

Συμπαθητική Απνεύρωση των Νεφρών Στην Ανθεκτική Υπέρταση: Υπάρχει Μέλλον;

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Σ. ΣΤΕΡΓΙΟΥ
ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ ΑΧΕΙΜΑΣΤΟΣ

Κέντρο Υπέρτασης, STRIDE Hellas-7,
Γ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Νοσοκομείο «Σωτηρία», Αθήνα.

Λέξεις Ευρητηρίου:

Ανθεκτική Υπέρταση,
Επεμβατική Θεραπεία,
Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα



Γεώργιος Στεργίου
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας

Διεύθυνση Επικοινωνίας:
Κέντρο Υπέρτασης, STRIDE Hellas-7
Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,
Νοσοκομείο «Η Σωτηρία»
Λεωφ. Μεσογείων 152,
Αθήνα 11527, Ελλάδα
Τηλ: +302107763117
Email: gstergi@med.uoa.gr

Η διαδερμική συμπαθητική απνεύρωση των νεφρών (ΣΑΝ) μέσω καθετήρα κατάλυσης έχει προκαλέσει έκρηξη ερευνητικού ενδιαφέροντος στην Ιατρική, με σχεδόν 400 δημοσιεύσεις στο PubMed τους τελευταίους 12 μήνες. Πραγματικά, η ιδέα ότι σε έναν ασθενή με δύσκολα ρυθμιζόμενη αρτηριακή υπέρταση μία επεμβατική πράξη διάρκειας 30-60 λεπτών, η οποία είναι ασφαλής και προκαλεί μικρή και προσωρινή ενόχληση, μπορεί να οδηγήσει σε αξιόλογη μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι ιδιαίτερα δελεαστική.¹ Ως εκ τούτου, η αιχμή που παρατηρήθηκε στη έρευνα για τη ΣΑΝ και ο ενθουσιασμός των ερευνητών και των κατασκευαστών ιατρικής τεχνολογίας, είναι σε κάποιο βαθμό κατανοητή και δικαιολογημένη. Επιπλέον, ο αποκλεισμός του συμπαθητικού νευρικού συστήματος ανέκαθεν θεωρούνταν κεντρική και αποτελεσματική προσέγγιση στην αντιμετώπιση της υπέρτασης και της καρδιαγγειακής νόσου.

Οι αρχικές ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα της ΣΑΝ στην ανθεκτική υπέρταση προέρχονται από ανοικτές και σχετικά μικρές κλινικές μελέτες, οι οποίες ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικές με εντυπωσιακή μείωση της αρτηριακής πίεσης και δημιούργησαν μεγάλες προσδοκίες.¹ Η πρώτη μελέτη σε 153 ασθενείς (SYMPPLICITY HTN-1), η οποία σχεδιάστηκε για να τεκμηριώσει την υπόθεση της ΣΑΝ («proof of concept») στην ανθεκτική υπέρταση, έδειξε εντυπωσιακή μείωση στη αρτηριακή πίεση στο ιατρείο κατά 25/11 mmHg (συστολική/διαστολική) 6 μήνες μετά την παρέμβαση, με προοδευτική περαιτέρω μείωση έως 32/14 mmHg μετά 3 χρόνια.² Ωστόσο, ήταν ανοικτή μελέτη χωρίς ομάδα ελέγχου και το 40% των συμμετεχόντων δεν ολοκλήρωσε την παρακολούθηση. Η επόμενη μελέτη (SYMPPLICITY HTN-2) ήταν τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη και επιβεβαίωσε τα αρχικά αποτελέσματα με μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά 32/12 mmHg στους 6 μήνες σε 106 ασθενείς και 28/10 mmHg στους 12 μήνες σε 47 ασθενείς.³

Δυστυχώς, η μελέτη SYMPPLICITY HTN-3 που δημοσιεύτηκε πρόσφατα,⁴ η οποία αναμφίβολα είναι η σημαντικότερη μελέτη για την αποτελεσματικότητα της ΣΑΝ και χρησιμοποίησε τον ίδιο καθετήρα κατάλυσης με τις παραπάνω μελέτες, όχι μόνο δεν επιβεβαίωσε τα προαναφερθέντα προκαταρκτικά ευρήματα, αλλά αντίθετα ήταν απογοητευτική.⁴ Πρόκειται για απλή-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη στην οποία 535 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα ΣΑΝ ή σε εικονική (sham) παρέμβαση με αναλογία 2:1. Έξι μήνες μετά την παρέμβαση διαπιστώθηκε τάση για μεγαλύτερη μείωση της συστολικής πίεσης συγκριτικά με την ομάδα της εικονικής παρέμβασης κατά μόνο 1,4 mmHg στο ιατρείο (κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας) και κατά 2 mmHg στην 24ωρη καταγραφή, διαφορές που δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.⁴ Επιπλέον, τα 95% όρια αξιοπιστίας απέκλεισαν την πιθανότητα κλινικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ ΣΑΝ και εικο-

νικής παρέμβασης που να υπερβαίνει τα 7 mmHg στη συστολική πίεση στο ιατρείο ή τα 5 mmHg στην 24ωρη καταγραφή.

