

Baroreflex sensitivity and resistant hypertension

Baroreflexná senzitivita a rezistentná hypertenzia

Čelovská D¹, Gonsorčík J², Dukát A¹, Gašpar L¹

¹II. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a UN Bratislava, Slovenská republika

Celovská D, Gonsorčík J, Dukát A, Gašpar L. **Baroreflex sensitivity and resistant hypertension.** Cardiology Lett. 2015;24(5):315–320

Abstract. Aim: Baroreflex sensitivity is a noninvasive marker of autonomic nervous system integrity, which characterises efficacy of blood pressure regulation. The aim of study was to evaluate differences and clinical significance of baroreflex sensitivity in risk stratification of patients with primary, well controlled hypertension and resistant hypertension.

Patients and Methods: A total of 105 patients, 96 patients with primary hypertension (46 M/50 F, 68±9.54 years of age) and 9 patients with resistant hypertension (3M/6F, 64±5.86 years of age), were studied. The relationship between baroreflex sensitivity (BRS) and blood pressure, global cardiovascular risk and major cardiovascular (CV) events in hypertensives was assessed. BRS was determined by the sequence and spectral method, with controlled breathing protocol at a frequency of 0.1 Hz, during five-minute non-invasive beat-to-beat recording of blood pressure and R-R interval.

Results: We found significant negative correlation between spontaneous BRS and systolic BP values (–0.52, $p<0.001$). Spontaneous BRS values in hypertensives with major CV event (stroke, myocardial infarction) were significantly lower even 6 months and more after event onset compared to hypertensives without CV event ($p<0.05$). Patients with critical value of $BRS \leq 3$ ms/mmHg (36 patients, 34.28%, 24M/12F) were mostly men with arterial hypertension and metabolic syndrome with BMI 32.46±3.4 kg/m². 7(77.7%) patients with resistant hypertension had $BRS \leq 3$ ms/mmHg. BRS values were significantly reduced in hypertensives with resistant hypertension compared to hypertensives (2.18±1.05 vs 5.92±2.51 ms/mmHg, $p<0.001$).

Conclusion: Arterial hypertension is associated with decreased BRS. Patients with resistant hypertension have significantly more often critical values $BRS \leq 3$ ms/mmHg than other hypertensives. Reduced BRS value could be a potential predictor of baroreflex stimulation therapy response. Fig. 1, Tab. 1, Ref. 18, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: baroreflex sensitivity – autonomic nervous system – arterial hypertension – resistant hypertension

Čelovská D, Gonsorčík J, Dukát A, Gašpar L. **Baroreflexná senzitivita a rezistentná hypertenzia.** Cardiology Lett. 2015;24(5):315–320

Abstrakt. Úvod: Baroreflexná senzitivita (BRS) je neinvazívny marker integrity autonómneho nervového systému, ktorý charakterizuje efektívnosť regulácie tlaku krvi v organizme. Cieľom práce bolo stanoviť rozdiely a klinický význam baroreflexnej senzitivity pre rizikovú stratifikáciu pacientov s primárnou, dobre kontrolovanou a rezistentnou hypertenziou.

Súbor a metodika: Vyšetřili sme 105 pacientov, 96 (46 M/50 Ž, 68 ± 9,54 rokov) s primárnou kontrolovanou artériovou hypertenziou a deväť pacientov s rezistentnou hypertenziou (3 M/6 Ž, 64 ± 5,86 rokov). Skúmali sme rozdiely BRS u pacientov podľa výšky systolického tlaku krvi (TK), globálneho kardiovaskulárneho (KV) rizika a pridružených KV ochorení. BRS sme vyšetřili sekvenčnou a spektrálnou metódou s použitím proto-

Z ¹II. internej kliniky LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava a ²Východoslovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb, Košice a Kardiologickej kliniky UPJŠ, Košice, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 21. mája 2015; prijaté dňa 25. mája 2015

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Denisa Čelovská, PhD., II. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Staré Mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: denisa.celovska@gmail.com

kolu kontrolovaného dýchania s frekvenciou 0,1 Hz na základe päťminútového kontinuálneho neinvazívneho monitorovania zmien TK a R-R intervalu.

