

Denervazione renale: una nuova arma per i pazienti con “vera” ipertensione resistente

Giuseppe Mancia, Guido Grassi

Clinica Medica e Dipartimento di Medicina Clinica, Università Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo di Monza

Basi fisiopatologiche dell'asse simpato-renale

Il rene esercita un ruolo centrale nella regolazione della funzione cardiovascolare e dell'omeostasi pressoria. Due principali funzioni del rene sono coinvolte nel controllo cardiovascolare: 1) la produzione e il rilascio di renina con conseguente produzione di angiotensina II, un potente agente vasoconstrictore, e 2) l'escrezione urinaria di sodio che va a influenzare il bilancio dei fluidi. Entrambi questi effetti sono sotto l'influenza di fattori nervosi adrenergici che esercitano un ruolo chiave nel controllo del rilascio di renina e del bilancio salino attraverso meccanismi sia diretti che indiretti^{1,2}.

L'innervazione simpatica del parenchima renale comprende fibre sia efferenti che afferenti, entrambe di rilevanza cruciale per l'omeostasi pressoria^{1,2}. Le fibre simpatiche efferenti dirette al rene regolano la resistenza vascolare renale, il flusso ematico renale e il rilascio di renina dalle cellule juxtaglomerulari, mentre le fibre simpatiche efferenti dirette al sistema nervoso centrale sono implicate nell'attivazione dei principali centri nervosi ipotalamici e bulbari, che sono a loro volta stimolati anche da segnali eccitatori condotti attraverso il seno carotideo e le fibre nervose aortiche. Oltre alle fibre nervose renali afferenti ed efferenti, un contributo al controllo nervoso della funzione renale è fornito anche dai cosiddetti riflessi reno-renali¹. L'innervazione renale e le sue interazioni con altri sistemi neuromorali svolgono un ruolo importante nella fisiopatologia dell'ipertensione arteriosa e nello sviluppo e progressione del danno d'organo (Fig. 1).

La denervazione renale: evidenze cliniche

Tutte le forme di ipertensione essenziale (sisto-diastolica, sistolica isolata, mascherata, da camice bianco, giovanile, dell'adulto e dell'anziano) sono caratterizzate da una consistente iperattivazione simpatica³. Quest'ultimo aspetto ha importanti implicazioni, poiché nell'ipertensione il tono adrenergico risulta aumentato a livello di diversi distretti (compreso quello renale). Ciò rende la

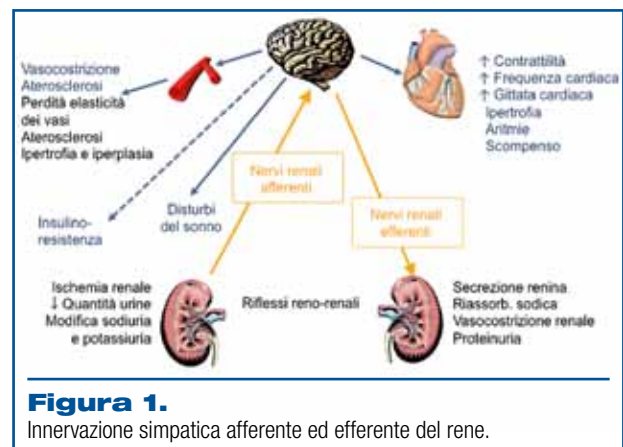


Figura 1.

Innervazione simpatica afferente ed efferente del rene.

procedura di denervazione renale un procedimento razionale per interrompere il circolo vizioso esistente tra sistema nervoso simpatico, asse renina-angiotensina e incremento dei valori pressori. Secondo dati recenti raccolti dal nostro gruppo con l'impiego della registrazione diretta dell'attività nervosa simpatica efferente al distretto vascolare muscolare, l'iperattivazione simpatica risulta di entità particolarmente sostenuta nel paziente con ipertensione resistente alla terapia, dato quest'ultimo che rappresenta un ulteriore background fisiopatologico all'impiego della tecnica stessa. Studi sperimentali in fase preclinica⁴ condotti in diversi modelli animali hanno mostrato che la procedura è sicura ed è effettivamente in grado di ridurre i valori pressori, interferendo pertanto favorevolmente nel controllo dell'omeostasi cardiovascolare⁵. Uno studio pilota condotto in un gruppo di pazienti con ipertensione resistente ha evidenziato che l'ablazione bilaterale delle fibre del nervo simpatico mediante un trattamento basato sull'impiego di un catetere a radiofrequenza, determinava una progressiva e significativa riduzione dei valori pressori sistolici e diastolici durante il periodo di 24 mesi di follow-up (Symplicity HTN-1)^{6,7} (Fig. 2).

I dati sono stati confermati recentemente anche in uno stu-

dio randomizzato pubblicato su *The Lancet* (Symplicity HTN-2)⁸, con l'evidenza che 6 mesi dopo la procedura i valori pressori rimanevano ben controllati (Fig. 3).

