

Simpātiskās un parasimpātiskās sistēmas mehāniskas ietekmēšanas nozīme mūsdienu kardioloģijā

Andrejs Ērglis,

Dr.med., profesors, P. Stradiņa KUS Latvijas Kardioloģijas centra vadītājs, LU MF, LU Kardioloģijas institūts

Sveicam
50 gadu jubilejā!

Lekcija par šo tēmu nolasīta
LĀB 6. starpdisciplinārajā konferencē
2014. gada 29. novembrī.

Īsumā

Veģetatīvajai nervu sistēmai ir nozīmīga loma sirds un asinsvadu slimību, īpaši hipertensijas un sirds mazspējas, patofizioloģijā. Ideja par ķirurģisku veģetatīvās nervu sistēmas, piemēram, nieru simpātiskās inervācijas modulāciju ārstnieciskos nolūkos cilvēkiem ar arteriālu hipertensiju parādījās jau iepriekšējā gadsimta vidū. [1, 2] Visi turpmākie centieni veikt nieru denervāciju ķirurģiskā ceļā, ieskaitot mugurējo torakolumbāro simpatektomiju un ķirurģisku nefrektomiju, tika asi kritizēti, jo šīs operācijas bija ļoti sarežģītas, saistītas ar augstu operatīvo morbiditāti, mortalitāti un tādām ilgtermiņa komplikācijām kā zarnu, urīnpūšļa un erektilo disfunkciju, kā arī izteiktu posturālo hipotensiju. Ne vienmēr tika panākts arī pietiekams funkcionāls nieru denervācijas rezultāts. Ķirurģiskās nieru denervācijas pretrunīgie rezultāti veicināja turpmāko interesi par nepieciešamību radīt drošu, efektīvu un mērķtiecīgu veidu, lai panāktu funkcionālu nieru denervāciju.

Pateicoties pēdējā laika invazīvās kardioloģijas attīstībai, zinātniskajiem un tehnoloģiskajiem jaunievedumiem, ir izdevies atrisināt dažādas anatomiskās un tehniskās grūtības, un perkutāna nieru simpātiskā denervācija ir kļuvusi par efektīvu ārstniecisku manipulāciju, lai palīdzētu rezistentas hipertensijas pacientiem un, iespējams, efektīvi ārstētu arī citas nozīmīgas patoloģijas, kas ir saistītas ar paaugstinātu nieru simpātisko aktivitāti. Mūsdienās tiek pētītas un praksē jau ir ieviestas arī citas inovatīvas nefarmakoloģiskas ārstēšanas metodes, kas labvēlīgi modulē ne tikai simpātisko nervu sistēmu tās dažādos līmeņos (miegartēriju sinusa (*sinus caroticus*) un aortas loka baroreceptoru stimulācija, miegartērijas ķermeņa (*glomus caroticum*) hemoreceptoru modulācija), bet arī parasimpātisko nervu sistēmu (klejotājnerva (*n. vagus*) stimulācija).

Veģetatīvā nervu sistēma

Somatiskā nervu sistēma inervē visu šķērsvītrotu muskulatūru, izņemot sirds muskuli, un ādu, bet veģetatīvā nervu sistēma (VNS) inervē visus iekšējos orgānus (gludo muskulatūru, sirdi, asinsvadus un dziedzerus) un kontrolē to funkcijas. Tā darbojas patstāvīgi un nav pakļauta cilvēka gri-

bai, tāpēc to bieži sauc arī par autonomo nervu sistēmu. Pēc struktūras un funkcijām tai izšķir simpātisko (SNS) un parasimpātisko (PNS) daļu. SNS sagatavo organismu intensīvai darbībai, kura saistīta ar enerģijas patēriņu, bet parasimpātiskā nervu sistēma nodrošina enerģijas resursu atjaunošanos. Vairākums orgānu ir dubulti inervēti, jo saņem gan simpātisko, gan parasimpātisko inervāciju. Simpātisko nervu impulsu ietekmē paštrinās sirdsdarbība, palielinās sirds saraušanās spēks un ātrums, sašaurinās asinsvadi, paplašinās acu zīlītes, samazinās gremošanas sulu izdalīšanās, paplašinās bronhi un bronholas, paaugstinās glikozes līmenis asinīs, pieaug skeleta muskuļu spēks un pastiprinās virsnieru serdes hormona adrenalīna veidošanās. Parasimpātisko šķiedru impulsu ietekmē palēninās un pavājinās sirdsdarbība, sašaurinās acu zīlītes, pastiprinās gremošanas sulu sekrēcija, sašaurinās bronhi un bronholas, pastiprinās insulīna veidošanās [3].

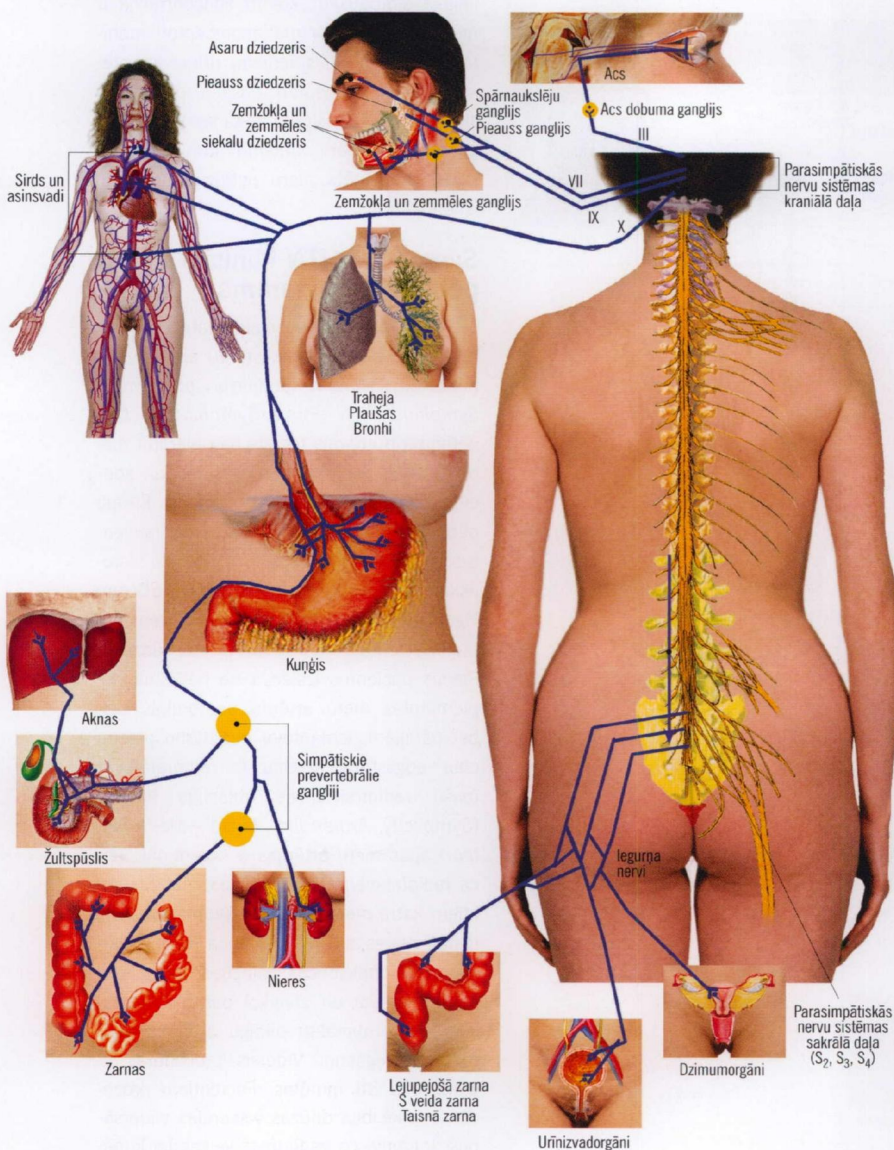
VNS augstākie centri atrodas hipotalāma, un tos kontrolē galvas smadzeņu pusložu garoza. Augstākajiem centriem pakļautie SNS zemākie centri atrodas muguras smadzeņu krūšu un jostas segmentos, bet PNS – muguras smadzeņu krustu segmentos, kā arī iegarenajās smadzenēs mēles un