Výsledky: Zistili sme signifikantnú negatívnu koreláciu medzi hodnotami spontánnej BRS a výškou systolického TK ($r = -0,52$, $p < 0,001$). Hodnota BRS bola nižšia u hypertonikov s pridruženým KV ochorením (CMP, IM) aj šesť a viac mesiacov po prekonaní akútneho ataku ako u hypertonikov bez KV ochorenia ($p < 0,05$). Pacienti s kritickou hodnotou $BRS \leq 3$ ms/mmHg (36 pacientov, 34,28 %, 24 M/12 Ž) boli prevažne muži hypertonici, s BMI $32,46 \pm 3,4$ kg/m² a metabolickým syndrómom. Sedem (77,7 %) pacientov s rezistentnou hypertenziou malo hodnotu $BRS \leq 3$ ms/mmHg. Priemerná hodnota BRS bola u pacientov s rezistentnou hypertenziou signifikantne nižšia ako v skupine bez nej ($2,18 \pm 1,05$ vs. $5,92 \pm 2,51$ ms/mmHg, $p < 0,001$).

Záver: Artériová hypertenzia je asociovaná s redukciou BRS. Pacienti s rezistentnou hypertenziou majú signifikantne častejšie kritické hodnoty $BRS \leq 3$ ms/mmHg ako iní hypertonici. Redukovaná hodnota BRS by preto mohla predstavovať potencionálny prediktor odpovede na baroreflexnú stimulačnú liečbu. Obr. 1, Tab. 1, Lit. 18, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: senzitivita baroreflexu – autonómny nervový systém – artériová hypertenzia – rezistentná hypertenzia

Baroreflex je základný reflex na udržanie homeostázy tlaku krvi (TK) v organizme (1). Jeho pôsobenie v organizme však ďaleko presahuje len ovplyvňovanie TK. Poškodená funkcia baroreflexu je spojená s posunom autonómnej rovnováhy ku sympatikovej dominancii, ktorá dlhodobo môže prispievať k vzniku a progresii kardiovaskulárneho (KV) kontinua (1, 2). Hyperaktivita sympatikového nervového systému (SNS) predstavuje dôležitú patofyziologickú maladaptáciu v organizme, ktorá vedie k vazokonstrikcii, zvýšeniu TK a jeho variability, arytmiogenézy, k agregácii trombocytov, oxidatívne stresu, endotelovej dysfunkcii, metabolickým abnormalitám, inzulínovej rezistencii, významne ovplyvňuje funkciu obličiek aj imunitného systému stimuláciou tvorby proinflamačných, proaterogénnych cytokínov (1, 2). Autonómna dysfunkcia zohráva významnú úlohu v iniciácii a progresii nielen primárnej hypertenzie, ale aj obezitou indukovanej hypertenzie, hypertenzie sporej so syndrómom spánkového apnoe, nefrogénnej hypertenzie, primárneho hyperaldosteronizmu, preeklampsie i rezistentnej hypertenzie (1, 3).

Baroreflex tlmí krátkodobú variabilitu TK, preto je považovaný za tlakový „pufrovací“ systém. V ostatnom čase narastajú dôkazy, že baroreflex má význam nie len pri krátkodobej, ale aj pri dlhodobej regulácii TK (2). Navyše dysfunkcia baroreflexu môže predstavovať dedičnú zložku v etiopatogenéze esenciálnej hypertenzie (2). Redukovaná funkcia baroreflexu a obezita u mladistvých môžu predikovať včasný vývoj artériovej hypertenzie (2, 4). Pri zvýšení TK dochádza baroreflexnou, najmä vagovou ochranou k inhibícii sympatikovej aktivity, spomaleniu srdcovej frekvencie, vazodilatacii a k zníženiu minútového vývrhu srdca (1, 2). TK musí byť zvýšený niekoľko hodín, aby došlo ku kompletnému trvalému prestaveniu baroreceptorov. Rýchle prestavenie úrovne nastavenia arteriálnych baroreceptorov v cirkulácii rozširuje rozsah tlakových zmien, pri ktorých baroreflex pracuje rýchlo, má vysokú senzitivitu. Neustále

