Renalna denervacija kao metoda liječenja rezistentne hipertenzije

Kožul, Dario

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:906939

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Dario Kožul

Renalna denervacija kao metoda liječenja rezistentne hipertenzije

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Kliničke bolnice Merkur, u Kliničkoj jedinici za hitnu i internu medicinu, pod vodstvom doc. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ACEI	Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (eng. Angiotensin converting enzyme inhibitors)
AH	Arterijska hipertenzija
BMI	Indeks tjelesne mase (eng. Body mass index)
DKT	Dijastolički krvni tlak
DM	Šećerna bolest (lat. Diabetes mellitus)
eGFR	Procijenjena minutna glomerularna filtracija (eng. Estimated glomerular filtration rate)
GFR	Minutna glomerularna filtracija (eng. Glomerular filtration rate)
GUK	Glukoza u krvi
HOMA-IR	eng. Homeostasis model assessment – insulin resistance
LV	Lijevi ventrikul
LVH	Hipertrofija lijevog ventrikula (eng. Left ventricular hypertrophy)
KBB	Kronična bubrežna bolest
KMAT	Kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (24h holter tlaka) – ABPM (eng. Ambulatory blood pressure measurement
MR	Magnenta rezonancija (eng. Magnetic resonance)
MSCT	Višeslojna kompjuterizirana tomografija (eng. Multislice computerized tomography)
NA	Noradrenalin
OGTT	Oralni test tolerancije glukoze (eng. Oral glucose tolerance test)
OSA	Opstruktivna „sleep apnea“
RAAS	Reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sustav
RDN	Renalna denervacija
RH	Rezistentna hipertenzija
RRI	Indeks renalne rezistencije (eng. Renal resistance index)
RSNS	Renalni simpatički živčani sustav (engl. Renal sympathetic nervous system
SKT	Sistolički krvni tlak
SNS	Simpatički živčani sustav (eng. Sympathetic nervous system)

SADRŽAJ

1. SAŽETAK
2. SUMMARY
3. UVOD 1
   3.1. REZISTENTNA HIPERTENZIJA 1
   3.2. ULOGA SIMPATIČKOG ŽIVČANOG SUSTAVA 2
   3.3. SIMPATIČKA DENERVACIJA 4
4. KATETERSKA RENALNA DENERVACIJA 6
   4.1. NAČIN IZVOĐENJA RENALNE DENERVACIJE 6
   4.2. KRITERIJI ODABIRA PACIJENATA ZA RENALNU DENERVACIJU 8
      4.2.1. INDIKACIJE ZA RENALNU DENERVACIJU 8
      4.2.2. KONTRAINDIKACIJE ZA RENALNU DENERVACIJU 10
      4.2.3. KONSENZUS EUROPSKOG DRUŠTVA ZA KARDIOLOGIJU (ESC) 11
   4.3. VAŽNOST MULTIDISCIPLINARNOG MEDICINSKOG TIMA I PRISTUPA 12
   4.4. SIGURNOST I NEPOŽELJNE POSLJEDICE RENALNE DENERVACIJE 13
5. DOKAZI U PRILOG RENALNOJ DENERVACIJI 15
   5.1. UTJECAJ RENALNE DENERVACIJE NA SNIŽENJE KRVNOG TLAKA 15
      5.1.1. SYMPLICITY HTN-1 STUDIJA 15
      5.1.2. SYMPLICITY HTN-2 STUDIJA 17
   5.2. UTJECAJ RENALNE DENERVACIJE NA BUBREŽNU FUNKCIJU 19
   5.3. UTJECAJ RENALNE DENERVACIJE NA METABOLIZAM GLUKOZE 20
   5.4. UTJECAJ RENALNE DENERVACIJE NA FUNKCIJU I REMODELIRANJE SRCA 22
   5.5. UTJECAJ RENALNE DENERVACIJA NA OPSTRUKTIVNU „SLEEP APNEU“ 23
6. NEDOSTACI I KRITIČKI OSVRT NA RENALNU DENERVACIJU 25
   6.1. VAŽNOST 24h KONTINUIRANOG MJERENJA ARTERIJSKOG TLAKA 25
      6.1.1. UTJECAJ DNEVNIH OSCILACIJA KRVNOG TLAKA 28
   6.2. RAZLIKE U TERAPIJSKOM ORGOVORU NA RENALNU DENERVACIJU 28
   6.3. SYMPLICITY HTN-3 STUDIJA 30
7. ZAKLJUČAK 32
8. ZAHVALE 34
9. LITERATURA 35
10. ŽIVOTOPIS 41

1. SAŽETAK

Renalna denervacija kao metoda liječenja rezistentne hipertenzije

Dario Kožul

Hipertenzija, od svih kardiovaskularnih rizičnih faktora, ima najvišu prevalenciju (30-45%) u općoj populaciji. Specifični mortalitet od kardiovaskularnih bolesti u razvijenim zemljama iznosi približno 50% ukupnog mortaliteta pa se postizanje ciljnih vrijednosti krvnog tlaka ispod 140/90 mmHg smatra jednim od glavnih načina poboljšanja dugoročne kvalitete života pacijenata. Ipak, značajan postotak oboljelih od hipertenzije ne postiže ciljne vrijednosti krvnog tlaka usprkos antihipertenzivnoj terapiji od najmanje 3 antihipertenziva u adekvatnoj dozi, od kojih je jedan diuretik. Iako su među najčešćim uzrocima terapijskog neuspjeha neredovito uzimanje terapije ili neprepoznati sekundarni uzroci hipertenzije, u približno 10% hipertonične populacije može se dijagnosticirati rezistentna hipertenzija kao posljedica hiperaktivnosti simpatičkog živčanog sustava.

Kateterska renalna denervacija nova je, minimalno invazivna metoda liječenja rezistentne hipertenzije kojom se smanjuje ukupni tonus simpatičkog živčanog sustava selektivnom ablacijom živčanih ogranaka u stjenki renalnih arterija. Inicijalne opservacijske studije pokazale su da je riječ o sigurnom i učinkovitom načinu redukcije ambulantnog krvnog tlaka u pacijenata s rezistentnom hipertenzijom uz pozitivan učinak na kontrolu glukoze u krvi, srčanu i bubrežnu funkciju, opstruktivnu „sleep apneu“ i znakove oštećenja ciljnih organa.

Iako ova metoda djeluje obećavajuće, kritike su upućene na račun neadekvatno dizajniranih, uglavnom opservacijskih studija, bez zapisa 24h kontinuiranog mjerenja krvnog tlaka i varijabilnosti u terapijskom odgovoru pacijenata. Stoga je potrebno provesti randomizirane kliničke studije koje će konačno procijeniti njenu učinkovitost i utjecaj na smanjenje morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti te dovesti do razvoja konkretnih smjernica za odabir pacijenata koji će od renalne denervacije imati najviše koristi.

Ključne riječi: renalna denervacija, rezistentna hipertenzija, krvni tlak

2. SUMMARY

Renal denervation as a method of treating resistant hypertension

Dario Kožul

Hypertension has the largest prevalence of all cardiovascular risk factors in the general population (roughly 30-45%). The specific mortality from cardiovascular diseases in developed countries amounts to about 50% of the general mortality. Therefore, the achievement of blood pressure values below 140/90 mmHg is considered one of the main methods of achieving high long term patient quality of life. Nevertheless, a substantial number of patients do not achieve target blood pressure values in spite of taking at least three antihypertensive medications in adequate dosage of which one is a diuretic. Although the most common causes of therapeutic failure are undiscovered secondary causes of hypertension and lack of patient compliance, in about 10% of cases it can be attributed to resistant hypertension caused by a hyperactivity of the sympathetic nervous system.

Catheter-based renal denervation is a novel minimally invasive method of treating resistant hypertension by reducing the overall sympathetic drive via selective ablation of nerve fibers within the walls of renal arteries. Initial observational studies have shown that renal denervation is a safe and effective method of reducing office blood pressure in patients with resistant hypertension, along with a positive effect on blood glucose regulation, heart and kidney function, obstructive sleep apnea and signs of hypertensive end organ damage.

Even though this method is promising, criticism is directed at inadequately designed mostly observational studies without 24h ambulatory blood pressure measurement records, coupled with a significant variability in patient response to therapy. That is why it is important to conduct randomized controlled trials to finally assess the effectiveness of renal denervation and the influence it might have on reducing cardiovascular morbidity and mortality, along with constructing clear guidelines as to which patients would have the most benefit.

Key words: renal denervation, resistant hypertension, blood pressure

3. UVOD

Arterijska se hipertenzija (AH) prema smjernicama Europskog društva za hipertenziju (ESH) i Europskog društva za kardiologiju (ESC) definira kao sistolički krvni tlak (SKT) >140 mmHg i dijastolički krvni tlak (DKT) >90 mmHg. Predstavlja jedan od glavnih faktora kardiovaskularnog rizika i svrstava se među vodeće zdravstvene probleme današnjice. Procjenjuje se da 30-45% opće populacije boluje od hipertenzije. S obzirom da je ne karakteriziraju izraženi rani simptomi i osobita nelagoda, postoji znatan broj neotkrivenih ili kasno otkrivenih slučajeva. Usprkos opasnosti koju predstavlja za zdravlje i buduću kvalitetu života te lako dostupnoj medikamentnoj terapiji, samo 32% muškaraca i 37% žena postiže ciljne vrijednost krvnog tlaka (Pareira et al. 2009.). Neki od razloga za tako nisku razinu uspješnosti medikamentne terapije pronalaze se u nedostatnoj suradljivosti pacijenata, inerciji liječnika i ignoriranju smjernica pri uvođenju antihipertenziva u kroničnu terapiju, no dio ispunjava kriterije za svrstavanje u skupinu rezistentne hipertenzije.

3.1. REZISTENTNA HIPERTENZIJA

Kriteriji ESH i ECS za postavljanje dijagnoze rezistentne hipertenzije (RH) su nemogućnost postizanja ciljnih vrijednosti SKT <140 i DKT <90 mmHg usprkos pridržavanja higijensko-dijetetskim mjerama uz medikamentnu terapiju diuretikom i dvama dodatnim antihipertenzivima u adekvatnim dozama (ne uključujući blokator mineralokortikoidnih receptora). Smatra se da oko 10% pacijenata s AH ispunjava ove kriterije (Judd & Calhoun 2014).

RH može biti stvarna ili prividna (pseudorezistencija). Prividna RH, odnosno pseudorezistentna hipertenzija, najčešće je posljedica 1) neredovitog uzimanja terapije; 2) efekta „bijele kute“ pri ambulantnom mjerenju krvnog tlaka; 3) tehnički loše izvedenog mjerenja krvnog tlaka (neadekvatna veličina manžete, slabo baždareni instrumenti); 4) pseudohipertenzije (nemogućnost potpune okluzije brahijalne arterije zbog opsežnih kalcifikacija, obično u starijih osoba).

Pri razmatranju etiologije stvarne RH u obzir dolazi nekoliko faktora:

1) pretilost, naglo povećanje tjelesne težine i pretjerana konzumacija alkohola mogu putem mehanizma povećanog tonusa simpatičke komponente autonomnog živčanog sustava i razvoja inzulinske rezistencije dovesti do pojačane retencije natrija i vode te do smanjenog terapijskog učinka antihipertenzivnih lijekova;

2) kronično uzimanje vazopresornih supstanci;

3) opstruktivna „sleep apnea“;

4) neotkriveni sekundarni uzrok AH;

5) uznapredovalo hipertenzivno oštećenje ciljnih organa s posebnim naglaskom na bubrežnu funkciju i elastičnost arterija.

Mnoge studije ukazuju na važnost liječenja ovog stanja. Podaci govore da pacijenti s nereguliranom RH imaju 3 puta veći rizik za razvoj oštećenja ciljnih organa i nepovoljnih kardiovaskularnih komplikacija (Doumas et al. 2011).

U želji za adekvatnim liječenjem RH potrebno je provesti opsežnu evaluaciju po navedenim točkama. Neophodna je procjena životnog stila pacijenta i njegovog odnosa prema bolesti i redovitosti uzimanja terapije. Povrh toga, potreban je detaljan klinički pregled uz laboratorijske i dijagnostičke pretrage kako bi se adekvatno procijenio ukupan kardiovaskularni rizik i isključili sekundarni uzroci hipertenzije. Osim toga, preporuka je da se evaluacija krvnog tlaka provodi 24h kontinuiranim mjerenjem arterijskog tlaka (KMAT) s obzirom da su tako dobiveni rezultati mjerenja znatno pouzdaniji od ambulantnih.

3.2. ULOGA SIMPATIČKOG ŽIVČANOG SUSTAVA

Točna patogeneza AH nije poznata i najvjerojatnije je multifaktorna, no jasno je da važnu ulogu u njenom razvoju ima simpatička komponenta autonomnog živčanog sustava

(SNS). Danas se smatra da povišen tonus SNS-a istovremeno predstavlja inicijacijski faktor, a potom i održava povišenje krvnog tlaka stvarajući tzv. „začarani krug“.

Renalni simpatički živčani sustav (RSNS) sastoji se od eferentnih i aferentnih živčanih vlakana. Eferentna vlakna počinju u simpatičkom lancu (*lat. truncus sypaticus*) te završavaju u bubrežnom parenhimu. Simpatička stimulacija bubrega ima nekoliko posljedica:

1) povećanje izlučivanja renina te aktivacija reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskog sustava (RAAS);
2) renalna vazokonstrikcija uz redukciju perfuzije bubrega i smanjenje glomerularne filtracije;
3) povećana reapsorpcija natrija i vode.

