

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Dagmara Hering

**ROLA UKŁADU WSPÓLCZULNEGO
W ETIOPATOGENEZIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO
I PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK – WYBRANE
ASPEKTY PATOFIZJOLOGICZNE I TERAPEUTYCZNE**

Rozprawa habilitacyjna

**Zakład Nadciśnienia Tętniczego
Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Kierownik: prof. dr hab. med. Krzysztof Narkiewicz**

Gdańsk 2012

Wydano za zgodą
Senackiej Komisji Wydawnictw
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Wydawca: Gdański Uniwersytet Medyczny
Druk: Dział Wydawnictw GUMed
Gdańsk, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 3a
Zlecenie KW/239/12

Spis treści

WYKAZ PRAC BĘDĄCYCH PRZEDMIOTEM ROZPRAWY	5
WYKAZ SKRÓTÓW	7
1. WSTĘP.....	8
1.1. Epidemiologia nadciśnienia tętniczego.....	8
1.2. Rola układu współczulnego w rozwoju nadciśnienia tętniczego.....	9
1.3. Rola układu współczulnego w chorobie nerek.....	11
1.4. Związek palenia papierosów z ciśnieniem tętniczym i układem współczulnym.....	11
1.5. Wpływ porannego wzrostu ciśnienia tętniczego na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.....	12
2. CELE PRACY	14
3. MATERIAŁ I METODY.....	15
3.1. Mikroneurografia	15
3.2. Zabieg przezskórnej denerwacji tętnic nerkowych.....	17
4. OMÓWIENIE WYNIKÓW.....	20
4.1. Ocena funkcji obwodowych chemoreceptorów tętnicznych na aktywność układu współczulnego w przewlekłej chorobie nerek	20
4.2. Ocena aktywności układu współczulnego u palących chorych z nadciśnieniem tętniczym.....	21
4.3. Związek pomiędzy aktywnością współczulną i porannym wzrostem ciśnienia tętniczego u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym	22
4.4. Zastosowanie denerwacji nerek u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą chorobą nerek (stadium 3-4).....	22
4.5. Zastosowanie denerwacji nerek u chorego z nadciśnieniem naczyniowo- nerkowym opornym na leczenie farmakologiczne i rewaskularyzacyjne.....	24
4.6. Wpływ denerwacji nerek na aktywność układu współczulnego u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym.....	24
4.7. Ocena jakości życia po zabiegu denerwacji nerek u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym.....	26
5. WNIOSKI	28
6. PIŚMIENNICTWO.....	29
7. PRACE BĘDĄCE PRZEDMIOTEM ROZPRAWY HABILITACYJNEJ.....	37

WYKAZ PRAC BĘDĄCYCH PRZEDMIOTEM ROZPRAWY

1. **Hering D.**, Zdrojewski Z., Krol E., Kara T., Kucharska W., Somers V.K., Rutkowski B., Narkiewicz K.: Tonic chemoreflex activation contributes to the elevated muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic renal failure. *J. Hypertens.* 2007, 25, 157-161.
[IF=4,364]
2. **Hering D.**, Kucharska W., Kara T., Somers V.K., Narkiewicz K.: Smoking is associated with chronic sympathetic activation in hypertension. *Blood Press.* 2010, 19, 152-155.
[IF= 1,256]
3. **Hering D.**, Kucharska W., Kara T., Somers V.K., Narkiewicz K.: Resting sympathetic outflow does not predict the morning blood pressure surge in hypertension. *J. Hypertens.* 2011, 29, 2381-2386.
[IF=4,021]
4. **Hering D.**, Mahfoud F., Walton A.S., Krum H., Lambert G.W., Lambert E.A., Sobotka P.A., Bohm M., Cremers B., Esler M.D., Schlaich M.P.: Renal denervation in moderate to severe CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012, 23, 1250-1257.
[IF=9,663]
5. **Hering D.**, Walton A., Krum H., Lambert G.W., Esler M.D., Schlaich M.P.: Renal nerve ablation reduces blood pressure in a patient with renovascular hypertension resistant to drug and revascularisation therapies. *Int. J. Cardiol.* 2012, 159, e35-6.
[IF=7,078]
6. **Hering D.**, Lambert E.A., Marusic P., Walton A., Krum H., Lambert G.W., Esler M.D., Schlaich M.P.: Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension.* 2013, DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00194.
[IF=6,207]
7. Lambert G.W., **Hering D.**, Esler M.D., Marusic P., Lambert E.A., Tanamas S.K., Shaw J., Krum H., Dixon J.B., Barton D.A., Schlaich M.P.: Health-related quality of life after renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension. *Hypertension.* 2012, 60, 1479-1484.
[IF=6,207]

Łączny IF= 38,796

Finansowanie:

Grant European Society of Hypertension 01/2007

Stypendium Naukowe – PROGRAM KOLUM/2010-1. Fundacji na rzecz Nauki Polskiej w *Neurovascular Hypertension and Kidney Disease Laboratory, Baker IDI Heart and Diabetes Institute*, Melbourne, Australia

Grant Fundacji na rzecz Nauki Polskiej – PROGRAM MISTRZ 8/2008 i PROGRAM TEAM/2008-2/5

WYKAZ SKRÓTÓW

SBP – *systolic blood pressure* / skurczowe ciśnienie tętnicze

DBP – *diastolic blood pressure* / rozkurczowe ciśnienie tętnicze

HR – *heart rate* / akcja serca

MSNA – *muscle sympathetic nerve activity* / aktywność współczulna z pozazwojowych nerwowych włókien mięśniowych

single-unit MSNA – aktywność współczulna z pojedynczych nerwowych włókien mięśniowych

multi-unit MSNA – aktywność współczulna z wielu nerwowych włókien mięśniowych

BMI – *body mass index* / wskaźnik masy ciała

ABPM – *ambulatory blood pressure monitoring* / ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego

CKD – *chronic kidney disease* / przewlekła choroba nerek

GFR – *glomerular filtration rate* / wskaźnik filtracji kłębuszkowej

RDN – *renal denervation* / denerwacja tętnic nerkowych

EH – *essential hypertension* / nadciśnienie tętnicze pierwotne

RH – *resistant hypertension* / nadciśnienie tętnicze odporne

1. WSTĘP

1.1. Epidemiologia nadciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze stanowi główny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i chorób nerek. Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego stwierdza się u jednego na trzech dorosłych osób na całym świecie. Przewiduje się, że do roku 2025 liczba chorych z nowo wykrytym nadciśnieniem tętniczym znacznie wzrośnie, globalnie obejmując 29,2% dorosłej populacji (1,56 mld) [1]. Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego wprost proporcjonalnie korelują z ryzykiem sercowo-naczyniowym [2, 3]. Według Światowej Organizacji Zdrowia 7,6 milionów przedwczesnych zgonów (13,5% wszystkich zgonów) na świecie ma bezpośredni związek z podwyższonym ciśnieniem tętniczym [4]. Nieskuteczna kontrola ciśnienia tętniczego jest przyczyną zwiększonej śmiertelności z powodu chorób układu krążenia, głównie poprzez wzrost ryzyka występowania choroby wieńcowej, niewydolności serca, udaru mózgu i przewlekłej choroby nerek (PChN). Istotnie 47% zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca oraz 54% zgonów z powodu udaru mózgu ma bezpośredni związek z podwyższonym skurczowym ciśnieniem tętniczym (SBP) [4]. Niekorzystny trend zwiększonej śmiertelności obserwuje się zarówno w krajach rozwiniętych jak i rozwijających się [5]. Szereg licznych badań sugeruje, że nadciśnienie tętnicze jest niezależnym czynnikiem patogenetycznym rozwoju cukrzycy typu 2 [6, 7]. Całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe szczególnie wzrasta u chorych z cukrzycą, u których pomimo złożonej terapii hipotensyjnej nie udaje się uzyskać docelowych wartości ciśnienia tętniczego [8]. Istnieje coraz więcej dowodów, że zarówno cukrzyca jak i nadciśnienie tętnicze stanowią główną przyczynę powikłań narządowych i uszkodzenia funkcji nerek [9]. Wzrost śmiertelności oraz ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych wzrasta liniowo wraz ze stadiem zaawansowania PChN [10].

Powszechnie wiadomo, że nawet nieznaczne obniżenie ciśnienia tętniczego istotnie zmniejsza ryzyko zgonu i całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe, niezależnie od wyjściowej wartości ciśnienia tętniczego [8, 11-13]. Nadciśnienie tętnicze należy do najbardziej prewencyjnych czynników ryzyka powikłań naczyniowo-mózgowych. Skuteczna kontrola ciśnienia tętniczego zmniejsza ryzyko udaru o 40% [8]. Ponadto, wczesne wykrycie powikłań narządowych zmniejsza progresję chorób nerek oraz ryzyko chorobowości i śmiertelności z powodu chorób układu krążenia [14].

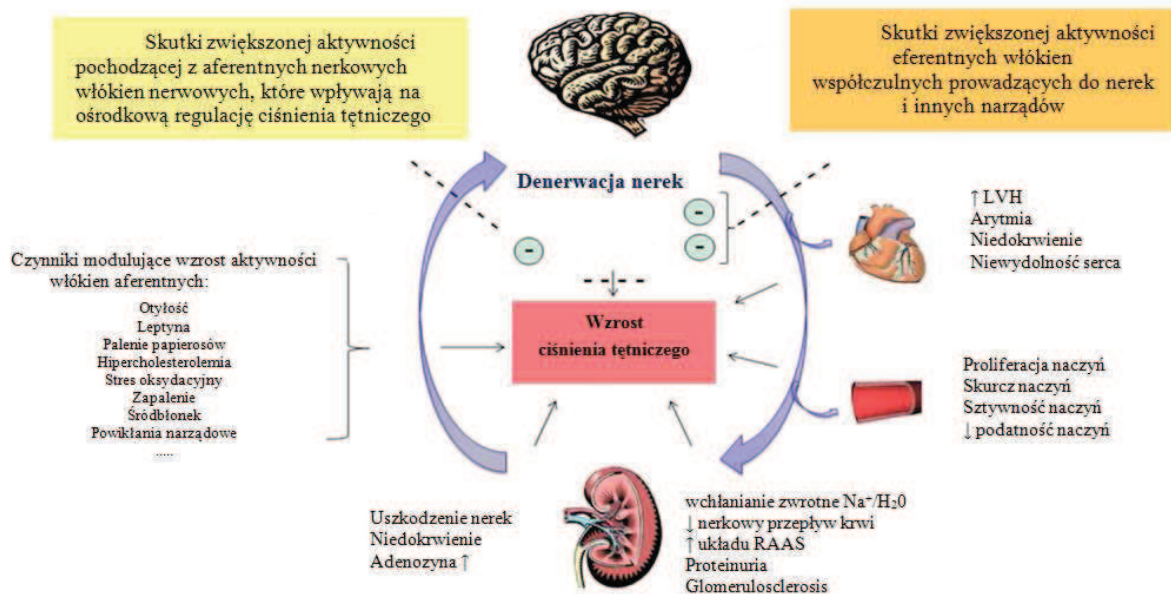
U wielu chorych, pomimo zastosowania skojarzonej terapii hipotensyjnej nadal stwierdza się oporne na leczenie nadciśnienie tętnicze. Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i w Europie wskazują, że u 13% chorych leczonych można rozpoznać oporne nadciśnienie tętnicze [15]. W Polsce szacuje się, że liczba ta wynosi 12-13% populacji chorych leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego [16]. Wyniki ostatnich badań wskazują, że jeden na pięćdziesięciu chorych rozpoczynających terapię hipotensyjną wymaga zastosowania ≥ 4 leków przeciwnadciśnieniowych [17]. W świetle tych danych, poszukuje się nowych możliwości terapeutycznych, które w połączeniu z terapią hipotensyjną pozwolą nie

tylko uzyskać zadowalającą kontrolę ciśnienia tętniczego, ale również zredukują całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe.

