

* Νεφρική συμπαθητική απονεύρωση. Ο τρίτος πυλώνας στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης.

Μ. Σταθουλοπούλου **Π. Ηλιάκης**
Ι. Τσουμπού **Κ. Γρηγορίου**
Φ. Τατάκης **Σ. Δρογκάρης**
Ε. Σιάφη **Ι. Ανδρίκου**
Α. Σακαλίδης **Κ. Κυριαζόπουλος**
Κ. Θωμόπουλος **Δ. Κωνσταντινίδης**
Κ. Τσιούφης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρά την διάθεση ασφαλών και αποτελεσματικών αντιυπερτασικών φαρμάκων, υπάρχει ακόμη δυσκολία στην επίτευξη καλής ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης, ειδικά στα χαμηλότερα επίπεδα που συστήνουν οι νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες. Αρκετές μικροεπεμβατικές μέθοδοι για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης έχουν μελετηθεί, από τις οποίες, η πιο καλά τεκμηριωμένη είναι η απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών με τη χρήση ραδιοσυχνότητας, υπερήχων ή έγχυσης νευροληπτικών παραγόντων, που στοχεύει στην τροποποίηση της σηματοδότησης μεταξύ του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και των προσαγωγών και απαγωγών νεύρων των νεφρών. Πληθώρα κλινικών μελετών έχει διεξαχθεί σε ασθενείς υπό ή άνευ αντιυπερτασικής αγωγής που καταδεικνύουν την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και την διάρκεια του αποτελέσματος της απονεύρωσης, ενώ πολλές βρίσκονται σε εξέλιξη με σκοπό τη διερεύνηση των πλεονεκτημάτων αυτής και της επίπτωσής της στην υποστρόφη των βλαβών σε όργανα-στόχους της αρτηριακής υπέρτασης. Πολύ πρόσφατα, η απονεύρωση έλαβε ένδειξη σε ειδικούς πληθυσμούς υπερτασικών ασθενών που επιθυμούν έπειτα από κατάλληλη ενημέρωσή τους να υποβληθούν σε αυτή. Το παρόν άρθρο συνοψίζει τα κυριότερα στοιχεία που οδήγησαν στο να καταστεί η απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών μια επιπρόσθετη ή εναλλακτική επιλογή στη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης.

Λέξεις-κλειδιά: Αρτηριακή υπέρταση, συμπαθητικό νευρικό σύστημα, νεφρική απονεύρωση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Υπολογίζεται πως περίπου 1 δισεκατομμύριο άνθρωποι παγκοσμίως έχουν αρτηριακή υπέρταση, και περίπου 9 εκατομμύρια θάνατοι ετησίως αποδίδονται στις επιπλοκές αυτής, όπως είναι η ισχαιμία του μυοκαρδίου, τα αγγειακά εγκεφαλικά επει-

σόδια και η νεφρική ανεπάρκεια¹. Καθώς ο επιπολασμός της υπέρτασης αυξάνεται, γίνεται όλο και πιο επιτακτική η ανάγκη για εύρεση νέων παρεμβάσεων που θα οδηγήσουν στην πτώση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), αφού ακόμα και μέτρια μείωση αυτής σχετίζεται με μεγάλη μείωση του ποσοστού

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Μονάδα Υπέρτασης, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

✉ **Αλληλογραφία:** Μαρία Σταθουλοπούλου, Λεωφόρος Βασιλίσσης Σοφίας 108, Αθήνα • ΤΚ 11527 • Τηλ.: 6970494001 • E-mail: mariastath@windowslive.com

των καρδιαγγειακών συμβαμάτων².

Η φαρμακευτική αγωγή, μαζί με τις υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις αποτελούν τη βάση της θεραπείας της αρτηριακής υπέρτασης. Ωστόσο πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες αλλά πολλές φορές και πεποιθήσεις των ασθενών και κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες³, οδηγούν σε ατελή συμμόρφωση. Εκτιμάται πως μέσα στον πρώτο χρόνο από την έναρξη της φαρμακευτικής θεραπείας, έως και το 50% των ασθενών συμμορφώνεται είτε μερικώς ή και καθόλου με τις ιατρικές οδηγίες που αφορούν τη λήψη της, ενώ η συμμόρφωση στις υγιεινοδιαιτητικές συστάσεις εκτιμάται σε ακόμα χαμηλότερα επίπεδα⁴. Το πρόβλημα είναι ακόμα μεγαλύτερο στους ασθενείς με φαινομενικά ανθεκτική υπέρταση που αντιπροσωπεύουν το 10%-20% των υπερτασικών, στους οποίους η χαμηλή συμμόρφωση ξεπερνάει το 50%. Δεδομένων όλων αυτών, η μείωση της ΑΠ με τη χρήση συσκευών θα μπορούσε να αποτελέσει είτε μια επιπλέον προσθήκη στην υπάρχουσα φαρμακευτική αντιμετώπιση είτε μια εναλλακτική θεραπευτική επιλογή⁵. Από αυτές τις μεθόδους, η απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών (RDN) είναι η πιο καλά μελετημένη ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά της⁶ και πολύ πρόσφατα πήρε ένδειξη εφαρμογής σε ειδικούς πληθυσμούς υπερτασικών ασθενών.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεια της αρτηριακής υπέρτασης είναι η κατακράτηση νατρίου και νερού, η δυσλειτουργία των αγγείων, και η υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, με το τελευταίο να παίζει σημαντικό ρόλο σε υπερτασικούς ασθενείς με παχυσαρκία, νεφρική νόσο, ανθεκτική υπέρταση και υπνική άπνοια⁷.

Τα νεύρα που νευρώνουν τους νεφρούς, αποτελούνται από τις προσαγωγές αισθητήριες, τις συμπαθητικές απαγωγές, και τις παρασυμπαθητικές ίνες, και κατανέμονται ανομοιογενώς κατά μήκος των νεφρικών αρτηριών⁸.

Το συμπαθητικό ελέγχει τον όγκο του ενδοαγγειακού κυκλοφορούντος αίματος μέσω αλλαγών στον τόνο των σπλαχνικών αγγείων και ρυθμίζει την επαναρρόφιση άλατος και νερού μέσω των απαγωγών νεφρικών αγγείων τα οποία νευρώνουν την παρασπειραματική συσκευή, τα νεφρικά σωληνάκια και τα νεφρικά αιμοφόρα αγγεία. Τα απαγωγά νεφρικά νεύρα είναι νοραδρενεργικά, και επιδεικνύουν μια διαβαθμισμένη απόκριση στη διέ-

γερση, ξεκινώντας με μια αρχική αύξηση του ρυθμού έκκρισης ρενίνης (β-1 αδρενεργικοί υποδοχείς), ακολουθούμενη από μια αύξηση στην εγγύς σωληναριακή επαναρρόφιση νατρίου (β-1 αδρενεργικοί υποδοχείς), και με συνεχή διέγερση, μια άμεση αύξηση της αντίστασης των νεφρικών αγγείων (α-1 αδρενεργικοί υποδοχείς) με αποτέλεσμα να προκαλείται μια μετατόπιση προς τα δεξιά της καμπύλης πίεσης-νατριούρησης, με απόρροια την αύξηση της αρτηριακής πίεσης⁹.

Η πλειονότητα των προσαγωγών νεφρικών νεύρων εντοπίζεται στο εγγύς τμήμα των ουρητήρων, γύρω από τα μεγάλα αγγεία στο επίπεδο της advenitia (εξωτερικό στρώμα του τοιχώματος των αγγείων), και των λείων μυϊκών ινών του περιφερικού τοιχώματος της νεφρικής πυέλου, δρώντας ως τασεοϋποδοχείς και χημειοϋποδοχείς¹⁰. Τα προσαγωγά νεφρικά νεύρα σε απάντηση διεγερτικών παραγόντων όπως είναι η ισχαιμία των νεφρών, η παρεγχυματική βλάβη τους από τραυματικές, φλεγμονώδεις ή ινωτικές διεργασίες και η υποξία, ενεργοποιούνται και μέσω σημάτων προς το οπίσθιο τμήμα του υποθαλάμου, διεγείρουν άμεσα το συμπαθητικό νευρικό σύστημα οδηγώντας σε περιφερική αγγειοσύσπαση και σε αύξηση της συστασιμότητας, της καρδιακής συχνότητας και της ΑΠ, επιδεινώνοντας περαιτέρω τις βλάβες σε όργανα-στόχους που προκαλεί η υπέρταση⁹.

Στόχος της RDN είναι η τροποποίηση της υπερδραστηρίας σηματοδότησης μεταξύ των νεφρών και του κεντρικού συμπαθητικού νευρικού συστήματος, διαδεσμικά με ελάχιστο επεμβατικό τρόπο μέσω ενδοαγγειακών καθετήρων. Η συμπαθητική αυτή υπερδιέγερση φαίνεται να σχετίζεται ισχυρά και με την εμφάνιση ανθεκτικής υπέρτασης¹¹. Η απονεύρωση έχει αποδειχθεί σε αρκετές μελέτες ότι μειώνει τη συμπαθητική δραστηριότητα τόσο σε ιστικό επίπεδο στους νεφρούς όσο και συστηματικά, πιθανότατα μέσω ποικίλων μηχανισμών¹².