Sva tri mehanizma dovode do povišenja krvnog tlaka kombinacijom povećanja cirkulirajućeg volumena krvi i povećanja vaskularnog tonusa. Aktivaciji aferentnih vlakana pogoduju stanja poput ishemije, hipoksije i drugih bubrežnih patologija. Funkcija im je prijenos povratne informacije iz bubrega u središnji živčani sustav te modulacija hipotalamičke kontrole nad autonomnim živčanim sustavom. Na taj način posredno imaju utjecaj na periferni vaskularni tonus, aktivnost srca (hipertrofija, aritmije, potrošnja kisika) i, povratnom spregom eferentnim vlaknima RSNS-a, na aktivnost samog bubrega.

Dodatni dokaz važnosti RSNS-a nalazi se u radovima koji opisuju poboljšanje kontrole krvnog tlaka, u osoba na dijalizi s terminalnim zatajenjem bubrega, nakon bilateralne nefrektomije (Onesti et al. 1975).

Uzevši sve gore navedeno u obzir, DiBona je u preglednom članku 2002. godine na temelju analize rezultata više animalnih i humanih eksperimentalnih studija utvrdio kako upravo RSNS predstavlja ključnu sponu između središnjeg živčanog sustava i bubrega u patogenezi AH. Ta su istraživanja registrirala povišenu koncentraciju noradrenalina (NA) u renalnim venama (marker aktivnosti RSNS-a) ispitanika s AH. Također se pokazalo da denervacija RSNS-a dovodi do smanjenja ili potpune normalizacije razine krvnog tlaka i usporenja progresije oštećenja ciljnih organa (poglavito srca i bubrega). Ta spoznaja utjecala

je na uvođenje koncepta renalne simpatičke denervacije u kliničku praksu pri pokušaju regulacije AR.

3.3. SIMPATIČKA DENERVACIJA

Simpatička denervacija je relativno star koncept regulacije krvnog tlaka. Počeci primjene datiraju iz 30-ih godina 20. stoljeća, prije pojave prvih antihipertenziva. Cilj denervacijskih postupaka svakako je trebao biti RSNS budući da bi se tako postiglo maksimalno sniženje krvnog tlaka. S obzirom da vlakna RSNS počinju iz donjih torakalnih i prva dva lumbalna simpatička ganglija te zatim teku prema prevertebralnim ganglijima SNS-a zajedno sa živčanim vlaknima koja donose simpatičku inervaciju drugim organima, jedina lokacija na kojoj se može selektivno pristupiti ablaciji RSNS-u je neposredno prije samog ciljnog organa, tj. u adventiciji renalnih arterija. Zbog retroperitonealnog smještaja i ograničenog kirurškog pristupa regiji te tehničkih ograničenja tadašnjeg vremena i anatomske raspodjele vlakana RSNS-a duž cirkumferencije renalnih arterija, selektivni pristup nije bilo moguće primijeniti.

Umjesto toga, izvodili su se vrlo opsežni postupci ablacije simpatičkog lanca, paravertebralnih i prevertebralnih ganglija te splanhničkih živaca. Operativni zahvati smatrali su se visoko rizičnima zbog radikalnog kirurškog pristupa u regije toraksa, stražnjeg medijastinuma, abdomena i retroperitoneuma. Dodatne komplikacije nastajale su zbog neselektivnosti pristupa. Efekt snižavanja krvnog tlaka nastajao je kao rezultat zahvaćanja RSNS-a iznad razine renalnih arterija, a nuspojave su bile posljedica oštećenja simpatičke inervacije ostalih organa čija su simpatička živčana vlakna tekla paralelno s bubrežnima.

Neke od nepoželjnih posljedica operativnog zahvata bile su ortostatske hipotenzije, vrtoglavice, mučnine, inkontinencija mokrenja i stolice, poremećaji erekcije i ejakulacije, oštećenje ductusa thoracicusa, atelektaze pluća, postoperativna bol zbog oštećenja interkostalnih živaca, vrtoglavice i palpitacije. Ipak, radovi iz tog vremena govore u prilog kirurškoj ablaciji SNS-a, navodeći uspješnu regulaciju krvnog tlaka, „relativno nizak“

postoperativni mortalitet (4%), petogodišnje i desetogodišnje preživljavanje od 76 odnosno 66%, prevenciju razvoja maligne hipertenzije i činjenicu da su se pacijenti nakon zahvata često vraćali svojim poslovima i nastavljali biti produktivni članovi društva bez razmišljanja o svojoj bolesti (Newcombe et al. 1959).

Kirurško liječenje postupno je istisnuto iz kliničke prakse tijekom 60-ih godina 20. stoljeća pojavom farmakoterapije. U početku se vršila kemijska simpatektomija antagonistima muskarinskih receptora uz mnoge nuspojave slične onima kod kirurški liječenih pacijenata. Kasnije su i ti lijekovi potisnuti otkrićem novih mehanizama regulacije krvnog tlaka i razvojem selektivnijih lijekova s bitno manje nuspojava.

4. KATETERSKA RENALNA DENERVACIJA

Usprkos svim poteškoćama, prekid prijenosa informacija kroz RSNS-a ostao je primamljiv koncept, pogotovo u slučajevima RH i drugih patoloških stanja koja se mogu povezati s hiperaktivnosti RSNS-a. Različiti tehnološki napredci i neprestani razvoj i proširivanje spektra endovaskularnih terapijskih zahvata doveli su do revitalizacije ovog starog koncepta.

Multicentrična kohortna studija provedena tijekom 2007. i 2008. godine na 50 pacijenata s RH (Krum et al. 2009), pokazala je da kateterska renalna denervacija (RDN) dovodi do značajnog smanjenja vrijednosti ambulantno mjerenog krvnog tlaka, smanjenja koncentracije NA u renalnim arterijama i smanjenja ukupne aktivnosti SNS-a. Učinak je bio održan i godinu dana nakon zahvata bez znakova atenuacije, a nepoželjne posljedice zahvata bile su zanemarive. Ova studija dokazala je korisnost RDN u liječenju RH i činjenicu da je endovaskularnim pristupom moguće postići selektivnu ablaciju RSNS-a.

4.1. NAČIN IZVOĐENJA RENALNE DENERVACIJE

Postupak RDN izvodi se u sali za endovaskularne zahvate (sala za interventnu radiologiju, laboratorij za kateterizaciju srca) pod kontrolom rentgena. Sustav koji se u svijetu najviše primjenjuje za RDN je „Symplicity Renal Denervation System“ tvrtke Medtronic te se većina dokaza iz kliničkih studija odnosi upravo na njega. Symplicity sustav sastoji se od upravljivog endovaskularnog katetera, generatora radio frekventne struje, elektroda, prekidača u obliku pedala i električnih kablova. Postoji još nekoliko konkurentnih sustava (EnligHTN System, V2 Renal Denervation System, OneShot System, Paradise System, Iberis System), no podaci o njihovoj učinkovitosti u kliničkim studijama su ograničeni. Daljnji opis odnosi se uglavnom na Symplicity Renal Denervation System.

U sklopu premedikacije uvodi se antitrombotska terapija (100 mg acetil-salicilne kiseline dnevno do 7 dana nakon zahvata), heparinizacija (5000 i.j. nefrakcioniranog heparina),

analgezija (10-20 mg morfija i.v.) i sedacija po potrebi. Vaskularni pristup ostvaruje se postavljanjem uvodnice promjera 2 mm (6 Fr) u femoralnu arteriju. Kroz uvodnicu se zatim uvodi kateter za kateterizaciju renalnih arterija kako bi se izvela angiografija. Angiografija je važan korak RDN jer predstavlja „zlatni standard“ pri utvrđivanju anatomskih odnosa i otkrivanju eventualne vaskularne patologije koja bi mogla predstavljati kontraindikaciju za izvođenje zahvata. Ukoliko nalaz angiografije zadovoljava uvjete za nastavak postupka, u renalnu se arteriju direktno kroz kateter ubrizgava nitroglicerin kako bi se spriječila mogućnost nastanka spazma arterije. Nakon toga uvodi se Symplicity ablacijski kateter.

Symplicity kateter dizajniran je tako da maksimalno olakša postupak i omogući visok stupanj preciznosti i sigurnosti ablacijskog postupka. Na vrhu katetera nalazi se kružna elektroda kojom se isporučuje radiofrekventna struja, a moguće ga je rotirati u svim smjerovima putem kontrola na dršci. Time se olakšava postavljanje katetera na pojedine točke za ablaciju i osigurava čvrst kontakt vrha sa stjenkom krvne žile. Generator radiofrekventne struje unaprijed je kalibriran tako da isporučuje uvijek istu količinu energije tijekom 120 sekundi koliko traje pojedinačni ablacijski postupak. Osim toga, generator mjeri impedanciju između vrha katetera i stjenke krvne žile čime operateru daje informaciju o kontaktu. U slučaju promjene impedancije zbog pomaka katetera ili pretjeranog zagrijavanja tkiva tijekom ablacije, generator će automatski zaustaviti isporuku radiofrekventne struje.

Ablacija se izvodi od distalnog prema proksimalnom dijelu renalne arterije u 4-8 ablacijskih točaka. Najdistalnija ablacijska točka trebala bi se nalaziti neposredno prije grananja segmentalnih arterija. Ostale točke se zatim odabiru povlačenjem katetera prema proksimalnom kraju renalne arterije i rotiranjem vrha duž njene cirkumferencije. Nakon uspješnog postupka, područje ablacije trebalo bi zahvaćati sve ogranke RSNS-a duž cirkumferencije renalne arterije na različitim udaljenostima od aorte. Isti se postupak zatim ponavlja na drugoj renalnoj arteriji.

Osim opisane tehnike u razvoju su i novi, alternativni sustavi za renalnu denervaciju. Cilj je osigurati što pouzdaniju ablaciju uz maksimalno pojednostavljenje postupka. Možemo

ih podijeliti u radiofrekventne, farmakološke i ultrazvučne sustave. Novi radiofrekventni sustavi vrlo su slični klasičnoj kateterskoj RDN, no umjesto pokretljivog vrha s elektrodom imaju balon po čijoj su cirkumferenciji raspoređene elektrode. Nakon ispunjenja balona, elektrode bivaju pritisnute uz stjenku krvne žile te se kompletni ablacijski zahvat izvodi u jednom aktu na više točaka i bez opasnosti od pomicanja katetera. Farmakološke metode koriste neurotoksične tvari koje se ubrizgavaju direktno u stjenku krvne žile uz pomoć kateterskog sustava koji na svom kraju ima radijalno smještenu iglu i balon kojim se igla pozicionira i utiskuje. Ultrazvučni sustavi također su slični klasičnoj kateterskoj RDN, no umjesto elektrode za isporuku radiofrekventne struje koriste ultrazvučnu sondu.

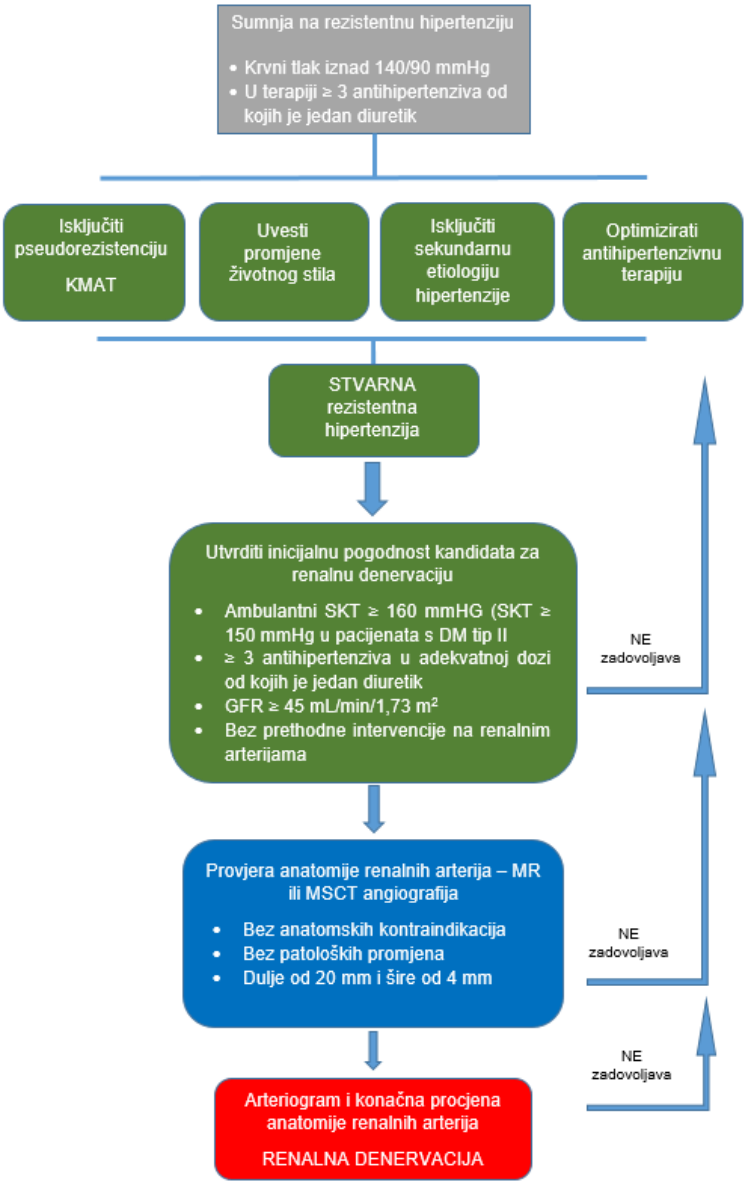
4.2. KRITERIJI ODABIRA PACIJENATA ZA RENALNU DENERVACIJU

Za ostvarivanje maksimalnog učinka RDN ključan je pravilan odabir pacijenata. Svaka medicinska intervencija nosi određeni rizik komplikacija i nepoželjnog ishoda po zdravlje. U invazivnih postupaka taj je rizik još veći. RDN također je i relativno skup postupak te je stoga potrebno odabrati one pacijente koji će od nje imati najviše koristi. Na taj način osigurava se i maksimalna financijska isplativost.

