Renalna denervacija u bolesnika sa rezistentom hipertenzijom – prikaz slučaja

Srđan D. Bosković, Dragan Sagić, Želimir Antoniće, Nebojša Tasić, Petar Otašević

Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Sažetak

Rezistentna hipertenzija definisana kao vrednosti krvnog pritiska $\geq 140/90$ mmHg i pored terapije sa ≥ 3 antihipertenzivna leka u maksimalnim tolerabilnim dozama se javlja u 10-30 % svih osoba sa hipertenzijom (HTA). Osobe sa rezistentnom HTA imaju značajno povećan rizik od kardiovaskularnih i bubrežnih komplikacija. Iako je patofiziologija ovog oboljenja multifaktorijalna, u poslednje vreme fokus je na pojačanoj aktivnosti simpatičkog nervnog sistema. Studije torakolumbalne simpatektomije rađene 50-ih godina prošlog veka, animalni modeli, kao i efikasnost lekova koji imaju centralno dejstvo na simpatičke ganglione dokaz su da se HTA može regulisati blokadom simpatičkog sistema. Renalna denervacija (RND) predstavlja perkutanu, interventnu, proceduru tokom koje se vrši ablacija spleta aferentnih i eferentnih simpatičkih vlakana koje se nalaze u adventiciji bubrežnih arterija. U do sada objavljenim studijama pokazana je sigurnost i efikasnost ove procedure. Periproceduralne komplikacije su minimalne, a dugoročno ne dolazi do pojave komplikacija vezanih za morfologiju bubrežnih arterija. Sa druge strane, ova procedura dovodi do značajnog smanjenja krvnog pritiska, prosečno za 30/15 mmHg. Najnovija istraživanja ukazuju na mogućnost da RND može povoljno uticati na funkcionalni kapacitet, smanjenje hipertrofije leve komore, smanjenje insulinske rezistencije i bolju regulaciju dijabetesa, kao i na manji uticaj sleep apneje na HTA.

Ključne reči

Rezistentna hipertenzija, renalna denervacija

Uvod

Arterijska hipertenzija (HTA) kojom je danas pogođeno 25 % odrasle svetske populacije¹ direktan je uzrok velikog broja kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih oboljenja. Smatra se da je ovo stanje odgovorno za 7.6 miliona smrtnih ishoda godišnje (54 % svih moždanih udara i 47 % svih ishemijskih koronarnih događaja).² Značaj regulacije HTA posebno ističe činjenica da postoji linearna korelacija između vrednosti krvnog pritiska (KP) i kardiovaskularnog rizika.^{3,4} Dokazano je da čak i umereno smanjenje KP uzrokuje značajnu redukciju kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta bez obzira na početne vrednosti.³⁻⁵ Ipak, i pored razvoja novih antihipertenzivnih lekova i insistiranja na nefarmakološkoj terapiji HTA, regulacija nije adekvatna.⁶⁻⁸ U analizi hipertenzivnih osoba u SAD u periodu 1988-2008. pokazano je da je postizanje ciljnih vrednosti KP u osoba sa HTA bolje danas (50.1 %) nego pre 20 godina (27.3 %), ali je istovremeno i broj osoba sa sistolnim KP ≥ 160 , iako smanjen (20.1 % vs. 11.9 %), i dalje visok.⁹

Posebna pažnja se, zbog veoma visoke incidencije komplikacija, poslednjih godina posvećuje subpopulaciji hipertenzivnih bolesnika sa rezistentnom hipertenzijom.¹⁰⁻¹³ Definisana kao vrednosti KP ≥ 140 mmHg (kod osoba sa

dijabetesom ≥ 130 mmHg) i pored primene maksimalno tolerabilnih doza 3 klase antihipertenziva uz obaveznu primenu diuretika prisutna je u 5-30 % svih osoba sa HTA.^{6,13,14} Patofiziologija ovog stanja je kompleksna. Prekomerna aktivacija RAAS sistema, hipovolemija i hipernatrijemija su pristuni u velikom procentu osoba sa ovim stanjem, ali se u poslednje vreme ističe i prekomerna aktivacija simpatičkog nervnog (SNS) sistema.^{15,16} Klinički, učestalost kardiovaskularnih komplikacija kod ovih osoba je povećana 2x u odnosu na osobe sa regulisanom HTA.¹⁷⁻¹⁹ Takođe, ovo stanje se češće javlja kod osoba sa povećanim rizikom za kardiovaskularne bolesti, kao što su dijabetičari, gojazne osobe, starija populacija i osobe sa bubrežnim oboljenjima.^{10,11,13}

