

©Borgis

*Michał Mączewski

Interwencyjne metody modulacji równowagi współczulno-przywspółczulnej w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego

Interventional methods of modulation of sympathetic-parasympathetic balance in the treatment of cardiovascular diseases

Zakład Fizjologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Andrzej Beręsewicz

Słowa kluczowe

autonomiczny układ nerwowy, denervacja tętnic nerkowych, baroreceptory tętnicze

Key words

autonomic nervous system, renal denervation, arterial baroreceptors

Adres/address:

*Michał Mączewski
Zakład Fizjologii Klinicznej CMKP
ul. Marymoncka 99/103, 01-813 Warszawa
tel. +48 (22) 569-38-41
maczmich@cmkp.edu.pl

Streszczenie

Układ autonomiczny jest podstawowym regulatorem czynności układu sercowo-naczyniowego. W warunkach prawidłowych istnieje równowaga między częścią współczulną i przywspółczulną układu autonomicznego, co umożliwia odpowiednią reakcję układu sercowo-naczyniowego na stres, wypoczynek, wysiłek fizyczny i inne zmiany. W różnych chorobach układu sercowo-naczyniowego, przede wszystkim w nadciśnieniu tętniczym i niewydolności serca, równowaga ta jest zaburzona; aktywność układu współczulnego rośnie, a przywspółczulnego spada. Ostatnio jesteśmy świadkami dynamicznego rozwoju różnych interwencyjnych metody ingerencji w tę równowagę. W pracy przedstawiono siedem punktów uchwytu takich interwencji. Trzy z nich polegają na hamowaniu układu współczulnego, a cztery na pobudzaniu układu przywspółczulnego. Techniki omawiane w tym artykule znajdują się na różnym etapie rozwoju. Odnerwienie tętnic nerkowych wchodzi już do rutynowego stosowania. Bliskie tego są także aktywacja odruchu z baroreceptorów tętnicznych i stymulacja nerwu błędnego. Stymulacja rdzenia kręgowego znajduje się w początkowej fazie badań klinicznych. Natomiast odnerwienie współczulne, wewnątrzsercowa stymulacja nerwu błędnego i odnerwienie kłębków szyjnych znajdują się dopiero w fazie badań podstawowych.

Summary

Autonomic nervous system is a basic regular of cardiovascular function. Normal sympatho/parasympathetic balance enables adequate response to stress, exercise, rest, and multiple other changes. This balance is impaired in various cardiovascular disease, mainly in hypertension and chronic heart failure. This impairment involves upregulation of activity of sympathetic and downregulation of parasympathetic nervous system. Recently we have seen dynamic development of various interventional techniques that target this impaired balance. Three of these techniques involve inhibition of sympathetic nervous system, while four of them – stimulation of parasympathetic nervous system. Three of these techniques seem to be near to introduction to routine medical practice: renal denervation, baroreceptor activation therapy and vagal stimulation, while the development of the other four techniques has only just begun. Despite recent concerns over efficacy of renal denervation, the whole concept of regulation of sympatho/parasympathetic balance remains valid and promising area for further research and possible routine use in the future.

WSTĘP

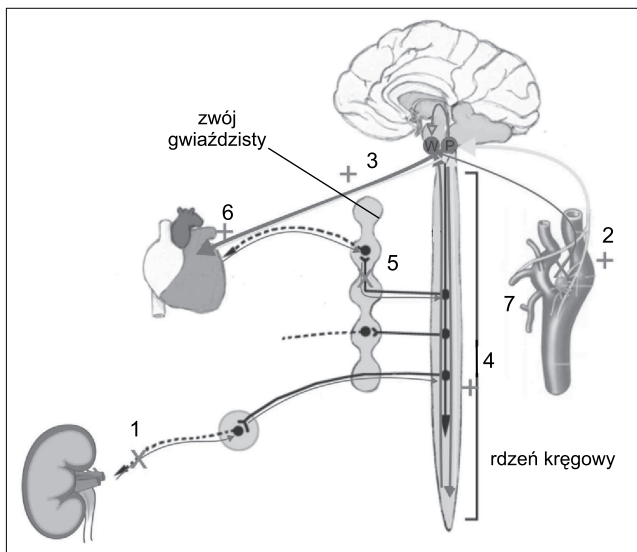
Układ autonomiczny jest podstawowym regulatorem czynności układu sercowo-naczyniowego. Jego część współczulna zaopatruje serce, gdzie za pośrednictwem receptorów β_1 - i β_2 -adrenergicznych zwiększa częstotliwość rytmu serca, kurczliwość i szybkość przewodzenia w łączu przedsionkowo-komorowym, oraz naczynia krwionośne,

gdzie za pośrednictwem receptorów α_1 -adrenergicznych kurczy tętniczki i żyły. W ten sposób zwiększa czynność hemodynamiczną serca, opór obwodowy i powrót żylny, prowadząc do wzrostu pojemności minutowej serca i ciśnienia tętniczego krwi. Układ przywspółczulny unerwia głównie serce, gdzie za pośrednictwem receptorów M cholinergicznych zmniejsza częstotliwość rytmu serca

i zwalnia przewodnictwo w łączy przedsionkowo-komorowym. Poza bezpośrednimi efektami, układy te hamują się nawzajem na wielu poziomach, stąd aktywacja układu przywspółczulnego prowadzi do zahamowania układu współczulnego i osłabienia wszystkich efektów jego działania (1, 2).

