

A TERÁPIAREZISZTENCIA ÁTTÖRÉSE HIPERTÓNIÁBAN: A SZIMPATIKUS TÓNUS CSÖKKENTÉSÉNEK ESZKÖZS LEHETŐSÉGEI

Széplaki Gábor dr.,
Perge Péter dr.,
Merkely Béla dr.

Semmelweis Egyetem ÁOK,
Városmajori Szív- és
Érgyógyászati Klinika,
Budapest



A cikk online változata
megtalálható a
[www.olo.hu weboldalon](http://www.olo.hu/weboldalon).

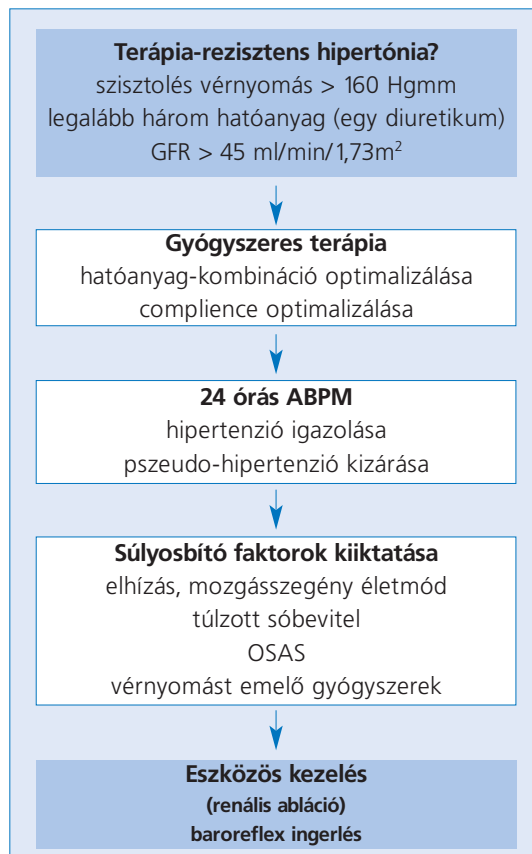
A hipertóniában szenvedő betegek jelentős része gyógyszeres kezelésre refrakter, több hatóanyag kombinációjával sem érhető el a vérnyomás célértéken tartása. Napjainkban már Magyarországon is hozzáférhetőek a kórosan növekedett szimpatikus tónus normalizálását célzó eszközös kezelési módok a terápia-refrakter magasvérnyomás-betegség ellátására. Világszerte jelenleg a legtöbb tapasztalat az arteria renalisok perkután, transzluminális katéteres ablációjával áll rendelkezésre. Újabb megközelítés a glomus caroticum baroreceptorainak elektromos ingerlése, ami a baroreflex-mechanizmust kihasználva centrálisan módosítja a szimpatikus idegrendszer aktivitását. A kezdeti eredmények rendkívül biztatóak a terápia-rezisztens hipertónia fenti eszközös kezelési módjaival, azonban a pontos hatásmechanizmus és hosszú távú hatékonyság egyértelmű tisztázásához még további randomizált klinikai vizsgálatok elvégzése szükséges.

A legutóbbi rizikóbecslések szerint világszerte a hipertónia tehető legnagyobb mértékben felelőssé az egészségkárosodással összefüggő szociális, gazdasági terhekért. A betegség prevalenciája a jövőben várhatóan drasztikusan emelkedik, így az egyik legfontosabb népegészségügyi problémává lép elő. A teljes, hipertóniában szenvedő népesség megközelítően 10%-a terápia-rezisztens (1). Számukra jelenthetnek megoldást az elterjedőben lévő innovatív, invazív kezelési lehetőségek (1. ábra). A közleményben a jelenleg elérhető eszközöket és a hatékonyságukat igazoló tudományos vizsgálatokat foglaljuk össze. A terápiás megközelítések elve a kórosan emelkedett szimpatikus idegrendszeri tónus csökkentésén alapul. Ezt vagy az arteria renalisok perkután, transzluminális, katéteres rádiófrekvenciás ablációjával (renális denerváció, RDN), vagy a baroreflex pacemaker eszközzel való elektromos ingerlésével érhetjük el.

RENÁLIS DENERVÁCIÓ (RDN)

Esszenciális hipertóniában egyöntetűen emelkedett efferens szimpatikus aktivitást mutattak ki, ide értve a „fehér-köpeny” és a rejtett hipertóniát is. Ezzel azonos aktivitás igazolható terhességi hipertóniában, a legtöbb szekunder hipertóniában és a terápia-refrakter hipertónia eseteiben is. Rezisztens hipertóniában különösen a vesét és szívet érintő szimpatikus tónus emelkedett, amelynek mértéke korrelál a magas vérnyomás súlyosságával.

