

Perkateterinės inkstų arterijų denervacijos taikymas gydant arterinę hipertenziją:

Lietuvos Kardiologų Draugijos ir Lietuvos Hipertenzijos draugijos pozicija

Autoriai: Andrius Berūkštis, Kamilė Čerlinskaitė, Gintarė Šakalytė, Jolita Badarienė, Jūratė Barysienė, Giedrius Davidavičius, Sigita Glaveckaitė, Lina Gumbienė, Olivija Gustienė, Jonas Jarašūnas, Raimondas Kubilius, Nora Kupstytė-Krištaponė, Tomas Lapinskas, Germanas Marinskis, Paulius Orda, Birutė Petrauskienė, Jurgita Plisienė, Aras Puodžiukynas, Eglė Sadauskienė, Gintarė Šakalytė, Rokas Šerpytis, Rimvydas Šlapikas, Vacis Tatarūnas, Tomas Vasylius, Diana Žaliaduonytė, Remigijus Žaliūnas, Jelena Čelutkienė, Marius Miglinas, Aleksandras Laucevičius

Įžanga

Arterinė hipertenzija (AH) – tai liga, kuri apibrėžiama nuolat padidėjusiu arteriniu kraujospūdžiu (AKS), t.y. didesniu negu 140/90 mmHg (1). Tokios tikslinio kraujospūdžio vertės nustatytos todėl, kad kontroliuojamaisiais atsitiktinių imčių tyrimais (angl. *randomized controlled trials, RCT*) įrodyta, kad hipertenzijos gydymas statistiškai reikšmingai gerina klinikines baigtis tų pacientų, kurių kraujospūdis palaikomas žemesnis negu šie skaičiai. Arterinė hipertenzija – tai populiacijos liga, pasaulyje sergamumas šia liga nuolatos didėja. Pagrindiniai veiksniai, lemiantys sergamumo didėjimą, yra senstanti populiacija, sėslus gyvenimo būdas ir blogėjantys mitybos įpročiai (pusfabrikačių ir didelį druskos kiekį turinčių produktų vartojimas). Remiantis 2019 m. statistika, hipertenzinėmis ligomis serga 24% Lietuvos suaugusiųjų populiacijos(2). Daugeliui pacientų tikslinį AKS pavyksta pasiekti skiriant medikamentus, tačiau didėjant sergamumui AH daugėja ir pacientų, kuriems vaistų deriniai neužtikrina reikiamo efekto. Hipertenzija laikoma rezistentiška, kai AKS nuolat viršija tikslinį, nepaisant gyvenimo būdo korekcijos ir gydymo mažiausiai trimis antihipertenziniais vaistais, įskaitant diuretiką, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių (AKFI) arba angiotenzino receptorių blokatorių (ARB) ir kalcio kanalų blokatorių (KKB) optimaliomis arba maksimaliomis toleruojamomis dozėmis(1). Remiantis Europos kardiologų draugijos

gairėmis, tokių pacientų dalis sudaro iki 10% visų gydomų dėl pirminės AH (PAH) pacientų. Rezistentiška hipertenzija siejama su didesne kardiovaskulinių įvykių ir inkstų ligų rizika(1).

Klinikinėje praktikoje neretai stebimas vaistų netoleravimas ir paskirto medikamentinio gydymo plano nesilaikymas. Pacientai dažnai nutraukia vartojamus antihipertenzinius vaistus dėl šalutinių reiškinių (kosulio, kojų tinimo, veido raudonio ir kt.), daugelis (ypač jaunesnio amžiaus) pacientų nenori vartoti vaistų nuolatos – “visą likusį gyvenimą”.

2009 metais buvo pristatytas naujas intervencinis arterinės hipertenzijos gydymo metodas - perkateterinė inkstų arterijų denervacija (PIAD). Šio metodo esmė – atliekama simpatinių takų, einančių per inksto arterijos sienelę, radiodažninė arba ultragarsinė abliacija. Simpatinė inkstų arterijų inervacija atlieka svarbų vaidmenį sudėtinguose hipertenzijos išsivystymo mechanizmuose. PAH sergantiems pacientams nustatomas padidėjęs arba sutrikęs tiek eferentinių, tiek aferentinių simpatinių inkstų arterijų nervų aktyvumas, kuris lemia padidėjusį noradrenalino išsiskyrimą iš inkstų į sisteminę kraujotaką bei padidėjusį bendrą simpatinės nervų sistemos aktyvumą(3).

Šiame dokumente apžvelgiame PIAD raidą, naujausius tyrimus ir pateikiame bendras Lietuvos kardiologų draugijos (LKD) ir Lietuvos Hipertenzijos draugijos (LHD) rekomendacijas dėl šio metodo taikymo klinikinėje praktikoje.