rīkles nerva (IX) un klejotājnerva (X) kodolos, tiltā sejas nerva (VII) kodolā un vidussmadzenēs acs muskuļa jeb kustību nerva (III) kodolā. VNS darbības pamatā ir veģetatīvais refleksa loks, kas sastāv no diviem neironiem, kuru sinapse ir veģetatīvajā mezglā jeb ganglijā, un mediators šajā sinapsē ir acetilholīns, kurš reaģē ar N-holinoreceptoriem. Simpātiskie gangliji atrodas blakus skriemeļiem (paravertebrālie gangliji), abpus mugurkaulam veidojot simpātisko stabu, kā arī skriemeļu priekšā (prevertebrālie gangliji), no kuriem lielākais vēdera dobumā ir saules pinuma mezgli (*ganglia solaria*) jeb saules pinums. Simpātisko postganglionāro šķiedru galos izdalās mediators noradrenālīns, kurš reaģē ar inervējamā orgāna alfa vai bēta adrenoreceptoriem. Parasimpātiskie veģetatīvie gangliji atrodas tuvu inervējamam orgānam vai arī tā sienā. Orgāna parasimpātisko postganglionāro šķiedru galos izdalās acetilholīns, kas reaģē ar šajā sinapsē esošajiem M-holinoreceptoriem. Simpātiskā nervu sistēma atspoguļota 1. attēlā, bet parasimpātiskā – 2. attēlā. [4].

Perkutāna nieru simpātiska denervācija

Pārmērīga nieru simpātiska aktivitāte ir viens no hipertensiju un sirds mazspēju izraisošajiem faktoriem. Lai ietekmētu šo patofizioloģisko mehānismu, perspektīva metode ir perkutāna nieru simpātiska denervācija. Ar to tiek pārtraukta nieru aferento un eferento nervu šķiedru implusu pārvade, iedarbojoties uz tām ar kāda ārēja faktora vai spēka palīdzību (radiofrekvence, ultraskaņa u.c.). Lai izmantotu šo metodi, nepieciešama invazīva, endolumināla piekļuve abu nieru artērijām, tāpēc šo metodi var lietot tikai kopā ar nieru artēriju invazīvo angiogrāfiju. Pēc katetra ievadīšanas nieru artērijas lūmenā uz artērijas sienīņu iedarbojas

2. attēls | Parasimpātiskā nervu sistēma [4]



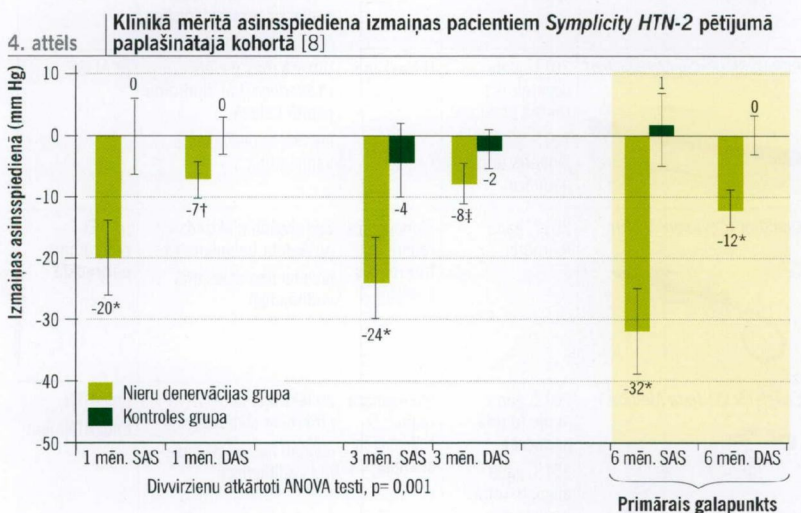
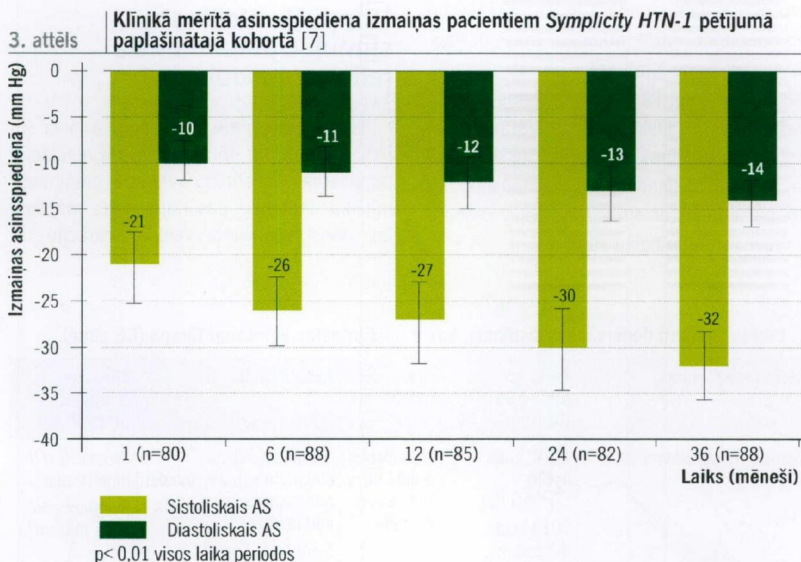
samazinājusies vidēji par 47%. Šis pētījums pierādīja, ka perkutāna nieru simpātiskā denervācija ir droša, efektīva un ar noturīgu rezultātu [6]. Pēc pirmajiem panākumiem *Symlicity HTN-1* kohorta tika paplašināta līdz 153 pacientiem Eiropā, Austrālijā un ASV, t.sk. Latvijas Kardioloģijas centrā, 111 pacientiem piekrita 3 gadu apsekošanai. Sākotnējais asinsspiediens bija $175/98 \pm 16/14$ mm Hg, bet pēc 36 mēnešiem tas bija mazinājies par $32/14$ mm Hg (skat. 3. attēlu). Sistoliskais spiediens bija samazinājies par vismaz 10 mm Hg vai vairāk 69% pacientu 1 mēnesi pēc terapi-

