

Νεφρική συμπαθητική απονεύρωση: Απόψεις Ελλήνων ειδικών στην υπέρταση

Μ. Δούμας¹
Ε. Ανδρεάδης²
Μ. Ανδρόνογλου³
Δ. Βλαχάκος⁴
Ε. Γκαλιαγκούση⁵
Χ. Γράσος⁶
Κ. Δημητριάδης⁷
Π. Ζεμπεκάκης⁸
Α. Ζιάκας⁹,
Π. Ηλιάκης⁷
Κ. Θωμόπουλος¹⁰
Ρ. Καλαϊτζίδης¹¹
Ε. Καλλίστρατος¹²
Δ. Κωνσταντινίδης⁷
Β. Κώτσης⁵
Θ. Μακρής¹⁰

Α. Μανώλης¹²
Μ. Μαρκέτου¹³
Α. Μούλιας¹⁴
Π. Νταβλούρος¹⁴
Ι. Παπαδάκης¹⁵
Δ. Παπαδόπουλος¹⁶
Λ. Πουλημένος¹²
Χ. Σαββόπουλος³
Η. Σανίδας¹⁶
Π. Σαραφίδης¹⁷
Γ. Στεργίου¹⁸
Ε. Τριανταφυλλίδη¹⁹
Α. Τριανταφύλλου⁵
Α. Χατζητόλης³
Κ. Τσιούφης⁷

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης αποτελεί πεδίο αντιπαράθεσης στη διεθνή βιβλιογραφία. Σκοπό της μελέτης αποτέλεσε η συγκέντρωση των απόψεων των Ελλήνων ειδικών στην αρτηριακή υπέρταση σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης, καθώς και το προφίλ ασθενών που είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για τη μέθοδο αυτή.

Μέθοδοι: Για τη διενέργεια της μελέτης συγκεντρώθηκαν οι υπεύθυνοι και στενοί συνεργάτες των ελληνικών κέντρων αριστείας στην υπέρταση και συζήτησαν για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μεθόδου, καθώς και το προφίλ των ασθενών που μπορεί να επωφεληθούν από τη νεφρική συμπαθητική απονεύρωση. Οι απόψεις των ειδικών κατεγράφησαν και αναλύθηκαν.

Αποτελέσματα: Συνολικά 25 Έλληνες ειδικοί στην υπέρταση συμμετείχαν στη συνάντηση. Οι συμμετέχοντες συμφώνησαν πως η μέθοδος φάνηκε να είναι αποτελεσματική στις τελευταίες τρεις μελέτες της μεθόδου, αλλά 32% επισήμανε την έλλειψη μελετών μεγάλης διάρκειας που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Όλοι συμφώνησαν ως προς την ασφάλεια της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης, ενώ το 76% θεωρεί τη μέθοδο εύκολη και ελάχιστα επεμβατική. Όσον αφορά το προφίλ των ασθενών που θα ήταν κατάλληλοι για νεφρική

¹Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, Θεσσαλονίκη ²Παθολογική Κλινική, ΓΝ Ευαγγελισμός, Αθήνα ³Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη ⁴Νεφρολογική Κλινική, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο, Αθήνα ⁵Γ' Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, Θεσσαλονίκη ⁶Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΚΑΤ, Αθήνα ⁷Α' Καρδιολογική Κλινική, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο, Αθήνα ⁸Α' Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, Θεσσαλονίκη ⁹Α' Καρδιολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, Θεσσαλονίκη ¹⁰Καρδιολογική Κλινική, ΓΝ «Ελενα Βενιζέλου», Αθήνα ¹¹Νεφρολογική Κλινική, ΓΝ Ιωαννίνων, Ιωάννινα ¹²Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ Ασκληπιείο, Αθήνα ¹³Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη ¹⁴Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα ¹⁵Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη ¹⁶Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό, Αθήνα ¹⁷Νεφρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, Θεσσαλονίκη ¹⁸Γ' Παθολογική Κλινική, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο, Αθήνα ¹⁹Β' Καρδιολογική Κλινική, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο, Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Κωνσταντίνος Τσιούφης, Α' Καρδιολογική Πανεπιστημιακή Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Ιπποκράτειο, Αθήνα, Ελλάδα ΤΚ 15127 • E-mail: ktsioufis@gmail.com

συμπαθητική απονεύρωση, το 84% των συμμετεχόντων θεωρεί ότι οι ασθενείς με ανθεκτική ή μη ελεγχόμενη υπέρταση είναι οι καταλληλότεροι υποψήφιοι. Άλλες περιπτώσεις που προτάθηκαν περιλαμβάνουν ασθενείς που δεν συμμορφώνονται στη θεραπευτική αγωγή (72%) ή διέκοψαν τη θεραπευτική αγωγή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (64%), με βλάβη στα όργανα-στόχους (24%), με άλλα νοσήματα που χαρακτηρίζονται από αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (72%), με αρχικά στάδια υπέρτασης (12%) ή νεαρής ηλικίας με βλάβη στα όργανα-στόχους (12%), με αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, όπως ασθενείς με υπέρταση λευκής μπλουζας ή νατριοευσαιθησία (85%) και, τέλος, ασθενείς που προτιμούν τη μέθοδο έναντι της μακροχρόνιας λήψης αντιυπερτασικών φαρμάκων (24%).