Στις κλινικές μελέτες είναι γνωστό ότι η αποτελεσματικότερη μέθοδος για την ενίσχυση της δραστηκότητας μιας ιατρικής παρέμβασης είναι η απουσία ομάδας ελέγχου (μη ελεγχόμενη μελέτη), ή η ακατάλληλη ομάδα ελέγχου. Η μελέτη SYMPLICITY HTN-3 σχεδιάστηκε κατάλληλα ώστε να αντιμετωπιστούν μείζονα μεθοδολογικά ζητήματα που υπήρχαν στις προηγούμενες μελέτες ΣΑΝ. Κύρια μεθοδολογικά χαρακτηριστικά στο σχεδιασμό της ήταν: (i) ομάδα ελέγχου με εικονική επέμβαση, (ii) χρησιμοποίηση 24ωρης καταγραφής της πίεσης ως κριτήριο ένταξης στη μελέτη και εκτίμησης της αποτελεσματικότητας της ΣΑΝ, η οποία θεωρείται απαραίτητη προϋπόθεση για τη αξιόπιστη αξιολόγηση της ανθεκτικής υπέρτασης⁵ και (iii) επαρκές μέγεθος δείγματος ώστε να εξασφαλίζεται στατιστική ισχύς 80%. Η εφαρμογή της κατάλληλης μεθοδολογίας είναι πάντοτε απαραίτητη και ακόμα σημαντικότερη όταν πρόκειται για εξαιρετικά ασταθή μεταβλητή όπως η αρτηριακή πίεση. Οι περισσότερες αδυναμίες των κλινικών μελετών, όπως το φαινόμενο της παλινδρόμησης προς τη μέση τιμή, η δράση του εικονικού φαρμάκου, η προκατάληψη και το συστηματικό σφάλμα του παρατηρητή, κλπ, είναι εντονότερες στις μελέτες με καταληκτικό σημείο τη μεταβολή της αρτηριακής πίεσης από όσο των λιπιδίων και αποτράπηκαν αποτελεσματικά στη μελέτη SYMPLICITY HTN-3.⁴

Υπάρχουν όμως και θετικά ευρήματα στη μελέτη SYMPLICITY HTN-3. Πρώτον, δεν διαπιστώθηκε διαφορά στην ασφάλεια της εκτέλεσης ΣΑΝ σε σύγκριση με την εικονική επέμβαση, όπως έδειξε η αξιολόγηση ενός σύνθετου καταληκτικού σημείου που περιελάμβανε θάνατο, νεφρικές και αγγειακές επιπλοκές.⁴ Δεύτερον, η μελέτη έδειξε ότι οι επεμβατικοί γιατροί μπορούν εύκολα να μάθουν να εκτελούν αποτελεσματικά την τεχνική ΣΑΝ, καθώς δεν διαπιστώθηκε διαφορά στην έκβαση μεταξύ αυτών που πραγματοποίησαν 5 ή περισσότερες επεμβάσεις συγκριτικά με αυτούς που πραγματοποίησαν λιγότερες επεμβάσεις, ή μεταξύ των αρχικών και των μεταγενέστερων επεμβάσεων σε αυτούς που πραγματοποίησαν μεγάλο αριθμό επεμβάσεων.⁴

Όσον αφορά τον πληθυσμό της μελέτης SYMPLICITY HTN-3, είναι γεγονός ότι περιέλαβε άτομα με πολύ ανθεκτική υπέρταση (μέση τιμή συστολική πίεσης 24ωρης καταγραφής 160 mmHg υπό θεραπεία με κατά μέσο όρο 5 φάρμακα συμπεριλαμβανομένου διουρητικού σε μεγάλες δόσεις). Εντύπωση, ωστόσο, προκαλεί το γεγονός ότι μόνο το 25% των συμμετεχόντων υποβάλλονταν σε थे-

ραπεία με ανταγωνιστές αλδοστερόνης,⁴ οι οποίοι έχουν σημαντική θέση στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης και ίσως η χορήγησή τους θα έπρεπε να θεωρείται προϋπόθεση πριν την εκτέλεση ΣΑΝ. Από την άλλη πλευρά, η σοβαρή αντίσταση στη αντιυπερτασική θεραπεία ίσως δεν είναι η καταλληλότερη συνθήκη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ΣΑΝ, λόγω της προχωρημένης αρτηριακής σκληρίας η οποία ενδεχομένως ευθύνεται για τη μη ανταπόκριση στην παρέμβαση.

Το ερώτημα αν η ΣΑΝ είναι αποτελεσματική μέθοδος για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης στην ανθεκτική υπέρταση ίσως είναι υπεραπλουστευμένο. Καταλληλότερα ερωτήματα ίσως είναι, πρώτον, σε ποιους ασθενείς η ΣΑΝ αναμένεται να είναι αποτελεσματική και, δεύτερον, σε ποια «δοσολογία» θα πρέπει να εφαρμόζεται ώστε να επιτυγχάνεται δραστηκή μείωση της πίεσης σε κάθε ασθενή και πώς η εφαρμογή της μεθόδου μπορεί εξατομικευμένα να ποσοτικοποιηθεί.