Inkstų arterijų denervacijos istorija

Simpatinės nervų sistemos aktyvumą mažinančios procedūros, tarp jų ir inkstų arterijų denervacija (IAD) kaip AH gydymo metodas, mokslinėje literatūroje aprašytas jau prieš beveik 100 metų. Kaip ir daugumos panašių procedūrų, jų istorija prasideda nuo chirurginės taktikos taikymo. Pirmąją aprašytą chirurginę simpatektomijos operaciją AH gydymui 1925 metais atliko A. Adson (4), o pirmąją abipusę chirurginę inkstų arterijų denervacijos procedūrą 1934 metais atliko ir aprašė I. H. Page ir G.J. Heuer (5). Tikraisiais inkstų arterijų denervacijos pradininkais laikomi R. H. Smithwick ir J.E. Thomson, kurie nuo 1938 iki 1947 metų atliko 1266 chirurgines simpatinės inkstų arterijų denervacijos operacijas, taikant lumbodorsalinės splanchnektomijos metodą pacientams, sergantiems AH. 1953 metais šių autorių publikuotame tyrime AKS sumažėjimas stebėtas tik 45% pacientų po chirurginės denervacijos (55% AKS nepakito arba padidėjo), tačiau jų 5 metų mirštamumas siekė tik 19%, lyginant su kontrolinės grupės 467 pacientų - 54% (6). Visgi, atsižvelgiant į didelį perioperacinį mirštamumą (2,5%) (6), dažnas neselektyvios simpatektomijos šalutines reakcijas (ortostatinė hipotenzija, erektilinė disfunkcija, šlapimo

nelaikymas ir kt.) (7) ir atsiradus pirmiesiems efektyviems vaistams (8), maždaug nuo 1960 m. chirurginės IAD buvo atsisakyta. Po beveik 50 metų, išpopuliarėjus minimaliai invazyvioms procedūroms visose medicinos srityse, prie šios idėjos buvo sugrįžta.

Perkateterinė inkstų arterijų denervacija

Tai perkateterinė procedūra, kurios metu atliekama simpatinių inkstų nervų abliacija, ir stebimas AKS sumažėjimas. Pirmąją PIAD procedūrą 2009 metais žurnale "*New England Journal of Medicine*" aprašė M.P. Sclaiich su kolegomis (9). Po procedūros, atliktos 59 metų vyrui, kuris vartojo 7 grupių antihipertenzinius medikamentus, stebėtas ženklus poveikis paciento simpatinės nervų sistemos aktyvumui ir AKS, sumažėjo paciento vartojamų vaistų kiekis ir kairiojo skilvelio miokardo masė (9).

PIAD – minimaliai invazyvi procedūra, kurios metu per šlaunies arteriją į inkstų arterijas įvedami kateteriai, kurie pasitelkiant radiodažninę abliaciją arba abliaciją ultragarsu suardo abi inkstų arterijas supančius aferentinius ir eferentinius simpatinius nervus. Atliktuose tyrimuose pastebėta, jog svarbu atlikti pilną simpatinių nervų destrukciją, todėl, norint pasiekti gerą klinikinį efektą, reikia užtikrinti abliacijos cirkuliarumą, bei atlikti abliacijas inksto arterijos distaliniame gale ir šalutinėse arterijose (čia nervinės skaidulos yra arčiau intimos). Procedūros tinkamumą gydyti rezistentišką hipertenziją pagrindžia simpatinės nervų sistemos įtakos mechanizmai inkstų kraujagyslių pasipriešinimui, renino išsiskyrimui, natrio reabsorbcijai. Hipertenzija sergančių pacientų simpatinis aktyvumas inkstuose ir kituose organuose yra padidėjęs(1). Atliekant eksperimentus su laboratoriniais gyvūnais nustatytas inkstų aferentinių nervų kraujagysles sutraukiantis poveikis (3).

Atliktų klinikinių tyrimų apžvalga

Pirmieji procedūros saugumą ir efektyvumą patvirtinę tyrimai – *Symplicity HTN-1* ir *Symplicity HTN-2*, kurie lėmė šio metodo įdiegimą į klinikinę praktiką(10,11). Tyrimuose PIAD procedūrai naudota radiodažninės abliacijos *Symplicity* (Ardian, CA, JAV) kateterio ir generatoriaus sistema. Pirmieji *Symplicity HTN-1* duomenys buvo publikuoti 2009 metais. Tyrimo metu PIAD buvo atlikta 45 pacientams, kuriems gydytojo kabinete išmatuotas kraujospūdis mažėjo statistiškai reikšmingai praėjus 1, 3, 6, 9 ir 12 mėnesių po procedūros, o penkiems pacientams, kuriems procedūra nebuvo atlikta – kraujospūdis atitinkamais laikotarpiais didėjo. Vertinant procedūros saugumą buvo stebėta viena periprocedūrinė komplikacija - inksto arterijos disekacija, kuri įvyko dar prieš atliekant radiodažninę abliaciją.

Taip pat 10 tiriamųjų pogrupyje buvo nustatytas lokalus inkstų noradrenalino išskyrimo sumažėjimas vidutiniškai 47 proc. (95% pasikliautinasis intervalas (PI) 28-65%) praėjus 10-30 dienų po procedūros(10).