Συμπεράσματα: Η πλειονότητα των Ελλήνων ειδικών στην υπέρταση θεωρεί πως η νεφρική συμπαθητική απονεύρωση είναι αποτελεσματική, ενώ όλοι συμφωνούν πως η μέθοδος είναι ασφαλής. Η πλειονότητα των ειδικών θεωρεί τους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση ως καταλληλότερους υποψηφίους, ενώ από ορισμένους εκ των συμμετεχόντων αναγνωρίστηκαν έξι επιπλέον ομάδες ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν από τη νεφρική συμπαθητική απονεύρωση.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: νεφρική συμπαθητική απονεύρωση, αποτελεσματικότητα, ασφάλεια, ανθεκτική υπέρταση, συμπαθητικό νευρικό σύστημα, επεμβατική θεραπεία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας, καθώς περισσότερο από 1 δισεκατομμύρια άτομα παγκοσμίως εμφανίζουν υψηλή αρτηριακή υπέρταση¹, ενώ σχεδόν 8 εκατομμύρια άτομα ετησίως χάνουν τη ζωή τους λόγω της αρτηριακής υπέρτασης². Παρά την ύπαρξη πολλών αντιυπερτασικών φαρμάκων, η ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης παραμένει εξαιρετικά χαμηλή, χωρίς να ξεπερνά το 40% στις ανεπτυγμένες χώρες³. Είναι λοιπόν εμφανές ότι υπάρχουν ακόμη σημαντικές ανεκπλήρωτες ανάγκες για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης.

Η νεφρική συμπαθητική απονεύρωση είναι μία διαδερμική επεμβατική μέθοδος για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, η οποία αποσκοπεί στην καταστροφή των συμπαθητικών νευρών που βρίσκονται γύρω από τις νεφρικές αρτηρίες με διάφορες μεθόδους (υψίσυχο ρεύμα, υπέρηχοι, αλκοόλη). Η εισαγωγή της μεθόδου αυτής πριν από μία δεκαετία γέννησε πολλές ελπίδες και οι πρώτες μη ελεγχόμενες μελέτες είχαν εντυπωσιακά αποτελέσματα σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση⁴⁻⁶, καθώς και άλλα νοσήματα που χαρακτηρίζονται από υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος⁷. Στη συνέχεια όμως, τα αποτελέσματα της πρώτης τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης⁸, δεν ήταν θετικά και γέννησαν σημαντικές αμφιβολίες για την αποτελεσματικότητα της μεθόδου, βυθίζοντας τη μέθοδο αυτή σε χειμερία νάρκη^{9,10}.

Η ανάλυση και η κριτική αποτίμηση των υπαρχόντων δεδομένων, καθώς και η αναγνώριση των μειονεκτημάτων των προηγούμενων μελετών, οδήγησαν τους ειδικούς στον τομέα αυτό να προτείνουν τον σχεδιασμό νέων μελετών χωρίς τα προηγούμενα προβλήματα¹¹⁻¹³, ενώ και οι τελευταίες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπέρτασης συνιστούν τη χρήση της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης εντός κλινικών μελετών και όχι για την καθ' ημέρα κλινική πράξη¹⁴.

Το τελευταίο έτος όμως, τα αποτελέσματα τριών τυχαιοποιημένων μελετών¹⁵⁻¹⁷ ήταν θετικά και αναζωπύρωσαν το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για τη μέθοδο¹⁸. Σκοπό της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η συγκέντρωση των απόψεων των Ελλήνων ειδικών στην αρτηριακή υπέρταση σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης, καθώς και για το προφίλ των ασθενών που είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για τη μέθοδο.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ

Για τη διενέργεια της μελέτης συγκεντρώθηκαν όλοι οι υπεύθυνοι ή στενοί συνεργάτες των ελληνικών κέντρων αριστείας στην υπέρταση, αναγνωρισμένων από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης, και συζητήσαν υπό τον συντονισμό του Κωνσταντίνου Τσιούφη, Καθηγητή Καρδιολογίας στο ΕΚΠΑ, και του Μιχαήλ Δούμα, Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας στο ΑΠΘ. Η συνάντηση κατέστη εφικτή με την ευγενική χορηγία της φαρμακευτικής εταιρείας Medtronic, η οποία όμως δεν είχε καμία

συμμετοχή στο περιεχόμενο της μελέτης αυτής.

Οι συμμετέχοντες στη συνάντηση αυτή κλήθηκαν να εκφράσουν τις απόψεις τους σε τέσσερα ερωτήματα:

1. Ποια είναι η άποψή σας για την αποτελεσματικότητα της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης;
2. Ποια είναι η άποψή σας για την ασφάλεια της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης;
3. Ποιο είναι το προφίλ των ασθενών που είναι κατά τη γνώμη σας κατάλληλοι υποψήφιοι για νεφρική συμπαθητική απονεύρωση;
4. Θα επιθυμούσατε να συμμετάσχετε σε μελλοντικές μελέτες σχετικά με τη νεφρική συμπαθητική απονεύρωση;

Οι απόψεις των ειδικών που συμμετείχαν στη συνάντηση καταγράφηκαν από τους συντονιστές της μελέτης και στη συνέχεια αναλύθηκαν και κωδικοποιήθηκαν για να είναι δυνατή η παρουσίασή τους.

Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη έδωσαν τη συγκατάθεσή τους για την καταγραφή, κωδικοποίηση και ανάλυση των απόψεών τους, καθώς και για την παρουσίασή τους στη μελέτη αυτή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η συνάντηση έγινε τον Οκτώβριο του 2019 στην Αθήνα και συμμετείχαν Έλληνες ειδικοί στην υπέρταση από τα ακόλουθα κέντρα αριστείας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης:

Αθήνα

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική (Τσιούφης Κ., Δημητριάδης Κ.)

Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική (Στεργίου Γ.)

Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική (Τριανταφυλλίδου Ε.)

Λαϊκό Νοσοκομείο (Καρδιολογική Κλινική (Παπαδόπουλος Δ., Σανιδάς Η.)