jas, 81% – 6 mēnešus pēc terapijas un 93% – 3 gadus pēc nieru denervācijas. Vienam pacientam diagnosticēja nieru artērijas stenozi, ko ārstēja ar stenta implantāciju, apsekošanas laikā reģistrēja 3 kardiovaskulāras nāves, kas nebija saistītas ar nieru denervācijas procedūru [7].

Daudzcentru prospektīvā nejausinātā *Symlicity HTN-2* pētījumā 106 pacienti ar rezistentu hipertensiju tikai nejausināti nieru denervācijas ($n=52$) vai kontroles ($n=54$) grupā. Iekļaušanas kritēriji un procedūras norise bija līdzīga kā *Symlicity HTN-1* pētījumā. Nieru denervācijas grupā novēroja

nozīmīgu asinsspiediena samazinājumu par $32/12 \pm 23/11$ mm Hg salīdzinājumā ar sākotnējo asinsspiedienu ($p < 0,0001$), savukārt, kontroles grupā arteriālais asinsspiediens īpaši neatšķīrās (izmaiņas par $1/0 \pm 21/10$ mm Hg, $p = 0,77$ sistoliskajam un $p = 0,83$ diastoliskajam asinsspiedienam). Arteriālā asinsspiediena atšķirība starp abām pacientu grupām pēc 6 mēnešiem bija $33/11$ mm Hg ($p < 0,0001$). Pētījuma laikā nenovēroja nopietnas ar procedūru saistītas komplikācijas, vienam pacientam pēc nieru denervācijas procedūras novēroja jau esoša aterosklerotiska bojājuma progresiju, kas neprasija turpmāku ārstēšanu. Arī šis pētījums pierādīja, ka nieru denervācija droši un nozīmīgi samazina asinsspiedienu pacientiem ar rezistentu hipertensiju [8]. (Skat. 4. attēlu.)

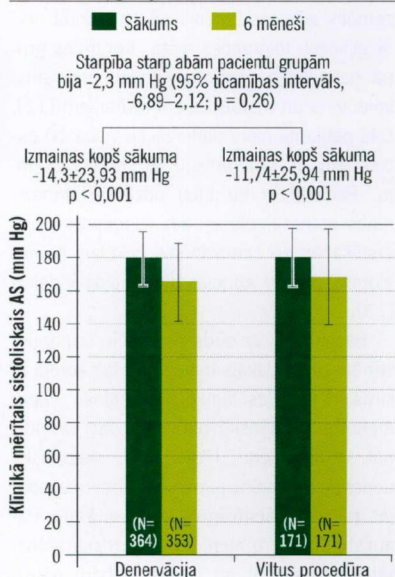
Symlicity HTN-3 ir pašlaik vislielākais pētījums, kas norisinājās 90 centros ASV. Tas ir prospektīvs, vienkārši akls, nejausināts, viltus procedūras kontrolēts pētījums, kurā iekļāva 535 pacientus ar smagu rezistentu hipertensiju un tos nejausināja attiecībā 2 : 1 nieru denervācijai vai viltus procedūrai. Primārais drošības galapunkts (nāve, nieru slimības beigu stadija, emboliska notikuma izraisīts mērķorgānu bojājums, nieru artēriju vai citas vaskulāras komplikācijas, hipertensīvas krīzes pirmās 30 dienas pēc procedūras vai jaunas nieru artēriju stenozes vairāk nekā 70% apjomā 6 mēnešus pēc procedūras) abās pētījuma grupās statistiski ticami neatšķīrās (1,4% nieru denervācijas grupā pret 0,6% viltus procedūras grupā, $p=0,67$). Primārais efektivitātes galapunkts bija pārmaiņas klīnikā mērītajā sistoliskajā asinsspiedienā 6 mēnešus pēc procedūras (skat. 5. attēlu). Abās pētījuma grupās novēroja statistiski ticamu sistoliskā asinsspiediena samazinājumu vidēji par $14,13 \pm 23,93$ mm Hg denervācijas grupā un par $11,74 \pm 25,94$ mm Hg viltus procedūras grupā ($P < 0,001$ abām grupām salīdzinājumā ar izejas asinsspiedienu). Starpība starp abām pacientu grupām bija $-2,3$ mm Hg (95% ticamības intervāls, $-6,89$ līdz $2,12$; $P = 0,26$), līdz ar to pētījums nesasniedza 5 mm Hg pārākuma robežu [9]. Nieru denervācija nebija pārāka par viltus procedūru, arī analizējot ambulatoro 24 stundu asinsspiedienu gan dienas, gan nakts stundās [10]. Pēc *Symlicity HTN-3* rezultātu publicēšanas nieru denervācijas nākotne bija neskaidra. No vienas puses, tiek runāts par iespējamo placebo efektu



pirmos divos pētījumos, jo tikai trešajā pētījumā kontroles grupai tika veikta viltus procedūra. Iespējams, pēc atklātas invazīvas procedūras pacienti bija motivēti uzlabot savus dzīvesveida ieradumus un līdzestību medikamentozai terapijai. Taču, no otras puses, tiek kritizēts arī pats *Symplicity HTN-3* pētījums. Eiropas ārstu vidū ir bažas, vai šādā lielā pētījumā visiem pacientiem nieru denervācija tika veikta adekvāti un pilnīgi, jo vairākums operētāju iepriekš nebija veikuši šīs procedūras un pētījumā izmantoja viena elektroda *Symplicity* katetrus, ar kuriem ir tehniski grūtāk panākt pilnu artērijas perimetra nosegšanu denervācijas laikā. Atšķirībā no *Symplicity HTN-1* pētījumā netika arī mērīta simpātiskās ner-

vu sistēmas aktivitāte (noradrenālīna izdāle). Turklāt *Symplicity HTN-3* pētījumā 26,2% pacientu bija Āfrikas izcelsmes amerikāņi, kas bija jaunāki, to vidū vairāk bija sievietes, retāk novēroja koronāru sirds slimību, bet biežāka bija astmas, insulta un sirds mazspējas incidence salīdzinājumā ar pacientiem, kuri nebija Āfrikas izcelsmes amerikāņi. 6 mēnešus pēc procedūras klīniskā mērītā sistoliskais asinsspiediens amerikāņu populācijā, kas nebija Āfrikas izcelsmes, pazeminājās par 15,2 mm Hg nieru denervācijas grupā un 8,6 mm Hg viltus procedūras grupā (p=0,012), savukārt, Āfrikas izcelsmes amerikāņu populācijā šī atšķirība nebija statistiski ticama (attiecīgi 15,5 mm Hg vs. 17,8 mm Hg, p = 0,641)

