

HANGİ HASTAYA RENAL DENERVASYON YAPALIM ?

**DİRENÇLİ HİPERTANSİYON (VE
DİĞERLERİ...)**

Prof. Dr. Yılmaz Nişancı

'Dirençli' hipertansiyon tanımı

- Hasta uyumuna rağmen, yeterli dozda kullanılan >3 farklı antihipertansif tedavi kombinasyonu ile yüksek bulunan hipertansiyon. İlaçlardan biri diüretik olmalıdır
 - Tedavide yaşam değişikliği/modifikasyonu da yapılmalıdır
- >4' ün üzerinde ilaç kombinasyonu ile kontrol altına alınabilen hastalar da 'dirençli' HT grubuna girer

Dirençli hipertansiyonlularda, kardiyovasküler mortalite bakımından diğer risk faktörleri

- İleri yaş
- Başlangıç yüksek kan basıncı
- Obezite
- Fazla miktarda tuz alınması
- Diabetes mevcudiyeti
- Uyku apnesi
- Aldosteron fazlalığı

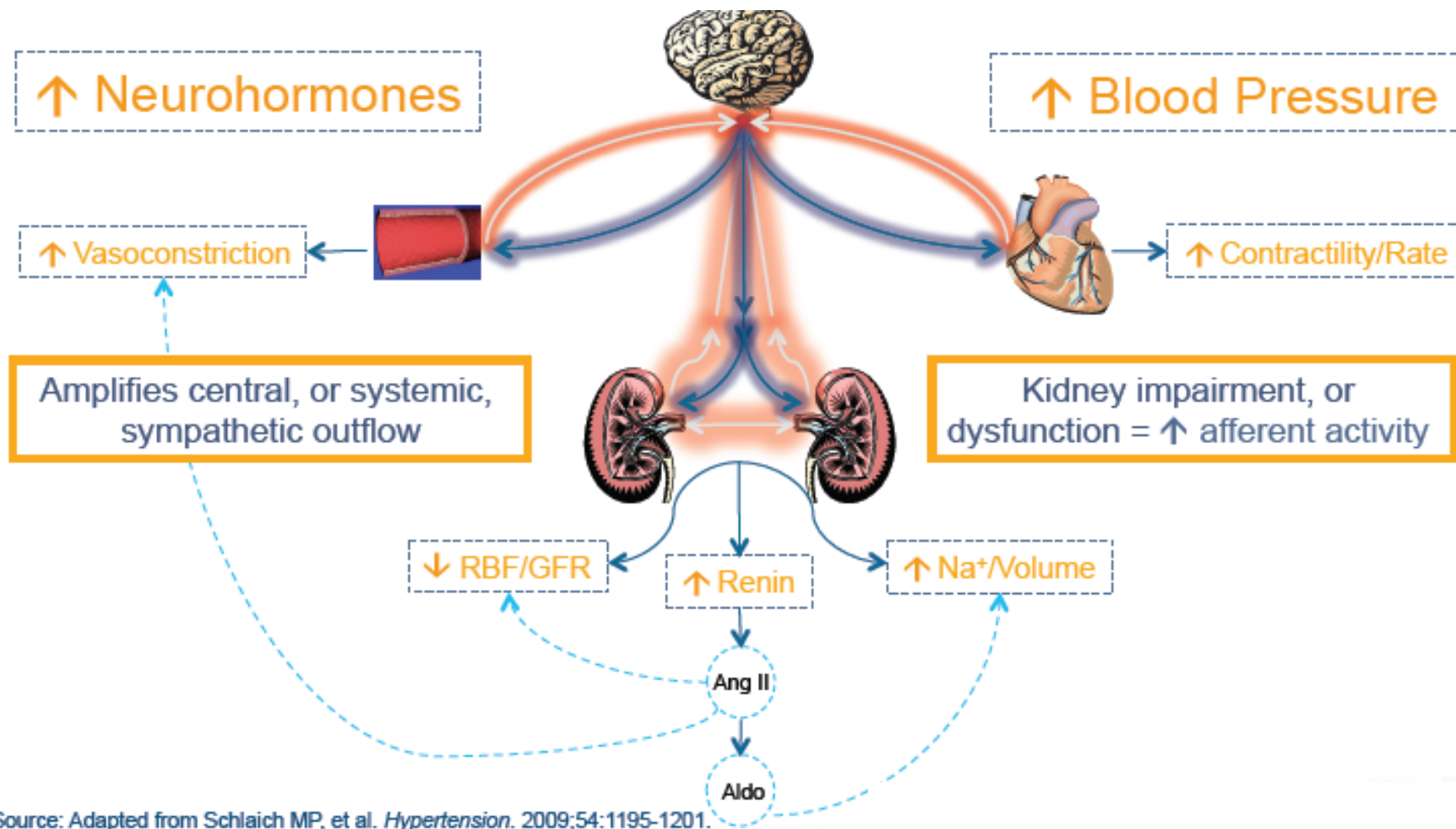
Bu durumların hemen hepsi yüksek Sempatik Sistem Aktivitesi ile birlikte dir.

1. Calhoun DA, et al. *Circulation*. 2008;117:e510-e526.
2. Tsioufis C, et al. *Int J Hypertens*. 2011;doi: 10.4061/2011/642416.

RDN(Renal Denervasyon) teorisi:

- SSS temel vücut fonksiyonlarını, kalp hızını ve kan basıncını düzenler.
- Renal Afferent ve efferent sempatik sinyaller hipertansiyon mekanizmasında kritik rol oynar.
- RDN , dirençli hipertansiyonda kan basıncını düşürür, müsküler sempatik aktivite (MSNA) ve norepinefrin (NE) aşırı deşarjını azaltır.
- İlaçlar, bu aktiviteyi kırmakta yetersiz kalmaktadır

Renal sinirler ve SSS arasında “haberleşme”



Source: Adapted from Schlaich MP, et al. *Hypertension*. 2009;54:1195-1201.

Sempatektomi: Eski bir cerrahi tedavi yöntemi



Dr. Reginald H. Smithwick



THE JOURNAL of the American Medical Association

Published Under the Auspices of the Board of Trustees

VOL. 152, NO. 16

CHICAGO, ILLINOIS
COPYRIGHT, 1931, BY AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION

AUGUST 15, 1933

SPLANCHNICECTOMY FOR ESSENTIAL HYPERTENSION

RESULTS IN 1,266 CASES

Reginald H. Smithwick, M.D.
and
Jesse E. Thompson, M.D., Boston

THE EFFECTS OF PROGRESSIVE SYMPATHECTOMY ON BLOOD PRESSURE

BRADFORD CANNON

From the Laboratories of Physiology in the Harvard Medical School

Received for publication March 24, 1931

THE BRITISH JOURNAL OF SURGERY

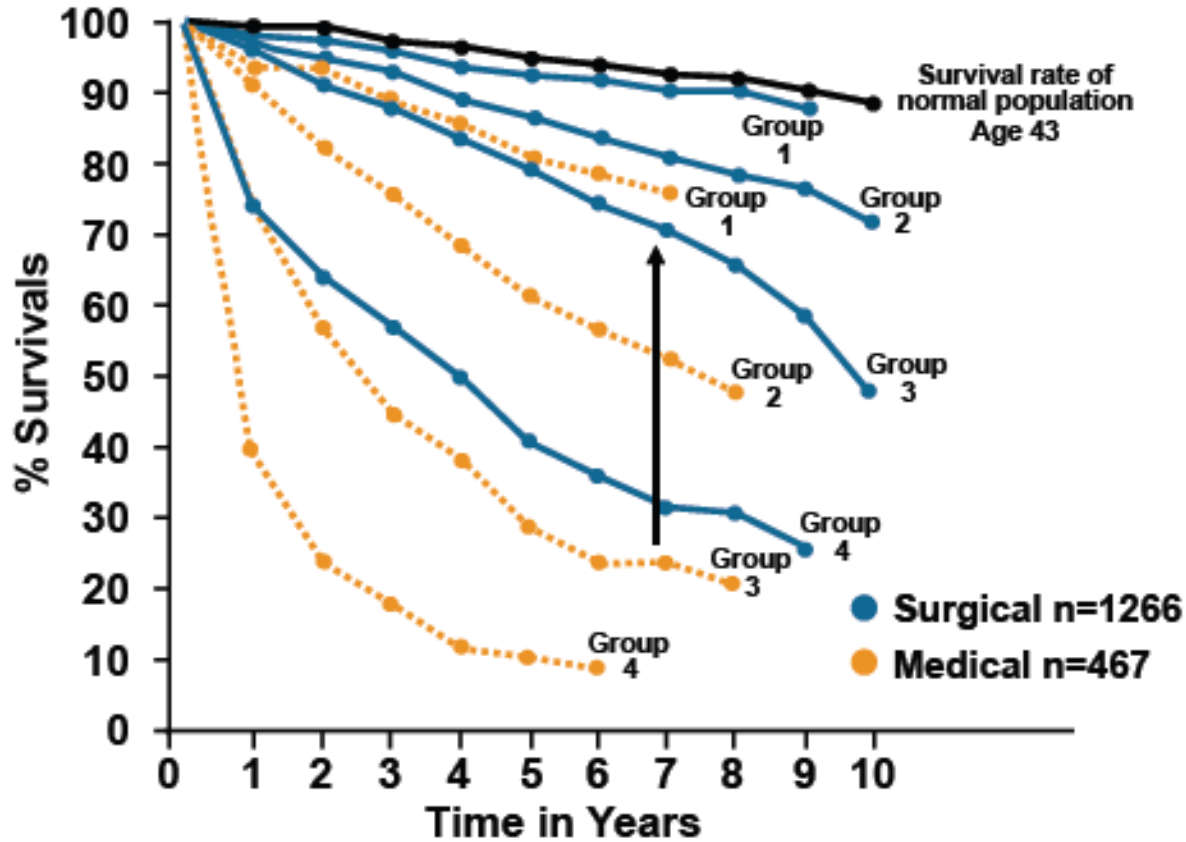
1952

**SYMPATHECTOMY IN THE TREATMENT OF BENIGN
AND MALIGNANT HYPERTENSION***

A REVIEW OF 76 PATIENTS

BY C. I. LONGLAND AND W. E. GIBB

Cerrahi sempatektomi, esansiyel hipertansiyonlularda yaşam süresini uzatmıştır



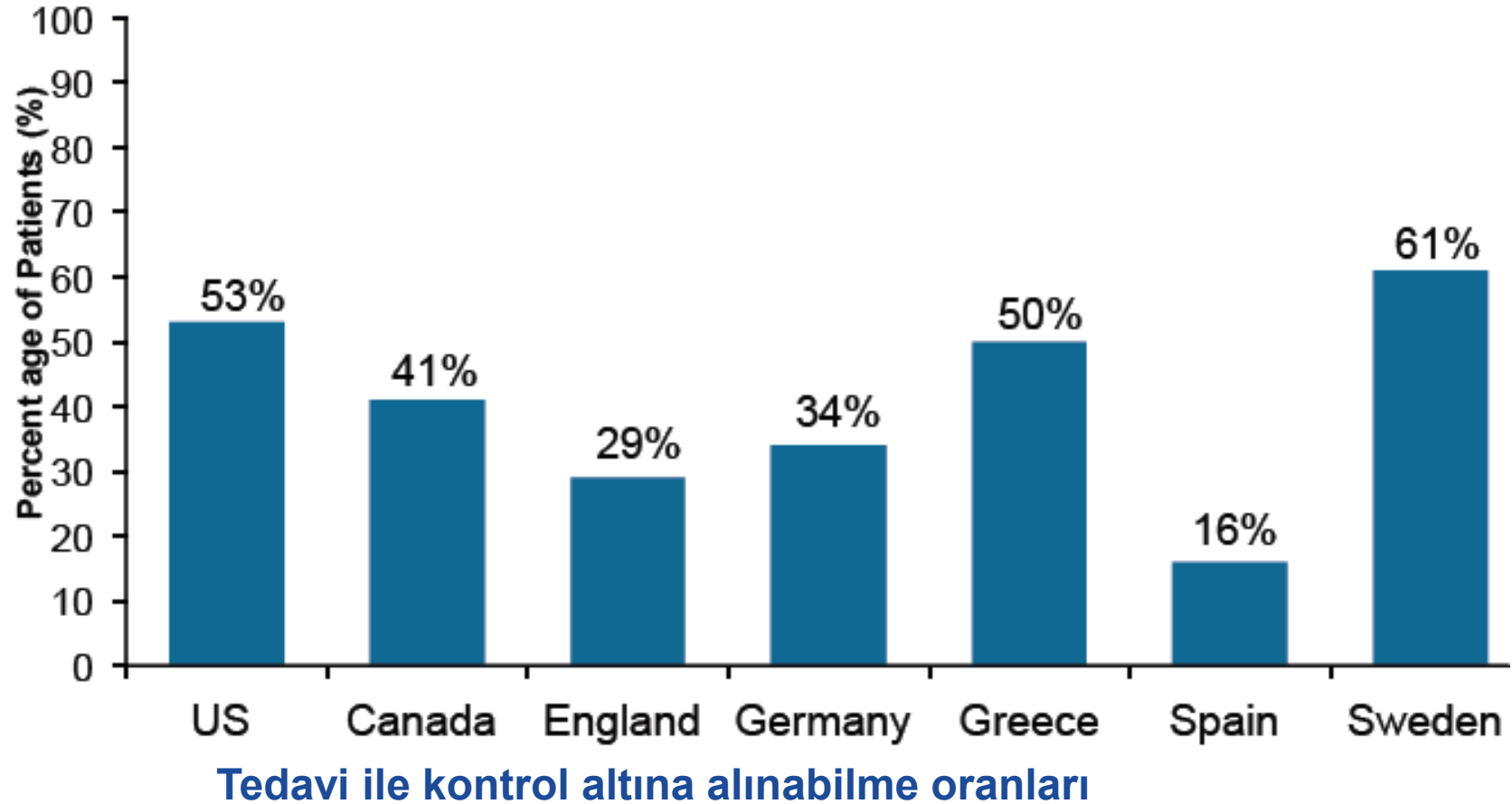
Fakat, cerrahi nin mortalitesi yüksek bulunmuştur

Sources:

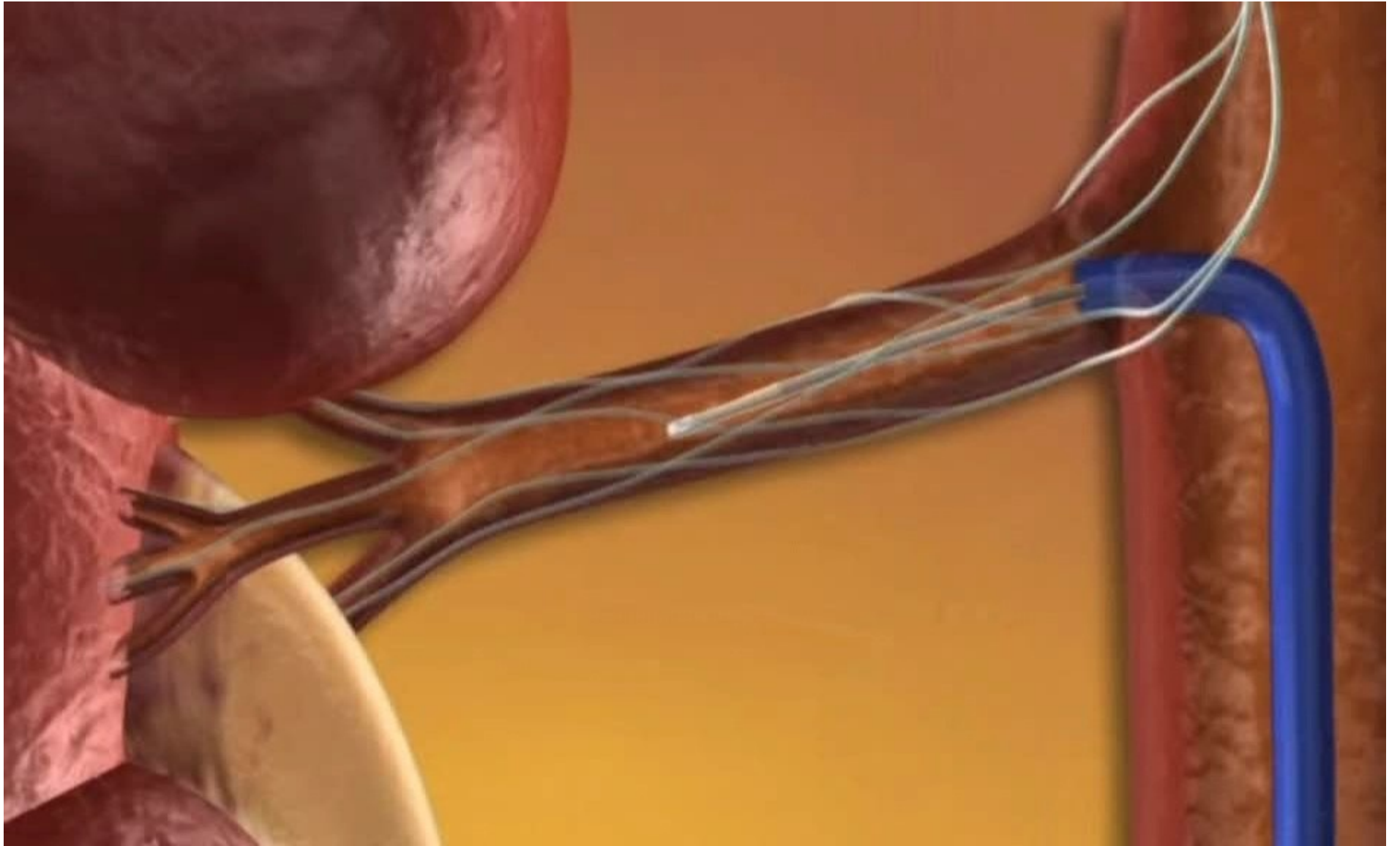
1. Adapted from Smithwick RH, Thompson JE. JAMA. 1953;152:1501-1504.

2. Gewirtz JR, Bisognano JD. Cardiol J. 2011;18:97-102

Dirençli Hipertansiyonda Çoklu ilaç tedavisine rağmen başarısızlık oranları yüksektir



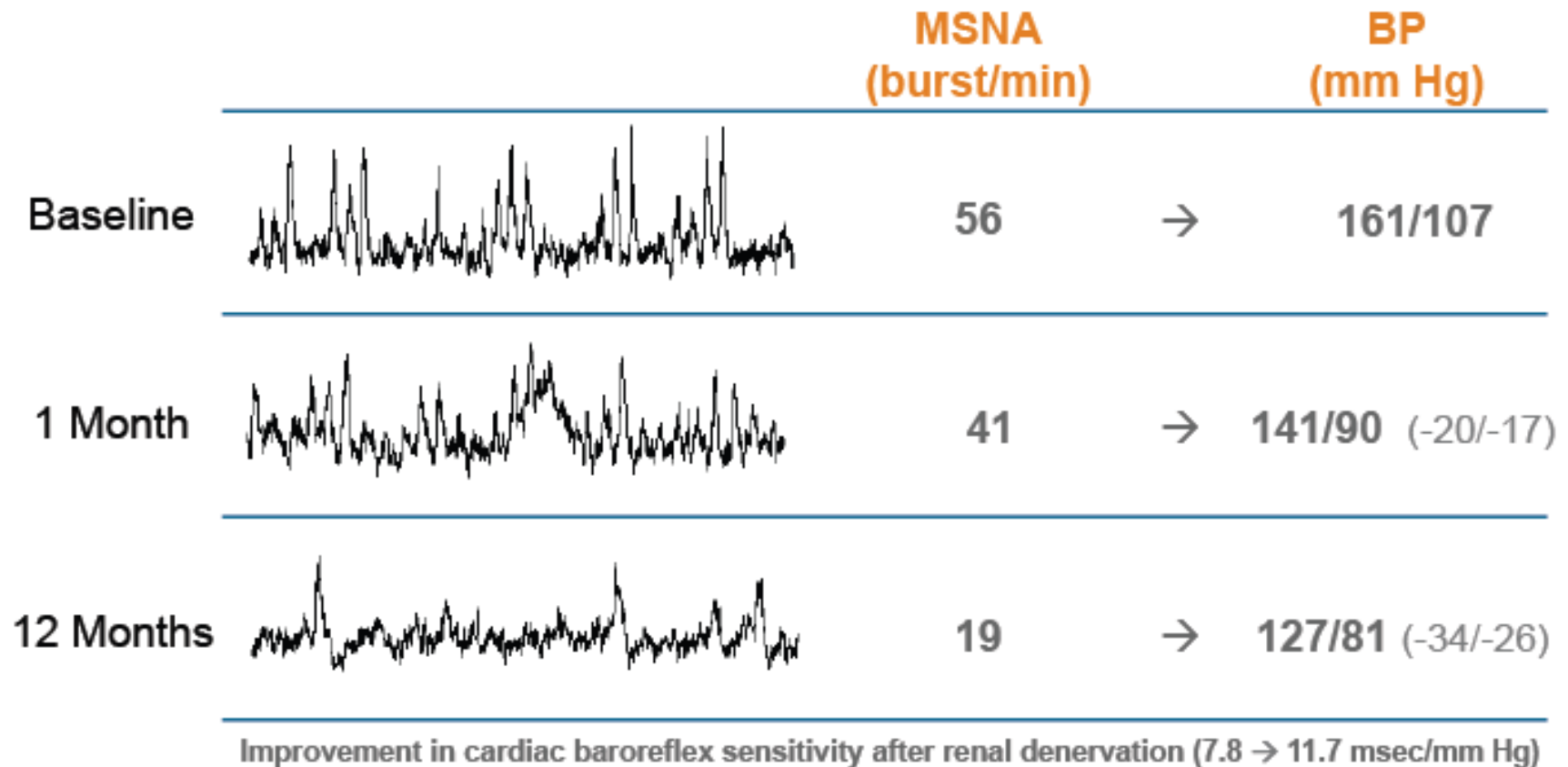
Source: Kearney PM, et al. *J Hypertens*. 2004; 22:11-19.