Ασκληπιείο Βούλας – Καρδιολογική Κλινική (Πουλημένος Λ, Καλλίστρατος Ε.)

Έλενα Βενιζέλου – Καρδιολογική Κλινική (Μακρής Θ., Θωμόπουλος Κ.)

ΚΑΤ – Καρδιολογική Κλινική (Γράσσοσ Χ.)

Ευαγγελισμός – Παθολογική Κλινική (Ανδρεάδης Ε.)

Θεσσαλονίκη

Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική (Ζεμπεκάκης Π.)

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική (Χατζητόλιος Α., Σαββόπουλος Χ., Ανδρόνογλου Μ.)

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική (Δούμας Μ.)
Νεφρολογική Κλινική (Σαραφίδης Π.)

Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική (Κώπτης Β., Γκαλιαγκούση Ε., Τριανταφύλλου Α.)

Α' Καρδιολογική Κλινική (Ζιάκας Α.)

Περιφέρεια

Ιωάννινα – Νεφρολογική Κλινική (Καλαϊτζίδης Ρ.)

Πάτρα – Καρδιολογική Κλινική (Μούλιας Α.)

Ηράκλειο – Καρδιολογική Κλινική (Μαρκέτου Μ.)

Ηράκλειο – Παθολογική Κλινική (Παπαδάκης Ι.)

Συνολικά, τοποθετήθηκαν όλοι οι συμμετέχοντες σχετικά με τα ερωτήματα της μελέτης αυτής και οι απόψεις τους κωδικοποιήθηκαν και παρουσιάζονται συνοπτικά ανά ερώτημα.

Α. Αποτελεσματικότητα της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης

Σχετικά με τις απόψεις των συμμετεχόντων ως προς την αποτελεσματικότητα της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης, όλοι οι συμμετέχοντες (25/25) εξέφρασαν την άποψη ότι οι τελευταίες τρεις μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Από 9/25 (36%) τονίσθηκαν τα μειονεκτήματα της μελέτης Symplicity-3⁸, ιδιαίτερα ως προς την έλλειψη επαρκούς συμπαθητικής απονεύρωσης καθώς και της καμπύλης εκμάθησης της μεθόδου από πλευράς των επεμβατικών καρδιολόγων¹⁹. Για το τελευταίο θέμα, εκφράσθηκε από 3 συμμετέχοντες η κεφαλαϊώδης σημασία της επικοινωνίας μεταξύ των επεμβατικών καρδιολόγων και των ειδικών στην υπέρταση. Από 11/25 (44%) συμμετέχοντες σημειώθηκε ότι η εξέλιξη του καθετήρα απονεύρωσης αναμένεται να βελτιώσει την έκταση της απονεύρωσης, ενώ 4/25 (16%) στάθηκαν στην απονεύρωση των περιφερικών κλάδων που επίσης πιστεύεται ότι έχει παρόμοια αποτελέσματα.

Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι 2 από τους συμμετέχοντες ήταν τόσο πεπεισμένοι για την αποτελεσματικότητα της μεθόδου, ώστε θεωρούν ότι η χρήση εικονικής παρέμβασης στην ομάδα ελέγχου (sham-control) δεν είναι πλέον απαραίτητη από ηθικής απόψεως για τους ασθενείς που συμμετέχουν στις μελέτες.

Επιπρόσθετα, από 5/25 (20%) επισημάνθηκαν τα επιπλέον οφέλη της μεθόδου στις βλάβες στα όργανα-στόχους, πέραν της ελάττωσης της ΑΠ, καθώς και η χρησιμότητά της στην αντιμετώπιση άλλων νοσημάτων που συνοδεύονται από υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, η κολπική

μαρμαρυγή, οι κοιλιακές αρρυθμίες που επάγονται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, το σύνδρομο υπνικής άπνοιας κ.ά.

Ένας σημαντικός περιορισμός της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης που αναγνωρίστηκε από 11 ειδικούς (44%) ήταν η έλλειψη αξιόπιστων προγνωστικών δεικτών για την αποτελεσματικότητα της μεθόδου σε εξατομικευμένη βάση.

Τέλος, οι 6/25 (24%) τόνισαν την ανάγκη ύπαρξης μεγαλύτερων τυχαιοποιημένων μελετών σχετικά με την αποτελεσματικότητα της μεθόδου και για το θέμα αυτό αναμένονται τα αποτελέσματα των μελετών που ήδη διεξάγονται. Επιπλέον από 8/25 (32%) επισημάνθηκε ότι δεν υπάρχουν μακροχρόνιες μελέτες αποτελεσματικότητας και δεν είναι γνωστό εάν τα ωφέλιμα αποτελέσματα διατηρούνται πέραν της 5ετίας.

B. Ασφάλεια της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης

Όλοι οι συμμετέχοντες συμφώνησαν ότι η μέθοδος είναι ασφαλής και δεν υπάρχουν ιδιαίτερες ανησυχίες σχετικά με τις επιπτώσεις της μεθόδου στη νεφρική λειτουργία ή τη διάμετρο του αγγείου.

Από 16/25 (64%) όμως επισημάνθηκε ότι η διάρκεια των μελετών είναι μικρή και συνεπώς δεν υπάρχουν δεδομένα για τη μακροχρόνια ασφάλεια της μεθόδου. Για τη μακροχρόνια ασφάλεια (όπως και για την αποτελεσματικότητα) σημειώθηκε ότι θα ήταν χρήσιμο να συλλεγούν στοιχεία από τους ασθενείς που συμμετείχαν στις πρώτες μελέτες με τη μέθοδο αυτή, οπότε θα υπάρχουν στοιχεία δεκαετούς παρακολούθησης (έστω και σε περιορισμένο αριθμό ασθενών).

