

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**  
**ΚΑΙ ΟΜΩΝΥΜΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ**  
**ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
Δ/ντης: Καθηγητής Κωνσταντίνος Τσιούφης



**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΑΥΛΙΚΗΣ ΚΑΤΑΛΥΣΗΣ ΤΗΣ**  
**ΣΥΜΠΛΑΘΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΩΣΗΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ ΣΤΙΣ ΒΛΑΒΕΣ**  
**ΣΤΑ ΟΡΓΑΝΑ ΣΤΟΧΟΥΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ**  
**ΥΠΕΡΤΑΣΗ**

**ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΚΟΡΔΑΛΗΣ**  
**ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2020**





**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΕΤΡΟΣ ΣΦΗΚΑΚΗΣ**

**Έναρξη Διατριβής: 13-12-2012**

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

Ομότιμος και Επίτιμος Καθηγητής κ. Χριστόδουλος Στεφανάδης  
Καθηγητής κ. Κωνσταντίνος Τσιούφης  
Αναπληρωτής Καθηγητής κ. Ελευθέριος Τσιάμης

**Ορισμός Επταμελούς Επιτροπής: 19-12-2018**

**Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

Ομότιμος και Επίτιμος Καθηγητής κ. Χριστόδουλος Στεφανάδης  
Καθηγητής κ. Δημήτριος Τούσουλης  
Καθηγητής κ. Κωνσταντίνος Τσιούφης  
Καθηγητής κ. Γεώργιος Στεργίου  
Καθηγήτρια κ. Κωνσταντίνα Αγγέλη  
Αναπληρωτής Καθηγητής κ. Ελευθέριος Τσιάμης  
Αναπληρωτής Καθηγητής κ. Ευστάθιος Μανιός

Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει την αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα (νόμος 5343/1932, άρθρο 202, παράγραφος 2)



*Στον πατέρα μου, Ανδρέα,  
που δεν πρόλαβε να δει αυτή την προσπάθεια να ολοκληρώνεται*





*Στη μητέρα μου, Βούλα*

*Στη σύζυγό μου, Κατερίνα*

*Στα παιδιά μου, Βασιλική και Ανδρέα*



## ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

*“Ορκίζομαι στον Απόλλωνα τον Ιατρό και στον Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και σε όλους τους Θεούς επικαλούμενος τη μαρτυρία τους, να τηρήσω πιστά κατά τη δύναμη και την κρίση μου αυτό τον όρκο και το συμβόλαιό μου αυτό.*

*Να θεωρώ αυτόν που με δίδαξε αυτή την τέχνη ίσο με τους γονείς μου και να μοιραστώ μαζί του τα υπάρχοντά μου και τα χρήματά μου αν έχει ανάγκη φροντίδας. Να θεωρώ τους απογόνους του ίσους με τ’αδέλφια μου και να τους διδάξω την τέχνη αυτή αν θέλουν να την μάθουν, χωρίς διδάκτρα ή άλλη συμφωνία.*

*Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο.*

*Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη.*

*Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης.*

*Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μλαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά.*

*Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υιολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.”*

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ Ο ΚΩΟΣ (460-370 π.Χ.)

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ</b> .....	1
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....	15
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ .....	17
ΛΙΣΤΑ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ.....	27
<b>I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	31
<b>A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	31
<b>B. ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ</b> .....	32
<i>B1. Ορισμός</i> .....	32
<i>B2. Επίπτωση</i> .....	34
<i>B3. Πρόγνωση</i> .....	36
<i>B4. Παθοφυσιολογία ανθεκτικής υπέρτασης</i> .....	37
<i>B5. Αιτίες ανθεκτικής υπέρτασης</i> .....	43
<i>B6. Κλινική διαχείριση και θεραπεία ασθενών με ανθεκτική υπέρταση</i> .....	53
Φαρμακευτική αντιμετώπιση .....	54
Μη-φαρμακολογικές προσεγγίσεις .....	58
<b>Γ. ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ</b> .....	59
<i>G1. Συσχέτιση Αρτηριακής Υπέρτασης με αυξημένη δραστηριότητα Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος</i> .....	59
<i>G2. Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα και παθογενετικοί μηχανισμοί Αρτηριακής Υπέρτασης</i> ....	61
<i>G3. Ενεργοποίηση Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος στην Αρτηριακή Υπέρταση</i> .....	62
<i>G4. Ανθεκτική Υπέρταση και Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα</i> .....	63
<b>Δ. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ</b> .....	67
<i>Δ1. Γενικά</i> .....	67
<i>Δ2. Μικρονευρογραφία</i> .....	68
<b>Ε. ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΒΛΑΒΕΣ ΣΤΑ ΟΡΓΑΝΑ ΣΤΟΧΟΥΣ</b> ..	72
<b>ΣΤ. ΕΝΔΟΑΥΛΙΚΗ ΚΑΤΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΩΣΗΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΚΑΘΗΤΗΡΑ</b> .....	74
<i>ΣΤ1. Γενικά</i> .....	74
<i>ΣΤ2. Που βρισκόμαστε σήμερα</i> .....	76
<i>ΣΤ3. Δεδομένα από μονού σκέλους ή μη τυφλές μελέτες</i> .....	79
<i>ΣΤ4. Δεδομένα από εθνικές και διεθνείς καταγραφές και από καταγραφές ελέγχου ποιότητας κέντρων RDN</i> .....	83

<i>ΣΤ5. Τυχαιοποιημένες μελέτες με σκέλος ομάδας ελέγχου με ψευδο-επέμβαση</i> .....	84
II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	97
A. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ - ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ.....	97
B. ΥΛΙΚΟ – ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ.....	98
<i>B1. Πληθυσμός</i> .....	98
<i>B2. Σχεδιασμός της μελέτης</i> .....	101
<i>B3. Μέθοδοι</i> .....	104
Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	107
Γ1. ΒΡΑΧΥΠΡΟΘΕΣΜΕΣ ΝΕΥΡΟΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΔΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ .....	107
Γ2. ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΕΣ ΝΕΥΡΟΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΔΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ .....	122
Γ3. ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ .....	138
Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	159
E. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	169
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	172
ABSTRACT .....	173
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	175



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας τη διδακτορική μου διατριβή, θεωρώ χρέος μου να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου στον Ομότιμο και Επίτιμο Καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών **κ. Χριστόδουλο Στεφανάδη**, τόσο για την εμπιστοσύνη που μου επέδειξε, όσο και για τη μοναδική δυνατότητα και τιμή που είχα να δραστηριοποιηθώ κλινικά και ερευνητικά στο πρότυπο ακαδημαϊκό περιβάλλον που δημιούργησε στην Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική στο Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών.

Ιδιαίτερα θέλω να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και νυν διευθυντή της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, **κ. Κωνσταντίνο Τσιούφη**, για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου, δίνοντας μου την ευκαιρία να εκπονήσω την διατριβή μου στο ακαδημαϊκό αντικείμενο που αποτελεί την κύρια ερευνητική του προτεραιότητα. Του είμαι επίσης βαθύτατα ευγνώμων για τη γενικότερη ακαδημαϊκή, κλινική, επαγγελματική αλλά κυρίως ηθική αρωγή, που απλόχερα μου προσφέρει από την έναρξη της ενασχόλησής μου με την Καρδιολογία έως και σήμερα, ενσαρκώνοντας πλήρως την έννοια του δασκάλου και μέντορα.

Ευχαριστώ θερμά επίσης, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών **κ. Ελευθέριο Τσιάμη**, τόσο για την πολύτιμη στήριξη και την εποικοδομητική κριτική του στην παρούσα μελέτη ως μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, όσο και για την γενικότερη συμβολή του στην κλινική μου εκπαίδευση κατά τη διάρκεια της ειδίκευσής μου στην Καρδιολογία.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Καρδιολογίας και Αντιπρύτανη του Πανεπιστημίου Αθηνών, **κ. Δημήτριο Τούσουλη**, για την εμπιστοσύνη και τη στήριξή του, καθώς υπό τη διεύθυνσή του στην Α΄

Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική συνεχίστηκε και ολοκληρώθηκε το ερευνητικό μέρος της παρούσας διατριβής.

Θα ήταν παράλειψή μου να μην ευχαριστήσω όλους τους **συνεργάτες** της Μονάδας Υπέρτασης της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, παλαιούς και νέους, για την καλλιέργεια κλίματος συνεργασίας και ακαδημαϊκού ενθουσιασμού, στο πλαίσιο του οποίου ευοδώνεται η όποια ερευνητική προσπάθεια. Τέλος, ιδιαίτερες ευχαριστίες στην Προϊσταμένη της Μονάδας Υπέρτασης της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, **κ. Βούλα Γκαγκαστάθη**, και στη γραμματέα, **κ. Κωνσταντίνα Καπλαντζή**, για την ανοχή τους και τη διαρκή υποστήριξη.

Αθανάσιος Κορδαλής

Οκτώβριος 2020



## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

### **ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**Όνοματεπώνυμο:** Αθανάσιος Α. Κορδαλής

**Ημ/νία Γέννησης:** 08-09-1980

**Τόπος Γέννησης:** Αμαρούσιο Αττικής

**Οικογενειακή**

**Κατάσταση:** Έγγαμος με την Αικατερίνη Κωστοπούλου, πατέρας δύο παιδιών

### **ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

- 1998** Αποφοίτηση από το Γενικό Λύκειο Νέας Χαλκηδόνας με Βαθμό:  
Άριστα, 19 8/11  
Εισαγωγή στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων  
(Τρόπος Εισαγωγής: Πανελλήνιες Εξετάσεις)
- 2004** Αποφοίτηση από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων  
με βαθμό: Λίαν Καλώς, 7.94
- 2014** Λήψη Μεταπτυχιακού Τίτλου Σπουδών στη «Βιοστατιστική»,  
Ιατρική Σχολή και Τμήμα Μαθηματικών, Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών
- 2015** Λήψη τίτλου Ιατρικής ειδικότητας στην Καρδιολογία

## ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΕΙΣ

- 2005** Τρίμηνη εκπαίδευση στο Γενικό Νοσοκομείο Σύρου «Βαρδάκειο και Πρώιο» και συγκεκριμένα στα τμήματα Παθολογικό, Χειρουργικό και Καρδιολογικό, στα πλαίσια της υποχρεωτικής εκπαιδευσεως για την υπηρεσία υπαίθρου.  
22 Αυγούστου 2005 – 21 Νοεμβρίου 2005
- 2005 – 2007** Ιατρός υπόχρεος υπηρεσίας υπαίθρου στο Πολυδύναμο Περιφερειακό Ιατρείο νήσου Σχοινούσας Κυκλάδων.  
22 Νοεμβρίου 2005 – 21 Φεβρουαρίου 2007
- 2007** Δίπλος Ιατρός του Παθολογικού Τμήματος του Ναυτικού Νοσοκομείου Σαλαμίνας.  
21 Ιουνίου 2007 – 22 Οκτωβρίου 2007
- 2007 – 2008** Δίπλος Ιατρός της Νεφρολογικής Κλινικής του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών.  
23 Οκτωβρίου 2007 – 16 Μαΐου 2008
- 2008 - 2010** Ειδικευόμενος ιατρός στη Β΄ Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών ‘‘Η ΕΛΠΙΣ’’  
20 Μαΐου 2008 – 8 Φεβρουαρίου 2010
- 2010** Συνεργάτης Μονάδας Υπέρτασης Α Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής  
Απρίλης 2010 - Σήμερα
- 2010 – 2015** Ειδικευόμενος ιατρός στην Α΄ Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, «Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών»  
Δεκέμβριος 2010 – Ιούλιος 2015
- 2015-2016** Εξειδίκευση στην επεμβατική ηλεκτροφυσιολογία (EHRA Fellowship), Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Nancy, Nancy, Γαλλία  
Δεκέμβριος 2015 – Δεκέμβριος 2016
- 2017-2020** Συνεργάτης Καρδιολόγος – Ηλεκτροφυσιολόγος, Πρότυπο Κέντρο Καρδιάς και Αγγείων Ιατρικού Κέντρου Αθηνών  
Ιανουάριος 2017 – Αύγουστος 2020
- 2020** Ακαδημαϊκός Υπότροφος Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, «Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών»  
Σεπτέμβριος 2020 – Σήμερα

## ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

- 2014** Προχωρημένες τεχνικές ηλεκτροανατομικής χαρτογράφησης με χρήση του συστήματος CARTO 3, Αμβούργο 2014
- 2013** ERC Basic Life Support πάροχος (13/05/2013) και εκπαιδευτής (02/11/2013)
- 2012** ERC Advanced Life Support πάροχος και υποψήφιος εκπαιδευτής (23/11/2012)

## ΒΡΑΒΕΥΣΕΙΣ – ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ – ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ

- 2015** Υποτροφία της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αρρυθμιών για εξειδίκευση στην επεμβατική Ηλεκτροφυσιολογία (EHRA Fellowship on advanced electrophysiology)
- 2013** Accomodation grant της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης για την παρακολούθηση του 23<sup>ου</sup> Πανευρωπαϊκού Συνεδρίου Υπέρτασης (14-17 Ιουνίου 2013, Μιλάνο, Ιταλία).
- Πρώτο βραβείο καλύτερης ελεύθερης ανακοίνωσης: “Predictors of resistant hypertension phenotypes and cardiovascular morbidity. A 4 year follow up study”  
34<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο
- 2012** Επιλογή στις καλύτερες εργασίες του 33<sup>ου</sup> Πανελληνίου Καρδιολογικού Συνεδρίου: **A. Κορδαλής**, Κ. Τσιούφης, Κ. Δημητριάδης, Η. Γάτσης, Α. Κασιακόγιας, Β. Τζάμου, Α. Κεφαλά, Χ. Δανελάτος, Ι. Λεοντσίνης, Ι. Καλλικάζαρος, Χ. Στεφανάδης  
«Σύγκριση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος με την υπερτροφία της αριστερά κοιλίας για την πρόγνωση της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: δεδομένα από βετή μελέτη παρακολούθησης»  
Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, Τόμος 53, Συμπλήρωμα Α  
Αριθμός περίληψης: 16  
33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, 1-3 Νοεμβρίου 2012, Αθήνα
- 2011** Τρίτο βραβείο στο 12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης, Αθήνα 17 – 19 Μαρτίου 2011

## **ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ**

- Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία
- Μέλος της Ομάδας Εργασίας Ηλεκτροφυσιολογίας της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας
- Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιακού Ρυθμού (EHRA)
- Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης
- Ερευνητικό Ινστιτούτο για την Μακροζωΐα και την μελέτη των ασθενειών του γήρατος

## **ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΣ**

PREDICT-1, Ρόλος: Ερευνητής, Χορηγός: GlaxoSmithKline,

ENLIGHTN I, Role: Ερευνητής, Χορηγός: St Jude Medical

ENLIGHTN II, Role: Ερευνητής, Χορηγός: St Jude Medical

GSR (Global Symplcity Registry), Role: Ερευνητής, Χορηγός: Medtronic

ENLIGHTN MS (Metabolic Syndrome), Role: Ερευνητής, Χορηγός: St Jude Medical

## **ΚΕΦΑΛΑΙΑ ΣΕ ΒΙΒΛΙΑ (ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ)**

1. **Athanasios Kordalis**, Jean Marc Sellal, Isabelle Magnin-Poull, Christian De Chillou. “How to use pace mapping to identify the critical isthmus.”  
Hands on Ablation, The experts’ approach. Second Edition.  
Editors: Al Ahmad, Callans, Hsia, Natale, Oseroff, Wang

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ (PEER REVIEW JOURNALS)

Συνολικές συμμετοχές σε δημοσιεύσεις: 23, Αναφορές: 313, h-index: 10

1. Pietri P, Georgiopoulos G, Tsiachris D, **Kordalis A**, Vlachopoulos C, Vyssoulis G, Stefanadis C. Triglycerides are related to left ventricular mass in hypertensive patients independently of other cardiometabolic risk factors: the effect of gender. *Sci Rep*. 2020 Aug 6;10(1):13253. doi: 10.1038/s41598-020-70237-1. PMID: 32764712; PMCID: PMC7411032.
2. Gatzoulis KA, Dilaveris P, Arsenos P, Tsiachris D, Antoniou CK, Sideris S, Kolettis T, Kanoupakis E, Sideris A, Flevari P, Vassilikos V, Kappos K, Maounis T, Katsivas A, Kotsakis A, Karvounis H, Kossyvakis C, Leventopoulos G, Kalpakos D, Tousoulis D; ReCONSIDER study Investigators. Arrhythmic risk stratification in nonischemic dilated cardiomyopathy: The ReCONSIDER study design - A two-step, multifactorial, electrophysiology-inclusive approach. *Hellenic J Cardiol*. 2020 Apr 21:S1109-9666(20)30075-0. doi: 10.1016/j.hjc.2020.03.008. Epub ahead of print. PMID: 32330568.
3. Georgiopoulos G, Tsiachris D, **Kordalis A**, Kontogiannis C, Spartalis M, Pietri P, Magkas N, Stefanadis C. Pharmacotherapeutic strategies for atrial fibrillation in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Sep;20(13):1625-1636. doi: 10.1080/14656566.2019.1621290. Epub 2019 May 28. PMID: 31136204.
4. Tsiachris D, Stabola S, **Kordalis A**, Stefanadis C. Interrupting the Natural History of Atrial Fibrillation. Image from the Future. *J Atr Fibrillation*. 2018 Feb 28;10(5):1793. doi: 10.4022/jafib.1793. PMID: 29988242.
5. **Kordalis A**, Tsiachris D, Pietri P, Tsioufis C, Stefanadis C. Regression of organ damage following renal denervation. A meta-analysis. *J Hypertension* 2018.
6. Tsioufis C, Dimitriadis K, **Kordalis A**, Doumas M, Konstantinidis D, Kalos T, Mahfoud F, Papademetriou V, Tousoulis D. Renal Denervation Therapy: Can it Contribute to Better Blood Pressure Control in Hypertension? *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;16(1):66-69.

7. Tsioufis C, Dimitriadis K, Kasiakogias A, Kalos T, Liatakis I, Koutra E, Nikolopoulou L, **Kordalis A**, Ella RO, Lau EO, Grassi G, Papademetriou V, Tousoulis D. Effects of multielectrode renal denervation on elevated sympathetic nerve activity and insulin resistance in metabolic syndrome. *J Hypertens*. 2017 May;35(5):1100-1108.
8. Dimitriadis K, Tsioufis C, Mazaraki A, Liatakis I, Koutra E, **Kordalis A**, Kasiakogias A, Flessas D, Tentolouris N, Tousoulis D. Waist circumference compared with other obesity parameters as determinants of coronary artery disease in essential hypertension: a 6-year follow-up study. *Hypertens Res*. 2016 Jun;39(6):475-9.
9. Milkas A, Tsioufis K, Dimitriadis K, Lazaros G, **Kordalis A**, Thomopoulos K, Kasiakogias A, Spanos A, Tousoulis D. An ECG Diagnosis Only for the Cold-Hearted. *Hellenic J Cardiol*. 2016 Jan-Feb;57(1):59-61.
10. Tsioufis C, Papademetriou V, Dimitriadis K, Kasiakogias A, **Kordalis A**, Andrikou E, Milkas A, Liatakis I, Lau EO, Tousoulis D. Long-term effects of multielectrode renal denervation on cardiac adaptations in resistant hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hum Hypertens*. 2016 Nov;30(11):714-719.
11. Tsioufis C, Papademetriou V, Tsiachris D, Kasiakogias A, **Kordalis A**, Thomopoulos C, Dimitriadis K, Tousoulis D, Stefanadis C, Parati G, Worthley S. Impact of multi-electrode renal sympathetic denervation on short-term blood pressure variability in patients with drug-resistant hypertension. Insights from the EnligHTN I study. *Int J Cardiol*. 2015 Feb 1;180:237-42.
12. Tsioufis C, Papademetriou V, Dimitriadis K, Tsiachris D, Thomopoulos C, Kasiakogias A, **Kordalis A**, Kefala A, Koutra E, Lau EO, Grassi G, Stefanadis C, Effects of multielectrode renal denervation on cardiac and neurohumoral adaptations in resistant hypertension with cardiac hypertrophy: an EnligHTN I substudy. *JHypertens* 2015 Feb;33(2):346-53

13. **Kordalis A**, Lazaros G, Stefanadis C. Letter by Kordalis et al Regarding Article, "ECG Response: May 20, 2014". *Circulation*. 2014 Sep 30;130(14):e127
14. Tsiachris D, Tsioufis C, Dimitriadis K, **Kordalis A**, Thomopoulos C, Kasiakogias A, Papalois A, Papademetriou V, Tousoulis D, Stefanadis C. Electrical stimulation of the renal arterial nerves does not unmask the blindness of renal denervation procedure in swine. *Int J Cardiol*. 2014 Oct 20;176(3):1061-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.141. Epub 2014 Aug 2. PMID: 25129287.
15. Tsioufis C, Papademetriou V, Tsiachris D, Dimitriadis K, Kasiakogias A, **Kordalis A**, Antonakis V, Kefala A, Thomopoulos C, Kallikazaros I, Lau EO, Stefanadis C. Drug-resistant hypertensive patients responding to multielectrode renal denervation exhibit improved heart rate dynamics and reduced arrhythmia burden. *J Hum Hypertens*. 2014 Mar 13. doi: 10.1038/jhh.2014.14.
16. Tsioufis C, Kasiakogias A, **Kordalis A**, Dimitriadis K, Thomopoulos C, Tsiachris D, Vasileiou P, Doumas M, Makris T, Papademetriou V, Kallikazaros I, Bakris G, Stefanadis C. Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study. *J Hypertens*. 2014 Feb;32(2):415-22.
17. Tsioufis C, Tatsis I, Thomopoulos C, Wilcox C, Palm F, **Kordalis A**, Katsiki N, Papademetriou V, Stefanadis C. Effects of hypertension, diabetes mellitus, obesity and other factors on kidney haemodynamics. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014 May;12(3):537-48.
18. Petras D, Koutroutsos K, **Kordalis A**, Tsioufis C, Stefanadis C. The role of sympathetic nervous system in the progression of chronic kidney disease in the era of catheter based sympathetic renal denervation. *Curr Clin Pharmacol*. 2013 Aug;8(3):197-205.