5. attēls | *Symplicity HTN-3* pētījuma primārais efektivitātes galapunkts [9]



[11]. Jāsecina, ka nepieciešami turpmāki pētījumi, lai daudz precīzāk definētu pacientu loku, kam ir indicēta šī ārstēšanas metode.

Nieru denervācijas indikācijas nākotnē

Vairākos pētījumos pētīta nieru simpātiskās denervācijas ietekme ne tikai uz arteriālo asinsspiedienu, bet arī tās ietekme uz glikozes metabolismu, miega apnoju un sirds mazspēju.

Liekajam svaram, insulīna rezistencei un arteriālai hipertensijai ir kopīgi patoģenētiskie mehānismi. Hiperinsulinēmija un paaugstināts simpātiskais tonuss var radīt nātrija retenci organismā un izraisīt hiperaldosteronismu. Mahfuda (*Mahfoud*) un kolēģu veiktajā izmēģinājumpētījumā iekļāva 50 pacientus ar rezistentu hipertensiju (37 pacientiem tika veikta nieru denervācija, bet 13 bija kontroles grupā). Trīs mēnešus pēc iekļaušanas papildus ievērojamam asinsspiediena pazeminājumam nieru denervācijas pacientu grupā konstatēja arī glikozes tolerances uzlabošanu, kas izpaudās kā zemāks tukšas dūšas glikēmijas līmenis (118±3,4 pret 108±3,8 mg/dl, P = 0,039), samazināts insulīna līmenis (20,8±3,0 pret 9,3±2,5 μU/ml, P = 0,006) un C peptīda līmenis (5,3±0,6 pret 3,0±0,9 ng/ml, P = 0,002), salīdzinot ar sākuma datiem. Šiem pacientiem uzlabojās

arī HOMA-IR (*homeostasis model assessment – insulin resistance*) indekss un bija zemāks glikozes līmenis pēc 2 stundu orālā glikozes tolerances testa. Kontroles grupā nenovēroja nozīmīgu ietekmi uz asinsspiedienu un metabolajiem rādītājiem [12]. Citā pētījumā nieru denervāciju veica 10 pacientiem ar hipertensiju un miega apnoju. Pacientiem ne tikai nozīmīgi samazinājās asinsspiediens, bet 6 mēnešus pēc ārstēšanas arī samazinājās gliketais hemoglobīns, kā arī apnojas-hipopnojas indekss [13].

Pacientiem ar sirds mazspēju ir paaugstināts simpātiskais tonuss, un tas korelē ar sirds mazspējas funkcionālo klasi. Nieru aferentā simpātiskā aktivitāte var pasliktināt šo fenomenu, tāpēc nieru simpātiskā denervācija varētu papildināt sirds mazspējas pacientu ārstēšanas iespējas [14]. Paaugstināta nieru aferentā simpātiskā aktivitāte var veicināt arī priekškambaru nātrijurētiskā peptīda (ANP) rezistences veidošanos [15]. Branda (*Brandt*) un kolēģu pētījumā pacientiem pēc nieru denervācijas analizēja ehokardiogrāfijas parametrus, lai novērtētu procedūras ietekmi uz kreisā kambara hipertrofiju un sistolisko un diastolisko funkciju. Sešus mēnešus pēc nieru denervācijas nozīmīgi mazinājās kambaru stapsienas biezums, kreisā kambara masas indekss, E/E' un izovolēmiskais relaksācijas laiks, kā arī pieauga kreisā kambara izsviedes frakcija, kontroles grupā šādu pārmaiņu nebija [16].

Nieru denervācijas metodes attīstība








Lai gan *Simplicity HTN-3* pētījuma rezultāti ir pretrunīgi, nieru denervācijas jomā joprojām turpinās intensīva pētniecība (skat. 1. tabulu). Jaunākie tehnoloģiskie risinājumi jau tagad simpātiskās invāzijas pārtraukšanai ļauj izmantot ne tikai monopolāru, bet arī bipolāru radiofrekvences enerģiju, kā arī ultraskaņu. Preklīniskajā izstrādē ir iekārtas, kurās nieru denervācija tiek veikta arī šādi: ar mikrodatiņām artērijas sienā ievadot ķīmiskas vielas (ķīmiska denervācija), ar magnētiskām nanodaļiņām ievadot gan ķīmiskas vielas, gan siltumu, izmantojot radiācijas terapiju, krioablāciju un mikroviļņu enerģiju. Pēdējos gados būtiski mainījušies arī nieru denervācijas katetri. Viena elektroda vietā vairāki elektrodi ir uzmontēti uz balonveida, grozveida vai spirālveida katetriem, lai varētu saīsināt

procedūras laiku, padarīt to vienkāršāku un no operatora mazāk atkarīgu, mazināt sāpju sajūtu procedūras laikā un citu komplikāciju biežumu, kā arī ir iespējams uzlabot pašas metodes efektivitāti. Turklāt nieru denervācijas drošums un efektivitāte tiek pētīta ne tikai pacientiem ar hipertensiju, bet arī pacientiem ar sirds mazspēju, diabētu un nieru slimību beigu stadijā.

