

Denervazione delle arterie renali nel trattamento dell'ipertensione arteriosa resistente: definizione della patologia, selezione dei pazienti e descrizione della procedura

Documento di Indirizzo 2012 della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA)

Massimo Volpe,¹ Enrico Agabiti-Rosei,² Ettore Ambrosioni,³ Santina Cottone,⁴ Cesare Cuspidi,⁵ Claudio Borghi,³ Nicola De Luca,⁶ Francesco Fallo,⁷ Claudio Ferri,⁸ Giuseppe Mancina,⁵ Alberto Morganti,⁹ Maria Lorenza Muesan,¹⁰ Riccardo Sarzani,¹¹ Leonardo Sechi,¹² Giuliano Tocci,¹ Agostino Virdis¹³

¹ Cattedra e Struttura Complessa di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma; ² Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Brescia;

³ Cattedra di Medicina Interna, Università degli Studi, Bologna;

⁴ Cattedra di Nefrologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Università degli Studi, Palermo; ⁵ Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università di Milano-Bicocca, Centro Ricerche Cliniche, Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Milano;

⁶ Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Università degli Studi "Federico II", Napoli;

⁷ Clinica Medica 3, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi, Padova; ⁸ U.O.C. di Medicina Interna Universitaria, Cattedra e Scuola di Medicina Interna, Università degli Studi de L'Aquila, Ospedale San Salvatore, L'Aquila; ⁹ U.O. di Medicina Interna, Cattedra di Medicina Interna, Università degli Studi, Centro Ipertensione Arteriosa, Ospedale San Giuseppe, Milano; ¹⁰ Clinica Medica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Brescia; ¹¹ Clinica di Medicina Interna, Università Politecnica delle Marche, Ancona; ¹² Clinica Medica, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi, Udine;

¹³ Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Pisa

Riassunto

L'ipertensione arteriosa è responsabile di un elevato carico di morbilità e mortalità cardiovascolare nel mondo. Sebbene siano disponibili numerose strategie farmacologiche razionali ed integrate, il controllo di questa patologia rimane ancora oggi largamente insoddisfacente. Il mancato controllo dei valori pressori in pazienti con ipertensione arteriosa in trattamento ha un notevole impatto sul rischio cardiovascolare globale, poiché aumenta in modo considerevole il rischio di sviluppare complicanze macrovascolari e microvascolari.

L'ipertensione arteriosa viene arbitrariamente definita "resistente" o "refrattaria" quando non sono raggiunti gli obiettivi pressori raccomandati (pressione arteriosa clinica <140/90 mmHg oppure <130/80 mmHg in pazienti con diabete mellito di tipo 2) in presenza di una strategia terapeutica che includa modificazioni dello stile di vita e l'assunzione di almeno tre classi di farmaci antipertensivi, tra cui un diuretico, a dosi adeguate. Del tutto recentemente, si è resa disponibile una nuova opzione non farmacologica per il trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa resistente alla terapia antipertensiva. La denervazione simpatica delle arterie renali mediante ablazione è una procedura invasiva, che si esegue per via percutanea mediante accesso attraverso l'arteria femorale. Essa consiste nell'ablazione mediante radiofrequenza delle afferenze ed efferenze renali del sistema nervoso simpatico, con conseguente isolamento delle strutture parenchimali e iuxtaglomerulari renali dall'anomala stimolazione da parte delle efferenze adrenergiche.

Il presente documento di indirizzo della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa propone un percorso diagnostico e terapeutico per una corretta identificazione ed un'efficace gestione clinica dei pazienti con ipertensione arteriosa resistente, che possono essere candidati alla procedura di denervazione delle arterie renali. Tali indicazioni possono avere ripercussioni importanti non solo da un punto di vista clinico, ma anche economico-sanitario, in quanto la corretta identificazione dei pazienti con ipertensione arteriosa resistente e selezione dei pazienti possibili candidati alla procedura di denervazione delle arterie renali può contribuire a migliorare il controllo della pressione arteriosa e ridurre il rischio di complicanze cardiovascolari e cerebrovascolari in questa tipologia di pazienti.

Parole chiave

Denervazione renale; Ipertensione arteriosa refrattaria; Ipertensione arteriosa resistente; Rischio cardiovascolare globale; Terapia antipertensiva.

Summary

Hypertension is responsible for a relevant burden of cardiovascular morbidity and mortality worldwide. Although several appropriate and integrated pharmacological strategies are available, blood pressure control still remains largely unsatisfactory. Failure to achieve effective blood pressure control in treated hypertensive patients may have a substantial impact on overall cardiovascular risk, since it significantly increases the risk of both macrovascular and microvascular complications.

Hypertension is arbitrarily defined as “resistant” or “refractory” when recommended blood pressure goals (clinic blood pressure <140/90 mmHg, or <130/80 mmHg in patients with type 2 diabetes mellitus) are not achieved, despite changes in lifestyle and treatment with adequate doses of at least three antihypertensive drugs from different classes, including a diuretic.

