

Denerwacja nerek – nowa metoda leczenia opornego nadciśnienia tętniczego

Renal denervation – a novel method for the treatment of resistant hypertension

Jacek Kądziała¹, Elżbieta Florczak², Andrzej Januszewicz², Adam Witkowski¹

¹Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, Warszawa

²Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Warszawa

Post Kardiol Interw 2010; 6, 4 (22): 173-176

DOI: 10.5114/pwki.2010.17631

Słowa kluczowe: denerwacja nerek, nadciśnienie tętnicze, oporne nadciśnienie tętnicze, układ współczulny

Key words: renal denervation, arterial hypertension, resistant hypertension, sympathetic nervous system

Wstęp

Pomimo rozwoju metod diagnostycznych oraz postępu farmakoterapii nadciśnienie tętnicze wciąż pozostaje istotnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz przewlekłej choroby nerek. U ok. 13% leczonych pacjentów rozpoznaje się oporność na farmakoterapię. Ta grupa chorych jest w wysokim stopniu narażona na powikłania sercowo-naczyniowe. Jednym z ogniw złożonej patofizjologii nadciśnienia tętniczego jest współczulny układ nerwowy [1, 2]. Włókna nerwowe zaopatrujące nerki (zarówno aferentne – biegnące od nerek do ośrodkowego układu nerwowego, jak i eferentne – przewodzące impulsy w odwrotnym kierunku) pochodzą z odcinka Th10-L2 rdzenia kręgowego, skąd biegną wzdłuż tętnic nerkowych, stykając się bezpośrednio z ich przydanką. Wykazano, że aktywność nerkowych włókien aferentnych bezpośrednio wpływa na aktywność podwzgórza tylnego, a stymulacja włókien eferentnych skutkuje wazokonstrykcją naczyń nerkowych i w konsekwencji: 1) spadkiem przepływu nerkowego i przesączenia kłębuszkowego, 2) zwiększoną reabsorpcją cewką wody oraz jonów sodu, a także 3) zwiększonym wydzielaniem nerkowym reniny oraz norpinefryny. Wydaje się zatem, że nerkowe włókna sympatyczne mają znaczący wpływ na udział nerek w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Pośrednim potwierdzeniem tej hipotezy jest wykrycie zwiększonego nerkowego wydzielania do krwiobiegu noradrenaliny (tzw. *spillover*)