19. Andrikou E, Tsioufis C, Thomopoulos C, Andrikou I, Kasiakogias A, Leontsinis I, **Kordalis A**, Katsimichas T, Tousoulis D, Stefanadis C. Left ventricular mass index as a predictor of new-onset microalbuminuria in hypertensive subjects: a prospective study. *Am J Hypertens*. 2012 Nov;25(11):1195-201.
20. Tsioufis C, Dimitriadis K, Tsiachris D, Thomopoulos C, Kasiakogias A, **Kordalis A**, Kefala A, Kallikazaros I, Stefanadis C. Catheter-based renal sympathetic denervation for the treatment of resistant hypertension: first experience in Greece with significant ambulatory blood pressure reduction. *Hellenic J Cardiol*. 2012 May-Jun;53(3):237-41
21. Tsioufis C, Kasiakogias A, Tsiachris D, **Kordalis A**, Thomopoulos C, Giakoumis M, Bounas P, Pittaras A, Michaelides A, Stefanadis C. Metabolic syndrome and exaggerated blood pressure response to exercise in newly diagnosed hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Jun;19(3):467-73.
22. Tsioufis C, **Kordalis A**, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V, Stefanadis C. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens*. 2011 Jan 20;2011:642416.
23. Tsioufis C, Thomopoulos C, Soldatos N, Kasiakogias A, Andrikou I, **Kordalis A**, Toutouzas K, Giamarelou G, Tousoulis D, Kallikazaros I, Stefanadis C. Periodontal disease severity and urinary albumin excretion in middle-aged hypertensive patients. *Am J Cardiol*. 2011 Jan;107(1):52-8.



## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Tsiachris D, **Kordalis A**. Supraventricular tachycardias. Clinical review for the general practitioner. Reviews of cardiometabolic risk factors. Issue 14, September – December 2014.
2. Gatzoulis K, **Kordalis A**. Risk stratification of sudden cardiac death in dilated cardiomyopathy. Cardiological issues 2014.
3. **Kordalis A**, Lazaros G. Physical examination of the cardiovascular patient. Reviews of cardiometabolic risk factors. Issue 7, July – September 2012.

## ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ ΣΤΑ ΚΥΡΙΟΤΕΡΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

European Society of Cardiology Scientific Congress: 40

American College of Cardiology Scientific Congress: 17

American Heart Association Scientific Congress: 9

European Society of Hypertension Scientific Congress: 30

American Society of Hypertension Scientific Congress: 5

Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο: 45

Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης: 9

Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας: 3

## ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά	Τίτλος Σπουδών: First Certificate in English
Γαλλικά	Τίτλος Σπουδών: Diplome d'Etudes en Langue Francaise D.E.L.F. 1er Degre. Certificat De Langue Francaise.

## ΓΝΩΣΕΙΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

Microsoft Windows, Microsoft Office, Open Office.

Διαχείριση βάσεων δεδομένων, χρήση γλώσσας SQL.

Στατιστικά προγράμματα: STATA, PASW

## ΛΙΣΤΑ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

- ΑΠ: Αρτηριακή Πίεση
- ΑΚ: Αριστερή Κοιλία
- ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση
- ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση Ιατρείου
- ΚΕΑΚ: Κλάσμα Εξώθησης Αριστερής Κοιλίας
- ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση Ιατρείου
- ΝΝΣ: Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα
- ΤΣΔΑΚ: Τελοσυστολική Διάμετρος Αριστερής Κοιλίας
- ΑΒΡΜ: 24ωρη περιπατητική καταγραφή της πίεσης
- ΑΙχ: Κεντρικός δείκτης ενίσχυσης σφυγμικού κύματος
- BSA: Επιφάνεια Σώματος
- CMR: Μαγνητική τομογραφία καρδιάς
- Ε/Α: Λόγος ταχύτητας Ε κύματος προς ταχύτητα Α κύματος διαμυτροειδικής ροής
- Ε/Em: Λόγος ταχύτητας Ε κύματος διαμυτροειδικής ροής προς ιστική ταχύτητα Em του μυτροειδικού δακτυλίου
- GFR: Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης
- IVRT: Χρόνος ισοογκοτικής χάλασης
- NT-proBNP: N-τελικό-προ-B νατριουρητικό πεπτίδιο
- LAVI: Δείκτης όγκου αριστερού κόλπου
- LVH: Υπερτροφία Αριστερής Κοιλίας
- LVM: Μάζα Αριστερής Κοιλίας
- LVMi: Δείκτης Μάζας Αριστερής Κοιλίας
- RH: Ανθεκτική Υπέρταση
- RWT: Σχετικό Πάχος τοιχωμάτων
- SD: Τυπική απόκλιση
- TOD: Βλάβες στα όργανα στόχους
- WMD: Σταθμισμένες Μέσες Διαφορές



# **I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί την πιο συχνή χρόνια νόσο στις ανεπτυγμένες χώρες, επηρεάζοντας περισσότερο από το 25% των ενηλίκων (1–4). Μελέτες δείχνουν ότι τουλάχιστον 72 εκατομμύρια άνθρωποι στις Ηνωμένες Πολιτείες πάσχουν από ΑΥ, αριθμός που δηλώνει αύξηση κατά 30% των ποσοστών των υπερτασικών την τελευταία εικοσαετία. Δεδομένα προοπτικών μελετών και μετά-αναλύσεων δείχνουν με συνέπεια μια γραμμική σχέση μεταξύ των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) με τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάντα (5–12). Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι παρόλο που ένα ποσοστό της τάξεως του 70% γνωρίζει ότι πάσχει από ΑΥ και από το οποίο το 59% βρίσκεται υπό αντιυπερτασική αγωγή, μόνο το 39% ρυθμίζεται σε επίπεδα ΑΠ στόχου, δηλαδή λιγότερο από 140/90 mmHg (13–16). Αρκετοί από τους προαναφερθέντες ασθενείς παραμένουν αρρυθμιστοι είτε λόγω της μη επαρκούς ανταπόκρισης σε διάφορες θεραπείες, είτε λόγω του χαμηλού επιπέδου συμμόρφωσης, τόσο στα φάρμακα όσο και στις υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες, είτε λόγω των ανεπαρκών αντιυπερτασικών συνδυασμών, είτε και λόγω θεραπευτικής αδράνειας (17–20). Σημειώνεται ότι ο ανεπαρκής έλεγχος της ΑΠ είναι η πιο συχνή αιτία θανάτου παγκοσμίως, όντας υπεύθυνη για το 62% των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και το 49% των ισχαιμικών καρδιακών επεισοδίων, με αποτέλεσμα έναν πολύ μεγάλο αποδιδόμενο αριθμό θανάτων, περί τα 7 εκατομμύρια τον χρόνο (21).

Στις Ηνωμένες Πολιτείες η επίπτωση της ΑΥ συνεχίζει να αυξάνεται. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ωστόσο μία μικρή βελτίωση στην αντιμετώπιση, την

θεραπεία και τον έλεγχο της ΑΠ (22–24). Τα ποσοστά της επίγνωσης της νόσου, λήψης αντιυπερτασικής θεραπείας και ελέγχου της στην Ευρώπη, είναι μάλλον μικρότερα από αυτά στις Ηνωμένες Πολιτείες (3). Πρόσφατες πολυκεντρικές μελέτες αποκάλυψαν τα μεγάλα ποσοστά αρρυθμιστων υπερτασικών καθώς και την θεραπευτική αδράνεια των ιατρών και τη μη συμμόρφωση στις κατευθυντήριες οδηγίες. Στις παραπάνω μελέτες, το 20%-35% των συμμετεχόντων ασθενών δεν κατάφεραν να ρυθμίσουν την ΑΠ παρά τη χορήγηση 3 ή και περισσότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων (20, 25–27) (Εικόνα 1), τοποθετώντας τους ασθενείς αυτούς στο φάσμα της ανθεκτικής υπέρτασης (RH).

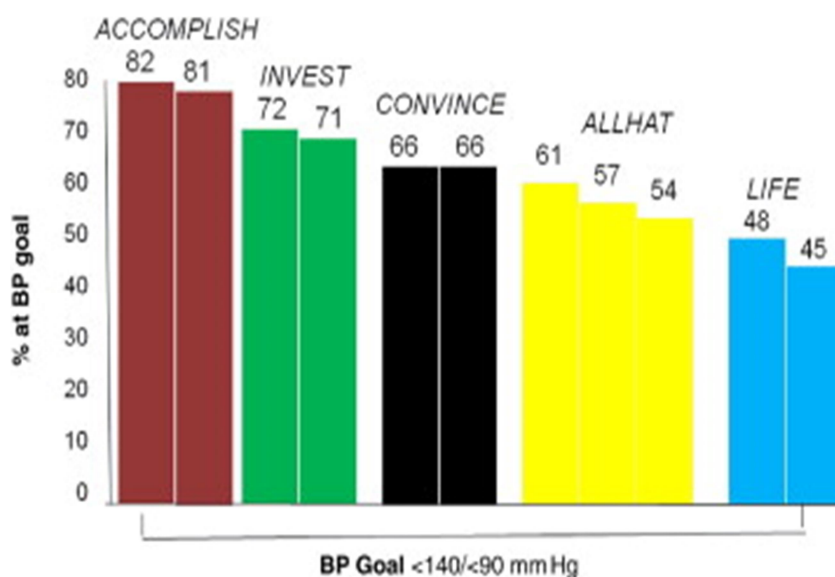
## **B. ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ**

### ***B1. Ορισμός***

Παρότι ότι υπάρχει μεγάλη αντιπαράθεση σχετικά με τον ορισμό της RH, υπερισχύει η άποψη ότι η RH αποτελεί την παθολογική κατάσταση κατά την οποία η ΑΠ παραμένει σε επίπεδα άνω των 140/90mmHg, παρά την χρήση 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων στη μέγιστη ανεκτή δοσολογία, συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού (28–30). Αυτός ο ορισμός είναι αποδεκτός από την Ευρωπαϊκή Εταιρία Υπέρτασης (ESH) καθώς επίσης και από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία (ESC) αλλά και την Διεθνή Επιτροπή για την Πρόληψη, Ανίχνευση, Αξιολόγηση και Αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης (31–34). Η μεμονωμένη συστολική ανθεκτική πίεση, αφορά στους ασθενείς που παρά τον προαναφερθέντα συνδυασμό φαρμάκων δεν επιτυγχάνεται τιμή συστολικής



αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) μικρότερη από 140mmHg (16,35). Σύμφωνα λοιπόν με την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης και την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία η



**Εικόνα 1. Ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνουν τον στόχο του JNC-7.**

Το ποσοστό των ασθενών που προσεγγίζουν τον στόχο αρτηριακής πίεσης του Joint National Committee 7 (JNC-7) στις παρακάτω μελέτες. 1) ACCOMPLISH (αμλοδιπίνη και βεναζεπρίλη εναντίον βεναζεπρίλη και υδροχλωροθειαζίδη) (36) 2) INVEST (βεραπαμίλη εναντίον ατενολόλης) (26) 3) CONVINCENCE (βεραπαμίλη εναντίον ατενολόλης) (27); 4) ALLHAT (χλωροθαλιδόνη εναντίον λυσινοπρίλης εναντίον αμλοδιπίνης) (37); 5) LIFE (λοσαρτάνη εναντίον ατενολόλης) (25). Πρέπει να σημειωθεί ότι σε όλες αυτές τις μελέτες, περισσότερα από τα 2/3 των ασθενών λάμβαναν το λιγότερο 2 αντιυπερτασικά φάρμακα και το 1/3 λάμβανε 3 ή περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα. (Προσαρμογή από Resistant Hypertension: An Overview of Evaluation and Treatment /Pantelis A. Sarafidis MD, PhD and George L. Bakris MD, FAHA, FASN) (30)

υπέρταση χαρακτηρίζεται ως ανθεκτική στη θεραπεία όταν μια θεραπευτική στρατηγική η οποία περιλαμβάνει τα κατάλληλα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα και τη χρήση τουλάχιστον τριών αντιυπερτασικών φαρμάκων διαφορετικών κατηγοριών, συμπεριλαμβανομένου διουρητικού, σε βέλτιστες δόσεις αποτυγχάνει να μειώσει τη συστολική (ΣΑΠ) και διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) σε επίπεδα  $< 140\text{mmHg}$  και  $< 90 \text{ mmHg}$  αντίστοιχα (33,34). Από την άλλη πλευρά του Ατλαντικού, η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία συμπεριλαμβάνει στον ορισμό της ανθεκτικής υπέρταση και τους ρυθμισμένους ασθενείς με τη χρήση  $\geq 4$  αντιυπερτασικών φαρμάκων (38). Κάποιοι συγγραφείς προσθέτουν και την παράμετρο της ελάχιστης περιόδου θεραπευτικής αγωγής των 3 μηνών.

## ***B2. Επίπτωση***

Παρόλο που ο αριθμός των ασθενών με RH φαίνεται να είναι σημαντικά υψηλός, ο πραγματικός επιπολασμός της RH στο γενικό πληθυσμό είναι μικρός. Πράγματι, λαμβάνοντας υπόψιν και την ετερογένεια των ορισμών, η συχνότητα ποικίλλει από 1% σε εξειδικευμένα αντιυπερτασικά κέντρα έως 13% σε άλλες σχετιζόμενες με υπέρταση κλινικές (37–42), ενώ σε άλλες σειρές αναφέρεται πως αγγίζει και το 30% (45–48). Η μεγάλη αυτή διακύμανση του εκτιμώμενου επιπολασμού αποδίδεται στους διαφορετικούς πληθυσμούς που εντάχθησαν στις διάφορες μελέτες, στους διαφορετικούς ορισμούς της RH, αλλά κυρίως στις διαφορετικές στρατηγικές αποκλεισμού της ψευδοανθεκτικής υπέρτασης (48).

Ωστόσο, ο πραγματικός επιπολασμός της RH μεταξύ των ασθενών με ΑΥ κυμαίνεται από 2% έως 5% (45) και είναι υψηλότερος σε ασθενείς με βλάβη οργάνου-στόχου (TOD), συμπεριλαμβανομένων ασθενών με καρδιακή ή νεφρική νόσο. Ειδικά σε αυτούς τους ασθενείς, ιδανικές τιμές ΑΠ είναι δύσκολο να

επιτευχθούν, ακόμη και με χορήγηση συνδυασμένης αγωγής. Σε ανάλυση του National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), από τους συμμετέχοντες ασθενείς υπό αντιυπερτασική αγωγή, μόνο το 53% παρουσίαζε ΑΠ < 140/90mmHg (38). Στην μελέτη Framingham, από τους συμμετέχοντες, μόνο το 48% από τους υπό αγωγή υπερτασικούς ασθενείς και λιγότεροι από 40% των γηραιότερων ασθενών (άνω των 75 ετών) παρουσίαζαν ΑΠ < 140 / 90mmHg (49). Από τους πληθυσμούς αυξημένου κινδύνου και συγκεκριμένα τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και χρόνια νεφρική νόσο, αν και υπάρχει σύσταση για επίτευξη χαμηλότερων τιμών ΑΠ (130 / 80mmHg) σύμφωνα με την 7<sup>η</sup> αναφορά του Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure (JNC-7), το ποσοστό των ασθενών με μη ικανοποιητική ρύθμιση ΑΠ είναι μεγαλύτερο από το ποσοστό αυτών με καλή ρύθμιση (Εικόνα 1). Από τους συμμετέχοντες στην μελέτη NHANES με χρόνια νεφρική νόσο, μόνο το 37% ήταν ρυθμισμένο σε τιμές ΑΠ < 130 / 80mmHg (50–52) και μόνο το 25% των συμμετεχόντων με σακχαρώδη διαβήτη είχαν επιτύχει τον θεραπευτικό στόχο (ΑΠ < 130 / 80mmHg) (23).

Σημειώνεται ωστόσο ότι η μη καλή ρύθμιση της ΑΠ δεν είναι συνώνυμο με την RH. Μία μελέτη που προσπάθησε να υποστηρίξει το παραπάνω, είναι η Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), στην οποία συμπεριελήφθησαν ασθενείς διαφορετικής εθνικής προέλευσης (> 33000), 47% γυναίκες, 35% Άφρο-Αμερικανοί, 19% Ισπανόφωνοι και 36% με σακχαρώδη διαβήτη (37). Στην ALLHAT μελέτη, μετά από περίπου 5 χρόνια παρακολούθησης, το 34% των συμμετεχόντων που ήταν υπό αγωγή με 2 αντιυπερτασικά φάρμακα παρέμεναν αρρυθμιστοι (19). Με την ολοκλήρωση της μελέτης, το 27% των συμμετεχόντων ήταν υπό αγωγή με 3 ή περισσότερα φάρμακα.

Γενικά, το 49% των ασθενών της μελέτης ήταν καλά ρυθμισμένοι με χρήση 1 ή 2 αντιυπερτασικών φαρμάκων, αντίθετα το 50% των ασθενών χρειαζόντουσαν 3 ή περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα. Πρέπει να σημειωθεί ότι ασθενείς με ιστορικό δύσκολα θεραπευόμενης υπέρτασης (με ανάγκη περισσότερων των 2 φαρμάκων για την επίτευξη ΑΠ < 160 / 100mmHg) αποκλείστηκαν από την μελέτη.

### ***B3. Πρόγνωση***

Η πρόγνωση των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση σε σύγκριση με τους ασθενείς με καλά ρυθμισμένη ΑΠ διαφέρει σημαντικά. Πιθανότατα η πρόγνωση διαταράσσεται λόγω του ότι αυτοί οι ασθενείς έχουν συνήθως ιστορικό φτωχής ρύθμισης ΑΠ σε συνδυασμό με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η χρόνια νεφρική νόσος, η αποφρακτικού τύπου άπνοια, η υπερτροφία αριστερής κοιλίας (LVH) και καρδιαγγειακά νοσήματα. Σε μια μελέτη 1911 ασθενών που παρακολούθηθηκαν για μια μέση περίοδο 3.9 ετών σε εξειδικευμένο κέντρο υπέρτασης, οι ασθενείς με εμμένουσα RH στην αρχή και στο τέλος της παρακολούθησης (365 ασθενείς) παρουσίασαν 2.2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας, μετά από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες (42). Ο βαθμός με τον οποίο μειώνεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος με την αγωγή της ανθεκτικής υπέρτασης είναι άγνωστος. Τα οφέλη από την επιτυχή αγωγή της ανθεκτικής υπέρτασης είναι σημαντικά, όπως επισημαίνουν μελέτες, οι οποίες έδειξαν μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 96% μετά από 18 μήνες χρήσης τριπλής αντιυπερτασικής αγωγής σε αντίθεση με την placebo αγωγή που έλαβαν ασθενείς με σοβαρή υπέρταση (διαστολική ΑΠ 115 με 129 mmHg) [36].

#### ***B4. Παθοφυσιολογία ανθεκτικής υπέρτασης***

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες, είτε γενετικά καθοριζόμενοι είτε περιβαλλοντικοί, των οποίων μικρότερες ή μεγαλύτερες αποκλίσεις από το φυσιολογικό προκαλούν αύξηση της ΑΠ. Η δύναμη που προωθεί το αίμα από την καρδιά προς την περιφέρεια, για να γίνει η αιμάτωση των ιστών και των οργάνων, παρέχεται από τη δύναμη συστολής και από τον τόνο του αγγειακού δικτύου που δέχεται το αίμα. Άρα το γινόμενο τους:  $ΑΠ = \text{καρδιακή παροχή} \times \text{περιφερικές αντιστάσεις}$ , καθορίζει το ύψος της ΑΠ. Ο όρος ‘‘αρτηριακή’’ δηλώνει ότι όλα αυτά αφορούν το αρτηριακό σκέλος της αγγειακής δεξαμενής. Όλοι οι παράγοντες που διαμορφώνουν το ύψος της ΑΠ και θα συζητηθούν παρακάτω επιδρούν μέσω της εξίσωσης αυτής.

#### **Συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ)**

Από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ) εποπτεύει κυρίως την καρδιά και τα αγγεία. Το ΣΝΣ είναι υπεύθυνο για τις λεπτό κατά λεπτό μεταβολές της ΑΠ μέσω δράσης στην καρδιακή συχνότητα και συσταλτικότητα και στις περιφερικές αντιστάσεις. Τα ερεθίσματα ξεκινούν από κέντρα του υποθαλάμου και του προμήκους μυελού και είτε μέσω των απολήξεων των συμπαθητικών νευρώνων, είτε μέσω του μυελού των επινεφριδίων επηρεάζουν τα όργανα στόχους.

Η νοραδρεναλίνη παράγεται και στις νευρικές απολήξεις και στο μυελό των επινεφριδίων και μέσω κυρίως των  $\alpha$  υποδοχέων προκαλεί γενικευμένη αγγειοσύσπαση. Η αδρεναλίνη που παράγεται μόνο στα επινεφρίδια, μέσω των  $\beta$  υποδοχέων αυξάνει το ρυθμό και τη δύναμη συστολής της καρδιάς. Η σύσπαση στο αρτηριακό σκέλος αυξάνει τις περιφερικές αντιστάσεις και το μεταφορτίο της

καρδιάς, ενώ η σύσπαση στο φλεβικό σκέλος αυξάνει τη φλεβική επαναφορά και το προφορτίο της καρδιάς. Το ΣΝΣ αυξάνει τις νεφρικές αντιστάσεις και ελαττώνει τη νεφρική αιμάτωση, άρα προκαλεί κατακράτηση νατρίου, η οποία εκτός από τους αιμοδυναμικούς λόγους οφείλεται και σε άμεση σωληναριακή επαναρρόφιση. Εκτός αυτών, το ΣΝΣ μέσω  $\beta$  υποδοχέων αυξάνει την έκκριση ρενίνης από το νεφρό και μέσω της αγγειοτενσίνης I και II επιδεινώνει την αγγειοσύσπαση, όπως και μέσω της αλδοστερόνης προκαλεί κατακράτηση νατρίου, άρα αύξηση του ενδαγγειακού όγκου ή γενικότερα του εξωκυττάριου χώρου. Να σημειωθεί επιπλέον, ότι η αγγειοτενσίνη II αυξάνει την έκκριση κατεχολαμινών και ενισχύει τη δράση τους (θετική ανατροφοδότηση). (53–56).