A new non-pharmacological option for the treatment of patients with resistant hypertension has recently become available. Renal sympathetic denervation is a minimally invasive procedure performed via femoral access that uses radiofrequency catheter ablation to disable renal sympathetic afferent and efferent nerves. It results in isolation of renal parenchymal and juxtaglomerular cells from the abnormal enhancement of renal adrenergic nerve activity.

The present position paper of the Italian Society of Hypertension provides a diagnostic and therapeutic approach to the early identification and effective clinical management of patients with resistant hypertension, who may be candidates for renal denervation. These indications may have important implications not only from a clinical viewpoint but also from an economic perspective. The accurate identification of patients with resistant hypertension and the appropriate selection of patients eligible for this procedure may help improve blood pressure control and reduce the risk of cardiovascular and cerebrovascular complications in these patients.

Key words

Antihypertensive therapy; Global cardiovascular risk; Refractory hypertension; Renal denervation; Resistant hypertension.

Iipertensione arteriosa non controllata e rischio cardiovascolare

L'ipertensione arteriosa è una condizione clinica a larga diffusione nella popolazione generale.¹ In considerazione della sua elevata prevalenza e delle previsioni di aumentata incidenza nei prossimi 30 anni a livello mondiale, essa ha anche un impatto economico considerevole sulla gestione delle risorse economico-sanitarie sia a livello locale che nazionale. Di contro, strategie volte a migliorare il controllo della pressione arteriosa (PA) nella popolazione generale possono determinare un considerevole risparmio in termini di distribuzione della spesa sanitaria in un periodo medio-lungo.

È noto come l'ipertensione arteriosa non controllata rivesta un ruolo centrale nel favorire lo sviluppo e la progressione delle malattie cardiovascolari e renali. Esiste, infatti, una relazione diretta ed indipendente tra aumento dei valori di PA sistolica e diastolica e lo sviluppo di eventi cardiovascolari maggiori, tra cui infarto del miocardio, ictus cerebrale, scompenso cardiaco, insufficienza renale, mortalità per cause cardiovascolari e non cardiovascolari.^{2,3} Di contro, un trattamento efficace, volto al raggiungimento e al mantenimento degli obiettivi pressori raccomandati (PA clinica <140/90 mmHg e <130/80 mmHg nei pazienti con diabete mellito di tipo 2) determina una significativa riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare, indipendentemente dall'età, dal sesso e dalla presenza di condizioni cliniche associate.⁴⁻⁶

Da un punto di vista fisiopatologico, l'ipertensione arteriosa è una patologia complessa e multifattoriale. Nella maggior parte dei casi non è possibile identificare una causa scatenante. Allo stesso modo, non è sempre possibile identificare una strategia terapeutica in grado di ottenere un controllo efficace e persistente dei valori pressori entro i limiti raccomandati, che sia applicabile a tutti i pazienti affetti da questa patologia.⁷

Come conseguenza di questa etiopatogenesi multifattoriale, è frequente la difficoltà che il medico curante incontra nel raggiungere gli obiettivi pressori raccomandati. A tale riguardo, recenti analisi dei dati raccolti in studi osservazionali condotti in Europa sul controllo della PA e dei principali fattori di rischio cardiovascolare ha dimostrato come solamente in una percentuale variabile dal 25% al 39% dei pazienti con ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico sono raggiunti i livelli pressori desiderati, in quasi tutti i paesi coinvolti in questi studi^{8,9}. Tali risultati confermano il controllo ancora insoddisfacente della PA raggiunto in Europa e

registrato dall'ultima analisi dello studio EUROASPIRE¹⁰. Negli Stati Uniti, l'analisi dei dati derivanti dalle osservazioni periodiche condotte nell'ambito del NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) dimostrano una differenza pressoché invariata tra la percentuale di pazienti con ipertensione arteriosa in trattamento e quella dei pazienti trattati che raggiungono gli obiettivi pressori raccomandati, sebbene entrambi i valori assoluti di queste percentuali siano costantemente aumentanti negli ultimi 30 anni.¹¹ Anche i risultati di un'analisi di studi osservazionali condotti in Italia tra il 1995 ed il 2005 hanno confermato questa tendenza, riportando come su oltre 52 000 pazienti più del 70% dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa presentasse valori di PA al di sopra dei limiti dei valori considerati normali.¹² Un ulteriore aggiornamento di questa analisi, che ha preso in considerazione studi condotti in Italia dal 2005 al 2011 ha recentemente dimostrato come solo il 57% dei pazienti con ipertensione arteriosa fosse adeguatamente trattato e di questi solo il 37% raggiungesse un efficace controllo dei valori pressori in terapia.¹³

Le cause dei risultati insoddisfacenti nel trattamento dell'ipertensione arteriosa possono essere attribuite a diversi fattori, la maggior parte dei quali legati ad aspetti gestionali dell'approccio clinico al paziente con ipertensione arteriosa. Tra questi è possibile identificare vari fattori, come scarsa aderenza da parte del paziente alle prescrizioni mediche (sia farmacologiche che non farmacologiche), inadeguata comunicazione medico-paziente, inerzia clinica, scarsa conoscenza o adesione alle raccomandazioni delle linee guida da parte del medico o, infine, prescrizione di dosi subottimali di farmaci antipertensivi ed uso insoddisfacente della terapia di combinazione.

