

REZISTENTNA HIPERTENZIJA I RAZLOZI ISKLJUČIVANJA ZA POSTUPAK RENALNE DENERVACIJE

INGRID PRKAČIN, GORDANA CAVRIĆ, DARKO POČANIĆ, N. LEDER¹ i VINKO VIDJAK²

*Klinička bolnica Merkur, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za unutarnje bolesti,
¹Zavod za radiologiju i ²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska*

Pojačana aktivacija simpatičkog nervnog sustava (SNS) identificirana je kao važan čimbenik razvoja i progresije hipertenzije, stoga ne čudi razvoj postupaka koji radiofrekventnom energijom nastoje obuzdati "preaktivan" simpatički sustav. Prije postavljanja dijagnoze hipertenzije rezistentne na medikamentnu terapiju (RH) bitno je selektirati bolesnike koji će imati najveću korist od novih postupaka liječenja RH kao što je renalna denervacija (RDN). Prilikom obrade ove skupine bolesnika neophodan je multidisciplinarni pristup. U radu su navedeni najčešći razlozi isključivanja bolesnika s RH koji su upućeni za postupak RDN iz literaturnih podataka. Dan je prikaz najčešćih isključivih razloga kod bolesnika koji su obrađeni u ambulanti za rezistentnu hipertenziju koja se nalazi pri Kliničkoj jedinici za hitnu i opću internu medicinu u KB Merkur.

Ključne riječi: renalna denervacija, razlozi isključivanja

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Ingrid Prkačin, prim. dr. med.
 Klinička bolnica Merkur
 Klinika za unutarnje bolesti,
 Zajčeva 19
 10 000 Zagreb, Hrvatska
 E-pošta: ingrid.prkacin@gmail.com

UVOD

Renalna eferentna simpatička aktivnost sudjeluje u otpuštanju renina, retenciji natrija, i smanjenom bubrežnom krvnom protoku, što kao rezultat doprinosi razvoju i održavanju hipertenzije. Zahvat renalne denervacije koja je jedna od novih metoda liječenja RH uključuje kateterizaciju femoralne arterije pri čemu je vršak katetera postavljen distalno u renalnoj arteriji. Tada se na vaskularni zid primjenjuje radiofrekventna energija kojom se zagrijava vanjski sloj i simpatički živci u adventiciji krvne žile. Kateter se povlači jedan do dva centimetra kružno i unazad s daljnjom primjenom radiofrekventne energije. Postupak se ponavlja minimalno četiri do šest puta u pojedinačnoj bubrežnoj arteriji, a tada se jednaka radiofrekventna energija primjenjuje u kontralateralnu bubrežnu arteriju. U prosjeku se u svaku arteriju radiofrekventna energija primjenjuje po pet puta (1). U istraživanju Kruma i sur. provedenom na 45 pacijenata, primjenom perkutane radiofrekventne energije tijekom razdoblja praćenja od godinu dana, prosječna glomerularna filtracija iznosila je 81 mL/min/1.73 m², prosječno smanjenje

izlučivanja noradrenalina u bubrežnim arterijama 47 %, smanjenje tlaka mjereno u ordinaciji kontrolnim pregledima u intervalima od 1, 3, 6, 9, i 12 mjeseci nakon zahvata za sistola/dijastola (u mm Hg) je iznosilo: -14/-10, -21/-10, -22/-11, -24/-11 i -27/-17. Autori su zaključili da RDN uzrokuje značajno i održivo smanjenje tlaka bez ozbiljnih neželjenih događaja kod pacijenata s RH (1).

Prije upućivanja bolesnika s RH na postupak RDN, koji treba obavljati u visoko stručnim po mogućnosti tercijarnim centrima izvrsnosti, bitno je učiniti adekvatnu obradu i selekcionirati bolesnike koji će imati najviše koristi od nove metode liječenja RH.

Prilikom dijagnostičkog postupka obrade veliki broj bolesnika s RH ima isključujuće kriterije za postupak RDN (2). Prema studiji Verloopa i sur. samo 33 % bolesnika s RH koji su upućeni na postupak renalne denervacije je i pogodno za RDN (2). Najčešće kontraindikacije odnosno isključujući kriteriji povezani su s vrijednostima krvnog tlaka (KT) koje ne zadovoljavaju kriterije za RDN i takvih je bolesnika bilo 19 % a