### **Σύστημα Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης – Αλδοστερόνης**

Η ρενίνη είναι ένα ένζυμο που παράγεται στην παρασπειραματική συσκευή στο νεφρό και δρα σε ένα πρωτεϊνικό υπόστρωμα, το αγγειοτενσινογόνο που παράγεται στο ήπαρ. Από το αγγειοτενσινογόνο, μετά την δράση της ρενίνης, αποχωρίζεται η αγγειοτενσίνη I, η οποία έχει ασθενείς αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες. Η τελευταία, τόσο στη συστηματική όσο και στην πνευμονική κυκλοφορία, διασπάται από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης I (ΜΕΑ) και προκύπτει η αγγειοτενσίνη II, που είναι μία από τις ισχυρότερες αγγειοσυσπαστικές ουσίες του οργανισμού. Η αγγειοτενσίνη II είναι ένα από τα τρία κύρια ερεθίσματα για την έκκριση της αλδοστερόνης από τον φλοιό των επινεφριδίων. Τα επίπεδα της ρενίνης καθορίζουν το ρυθμό της όλης παραγωγικής διαδικασίας.

Η στένωση της νεφρικής αρτηρίας προκαλεί αύξηση της ρενίνης. Άμεσο ερέθισμα για την έκκριση της ρενίνης έχει και το ΣΝΣ. Άλλα ερεθίσματα για την έκκριση της ρενίνης είναι οι προσταγλαδίνες, η υποκαλιαμία, ίσως το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο, και η ελάττωση του ενδοκυττάριου ασβεστίου. Αυτό αποτελεί το λεγόμενο

«παράδοξο φαινόμενο του ασβεστίου», καθώς ο κανόνας είναι αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου να συνδυάζεται με διέγερση εκκριτικών διαδικασιών. Αναστολή της έκκρισης παρέχει άμεσα η αγγειοτενσίνη II, ενώ η κατακράτηση νατρίου και η υπερογκαιμία μέσω της αλδοστερόνης επίσης προκαλεί καταστολή. Η αγγειοτενσίνη II, επίσης, ενισχύει τη συμπαθητική δραστηριότητα τόσο στα εγκεφαλικά κέντρα όσο και στις περιφερικές νευρικές απολήξεις και διεγείρει το αίσθημα της δίψας. Συνολικά, οι κύριες δράσεις του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης, είναι η αγγειοσύσπαση και η κατακράτηση νατρίου και υγρών. Ενδονεφρικά, ο ρυθμιστικός ρόλος της αγγειοτενσίνης II είναι σημαντικότερος απ' ό,τι στη συστηματική κυκλοφορία. Η δράση της οδηγεί σε μεγαλύτερο ρυθμό σπειραματικής διήθησης ενώ επιπρόσθετα δημιουργεί και συνθήκες έντονης επαναρρόφησης νατρίου στα περισωληναριακά τριχοειδή.

Σε γενικότερες γραμμές, οι υπερτασικοί ασθενείς χωρίζονται σε ασθενείς χαμηλής ρενίνης (25-30%), φυσιολογικής ρενίνης (55-60%) και υψηλής ρενίνης (10-15%). Ακραίες μορφές δευτεροπαθούς υπέρτασης, όπου υπάρχει κατακράτηση νατρίου, είναι ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός, με χαμηλή ρενίνη και η στένωση της νεφρικής αρτηρίας, όπου η ρενίνη είναι υψηλή λόγω ισχαιμίας (57–61).

### **Ο ρόλος του νατρίου**

Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι το ποσοστό των υπερτασικών σε διάφορους πληθυσμούς είναι ανάλογο με την ημερήσια πρόσληψη νατρίου. Επίσης, έχει βρεθεί γραμμική θετική συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης νατρίου και ύψους ΑΠ, όταν συγκρίνονται διαφορετικοί πληθυσμοί με μεγάλες μεταξύ τους διακυμάνσεις της πρόσληψης νατρίου. Έτσι, προκύπτει και η έννοια της

νατριοευαισθησίας, που δηλώνει ότι τα νατριοευαίσθητα άτομα εμφανίζουν μεγαλύτερες μεταβολές της ΑΠ με ανάλογες μεταβολές στην πρόσληψη αλατιού, ενώ στα νατριοανθεκτικά άτομα η ΑΠ δεν επηρεάζεται. Σημαντικό γεγονός είναι ότι σε τεχνολογικά εξελιγμένες χώρες, με διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε νάτριο και χαμηλής σε κάλιο, παρατηρείται συνεχής αύξηση της ΑΠ με την πρόσληψη νατρίου (55, 61–63).

### **Ο ρόλος του νεφρού**

Ο νεφρός έχει τη δυνατότητα να ανταποκρίνεται σε τεράστιες διακυμάνσεις στην πρόσληψη νατρίου από 1-2 mEq / ημέρα έως πολλές εκατοντάδες. Από μελέτες σε πειραματόζωα και ανθρώπους προκύπτει ότι υπάρχει ένα μειονέκτημα στο χειρισμό των ιόντων στις μεμβράνες των σωληναριακών κυττάρων με τάση προς την κατακράτηση νατρίου. Αντιρροπιστικά, επειδή η αύξηση της ΑΠ προκαλεί πάντα νατριούρηση, η ΑΠ ανεβαίνει για να απεκκριθεί η περίσσεια του νατρίου. Όταν η υπέρταση εγκατασταθεί, το όργανο που υφίσταται τις βαρύτερες αλλοιώσεις στα αγγεία είναι ο νεφρός. Οι υπερτασικοί παρουσιάζουν μια ελαφρά αλλά συνεχή έκπτωση της νεφρικής αιμάτωσης με την ηλικία και έχουν πάντα χαμηλότερη νεφρική αιμάτωση από αντίστοιχες ηλικίες νορμοτασικών. Η υπέρταση γίνεται αναγκαία για να καλυφθεί το μειονέκτημα και να επιτευχθεί νατριούρηση, τέτοια ώστε να επανέλθει ο εξωκυττάριος χώρος στα φυσιολογικά πλαίσια (57,65).



## **Ενδοκυττάριος χώρος – κυτταρικές μεμβράνες και αντλίες ιόντων – νατριουρητικοί παράγοντες**

Το ενδοκυττάριο κάλιο είναι το κυριότερο κατιόν (80-100mEq/l), ενώ το ενδοκυττάριο νάτριο είναι πολύ χαμηλό (5-10mEq/l), όπως και το ενδοκυττάριο ασβέστιο. Η αύξηση του κυτταροπλασματικού Ca προκαλεί αυξημένη συσταλτικότητα των μυϊκών ινών, άρα αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις. Ορισμένες από τις κυριότερες αντλίες ανταλλαγής ιόντων στις κυτταρικές μεμβράνες αποσκοπούν στη διατήρηση του χαμηλού νατρίου και ασβεστίου στον ενδοκυττάριο χώρο. Τέτοιες είναι η αντλία νατρίου ή αντλία της Na – K – ΑΤΡάσης, η οποία βγάζει Na και βάζει K στα κύτταρα και η αντλία της Ca- ΑΤΡάσης που βγάζει Ca στον ενδοκυττάριο χώρο. Επίσης, η συμμεταφορά Na-K-Cl προκαλεί είσοδο των ιόντων στο κύτταρο. Η αντλία της Na-K-ΑΤΡάσης αναστέλλεται από την διγοξίνη και η συμμεταφορά Na-K-Cl από τη φουροσεμίδη. Εξάλλου λόγω της μεγάλης διαφοράς πυκνοτήτων υπάρχει συνεχώς παθητική είσοδος Ca και Na διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Τέλος, η ανταλλαγή Na-Ca στη μεμβράνη συνδέει τις μεταβολές του ενδοκυτταρίου Na με τις μεταβολές του ενδοκυτταρίου Ca, έτσι ώστε η αύξηση του πρώτου να προκαλεί αύξηση του δεύτερου. Αν και δεν υπάρχει απόλυτη ομοφωνία, επικρατεί η άποψη ότι οι κυτταρικές μεμβράνες των υπερτασικών είναι περισσότερο διαπερατές και η διακίνηση ιόντων δια μέσου αυτών είναι εντονότερη σε σχέση με τους νορμοτασικούς. Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι πιθανώς οι υψηλότερες συγκεντρώσεις ενδοκυτταρίων Na και Ca στους υπερτασικούς, που οδηγεί σε αυξημένη αγγειοσύσπαση. Ο συνδετικός κρίκος μεταξύ της αδυναμίας του νεφρού να αποβάλλει την περίσσεια του νατρίου και του ενδοκυτταρίου χώρου είναι πιθανώς ο λεγόμενος υποθαλαμικός νατριουρητικός παράγοντας ή αναστολέας Na-K-ΑΤΡάσης.

Σε αντίθεση με το ΣΝΣ και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, οι μεταβολές νατρίου - όγκου επηρεάζουν βραδέως την ΑΠ (62,63,66).

### **Τροφικοί και μεταβολικοί παράγοντες**

Φαίνεται ότι στενή είναι η σχέση της παχυσαρκίας και της ΑΥ. Σε μεγάλες στατιστικές σειρές, οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση ήταν βαρύτεροι από τους νορμοτασικούς. Αυτό βέβαια δεν υποστηρίζει ότι η παχυσαρκία είναι ο μόνος λόγος υπέρτασης. Γνωστή είναι επίσης, η συνύπαρξη υπέρτασης και μη ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδους διαβήτη. Όπως πρόσφατα αναγνωρίστηκε από τον Reaven, στους παχύσαρκους, στους υπέρτασικούς, σ' αυτούς με παθολογική καμπύλη σακχάρου και στους διαβητικούς τύπου II, υπάρχει ένα κοινό υπόστρωμα αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης στην περιφέρεια και αντιροπιστικής υπερινσουλιναϊμίας. Επίσης, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναϊμία βρέθηκαν και σε κανονικού βάρους υπέρτασικούς και επομένως η μεταβολική δυσλειτουργία είναι μέρος της παθοφυσιολογίας της υπέρτασης και δεν οφείλεται αποκλειστικά στην παχυσαρκία. Η δυσλιπιδαιμία με υψηλά τριγλυκερίδια και χαμηλή HDL και η υπερουριχαιμία αποτελούν συμπληρωματικά στοιχεία του μεταβολικού συνδρόμου. Έχει βρεθεί, επίσης, ότι η σχετική υπερινσουλιναϊμία είναι μεγαλύτερη σε νατριοευαίσθητους υπέρτασικούς και ότι η νατριοευαισθησία είναι συχνότερη σε αυτούς που έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης. Ακόμη, παχύσαρκα άτομα με νατριοευαίσθητη υπέρταση διορθώνουν με απώλεια βάρους και την εξάρτηση της πίεσης τους από το αλάτι. Η ινσουλίνη ως ορμόνη έχει πολλές δράσεις, άλλες ευνοϊκές και άλλες δυσμενείς στη ρύθμιση της πίεσης (67). Διεγείρει την Ca-ΑΤΡάση και την Na-K-ΑΤΡάση στα κύτταρα ελαττώνοντας το ενδοκυττάριο Ca και ενδοκυττάριο Na, συγχρόνως όμως διεγείρει και την αντιμεταφορά Na/H, αυξάνοντας

έτσι το ενδοκυττάριο Na. Στο νεφρό προκαλεί κατακράτηση νατρίου λόγω διέγερσης της ανιμεταφοράς Na/H και της Na-K-ΑΤΡάσης (68).

### ***B5. Αιτίες ανθεκτικής υπέρτασης***

Οι αιτίες της RH είναι ποικίλες και εξαρτώνται από τον εξεταζόμενο ασθενή (Πίνακας.1). Πριν από περίπου 10 χρόνια, οι Yakovlevitch και συνεργάτες έπειτα από μελέτη που έκαναν σε 436 ασθενείς με ΑΥ, από τους οποίους οι 91 (21%) πληρούσαν τα κριτήρια της RH, (εκτιμώμενοι σε περισσότερες από μία επισκέψεις) έδειξαν ότι η ανεπαρκής αντυπερτασική αγωγή ήταν η κύρια αιτία RH μεταξύ των υπερτασικών ασθενών ενός τριτοβάθμιου νοσοκομείου (43%). Ακολουθεί η αντοχή στα αντυπερτασικά φάρμακα (14%), η διαγνωσμένη από πριν δευτεροπαθής υπέρταση (11%), η μη συμμόρφωση στην αγωγή (10%), οι ψυχιατρικοί λόγοι (8%), η αντίδραση του ιατρείου (2%), η πρόσληψη ουσιών που παρεμβάλλονται στον μεταβολισμό των αντυπερτασικών ουσιών (2%), αλλά και οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα (1%) (69). Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώνονται από τους Garg και συνεργάτες σε μία μελέτη 1281 ατόμων, όπου βρέθηκε ότι από τους ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια της ανθεκτικής υπέρτασης (n=141), το 94% των ατόμων είχαν κάποια αιτία αντοχής, το 58% ελάμβανε φτωχά θεραπευτικά σχήματα, το 16% είχε φτωχή συμμόρφωση, το 9% ψυχολογικούς λόγους και το 5% δευτεροπαθή αίτια υπέρτασης (70).

### **Ψευδοανθεκτική υπέρταση**

Μία πολύ γνωστή αιτία ανθεκτικής υπέρτασης αποτελεί η «υπέρταση της λευκής μπλούζας». Η υπέρταση της λευκής μπλούζας παρατηρείται σε ασθενείς που ενώ οι

μετρήσεις στο σπίτι είναι εντός φυσιολογικών ορίων , στο ιατρείο παρουσιάζουν υπέρταση (οι μετρήσεις κατ' οίκον είναι κατά 5 mmHg χαμηλότερες από αυτές του ιατρείου) (71). Γενικά «η επίδραση της λευκής μπλούζας» (white coat effect) περιλαμβάνει την παρουσία υπέρτασης στο ιατρείο με ηπιότερη παρουσία υπέρτασης στο σπίτι (72) (73). Η διάγνωση της υπέρτασης της λευκής μπλούζας ουσιαστικά γίνεται είτε με την 24ωρη καταγραφή της ΑΠ είτε με τακτικές μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι (30,41). Μελέτες έδειξαν ότι η επίδραση της λευκής μπλούζας είναι κοινή τόσο σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση όσο και στον γενικό υπερτασικό πληθυσμό με επίπτωση της τάξεως του 20% με 30% (74,75). Επίσης σε πρόσφατη μελέτη, που συμπεριλάμβανε ασθενείς με κριτήρια ανθεκτικής υπέρτασης, πραγματοποιήθηκε 24ωρη καταγραφή ΑΠ όπου το 44% των ασθενών βρέθηκε ότι πάσχουν από υπέρταση της λευκής μπλούζας. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αντικειμενική αντίσταση στην αγωγή παρουσιάζουν περισσότερες βλάβες οργάνων στόχων (νεφρική ανεπάρκεια, υπερτροφία αριστερής κοιλίας), μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο και μικρότερες νυχτερινές διακυμάνσεις – μειώσεις της ΑΠ σε σχέση με αυτούς που παρουσιάζουν υπέρταση της λευκής μπλούζας (76) (77).

Άλλη μία συνηθισμένη αιτία ανθεκτικής υπέρτασης είναι οι λανθασμένες μετρήσεις. Αυτό συνήθως συμβαίνει με δύο τρόπους. Είτε μετρώντας την ΑΠ χωρίς να αφήσουμε τον ασθενή να καθίσει ήρεμος για μερικά λεπτά, είτε όταν η μέτρηση της ΑΠ γίνεται με στενή περιχειρίδα σε ασθενείς με μεγάλη διάμετρο βραχίονα. Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός των λανθασμένων μετρήσεων της ΑΠ, που προκαλεί την ένταξη κάποιων ασθενών στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, είναι άγνωστος αποτελεί μία πολύ συχνή αιτία της ανθεκτικής υπέρτασης (78).

Τέλος, η «ψευδοϋπέρταση», συναντάται σε ηλικιωμένα άτομα που έχουν αθηροσκληρωτικά αγγεία (79). Συνήθως οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν σημαντικά

αυξημένη ΑΠ με απουσία βλάβης οργάνου στόχου και ιδίως μεμονωμένη ΣΑΠ καθώς επίσης και εμφανή διαφορά της τιμής της ΑΠ μεταξύ των άνω και κάτω άκρων (υψηλότερες τιμές στα άνω άκρα) . Επιβεβαίωση αυτού του φαινομένου γίνεται με ενδοαρτηριακές μετρήσεις (80).

### **Δευτεροπαθείς αιτίες**

Ένα ποσοστό 5%-10% των περιπτώσεων της ΑΥ προκαλείται από δευτεροπαθή αίτια. Η επίπτωση των περιστατικών ανθεκτικής υπέρτασης λόγω δευτεροπαθών αιτιών αυξάνεται με την ηλικία και ειδικά η νεφρική αγγειακή στένωση λόγω αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας (81,82). Τα αίτια της δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι ποικίλα και φαίνονται στον πίνακα 2.

Η πιο συχνή αιτία δευτεροπαθούς ανθεκτικής υπέρτασης είναι η χρόνια νεφρική παρεγχυματική νόσος, η οποία εκδηλώνεται συνήθως με νεφρική ανεπάρκεια, πρωτεϊνουρία ή και αιματουρία, στοιχεία που εντοπίζονται από ανάλυση ούρων και άλλες εξετάσεις που έχουν σχέση με την νεφρική λειτουργία. Επίσης η νεφρική αγγειακή νόσος αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες ανθεκτικής υπέρτασης. Η διάγνωση τίθεται με νεφρική αγγειογραφία. Η επίπτωση της νόσου είναι πολύ μικρή στους υπερτασικούς ασθενείς, περίπου στο 1%, αντίθετα είναι αρκετά υψηλότερη στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Άλλες συχνές αιτίες δευτεροπαθούς ανθεκτικής υπέρτασης είναι το φαιοχρωμοκύτωμα, με κλινικά συμπτώματα έντονης κεφαλαλγίας, αίσθημα παλμών και εφίδρωση, καθώς και ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός, ο οποίος εκδηλώνεται με υποκαλιαιμία (  $K < 3,5$  mmol/L ) και υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης ορού (83,84).

## **Πίνακας 1. Αίτια ανθεκτικής και ψευδοανθεκτικής υπέρτασης**

---

### **Ψευδοαντίσταση**

Υπέρταση της λευκής μπλούζας.

Ψευδοϋπέρταση των ηλικιωμένων

Λανθασμένη μέτρηση

---

### **Δευτεροπαθείς αιτίες**

Υπερφόρτωση όγκου.

Συσώρευση όγκου σε έδαφος νεφρικής νόσου.

Ανεπαρκής διουρητική αγωγή.

---

### **Φαρμακευτικές αιτίες**

Κακή συμμόρφωση.

Ακατάλληλοι συνδυασμοί.

Ανεπαρκή θεραπευτικά σχήματα.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.

- Φάρμακα που συχνά αυξάνουν την αρτηριακή πίεση.

Στεροειδή

Συμπαθομιμητικές αμίνες

Νικοτίνη

Κοκαΐνη

Μη στεροειδη αντιφλεγμονώδη

---

Αιθανόλη

Κυκλοσπορίνη

Κορτικοειδή

Ερυθροποιητίνη

Ανορεξιογόνα

- Φάρμακα που περιστασιακά αυξάνουν την αρτηριακή πίεση.

Καφεΐνη

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

Φαινοθειαζίδες

- Φάρμακα που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση σε έδαφος αλληλεπίδρασης.

Αναστολείς μονοαμινοξειδάσης

- Φάρμακα που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση κατά την απόσυρση τους

Κλονιδίνη

---

### **Άλλες αιτίες**

Παχυσαρκία

Κατανάλωση αλκοόλ

Κάπνισμα

Σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας

Αντίσταση στην ινσουλίνη

---

Οι διαταραχές του θυρεοειδή και των παραθυρεοειδών αδένων εμπλέκονται συχνά στην δευτεροπαθή υπέρταση, και συχνά με την αντιμετώπιση και θεραπεία τους θεραπεύεται και η ΑΠ. Κλασικό χαρακτηριστικό του υπερπαραθυρεοειδισμού είναι η πολουρία, η πολυδιψία, η νεφρική ασβέστωση και η πεπτική ελκωτική νόσος, κλινικές εκδηλώσεις που οφείλονται κατά κύριο λόγο στην έντονη παρουσία υπερασβεστιαμίας.

Αναφορές περιστατικών έχουν δημοσιευτεί με σπάνιες αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης, όπως η απόφραξη της αριστερής νεφρικής αρτηρίας, ανεύρυσμα στον διχασμό της δεξιάς νεφρικής αρτηρίας, καθώς και η εκτεταμένη αρτηριακή θρόμβωση από την κατώτερη κοιλιακή αορτή έως και αμφότερες τις λαγόνιες αρτηρίες (85–87).

### **Υπερφόρτωση όγκου**

Η υπερφόρτωση υγρών σε συνδυασμό με την εκσεσημασμένη λήψη άλατος προκαλεί αντίσταση στην αντιυπερτασική αγωγή και κατά συνέπεια την αύξηση της ΑΠ. Θα πρέπει να τονιστεί ότι οι β-αναστολείς, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, καθώς και οι αναστολείς της αγγιοτενσίνης II δεν συσχετίζονται με την κατακράτηση υγρών. Αντίθετα οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, όπως και τα άμεσα αγγειοδιασταλτικά (συμπεραλαμβανομένων και των νιτροδών) συσχετίζονται με την κατακράτηση υγρών και το περιφερικό οίδημα.