La riduzione pressoria si accompagna a una significativa riduzione (42%) dello spillover sistemico della noradrenalina, indicando il verificarsi di una simpatoinibizione generalizzata e sostenuta⁵. Oltre a questi risultati si osservano anche effetti positivi secondari quali un miglioramento della perfusione renale, la marcata riduzione dei livelli circolanti di renina e di insulino-resistenza^{9,10}. Tali risultati hanno suggerito quindi la possibilità di utilizzare tale metodica anche per il trattamento di altre condizioni fisiopatologiche quali lo scompenso cardiaco, l'insufficienza renale, l'obesità severa, la sindrome delle apnee ostruttive e in tal senso sono iniziati o inizieranno a breve trial clinici randomizzati.

Diversi sono gli interrogativi ancora insoliti relativi agli effetti della procedura. Un quesito irrisolto riguarda la possibilità che nel lungo termine possa verificarsi una reinnervazione renale, con effetti ancora sconosciuti sull'efficacia antipertensiva della procedura. Resta anche da definire l'impatto della denervazione renale sui valori pressori diversi da quelli clinici, vale a dire la pressione arteriosa ambulatoria e domiciliare, e cioè su parametri che non risentono della cosiddetta "reazione d'allarme" alla misurazione pressoria e che quindi sono importanti da valutare. Un trial clinico di ampie dimensioni ancora in corso fornirà le risposte a questi importanti quesiti. Infine, rimane da valutare se e in che misura gli effetti antipertensivi della procedura rilevati a 6, 12 e 24 mesi dopo l'intervento di denervazione renale rimangano costanti nel corso degli anni o se invece tendano a ritornare verso i valori pretrattamento. Dati su questi differenti aspetti verranno anche ottenuti grazie ai dati raccolti nei Registri italiano e internazionale dei pazienti con ipertensione resistente sottoposti a procedura di denervazione renale.

Bibliografia

- 1 Stella A, Zanchetti A. *Functional role of renal afferents*. *Physiol Rev* 1991;71:659-82.
- 2 DiBona GF, Kopp UC. *Neural control of renal function*. *Physiol Rev* 1997;77:75-197.
- 3 Grassi G. *Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases*. *Am J Hypertens* 2010;23:1052-60.
- 4 Rippy MK, Zarins D, Barman NC, et al. *Catheter-based renal sympathetic denervation: chronic preclinical evidence for renal artery safety*. *Clin Res Cardiol* 2011;100:1095-101.

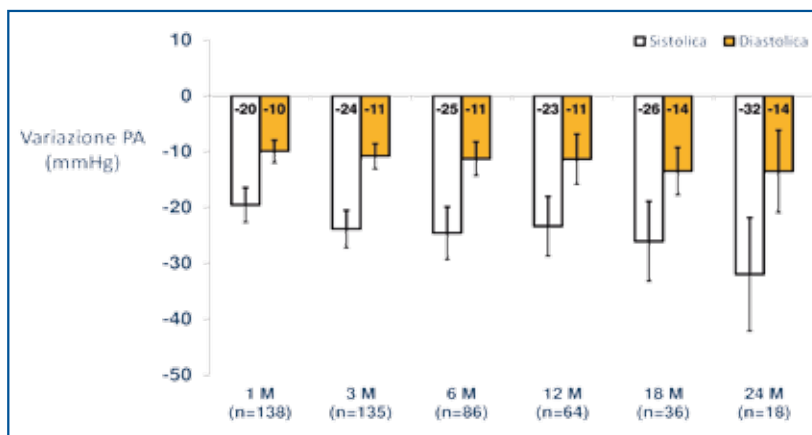


Figura 2.

Follow-up a 24 mesi delle risposte di pressione arteriosa sistolica e diastolica dopo denervazione renale bilaterale (Studio Symplicity HTN-1).

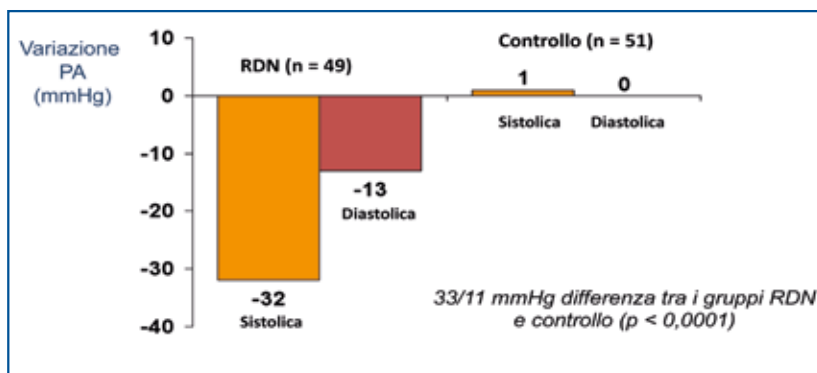


Figura 3.

Effetti a 6 mesi della denervazione renale nello studio Symplicity HTN-2.

- 5 Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. *Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept*. *Hypertension* 2009;54:1195-201.
- 6 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;373:1275-81.
- 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 Symplicity HTN-2 Investigators, 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;376:1903-9.
- 9 Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. *Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension*. *N Engl J Med* 2009;361:932-4.
- 10 Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. *Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study*. *Circulation* 2011;123:1940-6.