.

Hipertansiyonun Cihaz-Bazlı Tedavis

Dr. Sevgi Özcan, Dr. Esra Dönmez

Hipertansiyonun Cihaz-Bazlı Tedavisi

Dr. Sevgi Özcan, Dr. Esra Dönmez

1.1 Renal Denervasyon

Sempatik sinir aktivitesi artışı, özellikle obezite, OUA ve KBH hastalarında hipertansiyonun patofizyolojisindeki önemli faktörlerden biridir. Renal denervasyon (RDN), DH'li hastalar için potansiyel bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkan, minimal invazif ve araştırmaları devam eden bir işlemdir. Etki mekanizması, renal arterlere yakın lokalize sempatik sinirleri tahrip ederek renal sempatik aktivitenin azalmasını sağlamaktır. Efferent renal sempatik sinirlerin aktivasyonu; renin sekresyonu, sodyum emilimi ve renal vasküler direnç artışına neden olarak hipertansiyonun patogenezine katkıda bulunur. RDN ile sempatik aktivitede azalma sonucu renin aktivitesinde azalma ve renal kan akımında artış gerçekleşir.

1.1.1 RDN'nin KB-Düşürücü Etkisine İlişkin Klinik Kanıt

Radyofrekans enerjisi, yüksek frekanslı odaklanmamış ultrason enerjisi ve perivasküler alkol enjeksiyonu; kontrolsüz, tedaviye dirençli hipertansiyon hastalarında kan basıncında önemli düşüşler saptamıştır. SYMPLICITY HTN-2 çalışmasında RDN'nin güvenli olduğu ve kan basıncında 1 yıla kadar kalıcı düşüş sağladığı saptanmıştır. Ancak SYMPLICITY HTN-3 çalışmasında RDN ile anlamlı KB düşüşü sağlanmadığı gösterilmiştir. Bu çelişkili sonuçlar, birinci nesil katater teknolojisinden kaynaklanan yetersiz çevresel ablasyona veya antihipertansif ilaçların yetersiz kullanımına atfedilmiştir. Daha yeni çalışmalar daha düşük KB değerlerine sahip hastalara odaklanmıştır ve RDN ile anlamlı KB düşüşü sağlanmıştır. Sonuç olarak, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri klinik konsensüs konferansları (i) böbrek sinirlerinin çevresel olarak tamamen ablasyonunu sağlayacak optimize edilmiş tekniklerin kullanılmasını, (ii) hastaların dahil edilmesi aşamasında katı kriterlerin uygulamasını ve (iii) ilaç uyumunun bireysel olarak değerlendirilmesini önermiştir.

1.1.2 İlaç dışı çalışmalar

Uygun renal arter anatomisi, eGFR 40 ila 45 ml/dak/1,73 m 2 , antihipertansif ilaç yokluğunda, kontrolsüz ofis ve 24 saatlik ABPM'si olan hipertansif hastalar dokuz randomize kontrollü çalışmanın dördünde araştırılmıştır. SPYRAL HTN-Off MED çalışmasında, radyofrekans bazlı RDN, sham prosedürle karşılaştırıldığında 24 saatlik SBP'yi (birincil amaç) ortalama 5,0 mmHg azaltmıştır. RADIANCE-HTN SOLO çalışmasında sham prosedür ile karşılaştırıldığında endovasküler ultrason RDN (uRDN) uygulanan grupta belirgin KB kontrolü sağlandığı izlenmiştir. Mevcut veriler, radyofrekans ve ultrason enerjisi kullanan RDN'nin antihipertansif ilaç yokluğunda hipertansif hastalarda kan basıncını önemli ölçüde azalttığını göstermektedir.

