

Intervencijska radiologija: endovaskularna renalna denervacija u liječenju rezistentne hipertenzije

Dražen Perkov, Ranka Štern Padovan

Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KBC Zagreb, Rebro
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK Intervencijska radiologija je medicinska disciplina koja minimalno invazivnim metodama omogućuje liječenje različitih bolesti, a odnedavno nudi mogućnost liječenja rezistentne hipertenzije. Renalna denervacija predstavlja endovaskularnu transkatetersku metodu liječenja rezistentne hipertenzije koja se izvodi pod kontrolom uređaja za digitalnu subtrakcijsku angiografiju (DSA). Cilj renalne denervacije je smanjiti pretjeranu aktivnost bubrežnog i sistemskog simpatičkog sustava. Prije izvođenja renalne denervacije nužno je provesti potpuni nefrološki pregled i neinvazivno radiološko snimanje bubrežnih arterija – MR bubrežnu angiografiju. Zahvat se izvodi transarterijskim pristupom kroz bedrenu arteriju, a kateter s elektrodom za radiofrekventnu (RF) denervaciju se uvodi u bubrežne arterije obostrano. Elektrodom se izvode ablacije u više točaka stijenke bubrežne arterije. Uspješna renalna denervacija podrazumijeva oštećenje eferentnih simpatičkih i senzornih aferentnih vlakana živaca bubrežnih arterija.

KLJUČNE RIJEČI bubreg; bubrežna arterija; povišeni krvni tlak; simpatička denervacija

Renalna denervacija (RDN) predstavlja novu endovaskularnu transkatetersku metodu liječenja rezistentne hipertenzije.¹ Rezistentna hipertenzija se prema europskim i američkim preporukama definira kao arterijski krvni tlak koji se ne može spustiti na ciljanu vrijednost u bolesnika koji uzimaju najmanje tri antihipertenzivna lijeka u maksimalnim dnevnim dozama, a jedan od lijekova je iz skupine diuretika.^{2,3} Prevalencija rezistentne hipertenzije je u rasponu od 3 do 30%, što ovisi o tome je li izvor podataka specijalizirani centar za liječenje hipertenzije ili su podaci uzeti iz opće populacije bolesnika. Sekundarna hipertenzija mora biti isključena u svih bolesnika kod kojih se sumnja na postojanje rezistentne hipertenzije.^{2,4} Ona se isključuje primjenom niza pregleda, laboratorijskih nalaza i radioloških metoda, kao što su ultrazvuk bubrega, obojeni dopler bubrega i bubrežnih arterija, MSCT abdomena i MSCT angiografija aorte i bubrežnih arterija. Cilj RDN-a je smanjiti pretjeranu aktivnost bubrežnog i sistemskog simpatičkog sustava.¹ To se postiže prekidom živčanih okončina simpatičkog sustava u adventiciji bubrežnih arterija.⁵ Metoda RDN se zasniva na uporabi radiofrekventne ablacije elektrodom koja se nalazi na vrhu katetera (slika 1). Pretjerana aktivnost simpatikusa je već dugi niz godina prepoznata kao važan čimbenik koji pridonosi razvoju hipertenzije u ljudi.⁶ Kroz povijest postojali su pokušaji kirurške simpatetomije koji su, međutim, napušteni radi razvoja relativno učinkovite terapije lijekovima, ali i radi visokog morbiditeta donje polovine tijela u smislu impotencije i ortostatske hipertenzije.

ANATOMSKA PROCJENA

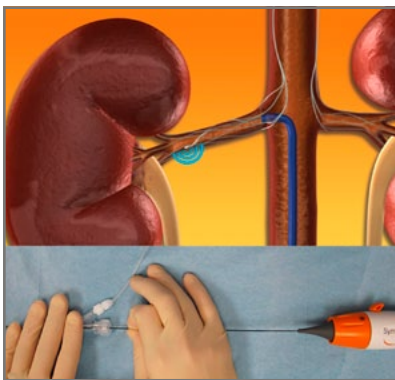
Prije izvođenja RDN-a nužno je provesti potpuni nefrološki pregled i preporučuje se neinvazivno radiološko snimanje bubrežnih arterija, MR bubrežna angiografija (slika 2) s ciljem utvrđivanja njihovog broja, širine lumena i dužine glavnog stabla. Potrebno je isključiti



SLIKA 1. Uređaj za radiofrekventnu denervaciju – elektroda i generator



SLIKA 2. MR-angiografija primjerenih bubrežnih arterija bez morfoloških promjena učinjena prije RDN-a



