

Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego dotyczące denerwacji nerek

Aleksander Prejbisz^{1*}, Krzysztof Narkiewicz^{2*}, Adam Witkowski^{3*}, Sławomir Dobrzycki⁴, Andrzej Januszewicz⁵, Agnieszka Kapłon-Cieślicka⁶, Jacek Kądziała³, Jacek Legutko^{7,8}, Maciej Lesiak⁹, Andrzej Tykarski¹⁰, Wojciech Wojakowski¹¹, Andrzej Więcek^{12**}, Jacek Wolf^{2**}, Robert Gil^{13**}

Recenzenci: Jacek Bil¹⁴, Jarosław Zalewski¹⁵

¹Centrum Prewencji i Epidemiologii Chorób Układu Krążenia, Narodowy Instytut Kardiologii, Warszawa

²Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

³Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Narodowy Instytut Kardiologii, Warszawa

⁴Klinika Kardiologii Inwazyjnej i Chorób Wewnętrznych z OIOK i Pracownią Hemodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁵Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Narodowy Instytut Kardiologii, Warszawa

⁶Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa

⁷Klinika Kardiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii Wydziału Lekarskiego, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

⁸Oddział Kliniczny Kardiologii Interwencyjnej, Szpital im. św. Jana Pawła II, Kraków

⁹Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

¹⁰Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

¹¹Klinika Kardiologii i Chorób Strukturalnych Serca, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

¹²Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

¹³Klinika Kardiologii, Państwowy Instytut Medyczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa

¹⁴Państwowy Instytut Medyczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa

¹⁵Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

*Równorzędni pierwsi autorzy

**Równorzędni senior autorzy

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med.
Aleksander Prejbisz,
Centrum Prewencji
i Epidemiologii Chorób
Układu Krążenia,
Narodowy Instytut
Kardiologii,
ul. Niemożlińska 33,
04-635 Warszawa,
tel: +48 22 343 48 50,
e-mail: aprejbisz@ikard.pl
Copyright © by the Polish
Cardiac Society, 2025

STRESZCZENIE

Denerwacja nerek to metoda leczenia nadciśnienia tętniczego, obecna w praktyce klinicznej od około dekady. Patofizjologiczne podstawy tej metody opierają się na roli eferentnych i aferentnych włókien współczulnego układu nerwowego, dochodzących i odchodzących z nerek, w rozwoju nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza opornego na leczenie. Początkowe badania kliniczne sugerowały wysoką skuteczność denerwacji w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem opornym. Jednakże, wyniki badania Symplicity HTN-3, które wprowadziło procedurę kontrolną w postaci zabiegu pozorowanego, podważyły te nadzieje. Badanie to spotkało się z krytyką dotyczącą aspektów metodologicznych. Wyniki najnowszych badań, wykorzystujących cewniki nowszej generacji i bardziej rygorystyczne protokoły, potwierdzają znaczące obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów po zabiegu. Zabieg denerwacji nerek należy rozważyć u chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (po wykluczeniu wszystkich przyczyn hormonalnych oraz etiologii niedokrwiennej) i opornym na leczenie farmakologiczne. Należy wykluczyć rzekomą oporność, na przykład spowodowaną tak zwanym efektem białego fartucha. Każdy chory powinien mieć całodobową rejestrację ciśnienia tętniczego. Należy również wykluczyć brak współpracy chorego z lekarzem i niesystematyczne przyjmowanie leków hipotensyjnych oraz nieprzestrzeganie innych zaleceń terapeutycznych. Warunkiem sukcesu denerwacji nerek jest precyzyjna kwalifikacja pacjentów oraz wykonywanie zabiegu w wyspecjalizowanych ośrodkach z odpowiednim doświadczeniem.

Słowa kluczowe: denerwacja nerek, farmakoterapia, leczenie, leczenie zabiegowe, nadciśnienie tętnicze

WSTĘP

Denerwacja nerek (RDN, *renal denervation*) jest metodą leczenia nadciśnienia tętniczego (NT) opornego na terapię farmakologiczną, stosowaną już od około 10 lat w praktyce klinicznej. Denerwacja nerek polega na uszkodzeniu włókien współczulnego układu nerwowego otaczających ścianę tętnic nerkowych poprzez odpowiedni cewnik umieszczony wewnątrznaczyniowo. Uszkodzenie włókien dochodzących do nerek (tak zwanych włókien eferentnych) powoduje zahamowanie wydzielania reniny, zwiększenie natriurezy oraz przepływu krwi przez nerki. Równoczesne uszkodzenie włókien współczulnego układu nerwowego wychodzących z nerki (tak zwanych włókien aferentnych) prowadzi do zmniejszenia aktywności ośrodkowego układu współczulnego [1]. Te przesłanki patofizjologiczne uzasadniały przeprowadzenie badań klinicznych, które początkowo wykazywały wielką skuteczność tej metody u chorych z opornym na leczenie farmakologiczne NT.

W badaniu SYMPPLICITY HTN-3, w którym po raz pierwszy porównano efekt wykonania zabiegu RDN z efektem zabiegu pozorowanego, nie wykazano korzyści wynikających z RDN [2]. W ostatnich latach dokonano jednak olbrzymiego postępu zarówno w zakresie metod jak i konstrukcji cewników stosowanych do RDN. Oprócz metod tradycyjnych, wykorzystujących do RDN prąd o częstotliwości radiowej, w zabiegach denerwacji stosuje się obecnie również fale ultradźwiękowe lub podanie alkoholu do ściany tętnicy nerkowej. Istotnej zmianie uległy również końcówki cewników służących do RDN, przez co skuteczność tych zabiegów jest zdecydowanie większa [3]. Wyniki badań z zastosowaniem nowych metod RDN z udziałem grupy kontrolnej z pozorowanym zabiegiem RDN oraz odpowiednio przeprowadzone metaanalizy wykazały dużą skuteczność tej metody leczenia u chorych z opornym NT [4, 5].

Uwzględniając powyższe przesłanki, eksperci reprezentujący Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) oraz Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN) opracowali niniejszy dokument, którego zadaniem jest przedstawienie najbardziej aktualnych i jednocześnie praktycznych wskazań dotyczących zabiegów RDN.

DEFINICJE, EPIDEMIOLOGIA I KONSEKWENCJE KLINICZNE OPORNEGO NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Zgodnie z definicją Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) z 2023 roku, oporne NT rozpoznaje się wówczas, gdy wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego wynoszą odpowiednio ≥ 140 mm Hg i ≥ 90 mm Hg, pomimo przyjmowania w maksymalnych zalecanych i tolerowanych dawkach stosowanych dotychczas trzech leków hipotensyjnych — hamującego układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) (inhibitor konwertazy angiotensyny lub antagonist

receptora angiotensyny II typu 1), antagonisty kanałów wapniowych i diuretyku tiazydopodobnego/tiazydowego. Należy podkreślić, że najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2024 roku oraz PTNT/PTK z 2024 roku przedstawiają tę samą charakterystykę opornego NT [6–8].

Panuje zgodny pogląd, że nieprawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego należy potwierdzić metodą całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) i konieczne jest wykluczenie przyczyn oporności rzekomej (zwłaszcza nieprzebranie zaleceń lekarskich przez chorego). Wykonanie ABPM u chorego na oporne NT pozwala nie tylko na potwierdzenie prawdziwego charakteru NT, lecz także umożliwia ocenę profilu ciśnienia tętniczego z uwzględnieniem godzin nocnych. Wykazano, że brak nocnego spadku ciśnienia tętniczego może charakteryzować chorych ze współistniejącym obturacyjnym bezdechem śródśennym lub nierozpoznaną wtórną postacią NT. Jednocześnie zaznaczono, że przy niedostępności ABPM do potwierdzenia prawdziwie opornego NT zaleca się wykorzystanie domowych pomiarów ciśnienia tętniczego (HBPM, *home blood pressure monitoring*) [6, 7].

Zalecane jest również wyodrębnienie chorych z NT wtórnym — wyniki badań klinicznych, zwłaszcza prowadzonych na przestrzeni ostatniej dekady, wskazują na wysoką częstość występowania opornego NT u pacjentów z najczęściej występującymi postaciami wtórnego NT — pierwotnym hiperaldosteronizmem oraz NT naczyniowo-nerkowym w następstwie miażdżycowego lub dysplastycznego zwężenia tętnicy nerkowej [9].

Podkreśla się, że częstość występowania prawdziwie opornego NT w ogólnej populacji chorych z leczonym NT jest trudna do oszacowania i zależy od wielu czynników stanowiących podstawę do rozpoznania oporności na terapię, między innymi od badanej populacji, stopnia referencyjności ośrodków, stosowanych grup leków hipotensyjnych i uzyskanej docelowej wartości ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*). Pomimo istotnych różnic w poszczególnych badaniach, rzeczywista częstość występowania prawdziwie opornego NT w ogólnej populacji leczonych chorych na NT nie przekracza 5%, natomiast oporność rzekoma dotyczy do 10%–20% chorych. Oznacza to, że w polskiej populacji pacjentów leczonych na NT prawdziwie oporne NT może występować u kilkudziesięciu tysięcy osób [6, 9–11].

Wyniki dotychczasowych badań klinicznych sugerują, że chorych na prawdziwie oporne NT cechuje bardziej wyrażony rozwój wczesnych i późnych powikłań narządowych w porównaniu z pacjentem ze skutecznie leczonym NT. Ponadto przeprowadzone badania kliniczne dostarczyły ważnych argumentów wskazujących na to, że u chorych na oporne NT występuje znamienne większe ryzyko wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych w porównaniu z osobami ze skutecznie leczonym NT [6, 9–11].

Zwrócono także uwagę na złożoność patogenezы opornego NT, którą omówiono szczegółowo w kolejnym podrozdziale. Natomiast z punktu widzenia klinicznego, do demograficznych czynników ryzyka rozwoju opornego NT należy zaliczyć między innymi płeć męską, rasę czarną, podeszły wiek, otyłość, picie alkoholu w nadmiernych ilościach, duża podaż sodu w diecie, depresję oraz zaawansowany proces miażdżycowy i powikłania narządowe NT [6, 9–11].

Zgodnie z wytycznymi, w tym PTNT/PTK (2024), ogólne zasady leczenia opornego NT powinny uwzględniać metody niefarmakologiczne oraz leczenie hipotensyjne. Zasady diagnostyki i leczenia opornego NT omówiono w dalszej części tego opracowania [6, 9–11].

PODSTAWY PATOFIZJOLOGICZNE PRAWDZIWIE OPORNEGO NT

Zrozumienie mechanizmów patofizjologicznych prawdziwie opornego NT jest kluczowe dla jego skutecznego leczenia i prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych. Patofizjologia tego stanu obejmuje różnorodne i często przenikające się mechanizmy, które prowadzą do oporności na leczenie. Jedną z kluczowych ról odgrywa układ współczulny.

Przebudowa naczyń

U pacjentów z NT opornym obserwuje się zmiany strukturalne naczyń krwionośnych, takie jak przerost błony mięśniowej tętnic, pogrubienie ścian naczyń oraz zwiększenie ich sztywności [12]. Te zmiany prowadzą do zwiększenia oporu obwodowego i utrudniają uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego. Przebudowa naczyń jest często konsekwencją przewlekłej ekspozycji na wysokie ciśnienie tętnicze u chorych z nierozpoznanym lub nieskutecznie leczonym NT.

Nadmierna retencja sodu i wody

Nadmierna retencja sodu i płynów prowadzi do zwiększenia objętości wewnątrznaczyniowej, co z kolei podnosi ciśnienie krwi, zwłaszcza w godzinach nocnych. Mechanizmy te mogą być wynikiem upośledzenia funkcji nerek, zwiększonej aktywności układu RAA oraz nieadekwatnego leczenia diuretycznego [13].

Aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron

Zarówno angiotensyna II, jak i aldosteron mają bezpośredni wpływ na komórki mięśni gładkich naczyń oraz nasilają proces włóknienia, co prowadzi do sztywności naczyń i zwiększonego oporu obwodowego [14].

Endotelina

Endotelina odgrywa istotną rolę w patofizjologii opornego NT, zwłaszcza związanego z przewlekłą chorobą nerek. Działając poprzez wiązanie się z receptorami endoteliny typu A i typu B, zwiększa opór obwodowy oraz nasila przebudowę naczyń [15].

Otyłość, zespół metaboliczny i bezdech śródśenny

Otyłość wiąże się ze zwiększoną aktywnością układu współczulnego, układu RAA oraz zwiększoną retencją sodu i wody. Zespół metaboliczny, charakteryzujący się insulinoopornością, również przyczynia się do wzrostu ciśnienia tętniczego poprzez różne mechanizmy, w tym dysfunkcję śródbłonna i stan zapalny. Nakładanie się tych mechanizmów jest szczególnie istotne u chorych z zespołem bezdechu śródśennego, którzy charakteryzują się częstym występowaniem NT opornego na farmakoterapię [16, 17].

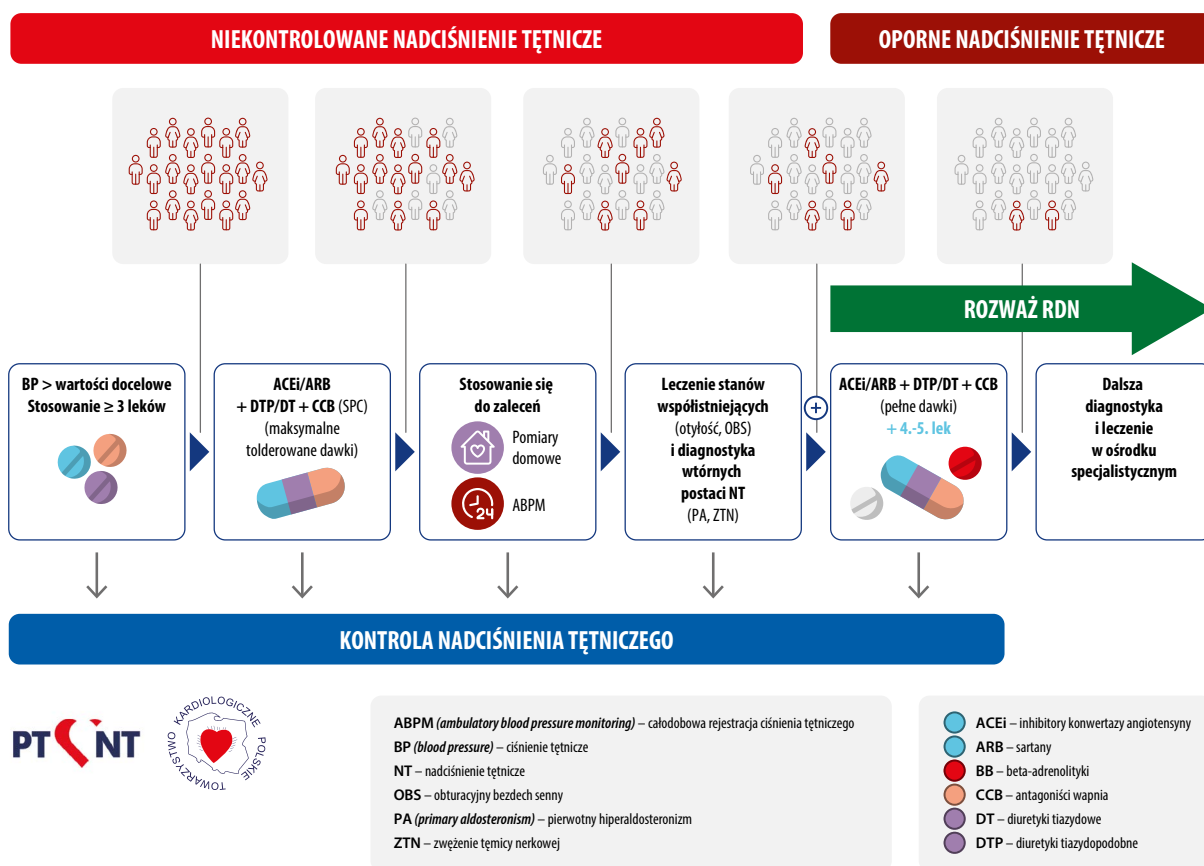
Rola układu współczulnego

Układ współczulny ma fundamentalne znaczenie w patofizjologii prawdziwie opornego NT [1, 18]. U pacjentów z NT opornym obserwuje się zwiększoną aktywność współczulną ocenianą metodą mikroneurografii [19]. Nadmierna aktywacja współczulna wpływa na wiele mechanizmów sprzyjających oporności na leczenie NT [20]. Zwiększone uwalnianie noradrenaliny prowadzi do wzrostu częstości pracy serca i zwężenia naczyń krwionośnych. Te efekty synergicznie podwyższają ciśnienie tętnicze. Układ współczulny ma bezpośredni wpływ na funkcję nerek, zwiększając uwalnianie reniny oraz retencję sodu i wody. Noradrenalina uwalniana przez nerwy współczulne stymuluje receptory beta-adrenergiczne w aparacie przykłębuszkowym nerek, co prowadzi do zwiększonej sekrecji reniny. Ponadto, zwiększona aktywność współczulna w nerkach prowadzi do zmniejszenia przepływu krwi przez ten narząd i zwiększenia retencji sodu. Aktywacja układu współczulnego prowadzi do wzrostu sztywności naczyń, co jest wynikiem zarówno bezpośredniego działania katecholamin na ściany naczyń, jak i pośrednich efektów wynikających z nadmiernej aktywacji układu RAA.

Pomimo poznania kluczowej roli układu współczulnego w patofizjologii opornego NT, obecnie stosowane leczenie farmakologiczne nie jest w pełni ukierunkowane na jego nadmierną aktywność [21]. Beta-adrenolityki, które hamują działanie noradrenaliny na serce, nie zawsze są skuteczne w redukcji aktywności współczulnej na poziomie obwodowym i nerkowym. Inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora angiotensyny II typu 1 hamują układ RAA, ale ich wpływ na układ współczulny jest ograniczony. Podsumowując, patofizjologia prawdziwie opornego NT jest złożona i w dużej mierze związana z nadmierną aktywnością układu współczulnego. Obecne metody leczenia farmakologicznego nie zawsze są w stanie skutecznie zredukować tę aktywność.

AKTUALNY ALGORYTM POSTĘPOWANIA W PRZYPADKU OPORNEGO NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Pierwszym krokiem w przypadku stwierdzenia opornego NT, czyli braku osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego u pacjenta otrzymującego 3 leki hipotensyjne (w tym diuretyk) w pełnych dawkach, jest wykluczenie NT pseudoopornego, w tym:



Prejbisz A, Dobrowolski P i wsp. Guidelines for the management of hypertension in Poland 2024 — the position of the Polish Society of Hypertension/Polish Cardiac Society Experts. Arterial Hypertension. 2024; 28: 91-146.

Rycina 1. Postępowanie u pacjenta z niekontrolowanym i opornym nadciśnieniem tętniczym — Stanowisko PTNT/PTK 2024, zmodyfikowano — propozycja pozycjonowania miejsca denerwacji w postępowaniu z pacjentem z niekontrolowanym i opornym nadciśnieniem tętniczym [8]
Skróty: ABPM (ambulatory blood pressure monitoring), całodobowa rejestracja ciśnienia tętniczego; ACEi (angiotensin-converting enzyme inhibitor), inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB (angiotensin II receptor blocker), sartany; BB (beta-blocker), beta-adrenolityki; BP (blood pressure), ciśnienie tętnicze; CCB (calcium channel blockers), antagoniści kanałów wapniowych; DT, diuretyki tiazydowe; DTP, diuretyki tiazydopodobne; NT, nadciśnienie tętnicze; OBS, obturacyjny bezdech senny; PA (primary aldosteronism), pierwotny hiperaldosteronizm; ZTN, zwężenie tętnicy nerkowej

- efektu białego fartucha (przy pomocy HBPM i/lub ABPM),
- błędów w pomiarze ciśnienia tętniczego (takich jak niewłaściwe dopasowanie wielkości mankietu do obwodu ramienia, aparat bez walidacji i/lub błędy w technice pomiaru ciśnienia tętniczego przez pacjenta w trakcie HBPM),
- nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych (*adherence, compliance*). Poprawę adherencji do leczenia można uzyskać stosując złożone leki hipotensyjne (SPC, *single pill combination*), stąd ich wysoka pozycja w aktualnych zaleceniach polskich i międzynarodowych (ryc. 1) [6–8, 22, 23].

W dalszej kolejności należy dokonać systematycznego przeglądu wszystkich leków i innych substancji przyjmowanych przez pacjenta, które mogą powodować wzrost wartości ciśnienia tętniczego (na przykład niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy, pseudoefedryna [w tym preparaty donosowe], doustna hormonalna

antykoncepcja dwuskładnikowa, teofilina, lukrecja, stymulanty i suplementy diety, czynniki stymulujące erytropoezę u chorych z przewlekłą chorobą nerek) i zwerifikować przestrzeganie zalecanych modyfikacji stylu życia, szczególnie brak redukcji masy ciała (w otyłości), niedostateczną aktywność fizyczną oraz nadmierne picie alkoholu i zbyt dużą podaż soli w diecie czy palenie papierosów [6–8, 22, 23].

Kolejny element w diagnostyce opornego NT stanowi przesiewowa ocena w kierunku wtórnych postaci NT, szczególnie takich jak [6–8, 22, 23]:

- obturacyjny bezdech senny (charakterystyczne objawy kliniczne, profil *non-dipper* lub *reverse dipper* w ABPM oraz zaburzenia rytmu i/lub przewodzenia nasilające się w trakcie snu; diagnostyka przy pomocy kwestionariuszy oraz badania polisomnograficznego),
- przewlekła choroba nerek (ocena funkcji nerek za pomocą oceny stężenia kreatyniny w surowicy,

oszacowanej wielkości przesączania kłębuszkowego [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*], albuminurii oraz badania ultrasonograficznego nerek),

- zwężenie tętnicy nerkowej (zwłaszcza u pacjentów z nagłym pogorszeniem funkcji nerek, miażdżycą uogólnioną lub w przypadku podejrzenia dysplazji włóknisto-mięśniowej, szczególnie u młodych kobiet; badanie I wyboru: ultrasonografia metodą dopplerowską tętnic nerkowych),
 - pierwotny hiperaldosteronizm (hipokaliemia samoistna lub wywołana przez diuretyki, osłabienie siły mięśniowej; badanie I wyboru: wskaźnik aldosteronowo-reninowy),
 - guz chromochłonny (nagłe wzrosty wartości ciśnienia tętniczego w połączeniu w objawami ogólnymi, to jest kołataniem serca, bólami głowy, wzmożoną potliwością, bladeścią skóry; badanie I wyboru: oznaczenie stężenia metoksykatecholamin we krwi i/lub moczu).
- Równolegle należy podjąć próbę modyfikacji dotychczasowego leczenia hipotensyjnego poprzez zastosowanie trójlekowego SPC (inhibitor konwertazy angiotensyny lub antagonistą receptora angiotensyny II typu 1 w połączeniu z antagonistą kanałów wapniowych oraz diuretykiem tiazydopodobnym/tiazydowym) w pełnych dawkach, co u wielu chorych prowadzi do poprawy kontroli ciśnienia tętniczego [6–8, 22, 23]. Diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne zaleca się, jeśli eGFR wynosi >30 ml/min/1,73 m². Chlortalidon (w dawce 12,5–25 mg/dobę) można zastosować razem z diuretykiem pętlowym lub bez niego, gdy eGFR wynosi <30 ml/min/1,73 m² [6].