Urīnpūšļa elektriska stimulācija renālā refleksa modulācijai

Nieru autonomai invāzijai ir liela loma šķidrums un nātrija līdzsvara regulācijā organismā. Palielināta eferentā nieru simpātiskā aktivitāte pasliktina sirds mazspējas norisi, palielinot renīna sekrēciju un

1. tabula | Nieru denervācijas sistēmas, kas ir apstiprinātas lietošanai Eiropā (CE zīme)

Ierīce (uzņēmums)	Eiropas atbilstības jeb CE zīme	Ablācijas modalitāte	Specifikācija	Klīnisko pētījumu programma
<i>Simplicity (Medtronic Inc)</i> 	2010. gada aprīlis (<i>Simplicity</i>) 2013. gada decembris (<i>Simplicity Spyral</i>)	Monopolāra radiofrekvences enerģija	<i>Simplicity</i> : viena elektroda katetrs; ievadei nav nepieciešama vadītājstīga <i>Simplicity Spyral</i> : spirālveida katetrs ar 4 elektrodiem; ievadei nepieciešama vadītājstīga	<i>Simplicity HTN</i> : hipertensija <i>Simplicity HF</i> : sirds mazspēja
<i>PARADISE (ReCor Medical Inc)</i> 	2011. gada decembris (pirmā paaudze) 2013. gada janvāris (otrā paaudze)	Ultraskaņa	Ultraskaņas devējs (<i>transducer</i>) ar šķidrumu pildītā balonā; ievadei nepieciešama vadītājstīga	REALISE
<i>OneShot (Covidien-Maya)</i> 	2012. gada februāris	Monopolāra radiofrekvences enerģija	Spirālveida katetrs uz apskalota balonkatetra; ievadei nepieciešama vadītājstīga	RAPID: programma pārtraukta
<i>EnligHTN (St Jude Medical)</i> 	2012. gada maijs (pirmā paaudze), 2013. gada augusts (otrā paaudze)	Monopolāra radiofrekvences enerģija	4 elektrodu neokluzīva grozveida sistēma; ievadei nav nepieciešama vadītājstīga	EnligHTN EnligHTNment
<i>Vessix (Boston Scientific Corp)</i> 	2012. gada maijs	Bipolāra radiofrekvences enerģija	4-8 bipolāri elektrodi uz balonkatetra; ievadei nepieciešama vadītājstīga	REDUCE-HTN: hipertensijai RELIEVE: sirds mazspēja, priekškambaru fibrilācija, diabēts, nieru slimība beigu stadijā
<i>Iberis (Terumo)</i> 	2013. gada aprīlis	Monopolāra radiofrekvences enerģija	Viena elektroda katetrs; ievadei nav nepieciešama vadītājstīga; 2 katetri <i>ae. radialis</i> un <i>a. femoralis</i> pieejai	Iberis-HTN
<i>RENLANE (Cordis)</i> 	2014. gada aprīlis		Spirālveida apskalots 5 elektrodu katetrs; ievadei nepieciešama vadītājstīga	

nātrija reabsorbciju, palielinot perifēro rezistenci un slodzi sirdij. Palielināts spiediens nierēs blodiņā iestiep j blodiņas sienas audus un aktivē mehanoreceptorus un mehanosensoros nervus, kas atrodas starp gludās muskulatūras šūnām. Palielinoties aferentajai nieru simpātiskajai aktivitātei, samazinās eferentā nieru simpātiskā aktivitāte kontralaterālajā nierē un palielinās nātrija ekskrecija urīnā. Aferentā nieru mehanosensoro nervu aktivācija veicina inhibējošo bilaterālo renorenālā refleksa atbildes reakciju [17]. Eksperimentālos pētījumos ar žurkām nieru mehanoreceptoru un hemoreceptoru stimulācija nieru blodiņu rajonā, palielinot spiedienu urīnvadā un retrogrādi veicot pieloutrālu perfūziju ar hipertonusu sāls šķīdumu, palielināja ipsilaterālo aferento nieru simpātisko aktivitāti un kontralaterālo eferento inervāciju, veicinot diurēzi un nātrijurēzi [18]. Latvijas Kardioloģijas centrā nesen veikts izmēģinājumpētījums, kurā iekļāva 10 sievietes (vidējais vecums 74,2±7 ga-

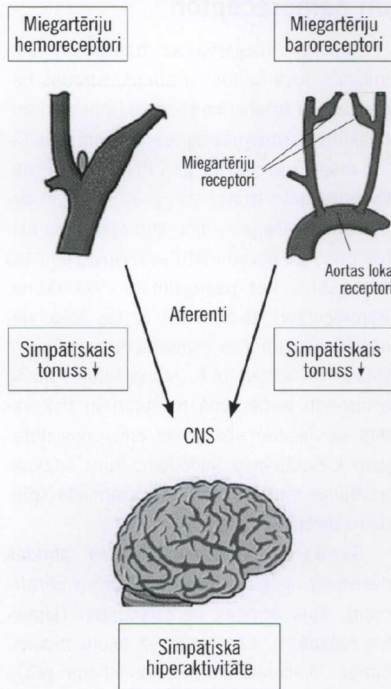
di), ko hospitalizēja ar akūtu dekompensētu sirds mazspēju. Urīnpūslī uz 8 stundām ievadīja *RenaSense™* elektriskās stimulācijas katetru (*Nephera, Ltd*), ar kuru veica īslaicīgas (2 minūtes) un ilgstošas (45–90 minūtes) elektriskas stimulācijas. Nozīmīgas blakusparādības ārstēšanas laikā nenovēroja, 4 pacientēm novēroja asimptomātisku bakteriūriju, bet 1 pacientei bija pārejoša urīna inkontinence. Īslaicīgo stimulāciju laikā statistiski ticami pieauga urīna izdala, kas pēc stimulācijas pārtraukšanas atgriezās sākotnējā līmenī. Nedaudz pieauga arī nātrija ekskrecija urīnā pirmās ilglaicīgās stimulācijas laikā, taču šis pieaugums nebija statistiski ticams. Tāpat novēroja tendenci, ka procedūras laikā samazinās vidējais BNP līmenis (780±307 pg/ml procedūras sākumā pret 652±238 pg/ml procedūras beigās, $p = 0,06$). Šajā izmēģinājumpētījumā pierādīja metodes drošumu, taču efektivitātes novērtēšanai nepieciešami turpmāki pētījumi [19].

Mieģartērijas baroreceptori un hemoreceptori

Kopējās mieģartērijas dalīšanās vietā mieģa sinusā (*sinus caroticus*) atrodas baroreceptori (mehanoreceptori), kurus stimulē akūtas pārmaiņas asinsspiedienā, kas tālāk modulē gan SNS, gan PNS. Baroreceptīvais reflekss izraisa gan presoras, gan depresoras reakcijas – pēc atgriezeniskās saites principa pazeminātu asinsspiedienu tas paaugstina, bet paaugstinātu – samazina. Baroreceptori atrodas arī aortas loka sienās. Paaugstinoties asinsspiedienam mieģa sinusā vai aortas lokā, uzbudinājums no šo asinsvadu iestiepuma receptoriem tiek vadīts uz iegarenajās smadzenēs novietotajiem klejotājnerva kodoliem, kuru ietekmē pavājinās sirdsdarbība un pazeminās spiediens artērijās.