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Στις δεκαετίες 1940 και 1950 όπου η διαθεσιμότητα των αντιυπερτασικών φαρμάκων ήταν περιορισμένη, πρώτος ο Smithwick R.H εισήγαγε την εφαρμογή της χειρουργικής ριζικής συμπαθεκτομής για τη θεραπεία της σοβαρής υπέρτασης, η οποία περιελάμβανε τη διατομή τόσο των σπλαχνικών νεύρων όσο και της θωρακικής και ραχιαίας μοίρας των συμπαθητικών ινών, διακόπτοντας κάθετα την επίδραση του συμπαθητικού, με αποτέλεσμα τη μείωση των περιφερικών αντιστάσεων και της ΑΠ¹³. Σε μελέτες

παρακολούθησης υπερτασικών ασθενών που είχαν υποβληθεί σε συμπαθεκτομή φάνηκε, πως όχι μόνο μειωνόταν η ΑΠ χωρίς να επηρεάζεται η νεφρική λειτουργία, αλλά και πως το αποτέλεσμα αυτό διατηρούνταν μακροπρόθεσμα¹³. Παρ' όλα αυτά, η πρακτική αυτή περιπλεκόταν από σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως: ορθοστατική υπόταση, συγχοπή, ακράτεια, στυτική δυσλειτουργία, υπεριδρωσία, κατάθλιψη και υψηλή περιεγχειρητική θνητότητα και θνησιμότητα. Με την αύξηση της διαθεσιμότητας καλά ανεκτών και αποτελεσματικών αντιυπερτασικών φαρμάκων και της πρώτης δημοσίευσης της Αμερικανικής Ομάδας Μελέτης των Βετεράνων για τους Αντιυπερτασικούς Παράγοντες (US Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents) το 1967, η χειρουργική συμπαθεκτομή εγκαταλείφθηκε¹⁴. Ωστόσο, ανεδείχθη η συσχέτιση του αυξημένου τόνου του συμπαθητικού με την εμφάνιση και διατήρηση της αρτηριακής υπέρτασης και αποτέλεσε την αρχή για μια σειρά μελετών πάνω σε καινοτόμες θεραπείες.

Περίπου 40 χρόνια αργότερα, συγκεκριμένα το 2009, δημοσιεύθηκε το πρώτο περιστατικό ασθενούς που υποβλήθηκε σε RDN. Πρόκειται για άνδρα, 59 ετών, με μακροχρόνια ανθεκτική υπέρταση (μέση πίεση ιατρείου 161/107 mmHg) ο οποίος υποβλήθηκε σε αμφοτερόπλευρη RDN με τη χρήση συσκευής ραδιοσυχνότητας, με αποτέλεσμα η ΑΠ να φτάσει στους 12 μήνες στα φυσιολογικά επίπεδα (127/81 mmHg), με συνοδό μείωση στο spillover της νορεπινεφρίνης, και στους δύο νεφρούς (κατά 48% και 75%, αντίστοιχα), υποδεικνύοντας μια επιτυχημένη κατάλυση¹⁵. Αυτό το κλινικό περιστατικό αποτέλεσε τη βάση για τις κλινικές δοκιμές που ακολούθησαν¹⁵.

ΚΑΘΗΤΗΡΕΣ

Επί του παρόντος, βρίσκονται υπό ανάπτυξη πολλές διαφορετικές τεχνολογίες καθετήρων RDN, με κυριότερες αυτές που στοχεύουν στη βλάβη των νεφρικών νεύρων μέσω της κατάλυσης αυτών με τη χρήση: 1) ενέργειας ραδιοσυχνότητας, 2) ενέργειας υπερήχων, 3) χημικής κατάλυσης με τη χρήση διαφόρων φαρμάκων που εγχέονται εγγύς των νεφρικών νεύρων¹⁶. Από αυτούς, οι πιο καλά μελετημένοι μέσω κλινικών δοκιμών είναι οι εξής (Εικόνα 1).

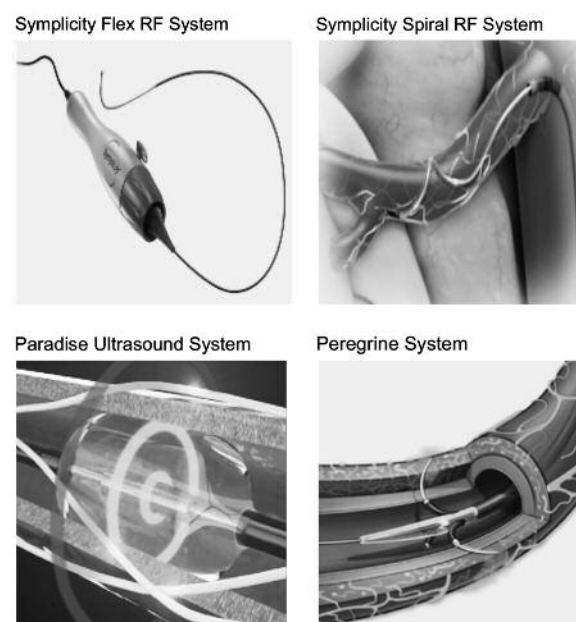
1. Καθετήρες Ραδιοσυχνότητας

- 1^{ης} γενιάς καθετήρας ραδιοσυχνότητας (Sym-licity flex; Medtronic, Minneapolis, Minnesota) Πρόκειται για έναν εύκαμπτο (4-F) καθετήρα ρα-

διοσυχνότητας που αποτελείται από ένα μονοπολικό ηλεκτρόδιο. Περιστρέφοντας και αποσύροντας τον καθετήρα μέσα στις νεφρικές αρτηρίες, δημιουργείται ένα ελικοειδές μοτίβο από πολλαπλές βλάβες (4 έως 6 βλάβες ανά νεφρική αρτηρία)¹⁰.

- 2^{ης} γενιάς καθετήρας ραδιοσυχνότητας (Sym-licity spyral, Medtronic)

Ο 2^{ης} γενιάς καθετήρας (Symlicity spyral) εισάγεται με ένα τυπικό οδηγό σύρμα 0,014 ιντσών, μέσω ενός συστήματος ταχείας ανταλλαγής¹⁶. Αποτελείται από 4 ηλεκτρόδια σε σπειροειδή διαμόρφωση που του δίνουν τη δυνατότητα να παρέχει ενέργεια ραδιοσυχνότητας ταυτόχρονα και περιμετρικά σε κάθε τεταρτημόριο του αγγείου για 60 δευτερόλεπτα, μεγιστοποιώντας τη βλάβη στα συμπαθητικά νεύρα γύρω από την νεφρική αρτηρία¹⁰. Ο καθετήρας παρακολουθεί ανεξάρτητα τη θερμοκρασία και την αντίσταση σε κάθε ηλεκτρόδιο καθώς ο σχεδιασμός του, επιτρέπει τη συνεχή ροή αίματος καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, εξασφαλίζοντας επαρκή ψύξη των ηλεκτροδίων και του τοιχώματος της νεφρικής αρτηρίας, ελαχιστοποιώντας τις θερμικές επιδράσεις σε αυτό^{10,16}. Συνιστάται η στόχευση όλων των προσβάσιμων νεφρικών αρτηριακών αγγείων, συμπεριλαμβανομένων των κύριων κλάδων και των επικουρικών αρτηριών με διάμετρο > 3 και < 8 mm^{25,26}. Η επέμβαση διενεργείται υπό μερική καταστολή-μέθη¹⁰.



Εικόνα 1. Εικόνα καθετήρων.

2. Καθετήρας υπερήχων

Ενδοαγγειακός καθετήρας υπερήχων Paradise ultrasound system (ReCor Medical, Palo Alto, California)

Ο ενδοαγγειακός καθετήρας υπερήχων Paradise (ReCor Medical, Palo Alto, California), απαρτίζεται από έναν κεραμικό και κυλινδρικό πιεζοηλεκτρικό μετατροπέα, τοποθετημένο μέσα σε ένα φουσκωτό μπαλόνι το οποίο ψύχεται με νερό, και βρίσκεται στο άπω άκρο ενός 6 Fr καθετήρα¹⁰. Είναι σχεδιασμένος ώστε να καταλύει θερμικά μέσω υπερήχων τα προσαγωγά και απαγωγά νεφρικά νεύρα¹⁰. Σε αντίθεση με τους καθετήρες ραδιοσυχνότητας δεν απαιτείται άμεση επαφή με το τοίχωμα του αγγείου για τη μετάδοση ενέργειας, ενώ η απορρόφηση ενέργειας υπερήχων από τα υγρά στοιχεία, συμπεριλαμβανομένου και του αίματος, είναι ελάχιστη¹⁰. Η διάρκεια, η ένταση της κατάλυσης και ο ρυθμός της ροής ψύξης, ρυθμίζονται από τον χειριστή¹⁰. Λόγω της ομοιόμορφης κατανομής της περιφερικής θέρμανσης και του βάθους διείσδυσης, παρέχονται τουλάχιστον 2 θεραπείες των 7 δευτερολέπτων στις κύριες νεφρικές αρτηρίες, που είναι κατά μήκος χωρισμένες ανά 5 mm²⁹. Η επέμβαση διενεργείται υπό μερική αναισθησία¹⁰.