výstupy TK podnecujú prestavenie prahu reflexu na vyššie hodnoty, čím baroreflex stráca schopnosť tlmiť fluktuáciu TK, a to prispieva k vzniku artériovej hypertenzie (2). Resetovanie baroreflexu neumožňuje ochranu pri pretrvávajúcom zvýšení TK, pomáha však tlmiť fluktuáciu TK na ešte vyššie hodnoty (2). Ukazuje sa, že ovplyvnenie funkcie baroreflexu môže byť prospešné aj v prípade rezistentnej hypertenzie (RH), keď sa nedosahujú cieľové hodnoty TK (systolický TK menej ako 140 mmHg a diastolický TK menej ako 90 mmHg) napriek zmene životného štýlu a užívaniu troj- a viac kombinácie antihypertenzív, z ktorých jedno je diuretikum pri maximálnej tolerovaných dávkach a dobrej adherencii pacienta k liečbe (1, 3). Prevalencia RH sa udáva v širokom rozmedzí od 5 do 30 % v závislosti od skúmanej populácie, reálny odhad je však 9 – 15 % (3). V prípade RH sa v súčasnosti objavuje nová možnosť liečby, ktorá umožňuje priaznivo ovplyvniť autonómnu dysfunkciu elektrickou stimuláciou karotického baroreflexu. Baroreflexná stimulačná terapia (BST) predstavuje invazívnu možnosť liečby RH s cieľom navodiť stratenú sympatiko-parasympatikovú autonómnu rovnováhu, znížiť artériovú rezistenciu, zvýšiť žilovú kapacitu a tlakovú nátriu-rézu. Čistý efekt predstavuje udržanie dostatočnej tkanivovej perfúzie pri zníženom TK (5).

Baroreflexná senzitivita (BRS) je neinvazívnym markerom integrity autonómneho nervového systému (ANS). Definovaná je zmenou dĺžky R-R intervalu na EKG zázname ako funkcia zmeny TK počas predchádzajúceho srdcového cyklu (6). Zjednodušene možno povedať, že BRS charakterizuje efektivitu regulácie TK v organizme. Priemerná hodnota BRS u zdravých jedincov je približne 15 ± 5 ms/mmHg (6).

Cieľ práce

Cieľom práce bolo stanoviť rozdiely a klinický význam baroreflexnej senzitivity pre rizikovú stratifikáciu pacientov

s primárnou, dobre kontrolovanou a rezistentnou hypertenziou.

Súbor pacientov a metodika

Vyšetřili sme celkovo 105 pacientov. 96 pacientov s vekovým priemerom $68 \pm 9,54$ roka, 46 mužov a 50 žien, malo primárne kontrolovanú artériovú hypertenziu. Deväť pacientov s vekovým priemerom $64 \pm 5,86$ roka, traja muži a šesť žien, malo potvrdenú pravú rezistentnú hypertenziu. Užívali antihypertenzívnu liečbu v päť- a viac kombináciách. Do súboru boli zaradení chorí po vylúčení sekundárnej hypertenzie, pseudorezistencie u seniorov, nepravnej rezistencie pri nesprávnej technike merania krvného tlaku, syndrómu bieleho pláštia. Preverili sme aj *non-compliance* pacienta použitím dotazníkovej metódy. 26 hypertonikov (24,7 %) malo neurorádiologicky potvrdenú prvú manifestáciu ischemickej cievnej mozgovej príhody (CMP). Boli to chorí šesť mesiacov a viac po prekonaní akútneho ataku CMP. 37 pacientov (35,2 %) prekonalo infarkt myokardu (IM) tri a viac mesiacov pred zaradením do štúdie.

Skúmali sme rozdiely BRS u pacientov podľa výšky systolického tlaku krvi (TK), globálneho KV rizika a pridružených KV ochorení. BRS sme vyšetřili sekvenčnou metódou s použitím protokolu kontrolovaného dýchania s frekvenciou 0,1 Hz na základe päťminútového kontinuálneho neinvazívneho monitorovania zmien TK a R-R intervalu. Všetci pacienti boli vyšetření podľa štandardizovaného protokolu, so súhlasom o zaradení do štúdie. Vzhľadom na závažnosť dôsledkov vynechania aktuálne aplikovanej liečby všetci pacienti s AH užívali antihypertenzívnu liečbu, v prípade indikácie hypolipidemickú, antiagregačnú aj počas vyšetřenia BRS. Každý pacient bol posúdený podľa nasledujúcich výberových a vylučovacích kritérií. **Výberové kritériá:** Esenciálna artériová hypertenzia, rezistentná artériová hypertenzia, sínusový rytmus, vek nad 18 rokov. **Vylučovacie kritériá:** Fibrilácia predsiení alebo iná porucha rytmu srdca, záznam viac ako päť ektópií na EKG, aktuálny systolický TK viac ako 160 mmHg alebo diastolický TK viac ako 100 mmHg, akútny koronárny syndróm, anamnéza alebo prítomnosť srdcového zlyhávania, poškodená renálna funkcia (kreatinín viac ako 200 $\mu\text{mol/l}$), nespupracujúci pacient, terminálne ochorenie. Podmienkou zaradenia do práce bola dobrá metabolická kompenzácia diabetu HbA_{1c} menej ako 6,5 % DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) a dĺžka trvania diabetes mellitus menej ako päť rokov.