Upravo zbog nemogućnosti da se postojećim lekovima reguliše KP u većine osoba sa HTA, danas se razvija veliki broj novih antihipertenzivnih lekova.⁸ Istovremeno, započela je i era interventnih procedura u terapiji HTA, kao što su stimulacija baroreceptora i renalna denervacija.²⁰ Perkutana aplikacija radiofrekventne energije unutar bubrežnih arterija (RDN- renalna denervacija) je nova, interventna procedura koja je zbog rezultata dosadašnjih studija počela široko da se primenjuje u terapiji rezistentne HTA.²¹⁻²³ U ovom radu prikazan je prvi bolesnik kome je na Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje načinjena RDN.

Prikaz slučaja

Bolesnik star 59 godina ispitivan je na Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje zbog veoma slabe tolerancije fizičkog napora, povremenih retrosternalnih bolova i osećaja nedostatka vazduha pri umerenom fizičkom naporu (NYHA II). Zbog navedenih tegoba više puta bio je hospitalizovan. Fizikalni pregled bio je neupadljiv. Elektrokardiografski su utvrđeni sinusni ritam sa srčanom frekvencijom 68/min, znaci hipertrofije leve komore, bez drugih patoloških nalaza. Ehokardiografski je pokazano postojanje lako uvećane leve pretkomore, koncentrična hipertrofija leve komore normalnih dimenzija bez segmetnih poremećaja kontraktilnost, EFLK preko 65 %, kao i dijasolne disfunkcije (tip III). Selektivna koronarna angiografija urađena je 2007. godine i tada nisu viđene značajne stenoze na koronarnim krvnim sudovima

Od 1987. godine bolesnik zna za postojanje hipertenzije, koja je od 2005. godine neregulisana i pored terapije različitih kombinacija >3 antihipertenzivnih lekova. Gojazan (BMI 37.6, TV 172 cm, TT 112 kg), sa normalnim vrednostima glukoze i lako povećanim vrednostima holesterola (6.2 mmol/L) i triglicerida (2.3 mmol/L).

Krvni pritisak (KP), meren prema preporukama AHA,²⁴ iznosio je 185/112 mmHg. Radi isključivanja postojanja pseudohipertenzije urađeno je i 24 h ambulatorno merenje KP (ABPM) kojim je dokazano postojanje hipertenzije II stadijuma⁶ sa prosečnom vrednosti KP od 167/104 mmHg (dnevni prosek 174/109 mmHg, prosek tokom sna 162/101 mmHg). Prema smernicama AHA,¹³ izvršeno je dalje ispitivanje uzroka rezistentne hipertenzije. Vrednosti bubrežnih retenata (eGFR 73.5 ml/min), odnosa renin-aldosteron, kortizola, TSH, kao i urinarne ekskrecije adrenalina/noradrenalina nisu ukazale na postojanje sekundarnih uzroka hipertenzije. Istovremeno je zbog simptoma dispneje urađen i BNP čije su vrednosti bile povišene (370 pg/dl). CT angiografija bubrežnih arterija pokazala je normalnu morfologiju bubrežnih arterija (prosečan dijametar oko 6 mm) bez akcesornih arterija uz rano račvanje leve renalne arterije. (**Slika 1**).

Bolesnik je u momentu evaluacije bio na terapiji 6 antihipertenzivnih lekova koja je uključivala beta blokator (atenolol 100 mg/dn), blokator kalcijumskih kanala (lercadipin 10 mg 2x1), ACE inhibitor (fosinopril 40 mg/dn), dve vreste diuretika (hidrohlortiazid 25 mg/dn i furosemid 40 mg/dn), kao i centralni simpatički blokator (metil dopa 500 mg 3x1).

Uzevši u obzir da je kod bolesnika dokazano prisustvo rezistentne esencijalne hipertenzije koja se manife-

Slika 1. CT angiografija abodminalne aorte i bubrežnih arterija

stovala dijasolnom srčanom insuficijencijom predložena je renalna denervacija kao nova invazivna metoda smanjenja krvnog pritiska. Nakon potpisanog pristanka, bolesnik je uključen u SYMPLICITY HTN-1, kliničko ispitivanje uticaja renalne denervacije u osoba sa refrakternom hipertenzijom.²⁵