2010 metais publikuotas prospektyvinis randomizuotas *Symlicity HTN-2* tyrimas lygino ambulatorinio arterinio kraujo spaudimo pokytį po 6 mėnesių tarp pacientų, kuriems atlikta (n=52) ir neatlikta (n=54) PIAD. Intervencinėje grupėje po 6 mėnesių sekimo gydytojo kabinete išmatuoto AKS mažėjimas buvo statistiškai reikšmingas, kaip ir skirtumas tarp grupių. Su procedūra susijusių šalutinių reakcijų nestebėta(11). Tačiau 2014 metais, pasirodžius pirmojo atsitiktinių imčių prospektyvinio imitacinės procedūros kontroliuojamo viengubai aklo *Symlicity HTN-3* tyrimo rezultatams, PIAD nauda nebuvo patvirtinta(12). Tyrimo metu 535 pacientams, sergantiems rezistentiška AH, buvo atliekama PIAD arba imitacinė procedūra (inkstų arterijų angiografija) ir vertintas sistolinio ambulatorinio ir paros AKS pokytis po 6 mėnesių. Tyrimas neparodė procedūros pranašumo prieš medikamentinį gydymą – tiek gydytojo kabinete išmatuotas, tiek ambulatorinis 24 valandų AKS statistiškai reikšmingai sumažėjo po 6 mėnesių tiek intervencinėje, tiek kontrolinėje grupėse, o sumažėjimas tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. Teigiamu šio tyrimo aspektu tapo PIAD procedūros saugumo duomenys - nepageidaujamų reakcijų dažnis tarp grupių buvo vienodas (12).

Symlicity HTN-3 sukėlė daug klausimų dėl procedūros tolimesnio likimo; tuo pačiu jis buvo kritikuotas dėl tiriamųjų atrankos (nepakankamai drausmingas antihipertenzinių vaistų vartojimas prieš įtraukimą, ir vėlyvas jų poveikis tyrimo metu kontrolinėje grupėje), etninės sudėties, medikamentinio gydymo skirtumų tarp grupių(13,14). Taip pat, 40% pacientų abiejose grupėse tyrimo laikotarpiu antihipertenziniai vaistai buvo keičiami(14). Dar vienas kritikos susilaukęs tyrimo bruožas – didelis procedūrą atlikusių intervencinių kardiologų ar radiologų skaičius ir jų patirties trūkumas. Procedūrą atlikę operatoriai iki tol neturėjo jokios PIAD patirties. Iš viso tyrime dalyvavo 111 operatorių, iš kurių 34% atliko tik po vieną procedūrą ir tik 26 operatoriai atliko daugiau negu penkias(15). Svarbu, jog ambulatorinio sistolinio AKS sumažėjimas tiesiogiai priklausė nuo atliekamų abliacijų skaičiaus, kaip parodė papildoma pogrupių analizė (*post-hoc*) (14). Abliacijų skaičius vienam pacientui tyrime neatitiko įprasto vidurkio ($11,2 \pm 2,8$ prieš $13,5 \pm 4,1$; $9,2 \pm 2,0$ ilgesnių 120 sekundžių abliacijų prieš $11,3 \pm 3,4$), taigi, galėjo būti nepakankamas optimaliam procedūros efektyvumui užtikrinti(14). Ši *Symlicity HTN-3* kritika paskatino tolesnį procedūros vystymąsi, tiek pačios technologijos, tiek klinikinių tyrimų dizaino požiūriu. Tai lėmė, jog 2015 metais buvo pradėti du nauji didelių atsitiktinių imčių prospektyviniai dvigubai akli kontroliuojamieji tyrimai *SPYRAL HTN-ON MED* ir *SPYRAL HTN-OFF MED*.

Tyrimas *SPYRAL HTN-OFF MED* nuo ankstesnių skyrėsi tuo, jog į tyrimą įtraukti pacientai 3 savaites iki atsitiktinio priskyrimo vienai iš tyrimo grupių ir 3 mėnesius po tikros arba imitacinės procedūros negavo jokių antihipertenzinių vaistų. Taip patikrinta viena pagrindinių hipotezių apie tai, kad inkstų arterijų denervacija sumažina kraujospūdį nepriklausomai nuo kito antihipertenzinio gydymo(16).

Galutiniai *SPYRAL HTN-OFF MED* 331 tiriamojo duomenys 2020 metų kovo mėnesį publikuoti žurnale *Lancet*. Jie parodė, kad PIAD palyginus su imitacine procedūra stipriau sumažino AKS po 3 mėnesių: skirtumas tarp grupių - 3,9 mm Hg (95% PI -6,2 iki -1,6), o ambulatorinio 24 val. sistolinio AKS skirtumas tarp grupių - 6,5 mm Hg (95% PI -9,6 iki -3,5) (16). Reikia paminėti, jog abu *SPYRAL* tyrimai nuo ankstesnių *Symplicity* tyrimų skiriasi tuo, jog buvo naudojamas naujos kartos kateteris, kuris abliaciją vienu metu atlieka 4 taškuose. Nors šis metodas įgalina greičiau atlikti PIAD, reikšmingo skirtumo tarp pirmos kartos "*Symplicity Flex*" ir antros kartos "*Symplicity Spyral*", histologiškai vertinant abliacijos sukeltą arterijos medijos pažeidimą, nenustatyta (17). Naujos kartos kateteris įgalina procedūros metu atlikti daugiau abliacijų, užtikrina cirkuliarumą ir pasiekia distalinius arterijų segmentus. Svarbu paminėti jog *SPYRAL HTN-OFF MED* tyrime buvo atliekamas itin didelis abliacijų skaičius, vidutiniškai $46,9 \pm 15,6$ vienam pacientui(16). Tiriamųjų populiacija turėjo vidutinio laipsnio tiek sistolinę, tiek diastolinę hipertenziją (sistolinio AKS viršutinė riba 180 mmHg), mažesnę organų taikinių pažeidimą, mažiau gretutinių ligų negu ankstesniuose tyrimuose.