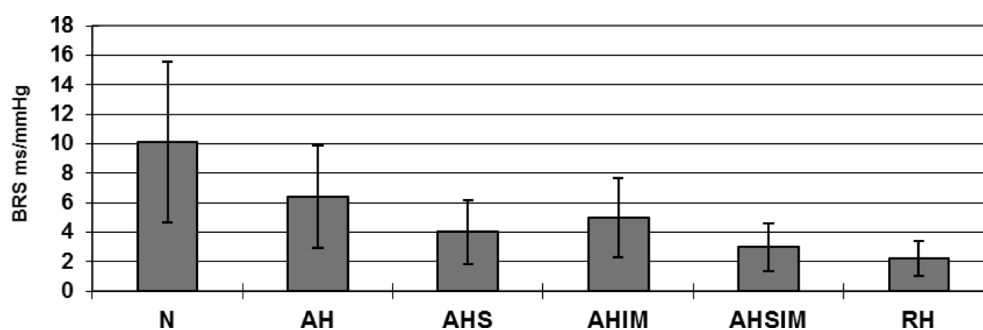
Vyšetřenie pacientov sme realizovali v horizontálnej polohe s vyššie uloženou hlavou v tichej miestnosti pri konštantnej izbovej teplote. Pacientov sme požiadali o abstinenciu kofeínu a nikotínu 24 hodín pred vyšetřením. Špeciálny piezoelektrický senzor umiestnený na zápästie

v mieste najviac pulzujúcej artérie radialis zaznamenával neinvazívne kontinuálne počas päťminútového merania srdcovú frekvenciu (SF) a TK. Kontrolný TK sme merali klasickou auskultačnou metódou na druhej končatine. Pre kontinuálny záznam R-R intervalov sme používali tri povrchové EKG zvody priložené na hrudník. Po 15 minútach prípravnej fázy, stabilizácii hodnôt TK i SF, dosiahnutí vhodného EKG i TK signálu z monitora sme pristúpili k vyšetřeniu BRS. Pacientov sme požiadali spontánne dýchať 10 – 15 dychov za minútu. Neskôr bolo dýchanie pacientov synchronizované pomocou elektronického metronómu riadeného počítačom na frekvenciu 0,33 Hz. Vyšetřenie sme realizovali neinvazívnym monitorom TK a SF japonskej výroby COLLIN-CBM 7000, ktorý uvedené parametre zaznamenáva kontinuálne – „od úderu k úderu“. Vstupné údaje u každého jedinca boli použité z priemeru troch päťminútových záznamov EKG pri súčasnom monitorovaní TK. Spontánna fluktuácia systolického TK a R-R intervalov bola analyzovaná použitím spektrálnej metódy (BRS spekt) s použitím protokolu kontrolovaného dýchania (korekcia na dychovú frekvenciu).

Porovnanie stredných hodnôt kontinuálnych premenných sa pre dve a viac skupín realizovalo použitím programu ANOVA (analysis of variance) po logaritmickej transformácii údajov, ktoré nezodpovedali normálnej gaussovskej distribúcii v populácii. Porovnanie stredných hodnôt kontinuálnych premenných pre dve skupiny bolo realizované neparametrickým Mann-Whitney testom. Za významnú sa považovala hodnota $p < 0,05$.