A szimpatikus efferens, valamint a szenzoros afferens idegrostok hálózatosan futnak az a. renalisok adventitiájában. Az efferens szimpatikus stimuláció nátrium reabszorpciót, vízretenciót, megnövekedett reninkiráramlást és a renális vazokonstriktió következményeként a vese vérátáramlásának csökkenését okozza. A renális afferens szenzoros rostok nyújtásra,



1. ábra:
A terápia-rezisztens hipertónia diagnosztikus algoritmus

iszkémiára, hipoxiára és egyéb károsító noxára érzékenyek, amely szignálok modulálják a centrális szimpatikus aktivitást, ezzel hozzájárulva a vérnyomás neurogén szabályozásához. A sebészi szimpatektómia már évtizedekkel ezelőtt bizonyította a szimpatikus idegrendszer roncsolásának jelentős terápiás potenciálját a magas vérnyomásban szenvedő betegek körében. A számos súlyos és az életminőséget kedvezőtlenül befolyásoló mellékhatás miatt azonban az 1950-es években megjelenő gyógyszeres kezelési lehetőségek teljesen kiszorították az orvosi gyakorlatból. Mindemel-

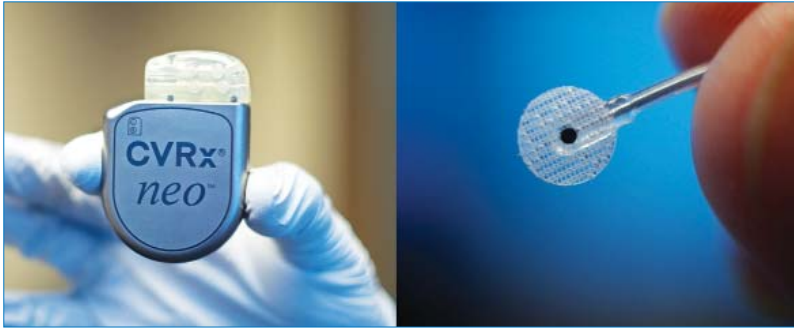
lett a technológia fejlődése lehetővé tette a minimál-invazív, perkután katéteres beavatkozások elterjedését, így a szimpatikus idegrendszer eszközös roncsolása újra a kutatások középpontjába került (2).

Az szimpatikus efferens és szenzoros afferens renális idegek ablációja rádiófrekvencia használatával katéteres úton történik az a. femoralis punkciója után, majd a katétert innen vezetik az a. renalisba. A beavatkozást az abláció során fellépő fájdalom miatt szedáció mellett szükséges elvégezni. Az abláció a ve-seartéria első oszlása előtti szakaszon történik, a pontos lokalizációt flouroszkópia segíti (2. ábra). Kiemelkedően fontos a kontaktus a katéter és az érfal között az adventitia megfelelő hőmérsékletre melegítéséhez, az ideghálózat roncsolása csak így érhető el. Ez a katéter hőmérsékletének és impedanciájának monitorozásával ellenőrizhető. Az ablációt mindkét oldalon el kell végezni, legalább négy ponton, pontonként két percig ablálva, longitudinálisan és spirálisan a szájadék felé haladva, így biztosítható az ideghálózat teljes érintettsége. A technológia fejlődésével ma már több különböző katéter, illetve ballon érhető el, amelyek működési elve a fentiekben alapul. A módszer hátránya, hogy a beavatkozás során nincsen definitív intraoperatív végpont, így a sikeres és hatékony beavatkozásnak nincsen egyértelmű markere a műtét alatt. A vérnyomás csökkenése elnyújtottan, hetek-hónapok alatt következhet be.

A publikált vizsgálatok adatai alapján a renális denerváció alkalmazható, ha a szisztolés vérnyomás legalább három különböző hatástani csoportba tartozó antihipertenzív szer (amelyek közül egy diuretikum) maximálisan tolerálható dózisa kombinációjával sem csökkenthető 160 Hgmm (diabétesz esetén 150 Hgmm) alá (3). A vesefunkciónak a számított GFR alapján meg kell haladnia a 45 ml/min/1,73 m² értéket. Kontraindikációt jelent az a. renalis nem megfelelő anatómiája, valamint nem végezhető el a beavatkozás aneurizma, korábbi artériás intervenció és szignifikáns renális ateroszklerózis (50%-nál nagyobb szűkület) esetén sem. Ezért abláció előtt az a. renalisok ábrázolására alkalmas képalkotó vizsgálat elvégzésének kiemelt jelentősége van (CT, MR vagy invazív angiographia). A betegeknek klinikailag stabil állapotban kell lennie, hipertenzív krízis, 3-6 hónapon belüli kardiális vagy cerebrovaszkuláris esemény is ellenjavallati tényező. A beavatkozást tapasztalt, renális intervenciókban jártas



2. ábra:
Renális denerváció intraoperatív képe



3. ábra:
A baroreflex
stimuláló
pacemaker rendszer

invazív kardiológus, radiológus vagy angiológus végezze, megfelelően felszerelt centrumban, ahol a lehetséges szövődmények azonnali ellátására biztosított az infrastruktúra.

