

Munuaisten denervaatio hypertension hoidossa

Hoitoresistentti hypertensio on yleinen ongelma kohonneen verenpaineen hoidossa, sillä 5–30 %:lla potilaista verenpainetta ei saada laskemaan hoitotavoitteeseen, vaikka käytössä on vähintään kolme eri mekanismilla vaikuttavaa lääkettä. Munuaiset ylläpitävät osaltaan sympaattisen hermoston yliaktiivisuutta hypertensiossa. Munuaisten denervaatio perkutaanisella transluminaalisella katetriablaatiolla vaimentaa munuaisten ja koko elimistön sympaattista hermoaktiivisuutta ja laskee verenpainetta kuukaudessa keskimäärin 33/11 mmHg. Hoito on osoittautunut turvalliseksi, ja verenpainetta alentava vaikutus säilyy vähintään kaksi vuotta. Munuaisten denervaatio näyttää lisäksi parantavan glukoositasapainoa. Munuaisten denervatiohoidot ovat yleistymässä nopeasti, mutta vielä on ennen aikaista arvioida, kuinka suuri osa vaikeahoitoista hypertensiota sairastavista lopulta hyötyy tästä uudesta hoitomenetelmästä.

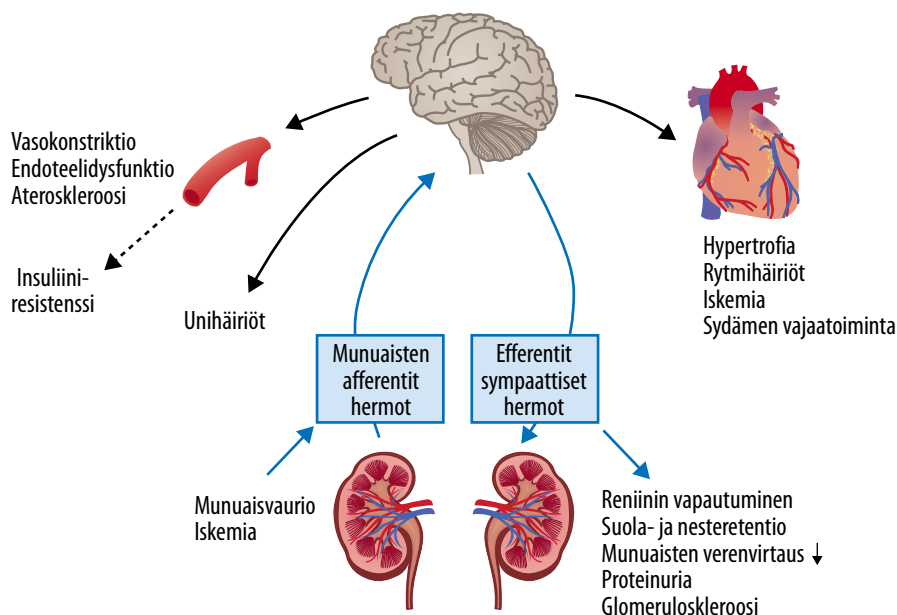
Kohonneen verenpaineen on arvioitu aiheuttavan maailmanlaajuisesti eniten kuolemantapauksia (Ezzati ym. 2002). Suomalaisista arviolta 1,5 miljoonalla verenpaine ylittää hypertension määritelmän mukaisen raja-arvon 140/90 mmHg (Kohonnut verenpaine: Käypä hoito -suositus 2009). Noin 500 000 potilaalla on erityiskorvattava verenpainelääkitys. Hypertension hoidon ongelma on puutteellinen hoitovaste: noin kahdella kolmanneksella potilaista verenpaine ei ole nykyisessä hoitotavoitteessa. Osalla hypertensio on niin vaikeahoitoinen, että sitä ei saada laskemaan tavoitteen tasolle useankaan lääkkeen yhdistelmällä.