1.1.3 İlaç çalışmaları

SPYRAL HTN-ON Med çalışmasında, kontrolsüz ofis kan basıncı ve 24 saatlik ABPM'si olan bir ila üç arasında antihipertansif ilaç kullanan 80 hastada, radyofrekans-RDN 6 ayda sham prosedüre göre daha fazla kan basıncı düşüşüyle ilişkilendirilirken (gruplar arası fark 7,0 mmHg, P=0,0059) antihipertansif tedavi değişmemiştir. RADIANCE HTN-TRIO çalışmasında, üçten fazla antihipertansif ilaca rağmen kontrolsüz hipertansiyonu olan 136 hastanın ilaçları, RDN öncesi tek hap-üçlü antihipertansif kombinasyonuna değiştirilmiştir. uRDN'nin, 2 aylık takipte gündüz SKB değerlerinde sham prosedüre göre daha fazla düşüş sağladığı gösterilmiştir. Randomize kontrollü çalışmaları içeren yayınlanmış meta-analizlerden elde edilen veriler, SKB'de 3,9- 7,0 mmHg ve DKB'de 3,7-6,9 mmHg arasında değişen 24 saatlik tutarlı KB düşüşü göstermektedir. Bununla birlikte RDN'den sonra gelecekteki KB düşüşüne dair sağlam bir tahmin tanımlanmamıştır. Ayrıca, antihipertansif ilaçların kan basıncını düşürücü etkisi, RDN'ye özgü olmamakla birlikte hemen hemen tüm çalışmalarda neredeyse her zaman gözlemlenmiştir.

1.1.4 Güvenlik

Renal fonksiyonlarda kısa veya uzun dönemde azalma ile ilgili güvenlik verisi bulunmamaktadır. Yapılan bir meta-analizde, yaklaşık 9 aylık takipte GFR'de belirgin azalma saptanmamıştır. RDN uygulanan hipertansif hastaların, en büyük kohort verilerinde, 3 yıllık takipte, GFR'de izlenen düşüşün, şiddetli hipertansiyona bağlı beklenti dahilinde olduğu belirtilmiştir. Genel olarak, çok sayıda gözlem verisine dayanarak, transfemoral arter erişimine bağlı vasküler komplikasyonlar (hematom, psödoanevrizma, fistül ve kanama) ve kontrast kaynaklı nefropati gelişimine yönelik beklenenin ötesinde önemli bir güvenlik verisi bulunmamaktadır. Deneyimli uzmanlar tarafından yapıldığında, işlem sırasında yeterli hidrasyon ve minimal veya seyreltilmiş kontrast hacimleri kullanılması ile komplikasyon riski azaltılabilmektedir. DH dahil olmak üzere, HT tedavisinde RDN'nin güvenliği ve etkinliği, hem iyi tasarlanmış sham kontrollü çalışmalardan hem de geniş kayıtlardan elde edilen verilerden kanıtlarla desteklenmektedir.

2.1.5 Süreklilik

RADIANCE-HTN SOLO çalışmasının 6 ve 12 aylık takip verilerinde de sham kontrol ile karşılaştırıldığında, uRDN grubunda KB düşüş etkinliğinin devam ettiği ve daha az antihipertansif ilaç kullanımına ihtiyaç duyulduğu saptanmıştır. uRDN kolundaki KB düşürücü etkinliğin devamlılığı 36 aylık takipte de kanıtlanlanmış olmasına rağmen, sham grupla uRDN'ye geçiş oranının yüksek olması nedeniyle resmi bir karşılaştırma yapılamamıştır. Benzer sınırlamalar, RDN'nin BP etkilerinin 3 yıllık kalıcılığının gösterildiği SPYRAL HTN-ON MED çalışması ve ayrıca RDN'nin uzun vadeli antihipertansif etkisindeki artışın bildirildiği SYMPLICITY HTN-3 çalışmasında da izlenmiştir. RDN ile ilişkili KB azalmasının kalıcılığının, RDN'den sonra hipertansif hastalarda böbreklerin fonksiyonel olarak reinervasyonu ile tezatlık oluşturduğu belirtilmelidir.

1.1.6 Uygulama

Renal denervasyon tedavisi yalnızca hipertansif hastaları değerlendirmek için yapılandırılmış, multidisipliner bir ekip kurmuş, deneyimli ve uzmanlaşmış merkezlerde yapılmalıdır. RDN öncesinde hastanın tercihlerini, bakış açısını ve beklentilerini anlamak çok önemlidir. RDN'nin yararları ve riskleri ortak bir kararla ele alınmalıdır. Bu bağlamda, hipertansif hastaların yaklaşık 1/3'ü yüksek KB'nı kontrol altına almak için farmakoterapi yerine RDN'yi tercih etme eğiliminde olmaktadır.