4.2.1. INDIKACIJE ZA RENALNU DENERVACIJU

Indikacija za RDN teoretski postoji u svakog pacijenta koji boluje od rezistentne hipertenzije (arterijski tlak veći od 140/90 mmHg uz barem 3 antihipertenziva u adekvatnoj dozi od kojih je jedan diuretik). Usprkos naizgled širokom indikacijskom području, samo 33% pacijenata s RH zadovoljava kriterije za RDN (Verloop et al. 2013a).

Svakog pacijenta potrebno je individualno procijeniti (slika 1). Ključni indikacijski parametar je vrijednost krvnog tlaka pa je i prvi cilj obrade utvrditi da li se u dotičnog pacijenta zbilja radi o RH, a ne o pseudorezistentnoj hipertenziji. Pseudorezistencija predstavlja najčešću dijagnostičku zabunu pri dijagnosticiranju RH (Pimenta et al. 2007). Uzroci



Slika 1. Shema dijagnostičke obrade i procjene pacijenta za RDN. Obojano sivom bojom nalazi se u domeni liječnika obiteljske medicine, zelena boja pripada domeni specijalista interne medicine, kardiologa i nefrologa, plava boja pripada domeni radiologa, a crvena boja interventnim radiolozima ili kardiolozima. Interpretirano prema konsenzusu Europskog društva za kardiologiju (Mahfoud et al. 2013)

pseudorezistencije pronalaze se u nepreciznom mjerenju krvnog tlaka, neprikladnom izboru antihipertenziva, efektu „bijele kute“ i nedovoljnoj suradljivosti pacijenta. Procjena krvnog tlaka svakako bi se trebala vršiti pomoću 24h KMAT, budući da se na taj način automatski isključuje mogućnost efekta „bijele kute“ i većih pogrešaka pri mjerenju. Antihipertenzivna terapija trebala bi se propisivati prema važećim smjernicama i principima medicine temeljene na dokazima. U sklopu procjene suradljivosti pacijenta, može se pribjeći hospitalizaciji na nekoliko dana kako bi se procijenile vrijednosti krvnog tlaka i učinkovitost postojeće terapije u kontroliranim uvjetima. (Mancia et al. 2013).

Također se savjetuje procijeniti korist od uvođenja dodatne antihipertenzivne terapije. Mnogi pacijenti s RH dobro reagiraju na uvođenje novih antihipertenziva s mehanizmima djelovanja različitim od onih već prisutnih u terapiji. Posebno dobar odgovor bilježi se pri uvođenju antagonista mineralokortikoidnih receptora (spironolakton i eplerenon). Preostale opcije su uvođenje blokatora α-adrenergičkih receptora, diuretika Henleove petlje,

nitrata i dodavanje amilorida ili tiamterena postojećoj terapiji tiazidnim ili tiazidima sličnim diureticima. (Mancia et al. 2013).

Uvijek treba imati na umu važnost pozitivnih promjena u životnom stilu kao temelja svakog pristupa u liječenju AH. Kombinacijom dovođenja tjelesne mase u prihvatljive raspone, prestankom pušenja, bavljenjem aerobnom tjelesnom aktivnošću na dnevnoj bazi, ograničenjem unosa soli na manje od 6 grama dnevno, zdravijom prehranom s više voća i povrća i umjerenošću pri konzumaciji alkohola, moguće je postići znatnu redukciju krvnog tlaka i smanjiti ili čak i potpuno ukinuti antihipertenzivnu terapiju (Mancia et al. 2013).

4.2.2. KONTRAINDIKACIJE ZA RENALNU DENERVACIJU

Za postupak RDN postoji velik broj kontraindikacija. Ukoliko se utvrdi da se kod pacijenta radi o nereguliranoj RH te da bi mogao imati koristi od RDN, potrebno ga je uputiti na multidisciplinarnu obradu kojom se isključuju moguće kontraindikacije za zahvat. Ukoliko pacijent ne zadovolji uvjete, odustaje se od postupka (slika 1).

AH, a pogotovo RH, važan su etiološki faktor razvoja kronične bubrežne bolesti (KBB) u sklopu oštećenja ciljnih organa. Pojedini prikazi slučajeva govore u prilog dobroj reakciji pacijenata s visokim stupnjem KBB na RDN (Prkačin et al. 2013 & Hering et al. 2012). To je u skladu s podacima o boljoj kontroli krvnog tlaka u pacijenata s terminalnim stadijem KBB-a nakon bilateralne nefrektomije. Usprkos tome, Europsko društvo kardiologa ne preporučuje RDN za pacijente s minutnom glomerularnom filtracijom (GFR) manjom od 45 mL/min/1,73 m^2 (Mahfoud et al. 2013a).

Pretilost, uz indeks tjelesne mase (BMI) veći od 40 kg/m^2, također predstavlja kontraindikaciju za RDN.

Pacijentima koji ulaze u obradu za RDN potrebno je isključiti mogućnost sekundarne hipertenzije. Sekundarna etiologija hipertenzije česta je u populaciji s RH te se u tim slučajevima mora pristupiti liječenju temeljnog uzroka (Mahfoud et al. 2011a). Među češćim

uzrocima sekundarne hipertenzije pronađenima u sklopu obrade za RDN bili su primarni aldosteronizam i stenoza renalnih arterija (Verloop et al. 2013a).

U sklopu obrade, pacijentima je potrebno uraditi MSCT ili MR angiografiju renalnih arterija. Te pretrage daju nam preliminarni uvid u anatomske odnose i konfiguraciju bubrežne opskrbe krvlju te će biti potvrđene klasičnom angiografijom pred sam zahvat. Multiple renalne arterije predstavljaju relativnu kontraindikaciju za RDN, budući da je tada znatno teže izvesti tehnički zadovoljavajući zahvat. Apsolutne kontraindikacije od strane anatomskih karakteristika su renalne arterije uže od 4 mm i kraće od 20 mm (Verloop et al. 2013a).

Prethodna stenoza renalne arterije s ugradnjom stenta apsolutna je kontraindikacija. Osim toga, spominju se i opća nesuradljivost pacijenta, psihička oboljenja i klaustrofobija (Verloop et al. 2013a).

4.2.3. KONSENZUS EUROPSKOG DRUŠTVA ZA KARDIOLOGIJU (ESC)

Mahfoud i suradnici donijeli su 2013. godine konsenzus o kriterijima koji bi trebali biti zadovoljeni pri odabiru pacijenata za postupak RDN.

1. Ambulantni SKT ≥ 160 mmHg (≥ 150 mmHg ukoliko pacijent boluje od tipa 2 šećerne bolesti).
2. Terapija s više od 3 antihipertenziva u adekvatnoj dozi od kojih je jedan diuretik.
3. Visoke vrijednosti krvnog tlaka opstaju usprkos optimalnoj farmakoterapiji i promjenama životnog stila.
4. Isključena je mogućnost sekundarne etiologije hipertenzije.
5. Isključena je mogućnost pseudorezistentne hipertenzije (KMAT pokazuje srednji SKT ≥ 130 mmHg ili srednji dnevni SKT ≥ 135 mmHg)
6. Očuvana bubrežna funkcija uz GFR ≥ 45 mL/min/1,73 m^2.
7. Renalne arterije zadovoljavaju anatomske kriterije (jednostruke, promjera većeg od 4 mm, dulje od 20 mm i bez stenoze)

8. Nije bilo prethodnih revaskularizacijskih postupaka na renalnim arterijama niti ugradnje stentova.

Svrha ovakvih smjernica je osigurati odabir najboljih mogućih kandidata za RDN. Cilj je pronaći pacijente koji će imati najveću korist od zahvata i u kojih je rizik nepoželjnih ishoda i komplikacija minimalan.

4.3. VAŽNOST MULTIDISCIPLINARNOG MEDICINSKOG TIMA I PRISTUPA

Liječenje RH kompleksan je zadatak i zahtijeva sveobuhvatan pristup. Obrada pacijenata za RDN započinje od liječnika opće medicine koji pacijente suspektne na RH upućuje na daljnju specijalističku procjenu (slika 1). U daljnjem postupku ključnu ulogu imaju specijalisti interne medicine, poglavito nefrolozi i kardiolozi koji se bave hipertenzijom, i specijalisti radiologije. Cilj ovog dijela obrade je utvrditi sve indikacijske parametre za podvrgavanje pacijenta RND i otkriti eventualne kontraindikacija za zahvat (Potthoff et al. 2013).

Ukoliko neki pacijent zadovoljava uvjete za RDN, daljnja funkcija „tima za rezistentnu hipertenziju“ je informiranje i pripremanje za zahvat. Pacijentu je potrebno objasniti važnost pridržavanja propisanoj antihipertenzivnoj terapiji i nakon zahvata. Pacijent mora biti svjestan toga da RDN neće izliječiti njegovu hipertenziju, već će samo omogućiti lakšu kontrolu krvnog tlaka već postojećom terapijom. Također je potrebno napomenuti da se učinak RDN razvija tijekom vremena pa će se tek na kasnijim kontrolnim pregledima moći raspravljati o smanjenju doze ili isključenju nekih lijekova iz terapije. To je ujedno i razlog zašto pacijente treba posebno motivirati da se redovito odazivaju na kontrole.

Zahvat obavlja interventni kardiolog ili radiolog. Pritom je potrebno osigurati pripravnost dijalize i vaskularnog kirurškog tima za rješavanje mogućih komplikacija. Preporuča se obradu pacijenata za RDN i sam zahvat RDN provoditi u tercijarnim centrima uz stručnjake koji imaju opsežno iskustvo u endovaskularnim zahvatima.

Nakon zahvata ponovno se procjenjuje cjelokupno stanje pacijenta. Posebna se pažnja pridaje funkciji kardiovaskularnog sustava, funkciji bubrega, ponovnom slikovnom prikazu renalnih arterija (Doppler renalnih arterija, MSCT ili MR angiografija). Pacijenta se na kontrolne preglede naručuje mjesec dana, 3 mjeseca, 6 mjeseci i 12 mjeseci nakon zahvata, a nakon toga u intervalima od godinu dana. Tijekom cijelog praćenja bilježe se vrijednosti krvnog tlaka i eventualne nepoželjne posljedice zahvata. Preporuča se sve nepoželjne posljedice prijavljivati u međunarodne registre za RDN (Global SYMPLICITY Registry) kako bi se njihova učestalost procijenila na općoj svjetskoj populaciji, izvan kliničkih studija.

4.4. SIGURNOST I NEPOŽELJNE POSLJEDICE RENALNE DENERVACIJE

Kateterska RDN pokazala se kao poprilično siguran zahvat u više pretkliničkih i kliničkih studija. Pretklinička studija na svinjskom modelu pokazala je efikasnost kateterske RDN u selektivnoj ablaciji RSNS-a u odnosu na otvoreni kirurški pristup. Potpuno cijeljenje lezija stjenke renalnih arterija zabilježeno je unutar 6 mjeseci od zahvata, a slučajevi stenoza ili tromboza nisu bili zabilježeni (Rippy et al. 2011).

Ovakav sigurnosni profil nastavljen je i u kliničkim studijima Symplicity HTN-1 i HTN-2 na ljudima. Među rijetkim nepoželjnim posljedicama zabilježeni su nastanci disekcija i pseudoaneurizmi renalnih arterija i femoralne arterije na mjestu postavljanja uvodnice. Ova stanja potencijalno se mogu dodatno zakomplicirati rupturom arterije uz obilnije krvarenje i potrebu intervencije kirurga, no takav ishod do sada nije zabilježen niti u jednoj studiji. Zabilježen je slučaj značajne (>75%) postablacijske stenoze renalne arterije (Krum et al. 2009) koja je stentirana i kasnije nije predstavljala problem.

Nešto češće zabilježeno je javljanje boli. Bol je najvjerojatnije posljedica zagrijavanja aferentnih vlakana RSNS-a tijekom ablacijskog postupka i bez većih poteškoća se suprimirala morfijem. Kronična produljena bol nije zabilježena niti u jednom slučaju.

U nekoliko pacijenata došlo je do izražene bradikardije tijekom zahvata koja je uspješno regulirana atropinom (Esler et al. 2010).

Promjene GFR-a i pad funkcije bubrega nisu zabilježeni niti u jednom slučaju.

Važnu ulogu u sigurnosti zahvata ima i posebni računalni algoritam Symplicity generatora radiofrekventne struje koji automatski prati količinu isporučene energije i zaustavlja sustav ukoliko vrijednosti temperature ili impedancije tkiva izađu izvan referentnih sigurnih granica.