1.2. Rola układu współczulnego w rozwoju nadciśnienia tętniczego

Istnieje ścisły związek pomiędzy nadciśnieniem tętniczym i chorobami układu krążenia. Uważa się, że wśród wielu złożonych mechanizmów układ współczulny odgrywa niezwykle istotną rolę w regulacji układu krążenia jak i w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego [18-24]. Pobudzenie układu współczulnego wpływa zarówno na krótkookresową jak i długookresową regulację układu krążenia [24]. Aktywność współczulna ma bezpośredni wpływ na dwa kluczowe parametry decydujące o wysokości ciśnienia tętniczego. Aktywacja receptora α 1-adrenergicznego prowadzi do wzrostu oporu obwodowego w wyniku skurczu naczyń oporowych, zaś aktywacja receptora β 1-adrenergicznego wpływa na objętość minutową i zwiększa częstotliwość akcji serca [24]. O ile cechą charakterystyczną wstępnej fazy nadciśnienia tętniczego jest wzrost objętości minutowej, w fazie utrwalonej nadciśnienia tętniczego dominuje wzrost naczyniowego oporu obwodowego [20]. Istotnie, ostatnie 4 dekady intensywnie prowadzonych badań wskazują na kluczową rolę układu współczulnego w rozwoju i utrwaleniu podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego. U chorych z nadciśnieniem tętniczym stwierdza się nadmierną aktywność układu współczulnego we włóknach nerwowych podążających do naczyń oporowych w mięśniach szkieletowych (mikroneurografia) [25] oraz zwiększone uwalnianie noradrenaliny z zakończeń włókien współczulnych w obrębie nerek oraz serca (*noradrenaline spillover*) [18, 19, 26]. Wzrost aktywacji współczulnej jest bezpośrednio związany z progresją choroby i powikłaniami narządowymi, między innymi przerostem lewej komory serca [27] i dysfunkcją rozkurczową serca [28]. Ponadto, badania ostatnich lat z zastosowaniem bardzo precyzyjnej metody oceny aktywności współczulnej w pojedynczych neuronach (*single-unit MSNA*) wskazują na ścisły związek pomiędzy aktywnością pojedynczych włókien współczulnych i masą lewej komory [29].

Należy podkreślić, że zwiększona aktywność układu współczulnego generowana w obrębie nerek uważana jest za kluczowy czynnik rozwoju nadciśnienia tętniczego opornego na farmakoterapię. Zarówno eferentne włókna współczulne biegnące z ośrodkowego układu nerwowego (OUN) do nerek jak i sygnał pochodzący z aferentnych czuciowych włókien nerwowych biorący swój początek w nerkach uczestniczą w patofizjologii nadciśnienia tętniczego i jego powikłań (ryc. 1) [30].



LVH – *left ventricular hypertrophy* / przerost lewej komory serca

RAAS – *renin-angiotensin-aldosterone system* / układ renina-angiotensyna-aldosteron

Ryc. 1. Schematyczna ilustracja złożonych mechanizmów, aferentnych włókien nerwowych pochodzących z nerek i nadmiernej aktywności eferentnych włókien współczulnych uczestniczących w patogenezie nadciśnienia tętniczego i jego powikłań [31].

Pobudzenie eferentnych współczulnych włókien nerkowych prowadzi do wzrostu wydzielania reniny z aparatu przykłębuszkowego nerek, zwiększa reabsorpcję sodu oraz zmniejsza nerkowy przepływ krwi (*renal blood flow*). Nadmierna aktywacja adrenergiczna aferentnych włókien nerkowych w odpowiedzi na różnorodne bodźce, między innymi niedokrwienie i/lub uszkodzenie wewnątrz samych nerek bezpośrednio stymuluje OUN i przyczynia się do dalszej aktywacji układu współczulnego [32]. Stymulacja zarówno eferentnych współczulnych włókien nerkowych i aferentnych czuciowych włókien nerwowych odgrywa zasadniczą rolę w rozwoju i utrwaleniu nadciśnienia tętniczego, powikłań narządowych i chorób współistniejących [33]. Zatem zwiększona aktywność współczulna leży u podstaw nie tylko rozwoju nadciśnienia tętniczego i jego powikłań narządowych, ale również chorób układu krążenia, chorób nerek, cukrzycy i niewydolności serca.

W świetle tych danych, poszukiwanie nowych metod terapii hipotensyjnej, które poprzez bezpośrednią modyfikację układu współczulnego mogą zredukować całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe wydaje się szczególnie zrozumiałe.

1.3. Rola układu współczulnego w chorobie nerek

Choroby układu krążenia stanowią główną przyczyną zwiększonej śmiertelności u chorych z PChN [34]. Nawet nieznaczne obniżenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej [35, 36]. Chorzy ze zmniejszoną wartością eGFR mają większe ryzyko rozwoju chorób układu krążenia niż zaawansowaną niewydolność nerek [36]. Śmiertelność z powodu nagłej śmierci sercowej dramatycznie wzrasta wraz ze stadium PChN [37], głównie z powodu zaburzeń rytmu [38]. Co więcej, w ciągu ostatnich lat obserwuje się dramatyczny wzrost liczby chorych z PChN [39], której zasadniczą przyczyną jest globalny wzrost liczby zachorowań na cukrzycę [40] i nadciśnienie tętnicze [1].

Niewątpliwie, wśród wielu złożonych mechanizmów patofizjologicznych, aktywacja układu współczulnego jest kluczowym ogniwem łączącym uszkodzenie nerek z ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Zwiększona aktywność współczulna odgrywa kluczową rolę zarówno w rozwoju PChN jak i progresji choroby [32, 41-43]. Wzrost aktywności współczulnej jest widoczny we wczesnym stadium PChN, którego dalsza aktywacja postępuje w miarę zaawansowania uszkodzenia nerek [44]. Należy podkreślić, że nadmierna aktywacja adrenergiczna stanowiła niezależny czynnik prognostyczny incydentów sercowo-naczyniowych oraz zgonów w zaawansowanej niewydolności nerek [45].

Pobudzenie aferentnych włókien nerkowych w odpowiedzi na ich nieznaczne uszkodzenie w istotny sposób stymuluje eferentne włókna współczulne nerek, które wspólnie potęgują całkowitą aktywność współczulną i mają swój udział w patofizjologii chorób.

1.4. Związek palenia papierosów z ciśnieniem tętniczym i układem współczulnym

Palenie papierosów stanowi istotny czynnik ryzyka chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej [46-48]. Związek pomiędzy paleniem papierosów i ciśnieniem tętniczym jest bardziej złożony. Palenie papierosów wywołuje bezpośrednio szereg niekorzystnych zmian w układzie krążenia, prowadzi do wzrostu akcji serca, SBP, rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP) oraz zwiększa kurczliwość mięśnia sercowego [49, 50]. Niekorzystny wpływ palenia na wartość ciśnienia tętniczego może być zamaskowany, gdyż efekt presyjny utrzymuje się jedynie do 30 minut po wypaleniu ostatniego papierosa [51]. Pomimo, że palenie wywołuje krótkotrwały wzrost ciśnienia tętniczego i akcji serca, w badaniach epidemiologicznych nie potwierdzono związku palenia papierosów z patogenezą nadciśnienia tętniczego. Wykazano, że wśród osób palących wartości ciśnienia tętniczego są niższe [52], a zaprzestanie palenia prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego [53]. Istotnie, badania oparte na pomiarze ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim wykazały, że wartości ciśnienia tętniczego są podobne lub nawet niższe u osób palących w porównaniu do niepalących [54]. Ta kontrowersja może wynikać z pomiaru ciśnienia tętniczego w gabinecie podczas okresu niepalenia. Dopiero badania

oparte na ambulatoryjnym pomiarze ciśnienia tętniczego (ABPM) potwierdziły, że osoby palące mają wyższe wartości ciśnienia tętniczego w ciągu dnia niż osoby niepalące, pomimo podobnych pomiarów ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim [55, 56]. Wzrost SBP w ciągu dnia związany z paleniem jest widoczny zarówno u osób w młodym wieku, jaki i starszych z nadciśnieniem tętniczym. Zatem, palenie papierosów wiąże się ze wzrostem ciśnienia tętniczego i znaczną zmiennością ciśnienia tętniczego [50]. Wśród wielu złożonych mechanizmów odpowiedzialnych za zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe podczas palenia papierosów, kluczową rolę odgrywają czynniki neurogenne, a zwłaszcza aktywacja układu współczulnego. Badania oceniające aktywność współczulną za pomocą mikroneurografii jednoznacznie wskazują, że palenie papierosów wpływa na krótkookresową modulację układu współczulnego. Bezpośrednio podczas palenia obserwujemy się wzrost aktywności układu współczulnego (MSNA) na poziomie naczyń oporowych, włókien skórnych oraz przyspieszenie akcji serca [57]. Wzrost aktywności MSNA podczas palenia papierosów jest silniej wyrażony u osób w średnim wieku w porównaniu do osób młodych [58] oraz u palących kobiet niż palących mężczyzn [59]. O ile wzrost aktywności współczulnej podczas palenia ma charakter krótkotrwały, można podejrzewać, że aktywacja adrenergiczna może być mechanizmem odpowiedzialnym za zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Żadne z dotychczasowych badań nie analizowało wpływu palenia papierosów na spoczynkową aktywność układu współczulnego, ocenianą metodą mikroneurograficzną u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.