Ośrodki współczulne i przywspółczulne są położone w ośrodkowym układzie nerwowym, w rdzeniu przedłużonym: współczulne w jego brzusznej części (tzw. dogłowy brzusznoboczny obszar rdzenia przedłużonego – RVLM), przywspółczulne w jego części grzbietowej (jądro pasma samotnego, jądro dwuznaczne i grzbietowe jądro ruchowe pnia mózgu) (3). Ośrodki przywspółczulne nie mają aktywności spontanicznej i do aktywacji wymagają dopływu impulsów: z baroreceptorów tętnicznych, neuronów czuciowych w układzie oddechowym i rdzenia kręgowego. Ośrodek współczulny jest aktywny spontanicznie, ale jest dodatkowo aktywowany przez impulsy dośrodkowe z chemo- i ergoreceptorów mięśni szkieletowych oraz impulsację z innych narządów, w tym z nerki. Między tymi częściami układu autonomicznego istnieje czynnościowy antagonizm: jądro pasma samotnego hamuje aktywność obszaru RVLM (ryc. 1). W warunkach prawidłowych istnieje równowaga między częścią współczulną i przywspółczulną układu autonomicznego, co umożliwia odpowiednią reakcję układu sercowo-naczyniowego na stres, wypoczynek, wysiłek fizyczny i inne zmiany (1, 2). W różnych chorobach układu sercowo-naczyniowego, przede wszystkim w nadciśnieniu tętniczym (NT) i niewydolności serca (NS), równowaga ta jest zaburzona; aktywność układu współczulnego rośnie, a przywspółczulnego spada (1, 4, 5). Dane doświadczalne i kliniczne wskazują, że zaburzenia tej równowagi mogą odgrywać rolę w powstawaniu i progresji tych schorzeń. Stąd podejmowane są próby farmakologicznej i niefarmakologicznej modyfikacji tej równowagi. Ogólnie może to polegać na hamowaniu aktywności współczulnej (*vide* β -adrenolityki) lub na stymulacji aktywności przywspółczulnej (trening fizyczny). Ostatnio zaczęły się dynamicznie rozwijać różne interwencyjne metody ingerencji w tę równowagę. Rycina 1 przedstawia siedem punktów uchwytu takich interwencji. Trzy z nich polegają na hamowaniu układu współczulnego, a cztery na pobudzaniu układu przywspółczulnego. Techniki te opierają się na znanych i od dawna stosowanych metodach, takich jak ablacja prądem o wysokiej częstotliwości, stymulacja elektryczna (rutynowo stosowana w kardiologii i neurologii) czy zwykłe przecięcie lub zaciśnięcie nerwu.

Techniki omawiane w tym artykule znajdują się na różnym etapie rozwoju. Odnierwienie tętnic nerkowych wchodzi już do rutynowego stosowania. Bliskie tego są także aktywacja odruchu z baroreceptorów tętnicznych i stymulacja nerwu błędnego. Stymulacja rdzenia kręgowego znajduje się w początkowej fazie badań klinicznych. Natomiast odnierwienie współczulne, wewnątrzsercowa stymulacja nerwu błędnego i odnierwienie kłębków szyjnych znajdują się dopiero w fazie badań podstawowych.



Ryc. 1. Schemat unerwienia układu sercowo-naczyniowego przez układ nerwowy autonomiczny. x oznacza hamowanie, + oznacza pobudzenie terapeutyczne. 1 – odnierwienie nerki; 2 – aktywacja odruchu z baroreceptorów tętnicznych; 3 – stymulacja nerwu błędnego; 4 – stymulacja rdzenia kręgowego; 5 – odnierwienie współczulne; 6 – wewnątrzsercowa stymulacja nerwu błędnego unerwiającego węzeł przedsionkowo-komorowy; 7 – odnierwienie kłębków szyjnych. Ośrodki autonomiczne w obrębie ośrodkowego układu nerwowego: W – współczulne, P – przywspółczulne. Pełna strzałka oznacza efekt pobudzający, pusta – hamujący

DENERWACJA TĘTNIC NERKOWYCH W LECZENIU NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Szereg danych wskazuje na udział aktywacji współczulnej w mechanizmie NT: (a) u osób z NT stężenie katecholamin w surowicy i aktywność nerwów współczulnych w nerwie, mięśniach szkieletowych i w sercu są zazwyczaj zwiększone oraz (b) antagoniści receptorów zarówno beta-, jak i alfa-adrenergicznych są skutecznymi lekami hipotensyjnymi (4). Już w połowie XX wieku podejmowano próby stosowania chirurgicznej sympatektomii w leczeniu NT (6). Metoda ta była skuteczna i w niekontrolowanych badaniach nawet zmniejszyła śmiertelność, ale została zarzucona z powodu działań niepożądanych i dostępności nowych, skuteczniejszych leków hipotensyjnych.