Procedura

Renalna denervacija izvršena je prema protokolu kliničkog ispitivanja.²⁵ Vaskularni pristup omogućen je preko desne femoralne arterije uz pomoć 7F uvodnika. Pre denervacije načinjena je renovazografija sa 5F pigtail kateterom kako bi se još jednom definisala anatomija bubrežnih arterija (**Slika 2A**). Primenjivani kontrast mešan je sa 0.9 % rastvorom NaCl kako bi se smanjila mogućnost nastajanja kontrastne nefropatije. Neposredno pre započinjanja denervacije bolesniku je dat heparin u dozi od 8000 IU, kako bi se postigao ciljani ACT (između 250 i 400 sek.). S obzirom na pojavu bola tokom same denervacije, bolesnik je primio 5 mg midazolama, kao i 4 mg morfin-sulfata. Nakon adekvatne analgesedacije i heparinizacije, selektivno su kanulirane i slikane renalne arterije pomoću 7F JR gajding katetera. Izmeren je lumen arterije i dokazano odsustvo značajnih stenoza na njima (**Slika 2B**). Nakon toga je plasiran SYMPLICITY kateter i izvršena denervacija u obe renalne arterije. SYMPLICITY kateter je pozicioniran na najdistalnije moguće mesto pre račve u obe renalne arterije. Nakon retrakcije vrha katetera vršena je rotacija vrha katetera (elektorde) kako bi se omogućio dobar kontakt sa zidom krvnog suda. Adekvatna pozicija proveravana je angiografski kao i pomoću vrednosti impedance. Dobar kontakt katetera i krvnog suda definisan je kao impedanca veća od 130. Aplikacija RF energije vršena je pomoću generatora sa kojim je spojen kateter. Specifičan SYMPLICITY generator omogućava aplikaciju struje do 8 W snage u trajanju do 2 minuta. Aplikacija RF energije se postepeno povećava od 2 W u zavisnosti od temperature okolne sredine (tkiva) i impedancije. Generator je

SKRAĆENICE

HTA - arterijska hipertenzija
 KP - krvni pritisak
 SNS - simpatički nervni sistem
 RDN - renalna denervacija
 RAAS - renin-angiotenzin-aldosteron sistem
 24 ABPM - 24 časovni holter krvnog pritiska
 CT - kompjuterizovana tomografija
 NMR - nuklearna magnetna rezonanca

Slika 2. Renalna denervacija: (a) Renovazografija; (b) Izračunavanje dijametra renalnih arterija; (c) aplikacija RF energije; (d) finalni angiogram

softverski podešen da povećava jačinu struje sve dok se temperatura tkiva ne povisi $\geq 55^{\circ}\text{C}$, i dok se impedanca ne smanji za $\geq 10\%$. Dalje povećanje energije se u tim slučajevima blokira da ne bi došlo do trajnog oštećenja tkiva u neposrednoj blizini ablativnog mesta. Tačkaste ablacije kod našeg bolesnika vršene su na 4 mesta u desnoj i 6 mesta u levoj renalnoj arteriji (**Slika 2C**). U desnoj renalnoj arteriji je izvršena ablacija u obe grane renalne arterije, kao i 2 ablacije u glavnom stablu. Prosečna dužina pojedinačne ablacije iznosila je 1 min i 47 sekundi. Ablacije su vršene prema protokolu, tj. najmanja udaljenost između 2 ablativne tačke iznosila je najmanje 5 mm, kako bi se sprečilo stvaranje stenoza u slučaju pojave konfuletnih nekroza i ožiljavanja nakon intervencije. Istovremeno, rotacijom vrha katetera menjana je pozicija RF elektrode kako bi se načinila cirkumferentna ablacija. Iako nije striktno definisano protokolom, poslednje 2 ablativne tačke su načinjene, kako je i preporučeno, anteriorno i superiorno u odnosu na zid krvnog suda. Nakon ablacije u obe renalne arterije je načinjena finalna angiografija, na kojoj su viđene minimalne iregu-

larnosti zida renalnih arterija (edem) (**Slika 2D**). Ukupno trajanje procedure iznosilo je 56 minuta.

Period praćenja

Tokom perioda praćenja nisu registrovani značajni klinički simptomi osim pojave povremenog blagog bola u lumbalnom regionu neposredno nakon intervencije koji je kupiran primenom NSAID. Na urađenim analizama urina (3 dana, 1 mesec i 12 meseci nakon intervencije) nije viđena hematurija i/ili proteinurija. Istovremeno nije uočeno smanjene bubrežne funkcije (klirens kreatinina - 81 ml/min 12 meseci po intervenciji). Kontrolnom CT angiografijom renalnih arterija koja je načinjena 6 meseci nakon intervencije nisu viđene stenoze renalnih arterija niti bilo koje druge morfološke promene na njima.