1.5. Wpływ porannego wzrostu ciśnienia tętniczego na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych

Podwyższone ciśnienie tętnicze oraz poranny wzrost ciśnienia tętniczego (*morning surge*) mogą prowadzić do rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Brak fizjologicznego obniżenia ciśnienia tętniczego w nocy (<10%) oraz zbyt nadmierny spadek ciśnienia tętniczego (>20%) podczas snu wiążą się z częstym występowaniem powikłań narządowych [60-64]. Gwałtowny wzrost porannego ciśnienia tętniczego prowadzi do przerostu masy lewej komory serca [65-67], pogrubienia kompleksu *intima-media* [68], zwiększa ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, zwłaszcza zawału mięśnia sercowego, nagłej śmierci sercowej i udaru mózgu w godzinach porannych [69-74]. Mechanizmy wiążące nagły wzrost ciśnienia tętniczego w godzinach porannych z występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych nie są do końca poznane. Dotychczasowe badania sugerują, że czynniki neurohumoralne, zwłaszcza zwiększona aktywność układu współczulnego związana z przebudzeniem i w konsekwencji pionizacją mogą mieć istotny związek z występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych [75]. Badania osób zdrowych wykazały, że za aktywację adrenergiczną w godzinach porannych może odpowiadać pobudzenie receptorów α -adrenergicznych [76]. Wyniki badań z zastosowaniem

amin katecholowych wykazały wzrost stężenia adrenaliny w surowicy krwi bezpośrednio po obudzeniu, podczas gdy przyjęcie pozycji pionowej związanej ze wstaniem z łóżka wiązało się ze znacznym wzrostem głównie poziomu noradrenaliny [77]. Badania z zastosowaniem mikroneurografii wykazały bezpośredni związek pomiędzy aktywacją współczulną i dobową zmiennością ciśnienia tętniczego [78]. Im większa aktywność MSNA, tym większa zmienność SBP w ciągu dnia i godzinach nocnych [78]. U chorych z nadciśnieniem tętniczym wykazano, że poziom aktywności współczulnej u osób, u których stwierdza się nadmierny spadek SBP w godzinach nocnych ($> 20\%$ *extreme dippers*) jest porównywalny do osób należących do tzw. grupy *dippers* (10-20%) i *non-dippers* ($<10\%$ fizjologiczny spadek SBP) [79]. Istotnie, jedynie chorzy, u których wartości ciśnienia tętniczego są wyższe w godzinach nocnych niż w ciągu dnia ($<0\%$ *reverse dippers*) charakteryzują się nadmierną aktywacją współczulną [79]. Wyniki tego badania mogą sugerować, że osoby z najmniejszą różnicą SBP w ciągu dnia i nocy mają największą aktywność współczulną, co wydaje się być sprzeczne z obserwacjami badań opartych na pomiarze amin katecholowych [77].

Żadne z dotychczasowych badań nie oceniało jednoczesnego związku pomiędzy aktywnością układu współczulnego, ocenianą metodą mikroneurograficzną i wzrostem ciśnienia tętniczego w godzinach porannych u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.

2. CELE PRACY

Głównym celem rozprawy była ocena wpływu wybranych patomechanizmów fizjologicznych na aktywność układu współczulnego u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i PChN. Drugim celem pracy była ocena wpływu przezskórnej obustronnej denerwacji tętnic nerkowych na ciśnienie tętnicze u chorych z PChN oraz u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym. U chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym oceniona została spoczynkowa aktywność układu współczulnego oraz wpływ denerwacji tętnic nerkowych na układ współczulny.

Szczegółowymi celami pracy były:

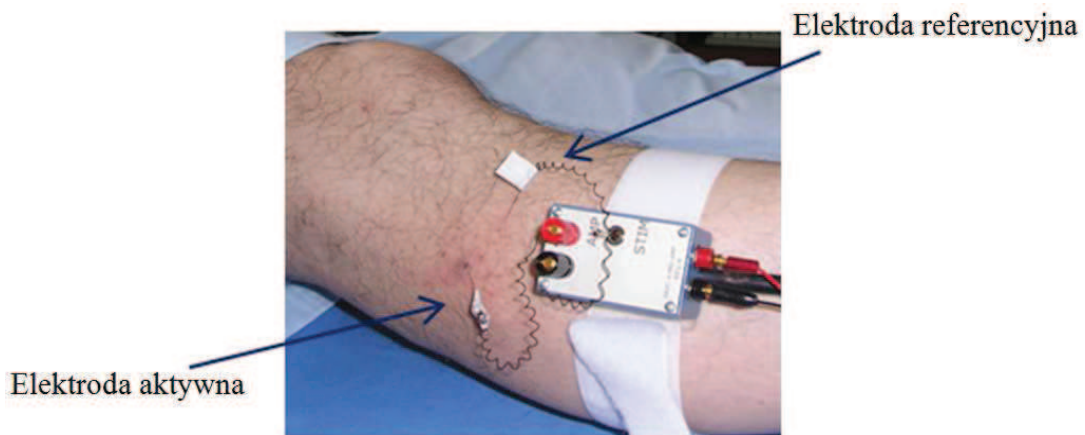
1. Określenie, czy toniczne pobudzenie chemoreceptorów obwodowych może być mechanizmem odpowiedzialnym za wzrost aktywności układu współczulnego u chorych z PChN.
2. Ocena związku pomiędzy aktywnością układu współczulnego i porannym wzrostem ciśnienia tętniczego u chorych z pierwotnym nieleczonym nadciśnieniem tętniczym.
3. Określenie czy palenie papierosów może wywołać przewlekły wzrost aktywności układu współczulnego u chorych z pierwotnym nieleczonym nadciśnieniem tętniczym.
4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przezskórnej denerwacji nerek u chorych z PChN.
5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przezskórnej denerwacji nerek w nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym opornym na farmakoterapię i rewaskularyzację.
6. Zbadanie wpływu przezskórnej denerwacji nerek na aktywność współczulną i ciśnienie tętnicze u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym.
7. Ocena wpływu denerwacji nerek na jakość życia u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Mikroneurografia

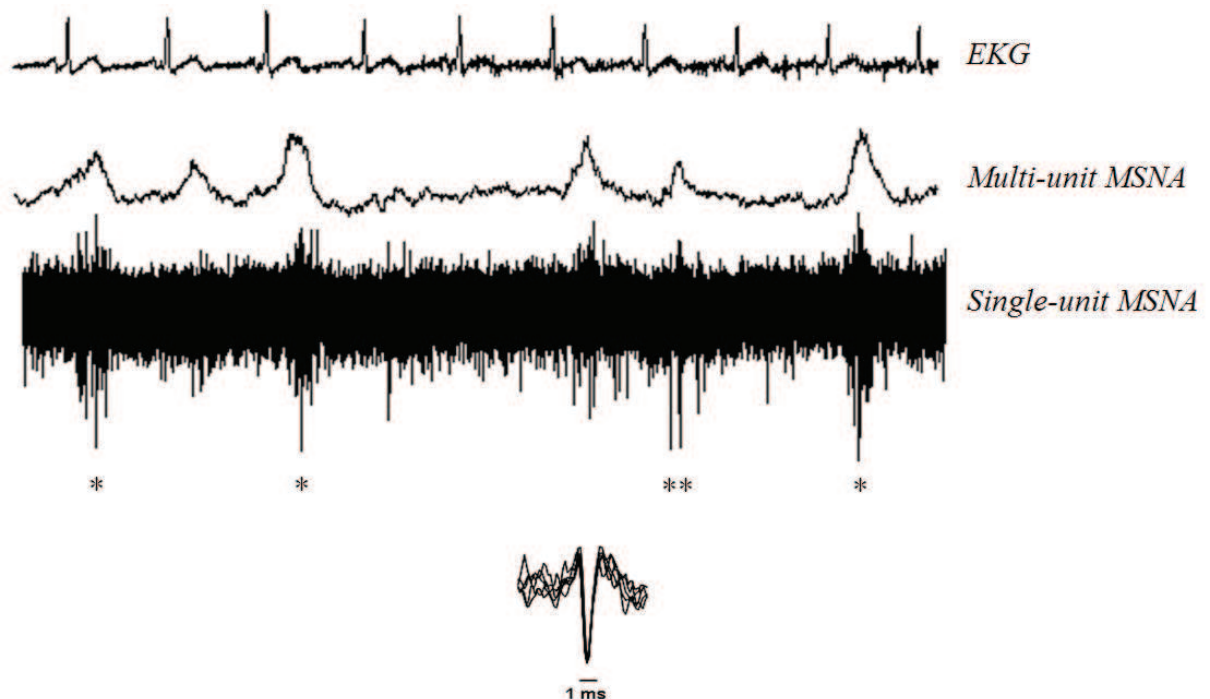
Badanie mikroneurograficzne umożliwia bezpośredni zapis aktywności pozazwojowych eferentnych włókien współczulnych nerwu strzałkowego z wielu włókien (*multi-unit*) lub bardziej precyzyjnie z pojedynczego włókna nerwowego (*single-unit*) unerwiających naczynia oporowe mięśni szkieletowych (*muscle sympathetic nerve activity* – MSNA) jak i skórę (*skin sympathetic nerve activity* – SSNA). Naczynia oporowe znajdujące się w mięśniach szkieletowych wpływają na przepływ i opór obwodowy naczyń, co istotnie warunkuje wysokość ciśnienia tętniczego. Zaletą mikroneurografii jest nie tylko możliwość bezpośredniego ciągłego zapisu zmian aktywacji adrenergicznej, ale również nieinwazyjna regionalna ocena aktywacji współczulnej na poziomie naczyń oporowych. Wyniki uzyskane za pomocą badania mikroneurograficznego charakteryzują się doskonałą powtarzalnością. Dotyczy to zarówno danych, które uzyskano tego samego dnia, jak i w odstępie kilku miesięcy, a nawet kilku lat. Impulsy aktywności współczulnej z włókien unerwiających mięśnie szkieletowe są ściśle zsynchronizowane z akcją serca, w odróżnieniu od włókien skórnych, których aktywność jest niezależna od cyklu serca i wykazuje wrażliwość na bodźce zewnętrzne. Badanie mikroneurograficzne umożliwia (1) precyzyjną ocenę spoczynkowej aktywności układu współczulnego, (2) porównywanie aktywności współczulnej między wybranymi grupami oraz istnieje (3) możliwość śledzenia zmian regulacji układu krążenia podczas tej samej rejestracji w odpowiedzi na różnorodne bodźce. Za pomocą mikroneurografii, która stanowiła główną metodę badawczą w niniejszej rozprawie habilitacyjnej, oceniono po raz pierwszy wpływ różnorodnych bodźców i metody leczenia na aktywność współczulną. Wyniki wpływu krótkotrwałego oddychania 100% tlenem na aktywność współczulną u chorych z PChN przedstawiono w [pracy 1]. W [pracy 2] poddano hipotezie, w jaki sposób palenie papierosów moduluje aktywność współczulną u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Zależność pomiędzy spoczynkową aktywnością MSNA i wzrostem ciśnienia tętniczego w godzinach porannych po obudzeniu zbadano w [pracy 3]. W [pracy 6] po raz pierwszy oceniono zarówno tzw. poziom spoczynkowej aktywności MSNA u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym, jak i wpływ przezskórnej denerwacji nerek na aktywność pojedynczych włókien (*single-unit MSNA*) i wielu współczulnych włókien (*multi-unit MSNA*) nerwowych u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym.