Savukārt, virs mieģa sinusa atrodas ovlveida mieģa ķermenītis (*glomus caroticum*). Tajā atrodas hemoreceptori (ķīmiskie receptori), kas reaģē uz akūtu hipoksēmiju, skābekļa parciālā spiediena pCO_2

6. attēls | Miegartēriju baroreceptoru un hemoreceptoru refleksi [20]



pieaugumu, skābu pH līmeni, hipoglikēmiju un hīperfūziju. Šo receptoru stimulācija izraisa presoru asinsvadu reakciju jeb asinsspiediena pieaugumu. Turklāt hemo-reflekss izraisa arī simpātisko aktivāciju un barorefleksa funkcijas inhibīciju (skat. 6. attēlu). [20]

Baroreceptoru aktivācija

Pacientiem ar hroniski paaugstinātu asinsspiedienu baroreceptori kļūst mazāk jutīgi pret jebkādam asinsspiediena pārmaiņām, paaugstinās to aktivācijas sliekšnis. Pēdējos gados zinātnieki ir meklējuši iespējas atjaunot baroreceptoru jutību, implantējot baroreceptoru stimulācijas iekārtas. Ar šīm implantējamām iekārtām veiktā miegartēriju baroreceptoru elektriskā stimulācija jeb barorefleksu aktivācijas terapija modulē simpatovagālo līdzsvaru, akūti samazinot muskuļu simpātisko nervu aktivitāti un palielinot parasimpātisko aktivitāti.

Viena no pirmajām iekārtām bija *Rheos* (CVRx, ASV) ierīce. Ķirurģiskā ceļā abu miegartēriju adventīcijā novietoja speciālus elektrodus un elektroda vadus savienoja ar pulsa ģeneratoru jeb stimulācijas iekārtu zematslēgkaula rajonā. Multicentru prospektīvā DEBuT-HT pētījumā *Rheos* iekār-

tas implantēja 45 pacientiem, kam bija paaugstināts asinsspiediens, lai gan viņi lietoja vismaz 3 antihipertensīvos līdzekļus, – sistoliskais spiediens bija ≥ 160 mm Hg vai diastoliskais spiediens ≥ 90 mm Hg. 3 mēnešus pēc terapijas asinsspiediens mazinājās vidēji par 21/12 mm Hg, un efekts saglabājās arī turpmāk. Spiediena pazeminājums 17 pacientiem, kas pabeidza 2 gadu apsekošanu, bija vidēji 33/22 mm Hg. Pirmos 3 pacientus neiekļāva drošuma un efektivitātes analizē. No atlikušajiem 42 pacientiem 7 gadījumos novēroja ar procedūru saistītas nozīmīgas blakusparādības. Viens pacients nomira 6 dienas pēc implantācijas angioneirotiskas tūska dēļ vēl pirms iekārtas aktivācijas, 3 pacientiem iekārta tika eksplantēta infekcijas dēļ, vēl trīs pacientiem attīstījās attiecīgi perioperatīvs insults, mēles parēze, iespējams, zemmēles nerva ievainojuma dēļ un plaušu tūska. Vienam pacientam novēroja pulsa ģeneratora iekārtas migrāciju (ar iekārtu saistīta blakusparādību), ko sekmīgi atrisināja ar ķirurģisku repozīciju. [21] Nākamais bija *Rheos* galvenais (*Rheos Pivotal trial*) pētījums. Tas bija dubultakls, nejaušināts prospektīvs, daudzcentru placebo kontrolēts pētījums, kurā iekļāva 265 pacientus ar rezistentu hipertensiju. Visiem pacientiem implantēja *Rheos* iekārtu, taču pirmos 6 mēnešus baroreceptoru stimulāciju veica tikai 181 pacientam, bet pārējiem 84 pacientiem tā tika sāta tikai pēc 6 mēnešiem (kontroles grupa). Arī šajā pētījumā barorefleksu aktivācijas terapija bija saistīta ar statistiski ticamu asinsspiediena mazinājumu, taču 25,5% pacientu radās ar iekārtas implantāciju saistītas komplikācijas, tostarp pārejoši un pastāvīgi nervu bojājumi [22].

Lai risinātu procedūras drošuma jautājumus, 2011. gadā tika sāta jaunas paaudzes minimāli invazīvas implantējamās iekārtas *Barostim neo*[™] (CVRx, ASV) klīniskā pētniecība. *Barostim neo* pētījumā 30 pacientiem ar rezistentu hipertensiju novēroja ne tikai līdzīgu ietekmi uz asinsspiedienu kā ar pirmās paaudzes iekārtām, bet arī daudz mazāku komplikāciju biežumu, tikai 10% radās perioperatīvas komplikācijas [23]. Pašlaik otrās paaudzes implantējamās iekārtas tiek pētītas arī pacientiem ar hronisku sirds mazspēju. Gonda un kolēģi barorefleksu aktivācijas terapiju novērtēja 11 pacientiem ar sirds mazspēju (pēc NYHA klasifikācijas – III funkcionālā klase,

sirds izviede $< 40\%$ un optimāla medikamentoza terapija). 6 mēnešu laikā mazinājās muskuļu simpātisko nervu aktivitāte, uzlabojās kreisā kambara izviedes frakcija, dzīves kvalitātes rādītāji un sirds mazspējas funkcionālā klase [24].

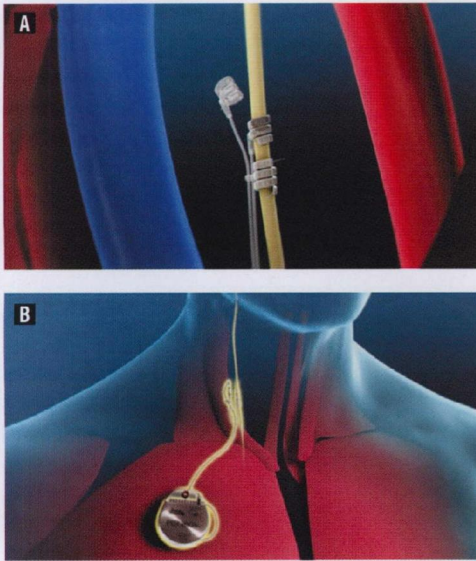
Arteriālos baroreceptorus atrod ne tikai miega sinusos, bet arī aortas lokā. Drīzumā Latvijas Kardioloģijas centrā sāksies starptautisks divu centru ENDO-HF pētījums, kurā *Harmoni* aortas stimulācijas sistēma (*Enopace*, Izraēla) tiks implantēta pacientiem ar II–III funkcionālās klases (pēc NYHA) sirds mazspēju. *Harmoni* iekārta sastāv no nitinola stentam līdzīgas iekārtas, uz kuras uzmontēti 4 elektrodi un kuru caur augšstilba artēriju (*a. femoralis*) perkutāni implantē aortas lokā, kā arī no ārējas pacienta vienības, kas nodrošina bezvadu aortas sienas stimulāciju stenta implantācijas vietā. Līdzšinējie pētījumi rāda, ka barorefleksu aktivācijas terapija varētu būt efektīva ne tikai pacientiem ar hipertensiju, bet arī ar sirds mazspēju.