İnsanda ilk uygulama, NEJM, 2009

Kateter ile RDN uygulamasından sonra sempatik aktivitede azalma

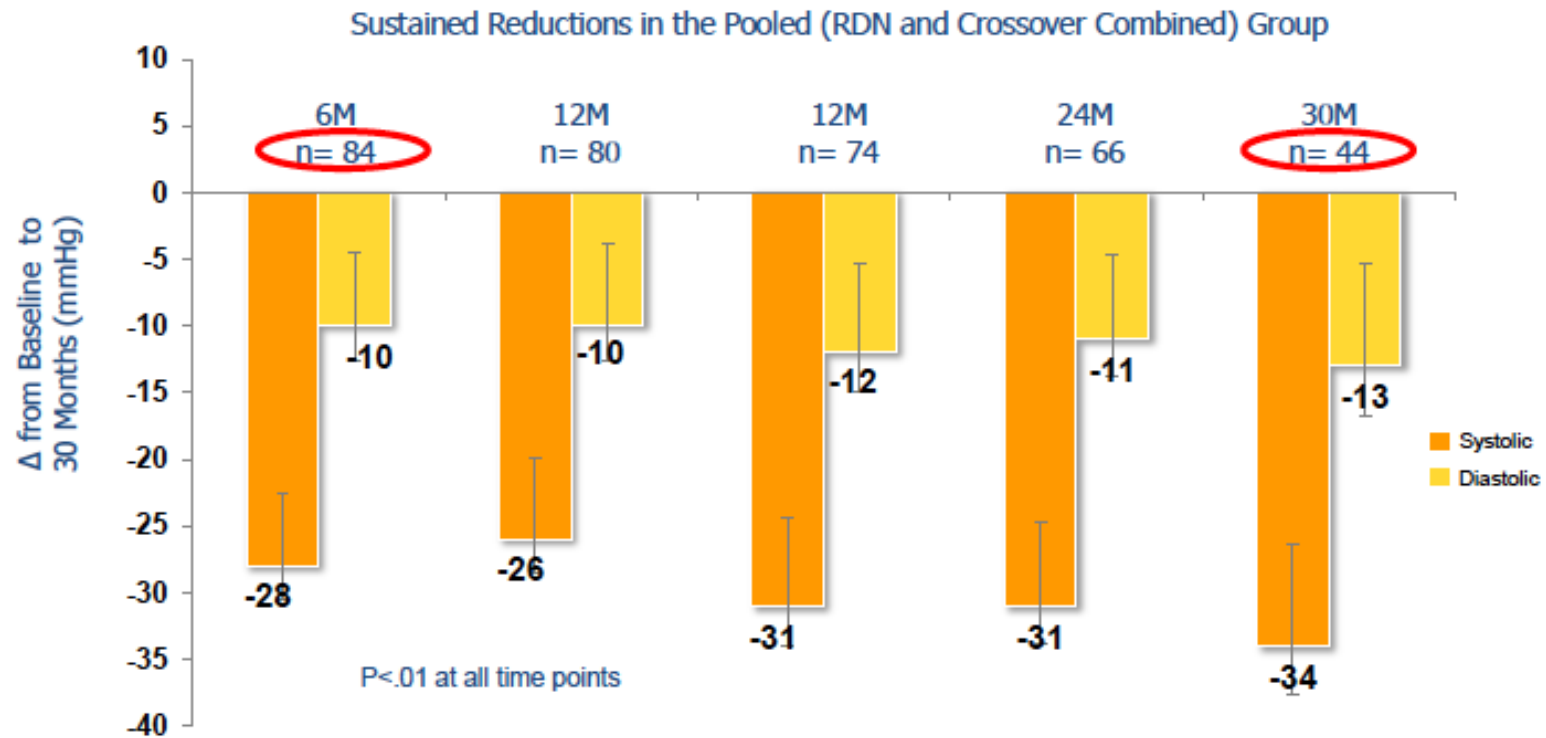
New Engl J Med. Vaka sunumu



*59-year-old male on 7 hypertension medications.
Source: Schlaich MP, et al. *New Engl J Med.* 2009;361:932-934.

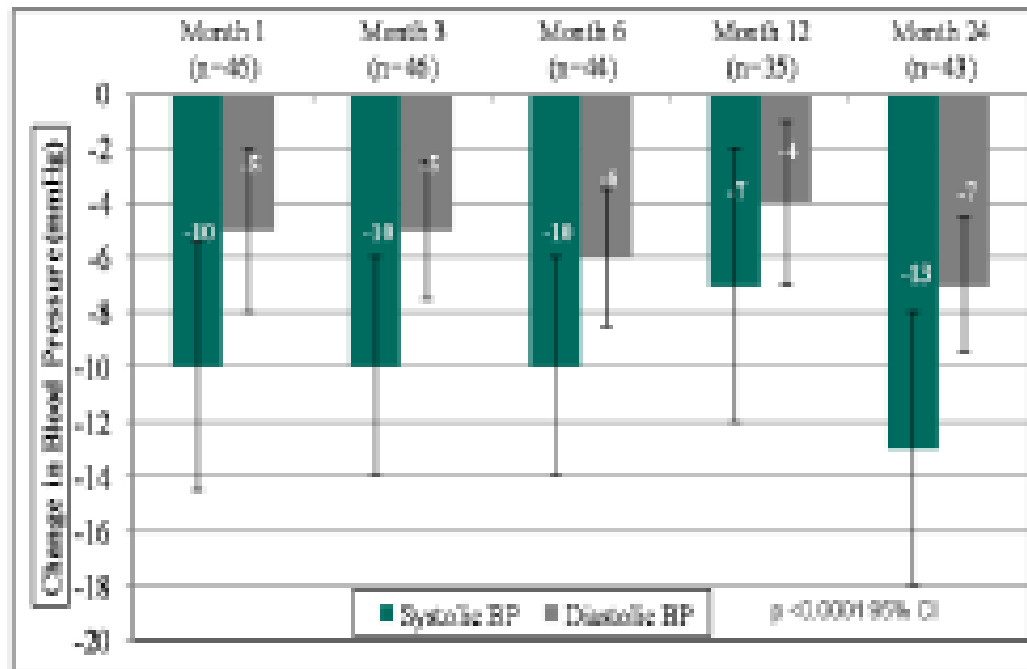
MSNA: Muscular Sympathetic nerve activity

Symplicity HTN-2: BP Reductions Sustained to 30 Months



ENLIGHTN I study

24-hour Ambulatory Blood Pressure Reduction through 24 Months



Worthley, TsioufisPapademetriou. *Eur Heart J.* 2013;34:2132-40
Papademetriou, Tsioufis,..... Worthley. *Hypertension* 2014
Tsioufis, Papademetriou.....Worthley. (submitted)

Renal Denervation in Patients with Uncontrolled Hypertension: Results of the SYMPLICITY HTN 3 Trial

Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., David E. Kandzari, M.D., William W. O' Neill, M.D., Ralph D'Agostino, Ph.D., John M. Flack, M.D., M.P.H., Barry T. Katzen, M.D., Martin B. Leon, M.D., Minglei Liu, Ph.D., Laura Mauri, M.D., M.Sc., Manuela Negoita, M.D., Sidney A. Cohen, M.D., Ph.D., Suzanne Oparil, M.D., Krishna Rocha-Singh, M.D., Raymond R. Townsend, M.D., George L. Bakris, M.D., for the SYMPLICITY HTN-3 Investigators

HTN 3 çalışması

1441 subjects assessed for eligibility

Excluded:

- 880 not eligible for randomization
- 26 eligible but not randomized because randomization cap was reached

