

Przezskórna denerwacja nerek – czy wciąż obiecująca metoda leczenia nadciśnienia tętniczego?

Pierwsze badania z zastosowaniem przezskórnej denerwacji nerek w leczeniu pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym opatrzone akronimem Symplicity HTN-1 i HTN-2 zapoczątkowały intensywny rozwój tej metody. Uzyskane w badaniach redukcje skurczowego ciśnienia tętniczego o około 25–30 mm Hg dawały nadzieję na wieloletnią korzyść z odniesionego zabiegu w aspekcie redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego [1–3]. O ile badanie HTN-1 było typowym rejestrem bez grupy kontrolnej, o tyle pewnym mankamentem badania HTN-2 był brak odpowiednio zaprojektowanego zabiegu pozorowanego, czyli tak zwanego *sham treatment* w grupie kontrolnej. Z tego powodu, przed zatwierdzeniem tej metody do stosowania w Stanach Zjednoczonych, zaprojektowano amerykańskie badanie Symplicity HTN-3 z odpowiednio dobraną grupą kontrolną, u której wykonano zabieg pozorowany [4].

Wyniki badania przyniosły zimny prysznic i zatrzymały (miejmy nadzieję nie na długo) rozwój metody. W badaniu, w którym uczestniczyło 535 pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym, w tym 26% Afroamerykanów, zrandomizowanych w stosunku 2:1 do zabiegu denerwacji *v. sham*; zabieg denerwacji wiązał się z 14,1 mm Hg zmniejszeniem skurczowego ciśnienia tętniczego po sześciu miesiącach, ale nie był znamienne większy niż spadek ciśnienia po zabiegu pozorowanym (11,7 mm Hg).

Dlaczego badanie Symplicity HTN-3 przyniosło tak rozczarowujące rezultaty?

Wysunięto kilka możliwych powodów niepowodzenia tego badania. Po pierwsze należy podkreślić odmienność populacji uczestniczącej w tym badaniu; obecność 26% Afroamerykanów znacząco wpłynęła na rezultaty badania, gdyż to właśnie w tej grupie zaobserwowano znaczącą redukcję ciśnienia tętniczego po zabiegu pozorowanym (nawet większą niż po denerwacji nerek!). Dla porównania u pacjentów rasy białej redukcja ciśnienia po zabiegu pozorowanym wyniosła 8 mm Hg (po denerwacji blisko 15 mm Hg). Nie można wykluczyć znacznej poprawy w stosowaniu się do zaleceń lekarskich, czyli tak zwanego *compliance* u Afroamerykanów po włączeniu do badania. I to właśnie *compliance* stanowi drugi czynnik mogący mieć wpływ na wyniki badania. W badaniu Symplicity HTN-3 zastosowano wymóg tylko dwutygodniowego okresu przed randomizacją stosowania leczenia farmakologicznego w niezmiennych dawkach. Zasadne wydaje się pytanie, czy okres ten nie był zbyt krótki, aby uzyskać stabilne działanie leków hipotensyjnych. W trakcie obserwacji u 40% pacjentów zmieniono stosowane leczenie hipotensyjne (nieco częściej w grupie *sham*), co również mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki. Po trzecie wreszcie zastosowana technologia, to jest cewnik Symplicity Flex (czyli pojedyncza elektroda ustawiana w czasie zabiegu wielokrotnie w różnych płaszczyznach wewnątrz tętnicy nerkowej) wymagała pewnego doświadczenia od operatora. W badaniu Symplicity HTN-3 doświadczenie 112 operatorów nie było zbyt duże wskutek włączenia aż 88 ośrodków do badania. Wystarczy przytoczyć fakt, że ponad połowa operatorów wykonała co najwyżej dwa zabiegi denerwacji, zatem zabiegi wykonywane w ramach tego badania były *de facto* ich początkiem krzywej uczenia się.

Co dalej po badaniu Symplicity HTN-3?