Výsledky

V našej práci bola u vyšetřených 105 pacientov s artériovou hypertenziou zistená signifikantná negatívna korelácia medzi hodnotami BRS a výškou systolického TK ($-0,52$, $p < 0,001$). Potvrdil sa inverzný vzťah medzi hodnotami BRS a kategóriou AH (čím vyšší stupeň AH, tým nižšia hodnota BRS). Hodnota BRS bola význačne nižšia u hypertonikov s pridruženým KV ochorením (CMP, IM), ako u hypertonikov bez nich ($p = 0,0412$), a to aj šesť mesiacov po prekonaní akútneho ataku. Ešte výraznejšia bola redukcia hodnoty BRS pri prekonaní CMP a zároveň IM. Najkritickejšiu hodnotu BRS sme zaznamenali u chorých s rezistentnou hypertenziou (**obrázok 1**). Zistili sme významne vyššie hodnoty pulzného TK u pacientov s rezistentnou hypertenziou ako u pacientov s kontrolovanou artériovou hypertenziou bez orgánových komplikácií (54 ± 6 vs. 46 ± 3 mmHg, $p < 0,01$). Viaceré štúdie, ktoré skúmali klinický prínos vyšetřenia spontánnej BRS u pacientov s rôznym spektrom KV ochorení potvrdili, že hodnota BRS znížená pod 3 ms/mmHg sa spája s horšou prognózou pre pacienta v zmysle zvýšenia KV komplikácií i mortality (7, 8, 9). Pacienti s kritickou hodnotou BRS



Obrázok 1 Hodnoty spektrálnej baroreflexnej senzitivity v rôznych skupinách pacientov

Figure 1 Spectral baroreflex sensitivity values in group of patients divided into

N – vysoký normálny tlak krvi (subjects with high normal blood pressure), AH – artériová hypertenzia (arterial hypertension), AHS – artériová hypertenzia a prekonaná cievna mozgová príhoda (arterial hypertension and history of stroke), AHIM – artériová hypertenzia a prekonaný infarkt myokardu (arterial hypertension and history of myocardial infarction), AHSIM – artériová hypertenzia, prekonaná cievna mozgová príhoda a prekonaný infarkt myokardu (arterial hypertension, history of stroke and myocardial infarction), RH – rezistentná hypertenzia (resistant hypertension), BRS – baroreflexná senzitivita (BRS – baroreflex sensitivity)

≤ 3 ms/mmHg (36 pacientov, 34,28 %, 24 mužov a 12 žien) boli prevažne muži hypertonici, s BMI $32,46 \pm 3,4$ kg/m² a metabolickým syndrómom (**tabuľka 1**). Priemerná hodnota BRS bola u pacientov s rezistentnou hypertenziou signifikantne nižšia ako v skupine bez nej ($2,18 \pm 1,05$ vs $5,92 \pm 2,51$ ms/mmHg, $p < 0,001$). Na malej vzorke pacientov ($n = 9$) s RH bola potvrdená kritická hodnota BRS ≤ 3 ms/mmHg u 77 % ($n = 7$) týchto chorých.

Diskusia

V predkladanej práci bola u vyšetrených pacientov s diagnózou artériová hypertenzia zistená signifikantná negatívna korelácia medzi hodnotami BRS a výškou systolického TK ($-0,52$, $p < 0,001$). Medzi hodnotami BRS a kategóriou

artériovej hypertenzie existuje inverzný vzťah, čím vyšší je stupeň artériovej hypertenzie, tým nižšia je hodnota BRS (10). BRS je redukovaná nielen u hypertonikov, ale už aj v štádiách vysokého normálneho tlaku krvi (1, 4, 10). Na základe vedeckých prác je poškodenie parasimpatikového nervového systému, najmä nervus vagus, spojené s dysfunkciou baroreflexu, nemá ale jednoznačný vzťah ku klinickej závažnosti AH. Na druhej strane hyperaktivita SNS nie je priamo závislá od dysfunkcie baroreflexu, ale koreluje významne so závažnosťou AH a zvýšeným KV rizikom (1). Obezita a AH predstavujú neuroadrenergne abnormality, preto nie je prekvapením zníženie BRS pri ich prítomnosti. Aj v našej práci sme potvrdili významnú redukciu BRS u hypertonikov s centrálnou obezitou.