535 subjects randomized

364 subjects randomly allocated to renal denervation

171 subjects randomly allocated to sham control

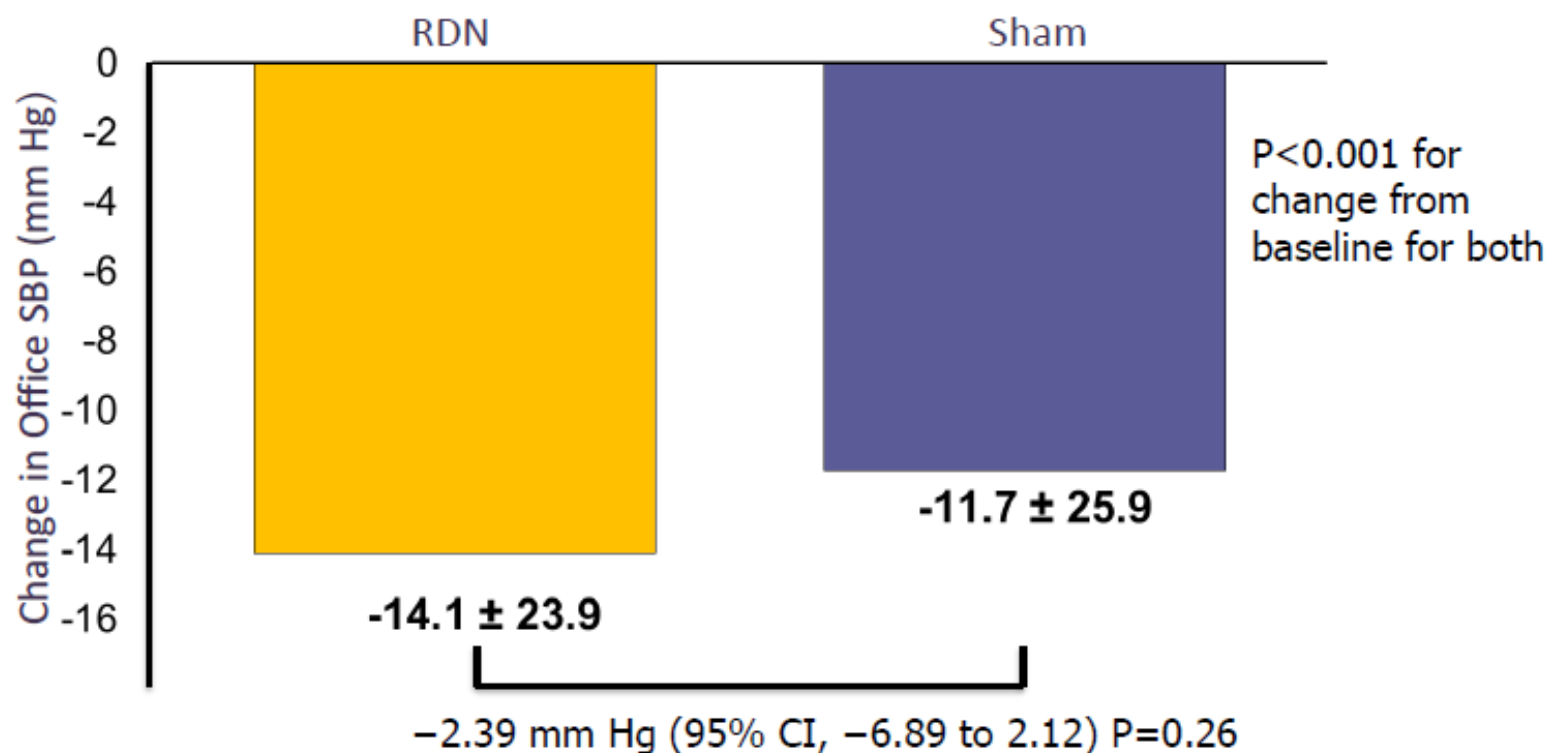
- 2 subjects died
- 1 subject withdrew
- 11 missed 6-month visit

- 1 subject died
- 1 missed 6-month visit

350 (96.2%) subjects with 6 month follow-up

169 (98.8%) subjects with 6 month follow-up

HTN 3: Primary efficacy endpoint



Primary efficacy endpoint was not met

Primer Etkinlik son noktaları

$\Delta = -2.39$ (95% CI, -6.89 to 2.12)