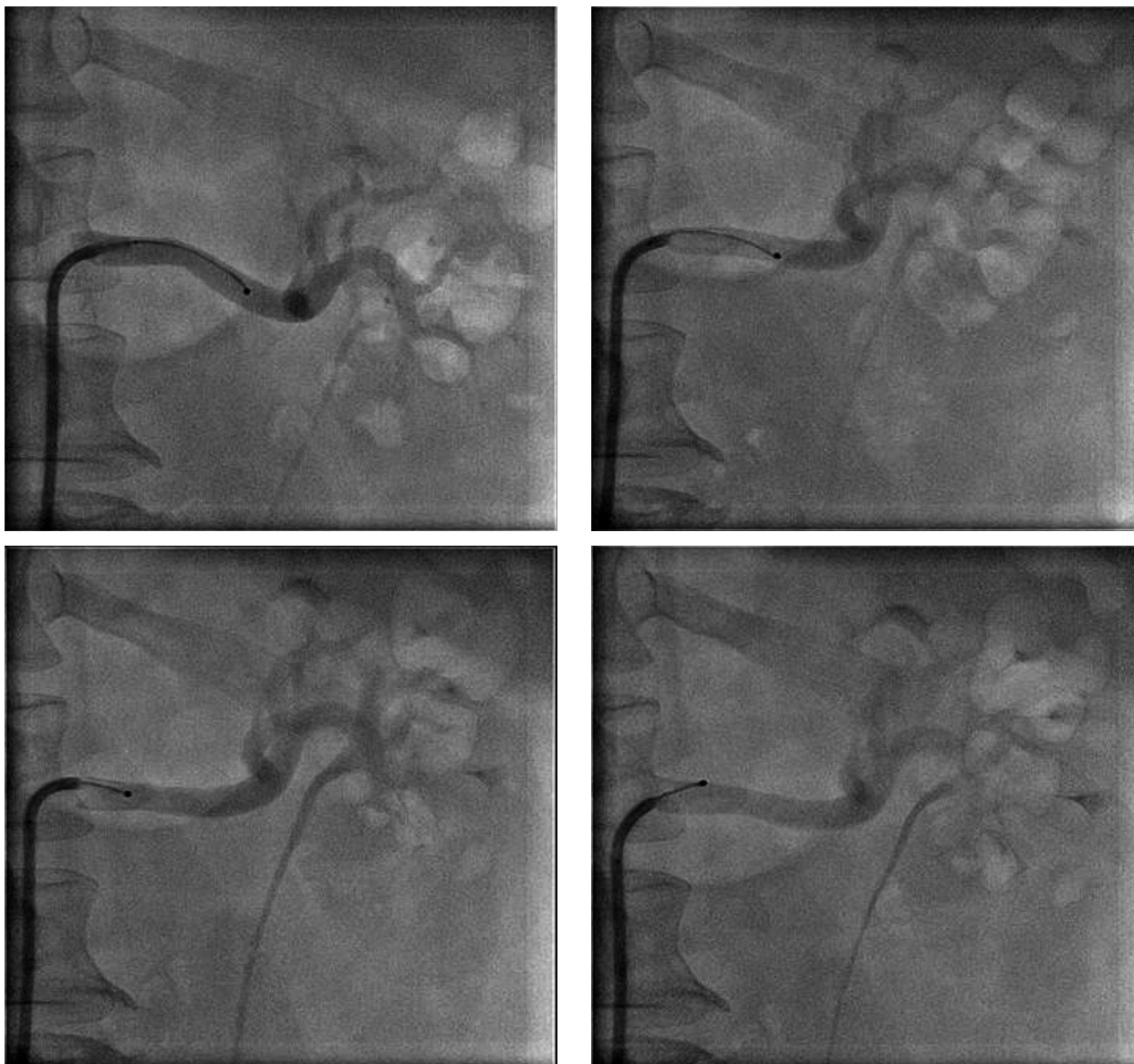
[3] oraz zwiększona aktywność współczulnych mięśniowych włókien nerwowych, mierzona za pomocą mikro-neurografii, u osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym [4]. Zwiększoną aktywację układu sympatycznego stwierdzono również u pacjentów ze schyłkową przewlekłą chorobą nerek [5], a progresję choroby spowalniało stosowanie centralnie działającego czynnika sympatykolitycznego – moksonidyny [6]. Ponadto u osób ze schyłkową przewlekłą chorobą nerek lub po transplantacji nerki radykalna nefrektomia stała się uznaną metodą leczenia opornego nadciśnienia tętniczego.

Pierwsze próby leczenia nadciśnienia tętniczego poprzez chirurgiczną modyfikację układu współczulnego (splanchniektomia lub chirurgiczna sympatektomia) podejmowano w latach 30. ubiegłego wieku, na długo przed wprowadzeniem leków hipotensyjnych. Liczne badania eksperymentalne na modelach zwierzęcych wykazały, że obustronna denerwacja nerek, czyli uszkodzenie nerkowych włókien współczulnych, może zapobiec wystąpieniu lub złagodzić przebieg nadciśnienia tętniczego [7]. Skuteczność denerwacji wykazano na świnich [8], szczurach [9], w nadciśnieniu jednonerkowym [10] oraz wywołanym przez przeprowadzenie eksperymentu Goldblatta (uciśnięcie tętnicy nerkowej) [11]. W badaniu na psach karmionych dietą wysokotłuszczową udowodniono skuteczność denerwacji w zapobieganiu rozwojowi nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością [12]. W tym eksperymencie, pomimo istotnego zwiększenia masy ciała u wszystkich

Adres do korespondencji/Corresponding author:

dr n. med. Jacek Kądziała, Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel.: +48 22 815 40 14, e-mail: kadziala@ikard.pl

Praca wpłynęła 18.10.2010, przyjęta do druku 21.10.2010.