U hypertonikov je pozitívna súvzťažnosť medzi BRS a variabilitou srdcovej frekvencie a inverzná spojitosť medzi

Tabuľka 1 Rozdelenie súboru pacientov podľa kritickej hodnoty baroreflexnej senzitivity

Table 1 Analysis of the group by critical value of baroreflex sensitivity

	BRS ≤ 3 ms/mmHg n (%) = 32 (30,5 %)	BRS > 3 ms/mmHg n (%) = 73 (69,5 %)	p hodnota (p value)
RH n = 9	7 (77,7 %)	2 (2,56 %)	
Muži (men) n (%)	24 (66,8 %)	34 (43,5 %)	p < 0,05
Vek (roky) (Age in years)	64 ± 5,86	68 ± 6,54	NS
BMI (kg/m ²)	32,46 ± 3,40	28,10 ± 3,67	p < 0,05
DM, PGT n (%)	19 (42,2 %)	26 (57,8 %)	NS
Cholesterol (mmol/l) (Total cholesterol)	5,27 ± 1,50	5,34 ± 1,25	NS
Triacylglyceroly (mmol/l) (Triacylglycerides)	2,35 ± 1,60	2,10 ± 1,45	NS
LDL cholesterol (mmol/l)	3,41 ± 0,45	3,29 ± 0,25	NS
HDL cholesterol (mmol/l)	0,85 ± 0,30	1,24 ± 0,25	p < 0,05

RH – rezistentná hypertenzia (resistant hypertension), DM – diabetes mellitus, PGT – porucha glukózovej tolerancie (impaired glucose tolerance), BMI – index telesnej hmotnosti (body mass index), NS – nesignifikantný (non-significant)

BRS a variabilitou TK. Baroreflexná dysfunkcia je spojená so závažnosťou artériovej hypertenzie, nie s jej etiológiou (1). Podľa niektorých prác sa u dlhodobu dobre kontrolovaných hypertonikov hodnota BRS výrazne neodlišuje od zdravých osôb (1). V našej práci sme to ale nepotvrdili, pravdepodobne pre vyššie zastúpenie hypertonikov s orgánovými komplikáciami. Hodnota spontánnej BRS bola v našej práci signifikantne nižšia u hypertonikov s pridruženým KV ochorením (CMP, IM), ako u hypertonikov bez KV ochorenia. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) bola prvá multicentrická štúdia, ktorá potvrdila význam redukovanej senzitivity baroreflexu ako cenného nezávislého prediktora mortality po prekonaní IM (8). Kardiálna mortalita bola u pacientov po IM v ATRAMI štúdii s hodnotou BRS ≤ 3 ms/mmHg a redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory $< 35\%$ významne vyššia oproti ostatným pacientom (8). Keďže AH je hlavný rizikový faktor cievnych mozgových príhod, neprekvapuje redukcii BRS v akútnej fáze ischemickej i hemoragickej CMP (9). Redukcia BRS pretrváva aj v tzv. chronickej fáze, viac ako šesť mesiacov po prekonaní CMP (10). Aterosklerotické zmeny tepien v karotickej oblasti vedú tiež k redukcii BRS a následná endarterektómia i karotický stenting môžu zlepšiť funkciu baroreflexu (1). Efekt karotického stentingu na funkciu baroreflexu je viac individuálny a po fáze začiatkovej redukcie BRS môže dôjsť k opätovnému zvýšeniu BRS až po období niekoľkých mesiacov, čo súvisí s mechanizmom stentingom navodenej fibrotizácie aterosklerotického plaku. Porušenie BRS súvisí s pomerom intimy k médiu karotickej tepny, čo môže potencionálne predstavovať včasný marker rizika vzniku CMP (4). Omezzano et al. potvrdili prognostickú hodnotu BRS v kohorte 451 hypertonikov bez zjavnej KV choroby v priebehu šesťročného sledovania. Redukcia hodnoty BRS bola nezávislým predpovedným ukazovateľom zvýšenej celkovej mortality a KV morbidity u hypertenzných pacientov (8).

Vhodnou terapiou možno zvrátiť funkčné zmeny a zlepšiť funkciu baroreflexu dostatočne dlho pred zmenou vaskulárnych štruktúr. Modulácia baroreflexnej funkcie vplyvom antihypertenzív by si vyžadovala dôkladné preskúmanie v prospektívnych multicentrických štúdiách. Baroreflexná stimulačná terapia (BST) dnes predstavuje novú výzvu v liečbe rezistentnej hypertenzie. Elektrická modulácia baroreflexu v liečbe RH sa objavila už v 60. a 70. rokoch minulého storočia. Technické nedostatky však znemožnili jej širšie využitie v klinickej praxi. Priekopníkmi v stimulácii baroreflexu pomocou implantovateľného zariadenia u psov boli Bilgutay a Lillehei (11). Heusser et al. dokumentovali u 12 pacientov po začatí BST okamžité a významné zníženie sympatickej nervovo svalovej aktivity (MSNA), čo bolo spojené s významným znížením TK (12).