Kansainvälisissä hoitosuosituksissa potilaalla katsotaan olevan hoitoresistentti hyperten-

sio, jos hoitoon sitoutumisesta huolimatta verenpaine ei ole hoitotavoitteessa käytettäessä vähintään kolmea eri mekanismilla vaikuttavaa lääkettä (yhden oltava diureetti) maksimaalisella siedetyllä annoksella (Chobanian ym. 2003, Mancia ym. 2007). Näillä kriteereillä potilasaineiston mukaan jopa 5–30 %:lla hypertensio on hoitoresistentti (Schmieder ym. 2012). Tällaista hypertensiota sairastavat ovat usein iäkkäitä ja ylipainoisia, ja he käyttävät yleensä runsaasti suolaa. Heidän verenpaineensa on ollut korkea jo pitkään, ja se on johtanut kohde-elinvaurioihin (Calhoun ym. 2008, Sarafidis ja Bakris 2008, Williams 2009). Taustalla voi olla liitännäissairauksia, kuten diabetes. Tuoreen etenevän tutkimuksen mukaan hoitoresistentti hypertensio kehittyy jo 1,5 vuodessa yhdelle 50 uudesta hypertensiopotilaasta (Daugherty 2012). Kun otetaan huomioon kohonneen verenpaineen yleisyys, ongelma on mittava (Pimenta ja Calhoun 2012).

Korkea verenpaine kiihdyttää kohde-elinvaurioiden kehittymistä ja altistaa aivoverenkierron häiriöille, sydäninfarkille sekä sydämen ja munuaisten vajaatoiminnalle. Sydän- ja verisuonikomplikaatioiden vaara kasvaa merkittävästi verenpaineen noustessa yli tavoitteen tasolle (Prospective Studies Collaboration 2002). Tästä syystä on ryhdytty kehittämään uusia hoitomuotoja lääkitykseen huonosti reagoivien hypertensiopotilaiden verenpaineen alentamiseksi. Munuaisten hermoratojen katetriablaatio on uusi lupaava hoitomenetelmä, jossa munuaisvaltimoiden ympärillä kulkevat hermoradat vaimennetaan radiotaajuusener-

***Suomessa on
22.3.2013
mennessä hoidettu
denervaatiolla 25
verenpainepotilasta***



KUVA 1. Munuaiset ja sympaattisen hermoston aktiivisuuden lisääntyminen hypertensiossa. Munuaisiin vievien efferenttien hermojen lisäksi munuaisista lähtee takaisin keskushermostoon afferentteja hermosäikeitä. Näiden hermojen aktivoituminen lisää koko elimistön sympaattista aktiivisuutta. Tämä altistaa kohdeelinvaurioille sydämessä, verisuonistossa ja munuaisissa. Munuaisten kannalta tilanne etenee noidankehän tavoin: sympaattisen hermoston yliaktiivisuus heikentää edelleen munuaistoimintaa ja kiihdyttää munuaisten vaurioitumista.

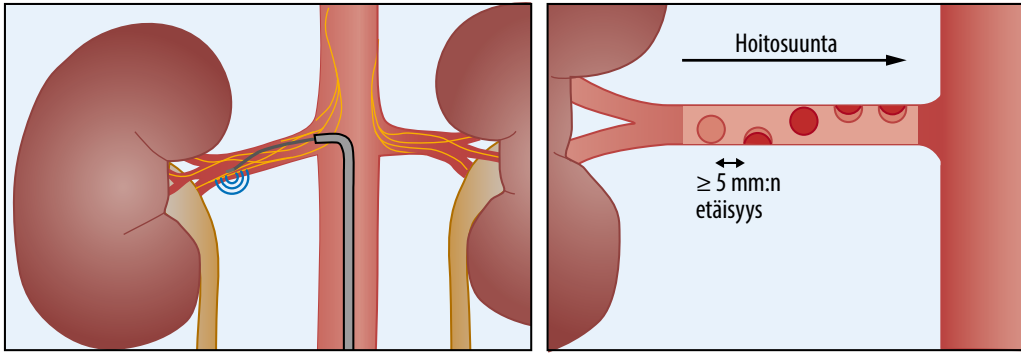
gialla. Tavoitteena on sympaattisen hermoston yliaktiivisuuden vaimentaminen munuaisissa ja koko elimistössä ja sitä kautta verenpaineen pitkäkestoinen alentaminen.

Sympaattinen hermosto verenpaineen ja munuaistoiminnan säätelyssä

Neuroendokriiniset säätelyjärjestelmät vaikuttavat verenpaineeseen muuttamalla sydämen, verisuonten ja munuaisten rakennetta ja toimintaa (Cowley 2006, Korner 2007). Sympaattisella hermostolla näyttää olevan keskeinen merkitys hypertension kaikissa kehitysvaiheissa. Sympaattisen hermoston aktiivisuus on lisääntynyt prehypertensiivisillä (ns. korkea normaali verenpaine) henkilöillä sekä niin sanotussa valkotakkihypertensiossa ja piilevässä hypertensiossa (Smith ym. 2004). Vakiintuneessa essentiaalisessa hypertensiossa sympaattisen hermoston aktiivisuus lisääntyy hypertension vaikeusasteen mukaan (ks.