Renaldenervasyon kullanımı için öneriler

Öneriler ve Açıklamalar	CoR	LoE
Antihipertansif ilaç kombinasyon tedavisi kullanımına rağmen kan basıncı kontrol edilemeyen veya ilaç tedavisi ciddi yan etkilere ve düşük yaşam kalitesine neden olan eGFR >40 ml/dk/1,73 m2 olan hastalarda RDN bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.	II	B
Gerçek dirençli hipertansiyon hastalarında eGFR >40 ml/dak/1,73 m2 ise RDN ek tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.	II	B
RDN'nin uygulanacağı hastaların seçimi objektif ve ortak karar alma süreci tamamlandıktan sonra belirli bir çerçevede yapılmalıdır.	I	C
RDN yalnızca deneyimli, uzmanlaşmış, uygun hastaların uygun şekilde seçilmesini ve denervasyon prosedürünün eksiksizliğini garanti eden merkezlerde yapılmalıdır.	I	C

2018 ESC/ESH kılavuzlarındaki RDN önerileri, ilk nesil renal denervasyon araştırmalarına ve özellikle SYMPLICITY HTN-3 çalışmasına dayanıyordu. Bu, cihaz bazlı tedavilerin "önemli olmadığı" sonucuna varılmasına yol açtı ve **"Klinik çalışmalar ve randomize kontrollü çalışmalarla, güvenlik ve etkinliklerine ilişkin daha fazla kanıt elde edilene kadar hipertansiyonun rutin tedavisi için önerilmez."** şeklinde bir öneri yer aldı. O zamandan bu yana, hipertansiyonda renal denervasyonun kullanımını destekleyen kanıtlar önemli ölçüde değişti ve kılavuzlar yayınlandıkları gün itibarıyla güncelliğini kaybetmiş durumdaydı. Birkaç ikinci nesil RDN çalışması, radyofrekans ve ultrason kateter sistemlerinin, daha önce ilaç kullanmamış hastalar da dahil olmak üzere geniş bir hipertansiyon yelpazesinde kan basıncını düşürme etkinliğini ve güvenliğini doğruladı.

Kan basıncındaki düşüşün, sham kontrollü çalışmalarda RDN'den sonra 36 aya kadar ve açık etiketli çalışmalarda 10 yıla kadar devam ettiği gösterildi. ESH 2023 RDN ile ilgili öneriler için ikinci sham kontrollü RDN denemelerini dikkate alan ilk kılavuzdur. ESH 2023 hipertansiyon kılavuzunun kanıt düzeyini derecelendirmek için yeni kriterler uyguladığını belirtmekte fayda var. Kanıt düzeyi "A", yalnızca kardiyovasküler sonuç verileri mevcutsa dikkate alındı. Bu veriler şu anda RDN için mevcut olmadığından, kanıt düzeyi "B" olarak derecelendirildi. Ancak bunun, spironolakton da dahil olmak üzere çoğu ikinci basamak antihipertansif ilaç için de geçerli olduğu akılda tutulmalıdır.

40 ml/dak/1,73m 2' lik minimum eGFR eşiği, RADIANCE-HTN çalışmalarının dahil edilme kriterlerini yansıtmaktadır. Kayıtlar ve tek merkezli çalışmalar, RDN'nin daha ilerlemiş KBH olan hastalarda da güvenli ve etkili olabileceğini göstermektedir. Genel olarak, RDN için ESH kılavuzlarındaki ve ESC/EAPCI konsensüs bildirimindeki öneriler, hipertansiyon tedavisinde ek bir tedavi seçeneği olarak RDN'nin konumunu güçlendirmektedir. Her ikisi de hastaları uzmanlaşmış merkezlerdeki multidisipliner ekipler aracılığıyla yönetmenin önemini vurgulamaktadır.