Mikroelektrody wykorzystywane w badaniu mikroneurograficznym mają średnicę około 100 mikrometrów (końcówka elektrody – od 1 do 5 mikrometrów). W badaniu wykorzystywane są dwie elektrody, z których jedna rejestruje zapis aktywności pozazwojowych włókien współczulnych nerwu strzałkowego unerwiających naczynia oporowe mięśni szkieletowych, druga zaś umieszczona w mięśniu w odległości około 2-3 cm stanowi elektrodę referencyjną (ryc. 2a).



Ryc. 2a. Pozycja elektrody aktywnej (rejestrującej zapis współczulnych włókien bezpośrednio z nerwu strzałkowego) oraz elektrody referencyjnej (umieszczonej w mięśniu szkieletowym) podczas badania mikro-neurograficznego.

Sygnal pochodzący z włókien współczulnych nerwu strzałkowego jest wzmacniany, filtrowany i rejestrowany w postaci impulsów aktywności współczulnej. Przykładowy zapis aktywności włókien współczulnych nerwu strzałkowego rejestrowany z tzw. pojedynczych (*single-unit MSNA*) i wielu (*multi-unit MSNA*) włókien przedstawiono na ryc. 2b.



*oznacza pojedyncze włókna współczulne (*single-unit MSNA*)

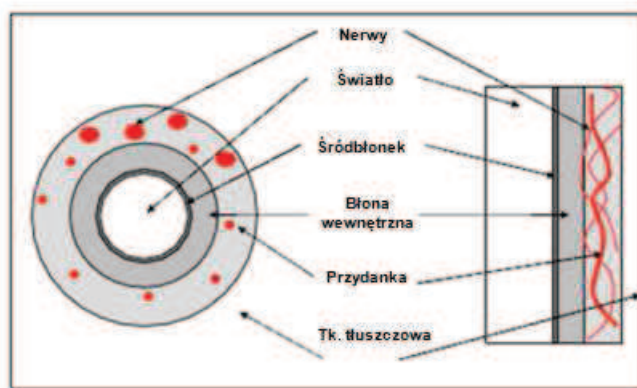
Ryc. 2b. Zapis aktywności współczulnej rejestrowany z tzw. pojedynczych (*single-unit*) i wielu (*multi-unit*) nerwowych włókien mięśni szkieletowych (MSNA).

Metodę analizy MSNA szczegółowo omówiono w [pracy 1], [pracy 2], [pracy 3] i [pracy 6].

3.2. Zabieg przezskórnej denerwacji tętnic nerkowych

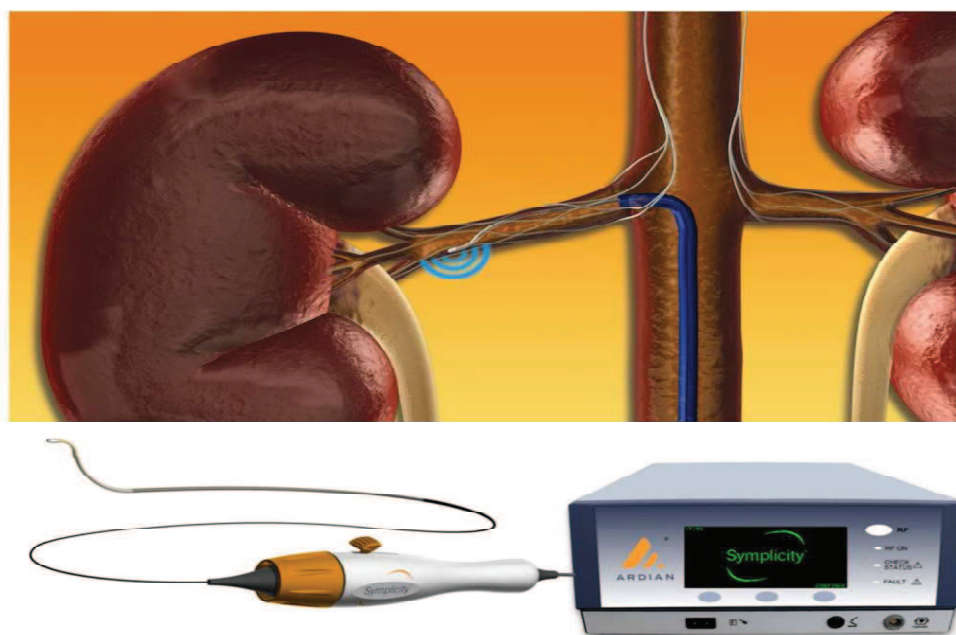
W ciągu ostatnich lat dokonał się olbrzymi postęp w zakresie diagnostyki i terapii nadciśnienia tętniczego. Uzupełnione wytyczne *European Society of Hypertension* z 2009 na podstawie dotychczasowych badań klinicznych jednoznacznie wskazują, że obniżenie wartości SBP<140 mm Hg i DBP<90 mm Hg znacznie zmniejsza ryzyko powikłań niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego [11]. Rekomendowany próg terapeutyczny jest niezwykle trudny do uzyskania u pacjentów należących do tzw. grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, zwłaszcza u chorych ze współistniejącą cukrzycą i PChN. Zalecane obecnie leki hipotensyjne hamują jedynie włókna eferentne układu współczulnego. Leki beta-adrenolityczne zmniejszają uwalniania reniny, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI) i antagoniści receptora angiotensynowego (ARB) przeciwdziałają w odmiennych mechanizmach naczyniokurczącemu działaniu angiotensyny II – silnej substancji stymulującej układ współczulny, zaś diuretyki hamują nerkową reabsorbcję sodu i wody [8]. U wielu chorych pomimo stosowania trzech różnych leków hipotensyjnych (w tym diuretyku) nie udaje się obniżyć ciśnienia tętniczego poniżej zalecanego progu 140/90 mm Hg. U takich chorych po wykluczeniu tzw. rzekomoooporności (*pseudoresistance*) i innych wtórnych przyczyn nadciśnienia tętniczego stwierdza się nadciśnienie tętnicze odporne na farmakoterapię. Alternatywnym nowym sposobem leczenia u chorych, którym pomimo aktualnie stosowanej standardowej terapii hipotensyjnej nie udaje się uzyskać docelowych wartości ciśnienia tętniczego jest przezskórna denerwacja nerkowych włókien współczulnych.

Denerwacja nerek jest nowym sposobem leczenia opornego nadciśnienia tętniczego i znajduje się obecnie wśród metod leczenia opornego nadciśnienia tętniczego [80]. W ścianie tętnic nerkowych, dokładniej w błonie zewnętrznej naczynia przebiegają liczne elementy naczynioruchowe i sploty nerwowe (ryc. 3).



Ryc. 3. Przekrój poprzeczny przez światło tętnicy nerkowej.

Zabieg denerwacji polega na selektywnym celowanym zniszczeniu metodą ablacji unerwienia współczulnego obu nerek. W wyniku odnerwienia nerek dochodzi do usunięcia eferentnych (odśrodkowych) nerkowych włókien współczulnych oraz aferentnych (dośrodkowych) czuciowych włókien nerkowych, które wspólnie uczestniczą w ośrodkowej regulacji ciśnienia tętniczego. Jest to stosunkowo prosty zabieg trwający około 40-45 minut, w zależności od ilości miejsc w tętnicy nerkowej, które poddane zostają ablacji (czas jednego miejsca, w którym wykonuje się ablację wynosi 120 sekund). System do denerwacji nerek składa się z jednorazowego użytku cewnika oraz połączonego z nim wielokrotnego użycia generatora RF. Metoda polega na przezskórnym cewnikowaniu tętnic nerkowych z dostępu przez tętnicę udową. Za pomocą specjalnej elektrody wykonanej z platyny umieszczonej na końcu cewnika transmitowany jest stosunkowo niskiej energii prąd o częstotliwości radiowej (ablacja RF), który jest przewodzony przez ścianę tętnicy nerkowej do włókien nerwowych zlokalizowanych w zewnętrznej warstwie naczynia (przydanie) tętnicy nerkowej, nie wywołując niekorzystnego działania na ścianę tętnicy nerkowej (ryc. 4).



Ryc. 4. Schematyczny obraz cewnika *Symplicity*[®] podczas zabiegu ablacji współczulnych włókien nerwowych nerek (Medtronic Ardian, Mountain View, CA, USA) oraz pozycja cewnika w świetle tętnicy nerkowej [81].

Opisany sposób leczenia powoduje wyraźne, ogniskowe i wybiórcze uszkodzenie włókien nerwowych, które nie pozostawia istotnego klinicznego wpływu na naczynia czy nerki. Zabieg ten jest wykonywany w obu tętnicach nerkowych, czego następstwem jest obustronne odnerwienie układu współczulnego nerek. Niewielki dyskomfort bólowy towarzyszący samej procedurze ablacji o częstotliwości radiowej łagodzony jest dożylnie standardowymi lekami przeciwbólowymi. W dotychczas przeprowadzonych zabiegach nie

obserwowano około zabiegowych i poza zabiegowych powikłań nerkowych i naczyniowych. Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że ablacja układu współczulnego nerek znacznie obniża ciśnienie tętnicze, zmniejsza aktywność MSNA i obniża nerkowe uwalnianie noradrenaliny [82-84]. Po zabiegu obserwowano redukcję powikłań narządowych u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym, między innymi zmniejszenie przerostu mięśnia sercowego, poprawę metabolizmu glukozy oraz zmniejszenie ilości bezdechów (*apnea hypopnea index*) u chorych z obturacyjnym bezdechem sennym [85-87]. Wyniki badań obejmujące 143 chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym wskazują, że efekt hipotensyjny utrzymuje się do 3 lat po zabiegu denerwacji nerek [88]. Należy podkreślić, że przedstawione wyniki leczenia za pomocą denerwacji nerek dotyczyły chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym i zachowaną funkcją nerek (eGFR>60 ml/min/1,73 m²).

Żadne z dotychczasowych badań nie oceniało wpływu leczenia za pomocą denerwacji nerek u chorych z PChN (eGFR≤45 ml/min/1,73 m²) i u chorego z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym opornym na leczenie farmakologiczne i rewaskularyzacyjne.

4. OMÓWIENIE WYNIKÓW

4.1. Ocena funkcji obwodowych chemoreceptorów tętnicznych na aktywność układu współczulnego w przewlekłej chorobie nerek

Wyniki badań opublikowano w [pracy 1].