3. Καθετήρας χημικής κατάλυσης

Ενδοαγγειακός καθετήρας έγχυσης Peregrine System (Ablative Solutions, Inc., Kalamazoo, Michigan)

Ο 7-F καθετήρας απαρτίζεται από τρεις βελόνες των 0,008 ιντσών (220 μm), με κάθε μία να βρίσκεται σε μεμονωμένους σωλήνες-οδηγούς οι οποίοι κατανέμονται κυκλωτερώς σε απόσταση 120° μεταξύ τους, και είναι σχεδιασμένες να τρυπούν το τοίχωμα της νεφρικής αρτηρίας¹⁶ σε απόσταση ≥ 4 mm μακριά από το στόμιο της νεφρικής αρτηρίας και >1 mm μακριά από τους κλάδους του αγγείου¹⁸. Οι ακτινοσκοπικές βελόνες, προωθούνται στο προκαθορισμένο βάθος των $3,5 \pm 0,25$ mm διαμέσου του έσω χιτώνα στον έξω χιτώνα (adventitia) του αγγείου, με τη χρήση μιας περιστρεφόμενης λαβής¹⁶. Στη συνέχεια, ο νευρολυτικός παράγοντας (0,6 ml αφυδατωμένης αλκοόλης), εγχέεται για δύο έως τρία λεπτά μέσω του κεντρικού αυλού του καθετήρα με σκοπό να επιτευχθεί η μείωση του πόνου κατά την έγχυση και η ενίσχυση της διάχυτης εξάπλωσης της αλκοόλης στον περιαγγειακό χώρο¹⁸. Μετά την απονεύρωση της μίας νεφρικής αρτηρίας, η συσκευή αφαιρείται, ελέγχεται η βατότητά της και ξεπλένεται με ηπαρινισμένο ορό¹⁸. Στη συνέχεια καθετηριάζεται η ετερόπλευρη νεφρική αρτηρία και πραγ-

ματοποιείται η ίδια διαδικασία¹⁸. Σε αντίθεση με τους καθετήρες ραδιοσυχνότητας και υπερήχων, δεν χρειάζεται παραγωγή ή μετάδοση ενέργειας, κάτι το οποίο μειώνει την πολυπλοκότητα της εγκατάστασης στο αιμοδυναμικό εργαστήριο, ενώ πιθανώς λόγω της αναισθητικής δράσης της αλκοόλης, δεν παρατηρείται σοβαρός πόνος κατά την επέμβαση¹⁸, η οποία πραγματοποιείται υπό ελάχιστη καταστολή¹⁸.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΠΟΝΕΥΡΩΣΗΣ (πίνακας 1)

Αποτελεσματικότητα της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης στην μείωση της αρτηριακής πίεσης με τον 1^{ης} γενιάς καθετήρα ραδιοσυχνότητας (Symplixity flex; Medtronic, Minneapolis, Minnesota)

Το 2009, ο Krum και οι συνεργάτες του διεξήγαγαν την πρώτη proof-of-concept μελέτη σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, την SYMPLICITY HTN-1, στην οποία η νεφρική απονεύρωση μείωσε τη συστολική πίεση (ΣΑΠ) ιατρείου κατά 27 mmHg και τη διαστολική (ΔΑΠ) κατά 17 mmHg, 12 μήνες μετά την παρέμβαση, χωρίς να εμφανιστούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την επέμβαση¹⁹.

Μετά τις πρώτες ενδείξεις ασφάλειας και αποτελεσματικότητας από μελέτες παρατήρησης, διεξήχθη η SYMPLICITY HTN-2, μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη (RCT) με ασθενείς που είχαν ΣΑΠ ιατρείου ≥ 160 mmHg παρά την λήψη ≥ 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού²⁰. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με αιμοδυναμικά σημαντική στένωση της νεφρικής αρτηρίας, προηγούμενη παρέμβαση στις νεφρικές αρτηρίες, eGFR < 45 ml/min/1,73 m², σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, δευτεροπαθή αρτηριακή υπέρταση ή ακατάλληλη ανατομία των νεφρικών αρτηριών, η οποία προσδιορίστηκε ως κύρια νεφρική αρτηρία με < 4 mm διάμετρο ή < 20 mm μήκος, ή περισσότερο από μία κύρια νεφρική αρτηρία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε 2 ομάδες: Σε αυτούς που υποβλήθηκαν σε RDN μαζί με φαρμακευτική αγωγή και σε αυτούς που έλαβαν μόνο φαρμακευτική αγωγή. Το αποτέλεσμα αυτής έδειξε πως η ΑΠ ιατρείου στους έξι μήνες μετά την παρέμβαση μειώθηκε κατά 32/12 mmHg ($p < 0,001$) στην ομάδα της RDN ($n = 52$) ενώ δεν μεταβλήθηκε στην ομάδα ελέγχου ($n = 54$, $p > 0,70$). Τέλος, σημαντική ήταν η διαφορά και στην εικοσιτετράωρη περιπατητική καταγραφή (ABPM) της ΣΑΠ ανάμεσα στις 2 ομάδες²⁰.

Επειδή στη SYMPLICITY HTN-2, οι ασθενείς δεν τυχαιοποιήθηκαν τυφλά στις 2 ομάδες, διεξήχθη για τον σκοπό αυτό μια δεύτερη πολυκεντρική, απλή τυφλή μελέτη (RCT), η SYMPLICITY HTN-3²¹. Σε αυτήν, εφαρμόστηκαν τα ίδια κριτήρια για την ένταξη και τον αποκλεισμό των ασθενών όπως και στην SYMPLICITY HTN-2, με τη διαφορά πως απαιτήθηκε η μέση ΣΑΠ να είναι ≥ 135 mmHg στη ABPM, ούτως ώστε να αποκλειστούν από τη μελέτη ασθενείς με υπέρταση λευκής μπλούζας²¹. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν (2:1) σε 2 ομάδες: Σε αυτούς που υποβλήθηκαν σε RDN και σε αυτούς που έλαβαν εικονική θεραπεία, δηλαδή μόνο αγγειογραφία των νεφρικών αρτηριών²¹. Παρατηρήθηκε πως μετά από 6 μήνες, η μέση πτώση της ΣΑΠ ιατρείου (το οποίο ήταν και το πρωτεύον καταληκτικό σημείο) ήταν στατιστικά σημαντική και στις 2 ομάδες [-14,1 mmHg στην ομάδα που υποβλήθηκε σε απονεύρωση (n = 364), και -11,7 mmHg στην ομάδα ελέγχου (n=171)]. Ωστόσο, η διαφορά στη ΣΑΠ ιατρείου (-2,4 mmHg) και στην ABPM μεταξύ των 2 ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική²¹.

Σχολιασμός – Τελικά αποτελέσματα της SYMPLICITY HTN-3

Τα αποτελέσματα της SYMPLICITY HTN-3 δεν επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα της RDN ως προς τη μείωση της ΑΠ που παρατηρήθηκε στη SYMPLICITY HTN-2²². Στους 6 μήνες παρακολούθησης, η μείωση της ΣΑΠ στην ομάδα της απονεύρωσης ήταν η μισή από εκείνη που είχε καταγραφεί στη SYMPLICITY HTN-2, παρά το γεγονός πως και στις δυο μελέτες εντάχθηκαν ασθενείς με παρόμοια αρχικά επίπεδα ΑΠ. Αξίζει να σημειωθεί ότι η πτώση στη ΣΑΠ ιατρείου στην ομάδα ελέγχου της SYMPLICITY HTN-3 (-11,7 mmHg), ήταν πολύ μεγαλύτερη από την αναμενόμενη²².

Η έλλειψη σημαντικής μείωσης της ΑΠ στη μελέτη SYMPLICITY HTN-3, αποδόθηκε σε κατάλυση μόνο στο εγγύς αντί και του άπω τμήματος της νεφρικής αρτηρίας, σε ατελή – μη κυκλοτερή απονεύρωση, στα υψηλά ποσοστά αλλαγής στην φαρμακευτική θεραπεία κατά τη διάρκεια της εισαγωγικής και θεραπευτικής φάσης της μελέτης, στην μειωμένη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή και στην έλλειψη εμπειρίας με τη μέθοδο κατάλυσης από την πλευρά των επεμβατικών²³.

Πρόσφατα δημοσιεύθηκε η τελική έκθεση της SYMPLICITY HTN-3 που προσθέτει ένα ακόμη στοιχείο στο σύνολο αυτών που υποστηρίζουν την ασφάλεια της RDN έως και 36 μήνες μετά την επέμ-

βαση. Από τους 12 έως τους 36 μήνες μετά την παρέμβαση, οι ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν να υποβληθούν σε απονεύρωση, εμφάνισαν μεγαλύτερη μείωση στην ΑΠ και καλύτερο έλεγχο αυτής σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, παρά τις ομοιότητες που αφορούσαν τη φαρμακευτική θεραπεία, τη συμμόρφωση και την αποτελεσματικότητα²⁴. Τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων, χωρίς ενδείξεις όψιμων επιπλοκών από την RDN²⁴.

Αποτελεσματικότητα της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης στην μείωση της αρτηριακής πίεσης με τον 2^{ης} γενιάς καθετήρα ραδιοσυχνότητας (Symplivity sphyral, Medtronic)

Μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της SYMPLICITY HTN-3, αναπτύχθηκε ο 2^{ης} γενιάς καθετήρας ραδιοσυχνότητας (Symplivity Sphyral, Medtronic). Αυτό το σύστημα, σε συνδυασμό με μια περισσότερο εκτεταμένη κατάλυση η οποία περιελάμβανε επιπλέον και το άπω τμήμα της κύριας νεφρικής αρτηρίας και τους κλάδους της, αξιολογήθηκε με δυο proof-of-concept κλινικές μελέτες, την SPYRAL HTN-OFF MED (pilot) και την SPYRAL HTN-ON MED (pilot)^{25,26}.