Η μελέτη SYMPLICITY HTN-3 που δημοσιεύτηκε πρόσφατα και αναμφίβολα είναι η σημαντικότερη για την αποτελεσματικότητα της συμπαθητικής απονεύρωσης των νεφρών στην ανθεκτική υπέρταση, όχι μόνο δεν επιβεβαίωσε τα εντυπωσιακά προκαταρκτικά ευρήματα, αλλά αντίθετα ήταν απογοητευτική.

Όπως συμβαίνει με όλες τις κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων, υπάρχουν περιπτώσεις με μεγάλη ανταπόκριση ως προς την μείωση της αρτηριακής πίεσης και άλλες με αμελητέα ή καθόλου ανταπόκριση, γεγονός που αντανάκλα διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς που οδηγούν την αύξηση της πίεσης σε διαφορετικούς ασθενείς. Ως εκ τούτου, δεν είναι λογικό να αναμένει κανείς ότι η ΣΑΝ, η οποία στοχεύει σε συγκεκριμένο σύστημα, θα επιτύχει ίδια ανταπόκριση σε όλες τις περιπτώσεις ασθενών.⁶ Επειδή η ΣΑΝ, αν και σχετικά ασφαλής αποτελεί μια επεμβατική και δαπανηρή διαδικασία με αβέβαια και πιθανώς μη αναστρέψιμα επακόλουθα, δεν έχει νόημα η εφαρμογή της αδιακρίτως σε όλα τα άτομα με ανθεκτική υπέρταση, όπως οι γιατροί χρησιμοποιούν εμπειρικά τα

αντιυπερτασικά φάρμακα και κατόπιν αλλάζουν θεραπευτικό σχήμα. Αναμφίβολα υπάρχουν ασθενείς που ανταποκρίνονται στη ΣΑΝ (responders) και εκείνοι που δεν ανταποκρίνονται («non-responders»)⁶ και είναι απαραίτητο αυτοί να αναγνωρίζονται πριν τη διενέργεια της ΣΑΝ.

Τα αποτελέσματα της μελέτης SYMPLICITY HTN-3 δεν θα πρέπει να αναστείλουν την έρευνα για τη ΣΑΝ στην ανθεκτική υπέρταση πρέπει όμως τα αναγνωρισμένα μεθοδολογικά προβλήματα της μελέτης να ληφθούν υπόψη στο σχεδιασμό μελλοντικών μελετών.

Τα αποτελέσματα της μελέτης SYMPLICITY HTN-3 δεν θα πρέπει να αναστείλουν την έρευνα για τη ΣΑΝ στην ανθεκτική υπέρταση. Ωστόσο, πρώτον, είναι σαφές ότι τα αναγνωρισμένα μεθοδολογικά προβλήματα της έρευνας για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της αντιυπερτασικής θεραπείας πρέπει να ληφθούν υπόψη στο σχεδιασμό μελλοντικών μελετών. Δεύτερον, όπως κάθε άλλη παρέμβαση στους παθογενετικούς μηχανισμούς της υπέρτασης, η ΣΑΝ δεν αναμένεται να αποδώσει σε κάθε άτομο με αυξημένη πίεση και η έρευνα θα πρέπει να εσπαστεί στον προσδιορισμό περισσότερο αξιόπιστων δεικτών υπερδραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος και προγνωστικών δεικτών ανταπόκρισης στην ΣΑΝ. Τρίτον, πρέπει να δοκιμαστούν πιο αξιόπιστα εργαλεία που θα επιβεβαιώνουν ότι έχει επιτευχθεί αποτελεσματική ΣΑΝ σε κάθε ασθενή, δεδομένου ότι η «δοσολογία» όλων των επεμβάσεων για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης απαιτεί εξατομίκευση.

Με άλλα λόγια, οι ασθενείς εκείνοι οι οποίοι αναμένεται να ανταποκριθούν στη ΣΑΝ πρέπει να αναγνωριστούν και σ' αυτούς να εφαρμοστεί τεκμηριωμένα αποτελεσματική παρέμβαση. Τότε η μέθοδος αναμένεται να αποδώσει!

Βιβλιογραφία

1. Schlaich MP, Schmieder RE, Bakris G, et al. International expert consensus statement: Percutaneous transluminal renal denervation for

the treatment of resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2031-45.

2. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Böhm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, Katholi R, Esler MD. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the SYMPLICITY HTN-1 study. *Lancet.* 2014;383:622-9.
3. Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Böhm M, Sobotka PA; SYMPLICITY HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the SYMPLICITY HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation.* 2012;126:2976-82.
4. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al.; SYMPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014;370:1393-401
5. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2013;31:1731-68.
6. Hering D, Marusic P, Walton AS, et al. Sustained sympathetic and blood pressure reduction 1 year after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension.* 2014, Epub ahead of print.