Údaje z multicentrickej, prospektívnej, nerandomizovanej štúdie Rheos DEBuT-HT (Device Based Therapy in Hypertension Trial) zo sledovania 45 pacientov s RH (priemerný

vstupný TK 179/105 mmHg, antihypertenzívna liečba v päťkombinácii) s trvalo aplikovanou BST potvrdili redukcii systolického TK o 33 a diastolického TK o 22 mmHg i srdcovej frekvencie u 17 pacientov, ktorí dokončili dvojročné sledovanie. Podmienkou zaradenia do štúdie bol TK $\geq 160/90$ mmHg napriek užívaniu najmenej troch antihypertenzív, z ktorých jedno bolo diuretikum. Vylúčení boli pacienti z ortostatickou hypotenziou, permanentnou fibriláciou predsiení alebo inými poruchami rytmu, s klinicky závažnými chlopňovými chybami, so sekundárnou hypertenziou, s karotickou aterosklerózou obliterujúcou viac ako 50 %. Vylúčení boli tiež pacienti po ožiarení karotickej oblasti, po implantácii kardio-stimulátora, tehotné ženy a hemodialyzovaní pacienti (13). Zdá sa, že sympatikovou inhibíciou zlepšená hemodynamika i poddajnosť tepien majú priaznivé účinky tiež u pacientov so srdcovým zlyhávaním a s chronickou chorobou obličiek. Randomizovaná štúdia Rheos Pivotal Trial predstavovala ďalšiu fázu výskumu zameraného na potvrdenie efektivity a bezpečnosti liečby. Z celkového počtu 265 probandov dosiahlo TK ≤ 140 mmHg 63 % a minimálny pokles TK o 10 mmHg po implantácii 81 % probandov (14). Pokiaľ prvá generácia BST tzv. Rheos systému využíva bilaterálnu karotickú stimuláciu, druhá minimalizovaná generácia systému Barostim Neo (CVRx, Minneapolis, USA) je založená na princípe bezdrôtovej telemetrie a unilaterálnej stimulácie v oblasti väčšinou pravého karotického sínusu. Len v prípade kontraindikácií (napríklad signifikantná karotická stenóza viac ako 50 %) je elektróda umiestnená na opačnej strane. Implantačný zákrok je miniinvazívny, implantačný čas je skrátený takmer o polovicu oproti prvému systému. Cieľom Barostim Neo VR-1 Verification Study je potvrdiť účinnosť a bezpečnosť nového unilaterálneho systému. Stimulačná terapia sa začína po dvoch týždňoch od implantácie elektród, možno ju vypnúť a zapnúť. 30-dňová bezpečnosť systému je oproti prvej generácii vyššia. Najčastejšie komplikácie boli hematóm, ranová infekcia, dyskomfort v oblasti krku pacienta (15). U 30 pacientov so vstupným TK 171,7/99,5 mmHg došlo po šesťmesačnej BST k poklesu TK o 26/12,5 mmHg. Dokonca aj u šiestich pacientov po predchádzajúcej RDN bez dostatočnej odpovede TK bol zaznamenaný pokles TK o 22,3/9,8 mmHg (16). Redukovaná BRS umožňuje identifikovať pacientov s RH, ktorí budú pravdepodobnými respondérmi na RDN a BST (17). Aj v našej práci sme na malej vzorke pacientov s RH potvrdili jej heterogénnosť vzhľadom na kritické hodnoty BRS. Výsledky štúdie SIMPLICITY HTN-3 u pacientov s RDN priniesli sklamanie vzhľadom na preukázanie významnej redukcie systolického TK po šiestich mesiacoch. RDN je na Slovensku dostupná od roku 2012. Pokles ambulantného systolického a diastolického TK $14/5 \pm 22/11$ mmHg šesť mesiacov po RDN viedol k zlepšeniu štrukturálnych a funkčných parametrov cievnej stenzy v krátkodobom sledovaní (18). V súčasnosti sa s napätím očakávajú ďalšie multicentrické štúdie s prísnejšími indikačnými

kritériami pre pacientov aj pre realizačné špecializované centrá. BST predstavuje sľubnú možnosť liečby RH, ktorá je v niektorých krajinách Európy už možná. Technológia BST prechádza neustále rozvojom, najmä v zlepšovaní bezpečnosti a účinnosti liečby.