Następujące dane przemawiają obecnością związku przyczynowo-skutkowego między chorobami nerek, aktywnością współczulną i NT: (a) schyłkowa niewydolność nerek prowadzi do wzrostu aktywności układu współczulnego i rozwoju NT i zaburzenia te ulegają normalizacji po nefrektomii (7); (b) u szczurów z samodzielnym NT (SHR), u których aktywność współczulna jest zwiększona, obustronna denerwacja współczulna nerek opóźnia rozwój NT (8); (c) stymulacja nerkowego układu współczulnego u psów prowadzi do rozwoju NT i, obok zaburzeń ukrwienia nerki, ma to związek z antydiuretycznym efektem stymulacji (8).

Nerki mają unerwienie współczulne zarówno dośrodkowe, jak i odśrodkowe. Zazwojowe włókna współczulne biegną wzdłuż aorty, a następnie w przydanie tętnicy nerkowej i wraz z jej rozgałęzieniami unerwiają

poszczególne części nerki. Taką samą drogą biegnie współczulne odśrodkowe unerwienie nerki (4). Pobudzenie układu współczulnego w samej nerce powoduje: (a) pobudzenie (via receptory β_1 -adrenergiczne) uwalniania reniny z aparatu przykłębuszkowego, (b) skurcz tętniczek nerkowych i spadek przepływu krwi przez nerkę (via receptory α_{1A} -adrenergiczne) oraz (c) zwiększone zatrzymywanie Na^+ w moczu pierwotnym (via receptory α_{1B} -adrenergiczne). Natomiast pobudzenie nerkowych włókien dośrodkowych (głównym bodźcem jest niedokrwienie) skutkuje wzrostem ośrodkowego napięcia współczulnego, i tym samym wzrostem aktywności współczulnej w sercu, naczyniach, nerce i innych narządach (9). Istnieją zatem teoretyczne przesłanki dla wystąpienia efektu hipotensyjnego po przerwaniu zarówno dośrodkowych, jak i odśrodkowych nerkowych włókien współczulnych.

Wychodząc od tych przesłanek, opracowano technikę przeznaczyniowej ablacji współczulnych nerwów nerkowych. Zabieg jest wykonywany z dostępu przez tętnicę udową. Pod kontrolą fluoroskopową do tętnic nerkowych wprowadzany jest specjalny cewnik i w każdej tętnicy wykonywanych jest od 4 do 8 cykli ablacji. Pod wpływem miejscowej wysokiej temperatury (do 70°C) dochodzi do nieodwracalnego zniszczenia nerwów współczulnych znajdujących się w przydanie tętnic.

Badania kliniczne

W wieloośrodkowym, nierandomizowanym badaniu Symplicity HTN-1 (10) zabieg odnerwienia nerek wykonano u 45 pacjentów z lekoopornym NT (średnie ciśnienie 177/101 mmHg pomimo przyjmowania średnio 4,7 leków hipotensyjnych), a w późniejszym randomizowanym badaniu Symplicity HTN-2 (11) – u 106 pacjentów (średnie ciśnienie 178/96 mmHg pomimo 5,3 leków hipotensyjnych). W obu badaniach wykazano silny spadek ciśnienia tętniczego (o 32/16 mmHg), który utrzymywał się w 3-letniej obserwacji, co sugeruje brak reinerwacji współczulnej nerek i występowanie jakichś mechanizmów kompensacyjnych. Wydzielanie noradrenaliny w nerce spadło o 47% w 15.-30. dniu po zabiegu, co wskazuje na jego dużą skuteczność w hamowaniu aktywności współczulnej w nerkach (10). W 6. miesiącu po zabiegu u 84% pacjentów skurczowe ciśnienie tętnicze było obniżone o ponad 10 mmHg. Okazało się, że zabieg jest bezpieczny: czynność nerek mierzona 3 i 6 miesięcy po zabiegu nie ulegała zmianie. Wśród 206 pacjentów włączonych do badań Symplicity HTN-1 i -2 tylko u jednego pacjenta wystąpiło poważne powikłanie w postaci rozwarstwienia tętnicy nerkowej, które skutecznie zaopatrzone, wszczepiając stent (4, 10). W konsekwencji badań Symplicity, denerwacja nerkowa jest zalecana do rutynowego stosowania w leczeniu lekoopornego NT. Aczkolwiek w styczniu 2014 roku ogłoszono zakończenie badania Symplicity HTN-3, w którym całkowicie zakwestionowano wyniki wcześniejszych badań (12). W tym badaniu wzięło udział 535 pacjentów z lekoopornym nadciśnieniem. Jednakże istotna różnica