2.2 Karotid Baroreseptör Stimulasyonu (KBS)

Karotid sinüste ve aortik arkta bulunan gerilmeye duyarlı baroreseptörler, kısa ve uzun vadeli KB regülasyonunda rol oynar. Kalp pili benzeri bir cihaz ile karotis baroreseptörünün eksternal uyarılması veya kendiliğinden genişleyen bir nitinol implantın karotid artere endovasküler yolla yerleştirilerek uygulanan barorefleks nöromodülasyon DH tedavisinde araştırılmıştır. Rheos adı verilen ilk-jenerasyon KBS sistemi, bilateral elektriksel stimülasyon cihazıdır. DEBuT-HT çalışması (Device-BasedTherapy in Hypertension Trial) uzun süreli implante edilebilir bir cihazla KBS'yi değerlendiren ilk çalışmadır. CVRxRheos ® cihazı kullanılmış ve 3 aylık baroreseptör stimulasyonundan sonra SKB'de 21 mmHg ve DKB'de 12 mmHg'lik düşüş sağlanmıştır. Ancak çalışma beş ortak birincil uç noktadan ikisini karşılamada başarısız olması ve güvenlik sağlanamaması nedeniyle DH olan hastalarda kullanım için Gıda ve İlaç İdaresi'nden onay alamamıştır. Takiben, Barostimneo™ isimli ikinci-jenerasyon cihaz geliştirilmiştir fakat DH hastalarında randomize kontrollü çalışması yapılmamıştır. MobiusHD™, elektriksel uyarıya dayanmayan, stent benzeri, karotid sinusü gererek baroreseptörleri aktive eden, araştırılmakta olan bir cihazdır ve önceki jenerasyonlara göre daha uzun vadeli bir çözüm olacağı düşünülmektedir. Otuz hastanın değerlendirildiği, küçük, kontrolsüz, açık etiketli ilk insan çalışması olan CALM-FIM'de 6. ayda, hem ofis hem de ambulatuvar KB'de başlangıca kıyasla önemli azalmalar saptanmıştır, ve bu etkinin 36 ay boyunca korunduğu görülmüştür.

2.3 Diğer cihaz-bazlı tedaviler

Kateter bazlı bir cihaz (ROXcoupler;ROXMedical) ile sabit çaplı iliak arteriovenöz anastomoz oluşturulması dirençli hipertansiyonda periferik vasküler direnci düşürmek için araştırılmıştır. Prospektif, açık etiketli, randomize, kontrollü ROX CONTROL HTN çalışmasında oluşturulan şant ile KB'de önemli düşüş sağlanmıştır. Ancak, arteriovenöz kuplör implantasyonu yapılan hastaların %33'ünde tedavi gerektiren geç ipsilateral venöz stenoz gelişmiştir. Kuplör tedavisi sonrasında ortaya çıkabilecek potansiyel kalp yetersizliği riski nedeniyle bu cihazın geliştirilmesi durdurulmuştur.

Moderato sistemi (Back Beat Cardiac Neuromodulalation Therapy, OrchestraBioMed) iki odacıklı, hıza duyarlı, atriyoventriküler aralığı değişken şekilde kısaltan ve uzatan implante edilebilir puls jeneratördür. Atriyoventriküler bağlantı aralığının kısalması sonucu sol ventrikül dolumunun azalması ve KB düşmesi esasına dayanmaktadır. Yapılan küçük çalışmalarda, tedavi grubunda cihaz aktivasyonundan hemen sonra 24 saatlik SKB değerinin düştüğü ve KB düşürücü etkinin 6 aylık takip boyunca devam ettiği izlenmiştir. Her ne kadar birincil etkililik sonlanım noktası (gruplar arasında 24 saatlik SKB değişikliği farkı) karşılanmış ve tedavinin 6 ay boyunca güvenli olduğu ortaya çıkmış olsa da nöromodülasyon tedavisinin daha büyük çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir. Karotid baroreseptör stimülasyon, arteriyovenöz anastomozlar ve kardiyak nöromodülasyon tedavisi (özel bir kalp pili aracılığıyla) gibi cihaz bazlı tedaviler antihipertansif tedavi için önerilmemektedir.