

Renal sympathetic denervation in treatment of patients with resistant arterial hypertension

*N. Sapojnic, A. Moiseeva, A. Bitca, A. Caraus

Department of Arterial Hypertension, Institute of Cardiology, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: sapojnic_nadia@yahoo.com. Manuscript received April 26, 2014; accepted July 05, 2014

Abstract

Background: Hypertension represents a major health problem and is the most important cause of cardiovascular morbidity and mortality. Despite the plethora of antihypertensive drugs, hypertension remains resistant in a considerable number of patients, thus creating a requirement for alternative strategies, including interventional approaches. Recently, renal sympathetic denervation (RSD) using a very elegant, state-of-the-art technique (percutaneous, catheter-based radiofrequency ablation) has demonstrated its benefit in patients with resistant hypertension. The pathophysiology of kidney function justifies the use of RSD in the treatment of hypertension. Data from previous studies have shown that sympathectomy has efficiently decreased the blood pressure and prolonged the life expectancy of patients with hypertension, but at considerable cost. RSD is devoid of the adverse effects of sympathectomy because of its localized nature, is minimally invasive and provides short procedural and recovery times. The maximum follow-up period is only 3 years, but the beneficial effects of sympathetic denervation of the renal artery on blood pressure, diastolic function and left ventricular remodeling processes, glucose tolerance, insulin resistance and others have already been demonstrated.

Conclusions: Renal sympathetic denervation is a promising method in patients with resistant hypertension, but requires additional data from long-term comparative studies to determine certainty of the safety and sustainability of the effects of this procedure compared with optimal medical treatment.

Key words: renal sympathetic denervation, resistant arterial hypertension.

Desimpatizarea arterelor renale în tratamentul pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă

Introducere

Hipertensiunea arterială (HTA) este cea mai importantă cauză a morbidității și mortalității cardiovasculare, iar conform datelor OMS, este cea mai frecventă cauză de deces pe mapamond. În pofida medicației antihipertensive, peste 80% dintre pacienții hipertensivi nu controlează adecvat tensiunea arterială (TA), una din cauze fiind HTA rezistentă [1]. Astfel, a apărut necesitatea unor strategii alternative de management, inclusiv metode intervenționale. Recent, desimpatizarea arterei renale (DSAR), utilizând o tehnică elegantă (ablația percutanată cu radiofrecvențe, bazată pe cateter), s-a demonstrat a fi benefică la pacienții cu HTA rezistentă.

Anatomia și fiziologia sistemului nervos simpatic renal

Fiziologia funcției renale justifică utilizarea DSAR în tratamentul HTA, deoarece sistemul nervos simpatic (SNS) renal reglează TA prin 2 mecanisme interdependente. Rinichii prezintă o rețea de terminațiuni nervoase eferente, exclusiv noradrenergice, localizate în adventiția arterelor renale și determină transmiterea semnalelor spre sistemul nervos central *via* fibrele aferente simpatic, de asemenea localizate în adventiția arterei renale. Centrele autonome din bulbul rahidian și mezencefal recepționează și integrează semnalele aferente parvenite din terminațiunile nervoase din organul-efector (rinichi) și baroreceptori de la nivelul bifurcațiilor arterelor magistrale, zona hipotalamică și din sistemul limbic și transmit semnale eferente spre neuronii preganglionari simpatici din coloana medulară intermediolaterală. Fibrele neuronilor spinali din coloana intermediolaterală (Th10-Th11, L1-L2) se extind *via* nervii splanhnici spre neuronii postganglionari, localizați în ganglionii prevertebrali. Axonii neuronilor