5. DOKAZI U PRILOG RENALNOJ DENERVACIJI

Više kliničkih studija dokazalo je prednost RDN kao metode liječenja RH u odnosu na konzervativnu medikamentnu terapiju. Među prominentnijim istraživanjima su Symplicity HTN-1 i HTN-2 studija kojima je glavni fokus usmjeren na problematiku sniženja krvnog tlaka.

Međutim, druge studije govore i o „pleotropnom“ učinku RDN. Rezultati tih studija upućuju na pozitivan učinak RDN na redukciju mase hipertrofičnog lijevog ventrikula, poboljšanje dijastoličke funkcije srca u kroničnom srčanom popuštanju, bolju toleranciju glukoze, poboljšanu kontrolu atrijske fibrilacije i ventrikularnih aritmija i smanjenje broja epizoda „sleep-apneje“.

5.1. UTJECAJ RENALNE DENERVACIJE NA SNIŽENJE KRVNOG TLAKA

5.1.1. SYMPLICITY HTN-1 STUDIJA

Svrha Symplicity HTN-1 studije bila je na ljudskoj populaciji procijeniti učinkovitost i sigurnost RDN i usporediti dobivene podatke s prethodnim animalnim studijama. Izvedena je u 5 australskih i europskih centara u trajanju od lipnja 2007. do studenog 2008. godine.

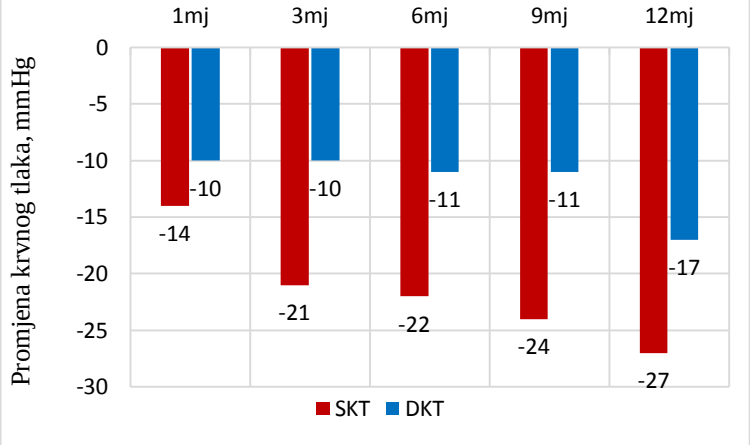
Kriteriji uključivanja pacijenata bili su SKT ≥ 160 mmHg uz više od 3 antihipertenziva u adekvatnoj dozi od kojih je jedan diuretik. Isključeni su pak svi pacijenti s nepovoljnom anatomijom renalnih arterija ili prethodnim endovaskularnim zahvatima na istima, pacijenti s eGFR < 45 mL/min/1,73 m^2 (prema MDRD formuli), pacijenti koji boluju od DM tip 1 te pacijenti sa stenotičnim srčanim zaliscima i sekundarnom etiologijom hipertenzije koja nije obuhvaćala opstruktivnu „sleep-apnea“ ili KBB.

Studija je provedena na ukupno 45 pacijenta (od 50 inicijalno odabranih, 5 ih je isključeno zbog anatomskih anomalija renalnih arterija utvrđenih na angiografiji). Utvrđena prosječna vrijednost krvnog tlaka skupine bila je 177/101 ± 20/15 mmHg na početku studije.

Pacijentima je ambulantno kontroliran krvni tlak u sjedećem položaju u intervalima 1 mj., 3 mj., 6 mj., 9 mj. i 12 mj. nakon zahvata te su utvrđene srednje vrijednosti prosječne redukcije SKT i DKT od -14/-10, -21/-11, -22/-11, -24/-11, -27/-17 mmHg (histogram 1). U 10 pacijenata se kao dodatna mjera evaluacije primijenilo određivanje koncentracije noradrenalina (NA) u renalnim venama te je zabilježena srednja redukcija preljeva NA od 47% (95% CI 28-65%) u odnosu na stanje prije RDN (Krum et al. 2009).

Zaključeno je da u pacijenata s RH RDN uzrokuje statistički značajno sniženje krvnog tlaka i statistički značajnu redukciju preljeva NA u renalne vene kao direktnog pokazatelja aktivnosti RSNS-a. Kasnije su objavljeni podaci praćenja pacijenata do 24 mj. nakon RDN koji su pokazali održanu dugotrajnu prosječnu redukciju vrijednosti SKT i DKT za -32/-14 mmHg (Symplicity HTN-1 Investigators, 2011). Podaci nakon 36 mj. praćenja (Krum et al. 2012) također pokazuju održanu prosječnu redukciju krvnog tlaka (-33/-19 mmHg). Iako ovi podaci ukazuju na vrlo malu vjerojatnost spontane reinervacije RSNS-a unutar prvih 2-3 godina, vrednovanje tih podataka otežano je zbog velikog „drop-out biasa“.

Histogram 1: Rezultati Symplicity HTN-1 studije



Glavni nedostaci ove studije su relativno mali broj ispitanika i nedostatak kontrolne skupine. Budući da je u procjeni krvnog tlaka korišteno ambulantno mjerenje u sjedećem položaju umjesto 24h KMAT-a, postavljeno je pitanje pouzdanosti izmjerenih vrijednosti. Dio nedostataka ispravljen je u Symplicity HTN-2 studiji.

5.1.2. SYMPLICITY HTN-2 STUDIJA

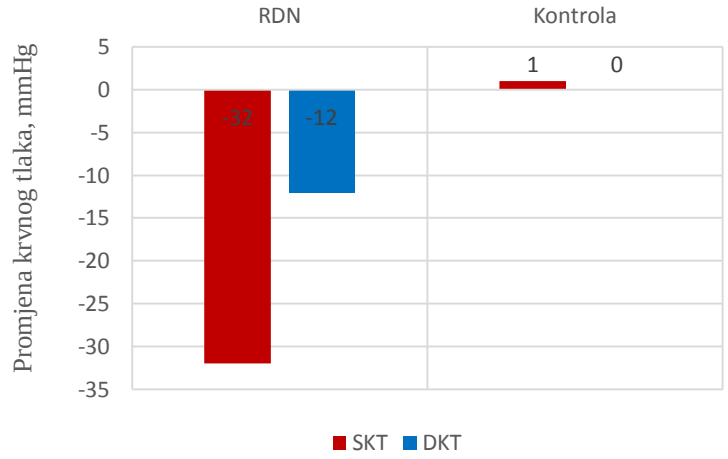
Symplicity HTN-2 studija provedena je u cilju potvrđivanja rezultata iz HTN-1 studije. Bila je osmišljena kao randomizirana prospektivna multicentrična kontrolirana studija u 24 centra u Australiji, Europi i SAD-u.

Kriteriji uključivanja bili su slični kao za HTN-1 studiju uz dodatak pacijenata koji boluju od DM tip 2 uz izmjereni SKT ≥ 150 mmHg. U kriterije isključivanja dodani su moždani udar, infarkt miokarda i pojava nestabilne angine pektoris u posljednjih 6 mjeseci.

Kriterije ulaska u studiju zadovoljilo je 106 pacijenata koji su zatim randomizirani u skupinu za RDN povrh klasične antihipertenzivne terapije (52 pacijenta) i kontrolnu skupinu koja je trebala nastaviti s klasičnom antihipertenzivnom terapijom (54 pacijenta). Prosječna vrijednost krvnog tlaka na početku studije bila je 178/97 ± 18/16 mmHg za RDN skupinu i 178/98 ± 16/17 mmHg za kontrolnu skupinu.

Procjena vrijednosti krvnog tlaka vršena je ambulantnim mjerenjem u sjedećem položaju mjesec dana i 6 mjeseci nakon zahvata. Kao kriterij uspjeha terapije određena je redukcija SKT za više od 10 mmHg. Taj kriterij postignut je u 84% iz RDN skupine (41 od 49), a u samo 35% iz kontrolne skupine (18 od 51). U skupini podvrgnutoj RDN zabilježene su srednje vrijednosti redukcije SKT i DKT za -20/-7 mmHg nakon 1 mj. i -32/-12 mmHg nakon 6 mj., p(SKT i DKT)<0,0001% (histogram 2). U kontrolnoj skupini promjena SKT i DKT bila je +1/0 mmHg, p(SKT)=0,77 i p(DKT)=0,83. Između grupa utvrđena je statistički značajna razlika, p<0,0001 (Esler et al. 2010).

Histogram 2: Rezultati Symplicity HTN-2 studije nakon 6 mjeseci

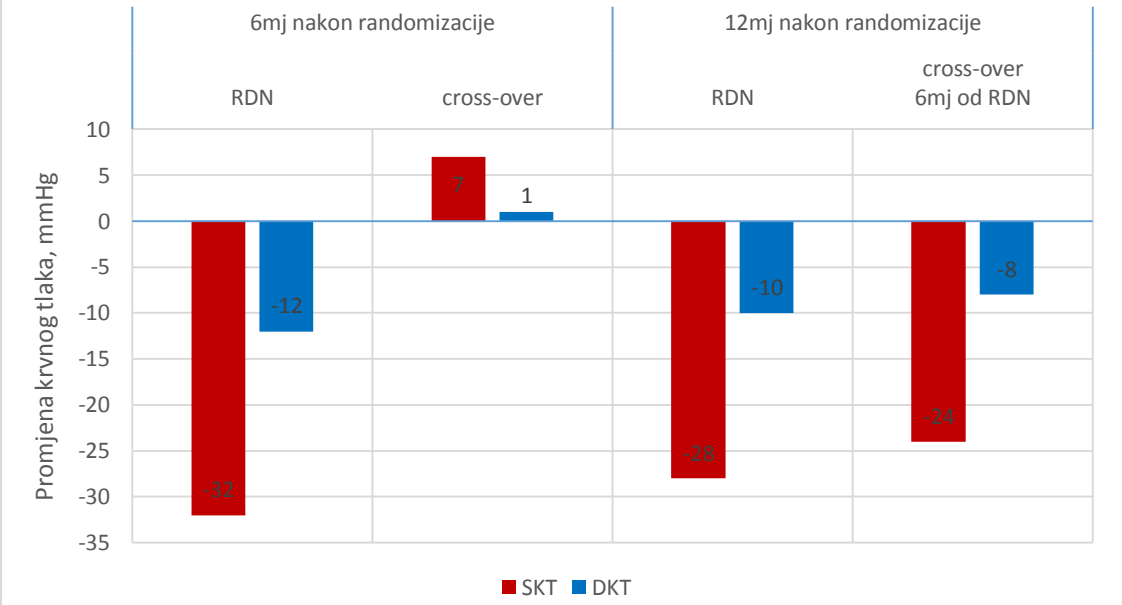


Nakon završetka inicijalne studije u trajanju od 6 mjeseci, pacijentima iz kontrolne skupine ponuđena je RDN. Ukupno 35 pacijenata iz inicijalne kontrolne skupine odazvalo se

na RDN i zadovoljilo kriterije uključivanja. Prosječna vrijednost krvnog tlaka ove „cross-over“ skupine pacijenata neposredno prije RDN iznosila je 190/99 ± 20/15 mmHg što je predstavljalo porast prosječnog krvnog tlaka za 7/1 mmHg u odnosu na početak studije prije 6 mjeseci.

Rezultati 12 mjeseci nakon randomizacije u inicijalnoj su RDN skupini pokazali prosječnu redukciju SKT i DKT za -28/-10 mmHg u odnosu na početne vrijednosti što nije bila statistički značajna razlika prema rezultatima nakon 6 mjeseci. Kod pacijenata u „cross-over“ grupi registrirana je prosječna redukcija SKT i DKT za -24/-8 mmHg u odnosu na prosječnu vrijednost krvnog tlaka pri randomizaciji (rezultati 12 mjeseci nakon randomizacije i 6 mjeseci nakon RDN) (histogram 3). To je predstavljalo statistički značajnu razliku u vrijednostima krvnog tlaka u odnosu na vrijednosti izmjerene prije RDN, p<0,0001.

Histogram 3: Rezultati Symplicity HTN-2 studije nakon 12 mjeseci



Usprkos vrlo povoljnim rezultatima, ova studija ima nedostataka. Glavni nedostatak Symplicity HTN-2 studije ponovno je, kao i u Symplicity HTN-1 studiji, korištenje ambulantnog mjerenja krvnog tlaka u sjedećem položaju umjesto 24h KMAT-a. Iako je Symplicity HTN-2 studija za razliku od Symplicity HTN-1 studije imala kontrolnu skupinu, novi nedostatak predstavlja odsustvo zaslijepljivanja kako pacijenata tako i liječnika koji su provodili evaluaciju krvnog tlaka.