W przypadku nieuzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego, zgodnie z zaleceniami jako 4. lek w terapii hipotensyjnej należy zastosować antagonistę aldosteronu — spironolakton [8, 22, 23]. W badaniu przeprowadzonym z randomizacją PATHWAY-2, u pacjentów z opornym NT dołączenie spironolaktonu powodowało znamienne większe obniżenie ciśnienia tętniczego niż dodanie dokszazosyny czy bisoprololu [24]. U pacjentów z eGFR poniżej 45 ml/min/1,73 m² i/lub stężeniem potasu w osoczu powyżej 4,5 mmol/l spironolakton należy stosować z ostrożnością z uwagi na ryzyko hiperkaliemii i/lub pogorszenia funkcji nerek. W przypadku nietolerancji spironolaktonu, potencjalną alternatywę stanowi eplerenon [25]. Wkrótce należy się spodziewać rejestracji inhibitora syntezy aldosteronu — baxdrostatu. W ostatnich latach w leczeniu przewlekłej hiperkaliemii u chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b-5 stosujących leki hamujące układ RAA znalazł zastosowanie nowy lek, patiomer, który jest niewchłanianym organicznym polimerem zawierającym kompleks wapń-sorbitol. Działanie leku polega na wymianie kationów w przewodzie pokarmowym. Drugim lekiem, który pomyślnie przeszedł badania kliniczne i w niedalekiej przyszłości również może być zastosowany w leczeniu przewlekłej hiperkaliemii, jest sodu cyrkonu cyklokrzemian — ZS-9. Jest to związek o budowie krystalicznej, który nie

wchłania się z przewodu pokarmowego. Działanie tego leku polega na selektywnym wychwytywaniu jonów potasowych i amonowych w przewodzie pokarmowym.

W kolejnych krokach farmakoterapii u pacjentów z NT opornym należy rozważyć zwiększenie liczby leków hipotensyjnych do 5–7, z zastosowaniem [6–8, 22, 23]:

- diuretyku pętlowego (preferowany torasemid) z dołączeniem do diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego — zwłaszcza u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (w szczególności przy eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m²) lub z objawami retencji sodu i wody,
- beta-adrenolityku (preferowany bisoprolol) — u pacjentów ze wskazaniami do zastosowania beta-adrenolityku lek tej grupy włączany jest wcześniej [25, 26],
- alfa-adrenolityku (preferowana dokszazosyna XL) [24],
- leku działającego ośrodkowo (preferowana klonidyna) [27],
- leku bezpośrednio rozszerzającego naczynia (dihydralazyne) [6–8, 22, 23].

DENERWACJA NEREK: MECHANIZM DZIAŁANIA, TECHNIKI I TECHNOLOGIE

Mechanizm działania

Nerki są unerwione przez dwa rodzaje włókien układu współczulnego: włókna eferentne, biegnące z centralnego układu nerwowego do nerek, oraz aferentne, biorące swój początek w nerkach i przewodzące impulsy do centralnego układu nerwowego. Oba rodzaje włókien biegną wzdłuż tętnic nerkowych wewnątrz ich przydanki. Stymulacja włókien eferentnych powoduje wazokonstrykcję naczyń nerkowych, a w konsekwencji spadek przepływu nerkowego i zmniejszenie przesączania kłębuszkowego, zwiększone wydzielanie reniny i noradrenaliny oraz zwiększoną reabsorpcję jonów sodu w cewkach nerkowych. Wszystko to może w konsekwencji może prowadzić do rozwoju NT. W badaniach doświadczalnych wykazano również, że pobudzenie nerkowych włókien aferentnych, poprzez wpływ na ośrodki w podwzgórzu tylnym, powoduje zwiększoną aktywność ośrodkowego układu współczulnego. Nerkowe włókna układu współczulnego mają zatem istotny wpływ na udział nerek w patofizjologii NT. Metoda RDN polega na zmniejszeniu aktywności włókien układu współczulnego (zarówno aferentnych jak i eferentnych) biegnących w ścianie tętnicy nerkowej. Dokonuje się tego przy użyciu różnych metod, takich jak emisja prądu o częstotliwości radiowej, fali ultradźwiękowej czy śródścienna aplikacja alkoholu (denerwacja chemiczna) [28].

Przegląd dostępnych technologii i opis zabiegu

Obecnie w Polsce szerzej stosowane są dwa urządzenia do wykonywania RDN (tab. 1, 2). Obie technologie wymagają dostępu udowego, optymalnie należy przeprowadzić nakłucie tętnicy udowej wspólnej w znieczuleniu miejscowym pod kontrolą ultrasonografii. Przed wykonaniem

Tabela 1. Dostępne systemy do denerwacji nerek

System	Producent	Metoda denerwacji	CE mark
Symlicity Flex	Medtronic	Ablacja energią o częstotliwości radiowej	Tak
Symlicity Spiryl	Medtronic	Ablacja energią o częstotliwości radiowej	Tak
ReDY	Renal DYNAMICS	Ablacja energią o częstotliwości radiowej	Tak
Iberis	Terumo	Ablacja energią o częstotliwości radiowej	Tak
Renlane	Cordis Corporation	Ablacja energią o częstotliwości radiowej	Tak
EnligHTN	St Jude Medical (Abbott)	Ablacja energią o częstotliwości radiowej	Tak
ThermoCOOL	Biosense Webster Diamond Bar	Ablacja energią o częstotliwości radiowej	Tak
Vessix	Boston Scientific Natick	Ablacja energią o częstotliwości radiowej	Tak
PARADISE	ReCor Medical	Ablacja ultradźwiękami	Tak

Pogrubieniem oznaczono systemy o bogatej bazie dowodowej

Tabela 2. Porównanie systemów Symlicity Spiryl RF i System Paradise US do denerwacji tętnic nerkowych. Na podstawie [30]

	System Symlicity Spiryl RF	System Paradise US
Anatomiczne kryteria kwalifikacji	Leczenie wszystkich dostępnych tętnic nerkowych o średnicy 3–8 mm	Leczenie dostępnych głównych tętnic nerkowych o średnicy 3–8 mm
Dostęp	Dostęp udowy (6 Fr)	Dostęp udowy (7 Fr)
Prowadzenie	Możliwość stosowania przewodników o dużej sile podparcia lub przewodników wspomagających w przypadku anatomii o krętym przebiegu	Możliwość stosowania przewodnic pomocniczych lub przewodników w przypadku anatomii o krętym przebiegu
Miejsca ablacji	Główna tętnica nerkowa i jej gałęzie	Główna tętnica nerkowa, 2–3 ablacje na tętnicę. Wybór rozmiaru cewnika i lokalizacji ablacji można przeprowadzić wstępnie za pomocą CT/MRA, a ostateczne pozycjonowanie można wykonać podczas zabiegu za pomocą ultrasonografii
Kontakt ze ścianą tętnicy	Zapewnienie odpowiedniego kontaktu elektrod RF ze ścianą naczynia. Zapewnij dostarczenie energii (czas trwania co najmniej 45 sek., optymalnie 60 sek.)	Całkowite zamknięcie światła tętnicy nerkowej przed inflacją balonu
Czas trwania	Jednoczesna ablacja w 4 punktach (czas trwania co najmniej 45 sek., optymalnie 60 sek.)	7 sekund na ablację

Skróty: CT/MRA (computed tomography/magnetic resonance angiography), tomografia komputerowa/angiografia rezonansu magnetycznego; RF (radiofrequency electrodes), elektrody do ablacji falami radiowymi

denerwacji należy wykonać arteriografię tętnicy nerkowej oraz podać dotętniczo 200 mikrogramów nitrogliceryny w celu redukcji ryzyka wystąpienia istotnego kurczu tętnicy.

Cewnik Symlicity Spiryl (Medtronic, USA) to cztero-elektrodowy cewnik grubości 4Fr, który wprowadzany jest do światła tętnicy metodą *over-the-wire* przy użyciu przewodnika 0,014 cala. Wymagana średnica koszulki naczyniowej to 6Fr. Po usunięciu przewodnika cewnik przyjmuje kształt helisy, dopasowany do kształtu tętnicy nerkowej. Cewnik pozwala na równoczesne dostarczenie energii przez 4 elektrody, co umożliwia jednoczesną denerwację 4 kwadrantów tętnic, lub w razie potrzeby wyłączenie poszczególnych elektrod. Cewnik jest odpowiedni dla tętnic o średnicy od 3 do 8 milimetrów — przy użyciu tego cewnika możliwa jest zatem również denerwacja w obrębie gałęzi obwodowych, położonych dystalnie do rozwidlenia pnia tętnicy nerkowej. W trakcie zabiegu cewnik połączony jest z generatorem prądu o częstotliwości radiowej, kontrolującym stale temperaturę wewnątrz tętnicy i emitującym prąd według wbudowanego algorytmu. Długość aplikacji wynosi 60 sekund. Po wykonanym zabiegu należy ponownie

podać dotętniczo 200 mikrogramów nitrogliceryny i wykonać kontrolną arteriografię w celu oceny ewentualnych powikłań śródzabiegowych [29].

Drugi system — Paradise (ReCor, USA) — składa się z cewnika balonowego, wewnątrz którego umieszczony jest przetwornik piezoelektryczny, przetwarzający energię emitowaną przez generator na falę ultradźwiękową. Wymagana średnica koszulki naczyniowej to 7Fr. Cewnik jest dostępny w różnych rozmiarach, jego dobór zależy od średnicy tętnicy nerkowej. Możliwe jest wykonanie ablacji w tętnicach o średnicy od 3,5 do 8 mm. Po wprowadzeniu balonika po przewodniku 0,014 cala i umieszczeniu go w świetle pnia tętnicy nerkowej wykonywane są 2–3 siedmiosekundowe ablacje obejmujące jednocześnie cały obwód tętnicy. Nie wykonuje się ablacji w obrębie gałęzi obwodowych tętnicy. W trakcie trwania aplikacji cewnik balonowy jest automatycznie płukany solą fizjologiczną, celem unikania nadmiernego wzrostu temperatury w świetle tętnicy nerkowej [29].