W 2015 roku opublikowano wyniki światowego rejestru denerwacji prowadzonego przez firmę Medtronic (*Global Symplicity Registry*), w którym zbierano dane

Jacek Kądziała

Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii w Warszawie

dotyczące wykonywanych zabiegów denerwacji, nie tylko u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym, ale również z powodu innych wskazań klinicznych. W całej przedstawionej grupie 998 pacjentów uzyskano 11,6 mm Hg redukcję skurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych oraz 6,6 mm Hg redukcję w całodobowym pomiarze ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) [5]. Poprawa ciśnienia tętniczego była znacznie bardziej wyrażona u 323 osób z ciężkim nadciśnieniem tętniczym (spełniających kryteria badania Symplicity HTN-3) — uzyskano odpowiednio 20,3 mm Hg i 8,9 mm Hg redukcję ciśnienia tętniczego. Również w randomizowanym badaniu klinicznym DENER-HTN, w którym w obu podgrupach pacjentów zastosowano sztywny schemat farmakoterapii opartej na trzech lekach hipotensyjnych (diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny, dihidropirydynowy antagonistą wapnia i lek hamujący układ renina-angiotensyna-aldosteron) denerwacja okazała się skuteczniejsza niż leczenie farmakologiczne (redukcja ciśnienia skurczowego w ABPM –15,8 v. –9,9 mm Hg) [6]. Z kolei w innym randomizowanym badaniu PRAGUE-15 zabieg denerwacji nerek nie przyniósł istotnej poprawy kontroli ciśnienia tętniczego w porównaniu ze zintensyfikowaniem leczenia farmakologicznego, w tym dołączeniem spironolaktonu [7]. Wyniki ostatnio opublikowanych randomizowanych badań przedstawiono w tabeli 1.

Jaka przyszłość stoi przed denerwacją?

Wydaje się, że istnieje kilka kluczowych czynników mogących wpłynąć na skuteczność metody, które powinny być brane pod uwagę przy projektowaniu

kolejnych badań klinicznych. Po pierwsze właściwa kwalifikacja pacjentów do zabiegu. Nie chodzi tu jedynie o potwierdzenie prawdziwie opornego nadciśnienia tętniczego poprzez wykonanie badania ABPM oraz wykluczenia wtórnych przyczyn nadciśnienia tętniczego. Choć niestety, jak pokazują badania, między innymi badanie RESIST-POL [8] wciąż u części pacjentów kierowanych do denerwacji z diagnozą opornego nadciśnienia tętniczego rozpoznaje się wtórne przyczyny nadciśnienia, na przykład pierwotny hiperaldosteronizm (u 15,7% pacjentów). Ważną kwestią pozostaje stosowanie się do zaleceń oraz przyjmowanie leków przeciwnadciśnieniowych. Teoretycznie zasadne wydają się próby poprawy stosowania zalecanej terapii poprzez kontrolę stężenia leków hipotensyjnych we krwi/moczu oraz poprzez przyjmowanie leków w obecności personelu medycznego. Dla przykładu, w subanalizie przytoczonego wcześniej badania RESIST-POL, z udziałem 36 pacjentów, u których wykonano badania stężenia leków w osoczu wykazano, że u 72% pacjentów nie znaleziono w osoczu co najmniej jednego leku, a u 14% nie stwierdzono żadnego z teoretycznie przyjmowanych leków hipotensyjnych! [9]. W badaniu Oslo-RDN po zastosowaniu optymalizacji leczenia w ośrodku kwalifikującym oraz po wykonaniu kwalifikującego badania ABPM bezpośrednio po przyjęciu leków przeciwnadciśnieniowych w obecności lekarza aż 46 pacjentów — spośród 65 — zostało wyłączonych z badania wskutek braku opornego nadciśnienia tętniczego [10].

Należy zastanowić się, czy metoda ta nie powinna być jednak zarezerwowana dla pacjentów z udokumentowaną nadmierną aktywnością układu sympatykomimetycznego (byłoby to logiczne, biorąc

Tabela 1. Wyniki ostatnio opublikowanych randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem denerwacji nerek

Akronim	Symplicity HTN-3	DENER-HTN	PRAGUE-15
Liczba pacjentów/grupa kontrolna (n)	171/364	53/53	54/52
Kryteria włączenia: – pomiary gabinetowe: SBP/DBP [mm Hg] – ABPM: SBP/DBP [mm Hg]	≥160/– ≥135/– (z całej doby)	≥140/90 ≥135/90 (z godzin dziennych)	> 140/– > 130/– (z całej doby)
Stosowane leczenie hipotensyjne	≥3, w tym diuretyk	≥3, w tym diuretyk	≥3, w tym diuretyk
Grupa kontrolna	Zabieg pozorowany + leczenie farmakologiczne	Leczenie farmakologiczne	Leczenie farmakologiczne + spironolakton
Wyniki — zmiana po 6 mies. (grupa badana/kontrolna): – pomiary gabinetowe: SBP [mm Hg] – ABPM: SBP [mm Hg], z całej doby	–14,1/–11,7 –6,7/–4,8	–15,1/–9,5 –15,4/–9,5	–12,4/–14,3 –8,6/–8,1
Bezpieczeństwo: zmiana eGFR po 6 miesiącach (ml/min/1,73 m ²)	–2,1/–1,7	–4,6/–5,8	1,5/–3,1

SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP (*diastolic blood pressure*) rozkurczowe ciśnienie tętnicze, ABPM (*ambulatory blood pressure monitoring*) — całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego, eGFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik przesączania kłębuszkowego

pod uwagę mechanizm działania denerwacji) za pomocą badania mikroneurografii. Wydłużyłoby to znacznie proces kwalifikacji pacjentów, ale być może zwiększyłoby odsetek skutecznych zabiegów.