Praćenjem krvnog pritiska uočen je značajan pad kako sistolnog tako i dijastolnog KP tokom perioda praćenja. Već nakon 3 dana od intervencije sistolni KP je smanjen za 14 mmHg. Istovremeno je iz terapije isključen

furosemid i metil-dopa. Tokom sledećih meseci beleži se lako smanjenje vrednosti KP, da bi nakon 12 meseci pad sistolnog KP iznosio 49 mmHg, a smanjenje diastolnog KP u odnosu na pre intervencije 25 mmHg. Istovremeno je broj antihipertenziva smanjen sa 6 na 5, a u terapiju je nakon 6 meseci od intervencije uveden spirinolakton u dozi od 25 mg (**Slika3**).

Diskusija

Prikazani bolesnik bio je prvi slučaj RDN u našj zemlji. Uspešna procedura i pad KP tokom perioda praćenja daju novo svetlo i podstrek za istraživanja u osoba sa rezistentnom HTA, kao i uticaja SNS na ove bolesnike.

Značaj povećane aktivnosti SNS u osoba sa HTA dokazan je merenjem njegove aktivnosti kod osoba sa hipertenzijom, kao i posmatranjem kretanja KP nakon intervencija, bilo hirurških ili medikamentoznih na SNS.²⁶⁻²⁸ Primenom posebnih tehnika, kao što su mikroneurografija i ispiranje noradrenalina (noradrenaline spillover), hiperaktivnost SNS u bolesnika sa HTA pokazana je u pojedinačnim ciljnim organima kao što su mišići i bubrezi.^{29,30} Povećan udarni i minutni volumen, kao i veća srčana frekvencija u osoba sa HTA, visoko korelira sa povišenim vrednostima kateholamina u krvi.³¹ Korelacija aktivnosti SNS i vrednosti KP posebno je izražena u osoba sa dugotrajnom HTA, kao i kod onih sa rezistentnim formama ovog oboljenja.³²

Brojni su istorijski dokazi o efikasnosti blokade SNS u terapiji HTA. Torakalna simpatektomija, hirurška metoda kojom je odstranjivan torakolumbalni splet simpatičkih gangliona, bila je veoma efikasna u osoba sa HTA.^{33,34} Osim redukcije KP, nakon ove procedure primećeno je i reverzno remodelovanje leve komore, smanje-

nje učestalosti glavobolja, prekordijalnog bola, kao i smanjenje cerebrovaskularnih događaja.³⁵ Nažalost, inkontinencija, posturalna hipotenzija, erektilna disfunkcija, kao i druge hirurške komplikacije bile su udružene sa ovom metodom, što je sprečilo njenu dalju primenu. Spoznaja da lekovi koji deluju kao centralni simpatikolitički agensi, kao što su klonidin i moksonidin, značajno redukuju KP, bila je osnov antihipertenzivne terapije sredinom 70-ih godina prošlog veka.³⁶ Primena ovih lekova bila je udružena sa neželjenim efektima, posebno posturalnom hipotenzijom i sinkopama, te su svoje mesto prepustili savremenim predstavnicima antihipertenzivnih lekova.

Poslednjih godina se fokus istraživanja efekta SNS na krvni pritisak pomerio na ulogu bubrega u ovom procesu. Hiperaktivnost SNS je pokazana u bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom.^{37,38} Interesantno je da se normalizacija simpatičkog odgovora primećuje kod ovih osoba nakon bilateralne nefrektomije, ali perzistira ukoliko se nakon transplantacije bubrega ne odstrane nativni bubrezi primaoca transplantata.³⁹ Takođe, nakon korekcije značajne stenoze bubrežne arterije smanjuje se aktivnost simpatikusa i u kontralateralnom bubregu.⁴⁰ Upravo ovi primeri pokazuju kompleksnost interakcija koje se odigravaju putem kateholaminskih medijatora. Danas je poznato da postoje dva tipa simpatičkih nervnih vlakana isprepletenih u adventiciji bubrežnih arterija koji utiču na krvni pritisak.⁴¹ Eferentna vlakna dospevaju u bubrežni torakolumbalni splet simpatičkih gangliona. Njihovom stimulacijom se aktivira resorpcija natrijuma i vode u proksimalnom tubulu bubrega, pojačava sekrecija renina i indukuje vazokonstrikcija bubrežnih arteriola, što doprinosi smanjenju brzine glomerulske filtracije.⁴¹ Svi ovi efekti dovode di-

rektno i indirektno do porasta KP i to usled hipervolemije, kao i povećane sinteze angiotenzina II i mineralokortikoida. Manje ispitana, ali ne i manje bitna su aferentna vlakna bubrega koja se završavaju u posteriornoj sivoj masi kičmene moždine i aktiviraju udaljene centre kao što su mišići i srce, ali i kontralateralni bubreg doprinoseći povećanju krvnog pritiska.⁴²