Z uwagi na ból towarzyszący RDN, zabieg wykonywany jest w płytkiej analgesodacji. Podawane są leki

Tabela 3. Przygotowanie pacjenta do zabiegu denerwacji nerek. Na podstawie [30]

Odpowiednie nawodnienie zgodnie z procedurą dla środka kontrastowego
Podanie heparyny niefrakcjonowanej w trakcie zabiegu (100 j.m./kg w celu osiągnięcia ACT >250 s)
Okolozabiegowe podanie dawki nasycającej aspiryny, a następnie aspiryna 75–100 mg przez 1 miesiąc po zabiegu
Pacjenci stosujący doustne antykoagulanty są prowadzeni zgodnie z wytycznymi CCS dotyczącymi interwencji wewnątrznaczyniowych
Analgezja i sedacja zgodnie z procedurą znieczulenia z monitorowaną opieką anestezjologiczną: niska dawka opioidów (na przykład morfina 1–3 mg lub fentanyl 1–2 µg/kg dożylnie) i leki benzodiazepinowe (na przykład midazolam 2–3 mg dożylnie)
Śródzabiegowe monitorowanie parametrów życiowych
Leki do zarządzania zdarzeniami niepożądanymi muszą być dostępne w pracowni hemodynamiki (na przykład flumazenil, nalokson)
Dożylnie leki do kontroli ciśnienia krwi (na przykład nitroprusydek, urapidil, nitrogliceryna, fentolamina)

Skróty: ACT (activated clotting time), aktywowany czas krzepnięcia; CCS (Canadian Cardiovascular Society), Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne

**Rycina 2.** Zmiana ciśnienia skurczowego zmierzona za pomocą całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego [32–39]

Gwiazdki oznaczają istotność statystyczną: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$; W badaniach SPYRAL: HTN-ON Pilot, HTN-ON Pilot + Ext., HTN-OFF Pilot, HTN-OFF Pivotal oraz REQUIRE pomiar 24 h ABPM był pierwszorzędowym punktem końcowym

Skrót: RDN (renal denervation), denerwacja nerek

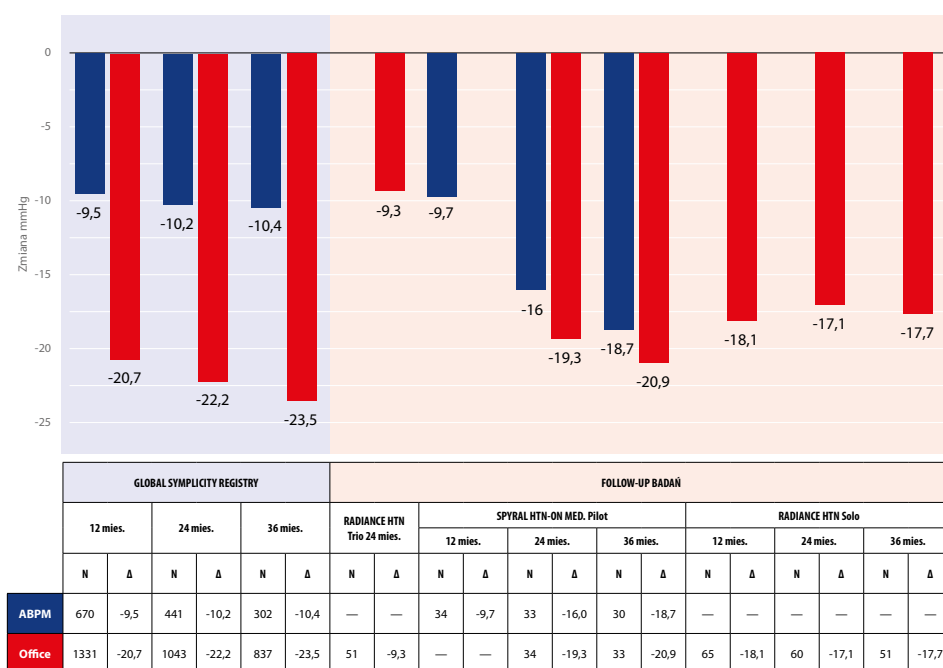
przeciwbólowe (fentanyl, morfina) oraz nasenne (na przykład midazolam). Zabieg wykonywany jest na pełnej antykoagulacji heparyną niefrakcjonowaną, z docelowym czasem częściowej tromboplastyny po aktywacji >250 sekund.

Porównanie obu systemów oraz sposób przygotowania pacjenta do zabiegu przedstawiono w tabelach 1–3.

SKUTECZNOŚĆ, BEZPIECZEŃSTWO I OPŁACALNOŚĆ RDN — PODSUMOWANIE WYNIKÓW BADAŃ KLINICZNYCH

Skuteczność RDN jako formy terapii NT jest przedmiotem intensywnych badań. Wyniki badań dotyczących urządzeń pierwszej generacji stosowanych w procedurze RDN były

niejednoznaczne, a ich wiarygodność ograniczały istotne problemy metodologiczne prób klinicznych. Kluczowe z nich to suboptymalny dobór pacjentów (kryterium kwalifikacji opierało się głównie na wysokości skurczowego ciśnienia tętniczego), częste zmiany w leczeniu farmakologicznym podczas badań (brak standaryzacji), niewystarczające doświadczenie osób przeprowadzających zabiegi oraz brak odpowiedniego zaślepienia pacjentów i personelu oceniającego wyniki, a także we wczesnym okresie badań niestosowanie leczenia pozorowanego [30, 31]. W rezultacie, wyniki tych wczesnych badań nie dostarczyły jednoznacznych dowodów na skuteczność RDN, co skłaniało towarzystwa naukowe z całego świata do formułowania bardzo ostrożnych rekomendacji w tym zakresie.



Rycina 3. Zmiana ciśnienia skurczowego względem wartości wyjściowych u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym poddanych denerwacji nerek mierzona za pomocą całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego oraz w gabinecie lekarskim (*office*) — wyniki *follow-up* >12 mies. [5, 53, 55, 56]
Skrót: zob. *ryc. 1*

W 2017 roku rozpoczęto szereg badań nad urządzeniami drugiej generacji stosowanymi w procedurze RDN, wprowadzając jednocześnie istotne zmiany w projektowaniu i prowadzeniu badań klinicznych. Zmiany te umożliwiły między innymi lepszy dobór pacjentów, zastosowanie dokładniejszych metod monitorowania ciśnienia tętniczego (w tym oceny zmian ciśnienia tętniczego w ABPM jako głównego punktu końcowego), laboratoryjne monitorowanie stopnia stosowania się do zaleceń oraz procedurę pozorowaną w grupie kontrolnej. W badaniach wykorzystano nowoczesne systemy oparte na technologii prądu o częstotliwości fal radiowych lub ultradźwięków [30, 31].

Wyniki tych badań potwierdziły, że zabieg RDN jest skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego zarówno u pacjentów przyjmujących leki hipotensyjne, jak i u tych, którzy nie stosują leczenia farmakologicznego. Z wyjątkiem nielicznych przypadków, wszystkie badania z randomizacją wykazały istotne statystycznie i znaczące klinicznie obniżenie ciśnienia tętniczego w grupie poddanej procedurze RDN względem grupy kontrolnej z procedurą pozorowaną (*ryc. 2, 3*) oraz potwierdziły korzystny profil bezpieczeństwa tej metody [32–39].

W porównaniu do grup, które przeszły procedurę pozorowaną, średnia redukcja ciśnienia tętniczego w ABPM była znacząco większa w grupie poddanej RDN, wynosząc od $-4,7$ do $-9,0$ mm Hg dla ciśnienia skurczowego oraz od $-3,7$ do $-6,0$ mm Hg dla ciśnienia rozkurczowego (*ryc. 2, 3*) [32–39].

Dwa badania, RADIANCE-HTN TRIO i DENERHTN, wykazały, że obniżenie ciśnienia tętniczego w następstwie RDN utrzymywało się niezależnie od przestrzegania zaleceń terapeutycznych, co pozwala określić efekt RDN jako *always-on*, stały — niezależnie od farmakokinetyki, przestrzegania zaleceń dotyczących leków oraz schematu dawkowania [32, 40].

Wyniki badań dla drugiej generacji RDN wykazały również istotne obniżenie wartości ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych [32–35, 37, 41], co jest istotnym celem w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego [42–46]. W szczegółowej analizie *post hoc* badania SPYRAL HTN-ON MED zaobserwowano, że poranny wzrost ciśnienia tętniczego był mniejszy w grupie, która przeszła RDN, co można wyjaśnić zmniejszeniem aktywności współczulnej [47]. Zmniejszeniu uległo także ciśnienie tętnicze mierzone w gabinecie. U pacjentów poddanych zabiegowi RDN zaobserwowano zmniejszenie ciśnienia skurczowego w zakresie od $-9,0$ do -11 mm Hg [32–37, 39] oraz ciśnienia rozkurczowego o około -5 mm Hg [32, 34–37, 39]. Obserwowane zmiany były statystycznie istotne w porównaniu z procedurą pozorowaną.

Warto zauważyć, że skuteczność RDN nie jest jednolita u wszystkich pacjentów. Znaczące obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego mierzonego w gabinecie lub jako ABPM o co najmniej 5 mm Hg zaobserwowano u 60%–70% pacjentów w ciągu 2–6 miesięcy obserwacji po przeprowadzeniu denerwacji. Dodatkowo, około 20%

pacjentów poddanych RDN osiąga docelowe ciśnienie tętnicze w HBPM lub ABPM, co stanowi jednocześnie ponad dwukrotnie wyższy odsetek w porównaniu do grupy poddanej procedurze pozorowanej [37, 41, 48]. Warto podkreślić, że wyniki te osiągnięto przy mniejszej liczbie leków przyjmowanych w grupie RDN [37].

Metaanaliza dziewięciu badań z randomizacją, kontrolowanych procedurą *sham* (to jest zabiegu pozorowanego), obejmująca 1643 pacjentów, wykazała, że po średnio pięciu miesiącach obserwacji RDN wiązała się z istotnym obniżeniem 24-godzinnego ciśnienia tętniczego (skurczowe $[-4,2$ mm Hg; 95-procentowy przedział ufności {CI, *confidence interval*}, $-5,4$ do $-3,0$; $P < 0,00001$), rozkurczowe $[-2,4$ mm Hg; 95% CI, $-3,4$ do $-1,6$]) oraz ciśnienia tętniczego podczas dnia w ABPM (skurczowe: $-5,1$ mm Hg, 95% CI, $-6,8$ do $-3,5$; rozkurczowe: $-2,9$ mm Hg; 95% CI, $-3,9$ do $-1,9$). Podobnie, ciśnienie tętnicze mierzone w gabinecie zostało obniżone w grupie poddanej RDN (skurczowe: $-5,5$ mm Hg; 95% CI, $-7,1$ do $-3,8$; rozkurczowe: $-3,2$ mm Hg; 95% CI, $-4,2$ do $-2,1$) w porównaniu z grupą placebo [49].

Na podstawie obecnie dostępnych danych nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności obniżania ciśnienia tętniczego pomiędzy RDN za pomocą fal radiowych a ultradźwięków [3, 50].

Równocześnie, metaanaliza dwunastu badań obejmujących 433 pacjentów wykazała, że RDN może również przyczynić się do poprawy struktury i funkcji serca u pacjentów z NT opornym. Po zabiegu RDN zaobserwowano zmniejszenie wskaźnika masy lewej komory o $13,1$ g/m² (95% CI, $-18,4$ do $-7,8$; $P < 0,00001$), zmniejszenie grubości tylnej ściany lewej komory o $0,6$ mm (95% CI, $-0,9$ do $-0,3$; $P < 0,00001$) oraz zmniejszenie grubości przegrody międzykomorowej o $0,8$ mm (95% CI, $-1,1$ do $-0,5$; $P < 0,00001$). Ponadto, odnotowano wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory o $1,8\%$ (95% CI, $0,7$ do $2,9$; $P = 0,001$). Niemniej jednak, nie stwierdzono statystycznie istotnych zmian w średnicy wewnętrznej lewej komory w rozkurczu (95% CI, $-1,40$ do $0,24$; $P = 0,17$) ani w funkcji rozkurczowej (stosunek E/A) (95% CI, $-0,04$ do $0,14$; $P = 0,28$) [51].

Długoterminowa skuteczność RDN jest oceniana w ramach Globalnego Rejestru SYMPLICITY (GSR, *Global SYMPLICITY Registry*), który ma na celu długotrwałą obserwację pacjentów poddanych tej procedurze. Rejestr ten, obejmujący 196 ośrodków, stanowi największe prospektywne badanie obserwacyjne monitorujące bezpieczeństwo i skuteczność RDN w rzeczywistych warunkach klinicznych u pacjentów z opornym NT. Do tej pory włączono do niego ponad 3000 pacjentów, z których 2652 jest objętych trzyletnią obserwacją.