Funkcję chemoreceptorów tętnicznych oceniono u 12 chorych (8 mężczyzn, 4 kobiety, wiek: 55 ± 2 lata, BMI: 27 ± 1 kg/m² – mean \pm SEM) z PChN (poziom kreatyniny: $5,5 \pm 0,3$ mg/dl) oraz u 12 osób zdrowych porównywalnych pod względem wieku (54 ± 1 lat), płci (8 mężczyzn, 4 kobiety) i BMI (26 ± 1 kg/m²). U podłoża chorób nerek u badanych chorych występowały: wielotorbielowatość nerek (n=6), kłębuszkowe zapalenie nerek (n=3), śródmiąższowe zapalenie nerek (n=2) oraz jeden chory o nieustalonej etiologii PChN. Żaden z badanych chorych nie otrzymywał erytropoetyny w trakcie badania (poziom hemoglobiny: $11,4 \pm 0,4$ g/dl).

Badanie było kontrolowane placebo i randomizowane. Wpływ tonicznego pobudzenia chemoreceptorów na regulację układu krążenia oceniano poprzez ich deaktywację 100% tlenem podawanym przez 15 minut oraz podczas oddychania sprężonym powietrzem (15 minut), które stanowiło placebo. Podczas każdej sesji rejestrowano ciągły nieinwazyjny pomiar akcji serca, ciśnienia tętniczego oraz MSNA (mikroneurografia).

Przeprowadzone badanie wykazało, że w porównaniu do grupy kontrolnej, spoczynkowa aktywność MSNA była znacznie większa u chorych z PChN (42 ± 4 vs 50 ± 2 impulsów/min, $P < 0,05$). Podczas oddychania 100% tlenem (deaktywacja chemoreceptorów obwodowych) poziom aktywności MSNA znamienne zmniejszył się u chorych z PChN (51 ± 3 vs 44 ± 3 impulsów/min, $P < 0,01$) uzyskując poziom aktywności MSNA porównywalny z grupą kontrolną. Oddychanie sprężonym powietrzem nie wpłynęło istotnie na aktywność MSNA u chorych z PChN (49 ± 3 vs 47 ± 3 impulsów/min, $P = \text{NZ}$). W grupie osób zdrowych oddychanie 100% tlenem (41 ± 2 vs 39 ± 2 impulsów/min, $P = \text{NZ}$) i oddychanie sprężonym powietrzem (41 ± 2 vs 41 ± 2 impulsów/min) nie zmieniło aktywności MSNA.

Wyniki tych badań były pierwszą próbą oceny funkcji obwodowych chemoreceptorów tętnicznych na autonomiczną regulację układu krążenia i aktywność adrenergiczną u chorych z PChN. Uzyskane wyniki jednoznacznie dowiodły, że u chorych z PChN obserwuje się nadreaktywność odruchu z obwodowych chemoreceptorów tętnicznych. Zwiększona wrażliwość obwodowych chemoreceptorów tętnicznych jest potencjalnym mechanizmem odpowiedzialnym za stałą zwiększoną aktywację współczulną u chorych z PChN, która odgrywa kluczową rolę w etiopatogenezie chorób układu krążenia w tej grupie chorych.

4.2. Ocena aktywności układu współczulnego u palących chorych z nadciśnieniem tętniczym

Wyniki badań opublikowano w [pracy 2].

Wpływ przewlekłego palenia na aktywność współczulną oceniono u 30 palących chorych (22 mężczyzn, 8 kobiet – wiek: 38 ± 4 lat, BMI: 27 ± 1 kg/m², mean \pm SEM) i 38 niepalących chorych (30 mężczyzn, 8 kobiet – wiek: 42 ± 3 lata, BMI: 27 ± 1 kg/m²) z pierwotnym dotychczas nieleczonym nadciśnieniem tętniczym. U wszystkich chorych oceniono spoczynkowy zapis aktywności MSNA (mikroneurografia), nieinwazyjny pomiar ciśnienia tętniczego i akcji serca. U wszystkich chorych wykonano 24-godzinny ABPM. Badaniem objęto jedynie chorych z nowo rozpoznany dotychczas nieleczonym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, nieleczonych przewlekle z powodu innych chorób.

W porównaniu do chorych niepalących, u palących chorych obserwowano mniejszą różnicę dzienną SBP (6 ± 2 vs 15 ± 3 mm Hg, $P < 0,01$). Pomimo podobnych wartości w spoczynku, akcja serca u palących chorych była większa niż u niepalących zarówno w ciągu dnia (86 ± 3 vs 77 ± 2 uderzeń/min, $P < 0,001$) jak i w nocy (73 ± 3 vs 66 ± 2 uderzeń/min, $P < 0,01$). Spoczynkowa aktywność MSNA była większa u palących w porównaniu do niepalących chorych z nadciśnieniem tętniczym, zarówno gdy aktywność współczulną wyrażono jako ilość impulsów/min (36 ± 3 vs 28 ± 3 impulsów/min, $P < 0,01$) oraz jako ilość impulsów przypadających na 100 uderzeń serca (53 ± 3 vs 44 ± 4 impulsów/100 uderzeń serca, $P = 0,04$). W analizie regresji wielokrotnej wykazano, że tylko wiek i status palenia niezależnie korelowały z aktywnością adrenergiczną ($R^2 = 0,42$, $P < 0,001$).

Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

1. U palących i niepalących chorych stwierdzono porównywalne wartości spoczynkowego ciśnienia tętniczego i akcji serca.
2. U palących chorych obserwowano mniejszą różnicę pomiędzy wartością SBP w gabinecie lekarskim a pomiarami ciśnienia tętniczego ciągu dnia.
3. Akcja serca u palących chorych była większa niż u niepalących chorych zarówno w ciągu dnia jak i w nocy.
4. Spoczynkowa aktywność układu współczulnego była znacznie większa u palących w porównaniu do niepalących chorych.

U chorych z pierwotnym nieleczonym nadciśnieniem tętniczym palenie papierosów wywołuje przewlekły wzrost spoczynkowej aktywności układu współczulnego. Nadmierna aktywacja adrenergiczna jest potencjalnym mechanizmem odpowiedzialnym za częstsze występowanie powikłań sercowo-naczyniowych u palących chorych z nadciśnieniem tętniczym.

4.3. Związek pomiędzy aktywnością współczulną i porannym wzrostem ciśnienia tętniczego u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym

Wyniki badań opublikowano w [pracy 3].

Zapis aktywności MSNA (mikroneurografia), nieinwazyjny pomiar ciśnienia tętniczego i akcji serca rejestrowano w spoczynku u 68 chorych (53 mężczyzn, 15 kobiet – wiek: 40 ± 3 lat, BMI: 27 ± 1 kg/m², mean \pm SEM) z nowo rozpoznanym dotychczas nieleczonym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. U wszystkich chorych wykonano ABPM.

Poranny wzrost ciśnienia tętniczego definiowano jako różnicę pomiędzy porannym ciśnieniem tętniczym (średnia wartość SBP z 2 godzin po obudzeniu) i ciśnieniem tętniczym przed obudzeniem (średnia wartość SBP z 2 godzin przed obudzeniem) [72]. Wartość SBP wynosiła 143 ± 3 mm Hg w ciągu dnia i 126 ± 2 mm Hg w nocy. Akcja serca: 81 ± 2 uderzeń/min w ciągu dnia i 69 ± 2 uderzeń/min w nocy. Spoczynkowa aktywność MSNA wynosiła 32 ± 2 impulsów/min, poranny wzrost SBP 19 ± 2 mm Hg, poranny wzrost akcji serca 14 ± 2 uderzeń/min. W analizie jednoczynnikowej aktywność MSNA korelowała z dzienną ($r=0,28$, $P=0,02$) i nocną ($r=0,26$, $P=0,03$) wartością SBP oraz dzienną ($r=0,28$, $P=0,02$) i nocną ($r=0,26$, $P=0,02$) akcją serca. Analiza wieloczynnikowa uwzględniająca wiek, BMI i płeć wykazała, że aktywność MSNA była niezależnie związana z akcją serca w ciągu dnia ($P=0,006$) i w nocy ($P=0,02$), ale nie wykazywała związku z ambulatoryjnym SBP. Nie obserwowano zależności pomiędzy aktywnością MSNA i porannym wzrostem SBP oraz aktywnością MSNA i akcją serca.

Na podstawie uzyskanych wyników badań nie potwierdzono hipotezy, że spoczynkowa aktywność układu współczulnego wpływa na poranny wzrost ciśnienia tętniczego u chorych w średnim wieku z pierwotnym dotychczas nieleczonym nadciśnieniem tętniczym. Określenie, czy aktywność współczulna może być mechanizmem odpowiedzialnym za zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych u chorych w starszym wieku z nadciśnieniem tętniczym wymaga dalszych badań.

4.4. Zastosowanie denerwacji nerek u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą chorobą nerek (stadium 3-4)

Wyniki badań opublikowano w [pracy 4].

Badaniem objęto 15 chorych (9 mężczyzn, 6 kobiet) z PChN w stadium 3-4 (eGFR: $31,2 \pm 8,9$ ml/min/1,73 m², mean \pm SD), u których pomimo stosowanej złożonej terapii hipotensyjnej (ilość leków przeciwnadciśnieniowych: $5,6 \pm 1,3$) nadal obserwowano oporne nadciśnienie tętnicze (stopień 3: SBP 174 ± 22 mm Hg, DBP 91 ± 16 mm Hg). U wszystkich chorych przeprowadzono zabieg obustronnej denerwacji tętnic nerkowych (ilość ablacji przypadających na jedną tętnicę nerkową: $5,0 \pm 0,7$). Badani chorzy należeli do grupy tzw. wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. U 11 z 15 chorych współistniała cukrzyca typu 2.

Zabieg denerwacji nerek u chorych z PChN prowadził do znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego (SBP/DBP) w okresie 1, 3, 6 i 12 miesięcy odpowiednio o -34/-14, -25/-11, -32/-15, -33/-19 mm Hg. Nie obserwowano upośledzenia funkcji wydalniczej nerek po zabiegu denerwacji nerek, niezależnie czy jako środek kontrastujący w celu zminimalizowania ekspozycji na kontrast i zmniejszenia ryzyka nefropatii pokontrastowej, został użyty dwutlenek węgla (*carbon dioxide angiography*) czy środek jodowy *Visipaque*. Zabieg denerwacji nerek nie wiązał się z upośledzeniem filtracji kłębuszkowej nerek bezpośrednio po zabiegu oraz w okresie 12-miesięcznej obserwacji (stabilny eGFR). Nie obserwowano zaburzeń gospodarki elektrolitowej, w szczególności hiperpotasemii czy hipopotasemii. Scyntygrafia nerek wykonana za pomocą ^{99m}Tc-MAG-3 przed zabiegiem oraz 3 miesiące po zabiegu nie ujawniła zaburzeń nerkowego przepływu krwi (*renal blood flow*).