Ryc. 1. Przykładowe ustawienie cewnika Symplicity w tętnicy nerkowej w trakcie zabiegu denerwacji nerek
Fig. 1. The examples of Symplicity catheter position during renal denervation procedure

karmionych zwierząt, nadciśnienie tętnicze nie wystąpiło u psów, u których wykonano denerwację nerek.

Wspomniane badania dały podstawy do szerszego zastosowania metody denerwacji u ludzi, głównie poprzez wykonywanie piersiowo-lędźwiowej tylnej sympatektomii lub chirurgicznej nefrektomii [13, 14]. Mając jednak na uwadze wysokie ryzyko komplikacji związanych z zabiegami chirurgicznymi (wysoka śmiertelność okołoperacyjna, dysfunkcja pęcherza, zaburzenia erekcji, hipotonia ortostyczna), rozpoczęto prace nad stworzeniem metody mało inwazyjnej, której działanie byłoby ograniczone do uszkodzenia włókien współczulnych, eferentnych i aferentnych, przebiegających w ścianie tętnic nerkowych. Efektem prac było powstanie cewnika Symplicity (Ardian, Palo Alto, USA) i zastosowanie denerwacji metodą przezskórną w pierwszych próbach klinicznych.

Opis zabiegu

Cewnik Symplicity ma średnicę 5 F i wprowadzany jest do światła tętnicy nerkowej przez koszulkę naczyniową 6 F umieszczoną w tętnicy udowej oraz cewnik prowadzący 6 F umieszczony w ujściu tętnicy nerkowej. W czasie zabiegu jest on podłączony do generatora energii o częstotliwości radiowej i w ten sposób energia 5–8 W zostaje wyemitowana w ścianę tętnicy nerkowej (punktowe aplikacje), co doprowadza do uszkodzenia znajdujących się w przydatce eferentnych i aferentnych włókien nerwowych. Cewnik Symplicity początkowo umieszczony jest w dystalnej części pnia tętnicy nerkowej (tuż przed jego rozwidleniem), a następnie w trakcie wykonywania kolejnych aplikacji wycofywany co ok. 5 mm i obracany o 90° tak, aby wykonać aplikacje obejmujące cały obwód tętnicy (ryc. 1). W celu uniknięcia nadmiernego wzrostu temperatury

w świetle tętnicy w trakcie 2-minutowych aplikacji stosowane jest ciągłe płukanie cewnika solą fizjologiczną. W przypadku nagłego wzrostu temperatury wewnątrz tętnicy, spowodowanego np. kurczem naczyń, aplikacja jest automatycznie przerywana. W celu zmniejszenia ryzyka tworzenia się skrzeplin, przed zabiegiem oraz śródzabiegowo podawana jest heparyna w dawce umożliwiającej uzyskanie aktywowanego czasu krzepnięcia (ACT) powyżej 250 s. Procedura wykonywana jest w znieczuleniu miejscowym, w trakcie zabiegu stosuje się leki przeciwbólowe zwiększające komfort pacjenta. Denerwacja przeprowadzana jest w obu tętnicach nerkowych w czasie jednej procedury – średnio wykonywanych jest 4–5 aplikacji w każdej tętnicy (wynika to z faktu, iż średnia długość pnia tętnicy nerkowej wynosi ok. 20–25 mm). Zabieg trwa ok. 45–60 min i następnego dnia po nim pacjent może zostać wypisany do domu.