Wyniki prezentowane w opracowaniach GSR wskazują na to, że zabieg RDN pozwala na trwałe i istotne obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pomiarach gabinetowych, jak i w monitorowaniu ciśnienia metodą ABPM (ryc. 3). W 12. miesiącu obserwacji pacjenci z opornym NT poddani RDN doświadczyli znaczącego obniżenia skurczowego

ciśnienia tętniczego zarówno w pomiarach gabinetowych ($-20,7$ mm Hg względem wartości wyjściowych), jak i w ABPM ($-9,5$ mm Hg względem wartości wyjściowych). Wartości ciśnienia tętniczego mierzone w gabinecie oraz w ABPM pozostawały obniżone na zbliżonym poziomie także w długoterminowej obserwacji (do 36 miesięcy), z tendencją do niewielkiego pogłębiania się efektu w czasie [5]. Taka wielkość obserwowanego efektu pozwala szacować, że w populacji unika się 45 poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych na 1000 leczonych w trzyletnim okresie obserwacji. Ponadto, na podstawie tych danych szacuje się, że liczba pacjentów, których należy leczyć, aby uniknąć jednego poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego wynosi 22 w populacji pacjentów z opornym NT, co wynika przede wszystkim ze znaczącego obniżenia prawdopodobieństwa wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu [52].

Podobne wyniki zaobserwowano w badaniach SPYRAL HTN-ON MED i RADIANCE-HTN SOLO, które potwierdzają, że skuteczność obniżania ciśnienia tętniczego przez RDN utrzymuje się przynajmniej przez trzy lata (ryc. 3) [53–56]. Należy jednak zauważyć, że długotrwały efekt RDN może zależeć od różnych czynników, takich jak zmiany w farmakoterapii, przestrzeganie zaleceń dotyczących stylu życia, zwłaszcza w zakresie spożycia soli, proces starzenia się pacjentów oraz rozwój chorób sercowo-naczyniowych lub nerek.

Bezpieczeństwo procedury RDN jest kluczowym aspektem oceny jej przydatności klinicznej. Z dotychczas opublikowanych badań wynika, że RDN jest stosunkowo bezpieczną procedurą, z odsetkiem powikłań okołoperacyjnych poniżej 5%. Lokalne powikłania, takie jak tętniaki rzekome, przetoki tętniczo-żylne czy krwawienie do przestrzeni zaotrzewnowej, mogą wystąpić w miejscu dostępu do tętnicy udowej. Są one podobne do tych występujących w interwencjach sercowo-naczyniowych i zwykle są leczone zachowawczo. Metaanaliza 50 opublikowanych badań nad RDN potwierdziła bezpieczeństwo tej procedury. Wśród 5769 pacjentów (okres obserwacji: 10 249 pacjentolat), tylko u 26 (0,45%) wystąpiło zwężenie lub rozwarstwienie tętnicy nerkowej. Mediana czasu od zabiegu RDN do jakiegokolwiek interwencji nerkowej wynosiła 5,5 miesiąca (zakres: 0 do 33 miesięcy); 79% wszystkich zdarzeń miało miejsce w ciągu roku od zabiegu [57].

Podobne obserwacje zebrano w trakcie prób klinicznych. Metaanaliza obejmująca piętnaście badań RCT z udziałem 2581 pacjentów (RDN: 1723; *sham*: 858) wykazała, że w żadnym z tych badań nie zgłoszono poważnych powikłań proceduralnych, a działania niepożądane występują niezmiernie rzadko (tab. 4) [4]. Dane dotyczące bezpieczeństwa z największej bazy danych, rejestru GSR, również wykazały bardzo niską częstość powikłań okołoperacyjnych i zdarzeń niepożądanych w okresie 3-letniej obserwacji [5].

Analizy ekonomiczne potwierdzają, że RDN jest wysoko opłacalną metodą leczenia opornego NT, niezależnie od zastosowanej metody (fale radiowe czy ultradźwięki).

Tabela 4. Powikłania i działania niepożądane (%) w badaniach klinicznych z kontrolą pozorowaną oraz w Globalnym Rejestrze SYMPLICITY

	Badania kliniczne [4]	Rejestr GSR [5]
Populacja	Metaanaliza 15 badań RCT, n = 1723 pacjentów	n = 1749 pacjentów
Czas obserwacji	Do 6 mies.	36 mies.
Zgon	0,23%	5,7%
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	NR	2,9%
Zawał serca	0,78%	2,5%
Udar mózgu	0,67%	4,5%
Schyłkowa niewydolność nerek	0	1,8%
Przełom nadciśnieniowy	1,75%	3,1%
Zwężenie tętnicy nerkowej >70%	0,25%	0,3%

Skróty: GSR (Global SYMPLICITY Registry), Globalny Rejestr SYMPLICITY; NR, nie raportowano; RCT (randomized controlled trial), randomizowane badanie z grupą kontrolną

Bazując na najnowszych danych klinicznych oraz szacunkach wskazujących na możliwość znaczącego zmniejszenia liczby poważnych zdarzeń klinicznych u pacjentów z niekontrolowanym NT przez RDN, wykazano, że im więcej czasu upływa od zabiegu, tym większe są oszczędności wynikające z tej procedury [58, 59].

SKUTECZNOŚĆ RDN W POPULACJACH SZCZEGÓLNYCH

Obturacyjny bezdech śródsenny

Metaanaliza badań nad wpływem RDN na pacjentów z obturacyjnym bezdechem śródsennym wykazała istotne obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego z okresu doby ABPM. Efekt ten utrzymywał się przez co najmniej 6 miesięcy po zabiegu RDN, a u pacjentów z obturacyjnym bezdechem śródsennym nie odnotowano poważnych powikłań. Metaanaliza objęła pięć badań z udziałem 434 pacjentów, a jej wyniki są zgodne z wynikami badania rodzinnego oraz z danymi z GSR, które potwierdzają skuteczność RDN w obniżeniu ciśnienia tętniczego w tej grupie pacjentów [60, 61].

Chociaż metaanaliza nie potwierdziła istotnego wpływu RDN na wskaźnik bezdechu i sptyczenia oddechu [61], inne pojedyncze badania sugerują, że RDN może korzystnie wpływać na kontrolę glikemii u pacjentów z opornym NT i obturacyjnym bezdechem śródsennym [62]. W związku z tym, RDN może być potencjalnie użyteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z ciężkim bezdechem i zaburzeniami metabolicznymi.

Przewlekła choroba nerek

Przegląd 11 badań obejmujących 226 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i opornym NT, u których wykonano RDN, wykazał znaczące korzyści kliniczne tej metody. Metaanaliza danych wskazała na stabilizację stężenia kreatyniny w surowicy i eGFR oraz istotne obniżenie ciśnienia tętniczego w ABPM i pomiarach gabinetowych przez 6 do 24 miesięcy po zabiegu. Procedura była również związana z minimalnym ryzykiem powikłań [63].

Najnowsza analiza trzyletnich danych z GRS, obejmująca 475 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (wyjściowe eGFR <60 ml/min/1,73 m², ale ≥15 ml/min/1,73 m²) oraz 1505 pacjentów bez przewlekłej choroby nerek (wyjściowe eGFR ≥60 ml/min/1,73 m²), wykazała podobne obniżenie ciśnienia tętniczego w obu grupach, zarówno w pomiarach gabinetowych, jak i w ABPM, niezależnie od funkcji nerek. Nie stwierdzono różnic w profilu bezpieczeństwa procedury RDN między grupami [64]. W małym badaniu z randomizacją, którym objęto biorców przeszczepów nerek, również potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo interwencji w tej populacji [65]. Wyniki sugerują, że pacjenci z przewlekłą chorobą nerek mogą być idealną grupą dla RDN, choć dane dla populacji z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m² pozostają wciąż ograniczone.

Pacjenci dializowani

W badaniach pilotażowych wykazano, że RDN może skutecznie obniżyć ciśnienie tętnicze u pacjentów leczonych nerkozastępczo, u których leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne. W największym badaniu z grupą kontrolną, które objęło 12 pacjentów leczonych nerkozastępczo i poddanych procedurze, RDN spowodowała istotne obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarze gabinetowym, które utrzymywało się przez 12 miesięcy. W grupie kontrolnej, poddanej wyłącznie opiece farmakologicznej, zmian ciśnienia tętniczego nie zaobserwowano [66].

Migotanie przedsionków

Przegląd z metaanalizą sześciu badań dotyczących zastosowania RDN w połączeniu z izolacją żył płucnych w leczeniu napadowego i/lub przetrwałego migotania przedsionków u 711 pacjentów z NT i migotaniem przedsionków wykazał, że w grupie leczonej RDN i izolacją żył płucnych, w porównaniu do grupy poddanej jedynie izolacji żył płucnych, obserwowano istotnie zmniejszone ryzyko nawrotu migotania przedsionków, istotnie obniżone skurczowe ciśnienie tętnicze po 12 miesiącach w grupie pacjentów z opornym NT; istotny wzrost eGFR po 6 miesiącach; niską ogólną częstość powikłań w obu grupach

zarówno podczas zabiegów, jak i w okresie obserwacji [67]. Dane pochodzące z 3-letniej obserwacji w ramach GRS potwierdzają powyższe obserwacje dotyczące obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego, zarówno w pomiarze gabinetowym, jak i w ABPM [5].

Pacjenci z NT nieleczonym

Interesującym obszarem badań nad skutecznością RDN są pacjenci z NT, którzy nie stosują leczenia hipotensyjnego.

Badanie SPYRAL HTN-OFF MED, będące wielośrodkiem, międzynarodowym, badaniem kontrolowanym z randomizacją z pojedynczą ślepą próbą, oceniało wpływ RDN na ciśnienie tętnicze u 80 pacjentów z NT nieotrzymujących leków hipotensyjnych. Wyniki wykazały istotne obniżenie zarówno ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych, jak i w ABPM (obniżenie średnich wartości z okresu 24 h $-5,5/-4,8$ mm Hg) w grupie RDN w porównaniu z grupą kontrolną po 3 miesiącach [39].

Badanie TARGET BP OFF-MED analizowało denerwację nerek z aplikacją alkoholu do ściany tętnicy nerkowej u 106 pacjentów z NT, którzy nie przyjmowali lub zaprzestali stosowania leków hipotensyjnych. Chociaż procedura była bezpieczna, nie wykazano istotnych różnic w redukcji ciśnienia tętniczego między grupami RDN a grupą kontrolną po 8 tygodniach. W przedłużonej obserwacji, trwającej 12 miesięcy, zaobserwowano mniejsze obciążenie lekami hipotensyjnymi w grupie RDN w porównaniu do grupy kontrolnej, ze średnią liczbą standardowych dawek dobowych wynoszącą $1,5 \pm 1,5$ w porównaniu do $2,3 \pm 1,7$; $P = 0,017$ [68].

Badanie SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal Trial potwierdziło skuteczność RDN w redukcji ciśnienia krwi u pacjentów z NT, którzy nie otrzymywali terapii hipotensyjnej. W badaniu tym wykazano znaczące obniżenie zarówno 24-godzinne, jak i gabinetowe skurczowe ciśnienia krwi w porównaniu z procedurą kontrolną, z średnią różnicą pomiędzy grupami wynoszącą odpowiednio $-3,9$ oraz $-6,5$ mm Hg po 3 miesiącach, przy braku istotnych obaw dotyczących bezpieczeństwa [35].

Podsumowując, wyniki tych badań podkreślają potencjał RDN jako opcji terapeutycznej w leczeniu NT na wcześniejszych etapach rozwoju, niż oporne NT, lub w szczególnych grupach pacjentów jak pacjenci odmawiający przyjmowania lub nietolerujący leków hipotensyjnych.