w porównaniu z poprzednimi badaniami z tej serii polegała na randomizacji uczestników w stosunku 2:1 do grupy denerwacji tętnic nerkowych lub zabiegu pozorowanego. Okazało się, że po 6 miesiącach obserwacji w obu grupach wystąpił spadek ciśnienia tętniczego, zarówno mierzonego w gabinecie lekarskim, jak i metodą całodobowego zapisu holterowskiego, ale między badanymi grupami nie stwierdzono różnic. Wyniki tego badania spowodowały znaczne ochłodzenie entuzjazmu towarzyszącego tej metodzie leczenia NT, chociaż z ostatecznymi wnioskami musimy poczekać na weryfikację tych danych w dalszych badaniach.

Obecnie toczą się badania nad skutecznością denerwacji tętnic nerkowych w leczeniu niewydolności serca (NS), której, podobnie jak NT, towarzyszą objawy zwiększonej aktywacji współczulnej. W badaniu I fazy REACH (ang. *REnal Artery denervation in Chronic Heart failure*) wykonano obustronną denerwację tętnic nerkowych u 7 pacjentów ze skurczową NS, średnim ciśnieniem tętniczym 112/65 mmHg i otrzymujących standardowe leczenie (13). Po 6 miesiącach obserwacji stwierdzono znaczną redukcję objawów NS, bez istotnych zdarzeń niepożądanych, w tym hipotonii. Wiadomo, że w różnych ośrodkach prowadzone są badania nad skutecznością denerwacji nerkowej w leczeniu skurczowej NS. Interesujące, że właśnie rozpoczyna się badanie DIASTOLE, w którym 60 pacjentów z NS z zachowaną frakcją wyrzutową (z rozkurczową NS) zostanie zrandomizowanych do grup: odnerwienie nerki + leczenie farmakologiczne vs. samo leczenie farmakologiczne (14). Niewykluczone, że już wkrótce denerwacja nerek wejdzie także do terapii NS.

AKTYWACJA ODRUCHU Z BARORECEPTORÓW W LECZENIU NADCIŚNIENIA

Baroreceptory znajdują się przede wszystkim w dużych tętnicach i są mechanoreceptorami wrażliwymi na odkształcenie ściany tętnic pod wpływem zmian ciśnienia (15). Szczególnie dużo baroreceptorów jest w łuku aorty i w rozwidleniu tętnicy szyjnej wspólnej na tętnicę szyjną wewnętrzną i zewnętrzną (zatoce szyjnej). Baroreceptory są zmodyfikowanymi zakończeniami włókien przywspółczulnych, kończącymi się głównie w ośrodku przywspółczulnym pnia mózgu w jądrze pasma samotnego. Ciśnienie tętnicze zapewnia stałą aktywację baroreceptorów i tym samym ciągły dopływ sygnałów stymulujących ośrodki przywspółczulne, a te z kolei hamują ośrodki współczulne w pniu mózgu (15).

Badania doświadczalne i kliniczne pokazują, że odruch z baroreceptorów tętnicznych jest osłabiony w NT i NS (upośledzona jest wrażliwość baroreceptorów na bodziec presyjny) (16). Jedną z hipotez zakłada, że zaburzenia równowagi współczulno-przywspółczulnej w tych chorobach są właśnie tego konsekwencją. Wychodząc z tego założenia, opracowano terapeutyczną technikę aktywacji baroreceptorów tętnicznych (ang. *baroreceptor activation therapy* – BAT). Jest to układ stymulujący, którego elektrodę wszczepia się do przestrzeni okołonaczyniowej zatoki szyjnej (a jej lokalizację ocenia się

na podstawie spadku ciśnienia krwi w trakcie stymulacji wykonywanej w ramach zabiegu wszczepienia) w celu pobudzenia baroreceptorów zatoki szyjnej. Obecnie dostępne są dwa takie układy stymulujące – starszy Rheos System i nowszy CVRx Neo (17). W doświadczeniach na zwierzętach pokazano, że BAT prowadzi do trwałego spadku ciśnienia tętniczego i częstotliwości rytmu serca oraz stężenia noradrenaliny w osoczu i jednocześnie nie upośledza odruchu z baroreceptorów tętniczych i regulacji ciśnienia tętniczego krwi (17). Spadkowi ciśnienia tętniczego towarzyszy silny efekt diuretyczny i zahamowanie aktywności współczulnej w nerce oraz w mięśniach szkieletowych. Wykazano, że zachowane nerwy nerkowe nie są niezbędne dla działania hipotensyjnego BAT. Dodatkowo BAT obniża aktywność reninową osocza i potęguje działanie leków hipotensyjnych (17).