Miegartērijas ķermeņa modulācija

Glomus caroticum (miegartērijas jeb miega ķermenī) un *glomera aortica* (aortas ķermenīšos) atrodas hemoreceptori, kuru adekvātais kairinātājs ir ogļskābās gāzes daudzuma palielināšanās asinīs un skābekļa daudzuma samazināšanās. *Glomus caroticum* stimulācija izraisa sistēmisku simpātisko tonusu. Pētījumos ir pierādīts, ka pacientiem ar sirds mazspēju paaugstināta hemosensitivitāte, kas definēta kā pārmaiņas plaušu ventilācijas reakcijā uz hipoksiju vai hiperoksiju, ir saistīta ar sliktāku 3 gadu dzīvildzi salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu hemosensitivitāti [25]. Eksperimentālos pētījumos ar dzīvniekiem, veicot *glomus caroticum* denervāciju, mazinājās hipertensijas attīstība žurkām, kā arī samazinājās simpātiskais vazomotorais tonuss un uzlabojās barorefleksu jutība [26]. Pagājušā gadsimta vidū ķirurģisku miegartērijas receptoru ablāciju lietoja astmas un hroniskas obstruktīvas plaušu slimības ārstēšanai, kā blakus efektu novēroja arteriālā asinsspiediena pazemināšanos. Turklāt komplikāciju biežums pēc šādām operācijām bija relatīvi zems [20]. Pašlaik norisinās pētījums, kurā pacientiem ar rezistentu hipertensiju veic unilaterālu *glomus caroticum* ablāciju, izmantojot *glomus caroticum* modulācijas sistēmu, kas sastāv

no katetra ar diviem bipolāriem radiofrekvences elektrodiem. Izmantojot endovaskulāru pieeju caur augšstilba artēriju, viens elektrods tiek ievietots ārējā, bet otrs – iekšējā miegartērijā, un zemas enerģijas bipolāra radiofrekvences enerģija tiek vadīta starp abiem elektrodiem. Pētījumā iekļaus līdz 50 pacientu un novēros 2 gadus, lai novērtētu metodes drošumu un efektivitāti (NCT02099851).

7. attēls | Klejotājnerva stimulācijas iekārta [29]



Hroniska klejotājnerva stimulācija

Sirds mazspējai raksturīgs autonomis disbalanss ar palielinātu simpātisko aktivitāti un samazinātu vagālo aktivitāti. Parasimpātiskajai aktivitātei ir potenciāli celulāri un elektrofizioloģiski efekti: pretiekaisuma efekts, pārmaiņas NO un citokīnu ekspresijā,

renīna-angiotensīna sistēmas inhibīcija, uzlabots barorefleksa jutīgums, samazināta sirdsdarbības frekvence, palielināta sirdsdarbības variabilitāte, tiešs antiaritmisks efekts. Klejotājnervam ir īpaši liela nozīme sirds parasimpātiskajā inervācijā, tāpēc tā stimulācija ir kļuvusi par potenciālu ārstēšanas mērķi. [27]

CardioFit multicentru atklātā pētījumā 32 pacientiem ar II–IV funkcionālās klases (pēc NYHA klasifikācijas) sirds mazspēju veica vagālā nerva stimulāciju ar *CardioFit™* (*BioControl Medical, Ltd, Izraēla*) sistēmu. Lokālajā anestēzijā fluoroskopijas kontrolē punktēja zematslēgkaula vēnu un intrakardiāli ievadīja elektrodu sirds labajā kambarī un otru elektrodu – vispārējā anestēzijā ķirurģiskā ceļā ap labo klejotājnervu kakla rajonā. Abus elektrodus savienoja ar stimulācijas iekārtu, kas implantēta zemādas kabatā labā zematslēgkaula reģionā. Kopējais procedūras ilgums bija vidēji 144 minūtes. Pēc 2–4 nedēļām sāka klejotājnerva (*n. vagus*) stimulāciju, pakāpeniski palielinot tās intensitāti. Viena gada apsekošanas laikā nozīmīgi uzlabojās funkcionālā klase pēc NYHA klasifikācijas, 6 minūšu iešanas testa rezultāti, kreisā kambara izviedes frakcija. Pētījuma laikā trīs pacienti nomira sirds mazspējas pasliktināšanās dēļ un diviem bija ar iekārtu saistītas blakusparādības [28].

Nesen publicēts pirmais nejausinātais viltus procedūras kontrolētais pētījums 96 pacientiem ar NYHA II–III funkcionālās klases sirds mazspēju, kreisā kambara izviedes frakciju $\leq 35\%$ un kreisā kambara diastoles beigu diametru ≥ 55 mm. Visiem pacientiem implantēja *n. vagus* modulācijas sistēmu (skat. 7. attēlu), 63 pacienti bija nejausināti atlasīti terapijai, bet 32 pacienti, kuriem pirmos 6 mēnešus stimulācijas režīms netika ieslēgts, bija kontroles grupa.

Pētījuma mērķis bija novērtēt klejotājnerva stimulācijas ietekmi uz kardiālu remodelāciju, sirds funkciju un slodzes toleranci. Pēc 6 mēnešu terapijas nenovēroja labvēlīgu ietekmi uz ehokardiogrāfiskajiem sirds remodelācijas parametriem (kreisā kambara sistoles un diastoles beigu diametru), kreisā kambara izviedes frakciju, biomarkieriem, taču statistiski ticami uzlabojās dzīves kvalitātes parametri un funkcionālā klase pēc NYHA klasifikācijas. Iespējamie neveiksmes iemesli bija elektroda uzbūve, kas atšķīrās no iepriekšējā pētījumā izmantotā, nepietiekamas zināšanas par optimālu stimulācijas dozēšanas shēmu, iespējams, 6 mēnešu ārstēšanas periods bija pārāk īss, lai novērotu pārmaiņas labi ārstētā pacientu populācijā. Par spīti pirmajiem negatīvajiem rezultātiem, pacientu apsekošana šajā pētījumā turpinās. [29]

Secinājumi

Simpātiskās nervu sistēmas aktivācijai ir viena no nozīmīgākajām lomām hipertensijas, sirds mazspējas, kā arī mērķa orgānu bojājuma patofizioloģijā. Jaunās mazinvasīvās simpātiskās nervu sistēmas, kā arī, iespējams, parasimpātiskās nervu sistēmas modulācijas metodes nākotnē varētu piedāvāt efektīvu risinājumu, ārstējot sirds un asinsvadu slimības. Tomēr, lai gan daudzos pētījumos ir pierādīta šo metožu labvēlīgā ietekme uz asinsspiedienu un sirds mazspējas izpausmēm, mums nav datu par to ietekmi uz sirds un asinsvadu slimību prognozi un dzīvildzi. Lai veģetatīvās nervu sistēmas modulācija kļūtu par personalizētas medicīnas pilnvērtīgu dalībnieku, nākotnes pētījumos ir jācenšas atbildēt uz joprojām neskaidrajiem jautājumiem: kuriem pacientiem šīs metodes būtu indicētas, kuru metodi izvēlēties un kāda līmeņa centros/klīnikās tās būtu mērķtieciīgi izmantot.