kao isključna vrijednost KT uzeta je vrijednost ambulantno izmjerene sistoličkog KT (SBP) <160 mmHg i 24-satnog kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka (KMAT) SBP <150 mm Hg bez antihipertenzivne terapije ili <140 mm Hg uz antihipertenzivnu terapiju sa 3 i više lijekova od kojih je jedan diuretik. Pseudorezistencija (tzv. sindrom bijele kute) je bila prisutna u 22 %, a 12 % bolesnika imalo je neprepoznati sekundarni uzrok hipertenzije, najčešće se radilo o primarnom hiperaldosteronizmu (2). Kronična bubrežna bolest (KBB) procijenjena eGFR manja od 30 mL/min/1,73 m² je također važan isključujući kriterij (2) a ni *Symplcity Trials* niti Smjernice Europskog udruženja kardiologa ne preporučuju postupak RDN u bolesnika s KBB koji imaju eGFR <45 mL/min/1,73 m² (3). Pojedinačni prikazi slučajeva pokazuju i u toj skupini bolesnika pozitivan učinak RDN (4,5). Prije multidisciplinarnе obrade izuzetno je bitno pokušati mijenjati loše životne navike: debljina III. stupnja (BMI >40) je apsolutna kontraindikacija za RDN. Bolesnici s RH su ekstremno senzitivni na redukciju unosa soli, što im se svakako treba uvesti. Sekundarni uzroci hipertenzije također su isključujući razlog RDN, a češće su zastupljeni u bolesnika s RH nego u općoj populaciji (6). Značajan broj bolesnika s RH ima neprepoznatu kroničnu bubrežnu bolest izraženog stadija, što također predstavlja ograničenje pri izboru bolesnika za postupak RDN (7,8). Nakon isključenja potencijalnih sekundarnih uzroka i istodobnog individualnog titiranja antihipertenzivne terapije i praćenja njenog učinka s kontinuiranim mjerenjem krvnog tlaka (KMAT-om. Ako se postignu srednje vrijednosti KT <140 mm Hg, bolesnika se isključuje iz daljnjih priprema za RDN. Prije odluke je li bolesnik pogodan za postupak RDN potrebno je učiniti kompjutoriziranu tomografiju (MSCT) ili magnetsku rezonanciju (MR) renalnih arterija (preferira se ako bolesnik ima sniženu bubrežnu funkciju). Relativne tehničke kontraindikacije za renalnu denervaciju su multiple renalne arterije (dvostruke/trostruke bubrežne arterije), a apsolutne kontraindikacije su promjer bubrežne arterije manji od 4 mm i duljina bubrežnih arterija manja od 20 mm. Apsolutna kontraindikacija je i ranije stentiranje renalne arterije zbog stenoze kao i novo utvrđena stenoza renalne arterije, teška klaustrofobija i nesuradljivost bolesnika (2). U radu su navedena vlastita iskustva u postupku obrade ovih bolesnika, kao i najčešće kontraindikacije za RDN, odnosno razlozi isključivanja bolesnika iz postupka pripreme za RDN.

BOLESNICI I METODE

U razdoblju od veljače 2012. do lipnja 2013. ambulantno je obrađeno preko 120 hipertenzivnih bolesnika koji su zadovoljavali kriterije za rezistentnu hiper-

tenziju (RH) koja se definira vrijednošću KT $\geq 140/90$ mm Hg unatoč \geq antihipertenzivna lijeka u adekvatnoj dozi (od kojih je jedan diuretik). Odnos mušaraca i žena bio je 48 % M i 52 % F, srednje dobi 56 ± 19 godina). Na više od 3 antihipertenzivnih lijekova bilo je 72 % bolesnika, a 21 % je uzimalo je blokator mineralokortikoidnih receptora. Prosječna vrijednost sistoličko/dijastoličkog KT mjerena je ambulantno 24-satnim holterom tlaka - ABPM ili KMAT (*Mobil-O-Graph, Hypertension Management Software for Windows, version 6.02.040*) kako bi se potvrdilo ima li bolesnik unatoč uzimanju terapije RH, odnosno i je li *non-dipper* i je li prosječna vrijednost sistoličkog KT >140 mm Hg. Ako nije imao navedene kriterije bio je kontraindiciran za daljnji postupak obrade. Korištenjem ABPM isključeni su i bolesnici s prividnim uzrocima [nepridržavanje liječenja, neadekvatno doziranje, nepravilnosti u mjerenju krvnog tlaka, pseudohipertenzija i hipertenzija bijele kute (*white-coat hypertension*)]. Dodatnom obradom isključeni su bolesnici sa sekundarnim uzrocima RH poput debljine III. stupnja sasindromom OSA ili bez njega, primarnog hiperaldosteronizma (PA), stenoze renalne arterije (R), hipertireoze i hiperparatireoidizma. Bolesnici sa sindromom OSA (indeks apneja-hipopneja >15 događaja/h) također su isključeni i predložena im je dodatna terapija trajnom oksigenacijom. Bolesnicima su isključeni potencijalni lijekovi koji mogu dovesti do RH. Svima je određen indeks tjelesne mase (BMI), te uzet anamnestički podatak o pušenju sada ili ranije (dulje od 10 godina). Bubrežna funkcija (glomerularna filtracija-eGFR) izračunata je u svih bolesnika korištenjem formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) i/ili CKD-EPI te su obje metode i uspoređene u dijelu bolesnika (60). Bolesnici kod kojih su isključeni prividni i sekundarni uzroci RH posebno su obrađeni i svrstani u skupinu doista rezistentih hipertoničara te su s nalazima MSCT ili MR renalnih arterija upućeni na konzultaciju interventnom radiologu kako bi se procijenilo postoji li kontraindikacija za postupak RDN zbog anatomskih varijacija renalnih arterija. Obrada podataka izražena je apsolutnim brojem i postotkom. Svi su bolesnici dali pismeni pristanak, a od Etičkog povjerenstva Bolnice odobreno je prospektivno istraživanje (2012. god.).