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE PRAKTYKI KLINICZNEJ

Kryteria kwalifikacji

Właściwa kwalifikacja chorych do zabiegu RDN jest kluczowym elementem w zastosowaniu tej metody leczenia NT:

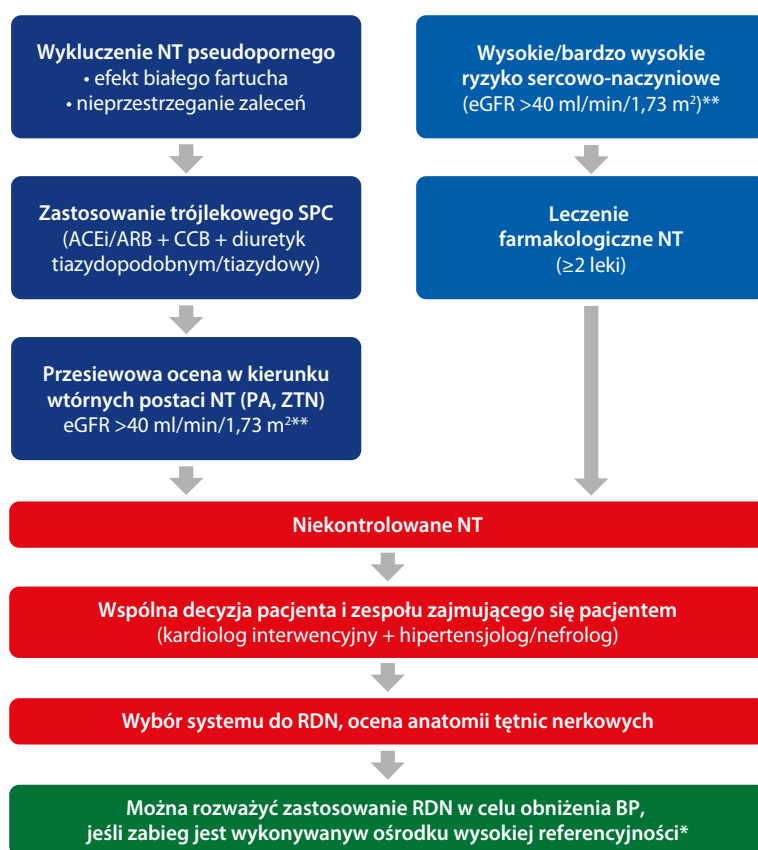
- Zabieg RDN należy rozważyć u chorych z NT samoistnym (po wykluczeniu wszystkich przyczyn hormonalnych oraz etiologii niedokrwiennej istniejącego NT, to jest spowodowanego zwężeniem tętnicy/tętnic nerkowych) i opornym na leczenie farmakologiczne.

- W celu wykazania prawdziwie opornego NT, należy wykluczyć NT oporne rzekome, na przykład spowodowane tak zwanym efektem białego fartucha. Każdy chory z opornym NT powinien mieć wykonany ABPM, który jest najlepszą metodą potwierdzenia prawdziwie opornego NT.
- Przed ostatecznym rozpoznaniem prawdziwie opornego NT należy również wykluczyć brak współpracy chorego z lekarzem i niesystematyczne przyjmowanie leków hipotensyjnych i innych zaleceń terapeutycznych. Niektórzy autorzy uważają jednak, że wykazanie całkowitego niestosowania się do zaleceń (niestwierdzenie obecności leków hipotensyjnych w osoczu/w moczu) może sugerować, że inne metody leczenia NT, jak na przykład RDN, mogą uchronić chorego przed wystąpieniem groźnych powikłań związanych z wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego krwi i dlatego takich chorych również można kwalifikować do zabiegu RDN.
- W wyjątkowych sytuacjach do zabiegu RDN mogą być również kwalifikowani chorzy ze znaczną nietolerancją większości leków przeciwnadciśnieniowych.

Nie ma obecnie jednoznacznych wyznaczników pozwalających na przewidywanie, którzy chorzy odniosą największe korzyści z wykonania zabiegu RDN. Można jednak przypuszczać, że będą to chorzy u których nie stwierdza się dużej sztywności naczyń obwodowych oraz chorzy ze zwiększoną aktywnością współczulnego układu nerwowego. W praktyce można te parametry ocenić na podstawie oceny szybkości fali tętna, aktywności reninowej osocza, częstości pracy serca w warunkach ambulatoryjnych oraz dużej zmienności ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w godzinach nocnych. W ostatnich latach coraz częściej kwalifikuje się do zabiegu RDN również pacjentów z opornym NT i zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Na **rycynie 4** przedstawiono kryteria kwalifikacji do zabiegu.

Rekomendacje aktualnych wytycznych ESH i ESC zestawiono w **tabeli 5**. W obu dokumentach zwiększono poziom rekomendacji RDN z III we wspólnym dokumencie z 2018 roku do IIb [6, 7]. Podkreśla się również, że jakkolwiek wykazano bezpieczeństwo i skuteczność zabiegu w obniżaniu ciśnienia tętniczego, nie ma badań z oceną twardych punktów końcowych, w których wykazano by zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego w następstwie RDN oraz długoletnich obserwacji bezpieczeństwa zabiegu [7].

W aktualnych wytycznych ESH i ESC podaje się, że do zabiegu RDN nie powinni być kierowani chorzy z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek ($eGFR < 40$ ml/min/1,73 m²). Ten warunek nie jest oparty na wykazaniu braku skuteczności RDN w tej populacji chorych, a jedynie wynika z faktu, że ze wszystkich badań klinicznych z randomizacją włączano chorych z obniżoną wartością $eGFR$. Zdaniem autorów tego opracowania, sama wartość $eGFR$ nie powinna jednoznacznie wykluczać chorych z kwalifikowania do zabiegu RDN, jeżeli nie stwierdza się nasilonych cech miażdżycy obwodowej. Takie istniejące obecnie ograniczenia



Rycina 4. Kryteria kwalifikacji do zabiegu denerwacji nerek.

*Ośrodku 3 stopnia referencyjności w KSK. Na podstawie [7]. **Wartości niższe — konieczne jest spełnienie dodatkowych warunków opisanych w tekście

Skróty: eGFR (*estimated glomerular filtration rate*), oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego; inne — zob. [ryc. 1, 2](#)

w kwalifikowaniu do zabiegu RDN mogą zostać ostatecznie zmodyfikowane po wykonaniu dalszych badań w populacji chorych z $eGFR < 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Do zabiegu RDN nie powinni być kierowani chorzy, u których średnica tętnicy nerkowej jest mniejsza od 3 mm, lub też tętnice nerkowe wykazują istotne zmiany anatomiczne. Zabieg RDN nie powinien być wykonywany u chorych z opornym NT i zaawansowanymi wadami zastawek serca i z oczywistych powodów również u kobiet w ciąży.

Obecnie uważa się, że kwalifikacja do zabiegu RDN powinna być dokonywana zawsze przez dwóch niezależnych specjalistów, to jest hipertensjologa lub nefrologa, który ocenia stan chorego, oraz kardiologa interwencyjnego, który posiada doświadczenie w zabiegach RDN.

MONITOROWANIE I KONTROLA PACJENTA PO ZABIEGU

W badaniach klinicznych powikłania zabiegu RDN, zarówno w okresie pozabiegowym, jak i w dłuższej obserwacji, były rzadkie i prawie wyłącznie związane z powikłaniami w miejscu dostępu [54]. Wsuwano obawy zarówno o możliwość rozwoju zwężenia tętnicy nerkowej *de novo* wtórnie do uszkodzenia tętnicy przez RDN, jak i pogorszenia

czynności nerek. Wyniki badań z randomizacją oraz rejestrów klinicznych nie potwierdzają tych obaw, jednak liczba obserwacji jednoznacznie ich nie wyklucza [69]. Biorąc to pod uwagę, należy wprowadzić następujące założenia monitorowania pacjenta po zabiegu RDN [70, 71]:

- bezpośrednio po zabiegu monitorowanie dostępu naczyniowego do tętnicy udowej,
- bezpośrednio po zabiegu pacjent powinien kontynuować swoje dotychczasowe leczenie hipotensyjne; należy ocenić wysokości ciśnienia tętniczego z wykorzystaniem pomiarów pozagabinetowych po miesiącu, 3 i 6 miesiącach, a następnie co pół roku,
- ocena czynności nerek po 3 i 6 miesiącach od zabiegu, a następnie co pół roku,
- badanie dopplerowskie tętnic nerkowych należy wykonać po 6 miesiącach od zabiegu, należy je wykonać także zawsze w przypadku wskazań (takich jak zwiększenie się wartości ciśnienia tętniczego).

W związku z przyjęciem przez obowiązuje wytyczne niższych wartości docelowych ciśnienia tętniczego, zmniejszenie intensywności leczenia hipotensyjnego należy rozważyć w przypadku udokumentowanego, najlepiej w pomiarach pozagabinetowych, utrzymującego

Tabela 5. Wskazania do wykonania zabiegu RDN wg wytycznych ESH z 2023 roku i ESC z 2024 roku [6, 7]

Wytyczne <i>European Society of Hypertension</i> 2023	Wytyczne <i>European Society of Cardiology</i> 2024
RDN można rozważyć jako opcję leczenia u pacjentów z eGFR ≥ 40 ml/min/1,73 m ² , u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane pomimo stosowania terapii skojarzonej lekami hipotensyjnymi lub jeśli leczenie farmakologiczne powoduje poważne działania niepożądane i niską jakość życia (II/B)	Zastosowanie przezcewnikowej denerwacji tętnic nerkowych można rozważyć w celu obniżenia ciśnienia tętniczego u pacjentów z NT opornym, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane pomimo stosowania trzech leków hipotensyjnych (w tym diuretyku tiazydowego lub tiazydopodobnego) i którzy wyrażają chęć poddania się zabiegowi denerwacji tętnic nerkowych po omówieniu ryzyka i korzyści oraz przeprowadzeniu wielodyscyplinarnej oceny, jeśli zabieg ten jest wykonywany w ośrodku o średniej lub wysokiej referencyjności (IIb/B)
RDN można rozważyć jako dodatkową opcję leczenia u pacjentów z prawdziwie opornym NT, jeśli eGFR wynosi ≥ 40 ml/min/1,73 m ² (II/B)	Zastosowanie przezcewnikowej denerwacji tętnic nerkowych można rozważyć w celu obniżenia BP u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym i NT niekontrolowanym za pomocą mniej niż trzech leków, jeśli wyrażają chęć poddania się zabiegowi denerwacji tętnic nerkowych po omówieniu ryzyka i korzyści oraz przeprowadzeniu wielodyscyplinarnej oceny, jeśli zabieg ten jest wykonywany w ośrodku o średniej lub wysokiej referencyjności (IIb/A)
Wybór pacjentów, którym oferowana jest RDN, powinien być dokonywany w procesie wspólnego podejmowania decyzji po uzyskaniu przez pacjenta obiektywnych i pełnych informacji (I/C)	Ze względu na brak badań z odpowiednią mocą wykazujących bezpieczeństwo i korzystny wpływ na choroby sercowo-naczyniowe, denerwacja tętnic nerkowych nie jest zalecana jako interwencja pierwszego rzutu mająca na celu obniżenie ciśnienia tętniczego w NT (III/C)
Denerwacja nerek powinna być wykonywana wyłącznie w doświadczonych, wyspecjalizowanych ośrodkach, aby zagwarantować odpowiedni dobór kwalifikujących się pacjentów i kompletność procedury denerwacji (I/C)	Nie zaleca się stosowania denerwacji tętnic nerkowych w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 40 ml/min/1,73 m ²) lub wtórnymi przyczynami NT, do czasu uzyskania dalszych dowodów (III/C)

Skróty: zob. ryc. 1, 2

się obniżenia wartości ciśnienia tętniczego do wartości niższych niż 120 i 70 mm Hg [8].