postganglionari ajung la nivelul rinichiului *via* adventiția arterelor renale. Fibrele simpatic eferente coordonează fiecare compartiment funcțional al nefronului, inclusiv celulele compartimentului tubular al nefronilor, aparatul juxtaglomerular și vasele glomerulare. Stimularea fibrelor eferente cauzează activarea adenozintrifosfatazei, promovând astfel retenția hidrosalină, secreția de renină din aparatul juxtaglomerular și vasoconstricția arteriolelor renale [2]. Astfel, majorarea TA are loc prin retenție hidrosalină și eliberare de renină care, la rândul său, stimulează formarea de angiotensină II și mineralocorticoizi, dar și vasoconstricția directă. Răspunsul rinichiului la stimularea simpatică depinde de intensitatea stimulului. Astfel, la frecvență joasă, prima va fi afectată eliberarea de renină, iar la o stimulare mai intensă va fi activată reabsorbția hidrosalină și hipertonusul vasculaturii renale [3]. De la terminațiunile nervoase ale rinichiului semnalele se transmit prin fibrele simpatic eferente spre ganglionii dorsali, apoi acesta este redirecționat către coloana cenușie posterioară ipsilaterală a corzii spinale, de unde aceste semnale sunt transmise spre centrii autonomi ai sistemului nervos central. Densitatea cea mai înaltă a fibrelor nervilor renali aferenți este localizată în regiunea pelvisului renal. Semnalele sunt transmise de la 2 familii de receptori –; receptori mecanosenzitiv, care reglează presiunea hidrostatică din pelvisul renal și chemosenzitiv, care sunt activați de ischemia renală și modificări în ambianța chimică din interstițiu. Neuronii simpatici aferenți din ganglionii dorsali transmit semnalele spre sistemul nervos central, astfel asumându-și un rol major în reglarea tonusului simpatic general. Deci, SNS și rinichiul prezintă legături bidirecționale și interreglabile [4] (fig. 1).

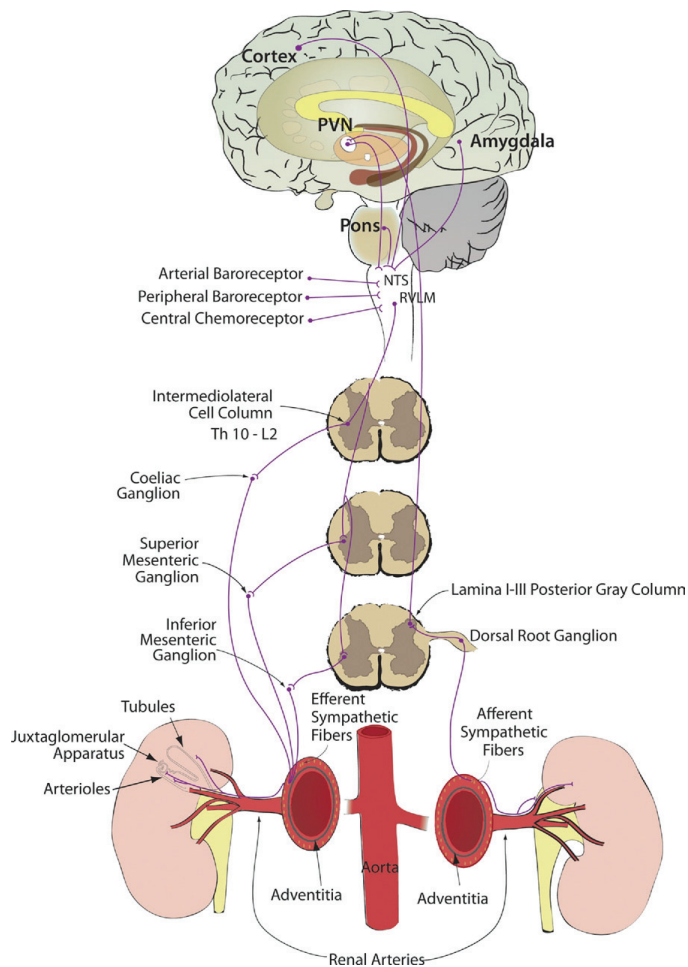


Fig. 1. The Renal SNS.

NTS solitary tract nucleus; PVN paraventricular nucleus;
RVLM rostral ventrolateral medulla.

Argumente în favoarea DSAR

Utilizarea DSAR este argumentată de implicațiile fiziopatogenetice ale SNS în dezvoltarea și perpetuarea HTA. Rolul SNS a fost explorat prin evaluarea activității sale, concentrațiile sporite de catecolamine fiind depistate la indivizii hipertensivi și la cei cu valori-limită ale TA [5]. Hiperactivarea simpatică renală, cardiacă și scheletică a fost descrisă la pacienții cu HTA, precum și corelația directă dintre aceasta și valorile TA [6]. Dar cele mai convingătoare dovezi în suportul rolului dominant al SNS în controlul TA le furnizează simpatectomia chirurgicală nonselectivă (splanchniectomia), care în trecut era efectuată la pacienții cu HTA malignă. Reducerea pulsației ascendente de la rinichi spre sistemul nervos central a determinat creșterea natriurezei și diurezei, diminuarea eliberării reninei, fără afectarea altor funcții ale rinichiului [7, 8]. De asemenea, s-a înregistrat reducerea diametrelor camerelor inimii [9], ameliorarea funcției renale (excretorii și de menținere a homeostaziei hidro-saline), scăderea incidenței cefaleei, durerilor precordiale și evenimentelor cerebro-vasculare majore [7, 10]. Dar aceste efecte benefice au fost contrabalansate prin morbiditatea și mortalitatea perioperatorie înaltă, astfel că această metodă chirurgicală de tratament a fost abandonată

la începutul anilor '70. Implementarea desimpatizării arterei renale prin metoda de ablație percutanată cu radiofrecvențe este o tehnică miniinvazivă, lipsită de reacțiile adverse ale desimpatizării neselective și cu efecte benefice, demonstrate de numeroase studii mari randomizate.