Από την πλειονότητα των συμμετεχόντων (19/25, 76%) εκφράστηκε η άποψη ότι η μέθοδος είναι απλή και ελάχιστα επεμβατική, γεγονός που την καθιστά εύχρηστη στην καθημερινή κλινική πράξη. Αντίθετα, μία ειδικός εξέφρασε την άποψη ότι η μέθοδος δεν είναι ελάχιστα επεμβατική, καθώς πέρα από τον καθετηριασμό της μηριαίας αρτηρίας, χορηγείται ενέργεια για την καταστροφή των συμπαθητικών νευρών με αποτέλεσμα έντονο άλγος για τον ασθενή και πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τέλος, από έναν ειδικό τονίστηκε ιδιαίτερα ότι το μεγάλο πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι δεν καταλείπεται ξένο σώμα στον οργανισμό, όπως συμβαίνει με άλλες επεμβατικές μεθόδους (διέ-

γερση καρωτιδικών τασσο-υποδοχέων, stent, βηματοδότες κ.ά).

Γ. Προφίλ υποψήφιων ασθενών για νεφρική συμπαθητική απονεύρωση

Η συζήτηση για το προφίλ των ασθενών που θα ήταν κατάλληλοι υποψήφιοι για νεφρική συμπαθητική απονεύρωση ήταν εκτενής και αποτέλεσε τελικά το κύριο θέμα της συνάντησης.

Οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση αναγνωρίστηκαν ως οι πλέον κατάλληλοι υποψήφιοι για νεφρική συμπαθητική απονεύρωση από την πλειονότητα των συμμετεχόντων (21/25, 84%), κυρίως λόγω της βαρύτητας της κατάστασης αυτής και των περιορισμένων δυνατοτήτων που υπάρχουν για την αντιμετώπισή τους. Μάλιστα, από 4 συμμετέχοντες τονίστηκε ο ρόλος της απονεύρωσης στην αντιμετώπιση των ασθενών στους οποίους δεν επιτυγχάνεται ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης με όλες τις κατηγορίες των αντιυπερτασικών φαρμάκων («υπερ-ανθεκτική» υπέρταση). Στην άλλη πλευρά του φάσματος, 8 ειδικοί θεωρούν ότι η νεφρική συμπαθητική απονεύρωση είναι κατάλληλη για ασθενείς με αρρυθμική υπέρταση, ακόμη και εάν δεν πληρούν τα κριτήρια ανθεκτικής υπέρτασης.

Η πλειονότητα των ειδικών συμφωνεί με την πιθανή χρήση της μεθόδου σε ασθενείς που εμφανίζουν περιορισμένη προσήλωση στη θεραπεία (18/25, 72%). Η περιορισμένη προσήλωση στη θεραπεία αναγνωρίστηκε από όλους τους ειδικούς ως ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα στην αντιμετώπιση των ασθενών με αρτηριακή υπέρταση. Μάλιστα, από έναν ειδικό προτάθηκε η εξέταση της πιθανότητας χρήσης νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης στους ασθενείς που έχουν ήδη διακόψει την αντιυπερτασική αγωγή μετά από λήψη για κάποιο χρονικό διάστημα, καθώς αυτοί οι ασθενείς είναι που έχουν σίγουρα τη χειρότερη συμμόρφωση στη θεραπεία και είναι σε αυξημένο κίνδυνο λόγω της μη λήψης αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Μια άλλη ομάδα ασθενών που είναι υποψήφια για τη μέθοδο αυτή αποτελείται από τους ασθενείς που έχουν εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες από τη λήψη των αντιυπερτασικών φαρμάκων, ιδιαίτερα εάν οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες είτε ήταν τόσο σημαντικές ώστε να διακόψουν μία συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων είτε εμφανίστηκαν σε περισσότερες από μία κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρ-

μάκων. Τη γνώμη αυτή συμμερίσθηκε η πλειονότητα των συμμετεχόντων (16/25, 64%).

Μία ακόμη σημαντική πτυχή της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης είναι οι πλειοτροπικές δράσεις της πέραν της μείωσης της αρτηριακής πίεσης, μέσω της ελάττωσης της συμπαθητικής δραστηριότητας, σε βλάβες σε όργανα-στόχους, όπως η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Αναγνωρίσθηκε λοιπόν από 6 ειδικούς (24%) ότι η νεφρική συμπαθητική απονεύρωση θα είχε, για παράδειγμα, θέση στην αντιμετώπιση ασθενών με σοβαρή υπερτροφία αριστεράς κοιλίας, η οποία δεν έχει υποστραφεί σημαντικά με τη χρήση της αντιυπερτασικής θεραπείας.

Μία ακόμη μεγαλύτερη ομάδα ασθενών που πιθανόν να ωφεληθεί από τη συμπαθητική απονεύρωση αποτελεί η ομάδα νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Σύμφωνα με τη γνώμη 18 ειδικών (72%), υποψήφιοι για νεφρική συμπαθητική απονεύρωση θα μπορούσε να ήταν ασθενείς με σύνδρομο υπνικής άπνοιας, με χρόνια νεφρική νόσο, με καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης, με κολπική μαρμαρυγή, με κοιλιακές αρρυθμίες που επάγονται από αυξημένο τόνο συμπαθητικού και με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, καθώς στα νοσήματα αυτά υπάρχουν πρόδρομα στοιχεία για οφέλη της συμπαθητικής απονεύρωσης. Εκτός όμως από τα νοσήματα αυτά, προτάθηκαν και άλλες καταστάσεις στις οποίες υπάρχει παθοφυσιολογικό έλλειμμα και θα ήταν ενδιαφέρον να διερευνηθεί ο ρόλος της συμπαθητικής απονεύρωσης, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, καθώς και υπο-ομάδες ασθενών με αρτηριακή υπέρταση όπως οι ασθενείς με νατριοευσαιθησία ή οι ασθενείς με ιδιαίτερα εκσεσημασμένη υπέρταση της λευκής μπλουζας, καταστάσεις που είναι γνωστό ότι συνοδεύονται από διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Ακροθιγώς, ετέθη και η διερεύνηση του ρόλου της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης σε ασθενείς με χρόνια νοσήματα και νεοεμφανιζόμενη υπέρταση ή απορρυθμισμό της αρτηριακής πίεσης (αντιρετροϊκά στη HIV λοίμωξη, αναστολείς VEGF ή τυροσινικής κινάσης σε νεοπλασίες).