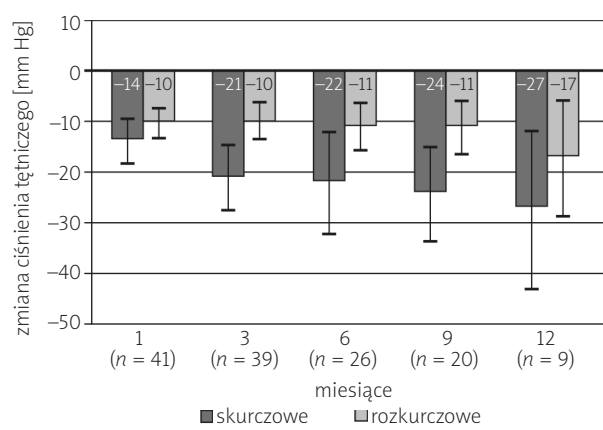
Najczęstszymi bezpośrednimi powikłaniami mogą być typowe komplikacje związane z wykonywaniem procedury przezskórnej, tj. krwiak w miejscu nakłucia tętnicy udowej, tętniak rzekomy tętnicy udowej, znacznie rzadziej przetoka tętniczo-żylna, rozwarstwienie tętnicy nerkowej lub reakcja uczuleniowa na podanie środka cieniującego. Ponadto należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia bradykardii lub hipotonii w trakcie stosowania aplikacji oraz kurczu tętnicy lub zwężenia światła spowodowanego obrzękiem ściany naczyń w miejscu aplikacji. Kurcz tętnicy zwykle ustępuje po podaniu dotętniczym nitrogliceryny, zwężenie spowodowane śródściennym obrzękiem nie ma zazwyczaj znaczenia hemodynamicznego i ustępuje w ciągu kilku dni. Teoretycznie w obserwacji odległej może dojść do powstania blaszki miażdżycowej w miejscu ablacji (zabieg doprowadza do krótkotrwałego uszkodzenia śródbłonka tętnicy), choć nie obserwowano tego zjawiska w badaniach przedklinicznych.

Wyniki dotychczasowych badań

W styczniu 2009 r. na łamach czasopisma *Lancet* zaprezentowano wyniki pierwszego badania dotyczącego stosowania cewnika Symplicity [15]. Jego celem była ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności hipotensyjnej przezskórnej denerwacji nerkowej u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym. Do badania włączono 50 pacjentów w wieku 57 ± 11 lat z opornym nadciśnieniem tętniczym definiowanym jako ciśnienie skurczowe co najmniej 160 mm Hg pomimo leczenia trzema lekami hipotensyjnymi, w tym diuretykiem, u których klirens kreatyniny wyniósł co najmniej 45 ml/min. Kryteriami wyłączenia z badania były: brak zgody chorego na udział w badaniu, ciąża, obecność wtórnych przyczyn nadciśnienia tętniczego, anomalie tętnicy nerkowej (istotne zwężenie, przebyty zabieg angioplastyki lub implantacji stentu, podwójne unaczynienie nerki), cukrzyca typu 1, istotna hemodynamicznie wada zastawkowa serca, implantowany kardiowerter-defibrylator oraz przewlekłe przyjmowanie klonidyny, moksonidyny, rilmenidyny lub warfaryny. Na podstawie arteriografii do zabiegu zakwalifikowano 45