Schmieder ym. 2012). Korkean verenpaineen kehittymisen kannalta pidetään erityisen merkittävänä munuaisten sympaattisen aktiivisuuden lisääntymistä, joka toisaalta vaikuttaa munuaisten toimintaan ja toisaalta sympaattisen hermoston aktiivisuuden lisääntymiseen koko elimistössä (DiBona ja Kopp 1997, DiBona 2002, Schlaich ym. 2009a) (**KUVA 1**).

Munuaisten efferentit sympaattiset hermot. Torakaalisesta ja lumbaalista sympaattisesta hermorungosta ja edelleen pre- ja paravertebraaliganglioista lähtevät munuaisiin vievät sympaattiset hermosäikeet kulkevat tiheänä verkkona munuaisvaltimoiden ympärillä (**KUVA 2**). Munuaisten sympaattiset hermot säätelevät munuaistoimintaa monin eri tavoin. Sympaattisen hermoaktiivisuuden kiihtyminen lisää noradrenaliinin tuotantoa ja vapautumista hermopäätteistä. Tästä seuraa vasokonstriktio, munuaisten verenvirtauksen vähentyminen ja glomerulusten suodatusnopeuden hidastuminen, suola- ja nesteretentio sekä reniinin vapautuminen ja reniini-angio-



KUVA 2. Munuaishermojen anatominen sijainti ja hoidon kohdistaminen katetriablaatiassa. Hoito kohdistetaan 5 mm:n välein useaan eri kohtaan valtimossa, jotta valtimon ympärillä kulkevat hermot tulevat mahdollisimman kattavasti vaimennetuiksi.

tensiinijärjestelmän aktivoituminen. Vaurioituneessa munuaisessa proteinuria lisääntyy ja glomerulusten iskemia ja sklerosoituminen kiihtyvät.

Munuaisten afferentit hermosäikeet. Munuaisiin vievien hermojen lisäksi munuaisista lähtee takaisin keskushermostoon verenpainetta säätelviin keskuksiin afferentteja hermosäikeitä. Näiden hermojen päätteet reagoivat munuaiskudoksessa tapahtuviin muutoksiin, kuten venytykseen (mekanoreseptorit), munuaisiskemiaan, hypoksiaan, asidoosiin (kemoreseptorit) ja munuaisvauriossa vapautuviin välittäjäaineisiin (esim. adnosiini). Munuaisista palaavan afferentin hermoaktiivisuuden kiihtyminen lisää keskushermoston kautta koko elimistön sympaattista aktiivisuutta. Vasokonstriktion seurauksena systeeminen verisuonivastus lisääntyy ja verenpaine nousee. Tämä altistaa pitkällä aikavälillä kohde-elinvaurioille sydämessä, verisuonistossa ja munuaisissa (KUVA 1). Munuaisten kannalta tilanne etenee noidankehän tavoin: sympaattisen hermoston yliaktiivisuus heikentää munuaistoimintaa edelleen ja kiihdyttää munuaisvauriota.

Sympatikusdenervaation vaikutus verenpaineeseen

Kirurgista sympatektomiaa käytettiin essentiaalisen hypertension hoidossa 1930-luvulta alkaen 1950-luvulle asti (Smithwick ja Thompson 1953). Senaikaiseen konserva-

tiiviseen hoitoon verrattuna sympatektomia paransi merkittävästi potilaiden ennustetta, mutta kirurgisen hoidon haittavaikutusten ja komplikaatioiden vuoksi hoitomuodosta luovuttiin 50-luvulla verenpainetta alentavien lääkkeiden kehittymisen myötä.

Kokeellisissa tutkimuksissa munuaisten denervaation on osoitettu joko estävän tai hidastavan hypertension kehittymistä. Verenpainetta laskeva vaikutus tulee esille useissa erityyppisissä koe-eläinmalleissa, kuten essentiaalisen (geneettisen) hypertension mallina käytetyissä luonnostaan hypertensiivisissä rottakannoissa, renovaskulaarisessa ja renaalissa hypertensiossa, mineralokortikoidilla ja natriumkloridilla aiheutetussa hypertensiossa sekä lihavuuteen liittyvässä hypertensiossa (DiBona ja Kopp 1997).