Μία άλλη ενδιαφέρουσα ομάδα ασθενών που θα αποτελούσαν πιθανώς υποψήφιους για νεφρική συμπαθητική απονεύρωση αποτελούν οι νεαροί

ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν αναπτύξει βλάβες στα όργανα-στόχους, καθώς στα αρχικά στάδια της υπέρτασης υπάρχει ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος. Τη γνώμη αυτή προέβαλλαν 3 ειδικοί, ενώ εξαιρετικά ενδιαφέρουσα ήταν η άποψη που εκφράστηκε από μία ειδικό ότι θα ήταν χρήσιμο να διερευνηθεί ο ρόλος της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης σε νέες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, στις οποίες υπάρχουν περιορισμοί στη χρήση των φαρμάκων του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

Τέλος, επισημάνθηκε από 4 ειδικούς η σημασία της προτίμησης των ασθενών για διενέργεια της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης έναντι της διά βίου λήψης αντιυπερτασικών φαρμάκων. Το θέμα αυτό είναι ιδιαίτερα επίκαιρο και αναμένεται να λάβει ιδιαίτερη προσοχή στο άμεσο μέλλον, εφόσον συνεχισθεί και αυξηθεί το ενδιαφέρον σχετικά με τη συμπαθητική νεφρική απονεύρωση.

Δ. Συμμετοχή σε κλινικές μελέτες

Όλοι οι συμμετέχοντες στη συνάντηση ειδικοί στην υπέρταση είχαν μικρότερη ή μεγαλύτερη προσωπική εμπειρία από ασθενείς που παρακολουθούσαν και είχαν υποβληθεί σε νεφρική συμπαθητική απονεύρωση. Η εμπειρία των περισσότερων ήταν θετική. Με βάση λοιπόν την προσωπική τους εμπειρία και εκτίμηση, καθώς και τις απόψεις που προαναφέρθηκαν σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μεθόδου, δεν προξενεί έκπληξη ότι όλοι οι συμμετέχοντες ειδικοί (25/25) εξέφρασαν θετική άποψη για τη συμμετοχή τους σε κλινικές μελέτες που μπορεί να διεξαχθούν στο άμεσο μέλλον σχετικά με τη νεφρική συμπαθητική απονεύρωση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη αυτή αποτυπώνονται οι απόψεις Ελλήνων ειδικών στην υπέρταση από τα κέντρα αριστείας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης σχετικά με τη νεφρική συμπαθητική απονεύρωση. Από τις απόψεις που διατυπώθηκαν προκύπτει ότι δεν υπάρχουν ιδιαίτερες αμφιβολίες ή ενστάσεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μεθόδου και συνεπώς υπάρχει προθυμία για συμμετοχή σε μελλοντικές κλινικές μελέτες. Το προφίλ των ασθενών που θα ήταν υποψήφιοι περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα καταστάσεων, ασθενείς με βαριά νόσο (ανθεκτική υπέρταση, βλάβες στα

όργανα-στόχους, καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλιακές αρρυθμίες) έως ασθενείς στα αρχικά στάδια της υπέρτασης (νεοδιαγνωσμένοι, νεαροί χωρίς βλάβες στα όργανα-στόχους).

Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου έχει παρουσιάσει σημαντικές διακυμάνσεις: από τον αρχικό ενθουσιασμό για τις πρώτες μη τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες⁴⁻⁶, στην πλήρη απογοήτευση από τα αποτελέσματα της πρώτης ελεγχόμενης τυχαιοποιημένης μελέτης⁸, και τελικά στην τρέχουσα αντίληψη που είναι θετική με βάση τις τρεις τελευταίες τυχαιοποιημένες μελέτες¹⁵⁻¹⁷. Οι απόψεις των Ελλήνων ειδικών στην υπέρταση φαίνεται ότι συνάδουν με την τρέχουσα αντίληψη περί της αποτελεσματικότητας της μεθόδου²⁰, καθώς θεωρούν ότι όντως η μέθοδος είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση. Σχετικά με το θέμα αυτό θα ήταν χρήσιμο να γίνουν ορισμένες επισημάνσεις που έγιναν στη συνάντηση.