Ipertensione resistente e pseudo-resistente

L'ipertensione arteriosa viene arbitrariamente definita "resistente" o "refrattaria" quando non vengano raggiunti gli obiettivi pressori raccomandati (PA clinica <140/90 mmHg oppure <130/80 mmHg in pazienti con diabete mellito di tipo 2) in presenza di una strategia terapeutica che includa modificazioni dello stile di vita e l'assunzione di almeno tre classi di farmaci antipertensivi, tra cui un diuretico, a dosi adeguate.¹⁴

Questa definizione di ipertensione resistente prevede il raggiungimento di obiettivi pressori, indipendentemente dal profilo di rischio cardiovascolare e dalla strategia

terapeutica impiegata (classi di farmaci o tipologia di associazioni farmacologiche). Essa prescinde, dunque, dalla descrizione clinica di resistenza al trattamento, ossia dalla "percezione" di resistenza al trattamento riscontrata dal medico curante nel raggiungere un efficace controllo della PA. Studi clinici dimostrano, in realtà, come la percentuale di pazienti con ipertensione resistente vera rappresentino una relativa minoranza, soprattutto nella popolazione generale di pazienti con ipertensione arteriosa essenziale, ma anche in popolazioni selezionate come quelle riferite ai Centri di Eccellenza per la diagnosi e la cura dell'ipertensione arteriosa. A tale riguardo, occorre, infatti, precisare che è comune nella pratica clinica l'impiego di dosaggi "non adeguati" di farmaci diuretici (ad es. idroclorotiazide 12.5 mg/die), ovvero l'impiego di un diuretico simil-tiazidico ad emivita di eliminazione più lunga (ad es. clortalidone 25 mg/die) somministrato in associazioni precostituite o in formulazioni libere. Tale dosaggio risulta del tutto inadeguato a raggiungere e mantenere un efficace controllo dei valori pressori in pazienti con filtrato glomerulare stimato <30 ml/min ed in altre categorie di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, come ad esempio i soggetti anziani o i pazienti affetti da diabete mellito. La corretta titolazione del farmaco diuretico a dosaggio "adeguato" (ad es. idroclorotiazide 25 mg/die) rappresenta, dunque, un requisito indispensabile e necessario per migliorare il controllo della PA in generale ed identificare correttamente i pazienti con ipertensione arteriosa resistente. Studi clinici recenti dimostrano, peraltro, come l'impiego di farmaci antialdosteronici, in aggiunta ad una strategia antipertensiva basata su farmaci bloccanti del sistema renina-angiotensina, calcioantagonisti e diuretici, possa consentire di ridurre considerevolmente i valori pressori, sia sistolici che diastolici, in pazienti con ipertensione arteriosa di grado moderato-severo¹⁵.

Indipendentemente dal contesto clinico, è opportuno escludere tutte le possibili cause di "pseudo-resistenza" al trattamento, ossia quelle condizioni che, una volta rimosse, consentono di ottenere la normalizzazione dei valori pressori. Possibili cause di pseudo-resistenza al trattamento sono elencate in Tabella 1. Inoltre, è opportuno escludere tutte le possibili cause di ipertensione arteriosa secondaria, che vanno ricercate sistematicamente e trattate in modo specifico prima di considerare la possibilità di altri approcci terapeutici non farmacologici, come la denervazione renale.

Una volta esclusa la presenza di una pseudo-resistenza al trattamento farmacologico prescritto o di una forma

Tabella 1. Possibili cause di pseudo-resistenza al trattamento farmacologico antipertensivo.

Fattori correlati al medico

- Misurazione non appropriata della pressione arteriosa
- Uso inappropriato di farmaci antipertensivi
- Dosaggi inadeguati
- Strategie di combinazione non idonee o controindicate (ad es. ACE-inibitori ed antagonisti recettoriali dell'angiotensina)
- Inerzia clinica (mancata modifica o aumento della terapia, quando necessario)
- Scarsa o non adeguata comunicazione medico-paziente
- Schemi terapeutici o schemi di dosaggio complicati (soprattutto in presenza di molteplici terapie concomitanti)

Fattori correlati al paziente

- Effetto camice bianco
- Effetti indesiderati correlati ai farmaci e conseguente autosospensione o interruzione temporanea della terapia prescritta
- Bassa motivazione e conseguente riduzione dell'aderenza al trattamento
- Scarsa o non adeguata comunicazione medico-paziente
- Dieta non equilibrata (ipersodica, ipercalorica)
- Uso concomitante di contraccettivi orali
- Uso concomitante di FANS, corticosteroidi, immunosoppressori o simpaticomimetici
- Consumo eccessivo (abuso) di alcool
- Uso di sostanze illecite (cocaina, metanfetamine e/o derivati)
- Problemi di memoria, malattie psichiatriche o disordini cognitivi (soggetti anziani)
- Costo dei farmaci (in alcuni sistemi sanitari nazionali)

Altri fattori

Fattori modificabili

- Ipertensione arteriosa secondaria non diagnosticata (in particolare, iperaldosteronismo primario)
- Ipertensione arteriosa nefrovascolare
- Sindrome delle apnee ostruttive notturne

Fattori non modificabili

- Malattia renale cronica
- Malattia vascolare di grado severo (soggetti anziani o diabetici)^a

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei.