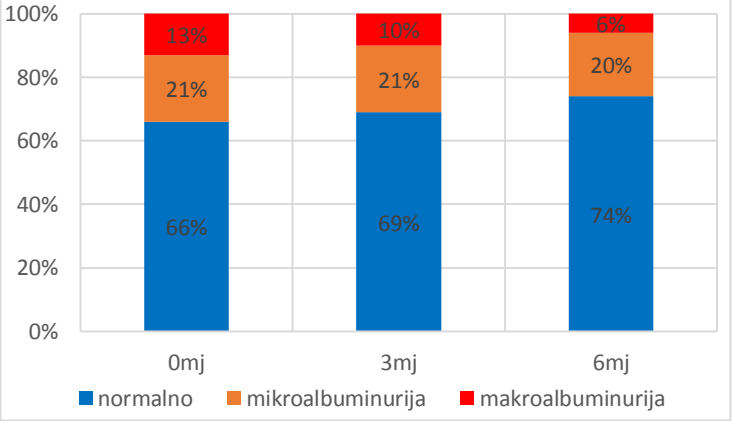
5.2. UTJECAJ RENALNE DENERVACIJE NA BUBREŽNU FUNKCIJU

AH važan je rizični faktor za razvoj KBB. Osim toga, u sklopu hipertenzivnog oštećenja bubrega dolazi do hiperaktivnosti RSNS-a koja dodatno pogoršava AH i povećava ukupni kardiovaskularni rizik. Zbog toga u sklopu evaluacije ukupnog kardiovaskularnog rizika aktivno tražimo znakove oštećenja bubrega.

U studiji Mahfouda i suradnika iz 2012. godine praćeni su indeks renalne rezistencije (RRI), koji se izračunava preko formule $RRI = \left[1 - (\frac{V_{min}}{V_{max}})\right]$, gdje je Vmin brzina protoka krvi kroz interlobarne arterije bubrega na kraju dijastole, a Vmax najveća brzina protoka u sistoli (dobivene mjerenjem pomoću duplex Doppler ultrazvuka), i albuminurija. RRI je pokazatelj ukupnog otpora protoku krvi kroz bubreg i rigidnosti arterija kao posljedice ateroskleroze (Pontremoli et al. 1999), a albuminurija posljedica oštećenja endotela glomerularnog kapilarnog klupka (Jarraya et al. 2013). Oba parametra markeri su subkliničkog hipertenzivnog oštećenja bubrega, a njihova razina je u korelaciji s brzinom pada bubrežne funkcije.

6 mjeseci nakon randomizacije i RDN zabilježena je značajna redukcija RRI u skupini podvrgnutoj RDN (s RRI (0mj) = 0,691±0,01 na RRI (6mj) = 0.670±0,01, p=0,017) dok u kontrolnoj skupini nije bilo statistički značajne promjene RRI (s RRI (0mj) = 0,677±0,02 na RRI (6mj) 0,679±0,03, p=0,943). Također je došlo do promjene u izlučivanju albumina urinom.

Histogram 4: Promjena albuminurije 3mj. i 6mj. nakon RDN prema Mahfoud et al. 2012.



Inicijalno je 66% pacijenata bilo bez značajne albuminurije (<20 mg/L), 21% pacijenata imalo je mikroalbuminuriju (20 – 200 mg/L), a 13% je imalo makroalbuminuriju (>200 mg/L). 6 mjeseci nakon RDN, broj pacijenata bez značajne albuminurije porastao je za 12%, a broj pacijenata s mikroalbuminurijom i makroalbuminurijom smanjio se za 10% odnosno 23% (p<0,001) (histogram 4).

U studijama s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI) dokazano je da pad RRI i izlučivanja albumina, nastali kao posljedica uzimanja ACEI, imaju renoprotektivan učinak nevezano uz samo sniženje krvnog tlaka (Leoncini et al. 2002). Smatra se da je renoprotektivan učinak posljedica intrarenalne vazodilatacije i poboljšanja perfuzije, a time i oksigenacije tkiva bubrega. Postoje naznake da bi RDN mogla imati sličan renoprotektivan učinak kao ACEI, no potrebna su dodatna istraživanja kako bi se to potvrdilo.

Kao marker promjene bubrežne filtracijske funkcije korišteni su eGFR, serumska koncentracija kreatinina i cistatina C. Niti jedan od parametara nije pokazao statistički značajan pad bubrežne filtracijske funkcije nakon RND. Sličan rezultat potvrđen je i u Symplicity HTN-2 studiji (Esler et al. 2012) kao i pri korištenju drugih sustava za RDN (Worthley et al 2013). RDN se time pokazala kao sigurna metoda po pitanju potencijalnog oštećenja bubrežne funkcije.

5.3. UTJECAJ RENALNE DENERVACIJE NA METABOLIZAM GLUKOZE

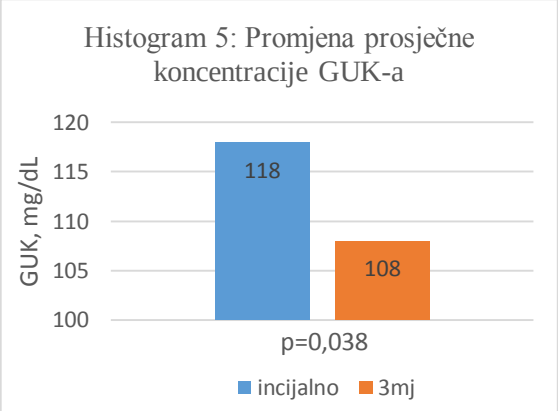
Aktivacija SNS-a doprinosi razvoju inzulinske rezistencije (Masuo et al. 1997) i metaboličkog sindroma (Grassi et al. 2005). Metabolički sindrom uz inzulinsku rezistenciju i visoke vrijednosti inzulina i glukoze u krvi (GUK) dokazano doprinosi povećanju ukupnog kardiovaskularnog rizika (Gerstein 2010). Procjenjuje se da oko 50 % bolesnika s primarnom hipertenzijom ima i neki stupanj inzulinske rezistencije (Lima et al. 2009).

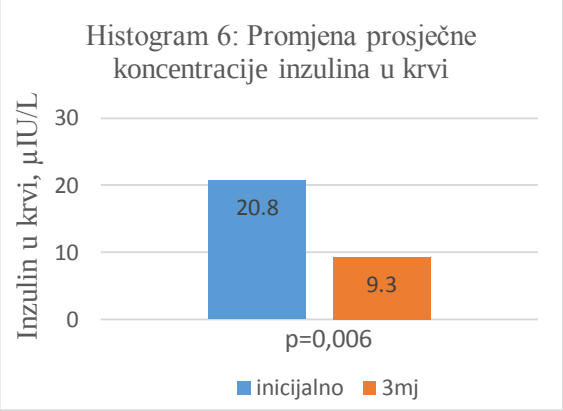
U studiji Mahfouda i suradnika iz 2011. godine nastojalo se procijeniti kakav utjecaj RDN ima na metabolizam glukoze i inzulinsku rezistenciju. Pacijentima je inicijalno i 3 mjeseca nakon RDN određen GUK na tašte, oralni test tolerancije glukoze (OGTT), koncentracija inzulina i C-peptida u krvi te izračunata vrijednost indeksa inzulinske osjetljivosti prema HOMA-IR-u.

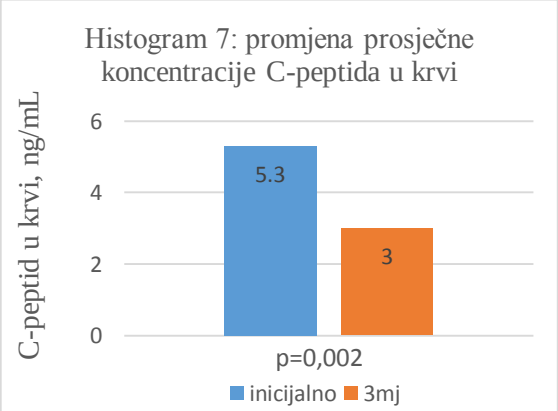
3 mjeseca nakon RDN prosječna vrijednost GUK-a na tašte značajno je snižena (s inicijalnih 118±3,4 mg/dL na 108±3,8 mg/dL (p=0,039) (histogram 5). U kontrolnoj skupini nije bilo statistički značajnih promjena. Prosječna koncentracija inzulina u krvi smanjila se s 20,8±3,0 μIU/L na 9,3±2,5 μIU/L (p=0,006) (histogram 6). Koncentracija C-peptida smanjila se

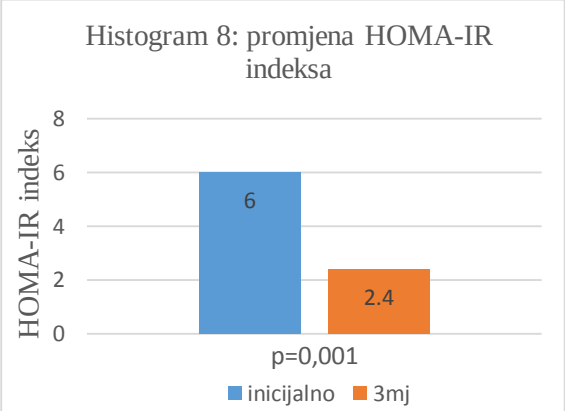
s 5,3±0,6 na 3,0±0,9 ng/mL (p=0,002) (histogram 7). HOMA-IR indeks smanjio se s inicijalne vrijednosti od 6,0±0,9 na 2,4±0,8 (p=0,001) te indirektno govori o znatno boljoj osjetljivosti organizma na inzulin (histogram 8). Promjene rezultata OGTT-a nakon 60. minute nisu pokazale statistički značajnu razliku u odnosu na inicijalne vrijednosti prije RDN (redukcija za -9±12 mg/dL, p=0,051), no rezultati nakon 120 minuta pokazali su statistički značajno poboljšanje tolerancije glukoze (-27±10,1 mg/dL, p=0,012).

Ovi rezultati govore u prilog pozitivnom učinku RDN na regulaciju metabolizma glukoze i otvaraju mogućnost liječenja dvaju faktora kardiovaskularnog rizika, inzulinske rezistencije i arterijske hipertenzije jednim udarcem. Smanjenje inzulinske rezistencije najvjerojatnije je posljedica redukcije tonusa SNS-a.







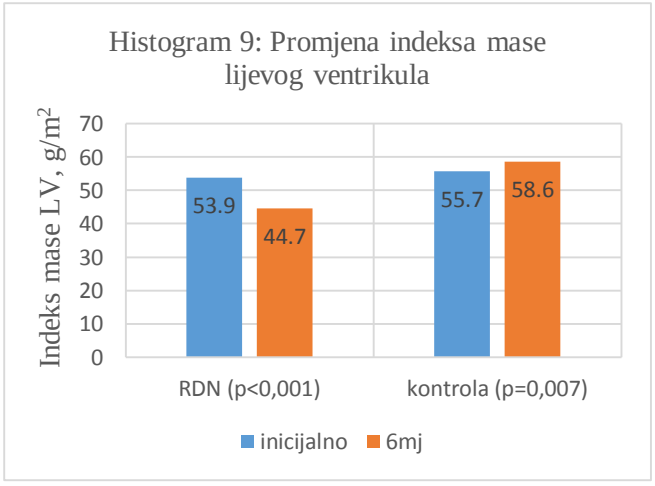


5.4. UTJECAJ RENALNE DENERVACIJE NA FUNKCIJU I REMODELIRANJE SRCA

Hipertenzivno remodeliranje srca u vidu nastanka hipertrofije lijevog ventrikula (LVH) i fibroze miokarda važan je faktor povećanja ukupnog kardiovaskularnog rizika. Točni mehanizmi stanične signalizacije koji do toga dovode nisu sasvim poznati. Na temelju eksperimentalnih dokaza smatra se da do hipertrofije miokarda dolazi zbog direktne simpatičke stimulacije kardiomiocita (Mancia et al. 1999). Fibroza je, s druge strane, uzrokovana kombinacijom hiperaktivnosti SNS-a uz djelovanje mastocita i povećanog izlučivanja angiotenzina II (Levick et al. 2010). Takav mehanizam potvrđuju i studije koje govore u prilog djelovanja ACEI i blokatora RAAS-a na usporavanje i regresiju remodeliranja miokarda (Ciulla et al. 2004).

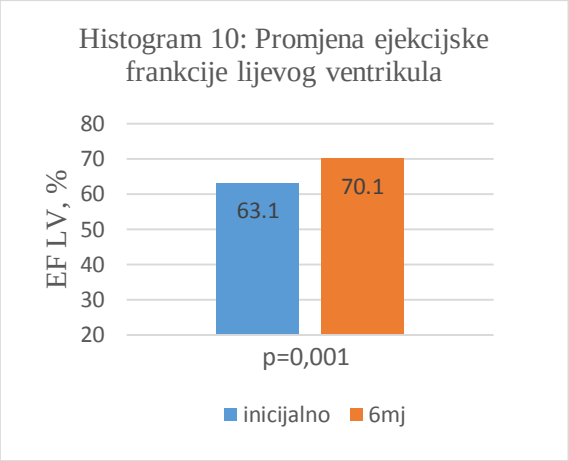
S obzirom na dokazan učinak RDN na smanjenje ukupnog tonusa SNS-a i aktivnosti RAAS-a, cilj istraživanja Brandta i suradnika iz 2012. godine bio je procijeniti učinkovitost RDN na usporenje i regresiju hipertenzivnog remodeliranja miokarda.