Πρόκειται για πολυκεντρικές, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες μελέτες, στις οποίες εισήχθησαν ασθενείς με συστολο-διαστολική αρτηριακή υπέρταση^{25,26}. Όλοι οι χειριστές είχαν προηγούμενη εμπειρία στη διενέργεια RDN και χρησιμοποιήθηκε μια τυποποιημένη μέθοδος προκειμένου να στοχεύσουν όλες τις προσβάσιμες νεφρικές αρτηρίες, συμπεριλαμβανομένων των κύριων κλάδων και των επικουρικών αρτηριών με διάμετρο από 3 έως 8 mm^{25,26}. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο χρησιμοποιήθηκε η ABPM^{25,26}. Οι ασθενείς και στις δυο μελέτες τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε αυτούς που υποβλήθηκαν σε RDN και σε εκείνους που έλαβαν εικονική παρέμβαση. Και στις δυο μελέτες τα κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν: > 50% στένωση νεφρικής αρτηρίας, eGFR < 45 ml/min/1,73 m² και ακατάλληλη για κατάλυση ανατομία της νεφρικής αρτηρίας. Κατά προσέγγιση έγιναν 9 καταλύσεις στην κύρια νεφρική αρτηρία και 13 στους κλάδους της ανά νεφρό, σε κάθε μελέτη^{25,26}.

Τα κριτήρια ένταξης στη SPYRAL HTN-OFF MED (pilot) ήταν: ήπια προς μέτρια αρτηριακή υπέρταση (ΣΑΠ ιατρείου ≥ 150 mmHg και < 180 mmHg, και ΔΑΠ ιατρείου ≥ 90 mmHg) χωρίς τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής και μια μέση ABPM ≥ 140 mmHg και < 170 mmHg. Η ανάλυση των

αποτελεσμάτων των πρώτων 80 ασθενών έδειξε πως και η ΣΑΠ και η ΔΑΠ στην ABPM μειώθηκαν σημαντικά στους 3 μήνες στην ομάδα της RDN, κάτι το οποίο δεν συνέβη στην ομάδα ελέγχου²⁵. Η μεταξύ των ομάδων διαφορά στην ABPM ήταν υπέρ της ομάδας της απονεύρωσης κατά $-5,0/-4,4$ mmHg και ήταν στατιστικά σημαντική. Δεν σημειώθηκαν μείζονες ανεπιθύμητες ενέργειες σε καμία ομάδα κατά την περίοδο της παρακολούθησης²⁵.

Τα κριτήρια ένταξης στη SPYRAL HTN-ON MED (pilot) ήταν: ΣΑΠ ιατρείου ≥ 150 mmHg και < 180 mmHg και ΔΑΠ ≥ 90 mmHg, και μέση εικοσιτετράωρη ΣΑΠ ≥ 140 mmHg και < 170 mmHg σε ασθενείς που βρίσκονταν ήδη υπό αγωγή με ένα έως τρία αντιυπερτασικά φάρμακα (θειαζιδικού τύπου διουρητικό, ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου, α -MEA, ανταγωνιστή του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II ή β -αποκλειστή)²⁶. Η συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή αξιολογήθηκε με αναλύσεις ούρων και ορού, καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης²⁶. Ογδόντα ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να υποβληθούν είτε σε απονεύρωση, είτε σε εικονική παρέμβαση (RDN n = 38, sham control n = 42). Φάνηκε πως υπήρχε σημαντική μείωση τόσο στη συστολική όσο και τη διαστολική πίεση της 24ωρης καταγραφής, στους έξι μήνες μετά την παρέμβαση στην ομάδα της απονεύρωσης αλλά όχι στην ομάδα ελέγχου²⁶. Η μεταξύ των ομάδων διαφορά στην ABPM ήταν υπέρ της ομάδας της απονεύρωσης με μείωση της αρτηριακής ΑΠ κατά $-7,4/-4,1$ mmHg και ήταν στατιστικά σημαντική²⁶. Ειδικότερα η μείωση στη ΣΑΠ παρέμενε σταθερή, τόσο κατά τις πρωινές όσο και κατά τις βραδινές ώρες (always on effect). Η συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή ήταν περίπου 60%, με το ποσοστό να ποικίλλει κατά τη διάρκεια της μελέτης χωρίς ωστόσο να σημειωθεί διαφορά ως προς τη συμμόρφωση μεταξύ των δυο ομάδων στους 3 και στους 6 μήνες. Δεν σημειώθηκαν μείζονες ανεπιθύμητες ενέργειες σε καμία ομάδα κατά την περίοδο της παρακολούθησης²⁶.

Λόγω των θετικών αποτελεσμάτων αυτών των πιλοτικών μελετών, η αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της απονεύρωσης συνεχίστηκε σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με τις μελέτες SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal και SPYRAL HTN-ON MED Expansion, στις οποίες εφαρμόστηκαν τα ίδια κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού με τις αντίστοιχες προηγούμενες²⁸. Η καινοτομία ήταν πως χρησιμοποιήθηκε ένας προσαρμοστικός σχεδιασμός κατά Bayes (Bayesian design) που αξιοποίησε αποτελεσματικά τα δεδομένα από τις πιλοτικές μελέτες

για να υποστηρίξει τα αποτελέσματα των Pivotal και Expansion²⁸. Στη μελέτη SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal, φάνηκε πως στους τρεις μήνες υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($-3,9$ mmHg, 95% BCI $-6,2$ έως $-1,6$), υπέρ της ομάδας της RDN στη μεταβολή της εικοσιτετράωρης ΣΑΠ (πρωτεύον καταληκτικό σημείο)²⁷. Επιπλέον στους τρεις μήνες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($-6,5$ mmHg 95% BCI, $-9,6$ έως $-3,5$) υπέρ της απονεύρωσης στη μείωση της ΣΑΠ ιατρείου (δευτερεύον καταληκτικό σημείο)²⁷.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της RDN αποτυπώθηκε στη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της SPYRAL HTN-ON MED (pilot) στους 36 μήνες παρακολούθησης. Η μείωση στην ABPM ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της απονεύρωσης από ό,τι στην ομάδα ελέγχου στους 36 μήνες ($-18,7 \pm 12,4$ vs. $-8,6 \pm 14,6$ mmHg, $p=0,004$) και οι διαφορές στη μέση εικοσιτετράωρη ΔΑΠ, τη ΣΑΠ ημέρας και νύχτας ήταν: $-5,9$, $-11,0$ και $-11,8$ mmHg, αντίστοιχα (όλα $p=0,05$). Ο αριθμός των συνταγογραφούμενων αντιυπερτασικών φαρμάκων δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων τόσο στους 24 ($p=0,74$) όσο και στους 36 μήνες ($p=0,76$)³⁷. Η συμμόρφωση στην αγωγή στους 36 μήνες ήταν 77% στην ομάδα απονεύρωσης και 93% στην ομάδα ελέγχου³⁷.

Μελέτες αποτελεσματικότητας της συμπαθητικής απονεύρωσης των νεφρικών αρτηριών με χρήση ενδοαγγειακού καθετήρα υπερήχων (Paradise ultrasound system; ReCor Medical, Palo Alto, California)

Μια πολυκεντρική, διπλή τυφλή μελέτη, η RADIANCE-HTN SOLO, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του καθετήρα υπερήχων σε ασθενείς που δεν λάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή²⁹. Οι ασθενείς είχαν συστολο-διαστολική υπέρταση, με ABPM ημέρας $\geq 135/85$ mmHg και $< 170/105$ mmHg²⁹. Τα κύρια κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν eGFR < 40 ml/min/1,73 m², δευτεροπαθής υπέρταση, ιστορικό καρδιαγγειακού ή εγκεφαλικού συμβάματος, κύρια νεφρική αρτηρία με διάμετρο < 4 mm ή > 8 mm, ή στένωση νεφρικής αρτηρίας $\geq 30\%$ ²⁹. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε εκείνους που έλαβαν απονεύρωση και σε εκείνους που υποβλήθηκαν σε εικονική παρέμβαση και το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η πτώση της ΣΑΠ ημέρας στην ABPM²⁹. Παρατηρήθηκε πως στους 2 μήνες μετά την παρέμβαση, η ομάδα της απονεύρωσης εμφάνισε μεγαλύτερη μείωση ($-8,5$ mmHg, n=74) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($-2,2$ mmHg, n=72), με τη μεταξύ τους διαφορά,

προσαρμοσμένη με βάση την τιμή της ΑΠ πριν την παρέμβαση, να είναι στατιστικά σημαντική υπέρ της απονεύρωσης κατά $-6,3$ mmHg, ενώ δεν παρατηρήθηκαν μειζονες ανεπιθύμητες ενέργειες σε καμία ομάδα²².