Renalna denervacija

Prvi slučaj uspešne RDN u osobe sa rezistentnom HTA načinjen je 2007. godine.⁴³ Bolesnik star 59 godina rezistentan na primenu 7 antihipertenzivnih lekova i sa prethodnim cerebrovaskularnim događajem podvrgnut je ovoj proceduri. Već nakon 30 dana KP je smanjen sa početnih 176/107 mmHg na 141/90 mmHg. Istovremeno, zapažena je smanjena koncentracija renina u plazmi, smanjenje simpatičke aktivnosti mišića (praćeno putem mikroneurografije) i redukcija istakanja noradrenalina u bubrežima.⁴³ Na osnovu ove opservacije započet je Simplicity program kliničkih ispitivanja RDN u osoba sa rezistentnom HTA.

Povoljan efekat RDN na smanjenje KP viđen je u svim do sada izvršenim istraživanjima. U SYMPLICITY HTN-1 studiji, koja je prva pratila efekat RDN na KP, uključeno je 50 bolesnika sa rezistentnom HTA.⁴⁴ Prosečna početna vrednost KP u ispitivanoj populaciji iznosila je 177/101 mmHg. Praćenjem bolesnika 1, 3, 6, 9 i 12 meseci nakon intervencije opažen je značajan pad KP i to za -14/-10, -21/-10, -22/-11, -24/-11, i -27/-17 mmHg. U osoba kod kojih je to ispitivano primećeno je smanjenje istakanja noradrenalina (spillover) iz bubrega za 47 %. Terapija hipertenzije modifikovana je kod 13 osoba. Kod njih 9 uvedeni su novi antihipertenzivi, ali je i nakon isključivanja ovih osoba iz analize pad KP nakon 12 meseci iznosio -28/-17 mmHg. U produžetku ove studije ukupno je analizirano 153 bolesnika nakon RDN tokom perioda praćenja od 2 godine.²⁵ Prosečan broj primenjenih antihipertenzivnih lekova u ovoj populaciji iznosio je 5.1, dok je početna vrednost KP bila 176/98 mmHg. Nakon RDN opažen je značajan pad KP koji se održavao tokom celog perioda praćenja (za 20/10, 24/11, 25/11, 23/11, 26/14, i 32/14 mmHg, a nakon 1, 3, 6, 12, 18, i 24 meseci od procedure).²⁵ Čak 37 % osoba nakon 12 meseci, odnosno njih 39 % nakon 24 meseci praćenja, imalo je vrednosti sistolnog KP ≤ 140 mmHg. I kod prvih 50 bolesnika, kao i u čitavoj posmatranoj populaciji, primećen je pad KP meren pomoću 24 ABPM (ref x2), doduše manji nego meren u bolničkim uslovima prema protokolu. Superiornost RDN u odnosu na medikamentoznu terapiju rezistentne HTA pokazana je u do sada jedinoj randomizovanoj studiji primene RDN. U SYMPLICITY HTN-2 praćeno je 109 bolesnika tokom 6 meseci koji su podvrgnuti RDN (52 osobe) ili su nastavili medikamentozno lečenje (54 osobe).⁴⁵ Pad KP bio je vidljiv već posle mesec dana od intervencije (-20/-7 mmHg) u grupi bolesnika kojima je načinjena RDN, dok je nakon 6 meseci praćenja iznosio -32/-12 mmHg.⁴⁵ Sa druge strane, nije bilo promene KP u osoba koje su nastavile standardnu terapiju. U 20 % bolesnika nakon RDN je smanjen broj anti-

hipertenziva, dok je u isto vreme u samo 3 osobe na standardnoj terapiji smanjen broj lekova. Iako manja, redukcija KP primećena je u RDN grupi i kada su analizirane vrednosti 24 h ABPM (-11/-7 mmHg u odnosu na kontrolnu grupu) i KP merenog u kućnim uslovima (-22/-11 mmHg u odnosu na kontrolnu grupu).⁴⁵