REZULTATI

Kontraindikacije za postupak RDN kod bolesnika s RH bile su sljedeće:

1. Nedostatna razina KT u 45 (37 %) upućenih bolesnika, odnosno izmjerena ambulantna vrijednosti krvnog tlaka niža od 160 mm Hg (16 %) i srednja vrijednost ABPM-a i to sistolička vrijednost manja od 140 mm Hg uz terapiju (21 %).

2. Sekundarni uzrok RH dijagnosticiran je u 46 (38 %) bolesnika: debljina III. stupnja (BMI >40 kg/m²) sa sindromom OSA ili bez njega bio je prisutan u 15 (12 %), PA u 9 (8 %), R (u 10 (8,2 %), bolesti štitnjače/paratiroidne žlijezde u 8/2 (6,7/1,65 %), lijekovi (oralni kontraceptivi) u 2 žene (1,65 %). Istodobna prisutnost 2 sekundarna uzroka RH bila je zabilježena u 6,7 % bolesnika (OSA i RP u 4, OSA i PA u 2 bolesnika koji su se godinama liječili pod dg esencijalne hipertenzije, PA i RP u 2 bolesnika).
3. KBB III/IV stadija bila je prisutna u 16 (13 %) bolesnika, dok je prosječna glomerularna filtracija (eGFR) iznosila 52,1 ± 19,7 mL/min/1,73m². Usporedbom formula MDRD i CKD-EPI nismo našli razlike u procjeni bubrežne funkcije. Kontraindikacija za RDN bila je KBB IV. stadija u 8 (6,6 %) bolesnika. Bolesnici s RH i KBB (III./IV. stadija) bili su stariji i imali su viši indeks tjelesne mase (BMI) (p <0,001).
4. Kontraindikacije zbog anatomskih varijacija renalnih arterije (verificirano MSCT-om ili MR renalnih arterija): apsolutna kontraindikacija su prirodno uske bubrežne arterije, odnosno promjer <4 mm (2 bolesnice) i duljina bubrežnih arterija manja od 20 mm (2 bolesnice), dok relativnu kontraindikaciju predstavljaju dvostruke bubrežne arterije (6 bolesnika), trostruke i višestruke bubrežne arterije (2 bolesnika).
5. Ostali razlozi isključenja iz postupka RDN su psihički razlozi (klaustrofobija 1 bolesnik) i podatak o ranijem stentiranju renalne arterije zbog stenoze (1 bolesnica).

Samo 9 (8 %) bolesnika od ukupnog broja bolesnika upućenih u ambulantu za rezistentnu hipertenziju, a nakon predloženog multidisciplinarnog postupka imalo je kriterije za RDN.

RASPRAVA

Prevalencija hipertenzije u stalnom je porastu. Od hipertenzije boluje 34 % odrasle populacije u svijetu (9). Unatoč brojnim antihipertenzivnim lijekovima svega 32 % liječenih muškaraca i 37 % liječenih žena postiže ciljane vrijednosti tlakova (10). Europsko društvo za hipertenziju i Europsko kardiološko društvo objavili su nove smjernice za liječenje hipertenzije koje su objavljene i predstavljene u lipnju 2013. godinu na kongresu u Milanu, a prerada su verzije iz 2007. godine (11). U novim smjernicama istaknuta je važnost individualnog pristupa, a nova ciljana vrijednost arterijskog tlaka je za sve bolesnike vrijednost ispod 140/80 mm Hg. U novim smjernicama terapija hipertenzije otporne na terapiju lijekovima (rezistentna hipertenzija) renalnom denervacijom čini se obećavajućom, ali

potrebna su dodatna klinička randomizirana istraživanja koja bi to potvrdila (11). Pojačana aktivacija simpatičkog nervnog sustava (SNS) identificirana je kao važan čimbenik razvoja i progresije hipertenzije, stoga ne čudi razvoj novih postupaka koji radiofrekventnom energijom nastoje obuzdati "preaktivni" simpatički sustav (12).