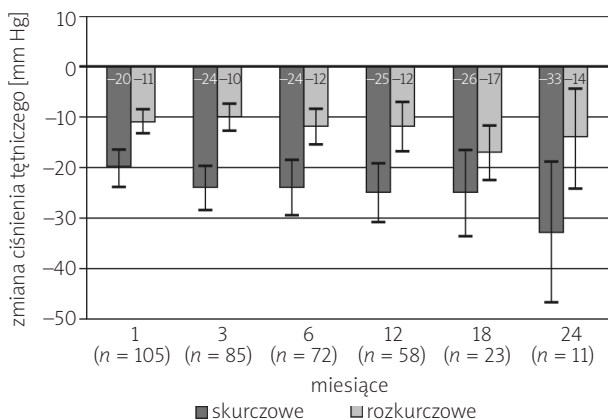
chorych w wieku średnio 58 lat (44% kobiet), u pozostałych 5 pacjentów nie wykonywano denerwacji z powodu stwierdzenia podwójnego unaczynienia tętniczego nerek. Średni współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) w badanej grupie wyniósł 81 ml/min. Średnie ciśnienie tętnicze wynosiło 177/101 mm Hg, pacjenci przyjmowali średnio 4,7 leków hipotensyjnych. Założeniem badania była niezmiennosc rodzaju i dawek stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych w okresie obserwacji. Średni czas trwania procedury wyniósł 38 min. U jednego pacjenta w trakcie wprowadzania cewnika do światła tętnicy doszło do dysekcji, którą zaopatrzono stentem – u tego chorego nie wykonywano denerwacji. Nie wystąpiły żadne powikłania bezpośrednio związane z wykonywaniem ablacji prądem o częstotliwości radiowej. Również w okresie obserwacji w kontrolnych badaniach angiograficznych, tomograficznych lub za pomocą rezonansu magnetycznego nie zaobserwowano odległych powikłań w postaci zwężenia tętnicy lub powstania tętniaka w miejscu aplikacji. Należy zaznaczyć, że w badaniu tym stosowano cewnik o średnicy 8 F, obecnie dostępny jest cewnik drugiej generacji o średnicy 5 F.

Pomiary ciśnienia tętniczego wykonano przed zabiegiem oraz po 1, 3, 6, 9 i 12 miesiącach od jego wykonania. Zaobserwowano istotną redukcję ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego w toku obserwacji. Średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego wyniosło odpowiednio 14/10, 21/10, 22/11, 24/11 i 27/17 mm Hg po odpowiednio 1, 3, 6, 9 i 12 miesiącach (ryc. 2.). Redukcje ciśnienia pozostały również istotne po uwzględnieniu zmian w dawkach leków hipotensyjnych, jakie zastosowano u 14 pacjentów w okresie po zabiegu. Zabieg denerwacji nie miał wpływu na funkcję nerek – średni klirens kreatyniny w okresie obserwacji wyniósł 83 ml/min (wyjściowo 79 ml/min). Odnotowano natomiast (u 10 chorych) 47-procentową redukcję wydzielenia nor-



Ryc. 2. Zmiana ciśnienia tętniczego po zabiegu denerwacji nerek u pierwszych 45 pacjentów (zmodyfikowano wg [15])

Fig. 2. Changes of blood pressure after renal denervation in first 45 patients (modified from [15])



Ryc. 3. Zmiana ciśnienia tętniczego po denerwacji nerek w trakcie 2-letniej obserwacji (zmodyfikowano wg [16])

Fig. 3. Changes of blood pressure after renal denervation during 2-years follow-up (modified from [16])

adrenaliny (*spillover*), co jest bezpośrednim dowodem zahamowania aktywności układu współczulnego.

W czerwcu bieżącego roku podczas zjazdu Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego przedstawiono wyniki denerwacji w rozszerzonej grupie 117 pacjentów (zawierającej pierwotną grupę 45 pacjentów opisaną w czasopiśmie *Lancet*) [16]. Redukcje wartości ciśnienia tętniczego były również znaczące (ryc. 3.). Warto zwrócić uwagę na fakt, że efekt zabiegu był zachowany również 18 i 24 miesiące po zabiegu, choć są to jeszcze niewielkie podgrupy pacjentów (odpowiednio 23 i 11 chorych). Dane te są bardzo istotne w aspekcie ewentualnej regeneracji eferentnych włókien nerwowych, czyli tzw. renerwacji. W badaniach pacjentów po transplantacji nerki potwierdzono, że renerwacja przeciętych nerwów nerkowych może się rozpocząć w okresie ok. 8 miesięcy po operacji [17, 18]. Wykazano jednak, że renerwacja jest procesem czysto anatomicznym (przywrócenia integralności włókien), nie zaś czynnościowym – powstałe aksony nie funkcjonowały prawidłowo [19]. Wśród innych zalet denerwacji nerkowej należy odnotować fakt poprawy metabolizmu glukozy, prawdopodobnie w przebiegu zmniejszenia insulinooporności [20].