^a Nei soggetti anziani la presenza di aterosclerosi e di calcificazioni a livello della tonaca intima-media può contribuire a determinare una difficoltà oggettiva a comprimere la parete arteriosa dall'esterno (mediante manicotto) e quindi ad ottenere una pressione tale da occludere completamente il vaso; questo può contribuire a determinare degli errori nella misurazione della pressione arteriosa sistolica, che può risultare aumentata in modo abnorme.

secondaria di ipertensione arteriosa, e confermata la diagnosi di ipertensione arteriosa resistente, è opportuno considerare l'impiego di strategie terapeutiche razionali, semplici, a dosaggio pieno e ben tollerate, che riducano il rischio di effetti collaterali e consentano di ridurre i valori pressori entro determinati limiti. Tali strategie farmacologiche integrate devono essere sempre valutate prima dell'indicazione all'esecuzione della procedura di denervazione delle arterie renali.

Tali strategie dovrebbero comprendere in primo luogo l'ottenimento delle necessarie modifiche dello stile di vita, tra cui l'astensione dal fumo, la pratica regolare di attività fisica aerobica ed una dieta equilibrata, caratterizzata da un ridotto consumo di cibi contenenti sodio e grassi saturi ed un aumento dei cibi ricchi di potassio. In secondo luogo, dovrebbe essere implementato l'uso di terapie di combinazione, basate su farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti recettoriali dell'angiotensina, inibitori diretti della renina ed antialdosteronici), farmaci ad azione vasodilatatrice (calcioantagonisti diidropiridinici), farmaci ad azione diuretica (tiazidici, indapamide e dell'ansa) ed eventualmente farmaci betabloccanti.

La titolazione di queste classi di farmaci, utilizzati in strategie di associazione razionali ed integrate, anche a dosaggi elevati, potrebbe consentire di raggiungere gli obiettivi pressori raccomandati in una proporzione rilevante di pazienti con ipertensione arteriosa resistente. Qualora i valori pressori persistano elevati in presenza di una tale strategia di combinazione, è possibile definire la presenza di una vera ipertensione resistente. La resistenza alla terapia antipertensiva è nella maggior parte dei casi un fenomeno a genesi multifattoriale, che tuttavia presenta alcune caratteristiche cliniche comuni. Tra queste è opportuno ricordare l'età avanzata, il fumo, l'obesità, il sesso femminile e la razza nera, oltre alla presenza di aterosclerosi, diabete mellito, patologia renale cronica.^{16,17} Nei pazienti con ipertensione resistente è, inoltre, più frequente il riscontro di danno d'organo.^{16,17} Secondo studi clinici recenti, una proporzione variabile (pari a circa il 5-15%) della popolazione generale di pazienti con ipertensione arteriosa in trattamento, che afferiscono ai Centri di Eccellenza per la diagnosi e la cura dell'ipertensione arteriosa, può essere considerata affetta da ipertensione arteriosa resistente.¹⁸ Per questi pazienti, oltre l'impiego di strategie farmacologiche di associazione integrate e razionali, è stata recentemente proposta la procedura di denervazione delle arterie renali mediante elettrocaterete a radiofrequenza. Tale pro-

cedura va intesa come un'opzione terapeutica volta ad ottenere una riduzione non farmacologica dei valori pressori clinici ed ambulatoriali in pazienti effettivamente non responsivi al trattamento farmacologico, malgrado una accertata osservanza delle prescrizioni.

Razionale per la denervazione delle arterie renali

La denervazione simpatica delle arterie renali mediante ablazione è una procedura invasiva, che si esegue per via percutanea mediante accesso attraverso l'arteria femorale. Essa consiste nell'ablazione mediante radiofrequenza delle afferenze ed efferenze renali del sistema nervoso simpatico, con conseguente isolamento delle strutture parenchimali e iuxtaglomerulari renali dall'anomala stimolazione da parte delle efferenze adrenergiche. Tale procedura è stata recentemente proposta per il trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa resistente (o refrattaria) alla terapia antipertensiva, definita secondo i criteri diagnostici rigorosi stabiliti dalle linee guida internazionali.¹⁴

Recenti studi clinici internazionali, randomizzati, controllati hanno, infatti, dimostrato come tale tipo di approccio non farmacologico consenta di ottenere una marcata riduzione dei valori pressori clinici ed ambulatoriali in presenza di un buon profilo di sicurezza e tollerabilità in pazienti con ipertensione arteriosa resistente in trattamento.^{19,20}

Criteri di eleggibilità alla procedura di denervazione delle arterie renali

I principali criteri di eleggibilità e di non eleggibilità alla procedura di denervazione delle arterie renali sono riportati nella Tabella 2.