Πρώτον, τονίστηκε η ετερογένεια της απάντησης των ασθενών στη μέθοδο, καθώς υπάρχουν, από τη μία, ασθενείς που εμφανίζουν εκσεσημασμένη ελάττωση της αρτηριακής πίεσης και, από την άλλη, ασθενείς που εμφανίζουν μικρή ή μέτρια απάντηση στη νεφρική συμπαθητική απονεύρωση²⁰. Σύμφωνα όμως με τους Έλληνες ειδικούς, η ετερογένεια αυτή δεν προκαλεί έκπληξη, καθώς ανάλογη είναι η απάντηση και σε κάθε κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων χωριστά. Δεύτερον, επισημάνθηκε η απουσία αξιόπιστων προγνωστικών δεικτών της απάντησης στη μέθοδο αυτή. Είναι γεγονός ότι έχουν εξετασθεί πάρα πολλοί δείκτες, τόσο πολύπλοκοι (MSNA, χαρτογράφηση)^{21,22} όσο και απλοί (καρδιακή συχνότητα, ISH)²³⁻²⁶, χωρίς όμως να υπάρχει έως τώρα ένας απλός και αξιόπιστος δείκτης για την πρόγνωση της απάντησης των ασθενών στη νεφρική συμπαθητική απονεύρωση. Τρίτον, αρκετοί ειδικοί επικεντρώθηκαν στην έλλειψη στοιχείων σχετικά με τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Πρέπει να τονισθεί ότι η διάρκεια των κλινικών μελετών είναι μικρή (<1 έτους), ενώ υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από βάσεις δεδομένων για λίγο μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (έως 3 έτη). Υπάρχουν όμως θεωρητικές ανησυχίες ότι αφενός άλλοι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί θα μπορούσαν να ενεργοποιηθούν και να αυξηθεί και πάλι η αρτηριακή πίεση και αφετέρου θα μπορούσε να υπάρξει αναγέννηση των νεύρων και επομένως αύ-

ξηση της αρτηριακής πίεσης. Για τους λόγους αυτούς τονίστηκε ιδιαίτερα ότι θα ήταν εξαιρετικά χρήσιμα τα στοιχεία μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας και προτάθηκαν ως πιθανές πηγές οι ασθενείς πρώτων κλινικών μελετών και οι πρώτοι ασθενείς που εισήχθησαν στις βάσεις δεδομένων.

Οι απόψεις των Ελλήνων ειδικών βρίσκονται σε συμφωνία με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, όσον αφορά την ασφάλεια της μεθόδου. Παρ' όλο που έχουν αναφερθεί ορισμένες μεμονωμένες περιπτώσεις στένωσης της νεφρικής αρτηρίας²⁷, τονίστηκε ότι αυτές αφενός δεν είναι σοβαρές και αφετέρου είναι εξαιρετικά περιορισμένες όταν η μέθοδος εφαρμόζεται από πολύ έμπειρους επεμβατικούς καρδιολόγους. Σχετικά με την ασφάλεια της μεθόδου τρία σημεία χρήζουν ιδιαίτερης επισήμανσης. Το πρώτο σημείο αφορά τη νεφρική λειτουργία, καθώς είχαν εκφρασθεί κάποιες ανησυχίες μετά τις πρώτες μελέτες²⁸. Η άποψη των Ελλήνων ειδικών όμως είναι ότι με βάση όλα τα υπάρχοντα δεδομένα έως τώρα δεν υπάρχουν επιφυλάξεις και ανησυχίες σχετικά με πιθανές επιπτώσεις της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης στη νεφρική λειτουργία. Δεύτερον, επισημάνθηκε ότι η μέθοδος αυτή είναι ελάχιστα επεμβατική, είναι εφ' άπαξ και δεν καταλείπει ξένο σώμα, με αποτέλεσμα να περιορίζονται οι πιθανότητες επιπλοκών. Η τρίτη επισήμανση αφορά τη μακροχρόνια ασφάλεια. Ανάλογα με τα σχόλια που υπήρχαν για τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα, τονίστηκε η ανάγκη να υπάρξουν στοιχεία για τη μακροχρόνια ασφάλεια της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης, καθώς τότε θα εξαφανισθούν ριζικά πιθανές ανησυχίες που υπάρχουν σε κάποιους ιατρούς.

Το μεγαλύτερο θέμα της συνάντησης των Ελλήνων ειδικών αποτέλεσε η αναγνώριση ομάδων ασθενών που θα ήταν κατάλληλοι υποψήφιοι για τη νεφρική συμπαθητική απονεύρωση. Σχετικά με το θέμα αυτό διατυπώθηκαν πολλές διαφορετικές απόψεις που μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε πέντε ομάδες. Η πρώτη ομάδα αποτελείται από τους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση ή δύσκολη στη ρύθμιση υπέρταση, μία κατάσταση στην οποία υπάρχουν αρκετά δεδομένα^{4-6,29-31} και υπήρχε σχετική ομοφωνία ως προς την κατάσταση αυτή. Βέβαια, εκφράσθηκε και η άποψη ότι οι ασθενείς αυτοί που έχουν ήδη σημαντικές βλάβες στα όργανα-στόχους πιθανώς να μην απαντήσουν ικανοποιητικά στη νεφρική συμπαθητική απονεύρωση