Munuaispotilaista koostuvissa aineistoissa tehdyt nefrektomia tutkimukset ovat vahvistaneet kokeellisten tutkimusten havainnot, joiden mukaan munuaisten sympaattiset hermot edistävät hypertension kehittymistä. Pienessä dialyysipotilailla tehdyssä tutkimuksessa verenpaine ja verisuonivastus sekä pohjelihaksesta mitattu sympaattinen hermoaktiivisuus olivat pienemmät potilailla, joilta molemmat munuaiset oli poistettu, verrattuna niihin dialyysipotilaisiin, joilla munuaiset olivat tallella (Converse ym. 1992). Munuaissiirron jälkeen omien munuaisten poisto alensi verenpainetta ja vähensi verisuonivastusta ja sympaattista hermoaktiivisuutta kuuden potilaan aineistossa (Hausberg ym. 2002).

YDINASIAT

- ▶▶ Munuaisten denervaatio katetriablaatiolla on uusi hoitoresistentin hypertensio hoitomenetelmä.
- ▶▶ Denervaation verenpainetta laskeva vaikutus perustuu munuaisten ja koko elimistön sympaattisen hermoston yliaktiivisuuden vaimentumiseen.
- ▶▶ Munuaisten denervaatioon ei näytä liittyvän merkittäviä haittavaikutuksia.
- ▶▶ Suositukset korostavat huolellista potilasvalintaa ja hoidon keskittämistä keskuksiin, joissa on riittävä perehtyneisyys vaikeahoitoiseen hypertensioon ja angiologiin toimenpiteisiin.

Munuaisten sympaattisen hermoston vaimentaminen katetriablaatiolla

Munuaishermosäikeiden anatominen sijainti munuaisvaltimoiden ympärillä mahdollistaa munuaisten denervaation suonensisäisellä transluminaalisella katetriablaatiolla. Ablatiolla tarkoitetaan hermosäikeiden toiminnan vaimentamista suonten ulkokerroksessa radiotaajuushoidon lämpöenergiaa käyttämällä. Toimenpiteessä hoitokatetri viedään tavanomaisten endovaskulaaristen tekniikoiden avulla munuaisvaltimoihin, joissa niiden ympärillä kulkevat hermoradat vaimennetaan radiotaajuusenergialla. Sekä prekliinisissä että kliinisissä tutkimuksissa katetriablaatio on osoittautunut tehokkaaksi ja turvalliseksi menetelmäksi (Rippy ym. 2011, Schmieder ym. 2012). Merkkejä pysyvistä endoteelivauriosta tai munuaisvaltimostennoosien kehittymisestä ei ole voitu osoittaa histopatologisissa tai angiografisissa tutkimuksissa. Denervaatio ei häiritse munuaisten eritystoimintaa tai elektrolyytti- ja nestetasapainon säätelyä. Tätä tukevat myös kokemukset munuaissiirroista: onnistuneesti siirretty munuaisten toimii normaalisti, vaikka munuaishermot onkin irrotuksen yhteydessä katkaistu.

Ensimmäinen hypertensiopotilaalle katetriablaation avulla tehty munuaisten denervaatio julkaistiin vuonna 2009 (Schlaich ym. 2009b). Hoitoresistenttiä hypertensiota sairastavan 59-vuotiaan miehen verenpaine oli seitsemästä verenpainelääkkeestä huolimatta 161/107 mmHg. Denervaation jälkeen verenpaine normalistui vuodessa arvoon 127/81 mmHg. Pohjelihaksesta mitattu sympaattinen hermoaktiivisuus väheni 66 % ja sydämen vasemman kammion massa korjaantui 7 % lähtötilanteeseen verrattuna. Kuukausi hoidon jälkeen noradrenaliinin vapautuminen munuaisissa oli vähentynyt 48–75 %. Koko elimistöstä mitattuna noradrenaliinin vapautuminen vähentyi 42 %. Lisäksi plasman reniiniaktiivisuus väheni puoleen ja munuaisten plasmavirtaus lisääntyi 57 %.