Dar vienas randomizuotas placebo kontroliuojamas tyrimas, įrodantis PIAD naudą – *RADIANCE-HTN SOLO*. Šio tyrimo pagrindinis išskirtinumas yra tai, jog jo metu inkstų arterijų denervacija buvo atliekama ne radiodažnine energija, o ultragarsu. Šiame tyrime PIAD grupės pacientams stebėtas ženklesnis sistolinio AKS sumažėjimas po 6 mėnesių taikant mažesnę kiekį antihipertenzinių vaistų nei kontrolinėje grupėje (18).

Po *Symplicity HTN-3* publikacijos sustiprėjo susidomėjimas procedūros efektyvumu mažinant kairiojo skilvelio hipertrofiją ir gerinant diastolinę funkciją (19,20). 2012 metais publikuotame tyrime transtorakalinės echokardiografijos metodu nustatyta, kad po procedūros praėjus 6 mėnesiams statistiškai reikšmingai sumažėjo tarpuskilvelinės pertvaros ir užpakalinės sienelės storis diastolėje, miokardo masės indeksas; kairiojo skilvelio diametras diastolėje reikšmingai nekito (19). 2014 metų tyrime taip pat mažėjo miokardo masės indeksas (20). Abiejuose tyrimuose teigiama, kad procedūros efektas kairiojo skilvelio hipertrofijos mažėjimui galimai yra nepriklausomas nuo procedūros efekto AKS. Tai leidžia svarstyti, kad procedūra širdies morfologiją galimai veikia ne tik per kraujospūdžio mažinimą, bet ir per kitus patofiziologinius, galimai neurohumoralinius veiksnius.

Lentelė. Pagrindinių PIAD klinikinių studijų dizainas ir rezultatai.

Tyrimas	Metai	Sekimo laikotarpis	Imtis, grupių skirstymas	Dizainas	PIAD sistema	Intervencinės grupės efekto skirtumas nuo kontrolinės (24 val. sAKS/dAKS)	Intervencinės grupės efekto skirtumas nuo kontrolinės (Gyd. kabineto sAKS/dAKS)	Pašaliniai reiškiniai
SPYRAL HTN-OFF MED	2015-2019	3 mėn.	331 (1:1)	Prospektyvus viengubai aklas imitacine procedūra kontroliuojamas atsitiktinių imčių tyrimas	Symlicity Spyral™ (Medtronic)	-4,0 (-6,2; -1,8)/ -3,1 (-4,6; -1,7) mmHg (p=0,0005/p<0,0001)	-6,6(-9,6; -3,5)/ -4,4 (-6,2; -2,6) mmHg (p<0,0001/p<0,0001)	Jokių sunkių su sistema arba procedūra susijusių komplikacijų nestebėta
SPYRAL HTN-ON MED (ankstyvi rezultatai)	2015-2017	6 mėn.	80 (1:1)	Prospektyvus viengubai aklas imitacine procedūra kontroliuojamas atsitiktinių imčių tyrimas	Symlicity Spyral™ (Medtronic)	-7,4 (-12,5; -2,3)/ -4,1 (-7,8; -0,4) mmHg (p=0,0051/p=0,0292)	-6,8 (-12,5; -1,1)/-3,5 (-7,0; 0) mmHg (p=0,0205/p=0,0478)	Jokių sunkių nepageidaujamų įvykių nestebėta
RADIANCE-HTN SOLO	2016-2017	6 mėn.	146 (1:1)	Prospektyvus užaklintas imitacine procedūra kontroliuojamas atsitiktinių imčių tyrimas	Paradise™ (ReCor Medical)	-4,3 (-7,7; -1,0)/ -2,6 (-4,6; -0,5) mmHg (p=0,012/p=0,017)	-3,7 (-8,1; 0,7)/ -1,7 (-4,5; 1,1) mmHg (p=0,102/p=0,228) Namų AKS: -4,5(-8,1; -1,0)/ -1,8(-3,9; 0,3) mmHg (p=0,012/p= 0,091)	Jokių sunkių nepageidaujamų įvykių nestebėta
Symlicity HTN-3	2011-2013	6 mėn.	535 (2:1)	Prospektyvus viengubai aklas imitacine procedūra kontroliuojamas atsitiktinių imčių tyrimas	Symlicity Flex™ (Medtronic)	-1.96 (-4.97; 1.06)/dAKS duomenys tokiu formatu nepateikti (p=0,98)	-2.39 (-6.89; 2.12)/ dAKS duomenys tokiu formatu nepateikti (p=0,26)	5 sunkios komplikacijos PIAD grupėje/1 sunki komplikacija kontrolinėje grupėje (p = 0,67)

PIAD – perkateterinė inkstų arterijų denervacija; sAKS – sistolinis AKS; dAKS – diastolinis AKS.