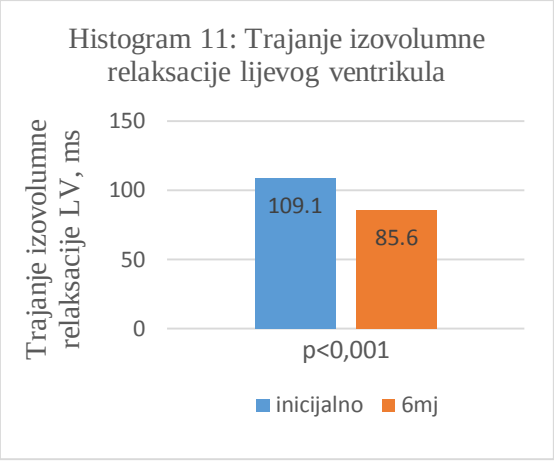
Nakon 6 mjeseci praćenja, u skupini pacijenata podvrgnutih RDN došlo je do smanjenja prosječnog indeksa mase lijevog ventrikula (LV) s inicijalnih 53,9±15,6 g/m^2 na 44,7±14,9 g/m^2 (p<0,001). U kontrolnoj skupini došlo je do povećanja prosječnog indeksa mase LV s inicijalnih 55,7±15,3 g/m^2 na 58,6±16,1 g/m^2 (p=0,007) (histogram 9). Važno je naglasiti da je do statistički značajne redukcije u masi LV došlo samo u onih pacijenata u kojih je bila utvrđena LVH, dok je u pacijenata bez LVH masa lijevog ventrikula ostala nepromijenjena.



Također je zabilježeno značajno poboljšanje sistoličke funkcije srca. Ejekcijska frakcija LV u skupini podvrgnutoj RDN porasla je s inicijalnih 63,1±8,1% na 70,1±11,5% (p=0,001) 6 mjeseci kasnije (histogram 10), dok u kontrolnoj skupini nisu zabilježene statistički značajne promjene.

Prosječno trajanje izovolumne relaksacije LV u skupini pacijenata podvrgnutih RDN skraćena je sa 109.1 ms na 85,6 ms (p<0,001) 6 mjeseci kasnije, ukazujući na poboljšanje dijastoličke funkcije srca (histogram 11). Na poboljšanje dijastoličke funkcije srca upućivalo je i registrirano smanjenje lijevog atrija i povećanje brzine transmitralnog protoka krvi.





Ovim parametrima dokazan je pozitivan učinak RDN na regresiju LVH i poboljšanje sistoličke i dijastoličke funkcije srca, a samim time i smanjenje ukupnog kardiovaskularnog rizika. Budući da je isti učinak zabilježen i u pacijenata koji nisu reagirali na RDN značajnim sniženjem SKT (<10 mmHg), isključena je mogućnost nastanka promjena kao posljedice smanjenja mehaničkog opterećenja srca visokim krvnim tlakom.

5.5. UTJECAJ RENALNE DENERVACIJE NA OPSTRUKTIVNU „SLEEP APNEU“

Opstruktivna „sleep apnea“ (OSA) etiološki se najčešće povezuje s pretilošću, no patofiziološki bi mogla biti povezana i s rezistentnom hipertenzijom s obzirom da epizode apneje tijekom spavanja predstavljaju stres za organizam i dovode po povišenja tonusa SNS-a. Na takav zaključak upućuje i podatak o visokom udjelu OSA-e u populaciji pacijenata s rezistentnom hipertenzijom koji prema nekim istraživanjima doseže i 80% (Logan et al. 2001).

U studiji Witkowskog i suradnika iz 2011. godine 10 pacijenata s dijagnosticiranom OSA podvrgnuto je RDN. Nakon 6 mjeseci praćenja u njih 8 zabilježeno je statistički značajno poboljšanje apnea/hipopnea indeksa (broj epizoda apneje i hipopneje u satu) uz znatno bolje

vrijednosti oksigenacije krvi. Osim toga, pacijenti u kojih je zabilježeno poboljšanje OSA-e imali su u prosjeku veće redukcije krvnog tlaka mjerene 24h KMAT-om i bolju kontrolu glikemije.

Predloženi mehanizam djelovanja RDN na OSA-u je putem smanjenja bubrežnog zadržavanja vode koje je izraženo u rezistentnoj hipertenziji. Smatra se da opterećenje volumenom doprinosi bubrenju parafaringealnog tkiva i time pogoršava opstrukciju dišnih puteva. RDN putem smanjenja simpatičke stimulacije bubrega olakšava regulaciju ukupne količine vode u organizmu i doprinosi smanjenju opstrukcije i smanjenju broja epizoda OSA-e. Smanjen broj epizoda OSA-e i RDN zatim sinergistički djeluju na sniženje ukupnog tonusa SNS-a, a time i na pad vrijednosti krvnog tlaka.

Iako je riječ o istraživanju provedenom na malom broju pacijenata, dobivene informacije mogle bi biti korisne u predviđanju terapijskog odgovora i pronalaženju pacijenata najpogodnijih za RDN. Kako bi se utjecaj RDN na pacijente s OSA-om mogao bolje procijeniti, neophodno su potrebna dodatna istraživanja na većem broju pacijenata i uz dulje praćenje.

6. NEDOSTACI I KRITIČKI OSVRT NA RENALNU DENERVACIJU

Prema ESH/ESC smjernicama za liječenje hipertenzije iz 2013. godine, RDN je indicirana u slučajevima rezistentne hipertenzije, klasificirana je pod stupanj preporuke IIb (korisnost nije dovoljno dobro istražena) i razinu dokaza C (dogovor stručnjaka, manje studije, retrospektivne studije i registri). Upravo je taj nedostatak jačih dokaza glavni problem RDN. Inicijalne studije vezane uz učinke RDN su obećavajuće, no treba naglasiti njihove mnogobrojne nedostatke. Sve dosadašnje studije rađene su na relativno malom broju bolesnika i bile su uglavnom opservacijskog karaktera, tj. nije vršeno zaslјepljivanje pacijenata niti liječnika koji su obavljali kontrolne preglede, neke nisu imale kontrolnu skupinu, a 24h KMAT bila je vrlo rijetko korištena metoda procjene krvnog tlaka.

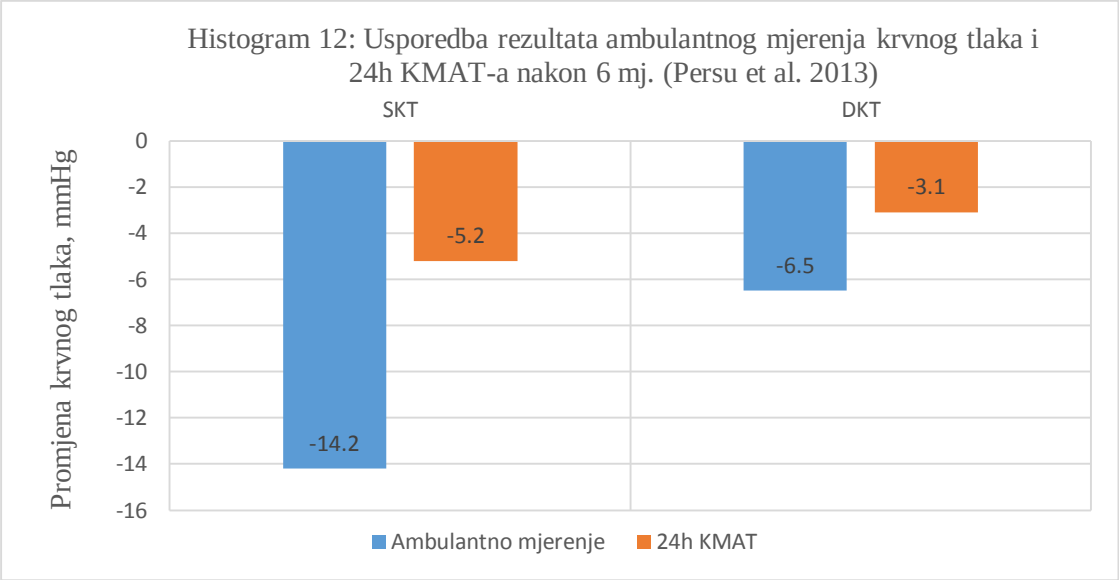
6.1. VAŽNOST 24h KONTINUIRANOG MJERENJA ARTERIJSKOG TLAKA

24h KMAT pruža znatno veću količinu informacija od ambulantnog mjerenja krvnog tlaka. Mjerenja su obično u intervalima od 15 minuta tijekom dana i 30 minuta tijekom noći i daju cjelokupan prikaz cirkadijanog kretanja vrijednosti krvnog tlaka. Učinak hipertenzije „bijele kute“ eliminiran je pri 24h KMAT. Pored toga, omogućena je procjena noćnog pada vrijednosti krvnog tlaka („dipping“ fenomen) koji je važan prediktor oštećenja ciljnih organa. Uzevši sve to u obzir, 24h KMAT mnogo je pouzdanija metoda predviđanja ukupnog kardiovaskularnog rizika i potencijalnih komplikacija hipertenzije (Mancia et al. 2013) u usporedbi s ambulantnim mjerenjima.

Veća cijena takvih kontrola i poteškoće u organizaciji praćenja za sve pacijente, navode se kao glavni razlozi zbog kojih se u dosadašnjim studijama RDN 24h KMAT nije koristio ili se koristio samo za manji broj pacijenata.

Ipak, meta-analiza rezultata RDN u 10 europskih centara (Persu et al. 2013), uključujući i Symplicity HTN-2 studiju, pokazala je znatno manju redukciju krvnog tlaka pri mjerenju 24h KMAT-om u usporedbi s ambulantnim mjerenjem. Pri ambulantnom mjerenju

zabilježena je prosječna redukcija SKT za -14,2 mmHg (95% CI od -17,7 do -10,1 mmHg) i DKT za -6,5 mmHg (95% CI od -8,8 do -4,2 mmHg). Za razliku od toga, pri 24h KMAT zabilježena je prosječna redukcija SKT za -5,2 mmHg (95% CI od -7,9 do -2,6 mmHg) i DKT za – 3,1 mmHg (95% CI od -4,7 do -1,4 mmHg). Oba rezultata statistički su značajni, no redukcija dobivena 24h KMAT-om iznosi nešto više od 1/3 redukcije dobivene pri ambulantnom mjerenju krvnog tlaka (histogram 12).



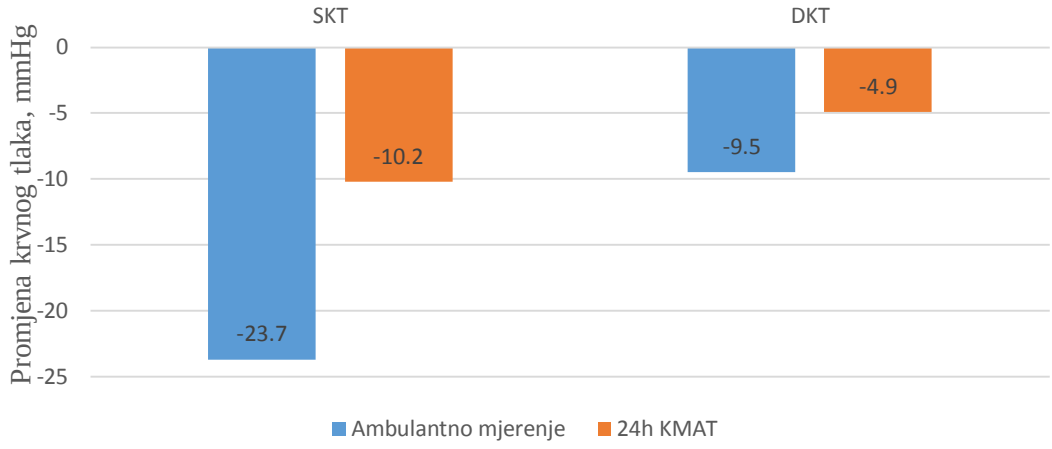
Histogram 12: Usporedba rezultata ambulantnog mjerenja krvnog tlaka i 24h KMAT-a nakon 6 mj. (Persu et al. 2013)

Slične rezultate RDN na temelju 24h KMAT-a objavili su Mahfoud i suradnici kasnije tijekom 2013. godine. Na uzorku od 346 pacijenata (303 sa stvarnom RH i 43 s pseudorezistentnom hipertenzijom) utvrdili su redukciju prosječne ambulantne vrijednosti SKT za -23,7 mmHg ($p<0,001$) i DKT za -9,5 mmHg ($p<0,001$). Pri ambulantnom mjerenju nije bilo statistički značajne razlike između pacijenata sa stvarnom RH i pseudorezistentnom hipertenzijom. Za razliku od toga, pri 24h KMAT-u rezultati između pojedinih skupina znatno su se razlikovali. U skupini sa stvarnom RH zabilježena je redukcija SKT za -10,2 mmHg ($p<0,001$) i DKT za -4,9 mmHg ($p<0,001$), dok je u skupini s pseudorezistentnom hipertenzijom zabilježena redukcija SKT za -4,9 mmHg ($p<0,001$) i DKT za -0,3 mmHg ($p=0,991$). U ovom slučaju redukcija izmjerena 24h KMAT-om iznosila je otprilike 40% redukcije izmjerene pri ambulantnom mjerenju (histogram 13).

Ovi rezultati slažu se s preporukama ESC-a i dodatno naglašavaju potrebu isključivanja pseudorezistencije pri obradi pacijenta za RDN. Isto tako, otvara se mogućnost

lažno niske prosječne redukcije arterijskog tlaka dobivene mjerenjem 24h KMAT-a u studijama s uključenim većim brojem pseudorezistentnih pacijenata.