### **Φαρμακευτικές αιτίες**

Η φτωχή συμμόρφωση απέναντι σε ένα συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα αποτελεί την βασική αιτία έλλειψης ρύθμισης της ΑΠ (88). Στατιστικές αναλύσεις έδειξαν ότι περίπου το 40% των ασθενών με νεοδιαγνωσθήσα υπέρταση θα σταματήσουν την



θεραπευτική τους αγωγή κατά την διάρκεια του πρώτου έτους της θεραπείας (89,90). Κατά την διάρκεια 5-10 ετών παρακολούθησης των ασθενών, λιγότεροι από το 40% θα επιμείνουν να λαμβάνουν την αγωγή που τους έχει δοθεί από τον θεράποντα ιατρό (91). Οι λόγοι της φτωχής συμμόρφωσης έχουν να κάνουν με τις παρενέργειες των φαρμάκων, το κόστος τους, και τις παρενέργειες των σχημάτων, αλλά και την ελλιπή επικοινωνία μεταξύ γιατρού και ασθενούς. Σημαντικό ρόλο στην φτωχή ανταπόκριση των φαρμακευτικών σχημάτων παίζουν οι υποθεραπευτικές δόσεις, τα ακατάλληλα σχήματα, καθώς και η λανθασμένη επιλογή του διουρητικού. Ασθενείς με καλή νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού < 2 mg/dL) πρέπει να λαμβάνουν θειαζιδικού τύπου διουρητικά, ενώ ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στα θειαζιδικά διουρητικά θα πρέπει να λαμβάνουν διουρητικό της αγκύλης, χορηγούμενο τουλάχιστον δύο φορές την ημέρα (92).

Επίσης, άλλη μία αιτία απορύθμισης της ΑΠ είναι οι δυνητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμακευτικών ουσιών. Η πιο συνηθισμένη έχει να κάνει με την συσσώρευση άλατος στον οργανισμό από την λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, γεγονός που επηρεάζει την δράση όλων των αντιυπερτασικών φαρμάκων, εκτός των ανταγωνιστών ασβεστίου (93). Σ' αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφερθεί ότι η λήψη φαρμακευτικών ουσιών που δίνονται στα πλαίσια διαταραχών του ψυχισμού, όπως η κατάθλιψη, μπορούν να επηρεάσουν την ΑΠ. Φάρμακα που δίνονται στην καταπολέμηση της παχυσαρκίας (ανορεξιογόνα, διεγερτικά), όπως η σιβουτραμίνη, πιθανόν να προκαλέσουν υπέρταση διαμέσου κατεχολαμινικής δράσης.

## **Πίνακας 2. Δευτεροπαθή αίτια αρτηριακής υπέρτασης**

---

### **Συνήθεις αιτίες**

Νεφρική αγγειακή νόσος

Νεφρική παρεγχυματική νόσος

Φαιοχρωμοκύττωμα

Σύνδρομο Cushing

Σύνδρομο Conn (Πρωτοπαθής Υπεραλδοστερονισμός)

Νόσος του Θυρεοειδή αδένα

Νόσος των παραθυρεοειδών αδένων

Στένωση ισθμού αορτής

---

### **Σπάνιες αιτίες**

Καρκινοειδές

Όγκοι κεντρικού νευρικού συστήματος

Προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο

Υπερασβεστιαμία

Ασυνήθεις νεφραγγειακές αιτίες (αναφορές περιπτώσεων για ανεύρυσμα εντοπιζόμενο στον διχασμό της δεξιάς νεφρικής αρτηρίας, απόφραξη της αριστερής νεφρικής αρτηρίας, αρτηριακή θρόμβωση που εντοπίζεται από την κοιλιακή αορτή έως αμφότερες τις λαγόνιες αρτηρίες)

---

Από τους αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες, η φαινυλεφρίνη και η ψευδοεπινεφρίνη είναι αυτοί οι παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν αντίσταση στην φαρμακευτική αγωγή (94). Επίσης η ερυθροποιητίνη και οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, όπως η κυκλοσπορίνη, πιθανόν να επιδεινώσουν την προϋπάρχουσα υπέρταση (Πίνακας 1).

### **Κάπνισμα**

Είναι γνωστό ότι το κάπνισμα έχει αγγειοσυσπαστική δράση στον ανθρώπινο οργανισμό, η οποία διαρκεί περίπου 30 λεπτά. Συνεπώς το κάπνισμα και η ΑΠ συσχετίζονται μεταξύ τους. Ιδίως οι βαρείς καπνιστές που λαμβάνουν καθημερινά επαναλαμβανόμενες και συνεχείς δόσεις νικοτίνης αρκετές για να προκαλέσουν μακράς διάρκειας αύξηση της ΑΠ, μπορεί να αναπτύξουν αντίσταση στην αντιυπερτασική αγωγή (95).

### **Αλκοόλ**

Γνωρίζουμε ότι μικρές ποσότητες ποτού ημερησίως ασκούν αγγειοδιασταλτική δράση και προκαλούν ελάττωση της ΑΠ. Οι μεγαλύτερες ποσότητες όμως μπορούν να προκαλέσουν το αντίθετο αποτέλεσμα. Η κατανάλωση ποσότητας μεγαλύτερης από 30 mL ημερησίως, αυξάνει την ΑΠ και μπορεί να αυξήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σε μελέτη που έγινε σε ενήλικους Κινέζους που κατανάλωναν > 30 ποτά εβδομαδιαίως, ο κίνδυνος να εμφανίσουν διάφορες μορφές ΑΥ ήταν αυξημένος σε ποσοστό 12% με 14% (96).

### **Παχυσαρκία**

Η παχυσαρκία συσχετίζεται με σοβαρή υπέρταση, με ανάγκη λήψης περισσότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων και με την μη καλή ρύθμιση της ΑΠ (53,97). Συνεπώς η παχυσαρκία αποτελεί συχνό χαρακτηριστικό ανθεκτικής υπέρτασης (53). Οι ακριβείς μηχανισμοί της σχέσης της παχυσαρκίας με την RH δεν είναι εντελώς γνωστοί, αλλά περιλαμβάνουν την διαταραγμένη απέκκριση νατρίου, την αυξημένη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (98).

### **Υπερκατανάλωση άλατος**

Η υπερβολική κατανάλωση άλατος συμβάλλει στην ανάπτυξη RH με δύο τρόπους. Άμεσα αυξάνοντας την ΑΠ και έμμεσα διότι το νάτριο προκαλεί αντίσταση στην αντιυπερτασική αγωγή και μείωση της δράσης κάποιων αντιυπερτασικών φαρμάκων (99,100). Αυτό το γεγονός επηρεάζει περισσότερο τους ασθενείς με ευαισθησία στην λήψη νατρίου, όπως οι ηλικιωμένοι, οι Αφρο-Αμερικανοί και οι ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (101).

### **Σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο**

Το σύνδρομο της αποφρακτικής άπνοιας έχει στενή σχέση με τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου όπως η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η δυσλιπιδαιμία και η ΑΥ (102,103). Διάφορες μελέτες αναφέρουν ότι η αναπνευστική δυσχέρεια κατά την διάρκεια του ύπνου είναι πιθανόν να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΑΥ αλλά και επιπλέον αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας στον γενικό πληθυσμό (104). Σε μελέτη που έκαναν οι Lavie & Hoffstein, έδειξαν ότι η αρρυθμιστή ΑΠ κατά την διάρκεια της μελέτης ύπνου, σε ασθενείς με πιθανή υπνική άπνοια, ήταν ανάλογη της σοβαρότητας του υποκείμενου

αποφρακτικού συνδρόμου (105). Το National Heart Lung and Blood Institute έχει ήδη εντάξει την υπνική άπνοια ως μία σημαντική αιτία ΑΥ, η οποία προβάλλει αντίσταση στην αντιυπερτασική αγωγή. Όμως, αν η υπνική άπνοια αντιμετωπιστεί σωστά ενδεχομένως να είναι αναστρέψιμη κατάσταση. Σε μία από τις πρώτες μελέτες χορήγησης θετικής πίεσης στους αεραγωγούς αναφέρεται ότι πιθανόν να μειώνει μακροπρόθεσμα τη νυχτερινή και ημερήσια ΣΑΠ σε ασθενείς με ΑΥ και σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας χωρίς ωστόσο τα ευρήματα αυτά να επιβεβαιώνονται από άλλες μελέτες σε απνοϊκούς ασθενείς χωρίς ημερήσια υπνηλία (106,107).

#### ***B6. Κλινική διαχείριση και θεραπεία ασθενών με ανθεκτική υπέρταση***

Κατά την κλινική εξέταση ενός ασθενή με υποψία ανθεκτικής υπέρτασης, θα πρέπει να ερευνηθούν τα πιθανά αίτια της υπέρτασης. Αρχικά να διευκρινιστεί αν ο ασθενής έχει ψευδοανθεκτική υπέρταση (υπέρταση της λευκής μπλούζας), ψευδοϋπέρταση (ηλικιωμένοι ασθενείς) ή λανθασμένες μετρήσεις. Εάν επιβεβαιωθεί η εγκυρότητα των μετρήσεων, τότε πρέπει να ελεγχθεί η συμμόρφωση στην φαρμακευτική αγωγή (84). Επίσης θα πρέπει να αποκλειστεί η πιθανότητα δευτεροπαθούς ανθεκτικής υπέρτασης. Στους περισσότερους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται ένα σύνολο εξετάσεων, όπως η ρενίνη του πλάσματος, τα επίπεδα της αλδοστερόνης, οι θυρεοειδικές ορμόνες, οι μετανεφρίνες ούρων και το βανυλομανδελικό οξύ. Επιπλέον, απαραίτητο είναι να γίνεται ένα υπερηχογράφημα νεφρών και triplex νεφρικών αρτηριών. Η μαγνητική τομογραφία και η αγγειογραφία ίσως να είναι απαραίτητη σε ειδικές περιπτώσεις.

## **Βασικές αρχές θεραπείας ασθενών με ανθεκτική υπέρταση**

Συνήθως η RH έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία. Επί αποκλεισμού δευτεροπαθούς υπέρτασης πρέπει να γίνει αξιολόγηση των συμβαλλόντων παραγόντων και ολιστική αντιμετώπισή τους (Εικόνα 2) (38,108).

## **Φαρμακευτική αντιμετώπιση**

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης βασίζεται σε αντιυπερτασικά σχήματα προσαρμοσμένα στο ιδιαίτερο κλινικό προφίλ του κάθε ασθενούς. Το τυπικό θεραπευτικό σχήμα αποτελείται από ένα θειαζιδικό διουρητικό, έναν ανταγωνιστή ασβεστίου και έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (A-MEA) ή έναν αναστολέα της αγγειοτενσίνης II (AT-II).

Οι β-αποκλειστές, ειδικά αυτοί με περιφερική αγγειοδιασταλτική δράση, είναι η επόμενη επιλογή. Ο στόχος της σωστής αγωγής είναι να βρεθεί το κατάλληλο και πιο αποτελεσματικό σχήμα, να είναι μακράς δράσης και να είναι καλώς ανεκτό. Οι μακράς δράσης αντιυπερτασικοί παράγοντες πρέπει να προτιμούνται σε ασθενείς με κακή συμμόρφωση στην αγωγή, γιατί προσφέρουν καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης κατά την διάρκεια του 24ωρου, αφού εξαιτίας των συχνών παραλήψεων των δοσολογικών τους σχημάτων εμφανίζουν διακυμάνσεις της ΑΠ κατά την διάρκεια του 24ωρου (109,110). Σημαντικό ρόλο στην θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης παίζουν οι κατάλληλες δόσεις των διουρητικών καθώς και η μείωση της ημερήσιας πρόσληψης άλατος, για την μείωση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος.

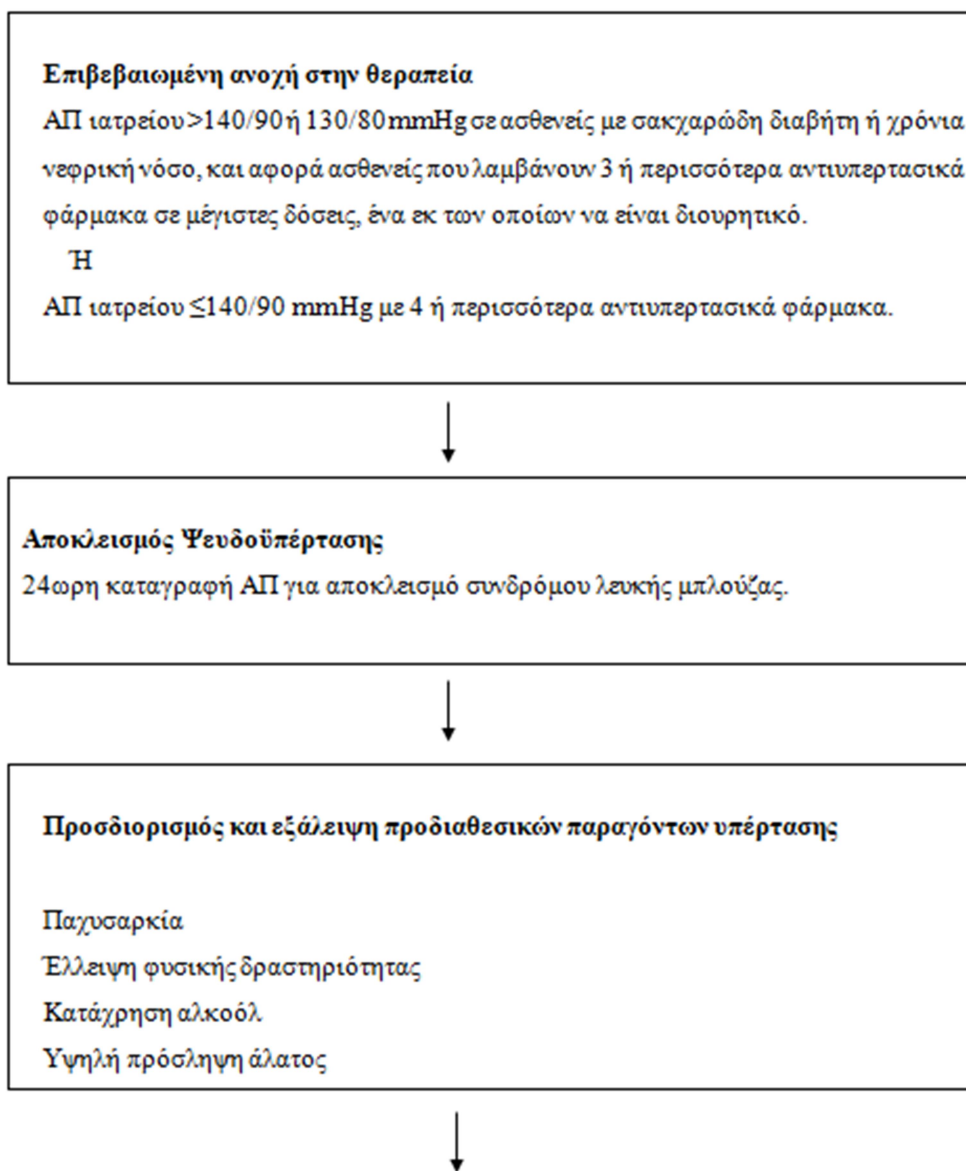
Εάν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί επαρκώς στις σωστές δόσεις των παραπάνω σχημάτων, μπορούν να χορηγηθούν μικρές δόσεις σπιρονολακτόνης (25-50 mg).

Αυτό το σχήμα μπορεί να είναι ευεργετικό γιατί μερικοί ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση εμφανίζουν μεγάλη επίπτωση υποκλινικού υπεραλδοστερονισμού (οι ανταγωνιστές αλδοστερόνης, όπως η σπιρονολακτόνη, έχουν σημαντικά αντιυπερτασικά οφέλη όταν συνδυαστούν με την ήδη υπάρχουσα φαρμακευτική αγωγή).

Οι μικρές δόσεις σπιρονολακτόνης είναι ασφαλείς, καλά ανεκτές και προσφέρουν επιπρόσθετη μείωση της ΑΠ, τόσο σε μαύρους όσο και σε λευκούς ασθενείς (111–115). Σε μελέτη που έγινε, σε 76 ασθενείς με RH και φτωχά ελεγμένη ΑΠ, η χορήγηση σπιρονολακτόνης μείωσε έως και 25 mmHg την συστολική ΑΠ και 12 mmHg την διαστολική (111). Σε αυτή την μελέτη, οι ασθενείς ήταν υπό αγωγή με 4 αντιυπερτασικά φάρμακα, ένα εκ των οποίων ήταν διουρητικό, σε συνδυασμό με A-MEA ή AT-II (ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η απάντηση της ΑΠ στην νέα αγωγή δεν προβλεπόταν από την τιμή της αλδοστερόνης πλάσματος της πρώτης επίσκεψης ή από την αλδοστερόνη ούρων 24ωρου, την ρενίνη πλάσματος ή τον λόγο αλδοστερόνης / ρενίνης πλάσματος).

Η μινοξιδίλη και η υδραλαζίνη είναι δύο πολύ αποτελεσματικοί αντιυπερτασικοί παράγοντες, αν και δεν αποτελούν την πρώτη επιλογή αγωγής. Κατά την χορήγηση τους θα πρέπει να αναπροσαρμοστεί η δοσολογία του διουρητικού έτσι ώστε να αποφευχθεί η πολύ σημαντική μείωση του ενδαγγειακού όγκου (116–119). Η διαδερμική κλονιδίνη και οι μικρές δόσεις ρεζεπρίνης μπορούν επίσης να προκαλέσουν επιπρόσθετη μείωση της ΑΠ σε ανθεκτικούς ασθενείς.

**Εικόνα 2. Αλγόριθμος κλινικής αξιολόγησης και αντιμετώπισης ασθενών με ανθεκτική υπέρταση**



(Συνέχιση στην επόμενη σελίδα)



**Ελαχιστοποίηση ή διακοπή φαρμακευτικών ουσιών που επηρεάζουν την ΑΠ.**  
Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη  
Συμπαθομιμητικά (διαιτητικά δισκία)  
Διεγερτικά



**Αποκλεισμός για δευτεροπαθή υπέρταση.**  
Αποφρακτικού τύπου άπνοια (ροχαλητό, υπνηλία κατά την διάρκεια της ημέρας)  
Πρωτοπαθής Υπεραλδοστερονισμός (αυξημένο κλάσμα αλδοστερόνης-ρενίνης)  
Χρόνια νεφρική νόσος (κάθαρση κρεατίνης <30 ml/min)  
Στένωση νεφρικής αρτηρίας ( νέες γυναίκες, γνωστή αθηροσκληρωτική νόσος, επηρεασμένη νεφρική λειτουργία)  
Φαιοχρωμοκύττωμα (επεισόδια υπέρτασης, αίσθημα παλμών, κεφαλαλγίες)  
Σύνδρομο Cushing (κεντρική παχυσαρκία, πανσεληνοειδές προσώπιο)  
Στένωση ισθμού αορτής (διαφορά σφυγμού βραχιόνιας- μηριαίας αρτηρίας)



**Φαρμακευτική αγωγή**  
Μέγιστη διουρητική αγωγή  
Συνδυασμός παραγόντων με διαφορετικό μηχανισμό δράσης  
Χρήση διουρητικών της αγκύλης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο ή σε ασθενείς υπό αγωγή με ισχυρά αγγειοδιασταλτικά (π.χ : μινοξιδύλη)

### **Μη-φαρμακολογικές προσεγγίσεις**

Σε ένα ποσοστό ωστόσο των υπερτασικών ασθενών, η ΑΠ παραμένει σε υψηλότερα επίπεδα από τα επιθυμητά παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή (3,120). Για αυτές τις περιπτώσεις άρχισαν να αναπτύσσονται διάφορες επεμβατικές μέθοδοι για την καλύτερη ρύθμιση της ΑΠ.

Μία μη-φαρμακολογική προσέγγιση για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης είναι η διέγερση των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων. Η συσκευή Rheos (CVRx, Maple Grove, Minn), είναι η πιο κλά δοκιμασμένη από αυτές. Η διαδικασία τοποθέτησης μοιάζει με αυτή του μόνιμου βηματοδότη, με τα ηλεκτρόδια της συσκευής να τοποθετούνται υποδόρια και να καταλήγουν περιαγγειακά σε αμφοτέρους τους καρωτιδικούς βολβούς (121). Πρόσφατες μελέτες σε σκύλους με φυσιολογική ΑΠ και σε υπερτασικούς αντίστοιχα, έδειξαν εντυπωσιακή και εμμένουσα πτώση της ΑΠ καθώς και της συμπαθητικής δραστηριότητας κατά την διάρκεια της παρατεταμένης δραστηριότητας των τασεοϋποδοχέων. Η μελέτη BRASS έδειξε πτώση στη συστολική ΑΠ η οποία ήταν ανάλογη της έντασης της διέγερσης του καρωτιδικού κόλπου. Οι μελέτες που ακολούθησαν επιβεβαίωσαν τα αρχικά ευρήματα (122–128).

Η μέθοδος ωστόσο που έχει κεντρίσει περισσότερο το ενδιαφέρον και στην οποία έχουν εστιάσει πολλές ερευνητικές προσπάθειες είναι η συμπαθητική απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών (RDN) (129). Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού ενεργοποιεί την έκκριση ρενίνης, αυξάνει την επαναρρόφηση νατρίου και μειώνει την νεφρική αιματική ροή συντελώντας έτσι στην εμφάνιση νευρογενούς υπέρτασης (130–132). Η μέθοδος αυτή θα παρουσιαστεί αναλυτικότερα παρακάτω.

## **Γ. ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ**

Η ιστορία της τεκμηρίωσης της συσχέτισης του αυτονόμου νευρικού συστήματος με το καρδιαγγειακό σύστημα ξεκινάει από τα τέλη του 19<sup>ου</sup> αιώνα και τις πρώτες πειραματικές μελέτες του Pavlov.