Po zabiegu denerwacji nerek obserwowano znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego stwierdzone w gabinecie lekarskim oraz poprawę całodobowego profilu ciśnienia tętniczego. Chorzy z PChN charakteryzują się brakiem fizjologicznego spadku ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych (*non-dippers*). U chorych po zabiegu denerwacji nerek obserwowano znaczne obniżenie SBP i DBP w godzinach nocnych, co wiązało się z przywróceniem bardziej fizjologicznego profilu ciśnienia tętniczego podczas snu. Chorzy, którzy przez zabiegiem byli tzw. *non-dippers*, po zabiegu należeli do profilu tzw. *dippers* ciśnienia tętniczego. Denerwacja nerek wiązała się z obniżeniem maksymalnego SBP, redukcją porannego wzrostu ciśnienia tętniczego, a także tzw. wskaźnika oceniającego stosunek ciśnienia tętniczego noc/dzień. Wszystkie te parametry były wcześniej opisane jako główne czynniki ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (głównie udaru mózgu) oraz zwiększonej śmiertelności z powodu chorób układu krążenia [89-91]. Korzystny wpływ denerwacji nerek na dobową kontrolę ciśnienia tętniczego może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka powikłań nadciśnienia tętniczego.

Przeprowadzone wyniki badań po raz pierwszy dowodzą, że denerwacja nerek jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia u chorych w stadium 3 i 4 PChN i opornym nadciśnieniem tętniczym, u podłoża których niewątpliwie znajdują się zwiększona aktywacja układu współczulnego. Denerwacja nerek może istotnie zmniejszyć całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe oraz opóźnić postęp choroby, a także moment rozpoczęcia dializoterapii w tej grupie chorych. Określenie, czy skuteczność tej metody wpłynie na zmniejszenie śmiertelności ogólnej i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych z PChN wymaga dalszych badań.

4.5. Zastosowanie denerwacji nerek u chorego z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym opornym na leczenie farmakologiczne i rewaskularyzacyjne

Opis przypadku zawarto w [pracy 5].

Pierwszy wykonany zabieg denerwacji nerek u chorego z istotnym zwężeniem lewej tętnicy nerkowej, u którego pomimo angioplastyki lewej tętnicy nerkowej z implantacją stentu i stosowanej złożonej terapii przeciwnadciśnieniowej nadal obserwowano oporne nadciśnienie tętnicze o średniej wartości w gabinecie lekarskim 174/67 mm Hg. Zabieg denerwacji nerek u tego chorego wiązał się ze znacznym obniżeniem ciśnienia tętniczego do wartości 155/68, 148/75, 143/70 i 144/73 mm Hg odpowiednio w okresie 1 tygodnia oraz 1, 3 i 6 miesięcy po zabiegu. W okresie 3 miesięcy po zabiegu obserwowano zmniejszenie aktywności MSNA (30 impulsów/min przed zabiegiem vs 22 impulsów/min po zabiegu, 58 impulsów/100 uderzeń serca vs 43 impulsów/100 uderzeń serca odpowiednio), poprawę wskaźnika kostka-ramię (*ABI, ankle brachial index*) oraz poprawę funkcji śródbłonna ocenioną za pomocą systemu EndoPAT 2000.

Prezentowany opis przypadku wskazuje, że denerwacja nerek wydaje się być skutecznym sposobem i bezpieczną metodą leczenia, która pozwala uzyskać redukcję ciśnienia tętniczego bez upośledzenia funkcji nerek w nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym opornym na farmakoterapię i rewaskularyzację. Wyniki tego badania dowodzą, że zarówno nerkowe eferentne włókna współczulne jak aferentne włókna nerwowe odgrywają istotną rolę w regulacji ciśnienia tętniczego i są mechanizmem odpowiedzialnym za nadmierną aktywność adrenergiczną, która jest główną przyczyną powikłań sercowo-naczyniowych.

4.6. Wpływ denerwacji nerek na aktywność układu współczulnego u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym

Wyniki badań opublikowano w [pracy 6].

Badaniami objęto łącznie 35 chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym. Wśród tych chorych, 25 osób (18 mężczyzn, 7 kobiet – wiek: 57 ± 2 lata, BMI: 32 ± 1 kg/m², mean \pm SEM) poddanych zostało zabiegowi denerwacji nerek (grupa RDN), zaś pozostałych 10 chorych (9 mężczyzn, 1 kobieta – wiek: 59 ± 4 lata, BMI: 30 ± 2 kg/m²), u których nie wykonano zabiegu (grupa non-RDN) stanowiło grupę kontrolną. U wszystkich 25 chorych wykonano obustronną denerwację tętnic nerkowych (całkowita ilość ablacji: $9,4 \pm 0,4$).

Pomiar ciśnienia tętniczego (zarówno w gabinecie lekarskim oraz ABPM) i ocenę aktywności MSNA (*single-unit, multi-unit MSNA*) wykonano na początku badania oraz 3 miesiące po zabiegu (grupa RDN). W grupie non-RDN dokonano oceny takich samych parametrów jak w grupie RDN na początku badania oraz w okresie 3 miesięcy, jednakże bez wykonania zabiegu denerwacji nerek.

Wartości SBP i DBP na początku badania wynosiły odpowiednio 164 ± 4 i 93 ± 3 mm Hg (grupa RDN) oraz odpowiednio 164 ± 8 i 87 ± 4 mm Hg (non-RDN) pomimo złożonej terapii hipotensyjnej ($4,8 \pm 0,4$ vs $4,4 \pm 0,5$ leków, odpowiednio) w obu grupach chorych.

Po zabiegu denerwacji nerek obserwowano obniżenie wartości ciśnienia tętniczego dla SBP (164 vs 151 mm Hg, $P < 0,001$) i DBP (93 vs 87 mm Hg, $P < 0,05$), podczas gdy w grupie kontrolnej SBP (164 vs 163 mm Hg) i DBP (87 vs 88 mm Hg) nie uległo zmianie w okresie 3-miesięcznej obserwacji. Analiza ABPM wykazała, że po zabiegu denerwacji nerek SBP w ciągu dnia (151 ± 4 vs 140 ± 4 mm Hg, $P < 0,05$) i DBP w ciągu dnia (89 ± 4 vs 82 ± 3 , $P < 0,05$) znaczenie obniżyło się, podczas gdy zmiany ciśnienia tętniczego w ciągu nocy zarówno dla SBP (135 ± 5 vs 129 ± 5 mm Hg, $P = 0,76$) i DBP (76 ± 3 vs 71 ± 4 mm Hg, $P = 0,97$) nie uległy znamiennej zmianie. W grupie kontrolnej (non-RDN), SBP w ciągu dnia (152 ± 9 vs 156 ± 10 mm Hg, $P = 0,49$) i DBP w ciągu dnia (90 ± 7 vs 91 ± 6 mm Hg, $P = 0,67$) oraz SBP w nocy (138 ± 7 vs 138 ± 8 mm Hg, $P = 0,96$) i DBP w nocy (76 ± 4 vs 78 ± 4 mm Hg, $P = 0,52$) nie zmieniły się w okresie 3-miesięcznej obserwacji.

Zabieg denerwacji zmniejszył aktywność MSNA rejestrowaną z wielu (*multi-unit MSNA*) włókien nerwowych (50 vs 45 impulsów/min, 79 vs 72 impulsów/100 uderzeń serca, $P < 0,05$) u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym. Po zabiegu denerwacji obserwowano silniej wyrażone zahamowanie aktywności współczulnej we wszystkich parametrach typowych dla pojedynczych włókien (*single-unit MSNA*) nerwowych, zarówno gdy aktywność współczulna wyrażona została jako: (1) ilość pojedynczych impulsów przypadających na całą długość rejestrowanego odcinka (43 vs 27 impulsów/100 uderzeń serca, $P < 0,01$), (2) prawdopodobieństwo wystąpienia dwóch i więcej pojedynczych impulsów podczas jednego cyklu serca (30 vs 22% /uderzenie serca, $P < 0,02$) oraz jako (3) incydent wystąpienia co najmniej dwóch pojedynczych impulsów przypadających na jeden cykl serca (8 vs 4 incydent/uderzenie serca, $P < 0,05$).

Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

1. Przechodząca denerwacja nerek znamiennej obniżyła ciśnienie tętnicze w okresie 3 miesięcy po zabiegu u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym.
2. Denerwacja nerek wiązała się ze znaczącym zmniejszeniem aktywności MSNA w ciągu 3 miesięcy po zabiegu u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym.
3. Spadek aktywności współczulnej po zabiegu denerwacji nerek wiązał się z zahamowaniem aktywności współczulnej wszystkich parametrów charakterystycznych dla pojedynczych neuronów, który wydaje się być silniej wyrażony niż aktywność współczulna rejestrowana z wielu współczulnych włókien nerwowych.
4. Nie obserwowano zależności pomiędzy zahamowaniem aktywności adrenergicznej i redukcją ciśnienia tętniczego po zabiegu denerwacji nerek.
5. U chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym, u których nie wykonano zabiegu denerwacji nerek, ciśnienie tętnicze oraz aktywność adrenergiczna nie uległa zmianie w okresie 3-miesięcznej obserwacji.

W niniejszej pracy po raz pierwszy oceniono spoczynkową aktywność układu współczulnego u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym oraz zbadano wpływ ablacji układu współczulnego nerek na aktywność adrenergiczną w tej grupie chorych. Określenie, czy redukcja ciśnienia tętniczego i zahamowanie aktywacji współczulnej w wyniku zabiegu denerwacji nerek mogą ulec dalszemu obniżeniu w długoterminowej obserwacji oraz przyczynić się do zmniejszenia całkowitego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym wymaga dalszych badań.

4.7. Ocena jakości życia po zabiegu denerwacji nerek u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym

Wyniki badań opublikowano w [pracy 7]

Badaniem objęto 62 chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym (40 mężczyzn, 22 kobiety – wiek: 61 ± 1 lat, BMI: 32 ± 1 kg/m², mean \pm SEM), którzy zostali poddani zabiegowi denerwacji nerek (grupa RDN). Badanie przeprowadzono porównując dane uzyskane z *Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Database*, z której grupę kontrolną stanowiły osoby zdrowe (n=63) oraz chorzy z nadciśnieniem tętniczym kontrolowanym za pomocą ≤ 2 leków przeciwnadciśnieniowych (n=68) odpowiednio dopasowani pod względem wieku, płci i BMI. U wszystkich chorych dokonano oceny jakości życia (*Quality of Life*) na podstawie kwestionariusza SF-36 i skali oceny depresji Becka. Po zabiegu denerwacji nerek ciśnienie tętnicze i jakość życia na podstawie tych samych kwestionariuszy oceniono u 40 chorych.