Δυο επιπλέον τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, η RADIANCE-HTN TRIO και η REQUIRE, αξιολόγησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του καθετήρα υπερήχων σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση (ΑΠ ιατρείου $> 140/90$ mmHg, παρά τη λήψη τριών αντιυπερτασικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού)^{30,31}. Ο σχεδιασμός των μελετών ήταν παρόμοιος με εκείνον της RADIANCE-HTN SOLO, με τη διαφορά πως όλοι οι ασθενείς έπρεπε να λαμβάνουν σε ένα χάπι τριπλή αντιυπερτασική αγωγή (ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου, αναστολέα του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II και υδροχλωροθειαζίδη), για τέσσερις εβδομάδες πριν την τυχαιοποίησή τους, και αυτή η αγωγή θα συνεχιζόταν καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης^{30,31}. Επιπλέον, και στις δύο μελέτες, εφαρμόστηκε από τον δεύτερο έως τον έκτο μήνα, ένα προκαθορισμένο πρωτόκολλο τιτλοποίησης της φαρμακευτικής αγωγής, όπως απαιτείται για τον έλεγχο της ΑΠ^{30,31}. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο και στις δύο ήταν η μεταβολή στην ABPM ημέρας στους έξι μήνες^{30,31}. Η RADIANCE-HTN TRIO διεξήχθη στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και στην Ευρώπη³⁰ ενώ η REQUIRE στην Ιαπωνία και την Κορέα³¹. Στη RADIANCE-HTN TRIO, στους 2 μήνες παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση στη ΣΑΠ ημέρας της ABPM σε όσους υποβλήθηκαν σε απονεύρωση ($-8,0$ mmHg vs $-3,0$ mmHg), με τη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή να είναι η ίδια και στις δύο ομάδες (82% , $p=0,99$)³⁰. Στους 6 μήνες φάνηκε πως και οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια πτώση στην ΑΠ μετά και την κλιμάκωση της αντιυπερτασικής αγωγής, ωστόσο η ομάδα που υποβλήθηκε σε απονεύρωση χρειάστηκε για τον σκοπό αυτό προσθήκη λιγότερων φαρμάκων και λιγότεροι εξ αυτής έλαβαν ανταγωνιστές της αλδοστερόνης (40% στην ομάδα της απονεύρωσης vs $60,9\%$ στην ομάδα ελέγχου), ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σπάνιες και τα ποσοστά αυτών ήταν τα ίδια και στις δύο ομάδες³⁰. Η μελέτη REQUIRE στους τρεις μήνες δεν κατάφερε να δείξει κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την πτώση της ΑΠ στην ABPM μεταξύ των δυο ομάδων, ωστόσο ενδέχεται αυτό να οφειλόταν σε θέματα σχεδιασμού της μελέτης³¹. Πρώτον, δεν υπήρξε τυποποίηση των αντιυπερτασικών φαρμάκων ή αντικειμενική μέτρηση

της συμμόρφωσης στα φάρμακα (εκτίμηση των αποβληθέντων φαρμάκων ή/και των μεταβολιτών τους στα ούρα), κάτι που μπορεί να οδήγησε σε αυξημένη μεταβλητότητα στα αποτελέσματα της ΑΠ. Δεύτερον, δεν τηρήθηκε ο διπλός-τυφλός σχεδιασμός της μελέτης καθώς ιατρικό προσωπικό που γνώριζε σε ποια ομάδα ανήκει ο κάθε ασθενής συμμετείχε στην παρακολούθηση και δεν πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση του τρόπου διεξαγωγής. Τρίτον, στην Ιαπωνία όπου διεξήχθη υπάρχουν σημαντικές εποχιακές διακυμάνσεις της θερμοκρασίας, με την ΑΠ ημέρας και νύχτας να αυξάνεται τον χειμώνα και το καλοκαίρι αντίστοιχα³¹.

Σύγκριση μεταξύ της κατάλυσης με καθετήρες υπερήχων και ραδιοσυχνοτήτων

Μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη, απλή τυφλή μελέτη, η RADIOSOUND-HTN, σύγκρινε τον καθετήρα υπερήχων Paradise, με εκείνον των ραδιοσυχνοτήτων Symplicity Spyral, σε ασθενείς με αρρυθμιστη υπέρταση (ΣΑΠ Ιατρείου > 160 mmHg ή ΔΑΠ Ιατρείου > 90 mmHg, παρά τη λήψη ≥ 3 κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου διουρητικού)³². Τυχαιοποιήθηκαν 120 ασθενείς (1:1:1) να λάβουν μία από τις ακόλουθες θεραπείες: 1) απονεύρωση μόνο των κύριων νεφρικών αρτηριών με καθετήρα ραδιοσυχνοτήτων ($n=39$), 2) απονεύρωση των κύριων νεφρικών αρτηριών, των κλάδων και των επικουρικών τους αρτηριών με καθετήρα ραδιοσυχνοτήτων ($n=39$), 3) απονεύρωση μόνο των κύριων νεφρικών αρτηριών με καθετήρα υπερήχων ($n=39$)³². Παρ' όλο που η ΣΑΠ ημέρας στην ABPM (πρωτογενές καταληκτικό σημείο) μειώθηκε περισσότερο στην ομάδα που έλαβε κατάλυση στις κύριες νεφρικές αρτηρίες με τον καθετήρα υπερήχων απ' ό,τι με τον καθετήρα ραδιοσυχνοτήτων, η μείωση στη ΣΑΠ δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ της ομάδας στην οποία χρησιμοποιήθηκε ο καθετήρας υπερήχων και εκείνης στην οποία χρησιμοποιήθηκε ο καθετήρας ραδιοσυχνοτήτων αλλά με μια πιο εκτενή RDN που περιελάμβανε εκτός από τις κύριες νεφρικές αρτηρίες και τους κλάδους τους³². Από τα αποτελέσματα της μελέτης φαίνεται πως η RDN με τον καθετήρα υπερήχων πιθανώς να προκαλεί βλάβες σε μεγαλύτερο βάθος στις κύριες αρτηρίες με συνέπεια να μην απαιτείται κατάλυση των κλάδων και των επικουρικών τους αρτηριών³². Οι περιορισμοί της RADIOSOUND-HTN μελέτης συνίστανται στην έλλειψη εικονικής ομάδας ελέγχου και έλλειψη ελέγχου στη φαρμακευτική συμμόρφωση³².

Πίνακας 1. Συγκεντρωτικός πίνακας των κυριότερων μελετών απονεύρωσης των νεφρικών αρτηριών.

Μελέτη	Συσκευή	Σχεδιασμός	Μέγεθος	Κριτήρια εισαγωγής	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο	Μείωση ΑΠ στο σκέλος RDN
SYMPPLICITY HTN-1 ¹⁹ , 2009	Symplicity flex (mono-electrode RF)	RDN	153	Αρρυθμιστη ΣΑΠ ιατρείου ≥ 160 mmHg επί παρουσίας ≥ 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων	Μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου στους 6 μήνες	ΣΑΠ -22 mmHg (95% CI -32 με -12 mmHg), $P < 0,001$
SYMPPLICITY HTN-2 ²⁰ , 2010	Symplicity flex (mono-electrode RF)	RDN vs control (1:1)	190	Αρρυθμιστη ΣΑΠ ιατρείου ≥ 160 mmHg επί παρουσίας ≥ 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων	Μεταβολή της μέσης ΣΑΠ ιατρείου στους 6 μήνες	RDN -32 ± 23 mmHg vs. ομάδα ελέγχου 1 ± 21 mmHg, $P < 0,0001$
SYMPPLICITY HTN-3 ²¹ , 2014	Symplicity flex (mono-electrode RF)	RDN vs sham (2:1)	1.441	Αρρυθμιστη ΣΑΠ ιατρείου ≥ 160 mmHg επί παρουσίας ≥ 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων	Μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου στους 6 μήνες	RDN $-14,1 \pm 23,9$ mmHg vs. sham $-11,7 \pm 25,9$ mmHg, $p=0,26$
SPYRAL HTN-OFF MED (pilot) ²⁵ , 2017	Symplicity spyral (multi-electrode RF)	RDN vs sham (1:1)	80	Αρρυθμιστη ΑΠ ιατρείου και 24ωρη ΑΠ επί απουσίας αντιυπερτασικής αγωγής	Μεταβολή της 24ωρης ΣΑΠ στους 3 μήνες	$-5,5$ (95% CI $-9,1$ με $-2,0$) vs $-0,5$ mmHg (95% CI $-3,9$ με $2,9$); $p=0,0414$
SPYRAL HTN-ON MED (pilot) ²⁶ , 2018	Symplicity spyral (multi-electrode RF)	RDN vs sham (1:1)	80	Αρρυθμιστη ΑΠ ιατρείου και 24ωρη ΑΠ επί παρουσίας 1-3 αντιυπερτασικών φαρμάκων	Μεταβολή της 24ωρης ΣΑΠ στους 6 μήνες	$-9,0$ (95% CI $-12,7$ με $-5,3$) vs $-1,6$ mmHg (95% CI $-5,2$ με $2,0$); $p=0,0006$
RADIANCE-HTN SOLO ²⁹ , 2018	Paradise (US)	RDN vs sham (1:1)	146	Αρρυθμιστη ημερήσια 24ωρη ΑΠ επί απουσίας αντιυπερτασικής αγωγής	Μεταβολή της ημερήσιας 24ωρης ΣΑΠ στους 2 μήνες	$-8,5 \pm 9,3$ vs $-2,2 \pm 10,0$ mmHg; $p=0,0001$
RADIO-SOUND-HTN ³² 2019	Symplicity spyral (multi-electrode RF), Paradise (US)	RDN RF main vs RDN RF branches v.s RDN US (1:1:1)	120	Αρρυθμιστη ΑΠ ιατρείου παρά τη λήψη ≥ 3 κατηγοριών αντιυπερτασικών (συμπεριλαμβανομένου διουρητικού)	Μεταβολή της ημερήσιας 24ωρης ΣΑΠ στους 3 μήνες	RDN RF κύριας νεφρικής αρτηρίας $-6,5 \pm 10,3$ mmHg vs. RDN RF κύριας νεφρικής αρτηρίας, των επικουρικών και των κλάδων της $-8,3 \pm 11,7$ mmHg vs. RDN US $-13,2 \pm 13,7$ mmHg; συνολική μεταβολή $-9,5 \pm 12,3$ mmHg ($P < 0,001$)
SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal ²⁷ , 2020	Symplicity spyral (multi-electrode RF)	RDN vs sham (1:1) προσαρμοστικός σχεδιασμός κατά Bayes	331	Αρρυθμιστη ΑΠ ιατρείου και 24ωρη ΑΠ επί απουσίας αντιυπερτασικής αγωγής	Μεταβολή της 24ωρης ΣΑΠ στους 3 μήνες	$-4,7$ (95% CI $-6,4$ με $-2,9$) vs $-0,6$ mmHg (95% CI $-2,1$ με $0,9$); $p=0,0005$
RADIANCE-HTN TRIO ³⁰ , 2021	Paradise (US)	RDN vs sham (1:1)	136	Αρρυθμιστη ΑΠ ιατρείου και ημερήσια 24ωρη ΑΠ επί παρουσίας 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων	Μεταβολή της ημερήσιας 24ωρης ΣΑΠ στους 2 μήνες	$-8,0$ (IQR $-16,4, 0,0$) vs $-3,0$ mmHg (IQR $-10,3, 1,8$); $p=0,02$
REQUIRE ³¹ , 2022	Paradise (US)	RDN vs sham (1:1)	143	Αρρυθμιστη ΑΠ ιατρείου και 24ωρη ΑΠ επί παρουσίας ≥ 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων	Μεταβολή της ημερήσιας 24ωρης ΣΑΠ στους 3 μήνες	$-6,6$ (95% CI $-10,4$ με $-2,8$) vs $-6,5$ mmHg (95% CI $-10,3$ με $-2,7$); $p=0,971$