Besitęsiantis *SPYRAL HTN-ON MED* tyrimas

Į *SPYRAL HTN-ON MED* tyrimą įtraukti pacientai (N = 191) gavo gydymą 1-3 standartiniais antihipertenziniais vaistais, užtikrinant vaistų vartojamumą jų koncentracijos ištyrimu šlapime. 2018 metais pasirodę tarpiniai 80 pacientų rezultatai parodė, jog po 6 mėnesių PIAD grupėje tiek ambulatorinis, tiek paros AKS sumažėjo statistiškai reikšmingai ir daugiau negu kontrolinėje grupėje (21). Abiejose grupėse nebuvo dokumentuota jokių rimtų gydymo komplikacijų. Interpretuojant tyrimo duomenis, svarbu paminėti, kad remiantis vaistų vartojamumo tyrimais, tik 60% pacientų abiejose grupėse laikėsi paskirto antihipertenzinio gydymo. Visų tiriamųjų 6 mėnesių sekimo rezultatų laukiama 2020-ųjų lapkričio mėnesį (22).

Pagrindinių PIAD klinikinių tyrimų palyginimas pateiktas lentelėje ir 1-2 paveiksluose.

Registų ir meta-analizių duomenys

Didžiausias daugiacentris PIAD registras - Global SYMPPLICITY Registry (23). Į šį registrą įtraukti 2 237 tiriamieji 196 centruose visame pasaulyje, įskaitant ir Lietuvą. Išanalizavus 3 metų sekimo duomenis stebėtas išliekantis sistolinio AKS sumažėjimas gydytojo kabinete (-16.5 ± 28.6 mmHg, $p < 0.001$) bei atliekant paros AKS matavimą (-8.0 ± 20.0 mmHg; $p < 0.001$). Šiame registre taip pat buvo patvirtintas procedūros ilgalaikis saugumas (23).

Naujausiose atliktuose meta-analizėse vertintas PIAD efektyvumas (24) ir PIAD saugumas (25). Į P. Sardar ir kt. atliktą meta-analizę įtraukti 6 randomizuoti placebo kontroliuojami tyrimai (n = 977), stebėtas paros sistolinio AKS statistiškai reikšmingas skirtumas tarp PIAD ir placebo grupės (-3.65 mm Hg, 95% PI: -5.33 iki -1.98 ; $p < 0.001$), taip pat paros diastolinio AKS, bei sistolinio ir diastolinio AKS gydytojo kabinete (24). Į R. Townsend ir kt. meta-analizę įtraukta 50 PIAD tyrimų (n = 5 769) ir nustatyta, kad, atliekant PIAD dažniausiai naudojama radiodažnuminės abliacijos sistema (Symplicity), inksto arterijos pažeidimas, dėl kurio reikia pakartotinės intervencijos, yra retas (25).

Lietuvos patirtis

Pirmąsias PIAD procedūras 2012 m. Lietuvoje atliko gydytojai A. Berūkštis ir N. Misonis vadovaujami prof. A. Laucevičiaus. Pacientai buvo įtraukti į pasaulinį Global SYMPPLICITY registrą, taip pat buvo renkami regioniniai duomenys: stebėtas paros AKS ir

AKS gydytojo kabinete sumažėjimas, panašus į anksčiau minėtų tyrimų ir registru (paros sistolinio ir diastolinio AKS pokytis pavaizduotas stačiakampėje diagramoje, 3 paveikslas). Pirmą kartą rasta, jog PIAD statistiškai reikšmingai sumažina simpatinę širdies inervaciją (vertinant 123I-Metilbenzilguanidino scintigrafiją) (26). Taip pat nustatyta, jog po PIAD sumažėja arterijų standumas - praėjus 6 mėnesiams po PIAD pulsinės bangos greitis sumažėjo nuo 11.46 ± 2.92 m/s iki 9.17 ± 2.28 m/s ($P < 0.006$); ženkliai sumažėja kairiojo skilvelio masės indeksas (vertinant echokardiografijos duomenis nuo 140.83 ± 38.46 iki 115.26 ± 25.37 g/m², $p < 0.001$, ir vertinant magnetinio rezonanso tomografijos duomenis nuo 108.32 ± 39.02 to 97.25 ± 30.06 g/m², $p = 0.003$) (27). Atlikus išsamią 73 tiriamųjų, kuriems atlikta PIAD, analizę pastebėta, jog pulsinės bangos greitis sumažėja iškart po procedūros (per 48 valandas) nuo 11.3 ± 2.7 iki 10.3 ± 2.6 m/s ($p=0.001$) ir išlieka sumažėjęs visą tyrimo laikotarpį (12 mėn.) (28).

Ištyrimo planas įtarus rezistentišką arterinę hipertenziją

Europos kardiologų draugija patvirtino AKS matavimo reikalavimus: taisyklinga paciento padėtis, tinkamo dydžio kraujospūdžio matuoklio manžetė (1). Tikslingas 24 valandų AKS monitoravimas. Vertinant antihipertenzinio gydymo efektą svarbu išaiškinti pacientų mitybos įpročius, vaistus, vartojamus dėl kitų patologijų, peržiūrėti ir koreguoti pacientų hipertenzijos gydymo schemą.