Badania kliniczne

W nierandomizowanym badaniu II fazy DEBuT-HT wszczepiono układ Rheos u 45 pacjentów z lekoopornym NT (ciśnienie $\geq 160/90$ mmHg pomimo co najmniej 3 leków hipotensyjnych) (18). Uzyskano silny spadek ciśnienia tętniczego: po 3 miesiącach o 21/12 mmHg, po 2 latach o 33/22 mmHg. Terapia ta okazała się dość bezpieczna, aczkolwiek stwierdzono jeden przypadek niewyjaśnionego zgonu po 6 dniach od wszczepienia układu i trzy przypadki zakażenia wymagające eksplantacji układu.

W badaniu Rheos Pivotal Trial (wieloośrodkowe, randomizowane, z podwójnie ślepą próbą) stosowano BAT u 265 pacjentów z lekoopornym NT (19). Po 6-12 miesiącach leczenia uzyskano 88% odsetek odpowiedzi na leczenie, ale efekt pojawiał się później niż w przypadku odnerwienia nerki. U uczestników badania wystąpiło 7 zgonów, przy czym żaden przypadek nie był związany z zabiegiem ani samym urządzeniem. Najczęstsze poważne powikłania obejmowały uszkodzenie nerwu w okolicy zatoki szyjnej (przemijające 4%, trwałe 5%). Terapia BAT znajduje się już w końcowej fazie badań III fazy, we wskazanym leczeniu lekoopornego nadciśnienia tętniczego.

Innym potencjalnym zastosowaniem BAT jest leczenie NS. W doświadczeniach na psach z NS wykazano, że BAT skutkuje poprawą frakcji wyrzucania lewej komory, redukcją rozmiarów komory, redukcją stężenia noradrenaliny w surowicy oraz normalizacją ekspresji receptorów β_1 -adrenergicznych w sercu (20). Dotychczas nie przeprowadzono randomizowanych badań u ludzi z NS. Małe nierandomizowane badania wskazują na możliwe korzyści z zastosowania BAT w leczeniu NS u ludzi (3). Obecnie rozpoczęto rekrutację pacjentów do badania XR-1 Heart Failure Study. Planowane jest także rozpoczęcie badania HOPE4HF. W obu tych randomizowanych badaniach oceniana będzie skuteczność BAT w leczeniu skurczowej NS.

STYMULACJA NERWU BŁĘDNEGO W LECZENIU NIEWYDOLNOŚCI SERCA

Unerwienie przywspółczulne serca zapewnia nerw błędny, który zawiera zarówno włókna odśrodkowe,

jak i dośrodkowe, i który unerwia także inne narządy poza sercem (np. przewód pokarmowy). Aktywność nerwu błędnego jest zmniejszona w NS i poziom tej redukcji (oceniany na podstawie czułości odruchu z baroreceptorów tętniczych) koreluje z podwyższoną śmiertelnością w NS (21). Pokazano, że stymulacja szyjnego odcinka nerwu błędnego jest korzystna u szczurów z pozawałową NS, tj. skutkuje poprawą różnych parametrów hemodynamicznych i redukcją śmiertelności (22). Także u psów z NS (wywołaną szybką stymulacją serca), stymulacja nerwu błędnego poprawiała parametry hemodynamiczne, redukowała śmiertelność i zmniejszała stężenie katecholamin we krwi (23).

Technika stymulacji nerwu błędnego została opracowana i przetestowana przez neurologów, którzy stosują ją w leczeniu padaczki, a ostatnio także depresji. We wskazaniach neurologicznych stymulowany jest lewy nerw błędny, a w leczeniu NS podejmowane są próby stymulacji prawego nerwu, ze względu na jego silniejszy wpływ na częstość akcji serca (3). Opracowano układ CardioFit™ (BioControl Medical Ltd.) będący programowalnym zewnętrnie stymulatorem nerwu błędnego. Układ ten zawiera dwie elektrody: jedną szyjną, stymulującą, wszczepianą w pobliże prawego nerwu błędnego, oraz drugą sterującą, wszczepianą do prawej komory. Obie są połączone ze stymulatorem wszczepianym podskórnie. Stymulacja nerwu błędnego docelowo odbywa się tylko przez ~25% czasu dobowego, pod kontrolą częstości rytmu serca rejestrowanego przez elektrodę w prawej komorze (jest przerywana przy częstotliwości < 55 /min).