Sono candidati alla procedura di denervazione delle arterie renali esclusivamente i pazienti che presentano tutti i seguenti criteri:

1. pazienti con diagnosi di ipertensione arteriosa resistente, sulla base di una diagnosi validata presso i Centri di Eccellenza per la diagnosi e la cura dell'ipertensione arteriosa, riconosciuti dalla Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa (ESH) e della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA);
2. pazienti con diagnosi di ipertensione arteriosa resistente, che presentano valori pressori clinici >160/90 mmHg (>150/90 nei pazienti con diabete mellito di

Tabella 2. Criteri di eleggibilità e non eleggibilità alla procedura di denervazione delle arterie renali

Criteri di Eleggibilità

- Valutazione presso Centri di Riferimento o di Eccellenza per l'ipertensione arteriosa
- Diagnosi di ipertensione arteriosa resistente
- Conformazione anatomica delle arterie renali adeguata alla procedura
- Firma di uno specifico consenso informato

Criteri di non Eleggibilità

- Valori pressori non all'interno dei criteri per ipertensione arteriosa resistente
- Pregresse procedure interventistiche a livello delle arterie renali
- Evidenza di stenosi dell'arteria renale
- Presenza di arterie renali accessorie
- Conformazione anatomica delle arterie renali non adeguata alla procedura
- Pazienti con emergenza o urgenza ipertensiva
- Pazienti con condizioni cliniche acute che possano condizionare la funzione renale, vascolare o cardiaca
- Pazienti con malattie neurologiche, psichiatriche, o comunque non in grado di firmare il consenso informato all'esecuzione della procedura

- tipo 2) e valori pressori ambulatoriali delle 24 ore >150/90 mmHg, nonostante una terapia comprendente uno stile di vita appropriato ed almeno tre o più classi di farmaci antipertensivi. Tali valori limite di PA sono basati sul protocollo applicato in recenti studi clinici di intervento in pazienti con ipertensione arteriosa resistente.^{21,22} Inoltre, è opportuno che la terapia antipertensiva comprenda almeno due delle seguenti classi di farmaci: un diuretico, un farmaco bloccante del sistema renina-angiotensina ed un farmaco ad azione vasodilatatrice;
3. pazienti con una conformazione anatomica delle arterie renali suscettibile di trattamento mediante denervazione delle arterie renali (lunghezza >20 mm e diametro >4 mm), valutata mediante angio-tomografia o angio-risonanza;
 4. firma di uno specifico modulo di consenso informato all'esecuzione della procedura.

È opportuno sottolineare che la procedura di denervazione delle arterie renali non è indicata nel trattamento dell'ipertensione arteriosa secondaria, poiché non sono disponibili studi clinici controllati che abbiano dimostrato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di questa procedura al di fuori della condizione di "ipertensione arteriosa resistente (o refrattaria)".

Inoltre, la presenza di una o più delle seguenti condizioni cliniche rappresenta una controindicazione assoluta all'esecuzione della procedura di denervazione delle arterie renali:

- pregresse procedure interventistiche a livello di una o entrambe le arterie renali (angioplastica mediante pallone e/o impianto di stent);
- evidenza di stenosi dell'arteria renale;
- presenza di arterie renali accessorie o di un'arteria renale con una conformazione anatomica delle arterie renali non suscettibile di trattamento mediante denervazione delle arterie renali (lunghezza ≤ 20 mm e diametro ≤ 4 mm);
- pazienti con emergenza o urgenza ipertensiva (la denervazione delle arterie renali non è una procedura da eseguire in condizioni di urgenza o di emergenza!);
- pazienti con condizioni cliniche acute (entro i precedenti 6 mesi), tra cui angina pectoris, sindrome coronarica acuta, emorragie cerebrali o vascolari periferiche, patologie acute o croniche che possano condizionare la funzione renale, vascolare o cardiaca;
- pazienti con malattie neurologiche, psichiatriche, o comunque non in grado di firmare il consenso informato all'esecuzione della procedura.

Sebbene la procedura di denervazione delle arterie renali fosse stata inizialmente controindicata in pazienti con filtrazione glomerulare renale stimata ≤ 45 ml/min/1.73 m², studi clinici recenti hanno dimostrato l'assenza di effetti collaterali significativi e la sicurezza della procedura in pazienti con valori di filtrazione glomerulare renale anche inferiori ai limiti precedentemente indicati.²³

Esami da eseguire prima della procedura di denervazione delle arterie renali

Tutti i pazienti candidati alla procedura di denervazione delle arterie renali devono presentare i seguenti esami, eseguiti in un periodo di tempo non superiore a 1-3 mesi dalla data prevista della procedura (Tabella 3):

1. misurazione della PA domiciliare e clinica, eseguita in accordo con le raccomandazioni delle linee guida internazionali;
2. monitoraggio ambulatoriale della PA delle 24 ore (con almeno 50 misurazioni valide nelle 24 ore);
3. prelievo ematico per dosaggio della creatininemia con stima della filtrazione glomerulare renale me-

Tabella 3. Misurazione della pressione arteriosa ed esami diagnostici da eseguire in tutti i pazienti candidati alla procedura di denervazione delle arterie renali