Susidūrus su rezistencija gydymui turime atmesti antrinę arterinę hipertenziją: renovaskulinę, hiperaldosteronizmą, miego apnėją, kitas priežastis, nukreipiant pacientus endokrinologui, nefrologui ar pulmonologui. Jeigu nustatoma hipokalemija, polinkis į bradikardiją - tikslingas ištyrimas dėl pirminio hiperaldosteronizmo vertinant aldosterono, renino koncentracijas ir jų santykį. Pacientams, kurie turi antsvorio, kurių trumpas ir storas kaklas bei aukštas AKS ryte reikia įtarti miego apnėją. Visiems pacientams, tiriamiems dėl rezistentiškos AH, rekomenduojama užpildyti klausimyną (pvz., STOP-BANG) dėl miego apnėjos, ir, įtarimui pasitvirtinus, jiems atlikti polisomnografiją. Renovaskulinei hipertenzijai būdinga staigi AKS padidėjimo pradžia, paciento amžius <30 arba >50 metų ir blogėjantys inkstų funkcijos rodikliai; diagnozei patvirtinti atliekama inkstų arterijų echoskopija.

Po mėnesio nuo gydymo plano korekcijos pakartojamas AKS matavimas gydytojo kabinete ir 24 valandų AKS monitoravimas. Pacientai, kuriems sistolinis AKS, išmatuotas gydytojo kabinete, išlieka didesnis negu 160 mmHg (arba 150 mmHg, jeigu pacientas serga 2 tipo cukriniu diabetu) ir/ar 24 valandų ambulatorinis sistolinis AKS išlieka didesnis negu 140 mmHg, nepaisant gydymo mažiausiai trimis standartiniais antihipertenziniais vaistais,

iš kurių vienas diuretikas, laikomi sergančiais rezistentiška arterine hipertenzija. Jų gydymo schema gali būti įjungiami beta-blokatoriai arba spironolaktonas, jeigu jiems nėra kontraindikacijų, ir svarstyti nemedikamentinis gydymas.

Indikacijos perkaterinei inkstų arterijų denervacijos procedūrai:

- Rezistentiška arterinė hipertenzija, kai drausmingai vartojant tris ir daugiau antihipertenzinius vaistus nepavyksta pasiekti tikslinio arterinio kraujo spaudimo.
- Antihipertenzinių vaistų netoleravimas.
- Paciento gydymo būdo pasirinkimas.

Perkateterinės inkstų arterijų denervacijos atlikimo rekomendacijos:

1. Perkateterinė inkstų arterijų denervacija atliekama ekspertinio lygio hipertenzijos gydymo centruose.
2. Dėl indikacijų perkaterinei inkstų arterijų denervacijai sprendžiama gydytojų konsiliumo metu.
3. Inkstų arterijų denervacijos procedūrą atlieka gydytojas intervencinis kardiologas arba gydytojas intervencinis radiologas, kuris yra atlikęs arba asistavęs ne mažiau negu 10 inkstų arterijų denervacijos procedūrų ir po to atlieka ne mažiau 10 procedūrų per metus.
4. Atliekant perkaterinę inkstų arterijų denervacijos procedūrą svarbu atlikti pakankamą abliacijų kiekį, užtikrinti cirkuliarumą, atlikti abliacijas distalinėse šakose, atlikti abliacijas papildomose renalinėse arterijose.
5. Rekomenduojama tęsti klinikinius tyrimus ir kaupti surinktus duomenis apie PIAD saugumą ir efektyvumą pacientų registruose.

Apibendrinimas

Perkateterinė inkstų arterijų denervacija yra saugus arterinės hipertenzijos gydymo metodas, nenusileidžiantis efektyvumu medikamentiniam gydymui; jis gali būti ypač veiksminga alternatyva rezistentiškai arterinei hipertenzijai. Rekomenduojama šį metodą taikyti gerai atrinktiems pacientams specializuotuose hipertenzijos gydymo centruose.

Literatūra

1. Laurent S, H Lip GY, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.
2. Sergamumas [Internet]. [cited 2020 Aug 24]. Available from: http://hi.lt/php/serg15.php?dat_file=serg15.txt
3. Dibona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev.* 1997;77(1):75–197.
4. Adson A, Craig W, Obstet GB-SG, 1936 undefined. Surgery in its relation to hypertension.
5. Page IH, Heuer GJ. THE EFFECT OF RENAL DENERVATION ON THE LEVEL OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE AND RENAL FUNCTION IN ESSENTIAL HYPERTENSION.
6. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension: Results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc.* 1953 Aug 15;152(16):1501–4.
7. Longland CJ, Gibb WE. Sympathectomy in the treatment of benign and malignant hypertension: A review of 76 patients. *Br J Surg.* 1954 Jan 1;41(168):382–92.
8. Effects of Treatment on Morbidity in Hypertension: Results in Patients with Diastolic Blood Pressures Averaging 115 Through 129 mm Hg. *JAMA J Am Med Assoc.* 1967 Dec 11;202(11):1028–34.
9. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal Sympathetic-Nerve Ablation for Uncontrolled Hypertension. *N Engl J Med.* 2009 Aug 27;361(9):932–4.
10. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009 Apr 11;373(9671):1275–81.
11. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 Dec 4;376(9756):1903–9.
12. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1393–401.
13. Lobo MD, De Belder MA, Cleveland T, Collier D, Dasgupta I, Deanfield J, et al. Joint