Denervaatiotutkimukset hypertensiopotilaista koostuvissa aineistoissa

Munuaisten denervaation toimivuus ja turvallisuus varmistettiin Symplicity HTN-1 -tutkimuksessa, jonka aineistoon kuului 50 hoitoresistenttiä hypertensiota sairastavaa potilasta (Krum ym. 2009). Avoimeen tutkimukseen otettujen potilaiden keski-ikä oli 58 vuotta, ja he käyttivät keskimäärin 5,1:tä verenpainetta alentavaa lääkettä. Vastaanotolla mitattu verenpaine (ns. toimistomittaus) lähtötilanteessa oli keskimäärin 177/101 mmHg. Molempipuolisen munuaisdenervaation jälkeen verenpaine laski vuoden seurantajakson aikana 27/17 mmHg lähtöarvoon verrattuna. Yhdeksällä potilaalla verenpainelääkitystä lisättiin ja neljällä vähennettiin.

Symplicity HTN-1 -tutkimusta vastaavan mutta laajemman (153 potilasta) seuranta-aineiston perusteella denervaation verenpainetta alentava vaikutus säilyy vähintään kaksi vuotta (Symplicity HTN-1 Investigators 2011). Lähtötilanteeseen verrattuna potilaiden verenpaine oli keskimäärin 32/14 mmHg alempi kahden vuoden kuluttua toimenpiteestä. Äskettäin julkaistujen kolmevuotistulosten perusteella vaikutus näyttäisi pysyvältä.

Katetriablaatio on osoittautunut turvalliseksi toimenpiteeksi. Äkillistä verenpainetta

laskua ei ole odotettavissa, vaan verenpaine-vaikutus ilmenee hitaasti kuukausien kuluessa. Toimenpiteen aikana selässä tuntuva kipu hoidetaan suonensisäisellä kipulääkityksellä. Mainitussa 153 potilaan aineistossa 97 %:lla ei ilmennyt minkäänlaisia haittavaikutuksia. Kolmelle potilaalle kehittyi nivusalueen pistopaikan pseudoaneurysma tai hematooma, jotka hoidettiin tavanomaiseen tapaan ilman jälkiseuraamuksia. Yhdelle potilaalle kehittyi katetrisaatioon liittyvä munuaisvaltimon dissektoituma, joka hoidettiin stentillä toimenpiteen yhteydessä. Varsinaisesti munuaisdenervaatioon liittyviä pysyviä haittavaikutuksia ei ole toistaiseksi julkaistu. Munuaisten toiminta arvioituna glomerulusten laskennallisella suodatusnopeudella on pysynyt vakaana, eikä muissakaan laboratorio- tai kuvantamistutkimuksissa ole ilmennyt haittavaikutuksia.

Symlicity HTN-2 -tutkimuksessa (Symlicity HTN-2 Investigators 2010) 106 hoitoresistenttiä hypertensiota sairastavaa potilasta satunnaistettiin denervaatio- ja vertailuryhmiin. Systolisen verenpaineen tuli toimistomittauksissa olla lähtötilanteessa vähintään 160 mmHg, diabeetikoilla 150 mmHg. Potilaiden keski-ikä oli 58 vuotta, ja he käyttivät keskimäärin 5,2–5,3:a verenpainelääkettä. Lääkitykseen ei tehty muutoksia tutkimuksen aikana. Kuusi kuukautta toimenpiteen jälkeen verenpaine oli denervaatioryhmässä 33/11 mmHg alempi kuin vertailuryhmässä. Kotimittauksissa verenpaine-ero oli 22/12 mmHg. Tässäkään tutkimuksessa vakavia hoitoon liittyviä haittavaikutuksia ei todettu. Munuaisten toiminta säilyi vakaana. Kuvantamistutkimuksissa ei havaittu muutoksia munuaisvaltimoissa hoidetuilla alueilla kuuden kuukauden kuluttua toimenpiteestä.

Denervaatio korjaa hoitoresistenttiä hypertensiota sairastavien potilaiden vasemman kammion hypertrofiaa. Kammiodien välisen septumin paksuus ohentui 14,1 mm:stä 12,5 mm:iin, vasemman kammion massaindeksi pienentyi merkittävästi ja diastolinen ja systolinen toiminta parantui kuudessa kuukaudessa denervaation jälkeen (Brandt ym. 2012). Tuloksen perusteella voidaan olettaa, että toimenpiteen aiheuttamat muutokset ve-

renpaineessa ovat todellisia, koska myös hypertensioon liittyvä kohde-elinmuutos sydämessä korjaantuu.