-
- Misurazione della pressione arteriosa domiciliare, clinica ed ambulatoriale delle 24 ore
 - ECG a 12 derivazioni
 - Prelievo ematico per valutazione della funzione renale (creatininemia, filtrazione glomerulare renale stimata, clearance della creatinina stimata, azotemia, sodio, potassio), esame completo delle urine e dosaggio della microalbuminuria e della creatinuria sulle urine del mattino con calcolo del rapporto albuminuria/creatinuria
 - Prelievo per emocromo, coagulazione (tempo di tromboplastina parziale, *international normalized ratio*) ed elettroforesi proteica
 - Angio-tomografia o angio-risonanza delle arterie renali
-

dante formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) e della *clearance* della creatinina mediante formula di Cockcroft-Gault, azotemia, sodio, potassio, elettroforesi proteica (richiesta per imaging vascolare), emocromo, coagulazione (tempo di tromboplastina parziale, *international normalized ratio*), esame completo delle urine e dosaggio della microalbuminuria e della creatinuria sulle urine del mattino con calcolo del rapporto albuminuria/creatinuria;

4. angio-tomografia o angio-risonanza con valutazione delle arterie renali (lunghezza >20 mm e diametro >4 mm).

Esami da eseguire dopo la procedura di denervazione delle arterie renali

Tutti i pazienti sottoposti alla procedura di denervazione delle arterie renali dovrebbero eseguire i seguenti esami (Tabella 4):

1. misurazione della PA domiciliare;
2. misurazione della PA clinica ed ambulatoriale delle 24 ore ad 1, 3 e 6 mesi, poi ogni anno;
3. ECG a 12 derivazioni ad 1 mese e poi ogni anno;
4. prelievo ematico per valutazione della funzione renale (creatininemia, filtrazione glomerulare renale stimata, *clearance* della creatinina stimata, azotemia, sodio, potassio), esame completo delle urine e dosaggio della microalbuminuria e della creatinuria sulle urine del mattino con calcolo del rapporto albuminuria/creatinuria ad 1, 3 e 6 mesi, poi ogni anno;
5. prelievo per emocromo ad 1 mese e poi ogni anno.

Descrizione della procedura di denervazione delle arterie renali

La procedura di denervazione delle arterie renali viene eseguita per via percutanea mediante accesso attraverso l'arteria femorale. A questo livello, previa anestesia locale, si introduce un catetere guida 6F, all'interno del quale viene fatto scorrere un catetere dotato di un elettrodo sulla punta in grado di erogare energia a radiofrequenza. Il catetere guida viene posizionato all'origine dell'arteria renale in modo da consentire l'introduzione dell'elettrocatetere all'interno dell'arteria renale. A questo punto si effettuano 4-6 trattamenti locali della durata di circa 2 min ciascuno, con emissione di radiofrequenze che consentono l'ablazione delle innervazioni simpatiche, partendo dall'estremità distale fino a raggiungere quella prossimale, ruotando il catetere e distribuendo i punti a spirale lungo tutta l'arteria renale. Durante ciascuna erogazione di energia, il generatore di radiofrequenza controlla le variazioni di impedenza, temperatura e potenza. In questo modo, entrambi i reni vengono funzionalmente esclusi dall'innervazione afferente ed efferente del sistema nervoso simpatico.

In media, la durata della procedura di denervazione delle arterie renali è di circa 15 min per ciascuna arteria, per un totale complessivo dell'intervento di circa 40 min. La procedura viene eseguita in anestesia locale, effettuata a livello inguinale in corrispondenza dell'accesso femorale. Dal momento che ciascuna erogazione di radiofrequenza può indurre una sensazione di dolore a livello addominale, è opportuna una blanda sedazione generale, preferibilmente con ansiolitici (ad es. benzodiazepine). Al termine della procedura, dopo la rimozione dell'elettrocatetere possono essere posizionati alcuni punti di sutura, ed è in ogni caso richiesta la compressione esterna dell'arteria femorale ed il riposo a letto per un periodo non inferiore alle 24 ore, durante le quali l'arto va mantenuto immobile.

In media, la durata del ricovero per l'esecuzione della procedura di denervazione delle arterie renali è di circa 48-56h. Durante tale ricovero è opportuno non modificare la terapia antipertensiva in corso, che potrà essere valutata presso il Centro di Eccellenza per la diagnosi e la cura dell'ipertensione arteriosa di riferimento dopo circa 7-10 giorni dalla data di esecuzione della procedura.

Una volta posta indicazione all'esecuzione della procedura di denervazione delle arterie renali, l'intervento deve essere eseguito da medici specialisti in cardiologia o in radiologia interventistica, che abbiano svolto un periodo di tirocinio adeguato nell'esecuzione della procedura.