P=0.26*

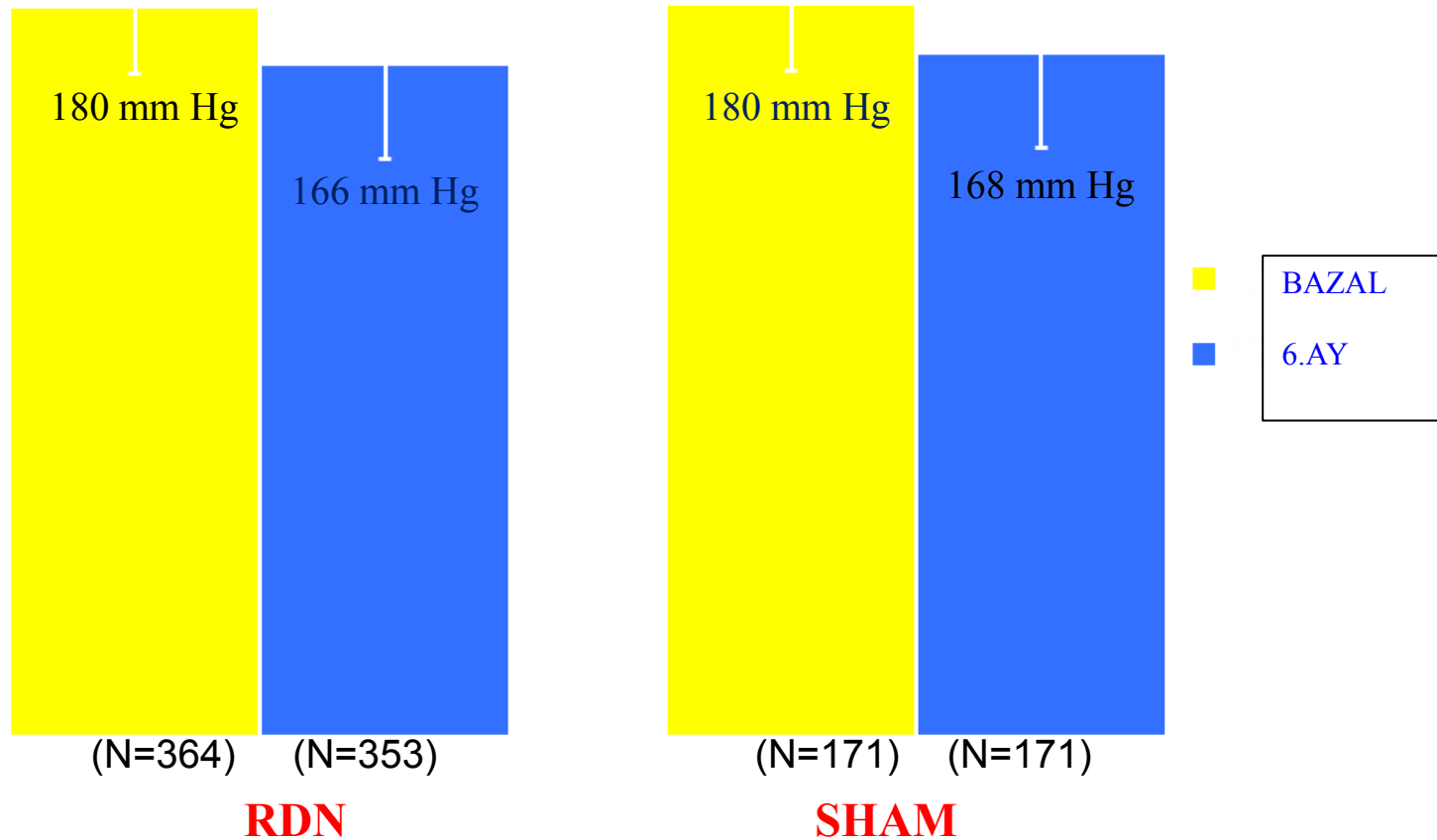
$\Delta = -14.1 \pm 23.9$

P<0.001

$\Delta = -11.7 \pm 25.9$

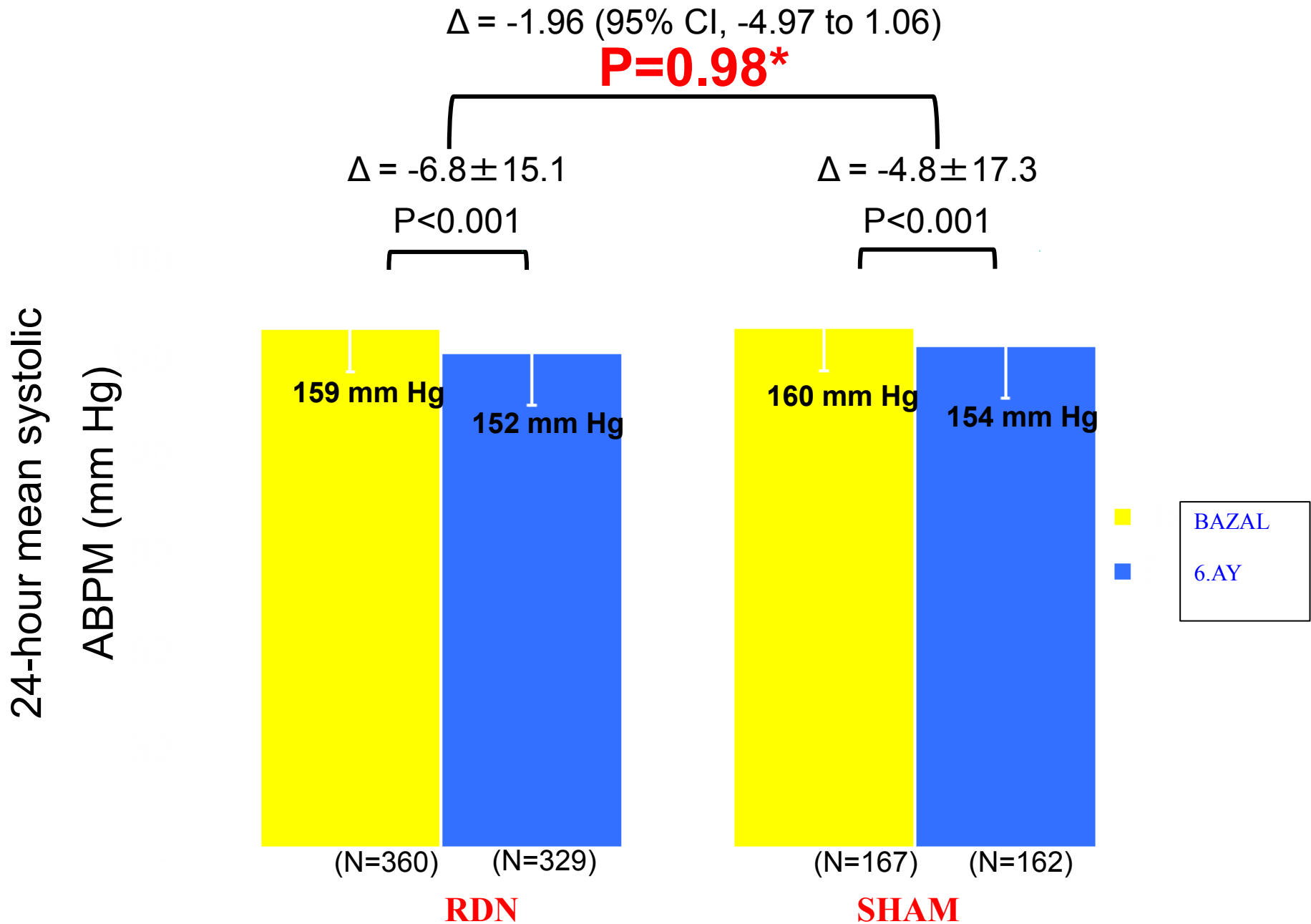
P<0.001

Office SBP (mm Hg)



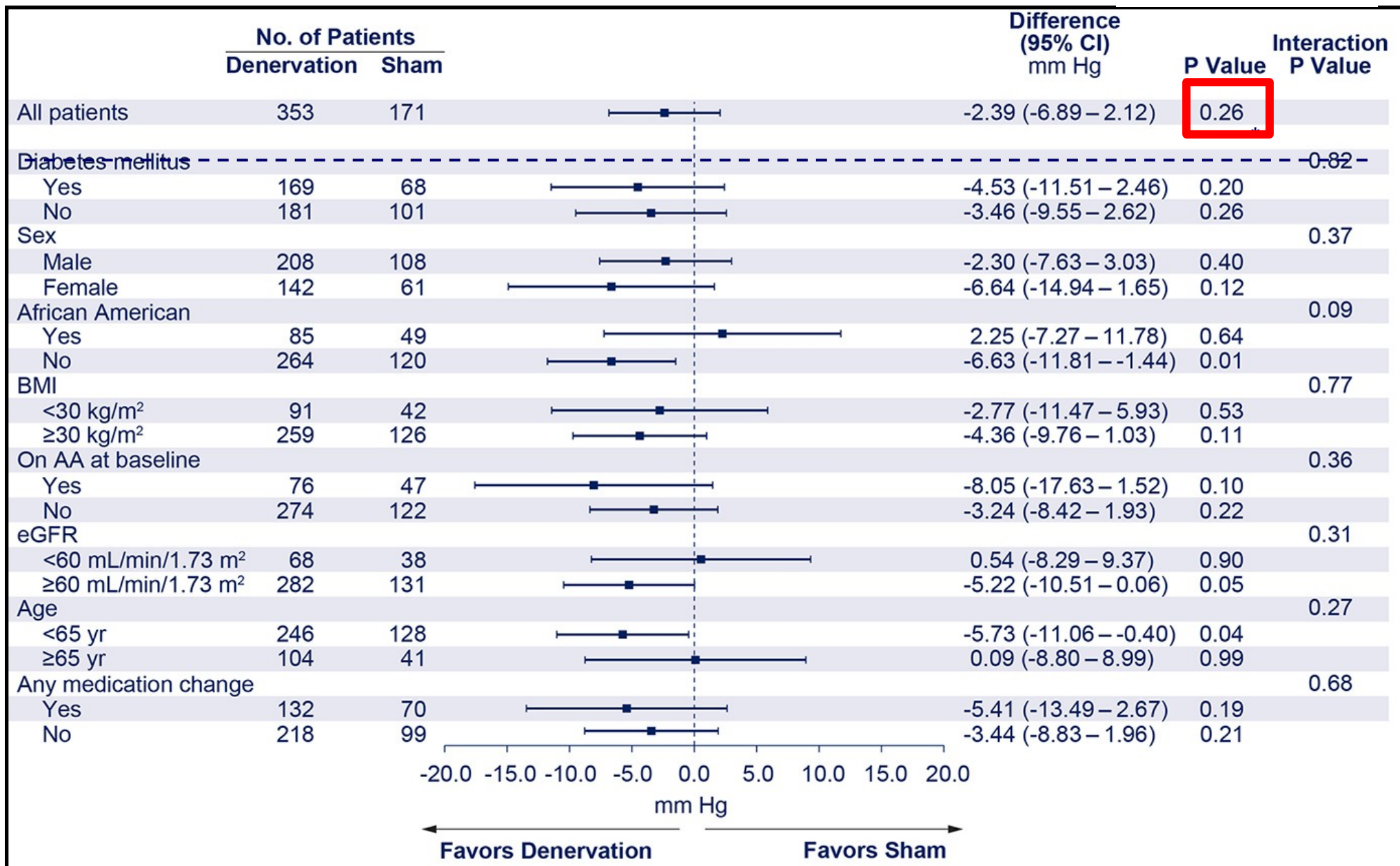
*P value for superiority with a 5 mm Hg margin; bars denote standard deviations

Sekonder etkinlik son noktaları



*P value for superiority with a 2 mm Hg margin; bars denote standard deviations

HTN-3 Sonuçları: Subgroup Analizleri



* P value for superiority with margin of 5 mm Hg



FOR IMMEDIATE RELEASE

**MEDTRONIC ANNOUNCES U.S. RENAL DENERVATION
PIVOTAL TRIAL FAILS TO MEET PRIMARY EFFICACY ENDPOINT
WHILE MEETING PRIMARY SAFETY ENDPOINT**

MINNEAPOLIS – January 9, 2014 – Medtronic, Inc. (NYSE: MDT) today announced that its U.S. pivotal trial in renal denervation for treatment-resistant hypertension, SYMPPLICITY HTN-3, failed to meet its primary efficacy endpoint. The trial met its primary safety endpoint, and the trial's Data Safety Monitoring Board (DSMB) concluded that there were no safety concerns in the study.