W porównaniu do grupy kontrolnej, u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym przed zabiegiem obserwowano znaczne pogorszenie w 5 na 8 domen oceniających komponentę mentalną (MCS, *Mental Component Summary*) skali SF-36, głównie w zakresie sprawności fizycznej, ogólnej percepcji zdrowia, witalności, funkcjonowania społecznego i zdrowia psychicznego. U chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym przed zabiegiem stwierdzono $8,9 \pm 1,1$ punktów w ocenie depresji na podstawie skali Becka. U większości chorych (79%) przez zabiegiem rozpoznano objawy sugerujące obniżenie nastroju. U dziewięciu chorych obserwowano objawy łagodnej depresji, trzech chorych prezentowało umiarkowaną depresję, zaś u dwóch chorych na podstawie skali Becka stwierdzono objawy sugerujące ciężką depresję. Na podstawie przeprowadzonego testu Spielberga (lek-stan i lęk-cecha) nie obserwowano objawów lęku u badanych chorych przed zabiegiem.

Po zabiegu denerwacji nerek ciśnienie tętnicze obniżyło się o -16 ± 4 i -6 ± 2 mm Hg ($P < 0,01$) odpowiednio dla SBP i DBP. Po zabiegu nie stwierdzono upośledzenia w żadnej z ocenianych domen skali SF-36. Po zabiegu obserwowano znaczną poprawę komponenty mentalnej (MCS), głównie w zakresie witalności, funkcjonowania społecznego, części emocjonalnej i zdrowia psychicznego. Nie obserwowano zmian w zakresie komponenty fizycznej SF-36 (PCS, *Physical Component Summary*). Na podstawie oceny skali Becka obserwowano poprawę w zakresie dolegliwości takich jak: smutek ($P = 0,01$), zmęczenie ($< 0,001$) i libido ($P < 0,01$).

Przedstawione wyniki jednoznacznie wskazują na poprawę jakości życia, szczególnie w zakresie zdrowia psychicznego (*Mental Health*) po zabiegu denerwacji nerek u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym. Polepszenie jakości życia nie wiązało się bezpośrednio z redukcją ciśnienia tętniczego u chorych po zabiegu denerwacji nerek.

5. WNIOSKI

1. Toniczne pobudzenie obwodowych chemoreceptorów tętnicznych wiąże się ze stałą aktywacją układu współczulnego u chorych z PChN.
2. U palących chorych z nadciśnieniem tętniczym stwierdza się przewlekły wzrost spoczynkowej aktywności układu współczulnego.
3. U chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym wzrost spoczynkowej aktywności układu współczulnego nie wpływa na poranny wzrost ciśnienia tętniczego.
4. Przechłonna denerwacja nerek jest bezpiecznym zabiegiem u chorych w stadium 3 i 4 PChN współistniejącej z nadciśnieniem tętniczym opornym na farmakoterapię. Zabieg ten nie upośledza funkcji wydalniczej nerek i wykazuje istotną skuteczność hipotensyjną w tej grupie chorych.
5. Przechłonna denerwacja nerek znacznie obniża ciśnienie tętnicze w nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym związanym ze zwężeniem tętnicy nerkowej opornym na leczenie farmakologiczne i rewaskularyzacyjne.
6. Przechłonna denerwacja nerek prowadzi do istotnej redukcji ciśnienia tętniczego i znacznego zahamowania aktywności współczulnej w pojedynczych neuronach (*single-unit MSNA*) oraz wielu włóknach nerwowych (*multi-unit MSNA*), rejestrowanej za pomocą mikroneurografii w okresie 3 miesięcy po zabiegu u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym.
7. Jakość życia chorych po zabiegu przechłonnej denerwacji nerek ulega istotnej poprawie w zakresie zdrowia psychicznego oraz istotnie zmniejsza objawy towarzyszące depresji.

6. PIŚMIENNICTWO

1. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J.: Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005, 365, 217-23.
2. Turnbull F., Neal B., Ninomiya T., Algert C., Arima H., Barzi F., Bulpitt C., Chalmers J., Fagard R., Gleason A., Heritier S., Li N., Perkovic V., Woodward M., MacMahon S.: 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.
3. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R.: 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.
4. Lawes C.M., Vander Hoorn S., Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008, 371, 1513-8.
5. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Whelton P.K., He J.: Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J. Hypertens*. 2004, 22, 11-9.
6. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E., Wofford M.R., Brancati F.L.: Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N. Engl. J. Med*. 2000, 342, 905-12.
7. Weycker D., Nichols G.A., O'Keefe-Rosetti M., Edelsberg J., Vincze G., Khan Z.M., Oster G.: Excess risk of diabetes in persons with hypertension. *J. Diabetes Complications*. 2009, 23, 330-6.
8. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G., Grassi G., Heagerty A.M., Kjeldsen S.E., Laurent S., Narkiewicz K., Ruilope L., Rynkiewicz A., Schmieder R.E., Boudier H.A., Zanchetti A., Vahanian A., Camm J., De Caterina R., Dean V., Dickstein K., Filippatos G., Funck-Brentano C., Hellems I., Kristensen S.D., McGregor K., Sechtem U., Silber S., Tendera M., Widimsky P., Zamorano J.L., Erdine S., Kiowski W., Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Lindholm L.H., Viigimaa M., Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion J.M, Manolis A.J., Nilsson P.M., O'Brien E., Ponikowski P., Redon J., Ruschitzka F., Tamargo J., van Zwieten P., Waeber B., Williams B.: 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens*. 2007, 25, 1105-87.
9. Bakris GL., Ritz E.: The message for World Kidney Day 2009: hypertension and kidney disease-a marriage that should be prevented. *J. Hypertens*. 2009, 27, 666-9.
10. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y.: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med*. 2004, 351, 1296-305.
11. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Burnier M., Caulfield M.J., Cifkova R., Clement D., Coca A., Dominiczak A., Erdine S., Fagard R., Farsang C., Grassi G., Haller H., Heagerty A., Kjeldsen S.E., Kiowski W., Mallion J.M., Manolis A., Narkiewicz K., Nilsson P., Olsen M.H., Rahn K.H., Redon J., Rodicio J., Ruilope L.,

- Schmieder R.E., Struijker-Boudier H.A., van Zwieten P.A., Viigimaa M., Zanchetti A.: Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009, 27, 2121-58.
12. Zhang Y., Zhang X., Liu L., Zanchetti A.: Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur. Heart J.* 2011, 32, 1500-8.
 13. Czernichow S., Zanchetti A., Turnbull F., Barzi F., Ninomiya T., Kengne AP., Lambers Heerspink H.J., Perkovic V., Huxley R., Arima H., Patel A., Chalmers J., Woodward M., MacMahon S., Neal B.: The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *J. Hypertens.* 2011, 29, 4-16.
 14. Grassi G., Mancia G.: The role of the sympathetic nervous system in essential arterial hypertension and organ damage. *Ann. Ital. Med. Int.* 1995, 10 Suppl, 115S-120S.
 15. Calhoun D.A., Jones D., Textor S., Goff D.C., Murphy T.P., Toto R.D., White A., Cushman W.C., White W., Sica D., Ferdinand K., Giles T.D., Falkner B., Carey R.M.: Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation.* 2008, 117, e510-26.
 16. Witkowski A., Januszewicz A., Imiela J., Narkiewicz K., Opolski G., Rowinski O., Sadowski J., Dudek D., Bryniarski L., Gil R.J., Adamczak M., Grajek S., Kadziela J., Prejbisz A., Nowicki M.: Catheter-based renal sympathetic denervation for the treatment of resistant arterial hypertension in Poland - experts consensus statement. *Kardiol. Pol.* 2011, 69, 1208-11.
 17. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J., Tavel H.M., Masoudi F.A., Margolis K.L., O'Connor P.J., Selby J.V., Ho P.M.: Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation.* 2012, 125, 1635-42.
 18. Esler M., Jennings G., Biviano B., Lambert G., Hasking G.: Mechanism of elevated plasma noradrenaline in the course of essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986, 8 Suppl 5, S39-43.
 19. Esler M., Lambert G., Jennings G.: Regional norepinephrine turnover in human hypertension. *Clin. Exp. Hypertens. A* 1989, 11 Suppl, 1, 75-89.
 20. Julius S., Nesbitt S.: Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *Am. J. Hypertens.* 1996, 9, 113S-120S.
 21. Grassi G.: Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J. Hypertens.* 1998, 16, 1979-87.
 22. Greenwood J.P., Stoker J.B., Mary D.A.: Single-unit sympathetic discharge : quantitative assessment in human hypertensive disease. *Circulation.* 1999, 100, 1305-10.
 23. Mancia G., Grassi G., Giannattasio C., Seravalle G.: Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension.* 1999, 34, 724-8.
 24. Narkiewicz K.: Układ współczulny a nadciśnienie tętnicze. *Via Medica.* Gdańsk, 2001.

25. Anderson E.A., Sinkey C.A., Lawton W.J., Mark A.L.: Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension*. 1989, 14, 177-83.
26. Schlaich M.P., Lambert E., Kaye D.M., Krozowski Z., Campbell D.J., Lambert G., Hastings J., Aggarwal A., Esler M.D.: Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and Angiotensin neuromodulation. *Hypertension*. 2004, 43, 169-75.
27. Schlaich M.P., Kaye D.M., Lambert E., Sommerville M., Socratous F., Esler M.D.: Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003, 108, 560-5.
28. Grassi G., Seravalle G., Quarti-Trevano F., Dell'Oro R., Arenare F., Spaziani D., Mancina G.: Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction. *Hypertension*. 2009, 53, 205-9.
29. Burns J., Sivanathan M.U., Ball S.G., Mackintosh A.F., Mary D.A., Greenwood J.P.: Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 2007, 115, 1999-2005.
30. DiBona G.F.: The sympathetic nervous system and hypertension: recent developments. *Hypertension*. 2004, 43, 147-50.
31. Schlaich M.P.: Sympathetic activation in chronic kidney disease: out of the shadow. *Hypertension*. 2011, 57, 683-5.
32. Converse R.L., Jr., Jacobsen T.N., Toto R.D., Jost C.M., Cosentino F., Fouad-Tarazi F., Victor R.G.: Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.* 1992, 327, 1912-8.
33. DiBona G.F., Kopp U.C.: Neural control of renal function. *Physiol. Rev.* 1997, 77, 75-197.
34. Collins A.J., Li S., Ma J.Z., Herzog C.: Cardiovascular disease in end-stage renal disease patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2001, 38, S26-9.
35. Anavekar N.S., McMurray J.J., Velazquez E.J., Solomon S.D., Kober L., Rouleau J.L., White H.D., Nordlander R., Maggioni A., Dickstein K., Zelenkofske S., Leimberger J.D., Califf R.M., Pfeffer M.A.: Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2004, 351, 1285-95.
36. Rahman M., Pressel S., Davis B.R., Nwachuku C., Wright J.T., Jr., Whelton P.K., Barzilay J., Batuman V., Eckfeldt J.H., Farber M.A., Franklin S., Henriquez M., Kopyt N., Louis G.T., Saklayen M., Stanford C., Walworth C., Ward H., Wiegmann T.: Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 2006, 144, 172-80.
37. Herzog C.A.: Cardiac arrest in dialysis patients: approaches to alter an abysmal outcome. *Kidney Int. Suppl.* 2003, S197-200.
38. Multicentre, cross-sectional study of ventricular arrhythmias in chronically haemodialysed patients. Gruppo Emodialisi e Patologie Cardiovascolari. *Lancet*. 1988, 2, 305-9.