Histogram 13: Usporedba ambulantnog mjerenja krvnog tlaka i 24h KMAT nakon 6 mjeseci (Mahfoud et al. 2013b)



Ako se uzme u obzir da je konačni cilj svakog oblika antihipertenzivne terapije putem smanjenja krvnog tlaka reducirati ukupni kardiovaskularni rizik i smanjiti broj nepovoljnih kardiovaskularnih incidenata i komplikacija, postavlja se pitanje koliko je 24h KMAT-om zabilježena redukcija krvnog tlaka značajna u vidu smanjenja mortaliteta i morbiditeta. Meta-analiza 61 studije i ukupno nešto manje od milijun pacijenata (Lewington et al. 2002) pokazala je da redukcija SKT od 10 mmHg ili DKT od 5 mmHg dovodi do smanjenja rizika cerebrovaskularnog inzulta za 40% i ishemičke srčane bolesti za 30%, no do sada nisu provedena istraživanja koja bi RDN stavila u kontekst smanjenja morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti.

Objašnjenje za navedenu razliku u redukciji krvnog tlaka između ambulantnog mjerenja i 24h KMAT-a ponudili su Doumas i suradnici 2012. godine. Oni smatraju da učinak RDN na redukciju ukupnog simpatičkog tonusa u većoj mjeri doprinosi eliminaciji efekta “bijele kute“ koji je izravna posljedica aktivnosti SNS-a. Budući da je efekt „bijele kute“ izraženiji pri ambulantnom mjerenju, logično je da će u takvim uvjetima redukcija krvnog tlaka uzrokovana RDN biti veća. Persu i suradnici su u svojem članku iz 2013. godine izrazili sumnju u to objašnjenje, navodeći, kao glavne razloge, nepostojanje dokaza za takvu tvrdnju i činjenicu da

gotovo svi antihipertenzivi dokazano umanjuju efekt „bijele kute“. Prema tome, nije moguće tvrditi da je upravo RDN, pored svih ostalih antihipertenziva koje uzima osoba s RH, zaslužna za eliminaciju efekta „bijele kute“ te da to objašnjava razliku između vrijednosti izmjerenih ambulantnim mjerenjem krvnog tlaka i vrijednosti izmjerenih 24h KMAT-om.

6.1.1. UTJECAJ DNEVNIH OSCILACIJA KRVNOG TLAKA

Prosječna dnevna vrijednost arterijskog krvnog tlaka smatra se faktorom kardiovaskularnog rizika pa se zbog toga i pristup liječenju hipertenzije uglavnom svodi na pokušaje snižavanja vrijednosti krvnog tlaka. U svakodnevnim uvjetima krvni tlak nije konstantan već postoje oscilacije koje ovise o dobu dana, psihičkom stanju, tjelesnom opterećenju i sl. Dokazi govore u prilog tome da su i dnevne oscilacije arterijskog krvnog tlaka odgovorne za oštećenje ciljnih organa te povećanje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (Pringle et al. 2003 & Hansen et al. 2011).

Na temelju rezultata dobivenih 24h KMAT-om, postoje naznake da bi RDN, čak i u slučajevima kada se ne postigne zadovoljavajući terapijski odgovor vezan uz sniženje srednje vrijednosti arterijskog tlaka, mogla imati utjecaj na redukciju dnevnih oscilacija (Zuern et al. 2012). Taj učinak izraženiji je na dnevne vrijednosti krvnog tlaka u usporedbi s noćnima što je u skladu s intenzitetom aktivnosti SNS-a.

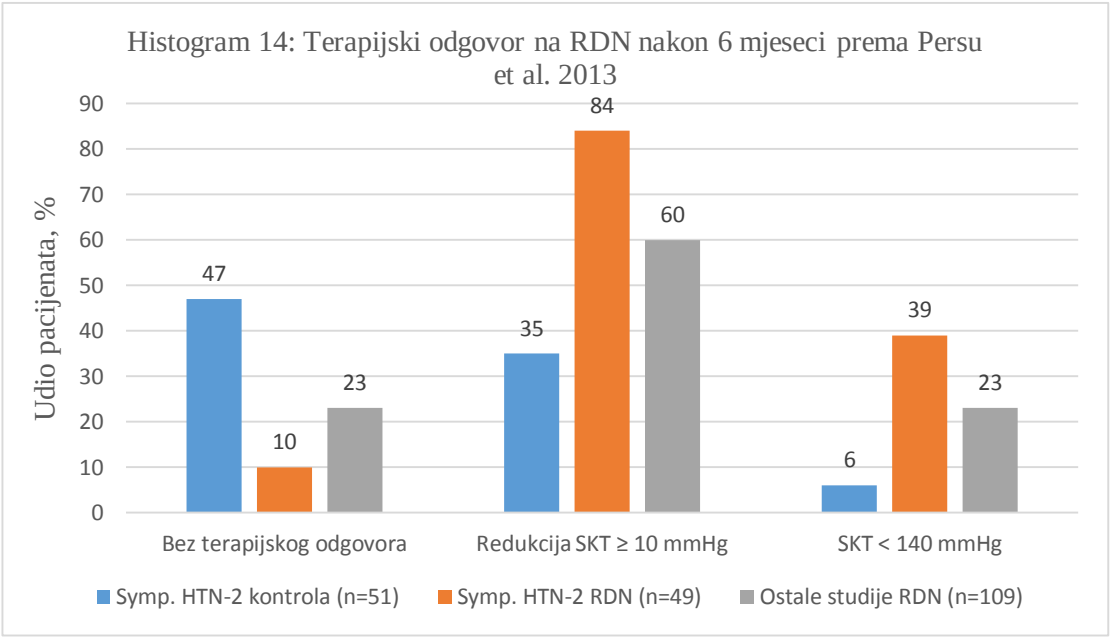
6.2. RAZLIKE U TERAPIJSKOM ORGOVORU NA RENALNU DENERVACIJU

Za kriterij pozitivnog odgovora na RDN dogovorno je uzeta redukcija SKT ≥10 mmHg unutar 6 mjeseci od zahvata. Iako rezultati kliničkih studija vezanih uz RDN govore u prilog prosječnom neto sniženju arterijskog krvnog tlaka, nevezano radi li se o 24h KMAT-u ili o ambulantnom mjerenju, potrebno je istaknuti da značajan postotak pacijenata nije zadovoljio kriterij pozitivnog odgovora unutar 6 mjeseci, a neki su pacijenti nakon RDN imali zabilježen

neto porast vrijednosti krvnog tlaka. Osim toga, samo se u oko 1/3 pacijenata podvrgnutih RDN uspjelo postići ciljne vrijednosti SKT i DKT <140/90 mmHg (Persu et al. 2013) (histogram 14).

Na temelju ovih rezultata, Persu i suradnici ističu moguću važnost placebo učinka, koji u dosadašnjim studijama nije detaljnije istražen. Postavlja se i pitanje statističke pogreške u obradi rezultata (regression to the mean), budući da se vrijednosti krvnog tlaka za pojedine pacijente znatno razlikuju od izračunate srednje vrijednosti za cijelu terapijsku, odnosno kontrolnu skupinu.

Histogram 14: Terapijski odgovor na RDN nakon 6 mjeseci prema Persu et al. 2013



Usprkos varijabilnosti registriranoj u terapijskom odgovoru grupe pacijenata, ostaje činjenica da su pojedinačni pacijenti reagirali izuzetno pozitivno, ostvarili značajnu redukciju i bolju kontrolu vrijednosti krvnog tlaka. Stoga je temeljno pitanje kako iz populacije pacijenata s RH izdvojiti upravo one koji će povoljno reagirati na RDN.

Do sada je izdvojeno nekoliko faktora koji bi mogli pomoći u tim procjenama. Povišena koncentracija serumskog kreatinina bila je povezana s manjim terapijskim odgovorom na RDN i manjom šansom postizanja ciljnih vrijednosti SKT i DKT <140/90 mmHg (Persu et al. 2013). To se slaže i s preporukom ESC-a pri kojoj RDN ne bi trebalo izvoditi na pacijentima s eGFR-om manjim od 45 mL/min/1,73 m^2. Još važniji faktor je prosječna vrijednost SKT pri inicijalnoj procjeni pacijenta prije RDN jer je dokazano da izravno utječe na vjerojatnost pozitivnog odgovora na RDN. Točnije, za svaki 1 mmHg inicijalne vrijednosti SKT iznad 140 mmHg, šansa za pozitivan odgovor na RDN (redukcija SKT ≥10 mmHg nakon 6

mjeseci) poraste 1,026 puta (95% CI 1,005-1,048), a pacijenti s inicijalnim SKT >170 mmHg imaju 2,3 puta veću vjerojatnost pozitivnog odgovora na RND (95% CI 1,09-2,85) (Mahfoud et al. 2013b).

Daljnja klinička istraživanja trebala bi biti usmjerena ka otkrivanju što više faktora povezanih s pozitivnim odgovorom na RDN kako bi se postupak mogao što selektivnije primjenjivati samo u onih pacijenata koji bi imali najveću vjerojatnost koristi.

6.3. SYMPLICITY HTN-3 STUDIJA

Symplicity HTN-3 studija prva je multicentrična, kontrolirana, randomizirana, dvostruko slijepa klinička studija o RDN. Pri izboru pacijenata, pridržavalo se smjernica ESC-a uz dodatni naglasak na utvrđivanje redovitosti uzimanja antihipertenziva u kroničnoj terapiji, analizu podataka iz kućnog mjerenja krvnog tlaka i rutinsku primjenu 24h KMAT u inicijalnoj obradi pacijenata i kasnijoj procjeni terapijskog učinka RDN.

Ukupno je 535 pacijenata uključeno u studiju. Randomizacija u terapijsku (RDN) i kontrolnu skupinu provodila se na početku svake pojedinačne intervencije. Pacijentima svrstanima u terapijsku skupinu učinjena je RDN Symplicity sustavom, a onima u kontrolnoj skupini učinjena je samo angiografija tako da nisu znali u koju su skupinu svrstani. Pacijenti su kontrolirani 24h KMAT-om mjesec dana, 3 mjeseca i konačno 6 mjeseci nakon zahvata.

U siječnju 2014. godine objavljen je preliminarni podatak da Symplicity HTN-3 studija nije ostvarila svoj primarni cilj, tj. da nije dokazala statistički značajnu razliku prosječnih redukcija krvnog tlaka mjerenih 24h KMAT-om između terapijske i kontrolne skupine. S druge strane, RDN se ponovno pokazala kao sigurna metoda uz minimalan broj zabilježenih nuspojava.

Ovakav rezultat iznenadio je mnoge, budući da se RDN dosada pokazala učinkovitom u nizu pokusa na životinjama kao i u manjih studija na ljudima. Također je ponuđeno više objašnjenja među kojima je i, s obzirom na veličinu studije i broj uključenih

liječnika iz različitih centara, upitna sposobnost svakog pojedinog operatera za uspješno izvođenje ablacijskog postupka. U međuvremenu je i obustavljena regrutacija pacijenata za sljedeću po redu Symplicity HTN-4 studiju na temelju čijih rezultata se namjeravalo dobiti odobrenje FDA za primjenu Symplicity denervacijskog sustava u SAD-u.

Konačni zaključci znat će se nakon što se objave kompletni rezultati studije, a Symplicity denervacijski sustav i dalje će biti dostupan u onim dijelovima svijeta u kojima je odobren od strane regulativnih tijela.

7. ZAKLJUČAK

RH donosi 3 puta veći rizik za razvoj hipertenzivnog oštećenja organa i komplikacija od strane kardiovaskularnog sustava. Zbog kompleksnosti problematike, opsega potrebnog dijagnostičkog postupka i inercije liječnika često ostaje nedijagnosticirana. Čak i kada se stvarna RH ispravno dijagnosticira, dovođenje vrijednosti krvnog tlaka u ciljne vrijednosti ispod 140/90 mmHg, prema ESH/ESC smjernicama iz 2013. godine, nije nimalo jednostavno.

Početno oduševljenje s RDN nastalo je kao rezultat izuzetno pozitivnih rezultata inicijalnih manjih studija. Pokazalo se je s RDN moguće osigurati dugoročnu redukciju vrijednosti krvnog tlaka u pacijenata s RH uz pozitivan učinak na metabolizam glukoze, funkciju srca i bubrega, smanjenje znakova hipertenzivnog oštećenja ciljnih organa i simptome OSA-e. Na temelju mjerenja koncentracije NA u renalnim venama potvrđen je pretpostavljeni mehanizam djelovanja RDN putem smanjenja simpatičkog tonusa i simpatičke stimulacije bubrega. U radu Gaislera i suradnika iz 2012. godine objavljen je izračun troškova RDN te je zaključeno da RDN u pacijenata s RH, koji ispunjavaju kriterije za izvođenje zahvata, predstavlja neto uštedu zdravstvenom sustavu ako se usporedi s doživotnom cijenom medikamentne antihipertenzivne terapije, troškovima liječenja kardiovaskularnih komplikacija i gubitkom radne sposobnosti zbog istih. Povrh svega, pokazalo se da je, usprkos invazivnom karakteru, riječ o vrlo sigurnom postupku uz malo zabilježenih nepoželjnih učinaka i nuspojava.

Sve kritike na račun RDN i rezultata dobivenih u dosadašnjim studijama također imaju smisla. Moderna načela medicine temeljene na dokazima podrazumijevaju da za svaku medicinsku intervenciju treba postojati dokazana učinkovitost kroz sustavna znanstvena istraživanja i kliničke studije. Iako su dosadašnji rezultati RDN uglavnom pozitivni, treba naglasiti da je zbog dizajna studija i malog broja uključenih pacijenata riječ o niskoj razini dokaza.