KIERUNKI TOCZĄCYCH SIĘ BADAŃ

Przyszłość RDN kreśli się obiecująco, a trwające badania koncentrują się na udoskonaleniu tej procedury oraz zrozumieniu jej szerszych implikacji w terapii chorób sercowo-naczyniowych, które wykraczają poza NT, takich jak niewydolność serca i zaburzenia rytmu serca oraz przewlekła choroba nerek. Zdolność RDN do modulowania aktywności układu współczulnego daje podstawy do rozważania jej zastosowania w tych schorzeniach. Niemniej jednak, dziedzina ta staje przed istotnymi wyzwaniem, w tym potrzebą przeprowadzenia bardziej rygorystycznych badań klinicznych, które potwierdziłyby dotychczasowe wyniki i ustanowiły RDN jako standardową opcję terapeutyczną [1, 30, 72, 73].

Przyszłe badania powinny skoncentrować się też na kilku kluczowych obszarach, w tym trwałości obniżenia ciśnienia tętniczego, wpływie na wyniki kliniczne (zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym tak zwanych twardych punktów końcowych) oraz zmniejszeniu potrzeby stosowania leków hipotensyjnych. Rośnie także zainteresowanie opracowaniem nowych urządzeń i technik, które mogłyby zwiększyć skuteczność RDN. Trwają także badania eksperymentalne nad zastosowaniem denerwacji w innych tętnicach niż nerkowe, co może zwiększyć skuteczność leczenia NT. Identyfikacja czynników

predykcyjnych skuteczności leczenia oraz zrozumienie preferencji pacjentów to rozwijające się obszary badań, które mają na celu optymalizację terapii. Metodyka zabiegu również ewoluuje, z przesunięciem w kierunku dystalnych odcinków tętnic nerkowych oraz większym wykorzystaniem energii, co ma na celu poprawę wyników leczenia [1, 30, 74–76].

PODSUMOWANIE

Niezależnie od leczenia farmakologicznego opornego NT, bardzo interesującą opcją terapeutyczną pozostaje zabieg RDN — w ostatnim czasie notowany jest ponowny wzrost zainteresowania nad stosowaniem tej metody w terapii opornego NT.

Opierając się na dotychczasowym przeglądzie literatury i toczących się dyskusjach, można stwierdzić, że zastosowanie cewników do RDN drugiej generacji oraz prawidłowe protokoły badawcze (z zastosowaniem procedury pozorowanej denerwacji) pozwalają na uzyskanie znamiennego obniżenia ciśnienia tętniczego.

Wyniki ostatnio opublikowanych badań jednoznacznie potwierdzają skuteczność tej metody w leczeniu opornego NT. Jak się jednak wydaje, warunkiem niezbędnym do uzyskania korzystnych wyników RDN jest prawidłowa kwalifikacja chorych do tego leczenia (potwierdzanie występowania tak zwanego prawdziwie opornego NT) oraz przeprowadzenie tego zabiegu jedynie w ośrodkach posiadających odpowiednie doświadczenie (ryc. 4).

Informacje o artykule:**Konflikt interesów:** Nie zgłoszono.**Finansowanie:** Brak**Piśmiennictwo**

- Esler MD, Osborn JW, Schlaich MP. Sympathetic pathophysiology in hypertension origins: the path to renal denervation. *Hypertension*. 2024; 81(6): 1194–1205, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21715, indexed in Pubmed: 38557153.
- Bakris GL, Townsend RR, Flack JM, et al. SYMPLICITY HTN-3 Investigators, SYMPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014; 370(15): 1393–1401, doi: 10.1056/NEJMoa1402670, indexed in Pubmed: 24678939.
- Ogoyama Y, Kario K. Differences in the effectiveness and safety of different renal denervation devices. *Hypertens Res*. 2024; 47(10): 2678–2684, doi: 10.1038/s41440-024-01801-9, indexed in Pubmed: 39014117.
- Mufarrih SH, Qureshi NQ, Khan MS, et al. Randomized trials of renal denervation for uncontrolled hypertension: an updated meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2024; 13(16): e034910, doi: 10.1161/JAHA.124.034910, indexed in Pubmed: 39140334.
- Mahfoud F, Mancia G, Schmieder R, et al. Renal denervation in high-risk patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(23): 2879–2888, doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.036, indexed in Pubmed: 32527396.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023; 41(12): 1874–2071, doi: 10.1097/HJH.0000000000003480, indexed in Pubmed: 37345492.
- McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. ESC Scientific Document Group, ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024; 45(38): 3912–4018, doi: 10.1093/eurheartj/ehae178, indexed in Pubmed: 39210715.
- Prejbisz A, Dobrowolski P, Doroszko A, et al. Guidelines for the management of hypertension in Poland 2024 — the position of the Polish Society of Hypertension/Polish Cardiac Society Experts. *Arter Hypertens*. 2024; 28(0): 91–146, doi: 10.5603/ah.103916.
- Florczyk E, Prejbisz A, Szwencz-Pietrasz E, et al. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study. *J Hum Hypertens*. 2013; 27(11): 678–685, doi: 10.1038/jhh.2013.32, indexed in Pubmed: 23698004.
- Cardoso CRL, Salles GF. Refractory hypertension and risks of adverse cardiovascular events and mortality in patients with resistant hypertension: a prospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(17): e017634, doi: 10.1161/JAHA.120.017634, indexed in Pubmed: 32851922.
- Kaczmarek KR, Sozio SM, Chen J, et al. Resistant hypertension and cardiovascular disease mortality in the US: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *BMC Nephrol*. 2019; 20(1): 138, doi: 10.1186/s12882-019-1315-0, indexed in Pubmed: 31023262.
- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. American Heart Association Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018; 72(5): e53–e90, doi: 10.1161/HYP.0000000000000084, indexed in Pubmed: 30354828.
- Rosignol P, Massy ZA, Azizi M, et al. ERA-EDTA EURECA-m working group, Red de Investigación Renal (REDINREN) network, Cardiovascular and Renal Clinical Trialists (F-CRIN INI-CRCT) network. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet*. 2015; 386(10003): 1588–1598, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00418-3, indexed in Pubmed: 26530623.
- Briasoulis A, Bakris GL. A clinician's perspective of the role of renal sympathetic nerves in hypertension. *Front Physiol*. 2015; 6: 75, doi: 10.3389/fphys.2015.00075, indexed in Pubmed: 25859218.
- Schiffirin EL, Pollock DM. Endothelin system in hypertension and chronic kidney disease. *Hypertension*. 2024; 81(4): 691–701, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21716, indexed in Pubmed: 38059359.
- Wolf J, Narkiewicz K. Optimizing the management of uncontrolled/resistant hypertension. The importance of sleep apnoea syndrome. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017; 16(1): 44–53, doi: 10.2174/1570161115666170414115705, indexed in Pubmed: 28413970.
- Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A, et al. Metabolic syndrome - a new definition and management guidelines: A joint position paper by the Polish Society of Hypertension, Polish Society for the Treatment of Obesity, Polish Lipid Association, Polish Association for Study of Liver, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Lifestyle Medicine, Division of Prevention and Epidemiology Polish Cardiac Society, "Club 30" Polish Cardiac Society, and Division of Metabolic and Bariatric Surgery Society of Polish Surgeons. *Arch Med Sci*. 2022; 18(5): 1133–1156, doi: 10.5114/aoms/152921, indexed in Pubmed: 36160355.
- Hering D, Trzebski A, Narkiewicz K. Recent advances in the pathophysiology of arterial hypertension: potential implications for clinical practice. *Pol Arch Intern Med*. 2017; 127(3): 195–204, doi: 10.20452/pamw.3971, indexed in Pubmed: 28377560.
- Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, et al. Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension. *Int J Cardiol*. 2014; 177(3): 1020–1025, doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.138, indexed in Pubmed: 25449517.
- Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, et al. Sympathetic neural mechanisms in hypertension: recent insights. *Curr Hypertens Rep*. 2023; 25(10): 263–270, doi: 10.1007/s11906-023-01254-4, indexed in Pubmed: 37450271.
- Rimoldi SF, Messerli FH, Bangalore S, et al. Resistant hypertension: what the cardiologist needs to know. *Eur Heart J*. 2015; 36(40): 2686–2695, doi: 10.1093/eurheartj/ehv392, indexed in Pubmed: 26261296.
- Tykarski A, Filipiak K, Januszewicz A, et al. 2019 Guidelines for the Management of Hypertension — Part 1–7. *Arter Hypertens*. 2019; 23(2): 41–87, doi: 10.5603/ah.a2019.0008.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020; 75(6): 1334–1357, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026, indexed in Pubmed: 32370572.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015; 386(10008): 2059–2068, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3, indexed in Pubmed: 26414968.
- Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J*. 2021; 42(2): 152–161, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa736, indexed in Pubmed: 33099609.
- Desai R, Park H, Brown JD, et al. Comparative safety and effectiveness of aldosterone antagonists versus beta-blockers as fourth agents in patients with apparent resistant hypertension. *Hypertension*. 2022; 79(10): 2305–2315, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19280, indexed in Pubmed: 35880517.
- Krieger E, Dräger L, Giorgi D, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension. *Hypertension*. 2018; 71(4): 681–690, doi: 10.1161/hypertensionaha.117.10662.
- Witkowski A, Januszewicz A, Imiela J, et al. Stanowisko grupy ekspertów w sprawie zabiegów przezskórnej denerwacji nerek w leczeniu nadciśnienia tętniczego w Polsce. *Pol Heart J*. 2011; 69: 1208–1211.
- Kądziela J, Warchol-Celińska E, Prejbisz A, et al. Renal denervation - can we press the "ON" button again? *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2018; 14(4): 321–327, doi: 10.5114/aic.2018.79863, indexed in Pubmed: 30603021.
- Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2023; 44(15): 1313–1330, doi: 10.1093/eurheartj/ehad054, indexed in Pubmed: 36790101.