Hypertensiopotilaiden vilkas tutkimus jatkuu. Useat laitevalmistajat kehittävät uudentyyppisiä katetrimalleja. Yhdysvalloissa käynnissä olevassa Symplicity HTN-3 -tutkimuksessa (Kandzari ym. 2012) käytetään ensimmäistä kertaa sokkoutettua tutkimusasetelmaa, jossa potilaat satunnaistetaan katetrisaation yhteydessä denervaatio- ja lumehoitoryhmiin. Tavanomaisen toimistomittauksen lisäksi verenpainevasteita seurataan myös ambulatoorisella vuorokausirekisteröinnillä. Tutkimuksesta odotetaan aiempaa tarkempaa tietoa denervaation todellisista verenpainevaikutuksista. Laajempia päätetapahtumatutkimuksia ei lähitulevaisuudessa liene näköpiirissä, mutta tietoa vaikutuksista sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen tullaan saamaan rekisteritutkimuksista. Tulevaisuudessa tarvitaan lisäksi kustannus-hyötylaskelmia ja hoidon vaikuttavuusanalyysjä.

Munuaisdenervaation muut vaikutukset

Glukoosiaineenvaihdunta. Sympaattisen hermoston yliaktiivisuus lisää insuliiniresistenssiä ja heikentää glukoositasapainoa (KUVA 1). Denervaation vaikutusta glukoosiaineenvaihduntaan tutkittiin aineistossa, johon kuului 50 hoitoresistenttiä hypertensiota sairastavaa potilasta. Heistä 37:lle tehtiin munuaisten denervaatio (Mahfoud ym. 2011). Verrokkipotilaisiin nähden denervaatiolla hoidettujen veren glukoosipitoisuuden paastoarvo, plasman insuliini- ja C-peptidipitoisuus sekä insuliiniresistenssiä kuvaava HOMA-indeksi olivat merkittävästi pienemmät yhden ja kolmen kuukauden kuluttua toimenpiteestä. Verenpaine laski lähtötilanteeseen verrattuna 32/12 mmHg; tämä vastaa aiempia tutkimustuloksia. Hypertension lisäksi metaboliiseen oireyhtymään, tyyppin 2 diabetekseen ja lihavuuteen liittyy munuaisten sympaattisen hermoston aktiivisuuden lisääntymistä. Nämä potilasryhmät saattaisivat näin ollen hyötyä munuaisten denervaatiosta erityisen paljon.

Uniapnea. Hypertensio kehittyy uniapneassa usein hoitoresistentiksi, ja uniapneaan liittyy tyypillisesti sympaattisen hermoston aktiivisuuden lisääntymistä. Alustavassa kymmenen uniapneapotilaan aineistossa tehdyssä kuuden kuukauden avoimessa tutkimuksessa verenpaine laski 34/12 mmHg ja apnea-hypopneaindeksi pienentyi munuaisten denervaation jälkeen (Witkowski ym. 2011). Tässäkin tutkimuksessa havaittiin edullinen vaikutus myös glukoositasapainoon.

Sydämen vajaatoiminta. Sydämen kroonisessa vajaatoiminnassa sympaattisen hermoston toiminnan kiihtyminen on osa neurohumoraalista aktivaatiota, joka vaikuttaa sekä sydämen että munuaisten toimintaan. Toisaalta munuaisten afferentin hermoaktiivisuuden kiihtyminen näyttää lisäävän elimistön sympaattista aktiivisuutta myös sydämen vajaatoiminnassa (Sobotka ym. 2012). Siten teoriassa munuaisten denervaatiolla voisi olla edullisia sydämeen ja munuaisiin kohdistuvia vaikutuksia tässäkin tilanteessa. Useita tutkimuksia denervaation vaikutuksista sydämen vajaatoiminnassa onkin käynnistetty.

Munuaisdenervaation asema hypertension hoidossa

Munuaisten denervaatiot ovat yleistymässä nopeasti. Hoidettujen potilaiden määrä maailmanlaajuisesti oli kesällä 2012 jo noin 5 000. Suomessa ensimmäiset potilaat hoidettiin HYKS:ssä 7.10.2011. Hoidot ovat alkaneet tai niiden aloitusta suunnitellaan myös useissa muissa keskuksissa. Suurimmalla osalla potilaista seuranta-aika on kuitenkin vielä suhteellisen lyhyt, eikä hoitomuodon asema ole vakiintunut. On ennen aikaista arvioida, kuinka suuri osa hoitoresistenttiä hypertensiota sairastavista lopulta hyötyy tästä uudesta hoitomenetelmästä.