Obe do sada završene studije su pokazale da je RDN sigurna procedura.^{25, 44, 45} Osim izolovanog slučaja disekcije bubrežne arterije i 3 slučaja komplikacija vezanih za punkciono mesto, nisu primećene druge komplikacije ove procedure. Kod 7/52 (13 %) bolesnika u SYMPLICITY HTN-2 studiji registrovana je tranzitorna bradikardija neposredno nakon RDN koja je povremeno zahtevala primenu atropina.⁴⁵ U 4 slučaja javio se bol u lublanim regionima nakon procedure, dok je bol perzistirao u 2 osobe tokom perioda praćenja i sponatno se povukao.^{25, 44} Bojazen da će aplikacija energije dovesti do poremećaja morfologije bubrežnih arterija, opovrgnuta je činjenicom da je u 37 bolesnika rađena vizelizaciona provera 3 i 6 meseci nakon intervencije (CT ili NMR) i da nisu viđene značajne promene na bubrežnim arterijama.²⁵ Istovremeno, RDN nije uticala na smanjenje brzina glomerulske filtracije u bolesnika uključenih u obe studije.^{25, 44, 45}

Pored dokazano povoljnog efekta na smanjenje KP, čini se da RDN može imati pozitivan efekat na metaboliizam glukoze. U maloj studiji koja je obuhvatila 50 bolesnika sa rezistentnom HTA od kojih su njih 32 bili dijabetičari primećeno je smanjenje koncentracije glukoze, nivoa glukoze, insulinske rezistencije nakon RDN.⁴⁶ Takođe, čini se da RDN može uticati na smanjenje hipertrofije leve komore kod bolesnika sa rezistentnom HTA, kao i na poboljšanje funkcionalnog kapaciteta.^{47, 48}

Nažalost, RDN nije indukovala snižavanje KP kod svih ispitanih. Procenat osoba sa odsustvom odgovora nakon intervencije iznosi 13-20 %.^{25, 44, 45} Primećeno je, takođe, da vreme od procedure do pada KP varira od nekoliko dana do nekoliko meseci.^{44, 45} Do sada nisu utvrđeni razlozi usled kojih su neki bolesnici rezistentni na ovu proceduru. Moguće je da je kod nekih bolesnika izvršena nekompletna denervacija. Verovatno je i da povećana aktivnost bubrežnog SNS nije podjednaka u svih osoba sa HTA. Kod osoba sa HTA starijih od 60 godina na primer, iako postoji povećanje aktivnosti SNS u mišićima, aktivnost SNS u bubrežima je često normalna.²² Aktivacija SNS je dokazano veća u ranim fazama HTA, a posebno je izražena kod gojaznih osoba i onih sa metaboličkim sindromom.^{49, 50}

Uzevši u obzir do sada prikazane veoma povoljne efekte RDN u osoba sa rezistentnom HTA, ova metoda je počela da se šire primenjuje u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Do januara 2012. godine RDN je izvršena kod više od 5000 bolesnika. Istovremeno, u toku je randomizovana SYMPLICITY-3 studija koja će uključiti više od 500 bolesnika i porediti efikasnost RDN u odnosu na medikamentoznu terapiju. Takođe, efekat RDN se ispituje u specifičnim subpopulacijama kao što su osobe sa srčanom i bubrežnom insuficijencijom. Na kraju, mnoga stručna udruženja kao što su Evropsko udruženje za hipertenziju i Britansko udruženje za hipertenziju izdala su smernice za izvođenje ove procedure^{51, 52} (**Tabela 1**), i time podržala izvođenje ove procedure.

Tabela 1. Preporuke Evropskog udruženja za hipertenziju (ESH) za procenu mogućnosti izvođenja RDN (modifikovano prema Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, et al. ESH Position Paper: Renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension. J Hypertens. 2012;30(5):837-841.)

korak: ISKLJUČITI
<ul style="list-style-type: none"> •Slučajeve pseudorezistencije korištenjem 24h monitorniga krvnog pritiska (24h ABPM) i/ili merenjem KP u kućnim uslovima •Sekudarne uzroke hipertenzije •Uzroke koji mogu usleovljavati održavanje visokog KP a koji se mogu lečiti (sleep apnea, visok unos soli, lekovi koji podižu KP, gojaznost)
korak: OPTIMIZACIJA ANTIHIPERTENZIVNE TERAPIJE
<ul style="list-style-type: none"> •Primena najmanje 3 (bolje 4) leka u maksimalnoj tolerabilnoj dozi uključujući i diuretiki blokator aldosterona (ukoliko je klinički moguće, tj nakon reevaluacije bubrežnefunkcije i nivoa serumskog kalij uma) i proveru KP primenom ABPM radi procene KP
korak: ANATOMIJA BUBREŽNIH ARTERIJA
<ul style="list-style-type: none"> •Izbegavati RNDu slučaju postojanja multiplih bubrežnih arterija, njihove značajne ateroskleroze/stenoze, ukoliko je prečnik bubrežne arterije <4 mm ili njena dužina <20 mm, ukoliko je rađena prethodna PTA sa implantacijom stenta na bubrežnoj arteriji. •Procenjen klirens kreatinina >45 ml/min/1.73m²