Sonuçlar, yorumlar HTN-3 çalışması

- Prospektif, randomize, çok merkezli, kör, ve “sham” kontrollü bu dirençli HT çalışmasında, RDN güvenli fakat, ofis ve ambulator kan basıncı düşürmede yeterince etkili değildir.
- Alternatif metotlara, cihazlara ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Global SYMPLICITY kayıt çalışması - 3 yıllık takip İlaç kullanımında değişiklik (Olmadı)

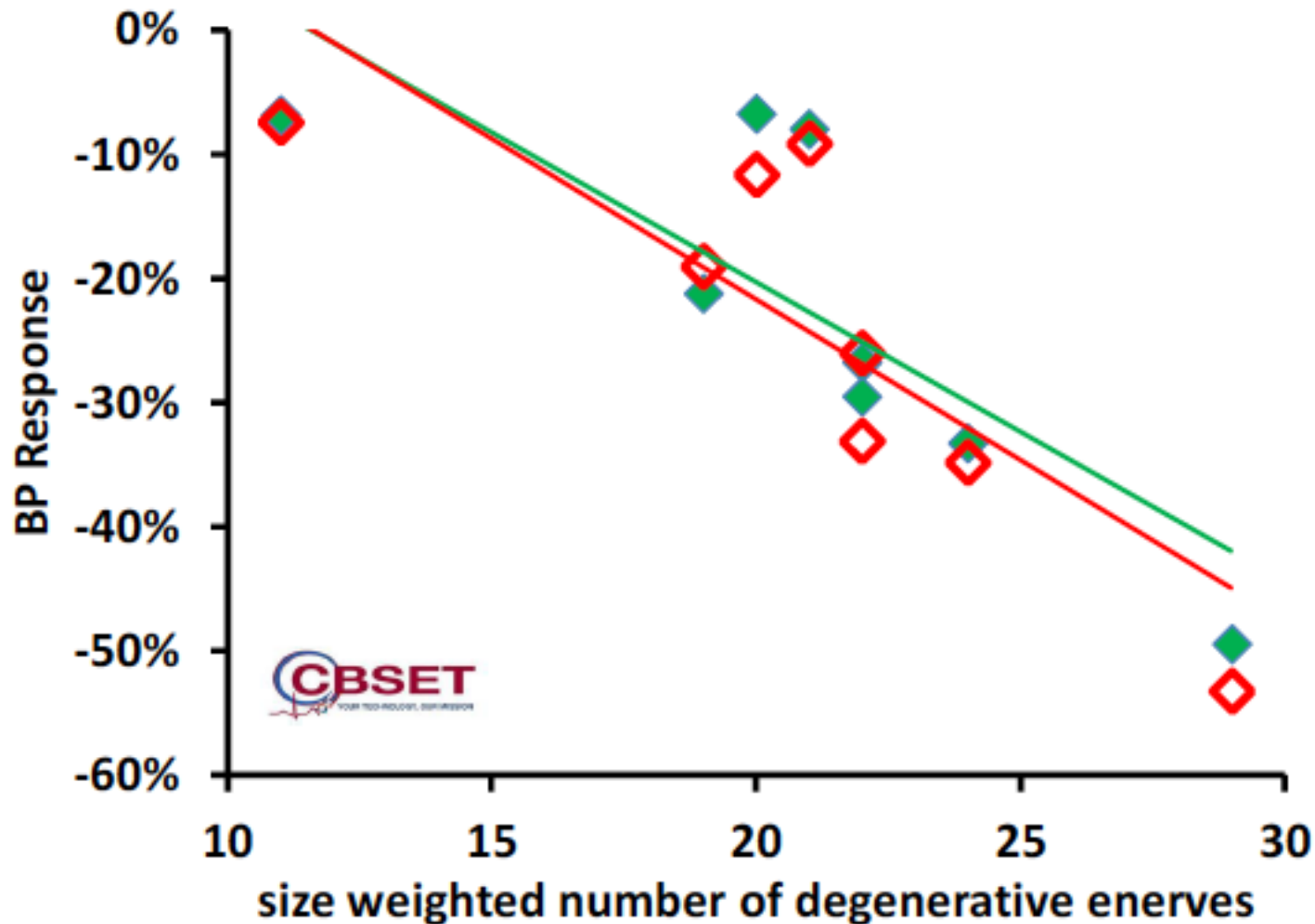
% or mean \pm SD	Baseline (n=2175)	1 Year (n=2149)	3 Years (n=465)
Anti-hypertensive medication classes	4.53 \pm 1.33	4.40 \pm 1.41 (<i>P</i> <0.001)	4.31 \pm 1.43 (<i>P</i> =0.02)
Beta-blockers	77.9	75.8	76.8
ACE inhibitors	34.1	31.3	26.7
Angiotensin receptor blockers	65.8	65.0	68.0
Calcium channel blockers	78.4	76.8	80.0
Diuretic	79.6	78.1	74.2
Aldosterone antagonists	24.8	27.4	25.8
Spironolactone	21.0	22.8	21.3
Alpha-adrenergic blockers	34.6	32.8	31.4
Direct-acting vasodilators	13.1	13.1	16.3
Centrally-acting sympatholytics	38.9	35.0	25.6
Direct renin inhibitors	5.9	4.8	6.2

Bilinen bir gerçek !

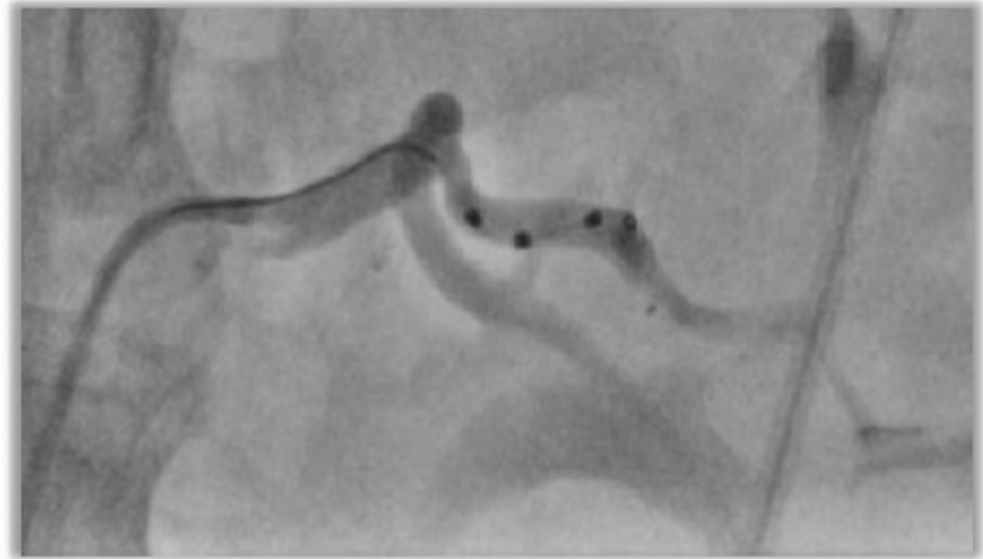
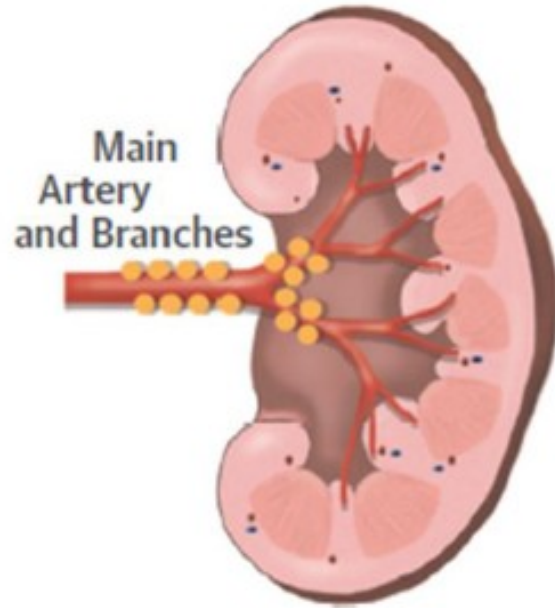
Daha fazla denervasyon = TA de daha çok düşme