ΑΠ: Αρτηριακή πίεση, RDN: Νεφρική απονεύρωση, RF: ραδιοσυχνότητες, US: υπέρηχοι, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, sham: εικονική παρέμβαση, CI: confidence interval, IQR: interquartile ratio

Ενδοαγγειακός καθετήρας έγχυσης Peregrine System (Ablative Solutions, Inc., Kalamazoo, Michigan)

Σε μία ευρωπαϊκή, πολυκεντρική μελέτη, 45 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση υποβλήθηκαν σε απονεύρωση με τον καθετήρα έγχυσης Peregrine System και στους 6 μήνες, η ΣΑΠ και ΔΑΠ στην ABPM μειώθηκαν κατά -11 mmHg και -7 mmHg, αντίστοιχα ($p < 0,001$)¹⁸. Αυτή τη στιγμή, διεξάγονται δύο μελέτες, τόσο σε υπερτασικούς ασθενείς που δεν λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή (TARGET BP OFF-MED, NCT03503773), όσο και σε ασθενείς υπό φαρμακευτική αγωγή (TARGET BP I, NCT02910414). Αν αποδειχθούν αποτελεσματικές, πιθανά οφέλη αυτής της συσκευής θα ήταν η χρήση λιγότερο περίπλοκης εγκατάστασης για τη διεξαγωγή απονεύρωσης και η μείωση του κόστους της τελευταίας¹⁸.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Συγκριτικά με τα αντιυπερτασικά φάρμακα, η απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών προσφέρει δύο ουσιαστικά οφέλη:

1. Η μείωση της ΑΠ παραμένει συνεχώς σταθερή κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας και είναι ανεξάρτητη από τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις φαρμάκων στον ορό²⁷.
2. Η μείωση της ΑΠ με την απονεύρωση είναι ανεξάρτητη από τη συμμόρφωση στην αντιυπερτασική αγωγή, χαμηλά ποσοστά της οποίας είναι σύνηθες φαινόμενο μεταξύ ασθενών με χρόνιες παθήσεις συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης³.

Κάθε 10 mmHg μείωση της ΣΑΠ ιατρείου με τη χρήση αντιυπερτασικής αγωγής σχετίζεται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης ενός μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος κατά 20%, στεφανιαίας νόσου κατά 17%, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 27%, καρδιακής ανεπάρκειας κατά 28%, αλλά και μείωση της ολικής θνητότητας κατά 13%³⁵. Συνεπώς, η σταθερή καθ' όλο το εικοσιτετράωρο και ανεξάρτητη από τα επίπεδα συμμόρφωσης μείωση στην ΑΠ που επέρχεται με την RDN, αναμένεται να συμβάλει σημαντικά στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Σε μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 17 μελέτες παρατήρησης, διαπιστώθηκε ότι η RDN μπορεί να οδηγήσει στην υποστοροφή των επαγόμενων από την υπέρταση βλαβών οργάνων-στόχων σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, με τις περισσότερες όμως μελέτες (76%) να περιορίζονται σε παρακολούθηση

διάρκειας έξι μηνών³⁶. Επίσης, ασθενείς υψηλού κινδύνου, π.χ., με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, με καρδιακή ανεπάρκεια, με σακχαρώδη διαβήτη, που θα ωφελούντο περισσότερο από τη μείωση της ΑΠ, αποκλείστηκαν από τις περισσότερες μελέτες⁶. Είναι σημαντική, λοιπόν, η διεξαγωγή καλά σχεδιασμένων μελετών και καταγραφών που θα εκτιμήσουν την επίδραση της απονεύρωσης στην υποστοροφή της βλάβης των επαγόμενων από την υπέρταση οργάνων-στόχων, όπως η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας ή λευκωματουρία⁶.

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ

Από τις 2^{ης} γενιάς μελέτες, προκύπτει πως η αποτελεσματικότητα της απονεύρωσης στη μείωση της ΑΠ σε ασθενείς με υπέρταση διατηρείται για τουλάχιστον τρία χρόνια, με μια τάση για συνεχή μείωση της ΑΠ με την πάροδο του χρόνου, ενώ από την καταγραφή Global SYMPPLICITY Registry υπάρχουν δεδομένα αποτελεσματικότητας και στη δεκαετία³⁸. Η εκτίμηση της διατήρησης του αποτελέσματος αποτελεί πρόκληση εξαιτίας των αλλαγών στη φαρμακοθεραπεία ή και στον τρόπο ζωής, στην εμφάνιση νέων νόσων, στη γήρανση κ.ά.²²

Έχει αναφερθεί εκ νέου ανάπτυξη νευρικών ινών σε πειραματικά ζωικά μοντέλα, με τη λειτουργικότητα των αναπτυσσόμενων νευραξόνων να είναι αβέβαιη⁴³. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν ενδείξεις ανατομικής ή λειτουργικής επανανεύρωσης σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε RDN. Πιθανολογείται πως είτε δεν συμβαίνει λειτουργική επανανεύρωση, είτε ακόμα και αν συμβαίνει, δεν αναστρέφει την επαγόμενη από την απονεύρωση μείωση της ΑΠ⁴³. Μακροπρόθεσμα δεδομένα σε ανθρώπους δεν έχουν ακόμα διερευνηθεί, όμως είναι σημαντικό πως σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επανανεύρωση σε μακροχρόνιες μελέτες⁴³.

ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΜΕΘΟΔΟΥ – ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Η RDN είναι γενικά μια ασφαλής μέθοδος. Δεδομένα για τη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη ασφάλεια προέρχονται από τυχαίοποιημένες μελέτες και από καταγραφές ασθενών σε διάφορες χώρες. Σύμφωνα με ανασκόπηση των δεδομένων ασφαλείας από Επιτροπή ειδικών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, η μέθοδος δεν συνδέεται με ιδιαίτερα ζητήματα ασφαλείας, πέρα από τις σπάνιες (< 1%) και εν πολλοίς αναμενόμενες αγ-

γειακές επιπλοκές λόγω της αναγκαίας αρτηριακής προσπέλασης (αιματώματα, ψευδοανευρύσματα, κ.ά.) και της έκθεσης του ασθενούς στην ακτινοβολία, όπως συμβαίνει και με κάθε άλλη μέθοδο που διενεργείται στο αιμοδυναμικό εργαστήριο και απαιτεί διαδερμική αγγειακή προσπέλαση²². Στη μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη Symplcity HTN-3, μόλις 1 στους 364 (0,3%) ασθενείς εμφάνισε αγγειακή επιπλοκή²⁴. Σχετικά με την ακτινοβολία, η δόση ποικίλλει ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς (παχυσαρκία, ανατομία νεφρικής αρτηρίας), την εμπειρία του επεμβατικού ιατρού και τον τύπο του καθετήρα που θα χρησιμοποιηθεί, χωρίς όμως να έχουν περιγραφεί ιδιαίτερα θέματα ασφαλείας από την έκθεση στην ακτινοβολία κατά τη διενέργεια της απονεύρωσης. Αντίστοιχα, δεν έχει περιγραφεί, στις υπάρχουσες μελέτες, αυξημένος κίνδυνος οξείας νεφρικής βλάβης από τη χορήγηση ενδοφλεβίων σκιαγραφικών μέσων κατά τη διενέργεια της επέμβασης.