Studiul Simplicity-1, care a inclus 45 pacienți supuși DSAR, a înregistrat o reducere a TAS și TAD cu 14 mm Hg și, respectiv, 10 mm Hg, după 1 lună de tratament, urmat de un răspuns susținut în diminuarea valorilor tensionale sistolice și diastolice (27 mm Hg și, respectiv, 17 mm Hg) la 1 an post-procedură. Studiul Simplicity HTN-2, publicat în 2010 în editorialul revistei *Lancet*, a examinat eficacitatea simpatectomiei endovasculare a arterei renale în tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente la pacienții fără stenoză de arteră renală sau insuficiență renală. După excluderea a 6 pacienți din studiu, rezultatele parvenite de la cei 100 pacienți randomizați, au demonstrat o descreștere semnificativă atât a TAS cât și TAD în grupul tratat prin DSAR (reducerea cu $32/12 \pm 23/11$ mm Hg), comparativ cu grupul de control ($0/1 \pm 21/10$ mm Hg), cu o diferență medie între grupuri de $33/11$ mm Hg la 6 luni de monitorizare [6, 12]. Controlul adecvat al valorilor tensionale după denervarea arterei renale a fost înregistrat la măsurarea de oficiu și de domiciliu a TA, precum și la monitorizarea ambulatorie automată a TA. Majoritatea pacienților denervați (84%) au devenit receptivi la tratamentul antihipertensiv [2]. De altfel, toți pacienții au necesitat tratament antihipertensiv după DSAR, dar micșorarea dozelor de medicamente, precum și reducerea numărului de medicamente, necesar atingerii valorilor-țintă a TA, a fost mai frecventă în grupul desimpatizat. Marea majoritate a pacienților au necesitat continuarea administrării spironolactonei (antagoniștii aldosteronului și restricția salină sunt obligatorii în tratamentul HTA rezistente).

În pofida dovezilor în favoarea DSAR, această procedură nu reprezintă o panacee în tratamentul HTA rezistente, deoarece ea nu determină o scădere universală a TA. Motivul variabilității răspunsului la tratament rămâne a fi elucidat, dar sunt suspectate așa cauze cum ar fi: denervarea incompletă a arterei renale, obezitatea și insulinorezistența. De asemenea, se presupune că activitatea simpatică renală ar juca un rol secundar la pacienții hipertensivi cu un tonus normal al SNS.

Concluzii

Abilitatea de a modula activitatea SNS, performanțele în controlul TA, obținute prin denervarea percutanată a arterei renale și efectele benefice potențiale ale acestei proceduri asupra condițiilor asociate hiperactivității simpatice, a determinat utilizarea ei pe larg în unele centre de specialitate, cu condiția selectării minuțioasă a pacienților pre-procedural. Reieșind din rolul sistemului nervos central și mecanismele, care guvernează controlul tensiunii arteriale, denervarea simpatică a arterei renale s-a demonstrat a fi o procedură sigură, dar eficiența sa pe termen lung rămâne a fi evaluată. Cercetările prezente și de perspectivă vor furniza dovezi despre eficiența și siguranța de durată a acestei proceduri și vor da răspuns la incertitudinile existente.