39. Gilbertson D.T., Liu J., Xue J.L., Louis T.A., Solid C.A., Ebben J.P., Collins A.J.: Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 3736-41.
40. King H., Aubert R.E., Herman W.H.: Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care.* 1998, 21, 1414-31.
41. Rump L.C., Amann K., Orth S., Ritz E.: Sympathetic overactivity in renal disease: a window to understand progression and cardiovascular complications of uraemia? *Nephro.l Dial. Transplant.* 2000, 15, 1735-8.
42. Campese V.M., Krol E.: Neurogenic factors in renal hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2002, 4, 256-60.
43. Koomans H.A., Blankestijn P.J., Joles J.A.: Sympathetic hyperactivity in chronic renal failure: a wake-up call. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 524-37.
44. Grassi G., Quarti-Trevano F., Seravalle G., Arenare F., Volpe M., Furiani S., Dell'Oro R., Mancia G.: Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension.* 2011, 57, 846-51.
45. Zoccali C., Mallamaci F., Parlongo S., Cutrupi S., Benedetto F.A., Tripepi G., Bonanno G., Rapisarda F., Fatuzzo P., Seminara G., Cataliotti A., Stancanelli B., Malatino L.S.: Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation.* 2002, 105, 1354-9.
46. Kannel W.B., Higgins M.: Smoking and hypertension as predictors of cardiovascular risk in population studies. *J. Hypertens. Suppl.* 1990, 8, S3-8.
47. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanus F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L.: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004, 364, 937-52.
48. Ezzati M., Henley S.J., Thun M.J., Lopez A.D.: Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. *Circulation.* 2005, 112, 489-97.
49. Cellina G.U., Honour A.J., Littler W.A.: Direct arterial pressure, heart rate, and electrocardiogram during cigarette smoking in unrestricted patients. *Am. Heart J.* 1975, 89, 18-25.
50. Groppelli A., Giorgi D.M., Omboni S., Parati G., Mancia G.: Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J. Hypertens.* 1992, 10, 495-9.
51. Grassi G., Seravalle G., Calhoun D.A., Bolla G.B., Giannattasio C., Marabini M., Del Bo A., Mancia G.: Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation.* 1994, 90, 248-53.
52. Green M.S., Jucha E., Luz Y.: Blood pressure in smokers and nonsmokers: epidemiologic findings. *Am Heart J.* 1986, 111, 932-40.
53. Lee D.H., Ha M.H., Kim J.R., Jacobs D.R., Jr.: Effects of smoking cessation on changes in blood pressure and incidence of hypertension: a 4-year follow-up study. *Hypertension.* 2001, 37, 194-8.

54. Primatesta P., Falaschetti E., Gupta S., Marmot M.G., Poulter N.R.: Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension*. 2001, 37, 187-93.
55. Mann S.J., James G.D., Wang R.S., Pickering T.G.: Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA*. 1991, 265, 2226-8.
56. Narkiewicz K., Maraglino G., Biasion T., Rossi G., Sanzuol F., Palatini P.: Interactive effect of cigarettes and coffee on daytime systolic blood pressure in patients with mild essential hypertension. HARVEST Study Group (Italy). Hypertension Ambulatory Recording VEnetia STudy. *J. Hypertens*. 1995, 13, 965-70.
57. Narkiewicz K., van de Borne P.J., Hausberg M., Cooley R.L., Winniford M.D., Davison D.E., Somers V.K.: Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation*. 1998, 98, 528-34.
58. Hering D., Somers V.K., Kara T., Kucharska W., Jurak P., Bieniaszewski L., Narkiewicz K.: Sympathetic neural responses to smoking are age dependent. *J. Hypertens*. 2006, 24, 691-5.
59. Hering D., Somers V.K., Kara T., Jazdzewski K., Jurak P., Kucharska W., Narkiewicz K.: Heightened acute circulatory responses to smoking in women. *Blood Press*. 2008, 17, 141-6.
60. Kuwajima I., Suzuki Y., Shimosawa T., Kanemaru A., Hoshino S., Kuramoto K.: Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am. Heart J*. 1992, 123, 1307-11.
61. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C., Ciucci A., Sacchi N., Battistelli M., Guerrieri M., Comparato E., Porcellati C.: Gender, day-night blood pressure changes, and left ventricular mass in essential hypertension. Dippers and peakers. *Am. J. Hypertens*. 1995, 8, 193-6.
62. Pierdomenico S.D., Lapenna D., Guglielmi M.D., Costantini F., Romano F., Schiavone C., Cuccurullo F., Mezzetti A.: Arterial disease in dipper and nondipper hypertensive patients. *Am. J. Hypertens*. 1997, 10, 511-8.
63. Cuspidi C., Macca G., Sampieri L., Fusi V., Severgnini B., Michev I., Salerno M., Magrini F., Zanchetti A.: Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J. Hypertens*. 2001, 19, 1539-45.
64. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H., Imiya M., Matsuo M., Shimada K.: Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension*. 1996, 27, 130-5.
65. Kuwajima I., Mitani K., Miyao M., Suzuki Y., Kuramoto K., Ozawa T.: Cardiac implications of the morning surge in blood pressure in elderly hypertensive patients: relation to arising time. *Am. J. Hypertens*. 1995, 8, 29-33.

66. Gosse P., Ansoborlo P., Lemetayer P., Clementy J.: Left ventricular mass is better correlated with arising blood pressure than with office or occasional blood pressure. *Am. J. Hypertens.* 1997, 10, 505-10.
67. Marfella R., Gualdiero P., Siniscalchi M., Carusone C., Verza M., Marzano S., Esposito K., Giugliano D.: Morning blood pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients. *Hypertension.* 2003, 41, 237-43.
68. Zakopoulos N.A., Tsivgoulis G., Barlas G., Papamichael C., Spengos K., Manios E., Ikonomidis I., Kotsis V., Spiliopoulou I., Vemmos K., Mavrikakis M., Mouloupoulos S.D.: Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension.* 2005, 45, 505-12.
69. Muller J.E., Stone P.H., Turi Z.G., Rutherford J.D., Czeisler C.A., Parker C., Poole W.K., Passamani E., Roberts R., Robertson T.: Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1985, 313, 1315-22.
70. Willich S.N., Levy D., Rocco M.B., Tofler G.H., Stone P.H., Muller J.E.: Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am. J. Cardiol.* 1987, 60, 801-6.
71. Manfredini R., Gallerani M., Portaluppi F., Salmi R., Fersini C.: Chronobiological patterns of onset of acute cerebrovascular diseases. *Thromb. Res.* 1997, 88, 451-63.
72. Kario K., Pickering T.G., Umeda Y., Hoshida S., Hoshida Y., Morinari M., Murata M., Kuroda T., Schwartz J.E., Shimada K.: Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation.* 2003, 107, 1401-6.
73. Gosse P., Lasserre R., Minifie C., Lemetayer P., Clementy J.: Blood pressure surge on rising. *J. Hypertens.* 2004, 22, 1113-8.
74. Metoki H., Ohkubo T., Kikuya M., Asayama K., Obara T., Hashimoto J., Totsune K., Hoshi H., Satoh H., Imai Y.: Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension.* 2006, 47, 149-54.
75. Kaplan N.M.: Morning surge in blood pressure. *Circulation.* 2003, 107, 1347.
76. Panza J.A., Epstein S.E., Quyyumi AA.: Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *N. Engl. J. Med.* 1991, 325, 986-90.
77. Dodt C., Breckling U., Derad I., Fehm H.L., Born J.: Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. *Hypertension.* 1997, 30, 71-6.
78. Narkiewicz K., Winnicki M., Schroeder K., Phillips B.G., Kato M., Cwalina E., Somers V.K.: Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. *Hypertension.* 2002, 39, 168-72.
79. Grassi G., Seravalle G., Quarti-Trevano F., Dell'Oro R., Bombelli M., Cuspidi C., Facchetti R., Bolla G., Mancina G.: Adrenergic, metabolic, and reflex abnormalities in reverse and extreme dipper hypertensives. *Hypertension.* 2008, 52, 925-931.

80. Schmieder R.E., Redon J., Grassi G., Kjeldsen S.E., Mancia G., Narkiewicz K, Parati G., Ruilope L., van de Borne P., Tsioufis C.: ESH position paper: renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension. *J. Hypertens.* 2012, 30, 837-41.
81. Hering D., Esler M.D., Krum H., Mahfoud F., Bohm M., Sobotka P.A., Schlaich M.P.: Recent advances in the treatment of hypertension. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2011, 9, 729-44.
82. Schlaich M.P., Sobotka P.A., Krum H., Lambert E., Esler M.D.: Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2009, 361, 932-4.
83. Esler M.D., Krum H., Sobotka P.A., Schlaich M.P., Schmieder R.E., Bohm M.: Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010, 376, 1903-9.
84. 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.
85. Mahfoud F., Schlaich M., Kindermann I., Ukena C., Cremers B., Brandt M.C., Hoppe U.C., Vonend O., Rump L.C., Sobotka P.A., Krum H., Esler M., Bohm M.: Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation.* 2011, 123, 1940-6.
86. Witkowski A., Prejbisz A., Florczak E., Kadziela J., Sliwinski P., Bielen P., Michalowska I., Kabat M., Warchol E., Januszewicz M., Narkiewicz K., Somers V.K., Sobotka P.A., Januszewicz A.: Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension.* 2011, 58, 559-65.
87. Brandt M.C., Mahfoud F., Reda S., Schirmer S.H., Erdmann E., Bohm M., Hoppe U.C.: Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012, 59, 901-9.
88. <http://www.medtronicrdn.com/healthcare-professionals/index.htm>.: Expanded results from Symplicity HTN-1 presented at the American College of Cardiology Annual Meeting 2012. Assessed 25 June, 2012.
89. Sega R., Facchetti R., Bombelli M., Cesana G., Corrao G., Grassi G., Mancia G.: Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation.* 2005, 111, 1777-83.
90. Fagard R.H., Thijs L., Staessen J.A., Clement D.L., De Buyzere M.L., De Bacquer D.A.: Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2009, 23, 645-53.
91. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E., O'Brien E., Dobson J.E., Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R.: Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet.* 2010, 375, 895-905.

**7. PRACE BĘDĄCE PRZEDMIOTEM ROZPRAWY
HABILITACYJNEJ**