Tzafirri et al Sci Transl Med 2015

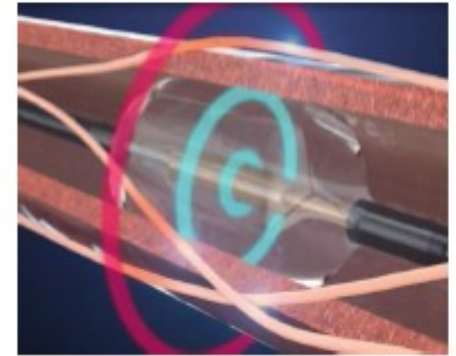
5-electrode treatments: 9 to 10W/60 sec



Ana renal arter ve dallarının spiral kateter ile denervasyonu



Farklı RDN cihazları



ESH/ESC guidelines for Resistant HTN -2015

Ilaçların etkisiz kaldığı durumlarda RDN veya baroreseptör uyarı gibi invazif girişim düşünülebilir	IIb	C
Uzun süreli güvenlik, etkinlik hakkında daha fazla kanıt-bulgu oluşuncaya kadar, tecrübeli ellerde ve hipertansiyon merkezlerinde olmak kaydı ile bu tür girişimler (RDN ve BRS) yapılabilir.	I	C
Bu tür girişimler, gerçek dirençli HT vakalarında, tedaviye rağmen SBP>160, DBP>110 mmHg seyreden ve ABP ile gösterilen HT hastalarında yapılmalıdır.	I	C

RDN başka kimlere yapılabilir ?!
Kanıt yok.....

Sempatik tonusun artmış olduğu hastalara:

- Kronik böbrek hastalarında
- Otomatisite artmış aritmilerde
- Metabolik sendrom- insülin direnci
- Kalp yetersizliği olan hastalara
- Uyku apnesi olan hastalara
- Hipertrofik KMP / sol V hipertrofisi

RDN - Sonuçlar

- RDN, dirençli hipertansiyonda ilk seçilecek tedavi yöntemi değildir
- RDN ile gösterilen mortalite/morbidite bilgisi yoktur.
- Dirençli HT da ÖNCE maksimal medikal tedaviyi iyi düzenlemek (+ spironolakton eklemek) gerekir (PATHWAY II alışması).
- İlaç tedavisinin ve ciddi tolerans sorununun söz konusu olduğu durumlarda,
- Daha iyi RDN cihaz ve yöntemleri ile “YARDIMCI” tedavi olarak uygulanabilir.
- Sempatik tonusun gerçekten yüksek olduğu hastalar seçilmelidir.
- HT dışı sebeplerle RDN yapılmasına karar vermek için henüz erkendir.

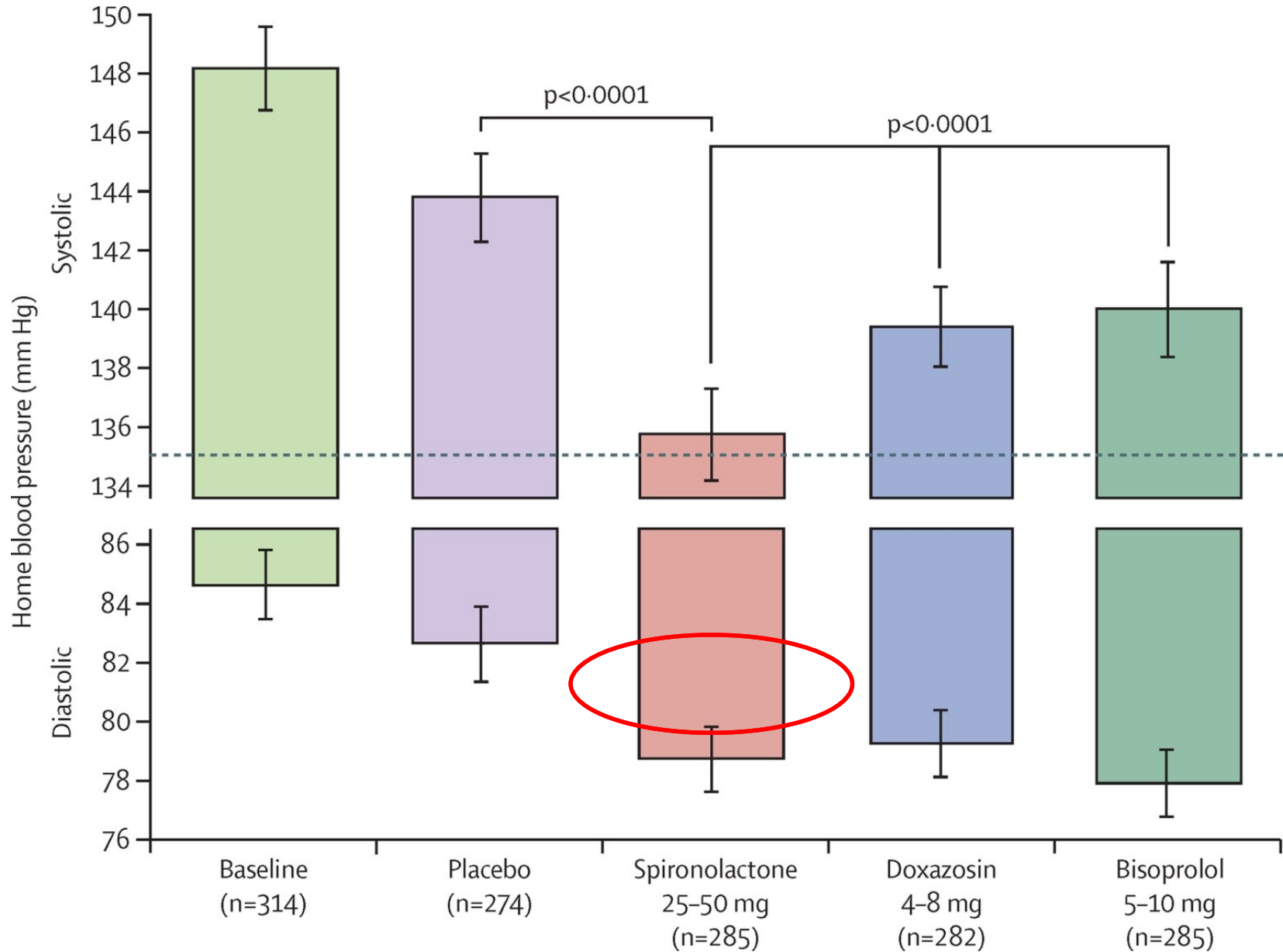
Rezistan Hipertansiyonda akılcı ilaç tedavisi prensipleri

- Standart 3 lü rejimde Tiazid + ACEİ/ARB ve uzun etkili CCB uygundur.
- Kardiyak sorun varsa CCB yerine BB tercih edilmelidir.
- Chlortalidon , HCTZ yerine tercih edilebilir.
- Aldosteron antagonisti eklenmeli (intolerans, jinekomasti %39).
- Periferik alfa bloker veya alfa+BB eklenmelidir
- Direk vazodilatörler (hydralazin, minoxidil veya merkez etkili ajanlar son seçimdir.

Dirençli HT da, Spironolactona karşılık, plasebo, bisoprolol ve doxazosin

(PATHWAY-2: a randomised, double-blind, crossover trial)

The Lancet Volume 386, Issue 10008, Pages 2059-2068 (November 2015)



SON

Dikkatiniz için teşekkürler.