Tabella 4. Misurazione della pressione arteriosa ed esami diagnostici da eseguire in tutti i pazienti sottoposti alla procedura di denervazione delle arterie renali

-
- Pressione arteriosa domiciliare
 - Misurazione della pressione arteriosa clinica ed ambulatoriale delle 24 ore ad 1, 3 e 6 mesi, poi ogni anno
 - ECG a 12 derivazioni ad 1 mese e poi ogni anno
 - Prelievo ematico per valutazione della funzione renale (creatinemia, filtrazione glomerulare renale stimata, clearance della creatinina stimata, azotemia, sodio, potassio), esame completo delle urine e dosaggio della microalbuminuria e della creatinuria sulle urine del mattino con calcolo del rapporto albuminuria/creatinuria ad 1, 3 e 6 mesi, poi ogni anno
 - Prelievo per emocromo ad 1 mese e poi ogni anno
-

Efficacia

Sono stati recentemente portati a termine due studi clinici che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della procedura di denervazione delle arterie renali mediante elettrocatetere a radiofrequenza nel trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa resistente. I risultati di questi studi hanno riscosso notevole interesse, soprattutto per il raggiungimento del controllo pressorio in pazienti con ipertensione arteriosa resistente.

Nel primo studio, denominato Symplicity Hypertension-1,²¹ 50 pazienti con ipertensione arteriosa resistente (valori di PA basale 177/101 mmHg, numero medio di farmaci antipertensivi 4.7) sono stati trattati mediante denervazione delle arterie renali e 5 pazienti sono stati trattati con terapia farmacologica. Al termine del periodo di osservazione di 12 mesi è stata registrata una progressiva e persistente riduzione dei valori di PA sistolica e diastolica nei pazienti trattati con denervazione delle arterie renali, mentre i pazienti trattati con terapia medica hanno mostrato progressivi aumenti dei valori pressori agli intervalli di tempo predefiniti (1, 3, 6, 9 e 12 mesi).

Osservazioni prolungate della coorte di pazienti trattati con denervazione delle arterie renali (n = 153) e seguiti per 24 mesi hanno confermato l'efficacia di questa strategia in termini di riduzione dei valori di PA, particolarmente per la sistolica, in pazienti con ipertensione arteriosa resistente, sebbene in un numero limitato di pazienti sottoposti a tale procedura, i quali hanno proseguito i controlli presso i rispettivi Centri di Riferimento.²⁴ Inoltre, nei pazienti sottoposti alla procedura di denervazione delle arterie renali la riduzione della PA è stata osservata anche dopo il *censoring* dei dati relativi a quei

pazienti in cui era stata ritoccata in senso accrescitivo la terapia medica.²⁴

Nel secondo studio, denominato Symplicity Hypertension-2,²² 49 pazienti con ipertensione arteriosa resistente (valori di PA basale 178/97 mmHg, numero medio di farmaci antipertensivi 5.2) sono stati trattati mediante denervazione delle arterie renali e 51 pazienti sono stati trattati con terapia farmacologica. Al termine del periodo di osservazione di 6 mesi è stata registrata una progressiva e persistente riduzione dei valori di PA sistolica e diastolica nei pazienti trattati con denervazione delle arterie renali, mentre i pazienti trattati con terapia medica non hanno mostrato variazioni significative dei valori pressori agli intervalli di tempo predefiniti (1, 3, 6 mesi).

Sicurezza e tollerabilità

Gli studi clinici condotti hanno confermato soprattutto la sicurezza di questa procedura, non essendo descritte complicanze correlate all'intervento. Osservazioni prolungate a 24 mesi hanno documentato l'assenza di complicanze nel 97% dei pazienti trattati²⁴. Un solo paziente ha riportato una dissezione dell'arteria verosimilmente correlata alle manovre di posizionamento del catetere (prima dell'erogazione dell'energia) e 3 pazienti hanno riportato complicanze a livello del sito di accesso femorale.²⁴ Nessun evento cardiovascolare fatale o non fatale è stato finora descritto. Due pazienti sono deceduti nel lungo termine (24 mesi), per cause non correlate alla procedura e non per cause cardiovascolari. Non sono state descritte complicanze o peggioramenti della funzione renale.

Sono attualmente in studio nuove tipologie di elettrocateri e nuovi strumenti da impiegare nella procedura di denervazione delle arterie renali. Tali strumenti potrebbero consentire di ridurre la durata della procedura ed i potenziali effetti collaterali ad essa correlati, oltre che di ottimizzare i tempi di ricovero in ambiente ospedaliero. Tuttavia, la sicurezza e l'efficacia di tali strumenti sono attualmente in fase di valutazione ed il loro impiego clinico è ancora oggi limitato.

Conclusioni

La denervazione simpatica delle arterie renali mediante ablazione rappresenta oggi uno strumento clinicamente efficace e sicuro per il trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa resistente.

