane wyniki. W opisywanym badaniu wykazano, że w przypadku denerwacji obserwuje się istotny efekt placebo.

Pewnego rodzaju ograniczeniem badań SYMPPLICITY jest trudność potwierdzenia pełnego zastosowania się pacjentów do zaleceń odnośnie leczenia farmakologicznego przed obserwacją, jak i w jej trakcie. W prezentowanym badaniu zaledwie 31 pacjentów (5,8%) zgłosiło takie zmiany, jednocześnie jednak nie stwierdzono istotnej różnicy częstości ich występowania między grupą badaną i kontrolną.

W badaniu nie zanotowano różnicy w efektywności przeprowadzanej denerwacji między doświadczonymi operatorami, którzy wykonali więcej niż 5 procedur, a tymi, którzy przeprowadzili ich mniej niż 5.

Wysunięto również hipotezę, wskazującą na zbyt krótki okres obserwacji jako potencjalny powód bra-

ku spodziewanego efektu denerwacji w porównaniu z placebo. Pamiętać jednak należy, że w poprzednich próbach klinicznych, po 6 miesiącach uzyskano już istotne obniżenie ciśnienia tętniczego, które utrzymywało się w dalszej obserwacji. W badaniu SYMPPLICITY HTN-3 po wstępnym okresie 6 miesięcy zaplanowano dalszą obserwację pacjentów przez 5 lat. Autorzy badania zwrócili również uwagę, że prezentowane wyniki dotyczą stosowanego systemu denerwacji Medtronic Flex i nie powinny być stosowane w odniesieniu do innych systemów.

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Artur Radziemski  
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań  
tel.: (061) 854-91-82, faks: (061) 854-90-86