Zaključak

RDN je, iako tek u povelju, dokazano efikasna procedura kojom se smanjuju vrednosti KP kod osoba sa rezistentnom hipertenzijom. Efekat procedure na KP je prisutan dugo nakon RDN. Istovremeno, moguće je da RDN utiče na reverzno remodelovanje leve komore, povećanje funkcionalnog kapaciteta, kao i na pozitivnu alteraciju metabolizma glukoze. Sama intervencija je relativno jednostavna, brza i sigurna za izvođenje, i udružena sa minimalnim periproceduralnim komplikacijama. Takođe, dokazano je da RDN ne utiče nepovoljno na morfologiju bubrežnih arterija i bubrežnu funkciju.

Sa druge strane, još uvek postoji niz nepoznanica vezanih za RDN. Ova procedura nije univerzalno efikasna kod svih bolesnika sa rezistentnom hipertenzijom, i još uvek se ne zna šta određuje pravac terapijskog odgovora. Nije poznato da li će efekat denervacije trajati duže, ili će usled renevacije on biti prolazan. Ne zna se efekat i u specifičnim subpopulacijama, posebno osetljivim na visoke vrednosti KP, kao što su starije osobe, osobe sa srčanom insuficijencijom i bolesnici sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom. Odgovore na sva ova pitanja kao i pravo mesto RDN u kliničkoj praksi imaćemo tek nakon šire upotrebe ove procedure i mnogobrojnih kliničkih istraživanja koja su u toku.

Literatura

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005; 365(4):217-223.
2. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood pressure-related disease, 2001. Lancet 2008; 371(17):1513-1518.
3. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2008; 336(14):1121-1123.
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360(23):1903-1913.
5. Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F, Barzi F, Ninomiya T, Kengne AP, et al. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. J Hypertens 2011; 29(1):4-16.
6. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2007;28(12):1462-536.
7. Moser M, Setaro JF Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. N Engl J Med. 2006;355(4):385-92.
8. Unger T, Paulis L, Sica DA. Therapeutic perspectives in hypertension: novel means for renin-angiotensin-aldosterone system modulation and emerging device-based approaches. Eur Heart J. 2011 ;32(22):2739-47.
9. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. JAMA. 2010;303(20):2043-50.
10. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. J Am Coll Cardiol. 2008;52(22):1749-57.
11. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: incidence, prevalence, and prognosis. Circulation. 2012;125(13):1594-6.
12. Elliott WJ. Management of Resistant Hypertension. Curr Cardiovasc Risk Rep 2011 5:373-382.
13. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation. 2008;117(25):e510-26.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 127 Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults, downloaded from www.nice.org.uk/guidance/CG127, 2011.
15. Katholi RE, Rocha-Singh KJ, Goswami NJ, Sobotka PA. Renal nerves in the maintenance of hypertension: a potential therapeutic target. Curr Hypertens Rep. 2010;12(3):196-204.
16. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V, et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. Int J Hypertens 2011; 2011:642651.
17. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring Hypertension 2011; 57(11):898-902.
18. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the