A renális denerváció hatékonyságát és biztonságosságát a módszer bevezetését megelőzően két klinikai vizsgálat elemezte: a Symplcity HTN-1- és -2-vizsgálatok. A Symplcity HTN-1-vizsgálat célja elsősorban a megvalósíthatóság és a biztonságosság igazolása volt (4), míg a Symplcity HTN-2 randomizált, multicentrikus vizsgálat elsődleges célja a renális denerváció és a kontrollként szolgáló gyógyszeres terápia összehasonlítása volt hat hónapos követés után (5). Mindkét vizsgálat kedvező eredményeket mutatott: renális denerváció hatására jelentősen csökkent a vérnyomás hat hónappal a beavatkozás után, sőt a vizsgálatok kiterjesztett követési idő után is igazolták a beavatkozás hatékonyságát, az elért vérnyomáscsökkenés a két éves követés után is fennmaradt (6). Súlyos, a beavatkozással összefüggésben lévő szövődményt nem regisztráltak, az elenyésző számú enyhe szövődmény egyike sem okozott maradandó károsodást. A vizsgálatok tudományos erősségét az alacsony betegszám limitálta (50, illetve 106 fő a Symplcity HTN-1- és -2-vizsgálatban). A kezdeti jó tapasztalatokat azonban a 2014 áprilisában megjelent Simplicity HTN-3-vizsgálat eredményei kérdőjelezték meg (7). A randomizált vizsgálatot, amelyben végpontként az ambuláns vérnyomás-monitorozás értékeinek változása is szerepelt, idő előtt leállították, mivel a teljes vizsgált populációban nem mutatkozott szignifikáns különbség az ál-beavatkozáson, illetve az abláción átesett csoport között. Az eljárás csak bizonyos alcsoportokban bizonyult hatékonynak (7). Így a jelenleg elérhető ellentmondásos adatok alapján az a. renális abláció egy kérdéses, finomításra váró módszer, amely egyelőre nehezen illeszthető be a terápiás gyakorlatba. A renális denerváció szerepét a hipertónián kívül más a szimpatikus tónus jelentős emel-

kedésével járó kórképekben is vizsgálták. Normotenzív szívelégtelen betegekben leírták a járástávolság, az ejekciós frakció növekedését a bal kamrai volumenek csökkenése mellett, míg a vérnyomás nem változott, hipotenzív epizódról nem számoltak be (8). A cukorháztartás felborulásában is szerepe van a szimpatikus túlaktiválódásnak, cukorbetegben RDN után csökkent az éhomi glükóz-, valamint a HbA_{1c}-szint, ami független volt a vérnyomás változásától (9). Ezek a vizsgálatok kis betegszámmal történtek, egyelőre csak előzetes eredménynek tekinthetők, de ígéretes terápiás célpontnak mutatják a szimpatikus idegrendszert és további klinikai vizsgálatok elvégzésére ösztönöznek.

BAROREFLEX STIMULÁCIÓ

A kórosan emelkedett szimpatikus tónus terápiás csökkentésének egy másik módja a baroreflex stimuláció, speciális pacemakeres ingerléssel. A sinus caroticus baroreceptorai az arteria carotis communis bifurcatioban helyezkednek el és a vaszkuláris disztenzióra reagálnak. A baroreflex fontos eleme a vérnyomás rövid és hosszú távú szabályozásának. A reflex a nyújtás-érzékeny afferens idegvégződések aktivációjával indul, ami az emelkedett vérnyomás vagy intravaszkuláris volumen következménye lehet. Az efferens válasz a szimpatikus tónus csökkenése. Csökken a szívfrekvencia és a kontraktilitás, vazodilatáció lép fel, a renin–angiotenzin–aldoszteron-tengely aktivitásának és az ADH szekréció csökkenésével fokozódik a diurézis és a nátriúrézis.

A baroreflex eszközös stimulációja magas frekvenciájú pacemakeres ingerléssel valósítható meg. A jelenleg forgalomban lévő második generációs eszköz egy impulzus generátorból áll, amelyet az infraclavicularisan ültetnek be egy szubkután zsebbe, valamint egy ingerlő elektródából, amelynek végét a sinus caroticusra rögzítik (3. ábra).