Podsumowując wyniki dotychczasowych badań, należy podkreślić, że przezskórna denerwacja nerek powoduje znaczące i prawdopodobnie trwałe obniżenie ciśnienia tętniczego przy jednocześnie niskim ryzyku działań niepożądanych i powikłań okołozabiegowych. Jest metodą dającą nadzieję na skuteczne leczenie pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym. W przyszłości ta metoda leczenia, zarezerwowana obecnie wyłącznie dla chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym, może prawdopodobnie znaleźć zastosowanie także u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek czy bezdechem sennym (OSAS), który występuje u ok. 80% pacjentów opornych na farmakologiczne leczenie

nadciśnienia tętniczego. Warto zatem śledzić jej rozwój i wyniki kolejnych publikowanych badań.

Piśmiennictwo

- DiBona GF. The sympathetic nervous system and hypertension: recent developments. *Hypertension* 2004; 43: 147-150.
- Wyss JM, Oparil S, Sripairajthikoon W. Neuronal control of the kidney: contribution to hypertension. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; 70: 759-770.
- Esler M, Jennings G, Lambert G. Noradrenaline release and the pathophysiology of primary human hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2: 140S-146S.
- Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H i wsp. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension *N Engl J Med* 2009; 361: 932-934.
- Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD i wsp. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 1912-1918.
- Vonend O, Marsalek P, Russ H i wsp. Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure. *J Hypertens* 2003; 21: 1709-1717.
- DiBona GF, Kopp UC. Neutral control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77: 75-197.
- O'Hagan KP, Thomas GD, Zambraski EJ. Renal denervation decreases blood pressure in DOCA-treated miniature swine with established hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3: 62-64.
- Katholi RE. Renal nerves and hypertension: an update. *Fed Proc* 1985; 44: 2846-2850.
- Katholi RE, Winternitz SR, Oparil S. Role of the renal nerves in the pathogenesis of one-kidney renal hypertension in the rat. *Hypertension* 1981; 3: 404-409.
- Katholi RE, Whitlow PL, Winternitz SR, Oparil S. Importance of the renal nerves in established two-kidney, one clip Goldblatt hypertension. *Hypertension* 1982; 4: 166-174.
- Kassab S, Kato T, Wilkins FC i wsp. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity. *Hypertension* 1995; 25: 893-897.
- Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension: results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc* 1953; 152: 1501-1504.
- Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases. *Lancet* 1953; 1: 403-408.
- Krum H, Schlaich M, Whitbourn 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.
- Schlaich M, Krum H, Walton T i wsp. Two-year durability of blood pressure reduction with catheter-based renal sympathetic denervation. *J Hypertens* 2010; 28 (e-Supplement A): e446.
- Gazdar AF, Dammin GJ. Neural degeneration and regeneration in human renal transplants. *N Engl J Med* 1970; 283: 222-224.
- Shannon JL, Headland R, MacIver AG i wsp. Studies on the innervation of human renal allografts. *J Pathol* 1998; 186: 109-115.
- Hansen JM, Abidgaard U, Fogh-Andersen N i wsp. The transplanted human kidney does not achieve functional reinnervation. *Clin Science* 1994; 87: 13-20.
- Mahfoud F, Ukena C, Cremers B i wsp. Renal denervation improves glucose metabolism in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2010; 28 (e-Supplement A): e446.