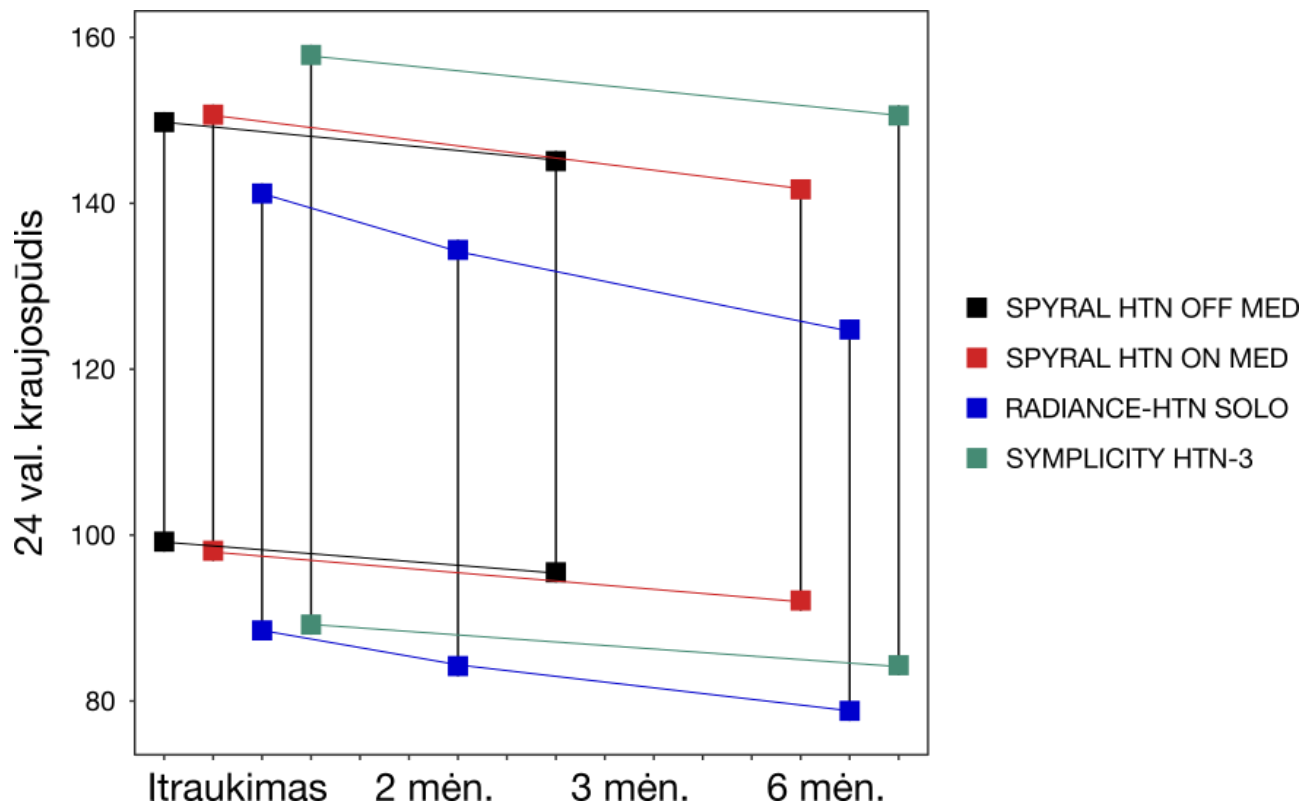
UK societies' 2014 consensus statement on renal denervation for resistant hypertension. *Heart*. 2015 Jan 1;101(1):10–6.

14. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, Devireddy CM, Esler M, Fahy M, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J*. 2015 Jan 21;36(4):219–27.
15. Lüscher TF, Mahfoud F. Renal nerve ablation after SYMPLICITY HTN-3: Confused at the higher level? Vol. 35, *European Heart Journal*. Oxford Academic; 2014. p. 1706–11.
16. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1444–51.
17. Tunev S, Melder RJ. TCT-809 Comparison of Symplicity Flex(tm), Multi-Electrode Prototype and the Symplicity Spyral(tm) Renal Denervation Catheters in a Porcine Model. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 29;62(18):B245.
18. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Lobo MD, et al. Six-Month Results of Treatment-Blinded Medication Titration for Hypertension Control After Randomization to Endovascular Ultrasound Renal Denervation or a Sham Procedure in the RADIANCE-HTN SOLO Trial. *Circulation*. 2019 May 28;139(22):2542–53.
19. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Böhm M, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Mar 6;59(10):901–9.
20. Schirmer SH, Sayed MMYA, Reil JC, Ukena C, Linz D, Kindermann M, et al. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: Effects beyond blood pressure and heart rate reduction. *J Am Coll Cardiol*. 2014 May 13;63(18):1916–23.
21. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018 Jun 9;391(10137):2346–55.
22. SPYRAL HTN-ON MED Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Aug 24]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02439775>
23. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, Narkiewicz K, Ewen S, Ruilope L, et al. Effects