Az implantáció és a beteg utánkövetése igazi csapatmunkát igényel. A beültetést megfelelő tapasztalattal bíró érsebész kell, hogy végezze. Az elektróda pozicionálása során lehetőség van az eszköz bekapcsolására, ezáltal a baroreceptorok helyének pontos feltérképezésére – az elektróda rögzítése csak ezt követően történik. Ehhez elengedhetetlen a képzett aneszteziológus, aki a műtét ezen szakaszában a szimpatikus tónusra nem ható szerekkel végzi az altatást. A rendszer a hagyó-



mányos pacemakerekhez hasonlóan programozható, amit a gyakorlatban kardiológus végez el. Így személyre szabott antihipertenzív terápia valósítható meg, amelynek előnye, hogy a hatékonyság már a műtét során igazolható.

Az eszköz beültetése javasolt terápia-rezisztens hipertóniában (szisztolés vérnyomás > 140 Hgmm és maximálisan tolerálható dózisban adott 2 antihipertenzív gyógyszer és 1 diuretikumra rezisztencia). Az implantáció kontraindikációi: kétoldali carotis bifurcatio a mandibula szintje felett; baroreflex hiánya vagy autonom neuropathia; nem kontrollált, tünetet okozó bradycardia, 50%-ot meghaladó carotis stenosis, illetve ulceratív plakk a carotis artériában.

A Rheos-vizsgálat eredményei alapján hatékony vérnyomáscsökkenés jött létre, az első évben átlagosan 38/22 Hgmm (kiindulási átlag vérnyomásérték 193/111 Hgmm). A vérnyomáscsökkenés tartósnak bizonyult és a négy éves követési idő végére elérte az átlagosan 53/30 Hgmm csökkenés értéket. Az eszköz hatékonyságát egy másik randomizált, placebokontrollált vizsgálat is bizonyította, amelyben a vérnyomás csökkenésén túl jelentősen csökkentek a bal kamrai volumenek és átmérők, jelezve a hipertrófia regresszióját (10). A baroreflex stimuláló pacemaker implantációja biztonságosnak mutatkozott, a leggyakoribb szövődmény a pacemaker zseb hematoma; a posztoperatív infekció igen ritka (10). A RDN-hoz hasonlóan a baroreflex stimuláció is előnyös lehet szívelégtelenségben az előzetes adatok alapján, már folynak a

randomizált klinikai vizsgálatok az eszköz hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálatára.

A renális denerváció és a baroreflex stimuláció már Magyarországon is hozzáférhető, terápiás opciót kínálva a gyógyszerrel nem kezelhető hipertóniában szenvedő betegeknek. A RDN a renális autonóm idegek roncsolásán alapszik, amelyek regenerációs hajlama miatt a hosszú távú hatások vizsgálata elengedhetetlen, továbbá feltétlenül szükséges a jelenleg még ellentmondásos irodalmi adatok tisztázása. A beavatkozásból ténylegesen profitáló betegcsoport azonosítása esszenciális a terápia jövőjének biztosításához.

A baroreflex stimuláció egy sokkal invazívabb és végleges eszköz beültetését igénylő eljárás. A hatás azonban azonnal monitorozható, a terápia mértéke az adott beteg egyedi vérnyomásértékeihez igazítható és személyre szabható. Innovatív volta miatt egyelőre kevés adat érhető el a nemzetközi irodalomban. Az eddigi eredmények még nem teljesen tisztázták a fenti módszerek hosszú távú szerepét és hatékonyságát. Erre a kérdésre a jelenleg már folyamatban lévő, nagy betegszámon végzett klinikai vizsgálatok adhatják meg az egyértelmű választ. Az előzetes eredmények azonban rendkívül biztatóak, sőt az eljárások indikációs körének további bővülése is várható.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A közlemény elkészülését az NKTH-OTKA 105555 pályázat támogatta; dr. Széplaki Gábor az MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíjasa.

IRODALOM

1. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121–2158.
2. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361 (9): 923–924.
3. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, et al. Updated ESH position paper on interventional therapy of resistant hypertension. *Eurointervention* 2013; 9 (Suppl R): R58–66.
4. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373:1275–1281.
5. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–1909.
6. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: Durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57: 911–917.
7. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014; 370:1393–1401.
8. Davies JE, Manisty CH, Petraco R, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study. *Int J Cardiol* 2013; 162: 189–192.
9. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011; 123: 1940–1946.
10. Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, et al. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial. *J Am Soc Hypertens* 2012; 6: 270–276.