SLIKA 3. Shematski prikaz elektrode za RF-denervaciju u lumenu bubrežne arterije i rukovanje elektrodom prilikom uvođenja u vodeći kateter



SLIKA 4. DSA-abdominalna angiografija s prikazom bubrežnih arterija (crne strelice) bez angiografskih znakova morfoloških promjena (A); Početni položaj elektrode za radiofrekventnu denervaciju u lumenu glavnog stabla bubrežne arterije (crna strelica) oko 5mm prije grananja segmentalnih ogranaka (bijele strelice) (B)

bolesti bubrežnih arterija, kao što je suženje uzrokovano aterosklerozom, fibromuskularna displazija, disekcija, vaskulitis, aneurizma, arteriovenska malformacija i aneurizma abdominalne aorte. Prema važećim kriterijima indikacije za zahvat zadovoljavaju oni bolesnici s rezistentnom hipertenzijom koji imaju po jednu bubrežnu arteriju za svaki bubrež, te nemaju prekobrojnih bubrežnih arterija. Bubrežna arterija mora biti širine lumena ≥ 4 mm, a glavno stablo bubrežne arterije mora biti ≥ 2 cm. Svi navedeni parametri dobiju se prethodno učinkovitim MR ili MSCT bubrežnom angiografijom. Ne smije biti ranije provedena perkutana transluminalna renalna angioplastika (PTRA) ili ugrađen stent u bubrežnim arterijama koje su previđene za izvođenje RDN-a. Bolesnici moraju biti stariji od 18 godina.⁷

ENDOVASKULARNA TEHNIKA RDN

Zahvat se izvodi u angiosali pomoću uređaja za digitalnu subtrakcijsku angiografiju (DSA) transarterijskim pristupom kroz bedrenu arteriju standardnom Seldingerovom tehnikom arterijske punkcije. Bubrežne arterije se selektivno kateteriziraju vodećim kateterima različitog oblika promjera 6F do 8F. Kateter i elektroda za renalnu denervaciju imaju promjer 5F (slika 3). U ovom trenutku jedini registrirani i komercijalno dostupan sustav za RDN u Republici Hrvatskoj je *Symlicity, Medtronic - Ardian*, USA. Kateter na kojem se nalazi elektroda za radiofrekventnu (RF) denervaciju se nakon uvođenja u lumen bubrežne arterije spaja na RF-generator. Elektrodom se izvode ablacije u više točaka stijenke bubrežne arterije (strujom jakosti oko 8W). Prva točka ablacije se nalazi oko 5mm od grananja glavne bubrežne arterije na segmentalne ogranke (slika 4). Kateter se za svaku novu točku ablacije povlači unatrag za 5mm i rotira oko 45° prije otpuštanja energije. Najčešće se ablacija vrši u četiri do šest točaka stijenke bubrežne arterije. Svaka pojedinačna RF-ablacija traje 2 minute. U istom aktu se vrše ablacije stijenke bubrežnih arterija obostrano, najprije desne bubrežne arterije, a potom lijeve bubrežne arterije ili obrnutim redom.⁸ Tijekom izvođenja zahvata preporučuje se intraarterijski primijeniti heparin u

dozi od 1000 IJ/kg u obliku bolusa. Zahvat se izvodi uz intravensku primjenu narkotika i anksiolitika za prevenciju boli. Nakon zahvata, a prije vađenja katetera izvodi se angiografska provjera bubrežnih arterija. Uspješna RDN podrazumijeva oštećenje eferentnih simpatičkih i senzornih aferentnih vlakana živaca bubrežnih arterija koji pridonose učinku smanjenja povišenog arterijskog tlaka.⁹ Po završetku postupka denervacije bolesnik se kontrolira na kliničkom odjelu kao i kod invazivnih dijagnostičkih angiografskih postupaka.

POSTINTERVENCIJSKI PERIOD I PRAĆENJE BOLESNIKA

Nužne su daljnje redovite nefrološke kontrole i kontrole arterijskog krvnog tlaka nakon provedene RDN. Klinički učinak šest mjeseci nakon zahvata ovisi o odgovoru arterijskog krvnog tlaka na denervaciju, a arterijski krvni tlak se smanjuje postupno s vremenom.^{1,7} Studija *Simplicity HTN-2* koja je obuhvatila 106 bolesnika s rezistentnom hipertenzijom pokazala je pad sistoličkog/dijastoličkog tlaka od 32/12 mmHg šest mjeseci nakon provedene RDN.⁷ U objavljenim studijama do sada je najduži period praćenja bolesnika bio 24 mjeseca iza zahvata. Stoga se preporučuje u bolesnika kojima je provedena RDN jednom godišnje učiniti kontrolnu MR bubrežnu angiografiju.