U ovom smo radu prikazali po prvi puta rezultate sistemskog programa probira obrade bolesnika s RH koji obuhvaća razloge isključivanja bolesnika za postupak RDN. Visoki udio bolesnika s RH ima kontraindikaciju za postupak renalne denervacije koji je nova obećavajuća metoda liječenja, ali visoko selekcionirane skupine bolesnika (svega 8 % bolesnika s RH prema našim rezultatima). Pojedinačni slučajevi ukazuju na učinkovitost metode i u vulnerabilnim skupinama bolesnika i sigurnost primjene RDN bolesnika s KBB 2. do 4. stadija s dobrim uspjehom na regulaciju tlaka i smanjenje albuminurije nakon RDN (13).

Važno je provoditi ujednačen i sistematični probir obrade i praćenja bolesnika s RH, te utvrditi one koji bi mogli imati najviše koristi od dodatnih postupaka liječenja RH poput renalne denervacije, koja ima i potencijalne dodatne učinke osim snižavanja KT, utječući na regulaciju inzulinske rezistencije, te dokazano pozitivan učinak u smislu analize troška i učinka (*cost-benefit*) (14).

LITERATURA

1. Krum H, Sobotka P, Mahfoud F, Böhm M, Esler M, Schlaich M. Device-based antihypertensive therapy: therapeutic modulation of the autonomic nervous system. *Circulation* 2011; 123:209-215.
2. Verloop WL, Vink EE, Voskuil M i sur. Eligibility for percutaneous renal denervation: the importance of a systematic screening. *J Hypertens* 2013; 31: 1662-8.
3. Mahfoud F, Lusher TF, Andersson B i sur. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J* 2013; 34: 2149-57.
4. Prkačin I, Marković M, Cavrić G, Vidjak V. Successful treatment of resistant hypertension with renal denervation treatment in a patient with multiple morbidities including multivessel atherosclerotic disease, chronic kidney disease and glucose intolerance. *Neurol Croat* 2013; 62 (Suppl 2): 11-14.
5. Hering D, Mahfoud F, Walton AS i sur. Renal Denervation in Moderate to Severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1250-7.
6. Park J, Campese V. Clinical characteristics of resistant hypertension: the importance of compliance and the role of diagnostic evaluation in delineating pathogenesis. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 7-12.

7. Prkačin I, Balenović D, Jurina A i sur. Učestalost rezistentne hipertenzije u hipertenzivnih nedijabetičkih kroničnih bubrežnih bolesnika (I-IV stadij) je podcijenjena. *Acta Med Croatica* 2012; 66(supl 3): 229-33.

8. Prkačin I, Mileta D, Cavrić G, Krtanjek S, Perkov S, Flegar-Meštrić Z. Significance of serum creatinine standardization and estimated glomerular filtration rate reporting in patients with resistant hypertension. *Neurol Croat* 2013; 62(suppl 2): 41-4.

9. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.

10. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009; 27: 963-975.

11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i sur. 2013 ESH/ESC 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). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-1357.

12. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler MD. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension* 2009; 54: 1195-1201.

13. Kiuchi MG, Maia GLM, de Queiroz Carreira MAM, Kiuchi T, Chen S, Andrea BR. Effects of renal denervation with a standard irrigated cardiac ablation catheter on blood pressure and renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2114-21.

14. Geisler BP, Egan BM, Cohen JT, Garner AM, Akehurst RL, Esler MD. Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheter-based renal denervation for resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1271-7.

S U M M A R Y

RESISTANT HYPERTENSION AND REASONS FOR EXCLUDING PATIENTS FROM TREATMENT WITH RENAL DENERVATION

I. PRKAČIN, G. CAVRIĆ¹, D. POČANIĆ, N. LEDER¹ and V. VIDJAK¹

*Merkur University Hospital, Zagreb University School of Medicine, Department of Internal Medicine, and
¹Department of Radiology, Zagreb, Croatia*

Increased activation of the sympathetic nervous system is identified as an important factor in the development and progression of hypertension. In this context, a catheter-based approach has been developed to disrupt the renal sympathetic nerves, i.e. renal denervation. Among patients with resistant hypertension, it is very important to select patients using standardized stepwise screening. The potential success of renal denervation depends on the ability to select patients most likely to benefit. A multidisciplinary meeting is necessary. In this work, we describe the potential reasons for excluding patients from treatment with renal denervation.

Key words: renal denervation, reasons for patient exclusion