Badania kliniczne

W badaniu II fazy INOVATE-HF (ang. *INcrease Of VAgal TonE in Heart Failure*), prowadzonym metodą otwartej próby, wszczepiono układ stymulujący CardioFit® 32 pacjentom ze skurczową NS (średnia frakcja wyrzutowa 23%, klasa NYHA II-IV). Stwierdzono istotną redukcję objawów, bardzo wyraźną poprawę frakcji wyrzutowej (z 23 do 34% po roku obserwacji), zmniejszenie rozmiarów lewej komory i spadek częstości akcji serca. Efekty stymulacji były widoczne już po 3 miesiącach i utrzymywały się przez rok prowadzonej obserwacji (24). Wśród uczestników badania tylko jeden pacjent nie przyjmował β -blokerów, więc wydaje się, że stymulacja nerwu błędnego ma działanie addytywne wobec beta-adrenolityków w leczeniu NS. Spadek spoczynkowej częstości akcji serca był umiarkowany (z 85 na 76/min), a w całodobowym zapisie holterowskim nie stwierdzono istotnych zwolnień rytmu. Oznacza to, że obserwowana poprawa nie wynikała jedynie ze zwolnienia akcji serca (24). Potencjalne korzystne efekty stymulacji nerwu błędnego obejmują działanie antyarytmiczne, efekt przeciwzapalny, odwróconą przebudowę i inne efekty wtórne do zahamowania układu współczulnego. Troje z uczestników badania zmarło w okresie obserwacji, ale były to zgony niezwiązane z zabiegiem wszczepienia urządzenia i samym

urządzeniem, a wynikające z choroby podstawowej. W marcu 2013 roku FDA wydała zgodę na rozpoczęcie podobnego badania III fazy, INOVATE-HF.

STYMULACJA RDZENIA KRĘGOWEGO

W rdzeniu kręgowym przebiegają zarówno szlaki współczulne, jak i przywspółczulne, ich włókna dośrodkowe i odśrodkowe. Stymulacja rdzenia kręgowego przy użyciu stymulatora i elektrody umieszczonej w przestrzeni nadtwardówkowej jest od lat stosowana w leczeniu przewlekłego bólu, między innymi bólu pleców, i rocznie w tym wskazaniu wszczepia się na świecie ponad 50 000 neurostymulatorów (3). Okazuje się, że pomimo swojej nieswoistości stymulacja dolnych segmentów szyjnych (C7-8) i górnych piersiowych (Th1-Th6) pobudza układ przywspółczulny i współczulny, ale silniej przywspółczulny. Stąd pojawiła się koncepcja stosowania stymulacji rdzenia kręgowego do zwiększenia aktywności układu przywspółczulnego i leczenia NS.

U psów z NS, stymulacja rdzenia kręgowego na poziomie Th1-Th2 na ostro obniżała ciśnienie tętnicze krwi i częstość akcji serca (25). W innym badaniu u psów z NS wywołaną szybką stymulacją komórek 5-10-tygodniowa stymulacja (na poziomie Th4-Th5), składająca się z trzech dwugodzinnych sesji dziennie, skutkowałą poprawą frakcji wyrzutowej lewej komory i obniżeniem stężenia noradrenaliny w surowicy krwi (26).

U ludzi dysponujemy jedynie jednym badaniem, w którym stosowano stymulację rdzenia kręgowego u kilku osób z NS, uzyskując poprawę kliniczną, jednakże nie mamy danych dotyczących parametrów hemodynamicznych i śmiertelności. Obecnie toczą się dwa badania kliniczne II fazy (SCS-HEART i DEFEAT-HF), oceniające skuteczność stymulacji rdzenia kręgowego w leczeniu NS. Ich rezultaty będą znane w drugiej połowie 2014 roku.

DENERWACJA WSPÓŁCZULNA W NIEWYDOLNOŚCI SERCA

Już przed laty podejmowano próby leczenia NS przy pomocy chirurgicznej sympatektomii. Obecnie zabieg ten ma miejsce w leczeniu zespołu wydłużonego QT oraz catecholaminergicznego wielokształtnego częstoskurczu komorowego.

Ostatnio przeprowadzono pilotażowe badanie, w którym 15 pacjentom ze skurczową NS (frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 40\%$, rytmem zatokowym $> 65/\text{min}$, optymalne leczenie beta-adrenolitykami), metodą wideotorakoskopową zakładano zaciski na zwój gwiaździsty lewy i nerwy współczulne w segmentach Th3-Th4, żeby odciąć dopływ bodźców współczulnych do serca (27). Sam zabieg odbył się bez istotnych powikłań. Po 6 miesiącach obserwacji stwierdzono poprawę objawową i frakcji wyrzucania, bez zmian średniej częstości akcji serca w całodobowym zapisie holterowskim. Równocześnie nie stwierdzono zmian stężenia peptydu natriuretycznego typu B w surowicy ani maksymalnego zużycia tlenu. Choć metoda ta jest obiecująca, niewątpliwie wymaga jeszcze wielu badań.