31. Wagener M, Dolan E, Arnous S, et al. Renal denervation as a complementary treatment option for uncontrolled arterial hypertension: a situation assessment. *J Clin Med*. 2023; 12(17), doi: [10.3390/jcm12175634](https://doi.org/10.3390/jcm12175634), indexed in Pubmed: 37685701.
32. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, et al. RADIANCE-HTN investigators. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet*. 2021; 397(10293): 2476–2486, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)00788-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00788-1), indexed in Pubmed: 34010611.
33. Azizi M, Saxena M, Wang Y, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension: the RADIANCE II randomized clinical trial. *Jama*. 2023; 329(8): 651–661, doi: [10.1001/jama.2023.0713](https://doi.org/10.1001/jama.2023.0713), indexed in Pubmed: 36853250.
34. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391(10137): 2335–2345, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31082-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31082-1), indexed in Pubmed: 29803590.
35. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al. SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal Investigators. 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; 395(10234): 1444–1451, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30554-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30554-7), indexed in Pubmed: 32234534.
36. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. SPYRAL HTN-ON MED Trial Investigators. 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; 391(10137): 2346–2355, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)30951-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30951-6), indexed in Pubmed: 29803589.
37. Kandzari DE, Townsend RR, Kario K, et al. Safety and efficacy of renal denervation in patients taking antihypertensive medications. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 82(19): 1809–1823, doi: [10.1016/j.jacc.2023.08.045](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.08.045), indexed in Pubmed: 37914510.
38. Kario K, Yokoi Y, Okamura K, et al. Catheter-based ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension: the randomized, controlled REQUIRE trial. *Hypertens Res*. 2022; 45(2): 221–231, doi: [10.1038/s41440-021-00754-7](https://doi.org/10.1038/s41440-021-00754-7), indexed in Pubmed: 34654905.
39. Townsend R, Mahfoud F, Kandzari D, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017; 390(10108): 2160–2170, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32281-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32281-x).
40. Azizi M, Pereira H, Hamdidouche I, et al. DENERHTN Investigators. Adherence to antihypertensive treatment and the blood pressure-lowering effects of renal denervation in the renal denervation for hypertension (DENERHTN) trial. *Circulation*. 2016; 134(12): 847–857, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022922](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022922), indexed in Pubmed: 27576780.
41. Kirtane AJ, Sharp ASP, Mahfoud F, et al. RADIANCE Investigators and Collaborators. Patient-Level pooled analysis of ultrasound renal denervation in the sham-controlled RADIANCE II, RADIANCE-HTN SOLO, and RADIANCE-HTN TRIO trials. *JAMA Cardiol*. 2023; 8(5): 464–473, doi: [10.1001/jamacardio.2023.0338](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.0338), indexed in Pubmed: 36853627.
42. Kario K, Hettrick DA, Prejbisz A, et al. Obstructive sleep apnea-induced neurogenic nocturnal hypertension: a potential role of renal denervation? *Hypertension*. 2021; 77(4): 1047–1060, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16378](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16378), indexed in Pubmed: 33641363.
43. Kario K, Hoshida S, Mizuno H, et al. JAMP Study Group. Nighttime blood pressure phenotype and cardiovascular prognosis: practitioner-based nationwide JAMP study. *Circulation*. 2020; 142(19): 1810–1820, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049730](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049730), indexed in Pubmed: 33131317.
44. Kario K, Williams B. Nocturnal hypertension and heart failure: mechanisms, evidence, and new treatments. *Hypertension*. 2021; 78(3): 564–577, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17440](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17440), indexed in Pubmed: 34225469.
45. Staplin N, de la Sierra A, Ruilope LM, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood pressure and mortality: an observational cohort study in 59 124 patients. *Lancet*. 2023; 401(10393): 2041–2050, doi: [10.1016/S0140-6736\(23\)00733-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00733-X), indexed in Pubmed: 37156250.
46. Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, et al. International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Association of office and ambulatory blood pressure with mortality and cardiovascular outcomes. *JAMA*. 2019; 322(5): 409–420, doi: [10.1001/jama.2019.9811](https://doi.org/10.1001/jama.2019.9811), indexed in Pubmed: 31386134.
47. Kario K, Weber MA, Böhm M, et al. Effect of renal denervation in attenuating the stress of morning surge in blood pressure: post-hoc analysis from the SPYRAL HTN-ON MED trial. *Clin Res Cardiol*. 2021; 110(5): 725–731, doi: [10.1007/s00392-020-01718-6](https://doi.org/10.1007/s00392-020-01718-6), indexed in Pubmed: 32740754.
48. Azizi M, Sharp ASP, Fisher NDL, et al. RADIANCE Investigators. Patient-Level pooled analysis of endovascular ultrasound renal denervation or a sham procedure 6 months after medication escalation: the RADIANCE clinical trial program. *Circulation*. 2024; 149(10): 747–759, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066941](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066941), indexed in Pubmed: 37883784.
49. Singh S, Rout A, Garg A. Renal denervation in hypertension: An updated meta-analysis of the randomized controlled trials. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2023; 102(4): 663–671, doi: [10.1002/ccd.30796](https://doi.org/10.1002/ccd.30796), indexed in Pubmed: 37545184.
50. Sharp ASP, Sanderson A, Hansell N, et al. Renal denervation for uncontrolled hypertension: a systematic review and meta-analysis examining multiple subgroups. *J Hypertens*. 2024; 42(7): 1133–1144, doi: [10.1097/HJH.0000000000003727](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003727), indexed in Pubmed: 38634457.
51. Xie L, Li Y, Luo S, et al. Impact of renal denervation on cardiac remodeling in resistant hypertension: A meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2024; 47(2): e24222, doi: [10.1002/clc.24222](https://doi.org/10.1002/clc.24222), indexed in Pubmed: 38402531.
52. Schmieder RE, Mahfoud F, Mancía G, et al. Clinical event reductions in high-risk patients after renal denervation projected from the global SYMPLICITY registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2023; 9(6): 575–582, doi: [10.1093/ehjqcco/qcac056](https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcac056), indexed in Pubmed: 36057838.
53. Bloch MJ, Kirtane AJ, Azizi M, et al. RADIANCE-HTN Investigators. 36-month durability of ultrasound renal denervation for hypertension resistant to combination therapy in RADIANCE-HTN TRIO. *Hypertens Res*. 2024; 47(12): 3467–3472, doi: [10.1038/s41440-024-01854-w](https://doi.org/10.1038/s41440-024-01854-w), indexed in Pubmed: 39333663.
54. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2019; 40(42): 3474–3482, doi: [10.1093/eurheartj/ehz118](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz118), indexed in Pubmed: 30907413.
55. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2022; 399(10333): 1401–1410, doi: [10.1016/S0140-6736\(22\)00455-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00455-X), indexed in Pubmed: 35390320.
56. Rader F, Kirtane AJ, Wang Y, et al. Durability of blood pressure reduction after ultrasound renal denervation: three-year follow-up of the treatment arm of the randomised RADIANCE-HTN SOLO trial. *EuroIntervention*. 2022; 18(8): e677–e685, doi: [10.4244/EIJ-D-22-00305](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00305), indexed in Pubmed: 35913759.
57. Townsend RR, Walton A, Hettrick DA, et al. Review and meta-analysis of renal artery damage following percutaneous renal denervation with radiofrequency renal artery ablation. *EuroIntervention*. 2020; 16(1): 89–96, doi: [10.4244/EIJ-D-19-00902](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00902), indexed in Pubmed: 32038027.
58. Kandzari DE, Cao KN, Ryschon AM, et al. Catheter-Based radiofrequency renal denervation in the United States: a cost-effectiveness analysis based on contemporary evidence. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv*. 2024; 3(10): 102234, doi: [10.1016/j.jscai.2024.102234](https://doi.org/10.1016/j.jscai.2024.102234), indexed in Pubmed: 39525984.
59. Taylor RS, Bentley A, Metcalfe K, et al. Correction: cost effectiveness of endovascular ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension. *Pharmacoecon Open*. 2024; 8(4): 641, doi: [10.1007/s41669-024-00485-8](https://doi.org/10.1007/s41669-024-00485-8), indexed in Pubmed: 38717555.
60. Linz D, Mancía G, Mahfoud F, et al. Global SYMPLICITY Registry Investigators. Renal artery denervation for treatment of patients with self-reported obstructive sleep apnea and resistant hypertension: results from the Global SYMPLICITY Registry. *J Hypertens*. 2017; 35(1): 148–153, doi: [10.1097/HJH.0000000000001142](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001142), indexed in Pubmed: 27906840.
61. Zhang J, Chen Z, Deng Y, et al. Impacts of renal denervation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*.

- 2024; 28(5): 2135–2141, doi: [10.1007/s11325-024-03130-0](https://doi.org/10.1007/s11325-024-03130-0), indexed in Pubmed: [39115598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39115598/).
62. Warchol-Celinska E, Prejbisz A, Dobrowolski P, et al. Systematic and multidisciplinary evaluation of fibromuscular dysplasia patients reveals high prevalence of previously undetected fibromuscular dysplasia lesions and affects clinical decisions: the ARCADIA-POL study. *Hypertension*. 2020; 75(4): 1102–1109, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13239](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13239), indexed in Pubmed: [32148126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32148126/).
63. Mohammad AA, Nawar K, Binks O, et al. Effects of renal denervation on kidney function in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2024; 38(1): 29–44, doi: [10.1038/s41371-023-00857-3](https://doi.org/10.1038/s41371-023-00857-3), indexed in Pubmed: [37666908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37666908/).
64. Ott C, Mahfoud F, Mancia G, et al. Renal denervation in patients with versus without chronic kidney disease: results from the Global SYMPPLICITY Registry with follow-up data of 3 years. *Nephrol Dial Transplant*. 2022; 37(2): 304–310, doi: [10.1093/ndt/gfab154](https://doi.org/10.1093/ndt/gfab154), indexed in Pubmed: [34109413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34109413/).
65. Schneider S, Promny D, Sinnecker D, et al. Impact of sympathetic renal denervation: a randomized study in patients after renal transplantation (ISAR-denerve). *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30(11): 1928–1936, doi: [10.1093/ndt/gfv311](https://doi.org/10.1093/ndt/gfv311), indexed in Pubmed: [26333545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26333545/).
66. Scalise F, Sole A, Singh G, et al. Renal denervation in patients with end-stage renal disease and resistant hypertension on long-term haemodialysis. *J Hypertens*. 2020; 38(5): 936–942, doi: [10.1097/HJH.0000000000002358](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002358), indexed in Pubmed: [31990900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31990900/).
67. Nawar K, Mohammad A, Johns EJ, et al. Renal denervation for atrial fibrillation: a comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2023; 37(1): 89–90, doi: [10.1038/s41371-022-00700-1](https://doi.org/10.1038/s41371-022-00700-1), indexed in Pubmed: [35469058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35469058/).
68. Pathak A, Rudolph UM, Saxena M, et al. Alcohol-mediated renal denervation in patients with hypertension in the absence of anti-hypertensive medications. *EuroIntervention*. 2023; 19(7): 602–611, doi: [10.4244/EIJ-D-23-00088](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-23-00088), indexed in Pubmed: [37427416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37427416/).
69. Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *EuroIntervention*. 2023; 18: 1227–1243.
70. Swaminathan RV, East CA, Feldman DN, et al. SCAI position statement on renal denervation for hypertension: patient selection, operator competence, training and techniques, and organizational recommendations. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv*. 2023; 2(6Part A): 101121, doi: [10.1016/j.jscv.2023.101121](https://doi.org/10.1016/j.jscv.2023.101121), indexed in Pubmed: [39129887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39129887/).
71. Schmieder R, Burnier M, East C, et al. Renal denervation: a practical guide for health professionals managing hypertension. *Interv Cardiol*. 2023; 18: e06, doi: [10.15420/icr.2022.38](https://doi.org/10.15420/icr.2022.38), indexed in Pubmed: [37601735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37601735/).
72. Hoogerwaard AF, Elvan A. Is renal denervation still a treatment option in cardiovascular disease? *Trends Cardiovasc Med*. 2020; 30(4): 189–195.
73. Gulati R, Raphael CE, Negoita M, et al. The rise, fall, and possible resurrection of renal denervation. *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13(4): 238–244, doi: [10.1038/nrcardio.2016.1](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.1), indexed in Pubmed: [26843285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26843285/).
74. Kandzari DE. Catheter-Based renal denervation therapy: evolution of evidence and future directions. *Circ Cardiovasc Interv*. 2021; 14(12): e011130, doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011130](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011130), indexed in Pubmed: [34903035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34903035/).
75. Esler M, Guo L. The future of renal denervation. *Auton Neurosci*. 2017; 204: 131–138, doi: [10.1016/j.autneu.2016.08.004](https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.08.004), indexed in Pubmed: [27546827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27546827/).
76. Rey-García J, Townsend RR. Renal denervation: a review. *Am J Kidney Dis*. 2022; 80(4): 527–535, doi: [10.1053/j.ajkd.2022.03.015](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.03.015), indexed in Pubmed: [35598810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35598810/).