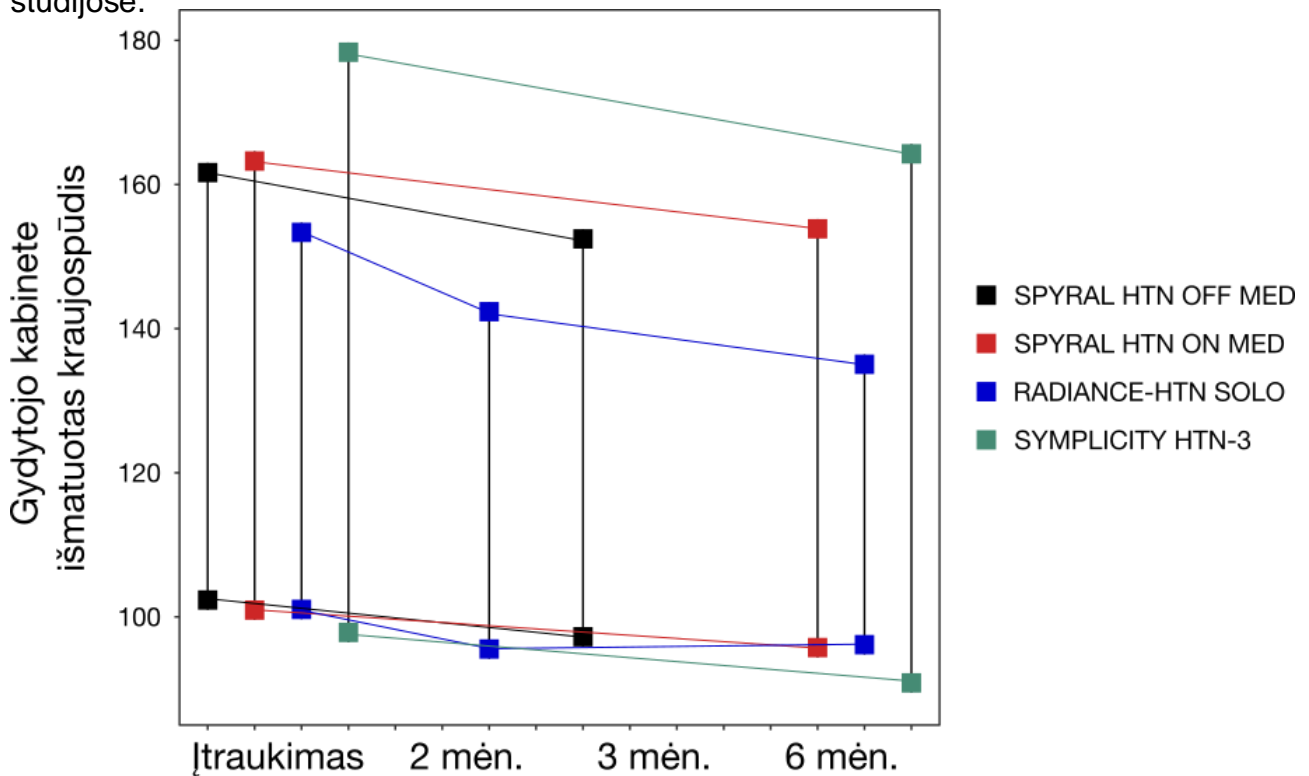
of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2019 Nov 1;40(42):3474–82.

24. Sardar P, Bhatt DL, Kirtane AJ, Kennedy KF, Chatterjee S, Giri J, et al. Sham-Controlled Randomized Trials of Catheter-Based Renal Denervation in Patients With Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 9;73(13):1633–42.
25. Townsend RR, Walton A, Hettrick DA, Hickey GL, Weil J, Sharp ASP, et al. Review and meta-analysis of renal artery damage following percutaneous renal denervation with radiofrequency renal artery ablation. *EuroIntervention*. 2020 May 20;16(1):89–96.
26. Berukstis A, Vajauskas D, Gargalskaite U, Misonis N, Burneikaite G, Zakarkaite D, et al. Impact of renal sympathetic denervation on cardiac sympathetic nerve activity evaluated by cardiac MIBG imaging. *EuroIntervention*. 2016 Jan 1;11(9):1070–6.
27. Palionis D, Berukstis A, Misonis N, Ryliskyte L, Celutkiene J, Zakarkaite D, et al. Could careful patient selection for renal denervation warrant a positive effect on arterial stiffness and left ventricular mass reduction? *Acta Cardiol*. 2016;71(2).
28. Berukstis A, Navickas R, Neverauskaite-Piliponiene G, Ryliskyte L, Misiura J, Vajauskas D, et al. Arterial Destiffening Starts Early after Renal Artery Denervation. *Int J Hypertens*. 2019;2019.

1 paveikslas. 24 val. ambulatorinio AKS dinamika pagrindinėse PIAD klinikinėse studijose.



2 paveikslas. Gydytojo kabinete išmatuoto AKS dinamika pagrindinėse PIAD klinikinėse studijose.



3 paveikslas. Pacientų, kuriems PIAD buvo atlikta Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose, 24 val. sistolinio ir diastolinio AKS dinamika.