Záver

V našej práci sme potvrdili, že artériová hypertenzia je asociovaná s redukciami BRS. Medzi hodnotou systolického TK a BRS je významný inverzný vzťah. Pacienti s rezistentnou hypertenziou majú signifikantne častejšie kritické hodnoty BRS ≤ 3 ms/mmHg ako iní hypertonici. Netvorí ale úplne homogénnu skupinu z hľadiska dysautómie. Vyšetrenie baroreflexnej senzitivity, neinvazívneho markera integrity ANS prispieva k včasnému odhaleniu sympatikovej dominancie v organizme. Umožňuje stratifikovať chorých s celým spektrom kardio-cerebro-vaskulárnych ochorení, vrátane kardiálnej autonómnej neuropatie u diabetikov, či s inými dysautóniami. Dokáže navyše včasne stratifikovať hypertonikov a jedincov s vysokým normálnym TK, monitorovať ovplyvnenie ANS farmakologickou i invazívnou liečbou rezistentnej hypertenzie, dokonca predikovať odpoveď na túto liečbu. Potrebne sú ďalšie multicentrické štúdie, ktoré by rozšírili vedomosti o funkcii baroreceptorov, spresnili indikačné kritériá pre výber vhodných kandidátov pre liečbu stimuláciou baroreflexu a preverili bezpečnosť systému BST z dlhodobšieho hľadiska.

Literatúra

- Grassi G, Seravalle G. Sympatho-vagal imbalance in hypertension. In: Robertson D, et al. *Primer on the autonomic nervous system*. Third Edition. San Diego, USA: Elsevier; 2012:345-348.
- Chapleau MW. Baroreceptor Reflexes. In: Robertson D, et al. *Primer on the autonomic nervous system*. Third Edition. San Diego, USA: Elsevier; 2012:161-165.
- Mancia G, Fegard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2013;31:1281-1357.
- Honzíková N, Lábrová R, Fišer B, et al. Influence of age, body mass index and blood pressure on the carotid-media thickness in normotensive and hypertensive patients. *Biomed Tech* 2006;51:159-162.
- Menne J, Jordan J, Linnenwebber-Held S, et al. Resistant hypertension: baroreflex stimulation as a new tool. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:288-295.
- Parati G, Rienzo MD, Mancia G. How to measure baroreflex sensitivity: from cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens* 2000;18:7-19.
- Ormezzano O, Cracowski JL, Quesada JL, et al. Evaluation of the prognostic values of baroreflex sensitivity in hypertensive patients: the EVABAR study. *J Hypertens* 2008;26:1373-1378.
- La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998;351:478-484.
- Robinson TG, Dawson SL, Eames PJ, et al. Cardiac baroreceptor sensitivity predicts long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:705-712.
- Čelovská D, Staško J, Gonsorčík J, et al. Klinický význam senzitivity baroreflexu u pacientov s artériovou hypertenziou. *Cardiol* 2009;18:99-107.
- Bilgutay AM, Lillehei CW. Treatment of hypertension with an implantable electronic device. *JAMA* 1965;191:649-653.
- Heusser K, Tank J, Engeli S, et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension*. 2010;55:619-626.
- Scheffers IJM, Kroon AA, Schmidli J, et al. Novel Baroreflex Activation Therapy in Resistant Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1254-1258.
- Bignano JD, Bakris G, Nadim MK, et al. Baroreflex Activation Therapy Lowers Blood Pressure in Patients with Resistant Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:765-773.
- Hasenfuss G. New Generation Barostim Neo System: preliminary results and discussion. ESC 2011 Barostim Symposium. 2011; Paris, France.
- Hoppe UC, Brandt MCh, Wachter R, et al. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile results from Barostim neo trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59: E1784.
- Zuern CS, Christian E, Konstantinos D, et al. Impaired Cardiac Baroreflex Sensitivity Predicts response to Renal Sympathetic Denervation in Patients with resistant Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2123-2130.
- Škultétyová D, Filipová S, Maďarič J, et al. Hodnotenie karotickej tuhosti prietokom navodenej dilatácie u pacientov s rezistentnou hypertenziou po renálnej denervácii sympatika. *Cardiology Lett*. 2014;23: 15-222.