Στις μέρες μας η σχέση του αυτονόμου νευρικού συστήματος με το καρδιαγγειακό έχει περιγραφεί λεπτομερώς σε ανατομικό επίπεδο και συνεχίζει να περιγράφεται σε λειτουργικό επίπεδο, τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές καταστάσεις, αποκτώντας μια όλο και πιο κεντρική θέση στην καρδιαγγειακή ιατρική.

Εστιάζοντας στο Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα (ΣΝΣ) γνωρίζουμε σήμερα πως έχει μια ποικιλία φυσιολογικών καρδιαγγειακών δράσεων, περιλαμβάνοντας την επιτάχυνση της καρδιακής συχνότητας, την αύξηση της καρδιακής συσπαστικότητας, την αύξηση της φλεβικής επιστροφής μέσω της μείωσης του όγκου της φλεβικής δεξαμενής, και την αύξηση του τόνου των αγγείων. Παράλληλα, η δραστηριότητα και ο ρόλος του ΣΝΣ έχει διερευνηθεί σε πλήθος παθολογικών καταστάσεων όπως στην Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ), στις Αρρυθμίες, στη Χρόνια Νεφρική Νόσο (ΧΝΝ) και στην Αρτηριακή Υπέρταση (ΑΥ).

### ***Γ1. Συσχέτιση Αρτηριακής Υπέρτασης με αυξημένη δραστηριότητα***

#### ***Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος***

Τα τελευταία τριάντα περίπου χρόνια, διάφορες τεχνικές σχεδιασμένες για να ποσοτικοποιήσουν τη δραστηριότητα του ΣΝΣ στους ανθρώπους οδήγησαν στη μεταστροφή της αντίληψης που επικρατούσε και απέδιδε στο ΣΝΣ μόνο

βραχυπρόθεσμη επίδραση στη ρύθμιση της Αρτηριακής Πίεσης (ΑΠ), αναδεικνύοντας τη συμμετοχή του στην εμφάνιση και διατήρηση της ΑΥ μέσω αλληλεπίδρασης με το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης, τη ρύθμιση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) και της επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$ .

Οι πρώτες ενδείξεις για την υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ στην ιδιοπαθή ΑΥ ξεκινούν από απλές παρατηρήσεις σε ασθενείς με οριακή ΑΥ όπου η αυξημένη καρδιακή συχνότητα ηρεμίας μειωνόταν μετά την ενδοφλέβια χορήγηση β-αποκλειστή (προπρανολόλη) σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι σε νορμοτασικούς της ομάδας ελέγχου αναδεικνύοντας την μεγαλύτερη αδρενεργική διέγερση στην ομάδα των υπερτασικών (133). Επιπρόσθετες πληροφορίες προέρχονται από τον προσδιορισμό των επιπέδων νορεπινεφρίνης στο πλάσμα υπερτασικών ασθενών όπου η σύνθεση αντικρουόμενων αποτελεσμάτων στην μετα-ανάλυση του Goldstein κατέδειξε υψηλότερα επίπεδα νοραδρεναλίνης στο πλάσμα ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση σε σχέση με τους νορμοτασικούς (134). Αυτό το εύρημα έκτοτε έχει επιβεβαιωθεί σε πολλές μεγάλες μελέτες, συμπεριλαμβανομένης και της μελέτης του Grassi και των συνεργατών όπου η συγκέντρωση νοραδρεναλίνης στο πλάσμα ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή των νορμοτασικών (135).

Πιο εξελιγμένες βιοχημικές και νευροφυσιολογικές τεχνικές για την εκτίμηση της αδρενεργικής δραστηριότητας, όπως η τεχνική της υπερχείλισης της ραδιοσημασμένης νορεπινεφρίνης (norepinephrine spill over, NESO) (136) και της μικρονευρογραφικής καταγραφής των εκφορτίσεων των απαγωγών μεταγαγγλιακών συμπαθητικών ιών από το περονιαίο ή το βραχιόνιο νεύρο (MSNA) (137), προσέφεραν πιο ισχυρά και αξιόπιστα δεδομένα για την τεκμηρίωση της συμπαθητικής υπερδραστηριότητας στους υπερτασικούς ασθενείς. Η τεχνική του

NESO στηρίζεται στην ενδοφλέβια χορήγηση μικρής ποσότητας τριτωμένης νορεπινεφρίνης, επιτρέποντας έτσι μέσω του υπολογισμού της ιστικής κάθαρσης της ραδιοσημασμένης νορεπινεφρίνης και της αφαίρεσής της από την νορεπινεφρίνη πλάσματος τον προσδιορισμό του υπολοίπου που αντανακλά την υπερχειλίση του νευροδιαβιβαστή από τις νευρομυϊκές συνάψεις και ως εκ τούτου την δραστηριότητα των συμπαθητικών νευρών. Το NESO φάνηκε να είναι μεγαλύτερο στην κυκλοφορία νέων υπερτασικών σε σχέση με σταθμισμένους ως προς την ηλικία υγιείς μάρτυρες (136). Πολλές, και από διαφορετικά κέντρα είναι και οι μελέτες που αναδεικνύουν τη συσχέτιση του ΣΝΣ με την ΑΥ με τη χρήση του MSNA (135). Συνθέτοντας τα αποτελέσματα όλων αυτών των μελετών μπορούμε να καταλήξουμε στα παρακάτω συμπεράσματα. Πρώτον, σε όλες τις μελέτες καταδεικνύεται θετική συσχέτιση ανάμεσα στη δραστηριότητα του ΣΝΣ και στο στάδιο της ΑΥ (138–140). Δεύτερον, οι δημοσιευμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η συσχέτιση αυτή παρατηρείται σε όλες τις ηλικίες των υπερτασικών και σε όλους τους φαινότυπους της ΑΥ όπως στη συστολοδιαστολική αλλά και στη μεμονωμένη συστολική ΑΥ (141), στην ΑΥ της εγκυμοσύνης (142,143), στην ΑΥ της λευκής μπλούζας αλλά και στην συγκεκαλυμμένη ΑΥ (140,144) καθώς και σε όλα τα πρότυπα κερκάδιας διακύμανσης αυτής (145,146) .

## ***Γ2. Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα και παθογενετικοί μηχανισμοί***

### ***Αρτηριακής Υπέρτασης***

Αρκεί ωστόσο η κατάδειξη αυτής της συσχέτισης για να τεκμηριώσουμε μια αιτιολογική σχέση ανάμεσα στην υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ και την ΑΥ, εισάγοντας έτσι την έννοια της «νευρογενούς» ΑΥ, ή θα μπορούσε να αποτελεί απλά

επιφαινόμενο; Σήμερα τα δεδομένα που εμπλέκουν το ΣΝΣ γενικά και τις συμπαθητικές νευρικές ίνες του νεφρού στους παθογενετικούς μηχανισμούς της ΑΥ είναι πολλά και συμπηκνώνονται κυρίως στην ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και στη ρύθμιση του GFR και της επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$  (130,147). Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ενεργοποίηση των συμπαθητικών ινών του νεφρού σε τέτοιο επίπεδο που ενώ ενεργοποιούν την έκκριση ρενίνης και την κατακράτηση  $\text{Na}^+$  δεν προκαλούν τις κλασικές αιμοδυναμικές μεταβολές στην νεφρική ροή (130). Η αντίστοιχη κλινική παρατήρηση αφορά στην ιδιοπαθή ΑΥ υψηλής ρενίνης των νέων όπου το ΣΝΣ είναι αρκούντως ενεργοποιημένο για να προκαλέσει την έκκριση ρενίνης αλλά όχι για να μεταβάλλει τη νεφρική ροή (130) .

### ***Γ3. Ενεργοποίηση Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος στην Αρτηριακή***

#### ***Υπέρταση***

Ενώ το φαινόμενο της υπερδραστηριότητας του ΣΝΣ στην ΑΥ καθώς και η συμμετοχή του σε παθογενετικούς μηχανισμούς είναι καλά τεκμηριωμένα, τα δεδομένα είναι πιο θολά στον τομέα της ενεργοποίησης του ΣΝΣ. Επειδή ένας από τους κύριους ομοιοστατικούς μηχανισμούς διατήρησης της ΑΠ σε φυσιολογικά επίπεδα είναι το τασεοαντακλαστικό, αρχικά προτάθηκε ότι διαταραχές αυτού του αντακλαστικού μπορεί να ευθύνονται για τις αδρενεργικές διαταραχές που παρατηρούμε στην ΑΥ, ωστόσο τα ερευνητικά δεδομένα για τη στήριξη της παραπάνω υπόθεσης δεν είναι αρκετά (148) Προτάθηκε επίσης η δυσλειτουργία των καρδιοπνευμονικών ογκο-υποδοχέων, οι οποίοι τονικά περιορίζουν την αδρενεργική εκκροή, καθώς και των αρτηριακών χημειούποδοχέων οι οποίοι δυσλειτουργούν σε ασθενείς με παχυσαρκία και σύνδρομο υπνικής άπνοιας (149–152). Πέρα όμως από

τους αμιγώς νευρικούς μηχανισμούς έχουν εμπλακεί και ορμονικοί μηχανισμοί περιλαμβάνοντας τις κεντρικές και περιφερικές δράσεις της αγγειοτενσίνης II, της λεπτίνης και της ινσουλίνης (153,154). Τέλος, δεδομένα υποστηρίζουν ότι υγεινοδιαιτητικοί παράγοντες όπως η μειωμένη πρόσληψη νατρίου, η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ και η μειωμένη σωματική δραστηριότητα μπορεί να εμπλέκονται στην αδρενεργική διέγερση που παρατηρείται στους υπερτασικούς (155,156) .

#### ***Γ4. Ανθεκτική Υπέρταση και Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα***

Ενώ το φαινόμενο της αντοχής στην αντιϋπερτασική αγωγή έχει περιγραφεί από νωρίς, δεν υπήρχε συναίνεση στον ορισμό της ανθεκτικής υπέρτασης (RH) με αποτέλεσμα να παρατηρείται μεγάλη ανομοιογένεια στους πληθυσμούς ανθεκτικών υπερτασικών σε παλαιότερες μελέτες. Το 2008, η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (AHA) εξέδωσε ένα κείμενο οδηγιών για τον χειρισμό ασθενών με RH όπου εμπεριέχεται και ο πρώτος επίσημος ορισμός της (38). Σύμφωνα με αυτόν τον ορισμό ως RH ορίζεται η ΑΠ>140/90 (ή >130/80 mmHg σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) ή ΧΝΝ) και σε αγωγή με τρία ή περισσότερα αντιϋπερτασικά σε βέλτιστες δόσεις, συμπεριλαμβανομένου διουρητικού καθώς και η ρυθμισμένη ΑΠ η οποία όμως για τη ρύθμιση της απαιτεί τη χορήγηση τεσσάρων ή περισσότερων αντιϋπερτασικών φαρμάκων.

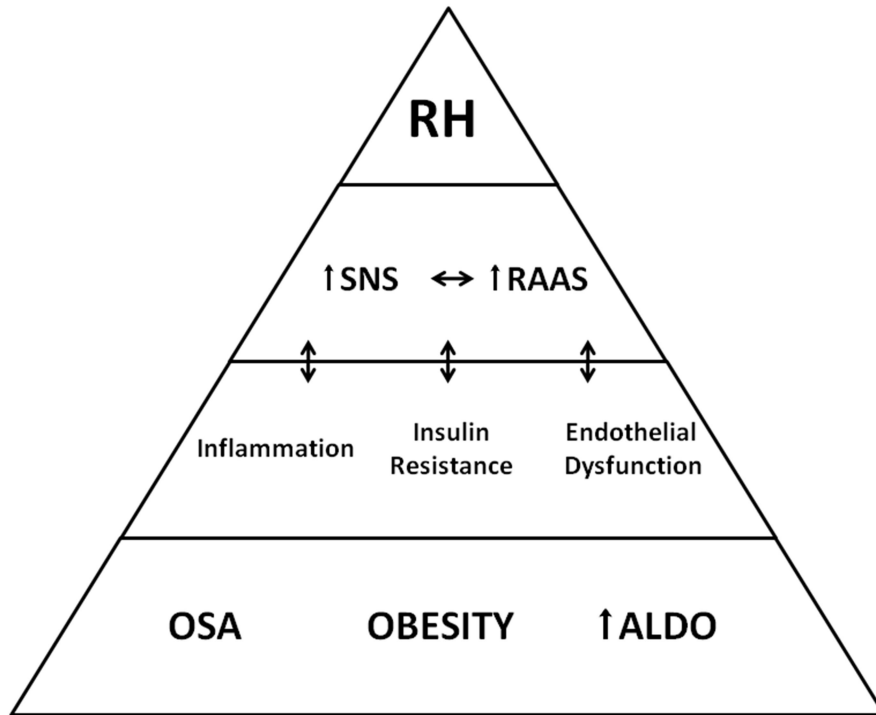
Η επίπτωση της RH κυμαίνεται σε διάφορες κοόρτες από 5 έως 30%, και αυτή η διαφοροποίηση οφείλεται κυρίως στην έλλειψη κοινού ορισμού μέχρι πρόσφατα και στη μη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών αντανακλώντας έτσι περισσότερο την αρρυθμιστή ΑΥ και όχι την RH, γι'αυτό και σε εξειδικευμένα κέντρα η επίπτωση κυμαίνεται από 3 – 5 % (49). Αν λάβουμε υπόψιν μας τον υψηλό

επιπολασμό τη ΑΥ αντιλαμβανόμαστε ότι προκύπτει ένας μεγάλος απόλυτος αριθμός ασθενών με RH οι οποίοι βρίσκονται σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σημειώνεται ότι η επίπτωση της RH είναι μεγαλύτερη μεταξύ ασθενών με παρουσία βλαβών στα όργανα στόχους, σε επίπεδο καρδιάς, νεφρών και περιφερικών αγγείων (157).

Όπως αναφέραμε και παραπάνω η δραστηριότητα του ΣΝΣ αυξάνει προοδευτικά και παράλληλα με το στάδιο της ΑΥ παρατηρώντας μεγαλύτερη αδρενεργική δραστηριότητα σε πιο προχωρημένα στάδια της υπερτασικής νόσου. Επαγωγικά, η θετική αυτή συσχέτιση μπορεί να επεκταθεί και στους ασθενείς με RH αν και τα πειραματικά δεδομένα που να υποστηρίζουν αυτή τη σχέση δεν είναι αρκετά λόγω του ότι οι περισσότερες μελέτες της δραστηριότητας του ΣΝΣ στην ΑΥ δεν συμπεριελάμβαναν ασθενείς με RH. Τα περισσότερα συμπεράσματα για τη σχέση του ΣΝΣ και της RH μπορούν να εξαχθούν από κλινικά δεδομένα. Στηριζόμενοι στα αποτελέσματα των μελετών Framingham και ALLHAT οι κυριότεροι προγνωστικοί παράγοντες για την αποτυχία ρύθμισης της ΑΠ ήταν η μεγάλη ηλικία, η παχυσαρκία, η εκσεσημασμένη διαιτητική πρόσληψη αλατιού και η ΧΝΝ (38). Η ηλικία και η συσχετισή της με τη δραστηριότητα του ΣΝΣ έχει αναδειχθεί σε μελέτες που χρησιμοποίησαν κυρίως το MSNA. Πέρα από την ηλικία, η παχυσαρκία, οι υψηλές τιμές αλδοστερόνης (ακόμη και στα ανώτερα φυσιολογικά όρια) και η υπνική άπνοια συμπληρώνουν το μωσαϊκό των χαρακτηριστικών των ασθενών με RH, ενώ ταυτόχρονα σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις έχει καταδειχθεί η υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ (53). Σε διάφορες κοόρτες ανθεκτικών υπερτασικών ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν πάνω από  $32 \text{ kg/m}^2$  και η επίπτωση του υπεραλδοστερονισμού περίπου 20%, ενώ συχνό ήταν και το σύνδρομο της υπνικής άπνοιας(115,158,159). Επιπρόσθετα, ανάμεσα στους ασθενείς με RH,



υπεραλδοστερονισμός ήταν πιο πιθανό να εμφανιστεί σε ασθενείς με τεκμηριωμένη υπνική άπνοια. Τα παραπάνω δεδομένα υποστηρίζουν ότι η υπνική άπνοια, η παχυσαρκία και ο υπεραλδοστερονισμός δεν αποτελούν απλά συχνές συνοσηρότητες σε ασθενείς με RH αλλά ότι επιπρόσθετα αλληλεπιδρούν κάτω από αυτές τις συνθήκες. Παρότι οι μηχανισμοί που διαπλέκουν τις παραπάνω καταστάσεις δεν είναι πλήρως διαπιστωμένοι, φαίνεται ότι το ΣΝΣ κατέχει κεντρικό ρόλο στην αλληλεπίδρασή τους οδηγώντας ενδεχομένως και στο φαινόμενο της αντίστασης στην αντιϋπερτασική αγωγή (Εικόνα 3). Εξάλλου, τα θετικά αποτελέσματα των μελετών των νέων επεμβατικών αντιαδρενεργικών μεθόδων σε ασθενείς με RH υποστηρίζουν τη συμμετοχή του ΣΝΣ στην παθοφυσιολογία της RH.



**Εικόνα 3. Προτεινόμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός για την ενεργοποίηση του ΣΝΣ και την ανάπτυξη RH.** Η παχυσαρκία, η υπνική άπνοια και η περίσσεια αλδοστερόνης καλύπτουν ένα μεγάλο μέρος του μωσαϊκού των φαινοτύπων της RH και σχετίζονται με αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ μέσω πολλαπλών μηχανισμών. ↑ALDO: περίσσεια αλδοστερόνης, OSA: Αποφρακτική Υπνική Άπνοια, ↑RAAS: Ενεργοποίηση Συστήματος Ρενίνης Αγγειοτενσίνης, RH: Ανθεκτική Υπέρταση, ↑SNS: Υπερδραστηριότητα Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος. Τροποποιημένο από Tsioufis C., Kordalis A et al., Int J Hypertens, 2011 (53)

## **Δ. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

### *Δ1. Γενικά*

Αναγνωρίζοντας την κεντρική θέση του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος (ΣΝΣ) στην διατήρηση της ομοιοστασίας γενικά, και στις ομοιοστατικές προσαρμογές του κυκλοφορικού συστήματος ειδικότερα, αναφέρεται ως παράδοξο η απουσία μίας ευρέως διαδεδομένης και απλής, ως προς την εφαρμογή και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, μεθόδου για την εκτίμηση της συμπαθητικής δραστηριότητας. Η παραδοξότητα αυτή οφείλεται από την ανατομική και λειτουργική πολυπλοκότητα του ΣΝΣ. Από την εποχή των πρωτοποριακών μελετών του Pavlov επάνω στην επίδραση της διέγερσης του ΣΝΣ στο κυκλοφορικό σύστημα, η εκτίμηση της λειτουργικότητας του ΣΝΣ παραμένει ένα από τα κυριότερα πεδία της καρδιαγγειακής έρευνας (160). Σε όλη αυτή τη διαδρομή μια σειρά από αιμοδυναμικές, φαρμακολογικές, βιοχημικές, νευροφυσιολογικές, νευροχημικές και νευροαπεικονιστικές μέθοδοι (Πίνακας 3) έχουν αναπτυχθεί και χρησιμοποιηθεί προκειμένου να εκτιμηθεί η διέγερση του ΣΝΣ. Οι μέθοδοι αυτοί ήταν που τεκμηρίωσαν τη συμμετοχή του ΣΝΣ στην παθοφυσιολογία, παθογένεια και εξέλιξη μεγάλου μέρους της καρδιαγγειακής νοσολογίας (ιδιοπαθής υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες). Στις μέρες μας μερικές από αυτές τις μεθόδους θεωρούνται παρωχημένες και αναξιόπιστες, ενώ άλλες, όπως η μικρονευρογραφία (MSNA) και η υπερχειλίση της νοραδρεναλίνης (NESO), αποτελούν τα πιο αξιόπιστα και χρήσιμα εργαλεία που διαθέτουμε για την διερεύνηση της αδρενεργικής επίδρασης στην καρδιά και την περιφερική κυκλοφορία.

### Πίνακας 3. Μέθοδοι για την εκτίμηση της διέγερσης του ΣΝΣ

- 
1. Αιμοδυναμικές παράμετροι ηρεμίας (Αρτηριακή Πίεση, Καρδιακή Συχνότητα)
  2. Αιμοδυναμικές παράμετροι μετά από διέγερση (cold pressor test, ισομετρική άσκηση, ψυχικό stress)
  3. Φασματική ανάλυση καρδιακής συχνότητας
  4. Φαρμακευτική αναστολή (α και β-αδρενεργικοί αποκλειστές, διήθηση συμπαθητικών γαγγλίων)
  6. Φαρμακοκινητική της νοραδρεναλίνης (spill over)
  7. Μικρονευρογραφία
  8. Νευροαπεικόνιση (PET, SPECT)
- 

#### *4.2. Μικρονευρογραφία*

Κοινή αντίληψη των νευροφυσιολόγων των αρχών του προηγούμενου αιώνα αποτελούσε η ανάγκη για μια άμεση ανάλυση της δραστηριότητας των συμπαθητικών νευρικών κυττάρων καθώς ήταν επισφαλές να εξάγεις συμπεράσματα για τα λειτουργικά τους χαρακτηριστικά από την ανάλυση των απαντήσεων των οργάνων που νευρώνουν. Η μικρονευρογραφία είναι η μέθοδος που αναπτύχθηκε αρχικά στα μέσα της δεκαετίας του 60, στην Uppsala της Σουηδίας από τους Hagbarth και Vallbo για τη διαδερμική καταγραφή της δραστηριότητας των νευρικών ινών και αποτελεί τη μόνη διαθέσιμη μέθοδο για την άμεση καταγραφή της δραστηριότητας των απαγωγών μεταγαγγλιακών συμπαθητικών νεύρων των μυών (MSNA) στους ανθρώπους (161). Έκτοτε έχει χρησιμοποιηθεί σε πλήθος ερευνητικών πεδίων της φυσιολογίας, νευροφυσιολογίας και κλινικής ιατρικής, με

προεξάρχουσα θέση να κατέχει η μελέτη της επίδρασης του ΣΝΣ στο καρδιαγγειακό σύστημα γενικά και στην υπέρταση ειδικότερα.