WEWNĄTRZERCOWA STYMULACJA NERWU BŁĘDNEGO ZAOPATRUJĄCEGO WĘZŁ A-V W LECZENIU NIEWYDOLNOŚCI SERCA Z TOWARZYSZĄCYM MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW

U 30-40% pacjentów z NS współwystępuje migotanie przedsionków. Szybka czynność komórek związana z migotaniem przedsionków może pogarszać czynność hemodynamiczną lewej komory i przyspieszać progresję przebudowy i NS. W stanach tych kontrola przewodnictwa w węzle przedsionkowo-komorowym (A-V) jest utrudniona ze względu na ograniczenia wielkości tolerowanych przez pacjentów z NS dawek beta-adrenolityków.

Zwoje unerwiające przywspółczulnie węzeł A-V znajdują się w prawej dolnej części splotu sercowego (IGRP), położonego na nasierdziu, na tylnodolnej części przegrody międzyprzedsionkowej, między zatoką wieńcową a ujściem żyły głównej dolnej. Taka lokalizacja umożliwia umiejscowienie elektrody stymulującej w okolicy zwojów przywspółczulnych. Dzięki temu splot IGRP może być stymulowany z powierzchni serca, co skutkuje zwolnieniem przewodnictwa A-V i zwolnieniem czynności komórek. U zwierząt pokazano, że dzięki zachowaniu fizjologicznego toru przewodzenia A-V, metoda ta zapewnia lepszą kontrolę częstości pracy komórek niż ablacja złącza A-V lub stymulacja prawej komory (28). Obecnie toczy się badanie I fazy, testujące przydatność tej techniki w leczeniu skurczowej NS z towarzyszącym migotaniem przedsionków.

DENERWACJA KŁĘBKÓW SZYJNYCH

Kłębki szyjne, położone w miejscu rozwidlenia tętnicy szyjnej wspólnej, są chemoreceptorami monitorującymi prężność O_2 i CO_2 we krwi. Spadek prężności O_2 i wzrost prężności CO_2 prowadzą do ich aktywacji, co skutkuje aktywacją wentylacji oddechowej oraz ośrodków współczulnych pnia mózgu. W przebiegu NS dochodzi do wzrostu wrażliwości chemoreceptorów, co oznacza, że standardowy wysiłek fizyczny i towarzyszące mu zmiany prężności gazów skutkują zwiększoną wentylacją płucną i zwiększoną aktywacją współczulną. Pokazano, że stopień przesterowania chemoreceptorów koreluje z podwyższoną śmiertelnością pacjentów z NS (29).

Wykazano, że w modelu NS u królików, wywołanej szybką stymulacją komórek, hiperoksja hamuje nadmierną aktywność współczulną zależną od przesterowania chemoreceptorów (29). Podobnie, odbarczenie chemoreceptorów u szczurów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym (SHR) przez zastosowanie hiperoksji prowadzi do zahamowania aktywności układu współczulnego i spadku ciśnienia tętniczego (30). Natomiast odnerwienie w tym samym modelu chemoreceptorów zwiększa czułość odruchu z baroreceptorów tętniczych (29). Pionierskie badania z lat 40.-60. XX wieku u ludzi wykazały, że odnerwienie kłębków szyjnych prowadzi do trwałego spadku ciśnienia tętniczego (29). Obecnie trwają wstępne badania nad oceną bezpieczeństwa tej metody w leczeniu NT i NS.

PODSUMOWANIE

Kilka obiecujących interwencyjnych metod modulacji równowagi współczulno-przywspółczulnej znajduje się obecnie na różnym etapie badań i/lub zastosowań klinicznych. Zaletą tych metod jest możliwość wybiórczej modulacji aktywności układu au-

tonomicznego, potencjalnie dostosowanej do konkretnej patologii (np. wewnątrzsercowa stymulacja nerwu błędnego). Niepewność co do ich przydatności klinicznej wynika z obecnego braku danych na temat ich odległej skuteczności i ewentualnego odległego występowania zdarzeń niepożądanych.