La selezione dei pazienti candidati a sottoporsi a tale procedura deve essere fatta presso Centri di Eccellenza per la

Tabella 5. Raccomandazioni per la corretta identificazione dei pazienti candidati alla procedura di denervazione delle arterie renali

1 Escludere

- Ipertensione secondaria
- Pseudo-resistenza
- Cause concomitanti e fattori modificabili

2 Ottimizzare

- Documentare l'efficacia clinica del trattamento antipertensivo alla massima dose terapeutica tollerata
- Documentare la copertura del trattamento antipertensivo mediante monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore

3 Valutare

- Documentare l'anatomia delle arterie renali mediante angio-tomografia o angio-risonanza
- Documentare la velocità di filtrazione glomerulare e gli indici di resistenza mediante eco-color-Doppler delle arterie renali

4 Inviare

- Contattare il Centro d'Eccellenza o il Centro di Riferimento con documentata casistica nell'utilizzo e nella scelta degli strumenti endovascolari

diagnosi e la cura dell'ipertensione arteriosa, riconosciuti dall'ESH e dalla SIIA.¹⁸ Pertanto, i pazienti candidabili possono essere solo inizialmente identificati dalla medicina generale o specialistica non adeguatamente qualificata ad un approccio progressivo e basato su una ragionevole sequenza di passaggi diagnostici e terapeutici nell'ambito della popolazione generale di pazienti con ipertensione arteriosa essenziale. Successivamente, i pazienti così identificati dovranno essere sottoposti ad un rigido protocollo di valutazione clinica, diagnostica e terapeutica, come sopradescritto, presso i Centri di Eccellenza o di Riferimento. Tale protocollo deve prevedere l'esclusione di ogni possibile causa secondaria di ipertensione o di pseudo-resistenza.¹⁸ Inoltre, è mandatorio verificare attentamente e preliminarmente l'aderenza del paziente alla strategia farmacologica prescritta.¹⁸ La procedura di ablazione va, infine, eseguita da operatori esperti e qualificati, ed in strutture dotate di tutte le precauzioni e le cautele legate ad una procedura invasiva.¹⁸

Le principali raccomandazioni della SIIA per l'esclusione dei pazienti con pseudo-ipertensione, l'ottimizzazione del trattamento antipertensivo, la valutazione clinica e la conferma dell'indicazione alla procedura di denervazione simpatica delle arterie renali sono riportate nella Tabella 5.

Nei pazienti sottoposti alla procedura di ablazione delle arterie renali ed in trattamento farmacologico con tera-

pie di combinazione con diverse classi di farmaci anti-pertensivi, i controlli dovrebbero essere programmati in modo attento, rigoroso e con cadenza inizialmente mensile (per 3 mesi), poi trimestrale (per 6 mesi) e poi semestrale, come applicato negli studi clinici controllati.^{21,22,24} In occasione di questi controlli, oltre alla valutazione clinica generale e alla misurazione della PA clinica, sarà opportuno valutare il profilo pressorio ambulatoriale delle 24 ore ed i parametri di funzione renale.

È attualmente in uso un Registro Italiano sulla Denerazione Renale, all'interno del quale saranno raccolti tutti i dati clinici, di sicurezza e di tollerabilità di questa procedura per la gestione clinica dell'ipertensione arteriosa resistente in Italia. Tale registro potrà sicuramente fornire in un prossimo futuro dati oggettivi ed applicabili alla realtà clinica del nostro Paese, consentendo in parte di migliorare il trattamento e la prognosi dei pazienti affetti da tale patologia.

Bibliografia

1. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhager WH. Essential hypertension. *Lancet* 2003;361:1629-41.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; 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.
3. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al.; Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-39.
4. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410-9.
5. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008;336:1121-3.
6. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
7. Zanchetti A, Mancia G, Black HR, et al. Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: implications in the management of patients with hypertension. *J Hypertens* 2009;27:673-9.
8. Bramlage P, Bohm M, Volpe M, et al. A global perspective on blood pressure treatment and control in a referred cohort of hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 2010;12:666-77.
9. Dallongeville J, Banegas JR, Tubach F, et al.; EURIKA Investigators. Survey of physicians' practices in the control of cardiovascular risk factors: the EURIKA study. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:541-50.
10. Prugger C, Keil U, Wellmann J, et al.; EUROASPIRE III Study Group. Blood pressure control and knowledge of target blood pressure in coronary patients across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *J Hypertens* 2011;29:1641-8.
11. Chobanian AV. Shattuck Lecture. The hypertension paradox - more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med* 2009;361:878-87.
12. Volpe M, Tocci G, Trimarco B, et al. Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1491-8.
13. Tocci G, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension. *J Hypertens* 2012;30:1065-74.
14. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751-62.
15. Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al.; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007;49:839-45.
16. Volpe M, Tocci G. Challenging hypertension: how to diagnose and treat resistant hypertension in daily clinical practice. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:811-20.
17. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1749-57.
18. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, et al. ESH position paper: renal denervation - an interventional

- therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012;30:837-41.
19. Schlaich MP, Krum H, Sobotka PA, Esler MD. Renal denervation and hypertension. *Am J Hypertens* 2011;24:635-42.
20. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler MD. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension* 2009;54:1195-201.
21. 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.
22. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M; Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903-9.
23. Hering D, Mahfoud F, Walton AS, et al. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1250-7.
24. 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.

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. Massimo Volpe, Cattedra e Struttura Complessa
di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare,
Sapienza Università di Roma, Azienda Ospedaliera
Sant'Andrea, Via di Grottarossa 1035, 00189 Roma
e-mail: massimo.volpe@uniroma1.it