και συνεπώς απαιτούνται περισσότερα δεδομένα για αυτούς τους ασθενείς. Η δεύτερη ομάδα αφορά τους ασθενείς που δεν συμμορφώνονται στη θεραπεία ή έχουν διακόψει πλήρως τα αντιυπερτασικά φάρμακα ή έχουν εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Η διακοπή της θεραπείας³², η πτωχή συμμόρφωση³³ και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιυπερτασικών φαρμάκων^{34,35} αποτελούν κορυφαίο πρόβλημα στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, και αναγνωρίστηκε από όλους ο ρόλος της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης στους ασθενείς αυτούς. Μια τρίτη ομάδα αποτελούν οι ασθενείς που πάσχουν από νοσήματα όπου παρατηρείται εκσεσημασμένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, καθώς υπάρχουν ήδη κάποια αρχικά δεδομένα με ευνοϊκά αποτελέσματα της μεθόδου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια³⁶, κολπική μαρμαρυγή³⁷, κοιλιακές ταχυκαρδίες³⁸, σύνδρομο υπνικής άπνοιας³⁹ και σύνδρομο πολυκυστικών ωθηθικών⁴⁰. Μία τέταρτη ομάδα πιθανών ασθενών που έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον αποτελούν οι ασθενείς με νεοδιαγνωσμένη υπέρταση που δεν έχουν λάβει θεραπευτική αγωγή, ενώ προτάθηκαν και κάποιες άλλες ομάδες που δεν έχουν συζητηθεί ιδιαίτερα έως τώρα στη διεθνή βιβλιογραφία, όπως νεαροί ασθενείς χωρίς βλάβη στα όργανα-στόχους, οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που σκοπεύουν να τεκνοποιήσουν, όπως και οι ασθενείς με νατριοευσαιθησία που είναι γνωστό ότι συνδέεται με συμπαθητική υπερδραστικότητα. Τέλος, μία πέμπτη πιθανή ομάδα υποψηφίων αποτελούν οι ασθενείς που μπορεί να επιλέξουν τη νεφρική συμπαθητική απονεύρωση έναντι της ισόβιας λήψης αντιυπερτασικών φαρμάκων. Ο συνυπολογισμός των προτιμήσεων των ασθενών στο πλαίσιο της κοινής συναπόφασης με τον ιατρό (shared-decision making) αποτελεί τον σύγχρονο τρόπο θεραπευτικής προσέγγισης, ενώ πρόσφατα στοιχεία από τη Γερμανία δείχνουν ότι αρκετοί ασθενείς (περίπου 1 στους 3) θα προτιμούσαν τη νεφρική συμπαθητική απονεύρωση έναντι της φαρμακευτικής θεραπείας⁴¹.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, η διατύπωση των απόψεων των Ελλήνων ειδικών στην υπέρταση σχετικά με τη νεφρική συμπαθητική απονεύρωση ήταν ιδιαίτερα σημαντική και υπογραμμίζει την ανάγκη στενής

συνεργασίας των υπερτασιολόγων με τους επεμβατικούς καρδιολόγους για τη βέλτιστη αντιμετώπιση των υπερτασικών ασθενών. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μεθόδου αναγνωρίστηκαν από τους ειδικούς που συμμετείχαν στη συνάντηση, με κάποιες επιμέρους επιφυλάξεις ιδιαίτερα για τα μακροχρόνια αποτελέσματα της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης. Αναφορικά με το προφίλ των ασθενών που ίσως είναι καταλληλότεροι για νεφρική συμπαθητική απονεύρωση, έγιναν ενδιαφέρουσες προτάσεις που αφορούν ευρύ φάσμα ασθενών με αρτηριακή υπέρταση, καθώς και άλλες καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από υπερδραστικότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Εκφράζονται ευχαριστίες στη φαρμακευτική εταιρεία Medtronic Hellas για την κάλυψη του οικονομικού κόστους της συνάντησης αυτής. Η εταιρεία δεν είχε καμία απολύτως ανάμιξη στις απόψεις που εκφράστηκαν στη συνάντηση, καθώς και στη συγγραφή του παρόντος άρθρου.

SUMMARY

Doumas M, Andreadis E, Andronoglou M, Vlachakos D, Gkaliagkousi E, Grassos H, Dimitriadis K, Zebekakis P, Ziakas A, Iliakis P, Thomopoulos K, Kalaitzidis R, Kallistratos E, Konstantinidis D, Kotsis V, Makris Th, Manolis A, Marketou M, Moulia A, Davlouros P, Papadakis I, Papadopoulou D, Poulimenos L, Savopoulos Ch, Sanidas I, Sarafidis P, Stergiou G, Triantafyllidi H, Triantafyllou A, Hatzitolios A, Tsioufis C

Renal sympathetic denervation: Perspectives of the Greek hypertension experts

Arterial Hypertension 2020; 29: 15-23.

Introduction: The efficacy and safety of renal sympathetic denervation is at the epicenter of the scientific interest. The purpose of the study was to collect the opinions of the Greek hypertension experts on the efficacy and safety of the method, as well as on the potential candidates for renal sympathetic denervation. **Methods:** For the purpose of the study, the directors or their senior assistants of the Greek hypertension excellence centers met and discussed about the efficacy and safety of renal sympathetic denervation, and about potential candidates that may benefit from the technique. Responses were recorded and analyzed. **Results:** In total, 25 experts participated in the meeting. All the experts agreed upon the favorable efficacy outcomes of the three recent renal denervation trials and considered the method efficacious

in reducing blood pressure. 32% of them noted the lack of long-term studies assessing the efficacy of the method. All the experts agreed that renal sympathetic denervation is a safe procedure, while 76% of them consider the method easy and minimally invasive. Regarding the potential candidates for sympathetic renal denervation, 84% of the experts identified patients with resistant or uncontrolled hypertension as an eligible group of patients. Other suggested groups of patients included individuals non-adherent to the antihypertensive treatment (72%) or those who discontinued drug therapy due to adverse events (64%), patients with target organ damage (24%), patients with other comorbidities characterized by sympathetic overactivity (72%), patients with early-stage hypertension (12%) or of young age with target organ damage (12%), patients with sympathetic overactivity (such as white-coat hypertensive patients or patients with sodium sensitivity) (85%), and patients who prefer renal denervation over antihypertensive drug treatment (24%).

Conclusion: The majority of the experts consider the renal sympathetic denervation to be efficient and all of them agree that the method is safe. Most of the experts identified patients with resistant hypertension as eligible candidates for renal sympathetic denervation, while six more groups of patients were proposed as potential candidates.