PIŚMIENNICTWO

1. Olshansky B, Sabbah HN, Hauptman PJ, Colucci WS: Parasympathetic Nervous System and Heart Failure: Pathophysiology and Potential Implications for Therapy. *Circulation* 2008; 118: 863-871.
2. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G et al.: The Sympathetic Nervous System in Heart Failure: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1747-1762.
3. Kuck KH, Bordachar P, Borggrefe M et al.: New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association report: Developed by the European Heart Rhythm Association; Endorsed by the Heart Failure Association. *Europace* 2014; 16: 109-128.
4. DiBona GF: Nervous Kidney: Interaction Between Renal Sympathetic Nerves and the Renin-Angiotensin System in the Control of Renal Function. *Hypertension* 2000; 36: 1083-1088.
5. Zucker IH: Novel Mechanisms of Sympathetic Regulation in Chronic Heart Failure. *Hypertension* 2006; 48:1005-1011.
6. Grimson KS: Total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy and celiac ganglionectomy in the treatment of hypertension. *Ann Surg* 1941; 114: 753-775.
7. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD et al.: Sympathetic Overactivity in Patients with Chronic Renal Failure. *New England Journal of Medicine* 1992; 327: 1912-1918.
8. Bertog SC, Sobotka PA, Sievert H: Renal Denervation for Hypertension. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2012; 5: 249-258.
9. Bigazzi R, Kogosov E, Campese VM: Altered norepinephrine turnover in the brain of rats with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1901-1907.
10. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R et al.: Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275-1281.
11. Esler MD, Krum H, Sobotka PA et al.: Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903-1909.
12. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW et al.: A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393-1401.
13. Davies JE, Manisty CH, Petraco R et al.: First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: Primary outcome from REACH-Pilot study. *International journal of cardiology* 2013; 162(3): 189-192.
14. Verloop WL, Beftink MMA, Nap A et al.: Renal denervation in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. Rationale and design of the DIASTOLE (Denervation of the renal Sympathetic nerves in heart failure with normal LV Ejection fraction) trial. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 1429-1437.
15. Brown AM: Receptors under pressure. An update on baroreceptors. *Circ Res* 1980; 46: 1-10.
16. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F: The "neuroadrenergic hypothesis" in hypertension: current evidence. *Experimental Physiology* 2010; 95: 581-586.
17. Lohmeier TE, Iliescu R: Chronic Lowering of Blood Pressure by Carotid Baroreflex Activation: Mechanisms and Potential for Hypertension Therapy. *Hypertension* 2011; 57: 880-886.
18. Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J et al.: Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1254-1258.
19. Bakris GL, Nadim MK, Haller H et al.: Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *J Am Soc Hypertens* 2012; 6: 152-158.
20. Sabbah HN, Gupta RC, Imai M et al.: Chronic Electrical Stimulation of the Carotid Sinus Baroreflex Improves Left Ventricular Function and Promotes Reversal of Ventricular Remodeling in Dogs With Advanced Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 65-70.
21. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD et al.: Arterial Baroreflex Modulation of Heart Rate in Chronic Heart Failure: Clinical and Hemodynamic Correlates and Prognostic Implications. *Circulation* 1997; 96: 3450-3458.
22. Li M, Zheng C, Sato T et al.: Vagal Nerve Stimulation Markedly Improves Long-Term Survival After Chronic Heart Failure in Rats. *Circulation* 2004; 109: 120-124.
23. Zhang Y, Popović ZB, Bibevski S et al.: Chronic Vagus Nerve Stimulation Improves Autonomic Control and Attenuates Systemic Inflammation and Heart Failure Progression in a Canine High-Rate Pacing Model. *Circ Heart Fail* 2009; 2: 692-699.
24. De Ferrari GM, Crijns HJGM, Borggrefe M et al.: Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. *Eur Heart J* 2011; 32: 847-855.
25. Issa ZF, Zhou X, Ujhelyi MR et al.: Thoracic Spinal Cord Stimulation Reduces the Risk of Ischemic Ventricular Arrhythmias in a Postinfarction Heart Failure Canine Model. *Circulation* 2005; 111: 3217-3220.
26. Lopshire JC, Zhou X, Dusa C et al.: Spinal Cord Stimulation Improves Ventricular Function and Reduces Ventricular Arrhythmias in a Canine Postinfarction Heart Failure Model. *Circulation* 2009; 120: 286-294.
27. Conceicao-Souza GE, Pego-Fernandes PM, Cruz FDD et al.: Left cardiac sympathetic denervation for treatment of symptomatic systolic heart failure patients: a pilot study. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 1366-1373.
28. Zhuang S, Zhang Y, Mowrey KA et al.: Ventricular Rate Control by Selective Vagal Stimulation Is Superior to Rhythm Regularization by Atrioventricular Nodal Ablation and Pacing During Atrial Fibrillation. *Circulation* 2002; 106: 1853-1858.
29. Paton JFR, Sobotka PA, Fudim M et al.: The Carotid Body as a Therapeutic Target for the Treatment of Sympathetically Mediated Diseases. *Hypertension* 2013; 61: 5-13.
30. McBryde FD, Abdala AP, Hendy EB et al.: The carotid body as a putative therapeutic target for the treatment of neurogenic hypertension. *Nat Commun* 2013; 4: 2395-2400.
31. DiBona GF: The Sympathetic Nervous System and Hypertension: Recent Developments. *Hypertension* 2004; 43: 147-150.

otrzymano/received: 09.04.2014
zaakceptowano/accepted: 03.06.2014