Rozwój technologii, poprzez zastosowanie elektrod wielopunktowych dostosowujących się kształtem do anatomii tętnicy (cewnik Spyrall) lub montowanych na baloniku, znacząco poprawiając w ten sposób przyleganie elektrod do ściany tętnicy (cewnik Vessix) albo ukształtowanych w formie koszyczka (EnligHTN), może znacząco poprawić techniczną stronę zabiegu denerwacji i zwiększyć ich skuteczność.

Być może odpowiedzi na postawione w niniejszym artykule pytania przynajmniej częściowo przyniesie projekt firmy Medtronic o nazwie Spyrall-HTN, z zastosowaniem ceownika wieloelektrodowego nowej generacji [11]. Obecnie zaprojektowano dwa wstępne randomizowane badania o akronimach SPYRAL HTN OFF-MED i SPYRAL HTN ON-MED, o zmodyfikowanych kryteriach włączenia/wyłączenia, w porównaniu do poprzednio zakończonych badań. Do badań zostaną włączeni pacjenci ze skurczowym ciśnieniem tętniczym w pomiarach gabinetowych w granicach 150–180 mm Hg, rozkurczowym ciśnieniem > 90 mm Hg (wyłączeni zostaną pacjenci z izolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym) oraz skurczowym ciśnieniem tętniczym w ABPM 140–170 mm Hg w trakcie stosowania trzech leków hipotensyjnych (diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny, dihidropirydynowy antagonistą wapnia, lek blokujący oś RAA) stosowanych przez okres co najmniej sześć tygodni (w badaniu ON-MED) lub po stopniowym odstawieniu leków hipotensyjnych (w badaniu OFF-MED). Zatem w badaniu OFF-MED potencjalna zmiana ciśnienia tętniczego będzie wynikała z wykonanego zabiegu denerwacji, bez żadnych interakcji z farmakoterapią, która nie będzie stosowana. W obu badaniach zostanie również zastosowane badanie stężenia metabolitów leków hipotensyjnych w moczu, jak również na każdej wizycie klinicznej z ABPM leki będą przyjmowane przez pacjenta w obecności personelu medycznego. Co istotne, w obu badaniach będzie wykonany zabieg pozorowany w grupie kontrolnej, zaś w grupie aktywnie leczonej dopuszczona, a wręcz zalecana, jest „totalna” denerwacja nerek, to jest wykonanie możliwie największej liczby aplikacji energii w głównych tętnicach nerkowych w obrębie ich pnia i ich dystalnych gałęzi, jak również w dodatkowych tętnicach nerkowych o średnicy co najmniej 3 mm.

Podsumowując, należy zatem poczekać na wyniki toczących się obecnie badań, aby móc ocenić, jaka przyszłość czeka denerwację nerek i pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym.

Piśmiennictwo

1. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R., Sobotka P.A. i wsp. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275–1281.
2. 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.
3. Esler M.D., Krum H., Sobotka P.A. i wsp. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–1909.
4. Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W. i wsp. SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 1393–1401.
5. Böhm M., Mahfoud F., Ukena C. i wsp. GSR Investigators. First report of the Global SYMPPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension* 2015; 65: 766–774.
6. Denet Azizi M., Sapoval M., Gosse P. i wsp. 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: 1957–1965.
7. Florczak E., Prejbisz A., Szwench-Pietrasz E. i wsp. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study. *J. Hum. Hypertens.* 2013; 27: 678–685.
8. Florczak E., Tokarczyk B., Warchoł-Celińska E. i wsp. Assessment of adherence to treatment in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. A subgroup evaluation of the RESIST-POL study. *Arch. Med. Wewn.* 2015; 125: 65–72.
9. Fadl Elmula F.E., Hoffmann P., Larstorp A.C. i wsp. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension* 2014; 63: 991–999.
10. Kandzari D.E., Kario K., Mahfoud F. i wsp. The SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program: Rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON-MED) of antihypertensive medications. *Am. Heart J.* 2016; 171: 82–91.