Julkaistut suositukset (Australian and New Zealand Horizon Scanning Network 2010, NICE interventional procedure guidance 2012, Schmieder ym. 2012) korostavat huolellista potilasvalintaa ja tutkimuksiin perustuvien hoitokriteerien noudattamista. Toistaiseksi hoitoaiheita ei ole syytä laajentaa

TAULUKKO. Valintakriteerit ja suositellut tutkimukset ennen munuaisten denervaatiota.

Hoitoresistentti hypertensio

Käytössä on vähintään kolme eri tavalla vaikuttavaa verenpainelääkettä, joista yksi on diureetti

Systolinen verenpaine on vähintään 160 mmHg (diabeetikoilla vähintään 150 mmHg)

Ambulatorisessa verenpaineen vuorokausirekisteröinnissä on todettu hypertensio ja päiväajan systolisen verenpaineen keskiarvo on vähintään 150 mmHg

Valkotakkihypertensio on suljettu pois

Hoitoon sitoutuminen on varmistettu

Sekundaariset ja eksogeeniset hypertension syyt on suljettu pois

Elintapahoito ja lääkitys on optimoitu ja spironolaktonikokeilu tehty

Glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus on yli 45 ml/min

Munuaisvaltimoanatomian soveltuvuus on varmistettu magneetti- tai TT-angiografialla

hoitoresistenttiä hypertensiota lievempään hypertensioon. Toimenpiteet suositellaan keskittämään sairaalakeskuksiin, joissa on hypertension tutkimisen ja hoidon erityisosaamista, toimenpiteeseen perehtynyt ja koulutettu radiologi tai kardiologi sekä valmiudet katetriisaatioon liittyvien komplikaatioiden hoitoon. Toimenpiteessä tulee käyttää laitteistoja, joiden teho ja turvallisuus on dokumentoitu kliinisisä tutkimuksissa.

Potilasvalinnassa keskeisiä asioita ovat verenpaineen huolellinen arviointi, hoitomyöntyvyyden varmistaminen, sekundaaristen ja eksogeenisten syiden sulkeminen pois, lääkityksen ja lääkkeettömän hoidon optimoiminen sekä munuaisvaltimoanatomian toteaminen hoitoon soveltuvaksi (TAULUKKO). Todellinen verenpainetaso ja verenpaineen hoitoresistentti luonne on syytä varmistaa ambulatoisella verenpaineen vuorokausirekisteröinnillä ja kotimittauksilla. Sekundaarisen hypertension mahdollisuus (erityisesti primaarinen hyperaldosteronismi ja renovaskulaarinen hypertensio sekä kliinisen arvion perusteella myös harvinaisemmat sekundaariset hypertension syyt, esim. feokromosytooma) on suljettava pois tavanomaisilla seulontatutkimuksilla. Elintapahoidon opti-

moimisessa on kiinnitettävä huomio suolan käytön vähentämiseen, alkoholin kulutuksen kohtuullistamiseen, ylipainon korjaamiseen ja uniapnean hoitoon. Lakritsiuutetta sisältävien tuotteiden käyttö tulee lopettaa kokonaan lakritsihypertension sulkemiseksi pois. Lääkityksen optimaalinen käyttö ja annostus, verenpainetta nostavat muut lääkkeet ja mahdolliset lääkeaineinteraktiot tulee niin ikään huomioida. Osalla hoitoresistenttiä hypertensiota sairastavista potilaista verenpaine laskee merkittävästi aldosteroniantagonistilla (Calhoun 2006, Chapman ym. 2007), joten spironolaktonin kokeilemista pienehkällä annoksella (12,5–25 mg x 2) suositellaan, ellei sille ole vasta-aihetta. Edeltäväksi tutkimukseksi suositellaan lisäksi munuaisvaltimoiden tietokonetomografia- tai magneettiangiografiaa, jos valtimoiden anatomiaa ei aiemmin ole tutkittu kuvantamalla. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla denervaatiosta on vasta vähän kokemuksia, joten riittävän munuaistoiminnan rajana on toistaiseksi pidetty glomerulusten laskennallista suodatusnopeutta 45 ml/min.