Literatūra

- Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc.* 1953 Aug 15;152(16):1501-4.
- Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases. *Lancet.* 1953 Feb 28;1(6757):403-8.
- Arnolds Valneris. Cilvēka fizioloģija. Rokasgrāmata. Rīga: Apgāds Zvaigzne ABC, 2007. 252. lpp. ISBN 978-9984-40-196-6
- Peteris Apinis. Cilvēks. Anatomija, fizioloģija, patoloģijas pamati. Rīga: Nacionālais medicīnas apgāds, Apgāds Jāņa sēta, 1998. 800 lpp. ISBN: 9984-9279-0-3
- Froeschl M, Hadziomerovic A, Ruzicka M. Percutaneous renal sympathetic denervation: 2013 and beyond. *Can J Cardiol.* 2014 Jan;30(1):64-74.
- Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009 Apr 11;373(9671):1275-81.
- Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Böhm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, Kathol R, Esler MD. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet.* 2014 Feb 15;383(9917):622-9.
- Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 Dec 4;376(9756):1903-9.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL; SYMPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1393-401.
- Bakris GL, Townsend RR, Liu M, Cohen SA, D'Agostino R, Flack JM, Kandzari DE, Katzen BT, Leon MB, Mauri L, Negoita M, O'Neill WW, Oparil S, Rocha-Singh K, Bhatt DL. SYMPLICITY HTN-3 Investigators. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPLICITY HTN-3. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Sep 16;64(11):1071-8.
- Flack J, Bakris GL, Kandzari D, Leon M, Mauri L, O'Neill WW, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bhatt DL. TCT-405 SYMPLICITY HTN-3: Outcomes in the African-American and non-African American Populations. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(11_S):B119-B120.
- Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremer B, Brandt MC, Hoppe UC, Vonend O, Rump LC, Sobotka PA, Krum H, Esler M, Böhm M. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with

- resistant hypertension: a pilot study. *Circulation*, 2011 May 10;123(18):1940-6.
13. Witkowski A, Prejzisz A, Florczak E, Kądziała J, Śliwiński P, Bielen P, Michałowska I, Kabat M, Warchoła E, Januszewicz M, Narkiewicz K, Somers VK, Sobotka PA, 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 Oct;58(4):559-65.
 14. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Korner PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation*, 1986 Apr;73(4):615-21.
 15. Pettersson A, Hedner J, Hedner T. Renal interaction between sympathetic activity and ANP in rats with chronic ischaemic heart failure. *Acta Physiol Scand.*, 1989 Apr;135(4):487-92.
 16. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Böhm M, Hoppe UC. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.*, 2012 Mar 6;59(10):901-9.
 17. Kopp UC. Neural Control of Renal Function. *San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences*; 2011. Chapter 8, Renorenal Reflexes.
 18. Kopp UC, Olson LA, DiBona GF. Renorenal reflex responses to mechano- and chemoreceptor stimulation in the dog and rat. *Am J Physiol.*, 1984 Jan;245(1 Pt2):F67-77.
 19. Erglis A. Safety and Performance of Urinary Bladder Electrical Stimulation in Acute Decompensated Heart Failure. [Mutiska uzstāšanās TCT 2013, 28.10.–1.11.2013., Sanfrancisko, ASV]
 20. Paton JF, Sobotka PA, Fudim M, Engelman ZJ, Hart EC, McBryde FD, Abdala AP, Marina N, Gourine AV, Lobo M, Patel N, Burchell A, Ratcliffe L, Nightingale A. The carotid body as a therapeutic target for the treatment of sympathetically mediated diseases. *Hypertension*, 2013 Jan;61(1):5-13.
 21. Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJ, Mohaupt MG, Luft FC, Haller H, Menne J, Engeli S, Ceral J, Eckert S, Erglis A, Narkiewicz K, Philipp T, de Leeuw PW. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol.*, 2010 Oct 5;56(15):1254-8.
 22. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, de Leeuw PW, Sica DA. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled reos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol.*, 2011 Aug 9;58(7):765-73.
 23. Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, Cates AW, Lovett EG, Haller H. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial. *J Am Soc Hypertens.* 2012 Jul-Aug;6(4):270-6.
 24. Gronda E, Seravalle G, Brambilla G, Costantino G, Casini A, Alsheraei A, Lovett EG, Mancia G, Grassi G. Chronic baroreflex activation effects on sympathetic nerve traffic, baroreflex function, and cardiac haemodynamics in heart failure: a proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail.*, 2014 Sep;16(9):977-83.
 25. Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, Francis DP, Doehner W, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Piepoli MF, Coats AJ. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2001 Jul 31;104(5):544-9.
 26. Abdala AP, McBryde FD, Marina N, Hendy EB, Engelman ZJ, Fudim M, Sobotka PA, Gourine AV, Paton JF. Hypertension is critically dependent on the carotid body input in the spontaneously hypertensive rat. *J Physiol.*, 2012 Sep 1;590(Pt 17):4269-77.
 27. Olshansky B, Sabbah HN, Hauptman PJ, Colucci WS. Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy. *Circulation*, 2008 Aug 19;118(8):863-71.
 28. De Ferrari GM, Crijns HJ, Borggreve M, Milasinovic G, Smid J, Zabel M, Gavazzi A, Sanzo A, Dennert R, Kuschky J, Raspovic S, Klein H, Swedberg K, Schwartz PJ; CardioFit Multicenter Trial Investigators. Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. *Eur Heart J.*, 2011 Apr;32(7):847-55.
 29. Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, Wright D, Brugada J, Butter C, Klein H, Stolen C, Meyer S, Stein KM, Ramuzat A, Schubert B, Daum D, Neuzil P, Botman C, Caste MA, D'Onofrio A, Solomon SD, Wold N, Ruble SB. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the neural cardiac therapy for heart failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. *Eur Heart J.*, 2014 Aug 31. pii: ehu345. [Epub ahead of print]