Από τεχνικής απόψεως η μέθοδος είναι ιδιαίτερα απαιτητική αφού απαιτείται άμεση παρακέντηση συνηθέστερα του περονιαίου ή βραχιόνιου νεύρου (157). Η καταγραφή του MSNA στη συντριπτική πλειοψηφία των καρδιαγγειακών μελετών γίνεται από το περονιαίο νεύρο (162). Προκειμένου η μέθοδος να χαρακτηρίζεται από υψηλή επαναληψιμότητα των μετρήσεων θα πρέπει να διενεργείται κάτω από τυποποιημένες συνθήκες που αφορούν τόσο στο χώρο της μελέτης όσο και στη θέση του ασθενούς (163). Προτιμούνται ήσυχοι χώροι που διασφαλίζουν την ηρεμία του εξεταζόμενου, ο οποίος πρέπει να βρίσκεται σε ύπτια θέση ώστε να εξασφαλίζεται στερεοτυπική θέση των ποδιών χωρίς καμία μυϊκή δραστηριότητα. Για την εξάλειψη της συγχητικής επίδρασης του κικκάδιου ρυθμού προτείνεται η διενέργεια της καταγραφής σε σταθερή ώρα. Για την εφαρμογή της μικρονευρογραφίας και επειδή τα καταγραφόμενα δυναμικά είναι χαμηλά, απαιτείται ενίσχυση ( $2 \times 10^4$ ) και φιλτράρισμα (0.3 – 3 kHz) του σήματος με κατάλληλο ενισχυτή καθώς και ψηφιοποίηση (10kHz) από ψηφιακό μετατροπέα σήματος. Τα δυναμικά αποθηκεύονται και αναλύονται από ειδικό λογισμικό. Για την καταγραφή του σήματος απαιτείται η χρήση κατάλληλων μονωμένων και αποστειρωμένων ηλεκτροδίων από βολφράμιο με διάμετρο άκρου 5 – 15 $\mu$ m. Η εντόπιση του περονιαίου νεύρου γίνεται μέσω διαδερμικής διέγερσης (0.2ms, 1 Hz) στην περιοχή της κεφαλής της περόνης με καθετήρα (2 mm διάμετρος) συνδεδεμένο με ειδικό διεγέρτη. Μετά τη χαρτογράφηση το ηλεκτρόδιο από βολφράμιο εισέρχεται στο περονιαίο νεύρο διαδερμικά και ηλεκτρική διέγερση χρησιμοποιείται προκειμένου να εντοπιστεί μία μυϊκή δεσμίδα· μικροχειρισμοί του ηλεκτροδίου γίνονται έως ότου καταγραφούν αυτόματα δυναμικά. Ένα δεύτερο ηλεκτρόδιο αναφοράς τοποθετείται

υποδερματικά σε απόσταση 2 -3 cm . Η επιβεβαίωση της καταγραφής του σωστού σήματος (MSNA) στηρίζεται στα παρακάτω κριτήρια: α. ήπια ηλεκτρική διέγερση προκαλεί μυϊκή σύσπαση αλλά όχι παραισθησία ή πόνο β. οι ριπές αυξάνουν με την πρόκληση άπνοιας ή χειρισμού Valsava αλλά όχι κατόπιν ακουστικού ερεθίσματος και γ. προσαγωγά σήματα καταγράφονται από την παθητική διάταση του μυός. Μετά την ανάλυση του σήματος το MSNA εκφράζεται είτε ως συχνότητα ριπών (αριθμός ριπών / λεπτό) είτε ως αριθμός ριπών ανά 100 σφύξεις. Έχουν προταθεί ακόμα το μέσο τυποποιημένο εύρος ριπής (τυποποιημένο ως προς το μέγιστο εύρος ριπής κατά τη διάρκεια της καταγραφής) καθώς και το άθροισμα του τυποποιημένου εύρους ριπών στη διάρκεια ενός λεπτού.

Όπως γίνεται εύκολα κατανοητό από τα παραπάνω το μεγάλο πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι προσφέρει άμεση και συνεχή καταγραφή της αδρενεργικής διέγερσης στο κυκλοφορικό σύστημα των σκελετικών μυών, επιτρέποντας και την δυναμική αξιολόγηση της δράσης του ΣΝΣ μετά την πρόκληση διαφόρων ερεθισμάτων. Το δεύτερο μεγάλο πλεονέκτημα της μεθόδου είναι η ασφάλεια, καθώς ήπια παραισθησία εμφανίζεται σε ποσοστό μικρότερο από το 10% των ατόμων που υποβάλλονται στην εξέταση και συνήθως αποδράμει μέσα σε μία εβδομάδα (164). Τέλος, τα αποτελέσματα της καταγραφής χαρακτηρίζονται από πολύ υψηλή επαναληψιμότητα τόσο στους υγιείς όσο και στους υπέρτασικούς και τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, χωρίς τροποποίηση της αγωγής τους, σε μεσοδιαστήματα ημερών, εβδομάδων, μηνών ακόμα και χρόνων, δεικνύοντας ότι οι μετρήσεις αντανακλούν μια σταθερή και χαρακτηριστική για κάθε άτομο συμπαθητική δραστηριότητα (165) (166).

Στους περιορισμούς της μεθόδου πρέπει πρωτίστως να αναφερθεί το γεγονός ότι το εύρος των ριπών δεν μπορεί εύκολα να συγκριθεί ανάμεσα σε διαφορετικά

άτομα εξαιτίας της εξάρτησής του από τη σχετική θέση του καταγραφικού ηλεκτροδίου και των νευρικών ινών. Το πρόβλημα αυτό προσεγγίζεται με την μέτρηση της συχνότητας των ριπών στη μονάδα του χρόνου ή αναφορικά με την καρδιακή συχνότητα (π.χ. αριθμός ριπών ανά 100 καρδιακούς κλυκλους) παρακάμπτοντας το εύρος της ριπής. Ωστόσο, η συχνότητα των ριπών είναι μόνο μέρος της εικόνας και επιπρόσθετες πληροφορίες προσφέρονται τόσο από το μέγεθος της ριπής όσο και από τη διάρκειά της που φαίνεται να ρυθμίζονται από διαφορετικούς μηχανισμούς. Η τυποποίηση του σήματος ως προς το μέγιστο εύρος ριπής κατά τη διάρκεια της καταγραφής καθώς και το άθροισμα του τυποποιημένου εύρους ριπών στη διάρκεια ενός λεπτού μεταφέρουν την παραπάνω πληροφορία, ωστόσο αυτή η προσέγγιση δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη σύγκριση παρεμβάσεων που αλλάζουν το εύρος ριπής γιατί η τυποποίηση θα απορροφήσει την όποια αλλαγή. Επιπλέον, η τεχνική δεν παύει να είναι επεμβατική και σύνθετη, παραμένοντας ωστόσο λιγότερο επεμβατική σε σχέση με άλλες καθιερωμένες τεχνικές, όπως το spill over της νοραδρεναλίνης που απαιτεί καθετηριασμό της νεφρικής φλέβας και χρήση ραδιοσημασμένων ουσιών. Επιπρόσθετα, παρότι η τεχνική επιτρέπει τόσο τη στατική όσο και τη δυναμική αξιολόγηση της δραστηριότητας του ΣΝΣ δεν παύει να εκτελείται σε εργαστηριακό περιβάλλον περιορίζοντας την αναγωγή των ευρημάτων στην καθημερινή δραστηριότητα. Τέλος, η καταγραφή της διέγερσης του ΣΝΣ στα τοπικά αγγειακά συστήματα των σκελετικών μυών εγείρει αμφιβολίες σχετικά με τις δυνατότητες γενίκευσης των ευρημάτων στο σύνολο του οργανισμού, δεδομένου ότι αποτελούν μόνο ένα τμήμα της περιφερικής κυκλοφορίας. Αναφορικά με την τελευταία επισήμανση, πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν ισχυρές συσχετίσεις ανάμεσα στην αξιολόγηση της διέγερσης του ΣΝΣ με τη μέθοδο της μικρονευρογραφίας στο περονιαίο νεύρο και του spill over

της νοραδρεναλίνης στα τοπικά συστήματα του εγκεφάλου, της καρδιάς και των νεφρών, τουλάχιστον σε υγιείς. Όσον αφορά τους πληθυσμούς με παθολογία, το εύρημα της μείωσης του MSNA μετά από κατάλυση της νεφρικής συμπαθητικής νεύρωσης σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση καταδεικνυεί την πιθανότητα η καταγραφή του MSNA να αντανακλά τη γενικότερη αδρενεργική δραστηριότητα του οργανισμού. Τέλος, η άμεση καταγραφή της εκφόρτισης των συμπαθητικών νεύρων αντανακλά μόνο την κεντρική συμπαθητική εκροή και αποτελεί μόνο ένα μέρος του καταρράκτη των γεγονότων που οδηγούν στις αδρενεργικές προσαρμογές του καρδιαγγειακού συστήματος και οι οποίες εν μέρει οφείλονται στην ενεργοποίηση περιφερικότερων μηχανισμών, όπως της ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και της απελευθέρωσης NA από τριγευρικές απολήξεις λόγω της δράσης της αγγειοτενσίνης.

## **E. ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΒΛΑΒΕΣ ΣΤΑ ΟΡΓΑΝΑ**

### **ΣΤΟΧΟΥΣ**

Μέχρι πριν από λίγα χρόνια ήταν ασαφές σε πιο βαθμό οι βλάβες στα όργανα στόχους πυροδοτούνταν μόνο από το αυξημένο αιμοδυναμικό φορτίο ή και από τη εμπλοκή νευροορμονικών μηχανισμών οι οποίοι άμεσα ή έμμεσα συμμετείχαν στην εμφάνιση και εξέλιξη αυτών των βλαβών. Στα χρόνια που ακολούθησαν αρκετοί ορμονικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί συμπεριλαμβανομένων των αδρενεργικών νευροδιαβιβαστών. Πιο συγκεκριμένα, σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες σε πειραματόζωα η εξωγενής χορήγηση νορεπινεφρίνης πυροδοτούσε μια υπερτροφική αντίδραση στο μυοκαρδιακό κύτταρο ανεξάρτητα από το αιμοδυναμικό φορτίο (167).



Η αντίστοιχη τεκμηρίωση στους ανθρώπους στηρίχθηκε στις μελέτες με το MSNA όπου φάνηκε ότι για παρόμοια επίπεδα ΑΠ στους υπερτασικούς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας καταγραφόταν μεγαλύτερη δραστηριότητα του ΣΝΣ και αυτό το εύρημα ισχυροποιήθηκε από τη συσχέτιση της ανάδειξης υπερτροφίας με το μαγνητικό συντονισμό και της αυξημένης αδρενεργικής διέγερσης (168)(169)(170). Όλα τα παραπάνω ευρήματα μαζί συνηγορούν στο ότι η συμπαθητική υπερδραστηριότητα μπορεί να συμμετέχει ανεξάρτητα στην ανάπτυξη και εξέλιξη των καρδιακών δομικών μεταβολών. Αυτή η υπόθεση ενισχύεται και από τα αποτελέσματα μιας προοπτικής μελέτης υπερτασικών ασθενών όπου η νορεπινεφρίνη πλάσματος στην αρχή της παρακολούθησης ήταν προγνωστικός δείκτης της μάζας της αριστερής κοιλίας στο τέλος της παρακολούθησης, ανεξάρτητα από γνωστούς συγχετικούς παράγοντες (136).

Η διαστολική δυσλειτουργία είναι μια ακόμα κατάσταση η οποία συνδέεται με την ΑΥ και φαίνεται επίσης να συνοδεύεται από αυξημένη αδρενεργική δραστηριότητα, ανεξάρτητα από την παρουσία υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας. Λόγω έλλειψης προοπτικών δεδομένων επί του παρόντος δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί το κατά πόσο η συμπαθητική υπερδραστηριότητα είναι η αιτία ή η συνέπεια της διαστολικής δυσλειτουργίας (171).

Η συσχέτιση ωστόσο της συμπαθητικής υπερδραστηριότητας με τις βλάβες στα όργανα στόχους δεν περιορίζεται μόνο στο επίπεδο της καρδιάς. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους έδειξαν ότι στη σχετιζόμενη με την ΑΥ διαδικασία της αγγειακής αναδιαμόρφωσης μπορεί να εμπλέκονται και αδρενεργικοί παράγοντες (172)(173). Πιο συγκεκριμένα, στο επίπεδο των αγγείων χαμηλών αντιστάσεων φαίνεται ότι το ΣΝΣ συμμετέχει στη διαδικασία της ευτροφικής αναδιαμόρφωσης. Παρότι οι αδρενεργικοί μηχανισμοί

εμπλέκονται στη ρύθμιση της αγγειακής διατασιμότητας, σκληρίας και ευενδοτότητας στο επίπεδο των μεγάλων και μέσου μεγέθους αρτηριών, δεν υπάρχουν δεδομένα σε υπερτασικούς ασθενείς για τη συσχέτιση της συμπαθητικής υπερδραστηριότητας με τις αγγειακές διαταραχές.

## **ΣΤ. ΕΝΔΟΑΥΛΙΚΗ ΚΑΤΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΩΣΗΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΚΑΘΕΤΗΡΑ**

### ***ΣΤ1. Γενικά***

Η συμπαθητική νεύρωση του νεφρού πραγματοποιείται μέσω ενός πυκνού δικτύου μεταγαγγλιακών νευρώνων οι οποίοι πορεύονται δια μέσου των νεφρικών αρτηριών στην πύλη του νεφρού (174). Στη συνέχεια διαιρούνται σε δέσμες που ακολουθούν τα αιμοφόρα αγγεία και διαπερνούν τις φλοιικές και παρασπειραματικές περιοχές (175). Η ενεργοποίηση των συμπαθητικών νευρώνων επάγει την παραγωγή και απελευθέρωση νοραδρεναλίνης από τις νευρικές απολήξεις οδηγώντας σε έκκριση ρενίνης, αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου και νερού, νεφρική αγγειοσύσπαση και μείωση της νεφρικής ροής με μείωση του GFR(147,176).

Τα σώματα των νεφρικών προσαγωγών νευρώνων βρίσκονται στα σύστοιχα ραχιαία ριζικά γάγγλια (Θ6 – Ο4). Από εκεί, προσαγωγά σήματα οδηγούνται στα καρδιαγγειακά κέντρα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Τα νεφρικά προσαγωγά αισθητικά νεύρα διεγείρονται από τη μηχανική διάταση, την νεφρική ισχαιμία, την υποξία και την εκθεση σε οξειδωτικούς παράγοντες αυξάνοντας τη νεφρική προσαγωγό δραστηριότητα (131,177,178). Εξάλλου, η ηλεκτρική διέγερσή τους

αυξάνει την ΑΠ, ενώ η προσαγωγός απονεύρωση των νεφρών εξασθενεί αυτές τις δράσεις καθυστερόντας ή προλαμβάνοντας την εμφάνιση ΑΥ σε πειραματικά ζωικά μοντέλα (130,179). Στο σύνολό τους οι προσαγωγές και απαγωγές συμπαθητικές ίνες συνεισφέρουν σημαντικά στη ρύθμιση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων και της ΑΠ (180).

Τον προηγούμενο αιώνα, η χειρουργική συμπαθεκτομή, που οδηγούσε και στην νεφρική απονεύρωση μεταξύ άλλων οργάνων, βελτίωσε την επιβίωση υπερτασικών ασθενών όταν συγκρίθηκε με τη διαθέσιμη συντηρητική θεραπεία της εποχής με το κόστος βέβαια των συχνών και σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών (181). Αναμενόμενα, το ενδιαφέρον για αυτή την τεχνική μειώθηκε με την ανάπτυξη νέων και αποτελεσματικότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Η διακαθετηριακή νεφρική απονεύρωση είναι μια διαδερμική επέμβαση, ελάχιστα τραυματική, που χαρακτηρίζεται από ταχεία ανάρρωση και απουσία σημαντικών συστηματικών επιπλοκών (182,183). Η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μεθόδου προέρχεται από το πρόγραμμα κλινικών δοκιμών Symplcity, το οποίο αποτελείται από μια ομάδα κλινικών δοκιμών που εστίασαν στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της μεθόδου για την θεραπεία της RH (184–187).

Από τα αποτελέσματα της Symplcity HTN 2, που ήταν η πρώτη μελέτη με ομάδα ελέγχου, η συστολική ΑΠ ιατρείου (ΣΑΠ) και η διαστολική ΑΠ ιατρείου (ΔΑΠ) μειώθηκαν κατά 32 / 12 mmHg αντίστοιχα ενώ δεν παρατηρήθηκε μείωση στην ομάδα ελέγχου στους έξι μήνες παρακολούθησης. Η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ εφαρμόστηκε μόνο σε μια μικρή ομάδα των ασθενών και ενώ καταγράφηκε η ίδια τάση μείωσης της ΑΠ στην ομάδα παρέμβασης, οι διαφορές δεν ήταν τόσο εντυπωσιακές. Το ενθαρρυντικότερο εύρημα της μελέτης αφορά στο

ποσοστό των ασθενών της ομάδας παρέμβασης που επέτυχαν ρύθμιση της ΑΠ (δηλαδή ΣΑΠ<140 mmHg) που ανερχόταν στο 39% με το αντίστοιχο της ομάδας ελέγχου να ανέρχεται στο 3%, ενώ παράλληλα και 20% της ομάδας παρέμβασης μείωσε τα αντιυπερτασικά του φάρμακα σε σχέση με 6% της ομάδας ελέγχου. Στον τομέα της ασφάλειας, οι περιεπεμβατικές επιπλοκές ήταν λίγες με σημαντικότερη την εμφάνιση ψευδοανευρύσματος στο σημείο παρακέντησης της μηριαίας αρτηρίας σε έναν ασθενή. Το σημαντικότερο δεδομένο από τον τομέα της ασφάλειας αφορά στη νεφρική λειτουργία η οποία αξιολογήθηκε με την κρεατινίνη ορού, το eGFR και τα επίπεδα συστατίνης C και βρέθηκε σταθερή σε όλη τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης ενώ στον απεικονιστικό επανέλεγχο των νεφρικών αρτηριών στους έξι μήνες ένας μόνο ασθενής παρουσίασε επιδείνωση της προϋπάρχουσας αθηροσκληρωτικής του νόσου.

## ***ΣΤ2. Που βρισκόμαστε σήμερα***

Μετά τη δημοσίευση της πρώτης τυχαιοποιημένης μελέτης με ψευδοεπέμβαση νεφρικής απονεύρωσης στην ομάδα ελέγχου (sham control), SYMPLICITY HTN-3, ο αρχικός ενθουσιασμός για την αποτελεσματικότητα της RDN κατακάθησε, η χρηματοδότηση για καινούρια πρωτόκολλα συρρικνώθηκε, μελέτες σε εξέλιξη διεκόπησαν και η γενικότερη έρευνα στον χώρο έπεσε σε χειμερία νάρκη. Η SYMPLICITY HTN-3 ήταν μια καλά σχεδιασμένη τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με RH με σκέλος ψευδο- επέμβασης στην ομάδα ελέγχου (188). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ενεργή θεραπεία (RDN) ή σε ψευδο-επέμβαση (sham-control), αλλά απέτυχε να δείξει στατιστικά ή κλινικά σημαντική μείωση τόσο της ΑΠ ιατρείου (BP) όσο και της 24ωρης περιπατητικής ΑΠ (ABPM). Τουλάχιστον, η επέμβαση ήταν ασφαλής και δεν αναφέρθηκαν επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες

στην ομάδα παρέμβασης. Τα αποτελέσματα της SYMPPLICITY HTN-3 επισκίασαν τα θετικά αποτελέσματα της μελέτης DENERHTN η οποία ανέδειξε μείωση της ΑΠ σε ασθενείς με αληθή RH, χωρίς ωστόσο να έχει σκέλος ψευδο-επέμβασης στην ομάδα ελέγχου (189). Διάφορα μεθοδολογικά προβλήματα της μελέτης, όπως η συμμόρφωση στη θεραπεία, οι μεταβολές στη θεραπεία κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης και η ανομοιογένεια του πληθυσμού έχουν αναδειχθεί από διάφορους αναλυτές, ωστόσο οι περισσότεροι συμφωνούν ότι η ατελής απονεύρωση ήταν η κυριότερη αδυναμία της μελέτης (190–194). Ο σχεδιασμός του καθετήρα που χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με την μικρή εμπειρία των χειριστών οδήγησε σε αδυναμία επίτευξης κυκλοτερούς προτύπου απονεύρωσης και σε μικρό αριθμό χορηγούμενων βλαβών ανά αρτηρία.

Σήμερα ξέρουμε πολύ καλά ότι τόσο οι απαγωγές όσο και οι προσαγωγές ίνες που διατρέχουν τον έξω χιτώνα (adventitia) της νεφρικής αρτηρίας παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην εκδήλωση όσο και στη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης (147). Οι απαγωγές ίνες ρυθμίζουν την νεφρικής λειτουργία, την κατακράτηση νατρίου και υγρών, την παραγωγή νορεπινεφρίνης και την δραστηριότητα της ρενίνης πλάσματος. Οι προσαγωγές ίνες μεταδίδουν σήματα στον εγκέφαλο, τα οποία επεξεργάζονται αρχικά στους πυρήνες του εγκεφάλου και μπορούν να επηρεάσουν μεταξύ άλλων τις περιφερικές αντιστάσεις και την καρδιακή λειτουργία (195). Η ανατομική κατανομή των ινών φαίνεται να είναι εξέχουσας σημασίας για την τεχνική αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Οι συμπαθητικές ίνες βρίσκονται συνήθως στα 1-3 mm από τον αυλό αλλά μπορούν να βρεθούν σε ανατομικά παρασκευάσματα ως και στα 12 mm. Πρέπει να σημειωθεί ότι η πιθανότητα οι ίνες να βρεθούν μακριά από τον αυλό είναι μεγαλύτερη στο εγγύς τμήμα της νεφρικής αρτηρίας, ενώ στο άπω τμήμα της και στους κλάδους βρίσκονται συνήθως πλησιέστερα στον αυλό (196).

Πειραματικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η συνδυασμένη χορήγηση ενέργειας ραδιοσυχνότητας (RF) τόσο στον κύριο κορμό της αρτηρίας όσο και στους κλάδους της, οδηγεί στη μέγιστη μεταβολή της νεφρικής νορεπινεφρίνης και της πυκνότητας των νευρικών ιών με την λιγότερη ετερογένεια (197). Καθώς η θερμική βλάβη από την χορήγηση RF ενέργειας μπορεί να διεισδύσει έως και 5 mm στο τοίχωμα της αρτηρίας, γίνεται σαφές πως δεν είναι προσεγγίσιμο το σύνολο των συμπαθητικών ιών με την ενδοαυλική προσέγγιση, ειδικότερα στο μέσο και εγγύς τμήμα της νεφρικής αρτηρίας. Η πρόκληση θερμικής βλάβης στο άπω τμήμα της αρτηρίας και στους κλάδους της, συνοδεύεται σαφώς από καλύτερες πιθανότητες πλήρους καταστροφής των συμπαθητικών ιών.

Ο χρυσός κανόνας της RDN στα ζωικά πειραματικά μοντέλα είναι η χειρουργική εξαίρεση των νεφρικών νEURων αμφοτερόπλευρα και η βαφή με φαινόλη για πλήρη καταστροφή των ιών. Ο πλέον αξιόπιστος δείκτης βλάβης των συμπαθητικών ιών μετά την RDN είναι η μείωση της συγκέντρωσης νορεπινεφρίνης στον νεφρικό ιστό. Πειραματικά δεδομένα σε ζώα δείχνουν ότι η χειρουργική εξαίρεση των νεφρικών νEURων οδηγεί σε περισσότερο από 90% μείωση της ιστικής νορεπινεφρίνης, σε αύξηση της απέκκρισης νατρίου και νερού και σε μείωση της ΑΠ (198). Ωστόσο, η ιστική νορεπινεφρίνη των νεφρών δεν μπορεί να μετράται στους ανθρώπους παρά μόνο με διενέργεια νεφρικής βιοψίας μετά την RDN, ενώ και τα δεδομένα από την χειρουργική απονεύρωση στους ανθρώπους είναι λίγα, σχετικά παλαιά και διφορούμενα (181,199–202). Έτσι εισήχθει η τεχνική της ενδοαυλικής θερμικής βλάβης, με ενδοαυλική χορήγηση ενέργειας με RF στους ασθενείς με στόχο την επίτευξη κυκλοτερούς βλάβης εφαρμόζοντας ενέργεια σε όλα τα τεταρτημόρια καθώς και στο άπω τμήμα της νεφρικής αρτηρίας και στους κλάδους της. Τελευταία και άλλες μορφές ενέργειας έχουν χρησιμοποιηθεί για την επίτευξη πλήρους

απονεύρωσης, συμπεριλαμβανομένων των εστιακών υπερήχων, της έγχυσης αλκοόλης στην εξω στιβάδα της νεφρικής αρτηρίας καθώς και βινκριστίνης με ενδοαυλικό μπαλόνι (203). Οι υπέρηχοι μπορούν να καταστρέψουν τις συμπαθητικές ίνες έως και 7 mm από τον αρτηριακό αυλό ενώ επηρεάζονται λιγότερο σε σχέση με το RF είτε από ανατομικά εμπόδια είτε από τη σύσταση / περιεχόμενο του ιστού, ενώ η έγχυση αλκοόλης μπορεί να προκαλέσει πλήρη και περιμετρική νευρόλυση σε βάθη έως και 7–14 mm από την επιφάνεια του έσω χιτώνα. Αξιοσημείωτο είναι ότι και αυτές οι τεχνικές έχουν δοκιμαστεί σε μελέτες με σκέλος ψευδοεπέμβασης (204) ενώ περίπου 10 ακόμα τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με σκέλος ψευδοεπέμβασης έχουν ξεκινήσει και κάποιες άλλες πρόκειται να ξεκινήσουν στο επόμενο διάστημα (205–214).

Σε όλες τις μελέτες η RDN έχει αναδειχθεί πως είναι ασφαλής Πέρα από μερικές αγγειακές επιπλοκές στο σημείο πρόσβασης δεν έχουν αναφερθεί άλλες μείζονες ανεπιθύμητες ενέργειες. Μια εν δυνάμει σοβαρή επιπλοκή της RDN είναι η στένωση της νεφρικής αρτηρίας λόγω ενδαγγειακής βλάβης, η οποία είχε αναφερθεί ως σπάνια επιπλοκή στις πρώτες μελέτες μονού σκέλους, ωστόσο καμία δεν αναφέρθηκε στις πρόσφατες μελέτες με σκέλος ψευδοεπέμβασης. Η επαγρύπνηση ωστόσο για την ασφάλεια της μεθόδου πρέπει να υπάρχει πάντα όπως συμβαίνει για κάθε νέα τεχνική.

### ***ΣΤ3. Δεδομένα από μονού σκέλους ή μη τυφλές μελέτες***

Οι πρώτες μελέτες απονεύρωσης, συγκεκριμένα οι SYMPLICITY HTN-1 και -2 έδειξαν εντυπωσιακές μειώσεις της ΑΠ και πυροδότησαν μεγάλο ενδιαφέρον στην ιατρική και ερευνητική κοινότητα (184)(185). Έκτοτε, πολλές άλλες μελέτες με

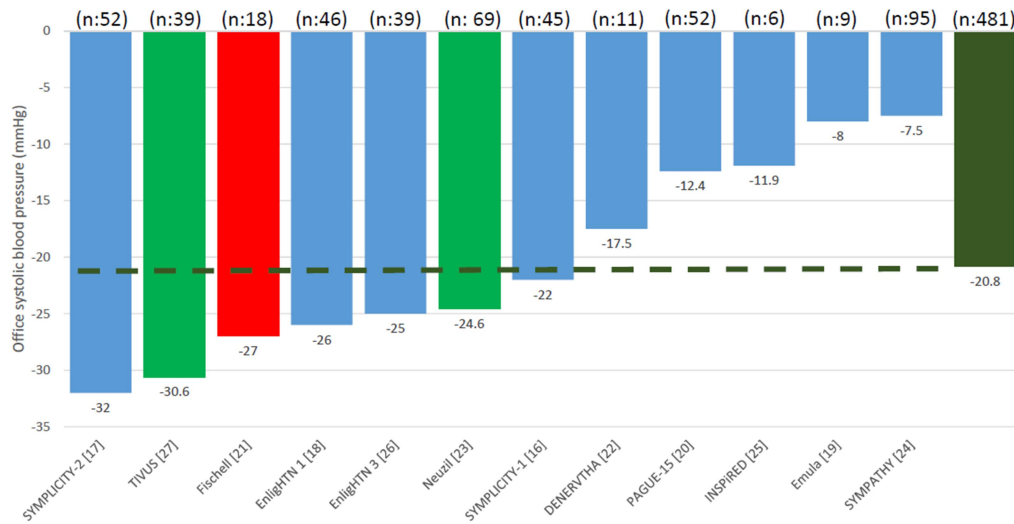
παρόμοιο σχεδιασμό έχουν ολοκληρωθεί και δημοσιευτεί. Στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες εντάχθηκαν ασθενείς με μη ρυθμισμένη ή/και RH λαμβάνοντας 3 ή και περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα και παρακολούθησαν τις μεταβολές στην ΑΠ ιατρείου και την ABPM για τουλάχιστον 6 μήνες ή και περισσότερο (Εικόνα 4) (184,215–225). Η ΣΑΠ ιατρείου μειώθηκε σχεδόν σε όλες τις μελέτες αλλά το μέγεθος της επίδρασης κυμάνθηκε από 7.5 έως 32 mmHg. Παρομοίως, οι μειώσεις της περιπατητικής ΣΑΠ κυμάνθηκαν από 2.2 έως 10.2 mmHg με την εξαίρεση της μελέτης INSPiRED (225), στην οποία αναδείχθηκε μία μείωση της συστολικής περιπατητικής ΑΠ κατά 21 mmHg. Πρέπει να σημειωθεί ωστόσο ότι μόνο 6 ασθενείς σε αυτή τη μελέτη είχαν δεδομένα 24 ωρης καταγραφής της πίεσης και τελικά η σταθμισμένη μείωση της συστολικής ΑΠ ιατρείου εκτιμήθηκε στα 20.8 mmHg και της 24ωρης συστολικής στα 7.8 mmHg.

Σε αρκετές άλλες μελέτες τυχαιοποιήθηκαν ασθενείς με RH είτε σε RDN είτε σε κλιμάκωση της φαρμακευτικής αγωγής. Σε μια μετα-ανάλυση 9 μελετών με περισσότερους από 1000 ασθενείς με RH η αποτελεσματικότητα της RDN συγκρίθηκε με τη φαρμακοθεραπεία. Η μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου στους 6 μήνες ήταν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (226). Σε σύγκριση με τη φαρμακοθεραπεία η RDN συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση στη σταθμισμένη ΣΑΠ ιατρείου κατά 12.8 mmHg [95% (CI): 22.8 έως 2.9;  $I^2$ : 92%]. Ωστόσο αυτή η αθροιστική επίδραση φαίνεται να οδηγούταν από τα αποτελέσματα των μη τυχαιοποιημένων μελετών. Στο σύνολο αυτών των μελετών η RDN φάνηκε να είναι ασφαλής χωρίς εκδήλωση αιμοδυναμικά σημαντικών στενώσεων στις νεφρικές αρτηρίες και χωρίς απορρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

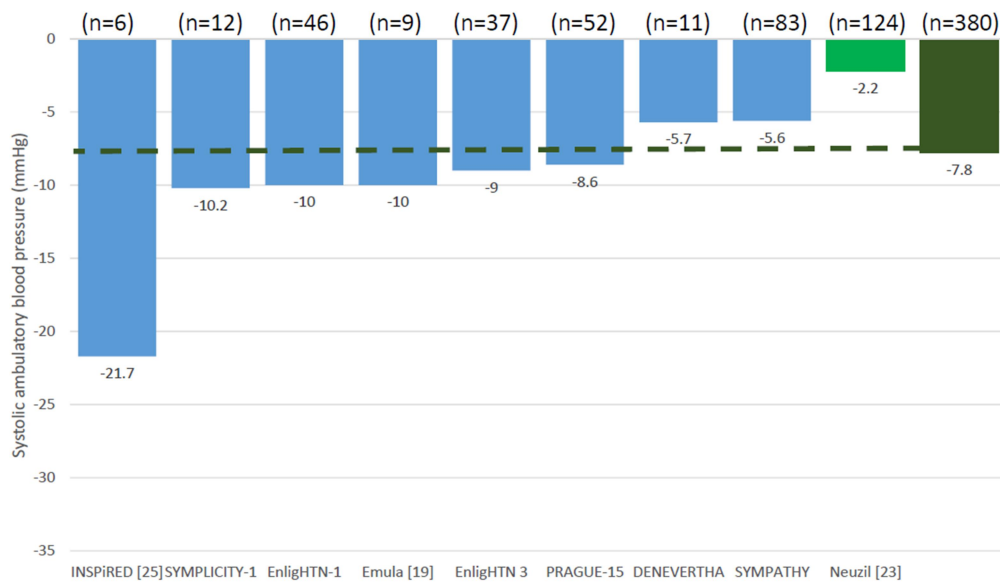


**Εικόνα 4. Μέση μεταβολή της αρτηριακής πίεσης μετά από επέμβαση νεφρικής απονεύρωσης στις δημοσιευμένες, μη τυχαιοποιημένες, μελέτες.**

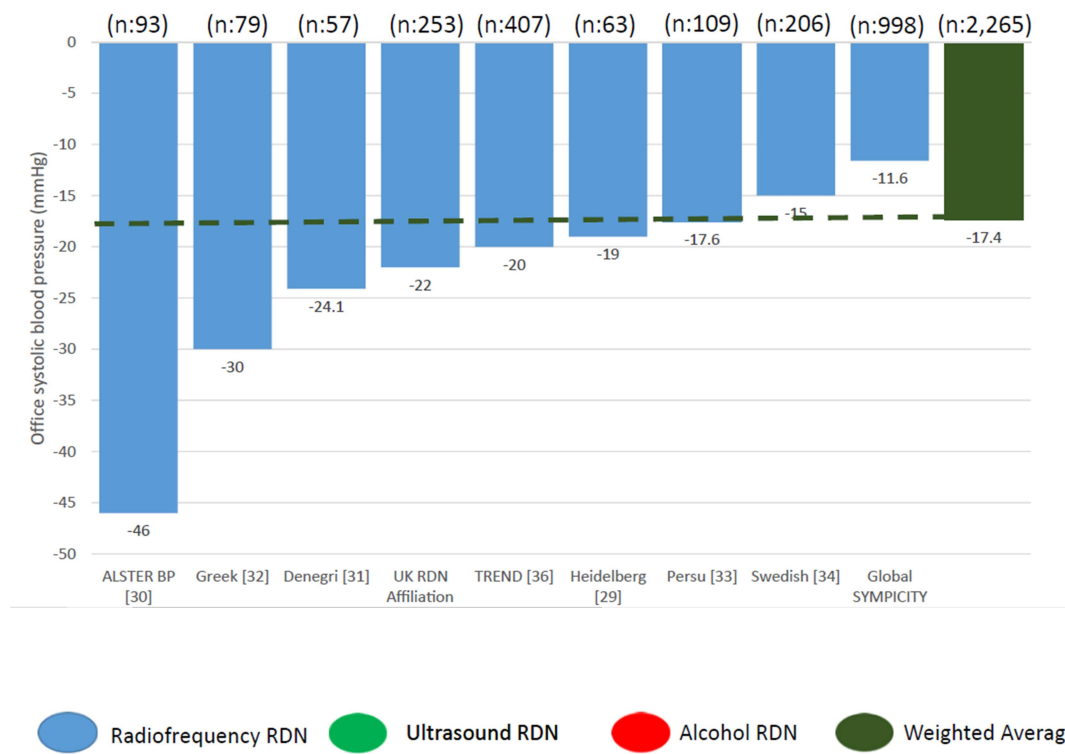
**A. Μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου μετά από RDN σε μη τυχαιοποιημένες μελέτες**



**B. Μεταβολή της 24ωρης περιπατητικής ΣΑΠ μετά από RDN σε μη τυχαιοποιημένες μελέτες**



### Γ. Μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου μετά από RDN, δεδομένα καταγραφών



ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, RDN: Νεφρική απονεύρωση

Τροποποιημένο με άδεια από Vas. Papadimitriou et al. *New data, new studies, new hopes for renal denervation in patients with uncontrolled hypertension*. International Journal of Cardiology Hypertension, 3 (2019)

**ΣΤ4. Δεδομένα από εθνικές και διεθνείς καταγραφές και από καταγραφές ελέγχου ποιότητας κέντρων RDN.**

Θετικά αποτελέσματα για την RDN έχουν επίσης αναφερθεί από μια σειρά καταγραφών Στην Εικόνα 4 φαίνεται η μέση μείωση της ΑΠ ιατρείου από την αρχή της παρακολούθησης σε 9 καταγραφές, κυρίως από τον Ευρωπαϊκό χώρο αλλά και από τον υπόλοιπο κόσμο (227–236). Σε αυτές τις καταγραφές συμπεριελήφθηκαν 2265 ασθενείς με RH. Όλοι οι ασθενείς είχαν αρρυθμιστη υπέρταση και οι περισσότεροι από αυτούς θεραπεύονταν με 3 έως και 5 αντιπερτασικά φάρμακα, ενώ χρησιμοποιήθηκαν οι περισσότερες από τις διαθέσιμες συσκευές για ενδοαυλική RDN (EnligHTN, Symplicity Flex, Spyral, Paradise, Vessix, OneShot). Η ΑΠ ιατρείου στην αρχή της παρακολούθησης κυμάνθηκε κατά μέσο όρο από 163/89 έως 187/107 mmHg. Σταθερό εύρημα σε όλες τις καταγραφές της RDN ήταν η αξιοσημείωτη μείωση της ΑΠ ιατρείου που κυμάνθηκε από 11.2 mmHg έως και 46 mmHg. Η μέση σταθμισμένη μείωση της ΣΑΠ ιατρείου ήταν 17.4 mmHg. Οι σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σπάνιες καθώς αναφέρθηκε μόνο μία περίπτωση σημαντικής στένωσης νεφρικής αρτηρίας. Πρέπει ωστόσο να επισημανθούν οι μεθοδολογικοί περιορισμοί της ανάλυσης δεδομένων που προέρχονται από καταγραφές καθώς υπόκεινται σε πολλαπλούς και μη παραμετροποιήσιμους συγχυτικούς παράγοντες, έτσι ώστε όσο εντυπωσιακά και αν είναι τα αποτελέσματά τους να μην μπορούν να θεωρηθούν ούτε αξιόπιστα ούτε οριστικά. Επί της απουσίας ομάδας ελέγχου τα αποτελέσματά τους μπορούν να χρησιμοποιηθούν κυρίως για την γέννηση υποθέσεων και το σχεδιασμό μελλοντικών μελετών με στόχο την τεκμηρίωση των υποθέσεων.

### ***ΣΤ5. Τυχαιοποιημένες μελέτες με σκέλος ομάδας ελέγχου με ψευδο-επέμβαση***

Μετά τη δημοσίευση της SYMPPLICITY HTN-3, πέντε ακόμα μελέτες με σκέλος ψευδο-επέμβασης ολοκληρώθηκαν και δημοσιεύτηκαν. Από αυτές οι δύο μελέτες ήταν μονοκεντρικές και χρησιμοποίησαν τον μονού άκρου καθετήρα Symplicity, ενώ οι υπόλοιπες τρεις ήταν πολυκεντρικές, διεθνείς μελέτες. Από αυτές τις τρεις μελέτες, σε δύο χρησιμοποιήθηκε ο πολυπολικός καθετήρας Strygal ενώ σε μία ο καθετήρας υπερήχων ReCor. Σε μία μόνο μελέτη (237) χρησιμοποιήθηκε η ABPM για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας. Οι ασθενείς εισάγονταν στη μελέτη αν η μέση ημερήσια συστολική περιπατητική ΑΠ ήταν τουλάχιστον 145 mmHg μετά από ένα μήνα σταθερής φαρμακευτικής αγωγής και εφόσον πιστοποιούταν η συμμόρφωση των ασθενών για δύο εβδομάδες. Συνολικά 69 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε στο σκέλος της RDN (n = 36) είτε στο σκέλος της ψευδοεπέμβασης (n = 33). Τα δημογραφικά δεδομένα ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων και ο μέσος αριθμός επιτυχών βλαβών ήταν 10.9 και για τις δύο νεφρικές αρτηρίες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μείωσης της ημερήσιας περιπατητικής ΑΠ στους 3 μήνες ήταν παραπλήσιο μεταξύ των δύο ομάδων (RDN: -6.2, ομάδα ψευδοεπέμβασης: -6 mmHg, p = 0.08) χωρίς να αναφερθούν σημαντικές επιπλοκές σε καμία από τις δύο ομάδες.

Η δεύτερη μελέτη (238), επίσης προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη με σκέλος ψευδο-επέμβασης αξιολόγησε τα εν δυνάμει πλεονεκτήματα της RDN σε ασθενείς με RH και ήπια αύξηση της ΑΠ με βάση την ABPM (ημερήσια συστολική ΑΠ 135 – 149 και ημερήσια διαστολική ΑΠ 90 – 94 mmHg). 71 ασθενείς (73% άνδρες) τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της RDN (με χρήση του καθετήρα Symplicity Flex, n = 35) και στο σκέλος της ψευδο-επέμβασης (n = 36). Οι ασθενείς στο σκέλος της RDN ήταν μεγαλύτεροι κατά 7.1 έτη σε σχέση με αυτούς στην ομάδα ελέγχου, χωρίς να

έχουν διαφορές στα υπόλοιπα δημογραφικά δεδομένα και στις συνοσηρότητες. Η 24ωρη περιπατητική ΑΠ στην αρχή της παρακολούθησης ήταν 140.2 / 78.2 και 140.4 / 80.6 mmHg ( $p = \text{NS}$ ). Κατά μέσο όρο 11.1 βλάβες εφαρμόστηκαν και στις δύο νεφρικές αρτηρίες. Στους 6 μήνες, η μέση μεταβολή στην 24ωρη συστολική ΑΠ στην ανάλυση με βάση την πρόθεση θεραπείας (intention to treat) ήταν 7.0 mmHg (95% CI: 10.8 με 3.2) για τους ασθενείς της ομάδας της RDN και 3.5 mmHg (95% CI: 6.7 με 0.2) για τους ασθενείς της ομάδας της ψευδο-επέμβασης (μεταξύ των ομάδων διαφορά,  $p = 0.15$ ). Στην ανάλυση με βάση το πρωτόκολλο (per protocol) η μεταβολή στην 24ωρη συστολική ΑΠ στους 6 μήνες ήταν 8.3 mmHg για τους ασθενείς της RDN και 3.5 mmHg για τους ασθενείς της ομάδας της ψευδο-επέμβασης ( $p = 0.042$ ). Στην βάση πρωτοκόλλου ανάλυση η διαφοροποίηση αφορά σε 4 ασθενείς: 2 ασθενείς απορρίφθηκαν λόγω ανεπιτυχούς επέμβασης (ομάδα RDN), 1 λόγω στένωσης νεφρικής αρτηρίας (ομάδα RDN), ενώ ένας δεν δέχτηκε να υποβληθεί στην ψευδοεπέμβαση. Όταν η ανάλυση περιοριζόταν στους ασθενείς χωρίς καμία μεταβολή στην αντιυπερτασική τους θεραπεία (ομάδα RDN,  $n = 22$ ; ψευδο-επέμβαση,  $n = 29$ ), η ομάδα της RDN παρουσίαζε μεγαλύτερη μείωση στην συστολική περιπατητική ΑΠ σε σχέση με την ομάδα της ψευδο-επέμβασης κατά 6.3 mmHg ( $p = 0.007$ ). Και σε αυτήν την μελέτη δεν αναφέρθηκαν προβλήματα σε σχέση με την ασφάλεια της παρέμβασης, ενώ και στις δύο μελέτες δεν παρουσιάστηκαν τα δεδομένα της συστολικής ΑΠ ιατρού. Και οι δύο αυτές μελέτες ήταν γενικά καλοσχεδιασμένες με κύριο μειονέκτημα τη χρήση πρώτης γενιάς καθετήρα απονεύρωσης που ενδεχομένως να δυσκόλευε την προσπάθεια επίτευξης διακοπής των νευρικών ινών και στα 4 τεταρτημόρια της νεφρικής αρτηρίας.