Key-words: renal sympathetic denervation; efficacy; safety; resistant hypertension; sympathetic nervous system; hypertension experts.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-223.
- Lowe L, Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371: 1513-1518.
- PURE Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310: 959-968.
- Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009; 373: 1275-1281.
- Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376: 1903-1909.
- Papademetriou V, Tsioufis CP, Sinhal A, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: 12-month results of the EnligHTN I first-in-human study using a multielectrode ablation system. *Hypertension*. 2014; 64: 565-572.
- Papademetriou V, Rashidi AA, Tsioufis C, Doumas M. Renal nerve ablation for resistant hypertension: how did we get here, present status, and future directions. *Circulation* 2014; 129: 1440-1451.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1393-1401.
- Papademetriou V, Tsioufis C, Doumas M. Renal denervation and Symplicity HTN-3: "Dubium sapientiae initium" (doubt is the beginning of wisdom). *Circ Res* 2014; 115: 211-214.
- Papademetriou V, Doumas M, Tsioufis C. Renal sympathetic denervation: hibernation or resurrection? *Cardiology* 2016; 135: 87-97.
- Tsioufis C, Mahfoud F, Mancia G, et al. What should the interventionalist know about renal denervation in hypertensive patients: a position paper by the ESH WG on the interventional treatment of hypertension. *EuroIntervention* 2014; 9: 1027-1035.
- Moss JG, Belli AM, Coca A, et al. Executive summary of the joint position paper on renal denervation of the cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2016; 34: 2303-2304.
- Schmieder RE, Mahfoud F, Azizi M, et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2018. *J Hypertens*. 2018; 36: 2042-2048.
- ESH 2018 Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-2041.
- Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017; 390: 2160-2170.
- Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018; 391: 2346-2355.
- Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391: 2335-2345.
- Papademetriou V, Stavropoulos K, Doumas M, Tsioufis K. Now that renal denervation works, how do we proceed? *Circ Res*. 2019; 124: 693-695.
- Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J*. 2015; 36: 219-227.
- Weber MA, Mahfoud F, Schmieder R, et al. Renal denervation for treating hypertension: current scientific and clinical evidence. *JACC Cardiovasc Intervent* 2019; 12: 1095-1105.
- Faselis C, Doumas M, Kokkinos P, et al. The role of renal nerve ablation for the management of resistant hypertension and other disease conditions: benefits and concerns. *Curr Vasc Pharmacol* 2014; 12: 38-46.
- Tsioufis C, Dimitriadis K, Kasiakogias A, et al. Effects of multielectrode renal denervation on elevated sympa-

- thetic nerve activity and insulin resistance in metabolic syndrome. *J Hypertens* 2017; 35: 1100-1108.
23. Tsioufis KP, Feyz L, Dimitriadis K, et al. Safety and performance of diagnostic electrical mapping of renal nerves in hypertensive patients. *EuroIntervention* 2018; 14: e1334-e1342.
 24. Esler M. Does increased 24-h ambulatory heart rate identify de facto neurogenic hypertension and facilitate selection of hypertensive patients for renal denervation? *Eur Heart J* 2019; 40: 752-754.
 25. Mahfoud F, Bakris G, Bhatt DL, et al. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPPLICITY HTN-3 and the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J* 2017; 38: 93-100.
 26. Doumas M, Papademetriou V, Tsioufis C. Renal sympathetic denervation in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2019; 74: 255-256.
 27. Kaltenbach B, Id D, Franke JC, et al. Renal artery stenosis after renal sympathetic denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 2694-2695.
 28. Petidis K, Anyfanti P, Doumas M. Renal sympathetic denervation: renal function concerns. *Hypertension* 2011; 58: e19.
 29. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardized antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicenter, open-label, randomized controlled study. *Lancet* 2015; 385: 1957-1965.
 30. Ziakas A, Petroglou D, Moralidis E, et al. Initial experience with renal denervation for the treatment of resistant hypertension. The utility of novel anesthetics and MIBG. *Open Cardiovasc Med J* 2016; 10: 163-170.
 31. Tsioufis C, Ziakas A, Dimitriadis K, et al. Blood pressure response to catheter-based renal sympathetic denervation in severe resistant hypertension: data from the Greek Renal Denervation Registry. *Clin Res Cardiol* 2017; 106: 322-330.
 32. Corrao G, Zambon A, Parodi A, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008; 26: 819-824.
 33. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013; 34: 2940-2948.
 34. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions vs discontinuations because of adverse drug events – meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016; 34: 1451-1463.
 35. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs – meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016; 34: 1921-1932.
 36. Namas W, Koistinen J, Paana T, et al. Renal sympathetic denervation for treatment in patients with heart failure: summary of the available evidence. *Ann Med* 2017; 49: 384-395.
 37. Ehrlich JR. renal sympathetic denervation: a ‘remote control’ for atrial fibrillation therapy. *Europace* 2015; 17:509-510.
 38. Bazoukis G, Korantzopoulos P, Tsioufis C. The impact of renal sympathetic denervation on cardiac electrophysiology and arrhythmias: a systematic review of the literature. *Int J Cardiol* 2016; 220: 87-101.
 39. Tsioufis C, Papademetriou V, Thomopoulos C, et al. Renal denervation for sleep apnea and resistant hypertension: alternative or complimentary to effective continuous positive airway pressure treatment? *Hypertension* 2011; 58: e191.
 40. Schlaich MP, Straznicki N, Grima M, et al. renal denervation: a potential new treatment modality for polycystic ovary syndrome? *J Hypertens* 2011; 29: 991-996.
 41. Schmieder RE, Hogerl K, Jung S, et al. Patient preference for therapies in hypertension: a cross sectional survey of German patients. *Clin Res Cardiol* 2019; in press.