References

1. Sievert H, Wunderlich N, Krum H. Radiofrequency ablation of the renal arteries for treatment of severe hypertension: a new treatment concept. *Innovations in Cardiovascular Interventions*. Tel Aviv, 2009;6-8.
2. Bertog Stefan C, Sobotka Paul A, Sievert Horst. Renal Denervation for Hypertension. *JCCC: Cardiovascular intervention*. 2012;5(3):249-258.
3. Koepke JP, DiBona GF. Functions of the renal nerves. *Physiologist*. 1985;28:47-52.
4. DiBona Gerald F. Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. *American Physiological Society American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2000;279(5):R1517.
5. Weinbergido. Renal artery sympathectomy. Published December 31, 2010. *Angiologist.com*.
6. Doumas M, Faselis C, Papademetriou V. Renal sympathetic denervation and systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;105(4):570-6.
7. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57:911-7.
8. Priyanka Gosain, Pranav S. Garimella, et al. Renal Sympathetic Denervation for Treatment of Resistant Hypertension: A Systematic Review. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2013;15(1):75-85.
9. Tam GM, Yan BP, Shetty SV, et al. Transcatheter renal artery sympathetic denervation for resistant hypertension: an old paradigm revisited. *Int J Cardiol*. 2012.
10. Smithwick RH. Surgery in hypertension. *Lancet*. 1948;2:65.
11. Grimson KS, Orgain ES, Anderson B, et al. Results of treatment of patients with hypertension by total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy. *Ann. Surg.* 1949;129:850-71.
12. Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of resistant hypertension: one year results from the SYMPPLICITY HTN-2, Randomized Control Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;59:E1705.

Risks and pregnancy management in the patients with heart valves prostheses

*O. Cusnir, V. Moscalu, Gh. Manolache, A. Timbalari

Department of Cardiac Surgery, Republican Teaching Hospital, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding autor: cusnir.olga@meta.ua. Manuscript received December 2013, accepted July 05, 2014

Background: We have performed a systemic review of the literature to determine pooled estimates of maternal and fetal risks associated with 3 commonly used approaches: 1) the administration of oral anticoagulants throughout the pregnancy, 2) replacing oral anticoagulants with heparin in the first trimester of the pregnancy, and 3) the administration of heparin throughout the pregnancy. The prenatal care of women with artificial heart valves remains one of the most complex issues for cardiologists and obstetrician-gynecologists all over the world. Pregnancy and labor of women with artificial heart valves are usually associated with a high risk. During the pregnancy appears not only the risk of the cardiac pathology progression, but also of the manifestation of subclinical running hereditary thrombophilia and/or antiphospholipid syndrome, in the above mentioned case the risk of thromboembolic episodes pathologies increases manifold. This overview presents the updated data on the ways of administration of anticoagulants that are most frequently used in the obstetric care. It outlines the principles of the rational anticoagulant therapy during the pregnancy and labor of women with artificial heart valves, as well as the laboratory monitoring of the performed treatment. The question of the management of pregnant women with mechanical valve prostheses is quite controversial and there is no universal consensus in this regard. Here there is an increased risk of complications for both mother and fetus: abortion and placental hemorrhage.

Conclusions: Anticoagulation in pregnant women is individual. Therefore, the therapy strategy should be adequate to ensure a minimum level of anticoagulation and bleeding complications.

Key words: pregnancy, labor, anticoagulant therapy, artificial heart valves.

Riscurile și conduita sarcinii la pacientele cu proteze valvulare cardiace

Introducere

Conduita sarcinii la pacientele protezate valvular, rămâne a fi una din cele mai dificile probleme pentru medicii cardiologi și obstetricieni, ginecologi în lumea întreagă. Conform datelor statistice mondiale, indicatorul mortalității materne la acest grup de paciente este de 2,9%, dar frecvența hemoragiilor masive în timpul nașterii constituie 2,5% [1]. În 20% cazuri, sarcina la gravide cu proteze valvulare este însoțită de complicații intrauterine [2].

Complicațiile tromboembolice constituie cauza principală de deces la pacientele cu proteze valvulare. În timpul sarcinii normale, sistemul de coagulare și fibrinoliză suferă o serie de modificări importante. În primul trimestru, acestea sunt minime, dar începând cu trimestrul al doilea, ele se accentuează pe măsura apropiării de termen. Se atestă o creștere

semnificativă a fibrinogenului (de la 3-4 până la 5-6 g la 100 ml de plasmă) și majorarea aproximativ cu 50% a factorilor de coagulare VI (proconvertina), VIII (globulina antihemofilică), X (factorul Stuart). Cercetările efectuate în ultimele două decenii au demonstrat un consens unanim, ceea ce denotă o scădere progresivă a fibrinolizei în timpul sarcinii, cele mai joase valori fiind înregistrate în ultimele săptămâni ale acesteia. Plasminogenul crește paralel cu fibrinogenul, păstrând un echilibru dinamic între coagulare și liză.

Aceste modificări ale parametrilor de coagulare, împreună cu încetinirea vitezei de circulație a sângelui în membrele inferioare în rezultatul compresiei venoase de către uter și scăderea tonusului peretelui vascular, cresc semnificativ riscul de tromboze valvulare și accidente tromboembolice la pacientele protezate valvular. Sarcina reprezintă un stres enorm