KOMPLIKACIJE I OGRANIČENJA RDN-A

U do sada objavljenim studijama učinka RDN-a na rezistentnu hipertenziju izvještava se o izrazito niskoj

stopi komplikacija. Od ukupno 206 liječenih bolesnika u studijama kod 201 (98%) bolesnika zahvat je prošao bez komplikacija. Kod jednog bolesnika je zabilježena disekcija bubrežne arterije, što nije bilo povezano s kateeterom za ablaciju. U četiri bolesnika (1,9%) utvrđena je pseudoaneurizma na mjestu arterijske punkcije u preponi što je izliječeno konzervativno. Obostrana bolnost u slabinama za vrijeme zahvata je zabilježena u jednog bolesnika.¹⁰ U studiji HTN-2 kod 7/52 bolesnika (13%) zabilježena je prolazna bradikardija tijekom zahvata koja je zahtijevala primjenu atropina i nije imala posljedice.⁷ U kratkom vremenskom razdoblju nakon zahvata zabilježene su sitne nepravilnosti stijenke bubrežne arterije što se moglo pripisati spazmu ili edemu. Nije zabilježeno suženje lumena u liječenim bubrežnim arterijama. U prvoj godini praćenja bubrežna funkcija u svih bolesnika je ostala održana. Nisu zabilježene smrti koje bi se mogle povezati s primjenom RDN-a.⁸

Najveća ograničenja ove metode liječenja su nepostojanje dugoročnih praćenja učinka denervacije na

bubrežne arterije i bubreg jer se ova metoda liječenja provodi tek nekoliko godina.^{1,11} Publicirane studije su objavljene na relativno malom uzorku bolesnika i daljnja istraživanja i praćenja bolesnika su nužna.

ZAKLJUČAK

Renalna denervacija pokazala je obećavajuće rezultate liječenja rezistentne hipertenzije. U budućnosti će ova metoda endovaskularnog liječenja vjerojatno imati primjenu i kod drugih kardiovaskularnih bolesti. Intervencijski radiolozi imaju vještinu i educirani su za izvođenje endovaskularnih zahvata na bubrežnim arterijama, ali je bitno naglasiti da se kod renalne denervacije odluke moraju donositi u multidisciplinarnim timovima, koje sačinjavaju nefrolozi, kardiolozi i urolozi, a postupke izvode intervencijski radiolozi s iskustvom i vještinama za ostale dijagnostičke i intervencijske zahvate na bubrežnim arterijama.

Interventional radiology: endovascular renal denervation in the treatment of resistant hypertension

SUMMARY Interventional radiology is a medical subspecialty that uses minimally invasive methods for the treatment of different diseases, including resistant hypertension. Renal denervation is an endovascular transcatheter method used for the treatment of resistant hypertension by using digital subtraction angiography. The goal of renal denervation is to reduce the hyperactivity of renal and systemic sympathetic system. Before renal denervation, a complete nephrological evaluation and magnetic resonance renal angiography are required. The procedure is performed using the femoral transarterial approach: a catheter with an electrode at the tip for radiofrequency denervation is threaded into the renal arteries bilaterally. Ablation is performed using electrode at several sites at the renal artery wall. In a successful renal denervation, the efferent and afferent sympathetic nerve fibres within each renal artery are destroyed.

KEY WORDS kidney; renal artery, hypertension; sympathetic denervation

LITERATURA

1. Sapoval M, Azizi M, Bobrie G, Cholley B, Pagny JY, Plouin PF. Endovascular Renal Artery Denervation: Why, When, and How? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012 Feb 8. [Epub ahead of print]
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al.; American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510-26.
3. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press*. 2009;18(6):308-47.
4. Streeten DH, Anderson GH Jr, Wagner S. Effect of age on response of secondary hypertension to specific treatment. *Am J Hypertens*. 1990;3(5 Pt 1):360-5.
5. Gewirtz JR, Bisognano JD. Catheter-based renal sympathetic denervation: a targeted approach to resistant hypertension. *Cardiol J*. 2011;18(1):97-102.
6. DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11(2):197-200.
7. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903-9.
8. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57(5):911-7.
9. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2009;361(9):932-4.
10. Mahfoud F, Himmel F, Ukena C, Schunkert H, Böhm M, Weil J. Treatment strategies for resistant arterial hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(43):725-31.
11. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2007;25(9):1751-62.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Dražen Perkov, dr. med.

Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KBC Zagreb, Rebro, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

E-mail: drazen.perkov@zg.t-com.hr

Telefon: +385 1 2388 721