- United States, 1988 to 2008. *Circulation* 2011; 124(14):1046–1058.
19. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19(18):2063–2070.
 20. Krum H, Schlaich M, Sobotka P, Scheffers I, Kroon AA, de Leeuw PW. Novel procedure- and device-based strategies in the management of systemic hypertension. *Eur Heart J* 2011;32(5):537–44.
 21. Azizi M, Steichen O, Frank M, Bobrie G, Plouin PF, Sapoval M. Catheter-based radiofrequency renal-nerve ablation in patients with resistant hypertension. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;43(3):293–9.
 22. Bertog SC, Sobotka PA, Sievert H. Renal denervation for hypertension. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(3):249–58.
 23. Schlaich MP, Hering D, Sobotka PA, Krum H, Esler MD. Renal Denervation in Human Hypertension: Mechanisms, Current Findings, and Future Prospects. *Curr Hypertens Rep*. 2012 Mar 29. [Epub ahead of print].
 24. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005;111(5):697–716.
 25. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57(5):911–7.
 26. Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension: an analytical review. *Hypertension* 1983;5(2):86–99.
 27. Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension* 2009; 54(10):690–697.
 28. Flaa A, Eide IK, Kjeldsen SE, Rostrup M. Sympathoadrenal stress reactivity is a predictor of future blood pressure: an 18-year follow up study. *Hypertension* 2008; 52(5):336–341.
 29. Vallbo AB, Hagbarth KE, Wallin BG. Microneurography: how the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol* 2004;96(15):1262–9.
 30. Esler M, Jennings G, Korner P, Blombery P, Sacharias N, Leonard P. Measurement of total and organ-specific norepinephrine kinetics in humans. *Am J Physiol* 1984;247:E21–8.
 31. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004;43(2):169–75.
 32. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17(3):217–22.
 33. Grimson KS. Total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy and celiac ganglionectomy in the treatment of hypertension. *Ann Surg* 1941;114(13):753–75.
 34. Peet M, Woods W, Braden S. The surgical treatment of hypertension: results in 350 consecutive cases treated by bilateral supra-diaphragmatic splanchnicectomy and lower dorsal sympathetic gangliectomy. Clinical lecture at New York session. *JAMA* 1940;115(24):1875–85.
 35. Evelyn KA, Alexander F, Cooper SR. Effect of sympathectomy on blood pressure in hypertension: a review of 13 years' experience of the Massachusetts General Hospital. *JAMA* 1949;140(8):592–602.
 36. Benedict CR. Centrally acting antihypertensive drugs: re-emergence of sympathetic inhibition in the treatment of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 1999;1(4):305–12
 37. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992;327(24): 1912–8.
 38. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106(21):1974–9.
 39. Cohen SL. Hypertension in renal transplant recipients: role of bilateral nephrectomy. *Br Med J* 1973;3(1):78–81.
 40. Grassi G, Bertoli S, Seravalle G. Sympathetic nervous system: role in hypertension and in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012 ;21(1):46–51.
 41. Sobotka PA, Mahfoud F, Schlaich MP, Hoppe UC, Böhm M, Krum H. Sympatho-renal axis in chronic disease. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(12):1049–57.
 42. Ciriello J, de Oliveira CV. Renal afferents and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002;4(2):136–42.
 43. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2009 ;361(9):932–4.
 44. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275–81.
 45. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Symplicity for the HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010 ;376(9756):1903–9.
 46. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation*. 2011;123(18):1940–6.
 47. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Barth C, Lenski M, Kindermann M et al. Cardiorespiratory response to exercise after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(11):1176–82.
 48. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Böhm M, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(10):901–9.
 49. Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005;48(15):1359–65.
 50. Huggett RJ, Burns J, Mackintosh AF, Mary DA. Sympathetic neural activation in nondiabetic metabolic syndrome and its further augmentation by hypertension. *Hypertension* 2004;44(7):847–52.
 51. Caulfield M, de Belder M, Cleveland T, Collier D, Deanfield J, Gray H et al. The Joint UK Societies' Consensus Statement on Renal Denervation for Resistant Hypertension. <http://www.bhsoc.org/docs/Joint-UK-Societies-Summary-on-Renal-Denervation.pdf>
 52. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K et al. ESH Position Paper: Renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens*. 2012; 30(5):837–841.

Abstract

Renal denervation in patient with resistant hypertension - a case report

*Srđan D. Bosković, Dragan Sagić, Želimir AntoniĆ, Nebojša Tasić, Petar Otašević
Dedinje Cardiovascular Institute, Belgrade University School of Medicine, Belgrade, Serbia*

Resistant hypertension (RHT) is defined as blood pressure $\geq 140/90$ mmHg despite treatment of ≥ 3 antihypertensive drugs in maximal tolerated doses. This condition affects 10-30 % patients with hypertension and is associated with significantly higher risk for cardiovascular and renal disease. Despite its multifactorial origin, focus has recently shifted to increased sympathetic nerve system activity in RHT. Several studies of thoracolumbal sympathectomy done during 1950's, different animal models, and efficacy of drugs that act centrally on sympathetic ganglions are proof that HTA can be regulated by blocking sympathetic nerve system activity.

Renal denervation (RND) is new, percutaneous, interventional procedure for ablation of afferent and efferent sympathetic nerve fibers located in the adventitia of renal arteries. Recently published series have shown safety and efficacy of this procedure in lowering blood pressure. Incidence of early periprocedural complications is minimal. Also, morphology of renal arteries during long term follow up has not been influenced by this procedure. Efficacy of RND is emphasized by inducing lower BP values, by 30/15 mmHg in average. Most recent investigations imply that RND might have beneficial effect on functional capacity, reversal of left ventricular hypertrophy, reduction of insulin resistance and better diabetes control and lower influence of sleep apnea in patients with resistant hypertension.

Key words: *Resistant hypertension, renal denervation*