U budućim kliničkim studijama trebalo bi maksimalno naglasiti važnost 24h KMAT-a kao objektivne i najprihvatljivije metode dijagnosticiranja RH i praćenja rezultata RDN. Varijabilnosti u terapijskom odgovoru, pri čemu su u određenom postotku pacijenata

zabilježene jednake ili čak više vrijednosti krvnog tlaka nakon RDN, svakako su zabrinjavajuće. To govori u prilog tome da sadašnje smjernice za odabir pacijenata pogodnih za RDN nisu adekvatne ili se nedosljedno provode. Prema temeljnom medicinskom pravilu „*primum nil nocere“*, nedopustivo je pacijenta podvrgavati zahvatima od kojih neće imati koristi, a mogli bi mu i dodatno naškoditi zdravlju. Iako je RDN okarakterizirana kao vrlo siguran postupak, rizik za zdravlje pojedinca i dalje postoji kao i u svakom invazivnom postupku. Značaj preliminarnih rezultata Symplicity HTN-3 studije nije moguće sa sigurnošću procijeniti prije objave kompletnih podataka, no oni upućuju na pomisao da je početno oduševljenje s RDN možda bilo preuranjeno i pretjerano.

Usprkos splasnulom oduševljenju, RDN će se najvjerojatnije i dalje izvoditi. To je pozitivno budući da je u velikog broja pacijenata omogućila značajno poboljšanje kontrole krvnog tlaka, a potvrda koncepta nalazi se u mnogobrojnim animalnim eksperimentalnim studijama. U narednim istraživanjima pažnju bi trebalo usmjeriti na definiranje što većeg broja parametara koji mogu poslužiti za predviđanje pozitivnog terapijskog odgovora. Konačni ciljevi trebali bi obuhvatiti izradu smjernica za odabir pogodnih pacijenata koje će maksimalno smanjiti udio negativnog terapijskog odgovora i daljnji razvoj boljih i modernijih kateterskih sustava kako bi se osigurala jednostavnost i visoka učinkovitost postupka.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem se doc. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med. na ukazanom povjerenju te vodstvu, savjetima i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

9. LITERATURA

Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL (1989) Elevated sypathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. Hypertension, 14:177-183

Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erland E, Böhm M, Hoppe UC (2012) Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. J Am Coll Cardiol, 59:901-909

Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A (2004) Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. Circulation, 110:552-557

DiBona GF (2002) Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens, 11:197-200

Doumas M, Papademetriou V, Douma S, Faselis C, Tsioufis K, Gkaliagkousi E, Petidis K, Zamboulis C (2011) Benefits from treatment and control of patients with resistant hypertension. Int J Hypertens, 318549

DoumasM, Anyfanti P, Bakris G (2012) Should ambulatory blood pressure monitoring be mandatory for future studies in resistant hypertension: a prospective. J Hypertens, 30:874-876

Dubravko Jalšovec (2005) Sustavna i topografska anatomija čovjeka, Zagreb, Školska knjiga

Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M (2010) Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet, 376:1903-1909

Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Böhm M, Sobotka PA (2012) Renal sympathetic denervation for the treatment of drug-resistant hypertension: One-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. Circulation, 126:2976-2982

Geisler BP, Egan BM, Cohen JT, Garner AM, Akehurst RL, Esler MD, Pietzsch JB (2012) Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheter based renal denervation for resistant hypertension. J Am Coll Cardiol, 60:1271-1277

Gerstein HC (2010) More insights on the dysglycaemia – cardiovascular connerction. Lancet, 375:2195-2196

Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, Seryvalle G, Paleari F, Gamba PL, Mancia G (2005) Nouroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. Diabetologia 48:1359-1365

H.P. Rang, M.M. Dale, J.M. Ritter, P.K. Moore (2006), Farmakologija, Golden marketing – Tehnička knjiga

Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Richart T, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Imai Y, Wang J, Ibsen H, O'Brien E, Staessen JA (2010). Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. Hypertension, 55:1049–1057

Hering D, Mahfoud F, Walton AS, Krum H, Lambert GW, Lambert EA, Sobotka PA, Böhm M, Cremers B, Esler MD, Schlaich MP (2012) Renal denervation in moderate to severe CKD. J Am Soc Nephrol, 23:1250-1257

Horst Sievert, Ilona Hofmann, Ann-Kathrin Ziegler (2012) Renal denervation to treat refractory hypertension. Rome Cardiology Forum 2012. PPT prezentacija. http://www.escardio.org/education/live-events/courses/education/resource/Documents/2012-Rome/1510-sievert.pdf (22.1.2014.)

http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01418261 (5.2.2014.)

http://www.medscape.com/viewarticle/819018#2 (5.2.2014.)

http://www.medtronicrdn.com/intl/healthcare-professionals/about-rdn/about-the-procedure/index.htm (26.1.2014.)

Jarraya F, Lakhdar R, Kammoun K, Mahfoudh H, Drissa H, Kammoun S, Abid M, Hachicha J (2013) Microalbuminuria: a useful marker of cardiovascular disease. Iran J Kindey Dis 7:178-186

Judd E, Calhoun DA (2014) Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. J Hum Hypertens, doi: 10.1038/jhh.2013.140

Krum H, Barman N, Schlaich M, Sobotka P, Esler M, Mahfoud F (2012) Long-term follow-up of catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension confirms durable blood pressure reduction. J Am Coll Cardiol, 59:E1704

Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Krzysztof B, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M (2009) Cartheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet 373:1275-1281

Leoncini G, Martinoli C, Viazzi F, Ravera M, Parodi D, Ratto E, Vettoretti S, Tomolillo C, Derchi LE, Deferrari G, Pontremoli R (2002) Changes in renal resistive indeks and urinary albumin excretion in hypertensive patients under long-term treatmen with lisinopril or nifedipine gits. Nephron 90:169-173

Levick SP, Murray DB, Janicki JS, Browler GL (2010) Sympathetic nervous system modulation of inflammation and remodeling in the hypertensive heart. Hypertension, 55:270-276

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual dana for one million adults in 61 prospective studies. Lancet, 360:1903-1913

Lima NK, Abbasi F, Lamendola C, Reaven GM (2009) Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension. Am J Hypertens 22:106-111

Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niromand M, Leung RS, Bradley TD (2001) High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. J Hypertens, 19:2271-2277

Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, Hoppe UC, Vonend O, Rump LC, Sobotka PA, Krum H, Esler M, Böhm M (2011) Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension. Circulation, 123:1940-1946

Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C, Linz D, Schmieder R, Rump LC, Kindermann I, Sobotka PA, Krum H, Scheller B, Schlaich M, Laufs U, Böhm M (2012) Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Hypertension, 60:419-424

Mahfoud F, Lüscher TF, Andersson B, Baumgartner I, Cifkova R, Dimario C, Doevendans P, Fagard R, Fajadet J, Komajda M, Lefevre T, Lotan C, Sieverth H, Volpe M, Widimsky P, Wijns W, Williams B, Windecker S, Wirkowski A, Zeller T, Böhm M (2013a) Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. Eur Heart J, doi:10.1093/eurheartj/eht154

Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, Cremers B, Rump LC, Vonend O, Weil J, Schmidt M, Hoppe UC, Zeller T, Bauer A, Ott C, Blessing E, Sobotka PA, Krum Hm Schlaich M, Esler M, Böhm M (2013b) Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Circulation, 128:132-140

Mahfoud F, Vonend O, Bruck H, Clasen W, Eckert S, Frye B, Frve B, Haller H, Hausberg M, Hoppe UC, Hover J, Hahn K, Keller T, Kämer BK, Kreutz R, Rotthoff SA, Reinecke H, Schmieder R, Schwenger V, Kintscher U, Böhm M, Rump LC (2011) Expert consensus statement on interventional renal sympathetic denervation for hypertension treatment. Dtsch Med Wochenschr, 136:2418

Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G (1999) Sympathetic actiavtion in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. Hypertension, 34:724-728

Mancia G, Fargard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A et al. (2013) 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens, 31:1281-1357

Markus P, Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Murray D (2009) Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. Hypertension, 54:1195-1201

Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML (1997) Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young, nonobese Japanese population. Am J Hypertens, 10:77-83

Newcombe CP, Shucksmith HS, Suffern WS (1959) Sympathectomy for hypertension. Br Med J, 1:142-144

Onesti G, Kim KE, Greco JA, del Guercio ET, Fernandes M, Swartz C (1975) Blood pressure regulation in end-stage renal disease and anephric man. Circ Res, 36:145-152

Pareira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H (2009) Differences in prevalence, awareness, treatment and control hypertension between developing and developed countries. J Hypertens, 27:963-975

Persu A, Jin Y, Azizi M, Baelen M, Völz S, Elvan A, Severino F, Rosa J, Adiyaman A, Fadl Elmula FE, Taylor A, Pechère-Bertschi, Wuerzner G, Jokhaji F, Kahan T, Renkin J, Monge M, Widimsky P, Jacobs L, Burnier M, Mark PB, Kjeldsen SE, Andersson B, Sapoval M, Staessen JA (2013) Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. J Hum Hypertens, doi:10.1038/jhh.2013.88

Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S (2007) Mechanisms and treatment of resistant hypertension. Arg Bras Cardiol, 88:683-692

Pontremoli R, Viazzi F, Martinoli C, Ravera M, Nicolella C, Berruti V, Leoncini G, Ruello N, Zagami P, Bezante GP, Derchi LE, Deferrari G (1999) Increased renal resistive indeks in patients with essential hypertension: a marker of targer organ damage. Nephrol Dial Transplant, 14:360-365

Potthoff SA, Rump LC, Vonend O (2013) The „resistant hypertension team“: focus on a multidisciplinary approach to hypertension. Eurointerventio, 9:48-53

Pringle E, Phillips C, Thijs L, Davidson C, Staessen JA, De Leeuw PW. Jaaskivi M, Nachev C, Parati G, O'Brien ET, Tuomilehto J, Webster J, Bulpitt CJ, Fagard RH (2003). Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. J. Hypertens, 21:2251–2257

Prkačin I, Marković M, Cavrić G, Vidjak V (2013) Successful treatment of resistant hypertension wwith renal denervation treatment in a patient with multiple mobidities including multivessel atherosclerotic disease, chronic kidney disease and glucose inolerance. Neurol Croat, 62:11-14

Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM (1998) Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. Hypertension, 31:712-718

Rippy MK, Zaris D, Barman NC, Wu A, Duncan KL, Zarins CK (2011) Catheter-based renal sympathetic denervation: chronic preclinical evidence for renal artery safety. Clin Res Cardiol, 100:1095-1101

Symplicity HTN-1 Investigators (2011) Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. Hypertension 57:911-917

Verloop WL, Vink EE, Voskuil M, Vonken EJ, Rookmaaker MB, Bots ML, Doevendans PA, Blankestijn PJ, Spiering W (2013a) Elligibility for percutaneous renal denervation: the importance of systematic screening. J Hypertens, 31:1662-1668

Verloop WL, Voskuil M, Doevendans PA (2013b) Renal denervation: a new treatment option in resistant arterial hypertension. Neth Heart J, 21:95-98

Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kadziela J, Sliwinski P, Bielen P, Michalowska I, Kabat M, Warchol E, Januszewicz M, Narkiewicz K, Somers VK, Sobotka PA, Januszewicz A (2011) Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. Hypertension, 58:559-565

Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI, Sinhal A, Chew DP, Meredith IT, Malaiapan Y, Papademetriou V (2013) Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetis denervation system in resistant hypertension: the EnligHTN I trial. Eur Heart J, 34:2132-2140

Zuern CS, Rizas KD, Eick C, Stoleriu C, Bunk C, Barthel P, Balletshofer B, Gawaz M, Bauer A (2012) Effects of renal sympathetic denervation on 24-hour blood pressure variability. Front Physiol, doi:10.3389/fphys.2012.00134

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Dario Kožul

Datum rođenja: 12. listopad 1989.

Mjesto rođenja: Karlovac, Hrvatska

ŠKOLOVANJE:

Fakultet: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet (2008. – 2014.)

Srednja škola: Gimnazija Karlovac, Karlovac, Hrvatska (2004. – 2008.)

Osnovna škola: Osnovna škola „Braća Seljan“, Karlovac, Hrvatska

IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI PRI MEDICINSKOM FAKULTETU

10/2012. – 5/2014.	Demonstrator na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (Klinička propedeutika)
10/2009. – 10/2013.	Demonstrator na Katedri za anatomiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
9/2012. – 10/2012.	Klinička praksa na odjelu neurokirurgije Sveučilišne klinike Hamburg-Eppendorf u Hamburgu, Njemačka
8/2009.	Završio Međunarodnu ljetnu školu medicine ronjenja u Velom Lošinju u organizaciji Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci i Hrvatskog liječničkog zbora

NAGRADE I PRIZNANJA

2009.	Dekanova nagrada za najboljeg studenta prve godine studija medicine

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici:	aktivno služenje engleskim i njemačkim jezikom

Organizacija i nastava:	držanje predavanja iz napredne biologije te širenje interesa za studij medicine u V. gimnaziji Zagreb
Umjetnost:	kreativno pisanje (napisao 2 romana od kojih je jedan izdan 2004. godine – Daleki horizonti); dugogodišnje bavljenje plesom (latinoamerički i standardni plesovi te salsa i argentinski tango)
Hobi:	ples, skijanje, planinarenje, ronjenje