Πιθανές μακροπρόθεσμες επιπλοκές είναι η ανάπτυξη στένωσης των νεφρικών αρτηριών ως αποτέλεσμα της αγγειακής βλάβης από τη χορήγηση ενέργειας, καθώς και η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε μετα-ανάλυση 50 μελετών με 5.769 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε RDN με ραδιοσυχνότητες, η ετήσια επίπτωση σημαντικών στενώσεων που έχριζαν παρέμβασης ήταν 0,9%, όσο περίπου περιγράφεται και στον πληθυσμό υπεραστικών ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε απονεύρωση³⁹. Επιπλέον, στις πιο πρόσφατες μελέτες διερευνήθηκε αυτό το ενδεχόμενο με προγραμματισμένους απεικονιστικούς ελέγχους έως και 1 έτος μετά την παρέμβαση χωρίς να εγείρονται θέματα αγγειακής ασφάλειας⁴³. Σχετικά με τη νεφρική λειτουργία, σε καμία μελέτη δεν παρατηρήθηκε οξεία νεφρική βλάβη ή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Στη μελέτη SPYRAL HTN-ON MED, μετά από 3 έτη παρακολούθησης, η νεφρική λειτουργία (Cr, eGFR) δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στα δυο σκέλη της μελέτης²⁶. Αντίστοιχα δεδομένα νεφρικής ασφάλειας προκύπτουν και από όλες τις μελέτες, μετα-αναλύσεις και καταγραφές. Πρέπει να σημειωθεί ότι η σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (eGFR of < 40 ml/min/1,73 m²) ήταν κριτήριο αποκλεισμού σε όλες τις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες³⁷. Επομένως, η νεφρική ασφάλεια της μεθόδου είναι αποδεδειγμένη μόνο σε ασθενείς με φυσιολογική ή ήπια έως μέτρια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.

Συμπερασματικά, η RDN είναι μια ασφαλής

μέθοδος με σπάνιες μόνο αγγειακές επιπλοκές (< 1%) σχετιζόμενες με τη διαδερμική προσπέλαση²².

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ – ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

Η RDN διερευνάται ως συμπληρωματική θεραπεία σε καταστάσεις που σχετίζονται με αυξημένο τόνο του συμπαθητικού συστήματος όπως είναι η κολπική μαρμαρυγή, η καρδιακή ανεπάρκεια, η υπνική άπνοια, η χρόνια νεφρική νόσος, το μεταβολικό σύνδρομο και η αγχώδης διαταραχή. Σε ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή και αρρυθμιστη υπέρταση, η απονεύρωση σε συνδυασμό με απομόνωση των πνευμονικών φλεβών φάνηκε να μειώνει επιπρόσθετα τους παροξυσμούς της κολπικής μαρμαρυγής σε σχέση με τη μονοθεραπεία (απομόνωση των πνευμονικών φλεβών)⁴⁰. Σε πολλά ζωικά μοντέλα με καρδιακή ανεπάρκεια, η απονεύρωση φάνηκε πως μείωσε τη διαταραχή του αυτονόμου νευρικού συστήματος, μείωσε τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και την καρδιακή αναδιαμόρφωση⁴¹. Σε μία φάσης 2 μελέτη, 60 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και μέτρια προς σοβαρή υπνική άπνοια υποβλήθηκαν σε απονεύρωση και φάνηκε στους 3 μήνες μείωση τόσο στην ABPM και στην ΑΠ ιατρείου όσο και στη σοβαρότητα της υπνικής άπνοιας⁴². Στο ΓΝΑ Ιπποκράτειο, διεξάγεται μελέτη της επίδρασης της RDN στην ποιότητα ζωής και διαχείρισης του άγχους υπεραστικών ασθενών (ERSHAM trial, NCT05438446).

ΣΕ ΠΟΙΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα, τη δήλωση κλινικής συναίνεσης μεταξύ του Συμβουλίου της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για την Υπέρταση και της Ευρωπαϊκής Ένωσης Διαδερμικών Καρδιαγγειακών Παρεμβάσεων (EAPCI), καθώς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης που δημοσιεύθηκαν τον Φεβρουάριο και τον Ιούνιο του 2023 αντίστοιχα, η RDN με καθετήρα ραδιοσυχνότητων ή υπερήχων συνιστάται ως μια επιπρόσθετη ή εναλλακτική επιλογή της τιτλοποίησης της φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με αρρυθμιστη ή ανθεκτική υπέρταση παρά τη θεραπεία με ≥ 3 αντιυπεραστικά φάρμακα στις ενδεδειγμένες δόσεις, συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού, η οποία έχει επιβεβαιωθεί με ABPM και με eGFR ≥ 40 ml/min/1,73 m², αφού προηγουμένως έχουν αποκλεισθεί αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης^{6,43}.

Οι ασθενείς που δεν έχουν καλή συμμόρφωση

(πιθανώς και λόγω απροθυμίας στο να λάβουν φάρμακα) ή εμφανίζουν πολλαπλές δυσανεξίες στη φαρμακευτική αγωγή, ειδικά στα φάρμακα πρώτης γραμμής και στη σπειρονολακτόνη, μπορούν επίσης να τίθενται ως υποψήφιοι για RDN, ακόμα και αν βρίσκονται σε αγωγή με λιγότερα από 3 φάρμακα, με την προϋπόθεση να έχουν ενημερωθεί και κατανοήσει πλήρως τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους της επέμβασης από τους θεράποντες ιατρούς τους^{6,43}.

Συχνά η υπέρταση και η παρουσία βλαβών σε όργανα-στόχους συνυπάρχουν με άλλους παράγοντες που αυξάνουν περαιτέρω τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως αυτός εκτιμάται από τα SCORE2 και SCORE2-OP. Αυτό το γεγονός, σε συνδυασμό με τη γνώση πως ακόμα και μικρή πτώση της πίεσης συντελεί σε σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, οδήγησαν τους ειδικούς στην άποψη πως άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου θα ωφελούνταν από το εξασφαλισμένο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα αλλά και τις πιθανές πλειοτροπικές δράσεις της απονεύρωσης, παρά τον αποκλεισμό αυτής της ομάδας ασθενών από τις μελέτες^{6,43}.

Αυτό όμως που είναι πιο σημαντικό να ληφθεί υπόψη για την εφαρμογή της απονεύρωσης είναι η επιθυμία των ίδιων των ασθενών. Πολλοί ασθενείς δεν θέλουν να ξεκινήσουν μια από του στόματος θεραπεία, ούτε να προσθέσουν στην ήδη υπάρχουσα επιπλέον ουσίες. Αρκετοί, παρά την καλή συμμόρφωση με τη φαρμακοθεραπεία, δεν βλέπουν τα μέγιστα αποτελέσματα, ενώ μερικοί καλούνται να αντιμετωπίσουν και πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε μια πρόσφατη μελέτη, το 38% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με υπέρταση καθώς και εκείνοι στους οποίους η υπέρταση προκαλούσε έντονη ανησυχία, δήλωσαν πως προτιμούσαν να υποβληθούν σε RDN από το να πάρουν κάποιο φάρμακο¹⁷. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τους νεότερους ασθενείς, τους άνδρες, αυτούς που εμφάνισαν παρενέργειες και εκείνους που παραδέχθηκαν ότι δεν έχουν καλή συμμόρφωση³³. Σε κάθε περίπτωση η RDN θα πρέπει να διενεργείται μόνο σε έμπειρα και εξειδικευμένα κέντρα τα οποία απαρτίζονται από μια διεπιστημονική ομάδα με δομημένο τρόπο αξιολόγησης ασθενών με υπέρταση. Η κατανόηση από τους θεράποντες της άποψης, της προτίμησης και των προσδοκιών των ασθενών από την RDN είναι ζωτικής σημασίας, ενώ τα οφέλη και οι κίνδυνοι πρέπει να αντιμετωπίζονται μέσα από μια κοινή διαδικασία λήψης αποφάσεων^{6,43}.

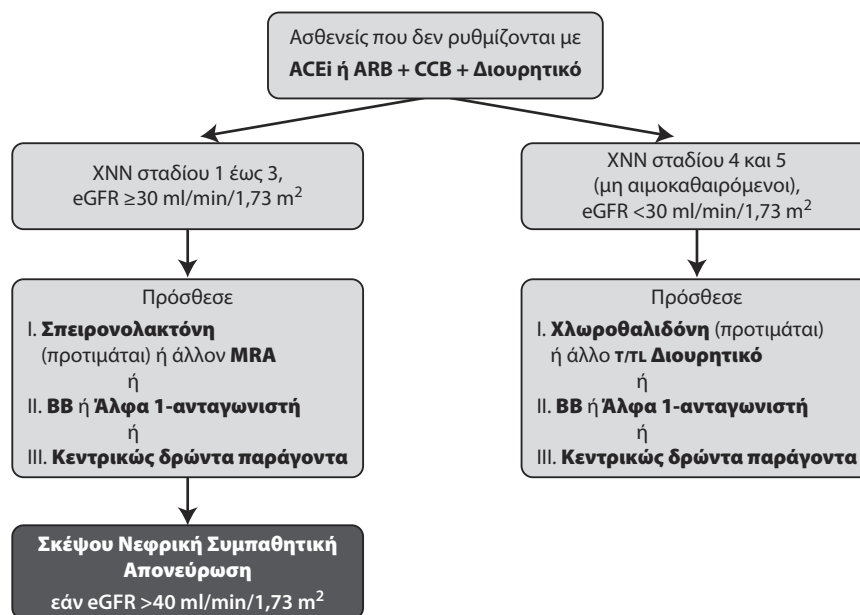
Συνοψίζοντας, στις Κατευθυντήριες Οδηγίες της

Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης του 2023⁴³ σχετικά με τη RDN:

- Μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με eGFR > 40 ml/min/1,73 m² οι οποίοι έχουν αρρυθμική υπέρταση παρά τη λήψη συνδυασμού αντιυπερτασικών φαρμάκων ή σε εκείνους που η φαρμακευτική θεραπεία τους προκαλεί σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις και μειωμένη ποιότητα ζωής (Σύσταση: II B).
- Μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς ως μια επιπρόσθετη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και eGFR > 40 ml/min/1,73 m² (Σύσταση: II B) (Πίνακας 2).
- Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε απονεύρωση έπειτα από μια κοινή με τον θεράποντά τους διαδικασία λήψης αποφάσεων έχοντας λάβει μια αντικειμενική και ολοκληρωμένη ενημέρωση (Σύσταση: I C).
- Η απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών θα πρέπει να εφαρμόζεται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα με εμπειρία, έτσι ώστε να διασφαλίζεται η σωστή επιλογή των κατάλληλων ασθενών και η επάρκεια της κατάλυσης (Σύσταση: I C).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε πως η RDN είναι μια ελάχιστα επεμβατική, ασφαλής, αποτελεσματική και με διάρκεια επιπρόσθετη ή εναλλακτική μέθοδος για τη ρύθμιση της ΑΠ. Στις περισσότερες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν η απονεύρωση τόσο με ενέργεια ραδιοσυχνότητας όσο και με ενέργεια υπερήχων φάνηκε να μειώνει την ΑΠ ιατρείου και την ΑΠ στην ABPM, σε ασθενείς υπό ή άνευ φαρμακευτικής αγωγής, ενώ υπό διερεύνηση βρίσκεται η αποτελεσματικότητα της κατάλυσης με καθετήρα έγχυσης αλκοόλης. Η απονεύρωση θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ειδικές ομάδες υπερτασικών ασθενών έπειτα από την ενημέρωση αυτών για τα οφέλη και τα προσδοκώμενα αποτελέσματα αυτής έχοντας πάντα ως γνώμονα την επιθυμία τους και το αναμενόμενο κλινικό όφελος. Οι πλειοτροπικές δράσεις της βρίσκονται υπό διερεύνηση με κύρια κατεύθυνση καταστάσεις υπερχείλισης του συμπαθητικού συστήματος όπως είναι οι αρρυθμίες, η καρδιακή ανεπάρκεια, η υπνική άπνοια και το άγχος, καθώς ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν κλινικές μελέτες που επικεντρώνονται στην υποστοροφή των βλαβών οργάνων-στόχων, μετά τη νεφρική απονεύρωση.

Πίνακας 2. Αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενών με ανθεκτική υπέρταση βάση του eGFR.**SUMMARY**

M. Stathouloupoulou, P. Iliakis, I. Tsubou, K. Grigoriou, F. Tatakis, S. Drogaris, E. Siafi, I. Andrikou, A. Sakalidis, K. Kyriazopoulos, C. Thomopoulos, D. Konstantinidis, K. Tsioufis

Renal Denervation. The third pillar of arterial hypertension treatment.

Arterial Hypertension 2023; 32: 187-200.

Despite the availability of safe and effective antihypertensive drugs, there is still difficulty in achieving the optimal blood pressure levels based on the guideline's recommendations. Several devices have been invented with the aim of regulating blood pressure, of which the most well-studied is renal denervation which is performed by applying radiofrequency or ultrasound energy or by injecting of neurolytic agents in the renal nerves via renal arteries. Thus, renal denervation aims to modify signaling between the sympathetic nervous system and the afferent and efferent nerves of the kidneys. Numerous clinical studies have been conducted in patients on and off antihypertensive medication, demonstrating the safety, efficacy, and durability of denervation, while many are ongoing to investigate its pleiotropic actions and its ability to lead on target-organ damage regression. Very recently, renal denervation has been indicated for use in specific populations of hypertensive patients who, after being properly informed, wish to undergo it. This article summarizes the main evidence that led renal denervation to be proposed from the guideline as an additional or alternative option in the treatment of arterial hypertension.

Key-words: Arterial hypertension, sympathetic nervous system, renal denervation

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Solomonica A, Lavi S, Choudhury T, et al. Renal denervation therapy beyond resistant hypertension. *J Thorac Dis* 2018 Feb; 10(2): 707-13.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016 Mar 5; 387(10022): 957-67.
- Berra E, Azizi M, Capron A, et al. Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients With Apparently Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension* 2016 Aug; 68(2): 297-306.
- Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, et al. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012; 52: 275-301.
- Weber MA, Mahfoud F, Schmieder RE, et al. Renal Denervation for Treating Hypertension: Current Scientific and Clinical Evidence. *JACC Cardiovasc Interv* 2019 Jun 24; 12(12): 1095-105.
- Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *EuroIntervention* 2023 Mar 20; 18(15): 1227-43.
- Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res* 2014 May 23; 114(11): 1804-14.
- van Amsterdam WA, Blankestijn PJ, Goldschmeding R, et al. The morphological substrate for Renal Denervation: Nerve distribution patterns and parasympathetic nerves. A post-mortem histological study. *Ann Anat* 2016 Mar; 204: 71-9.
- Laffin LJ, Bakris GL. Renal denervation for resistant hypertension and beyond. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015 Mar; 22(2): 133-9.

10. Mahfoud F, Schlaich MP, Lobo MD. Device Therapy of Hypertension. *Circ Res* 2021 Apr 2; 128(7): 1080-99.
11. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, et al. Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension. *Int J Cardiol* 2014 Dec 20; 177(3): 1020-5.
12. Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. *J Hypertens* 2021 Sep 1; 39(9): 1733-41.
13. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc* 1953 Aug 15; 152(16): 1501-4.
14. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967 Dec 11; 202(11): 1028-34.
15. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009 Aug 27; 361(9): 932-4.
16. Gupta A, Prince M, Bob-Manuel T, et al. Renal denervation: Alternative treatment options for hypertension? *Prog Cardiovasc Dis* 2020 Jan-Feb; 63(1): 51-57.
17. Schmieder RE, Kandzari DE, Wang TD, et al. Differences in patient and physician perspectives on pharmaceutical therapy and renal denervation for the management of hypertension. *J Hypertens* 2021 Jan; 39(1): 162-8.
18. Mahfoud F, Renkin J, Sievert H, et al. Alcohol-Mediated Renal Denervation Using the Peregrine System Infusion Catheter for Treatment of Hypertension. *JACC Cardiovasc Interv* 2020 Feb 24; 13(4): 471-84.
19. 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 Apr 11; 373(9671): 1275-81.
20. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. 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.
21. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014 Apr 10; 370(15): 1393-401.
22. Weber MA, Mahfoud F, Schmieder RE, et al. Renal Denervation for Treating Hypertension: Current Scientific and Clinical Evidence. *JACC Cardiovasc Interv* 2019 Jun 24; 12(12): 1095-105.
23. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 2015 Jan 21; 36(4): 219-27.
24. Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, et al. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPLICITY HTN-3 Trial. *Lancet* 2022 Oct 22; 400(10361): 1405-16.
25. 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 Nov 11; 390(10108): 2160-70.
26. 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 Jun 9; 391(10137): 2346-55.
27. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2020 May 2; 395(10234): 1444-51.
28. Böhm M, Townsend RR, Kario K, et al. Rationale and design of two randomized sham-controlled trials of catheter-based renal denervation in subjects with uncontrolled hypertension in the absence (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal) and presence (SPYRAL HTN-ON MED Expansion) of antihypertensive medications: a novel approach using Bayesian design. *Clin Res Cardiol* 2020 Mar; 109(3): 289-302.
29. 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 Jun 9; 391(10137): 2335-45.
30. Azizi M, Mahfoud F, Weber MA, et al. Effects of Renal Denervation vs Sham in Resistant Hypertension After Medication Escalation: Prespecified Analysis at 6 Months of the RADIANCE-HTN TRIO Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2022 Dec 1; 7(12): 1244-52.
31. Kario K, Yokoi Y, Okamura K, et al. Catheter-based ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension: the randomized, controlled REQUIRE trial. *Hypertens Res* 2022 Feb; 45(2): 221-31.
32. Fengler K, Rommel KP, Blazek S, et al. A Three-Arm Randomized Trial of Different Renal Denervation Devices and Techniques in Patients With Resistant Hypertension (RADIO SOUND-HTN). *Circulation* 2019 Jan 29; 139(5): 590-600.
33. Schmieder RE, Högerl K, Jung S, et al. Patient preference for therapies in hypertension: a cross-sectional survey of German patients. *Clin Res Cardiol* 2019 Dec; 108(12): 1331-42.
34. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013 Oct; 34(38): 2940-8.
35. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016 Mar 5; 387(10022): 957-67.
36. Kordalis A, Tsiachris D, Pietri P, et al. Regression of organ damage following renal denervation in resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2018 Aug; 36(8): 1614-21.
37. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, et al., Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2022 Apr 9; 399(10333): 1401-10.38. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPLICITY Registry. *Eur Heart J* 2019 Nov 1;40(42): 3474-82.
39. Sanders MF, Reitsma JB, Morpey M, et al. Renal safety of catheter-based renal denervation: systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017 Sep 1; 32(9): 1440-7.

40. Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, et al. Effect of Renal Denervation and Catheter Ablation vs Catheter Ablation Alone on Atrial Fibrillation Recurrence Among Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation and Hypertension: The ERADICATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020 Jan 21; 323(3): 248-55.
41. Sharp TE 3rd, Polhemus DJ, Li Z, et al. Renal Denervation Prevents Heart Failure Progression Via Inhibition of the Renin-Angiotensin System. *J Am Coll Cardiol* 2018 Nov 27; 72(21): 2609-21.
42. Warchol-Celinska E, Prejbisz A, Kadziela J, et al. Renal Denervation in Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Randomized Proof-of-Concept Phase II Trial. *Hypertension* 2018 Aug; 72(2): 381-90.
43. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society.