SIDONNAISUUDET

Ilkka Tikkanen: Kongressi- ja kokouskuluja yrityksen tuella (Bayer, Boehringer-Ingelheim, Medtronic, Novartis, Leiras), luento- ja asiantuntijapalkkioita (AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Leiras, MSD, Novartis, Orion Pharma, Servier)
Kimmo Lappalainen: Ei sidonnaisuuksia

Lopuksi

Munuaisten denervaatio perkutaanisella transluminaalisella katetriablaatiolla on uusi lupaava hoitomuoto hoitoresistenttiin hypertensionoon. Tarvitaan kuitenkin vielä laajempi käytännön kokemus ja tutkimuksia ennustevaikutuksista ennen kuin denervaation asemaa hypertension hoidossa voidaan arvioida tarkemmin. Mikäli verenpainevaikutus on sitä luokkaa kuin tutkimuksissa on havaittu eli jopa 33/11 mmHg, hoito todennäköisesti parantaa myös potilaiden ennustetta. Munuaisten denervaatio on täydentävä hoitomuoto, eikä se korvaa optimaalista lääkitystä ja panostusta elintapahoitona. ■

ILKKA TIKKANEN, LKT, dosentti, osastonylilääkäri
HYKS, medisiininen tulosyksikkö, nefrologian klinikka
Helsinki Hypertension Centre of Excellence
Lääketieteellinen tutkimuslaitos Minerva, Biomedicum
Helsinki

KIMMO LAPPALAINEN, LL, vs. ylilääkäri
HUS-Kuvantaminen, Meilahden sairaala

Summary

Renal denervation in the treatment of hypertension

Therapy resistant hypertension is common in hypertensive patients. The kidneys play an important role in the sympathetic nervous system overactivity associated with hypertension. Percutaneous transluminal ablation of renal nerves is a novel treatment strategy for resistant hypertension decreasing both renal and systemic sympathetic activity. Renal denervation resulted in significant blood pressure reduction within 6 months in a multicentre, prospective, randomized trial. The treatment has proved safe and blood pressure reduction appears sustained up to 2 years. It also improves glycemic control. Further studies are needed to evaluate the mortality and morbidity impact of this promising therapy of resistant hypertension.

KIRJALLISUUTTA

- Australian and New Zealand Horizon Scanning Network. Horizon scanning technology prioritizing summary. Renal sympathetic denervation for the treatment of resistant hypertension. Commonwealth of Australia 2010. www.horizonscanning.gov.au
- Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, ym. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:901–9.
- Calhoun DA. Use of aldosterone antagonists in resistant hypertension. *Progr Cardiovasc Dis* 2006;48:387–96.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, ym. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;51:1403–19.
- Chapman N, Dopson J, Wilson S, ym. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007;49:839–45.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, ym. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–52.
- Converse RL, Jr, Jacobsen TN, Toto RD, ym. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992;327:1912–8.
- Cowley AW Jr. The genetic dissection of essential hypertension. *Nat Rev Genetics* 2006;7:829–40.
- Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, ym. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012;125:1635–42.
- DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11:197–200.
- DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77:75–197.
- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347–60.
- Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, ym. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:1974–9.
- Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, ym. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Clin Cardiol* 2012;35:528–35.
- Kohonnut verenpaine [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Verenpaineyhdistys ry:n asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2001 [päivitetty 23.11.2009]. www.kaypahoito.fi
- Korner P. Essential hypertension and its causes. Neural and non-neural mechanisms. New York: Oxford University Press 2007.
- Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, ym. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275–81.
- Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, ym. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011;123:1940–6.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, ym. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105–87.
- NICE interventional procedure guidance 418. Percutaneous transluminal radiofrequency sympathetic denervation of the renal artery for resistant hypertension. NICE 2012, guidance.nice.org.uk/ipg 418. www.nice.org.uk/
- Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: incidence, prevalence and prognosis. *Circulation* 2012;125:1594–6.
- Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–13.
- Rippy MK, Zarins D, Barman NC, Wu A, Duncan KL, Zarins CK. Catheter-based renal sympathetic denervation: chronic preclinical evidence for renal artery safety. *Clin Res Cardiol* 2011;100:1095–101.
- Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1749–57.
- Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009(b);36:932–4.
- Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler MD. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications of an old concept. *Hypertension* 2009(a);54:1195–201.
- Schmieder RE, Redon J, Grassi G, ym. Renal denervation – an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012;30:837–41.
- Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DASG. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:217–22.
- Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *JAMA* 1953; 152:1501–4.
- Sobotka PA, Krum H, Böhm M, Francis DP, Schlaich MP. The role of renal denervation in the treatment of heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2012;14:285–92.
- 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.
- Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 376:1903–9.
- Williams B. Resistant hypertension: an unmet treatment need. *Lancet* 2009;374:1396–8.
- Witkowski A, Prejbisz A, Florkczak E, ym. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011;58:559–65.