Στην τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II με ομάδα ψευδοπαρέμβασης, WAVE IV, δεν καταδείχτηκε ανυπερτασική δράση των εξωτερικά χορηγούμενων εστιακών υπερήχων (239).

Ακολούθησαν τρεις θετικές μελέτες με ομάδα ψευδο-επέμβασης στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν οι σύγχρονες τεχνολογίες και τεχνικές για την επίτευξη της βέλτιστης απονεύρωσης.

Η μελέτη SPYRAL HTN-OFF MED ήταν μια μελέτη απόδειξης της αποτελεσματικότητας της RDN (proof of concept) σε ασθενείς με μη θεραπευόμενη υπέρταση (240). Η μελέτη ήταν πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, με σκέλος ψευδο-επέμβασης και συμμετοχή 80 ασθενών με ΑΥ (71% άνδρες) που δεν λάμβαναν φάρμακα (παρθένοι σε φαρμακευτική αγωγή ή μετά από κατάλληλη διακοπή). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε RDN όλων των προσβάσιμων νεφρικών αρτηριών συμπεριλαμβανομένων των κλάδων τους και των επικουρικών νεφρικών αρτηριών όταν αυτές είχαν διάμετρο 3–8 mm χρησιμοποιώντας τον πολυπολικό καθετήρα Symplicity Spyral ή Symplicity G3 (n = 38), είτε σε ομάδα ψευδο-επέμβασης (n = 42). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά στην αρχή της παρακολούθησης ήταν παραπλήσια μεταξύ των δύο ομάδων. Στους 3 μήνες, η ομάδα της RDN παρουσίασε μεγαλύτερη μείωση τόσο στην ΑΠ ιατρείου όσο και στην ABPM σε σχέση με την ομάδα της ψευδο-επέμβασης (-7.7 / -4.9 (95% CI: -14 / -8.5 έως -1.5 / -1.4) και -5.0 / -4.4 (-9.9 / -7.2 έως -0.2 / -1.6 mmHg, αντίστοιχα). Τα παραπάνω αποτελέσματα παρέμειναν αμετάβλητα ακόμα και μετά από προσαρμογή για τις τιμές της ΑΠ στην αρχή της παρακολούθησης. Είναι σημαντικό να σημειώσουμε ότι 21 από τους 35 ασθενείς στην ομάδα της RDN παρουσίασαν μείωση της συστολικής ABPM  $\geq 5$  mmHg, ενώ 10 ασθενείς παρουσίασαν αύξηση. Στην ομάδα της ψευδο-επέμβασης

περίπου 50% των ασθενών παρουσίασαν μείωση των τιμών της ΑΠ και περίπου 50% αύξηση. Για κανέναν ασθενή δεν αναφέρθηκαν προβλήματα ασφάλειας.

Ακολούθησε η SPYRAL HTN-ON MED (241) που ήταν επίσης μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη, με σκέλος ψευδο-επέμβασης που έλεγξε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της RDN χρησιμοποιώντας την ίδια τεχνική κατάλυσης που χρησιμοποιήθηκαν στην SPYRAL HTN-OFF MED. Στην μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς με αρρυθμιστή ΑΥ (συστολική > 150 mmHg και διαστολική > 90 mmHg) σε 1–3 αντιυπερτασικά φάρμακα. Συνολικά 80 ασθενείς (84% άνδρες) τυχαιοποιήθηκαν είτε στο σκέλος της RDN (n = 38) είτε στο σκέλος της ψευδο-επέμβασης (n = 42). Στην αρχή της παρακολούθησης οι δύο ομάδες είχαν παρόμοιες συνοσηρότητες και δημογραφικά χαρακτηριστικά ενώ η διάμεση τιμή των φαρμάκων που λάμβαναν ήταν 3. Στους 6 μήνες μετά την επέμβαση, στην ομάδα της RDN τόσο η περιπατητική όσο και η ΑΠ ιατρείου μειώθηκαν περισσότερο από ότι στην ομάδα της ψευδο-επέμβασης (-7.4 / -4.1 (95% CI: - 12.5 / -7.8 έως -2.3 / -0.4) και - 6.8 / -3.5 (95% CI: -12.5 / -7 έως -1.1 / 0, p = 0.048 mmHg). Η μείωση της ΑΠ παρέμεινε σημαντική ακόμα και μετά από διόρθωση για τα επίπεδα της ΑΠ στην αρχή της παρακολούθησης. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων στην 24ωρη περιπατητική καταγραφή ήταν - 5.0 / -4.4 (p = 0.414, 0.0024, πρωτεύον καταληκτικό σημείο). Η RDN οδήγησε σε μια σταδιακή μείωση των επιπέδων της ΑΠ καθόλη τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης της μελέτης χωρίς να έχουν παρατηρηθεί σημαντικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της ενδιάμεσης ανάλυσης των 3 μηνών. Εννέα ασθενείς στην ομάδα της RDN παρουσίασαν αύξηση της ΑΠ, ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι η συμμόρφωση στην αντιυπερτασική αγωγή ήταν ανεπαρκής και στις δύο ομάδες (περίπου 65%). Δεν αναφέρθηκαν σημαντικές μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας

ούτε περιπτώσεις στένωσης της νεφρικής αρτηρίας και στις δύο ομάδες καθόλο το χρόνο παρακολούθησης.

Η τρίτη μελέτη, η RADIANCE-HTN SOLO (242) ήταν επίσης μια τυχαιοποιημένη διεθνής πολυκεντρική μελέτη, με σκέλος ψευδοεπέμβασης που διενεργήθηκε σε 22 κέντρα στις ΗΠΑ και σε 18 κέντρα στην Ευρώπη. Η μελέτη σχεδιάστηκε για να διερευνήσει το κατά πόσο η RDN, χρησιμοποιώντας ενδαγγειακούς υπερήχους μειώνει την περιπατητική ΑΠ σε ασθενείς με υπέρταση επί απουσίας αντιυπερτασικής αγωγής. Η ανάλυση ισχύος της μελέτης στηρίχθηκε στην DENER-HTN και σε αντίθεση με τις SPYRAL ON και OFF, μπορούσε να ελεγχθεί ένα προκαθορισμένο μέγεθος επίδρασης. Ασθενείς με ΑΥ, ηλικίας 18 έως 75 ετών με κατάλληλη ανατομία νεφρικών αρτηριών ήταν υποψήφιοι για την μελέτη αν είχαν περιπατητική ΑΠ  $\geq 135/85$  mmHg και μικρότερη από  $170 / 105$  mmHg μετά από μια περίοδο 4 εβδομάδων διακοπής μέχρι και δύο αντιυπερτασικών φαρμάκων. 146 ασθενείς (58% άνδρες, 77% Καυκάσιοι) τυχαιοποιήθηκαν είτε στο σκέλος της RDN ( $n = 74$ ) είτε στο σκέλος της ψευδο-επέμβασης ( $n = 72$ ). Στους 2 μήνες παρακολούθησης, η ομάδα της RDN πέτυχε μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ ιατρείου, της περιπατητικής ΑΠ και της ΑΠ στο σπίτι σε σχέση με την ομάδα της ψευδοεπέμβασης ( $-6.5 / -4.1$  (95% CI:  $-11.3 / -7$  έως  $-1.8 / -1.3$ ),  $-4.1 / -1.8$  ( $-7.1 / -3.7$  έως  $-1.2 / -0.2$ ), και  $-7.1 / -3.6$  (95% CI:  $-10.4 / -5.6$  έως  $-3.8 / -1.5$ ) mmHg μετά από προσαρμογή για τα επίπεδα της ΑΠ στην αρχή της παρακολούθησης). Ο σχεδιασμός της μελέτης επέτρεπε τη χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς με ΑΠ ιατρείου  $\geq 180 / 110$  mmHg ή μετρήσεων ΑΠ στο σπίτι  $\geq 170 / 105$  mmHg. Ειδικότερα, αντιυπερτασική αγωγή ξεκίνησε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σε 5 ασθενείς της ομάδας της RDN και σε 13 ασθενείς της ομάδας της ψευδο-επέμβασης



( $p = 0.04$ ). Σε καμία από τις δύο ομάδες δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι τελευταίες 3 τυχαιοποιημένες μελέτες με σκέλος ψευδο-επέμβασης που παρουσιάστηκαν παραπάνω (η SPYRAL HTNOFF MED, SPYRAL HTN-ON MED, και η RADIANCE-HTN SOLO) είναι οι πρώτες μελέτες που απέδειξαν με πειστικό τρόπο ότι η RDN μειώνει την ΑΠ. Σημειώνεται ότι οι μελέτες είχαν πολύ αυστηρό σχεδιασμό και διενεργήθηκαν σχολαστικά. Στην πραγματικότητα, πρόκειται για τις πρώτες μελέτες που τεκμηρίωσαν την αντιυπερτασική δράση της RDN στους υπερτασικούς ασθενείς. Οι πρώτες αναφορές της RDN με χειρουργική εξαίρεση των νεφρικών νεύρων (199,200), έδειξαν πολύ μικρή επίδραση στην ΑΠ και έτσι η χειρουργική RDN έδωσε τη θέση της στην πιο ριζική χειρουργική συμπαθεκτομή (181,201). Οι σύγχρονες διακαθετηριακές τεχνικές που χρησιμοποιούν ενέργεια RF, εστιακούς υπερήχους, χορήγηση αλκοόλης ή άλλες μορφές ενέργειας ελέγχθηκαν κυρίως σε μονού σκέλους μελέτες ή καταγραφές. Παρότι αυτές οι μελέτες και καταγραφές (Εικόνα 4) περιελάμβαναν πολλές εκατοντάδες ή και χιλιάδες ασθενών και έδειξαν σημαντικές μειώσεις τόσο στην ΑΠ ιατρείου όσο και στην περιπατητική ΑΠ, τα αποτελέσματά τους δεν μπορούν να θεωρηθούν ισχυρά για μεθοδολογικούς λόγους. Χωρίς παρουσία ομάδας ελέγχου και κυρίως χωρίς παρουσία σκέλους ψευδο-επέμβασης γίνεται δύσκολο να κατανοήσεις πόσο μέρος από την επίδραση της RDN οφείλεται στην RDN, σε παλινδρόμηση στη μέση τιμή, σε φαινόμενο Hawthorn ή απλά σε θόρυβο. Συγκεκριμένα, όλες οι μελέτες που συμπεριελάμβαναν ασθενείς με RH υπόκεινται σε διαφορετικά μεθοδολογικά σφάλματα, εξαιτίας του σχεδιασμού του πρωτοκόλλου. (243,244).

Μετά τη δημοσίευση των αρνητικών αποτελεσμάτων της SIMPLICITY HTN-3 η αποτελεσματικότητα της RDN αμφισβητήθηκε (190). Η πιο πιθανή εξήγηση για

τα αρνητικά αποτελέσματα της μελέτης φαίνεται να είναι η ατελής απονεύρωση και η απουσία περιμετρικής, και στα τέσσερα τεταρτημόρια, διακοπής των συμπαθητικών ινών (190–192). Αντιθέτως, οι μελέτες που δημοσιεύτηκαν πρόσφατα έλαβαν υπόψιν τους τα σφάλματα της SIMPLICITY HTN-3 και εφάρμοσαν έναν ενδεδειγμένο σχεδιασμό με σκοπό να τα ξεπεράσουν. Οι μελέτες SPYRAL HTN-OFF MED, SPYRAL HTN-ON MED και RADIANCE-HTN SOLO χρησιμοποίησαν διαφορετικές τεχνολογίες, αλλά παρόμοια πρωτόκολλα με αυστηρή παρακολούθηση της εκτέλεσης των επεμβάσεων και ενδεδειγμένη καταγραφή τους (240–242). Όλες οι μελέτες περιελάμβαναν ασθενείς με καλά τεκμηριωμένη ΑΥ και υψηλή πιθανότητα ανταπόκρισης ενώ απέκλεισαν ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο, προχωρημένη ΑΥ ή μεμονωμένη συστολική ΑΥ. Και οι τρεις μελέτες υιοθέτησαν αυστηρές επεμβατικές πρακτικές για να επιτύχουν αποτελεσματική διακοπή των συμπαθητικών ινών. Όλες οι μελέτες λοιπόν κατέληξαν στο ότι η RDN είναι ασφαλής και μειώνει την ΑΠ είτε σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή είτε όχι, χρησιμοποιώντας είτε RF είτε υπερήχους.

Ωστόσο, το μέγεθος της μείωσης της ΑΠ ήταν μικρότερο από αυτό που προβλέφθηκε αρχικά. Παρότι λοιπόν η μέση μείωση της ΑΠ ήταν στατιστικά και κλινικά σημαντική, δεν ήταν μεγαλύτερη από τη μεταβολή που θα αναμενόταν από την προσθήκη ενός αντιυπερτασικού φαρμάκου στην αγωγή του ασθενούς (245) (246), καθιστώντας αναγκαία τη σύγκριση της RDN με την εντατικοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής. Αξιοσημείωτη είναι και η μεγάλη μεταβλητότητα στην απόκριση στην θεραπεία. Ενώ πράγματι περισσότεροι ασθενείς παρουσίασαν μείωση της ΑΠ με την RDN απότι με την ψευδοεπέμβαση, μερικοί ασθενείς της ομάδας της RDN παρουσίασαν επιδείνωση της ΑΠ στην διάρκεια της παρακολούθησης, υποδεικνύοντας ότι δεν ανταποκρίνονται το σύνολο των ασθενών στην θεραπεία

(non-responders). Σημειώνεται επίσης ότι, τουλάχιστον προς το παρόν, δεν υπάρχει ομοιογένεια στον χαρακτηρισμό των ασθενών που ανταποκρίνονται στην RDN (responders). Πράγματι, περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της RDN μείωσαν την πίεση τους μετά την παρέμβαση σε σχέση με την ομάδα της ψευδοεπέμβασης, αλλά η ανταπόκριση αυτή χαρακτηριζόταν από μεγάλη μεταβλητότητα. Έτσι, ενώ σε μερικούς ασθενείς η συστολική ΑΠ μειώθηκε έως και 40 mmHg, σε άλλους παρατηρήθηκε μόνο μικρή μείωση της ΑΠ και σε λίγους έως και μικρή αύξηση της συστολικής ΑΠ μετά την RDN. Μείωση της ΑΠ της τάξης των 5–10 mmHg δεν αναγνωρίζει πάντα τους ασθενείς που ανταποκρίνονται στην θεραπεία (responders) καθώς λόγω της μεγάλης μεταβλητότητας των μετρήσεων της ΑΠ από επίσκεψη σε επίσκεψη, μερικοί ασθενείς μπορεί να ταξινομούνται σε διαφορετική κατηγορία σε διαφορετικούς χρόνους εκτίμησης. Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι τα δεδομένα αυτών των μελετών αφορούν μόνο σε βραχυχρόνια παρακολούθηση και χρειάζονται μελέτες μακροχρόνια παρακολούθησης για την καλύτερη τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της μεθόδου.

Επίσης, σε μια προσπάθεια να ενταχθούν στις μελέτες ασθενείς με μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης στη θεραπεία οι ασθενείς με μεμονωμένη συστολική ΑΥ εξαιρέθηκαν. Ωστόσο, οι ασθενείς με μεμονωμένη συστολική ΑΥ αντικατοπτρίζουν την πλειοψηφία των ασθενών με ΑΥ ειδικά μεταξύ των ηλικιωμένων (>70%). Έτσι, τα τρέχοντα δεδομένα δεν μπορούν να θεωρηθούν αντιπροσωπευτικά για αυτήν την σημαντική ομάδα των ασθενών. Δεδομένα για την RDN στους ασθενείς με μεμονωμένη συστολική ΑΥ θα ήταν πολύ χρήσιμα καθώς αυτοί οι ασθενείς ωφελούνται ιδιαίτερα από τη μείωση της συστολικής ΑΠ.

Έλλειμμα τεκμηρίωσης υπάρχει ακόμα στο κατά πόσο διαφορετικές συσκευές και τεχνικές RDN συνοδεύονται από διαφορετική αποτελεσματικότητα. Σε μία

πρόσφατη μελέτη, (RADIOSOUND-HTN) συγκρίθηκε η ενδοαυλική RDN με RF και υπερήχους σε τρεις ομάδες ασθενών με RH (247). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες παρέμβασης: (1) RDN με RF των κύριων νεφρικών αρτηριών (N = 39), (2) RDN με RF των κύριων νεφρικών αρτηριών, των κλάδων τους και των επικουρικών αρτηριών (N = 39); (3) RDN με υπερήχους της κύριας νεφρικής αρτηρίας (N = 42). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή της ημερήσιας συστολικής περιπατητικής ΑΠ στους 3 μήνες παρακολούθησης. Στους 3 μήνες λοιπόν παρακολούθησης η συστολική περιπατητική ΑΠ μειώθηκε κατά 13.2 mmHg στην ομάδα των υπερήχων, κατά 5.5 mmHg στην ομάδα της RF στην κύρια νεφρική αρτηρία και κατά 8.3 mmHg στην ομάδα της RF στην κύρια νεφρική αρτηρία και τους κλάδους της. Τα παραπάνω δεδομένα καταδεικνύουν ότι η ενδοαυλική RDN με υπερήχους ήταν αποτελεσματικότερη της RDN με RF των κύριων νεφρικών αρτηριών μόνο, ενώ ήταν στατιστικά σημαντικότερη από τη μείωση που επιτεύχθηκε στην ομάδα της RDN με RF και στους κλάδους και τις επικουρικές νεφρικές αρτηρίες. Η θερμική ενέργεια των υπερήχων μπορεί να φτάσει σε βάθος έως 6–8 mm στον έξω χιτώνα των αγγείων διακόπτοντας λοιπόν περισσότερο από το 90% των συμπαθητικών ινών χωρίς ανάγκη να επεκταθεί η RDN στους κλάδους των νεφρικών αρτηριών. Ωστόσο, και σε αυτή τη μελέτη, οι απόλυτες τιμές μείωσης της ΑΠ και στις τρεις ομάδες ήταν μικρές όπως και μικρός ο αριθμός των ασθενών που ανταποκρίθηκαν πραγματικά στη θεραπεία.

Η μακροχρόνια ασφάλεια της μεθόδου είναι κάτι που επίσης πρέπει να μελετηθεί. Τα τρέχοντα δεδομένα προσφέρουν επιβεβαίωση ότι στη βραχυπρόθεσμη παρακολούθηση δεν παρατηρείται αυξημένη επίπτωση περιοριστικών για τη ροή νεφρικών στενώσεων, ωστόσο η ευαισθησία των νεφρικών υπερήχων που χρησιμοποιήθηκε στις περισσότερες μελέτες είναι μικρή για την ανάδειξη μη

αιμοδυναμικά σημαντικών στενώσεων. Οι υποκλινικές βλάβες δεν μπορούν να αποκλειστούν με την εφαρμογή της συγκεκριμένης μεθόδου και η μακροχρόνια παρακολούθηση καθίσταται απαραίτητη για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας της RDN και της μακροχρόνιας επίδρασης τυχών υποκλινικών βλαβών (248).

Υπάρχει λοιπόν χώρος και ανάγκη για νέες μελέτες στο χώρο της RDN. Απαντήσεις χρειάζονται για τη χρήση νέων μεθόδων και τεχνικών, ενώ χρειαζόμαστε καλά σχεδιασμένες μελέτες για να απαντήσουν στο αν η RDN μπορεί να θεραπεύσει την ΑΥ σε μερικές ομάδες ασθενών όπως αυτοί με οριακή ΑΥ ή αν μπορεί να την προλάβει στους ασθενείς με υψηλή φυσιολογική ΑΠ, στο αν μπορεί να μειώσει τον αριθμό των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων για την επίτευξη ρύθμισης, στο αν είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με μεμονωμένη συστολική ΑΥ, στο ποιοί ασθενείς έχουν την μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης στη θεραπεία αλλά και στο ποια είναι η επίδρασή της στις βλάβες στα όργανα στόχους (249).



## **II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**





## **II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **A. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ - ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ**

#### ***Σκοπός της μελέτης***

Σκοπός της μελέτης είναι η προοπτική παρακολούθηση της επίδρασης της ενδοαυλικής κατάλυσης της συμπαθητικής νεύρωσης του νεφρού (RDN) με τη χρήση καθετήρα στην βραχυχρόνια και μακροχρόνια εξέλιξη των βλαβών στα όργανα στόχους (TOD) σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση (RH). Παράλληλα, θα ανασκοπηθεί συστηματικά η βιβλιογραφία και θα εκτιμηθεί η συνθετική επίδραση της RDN, μέσω μετα-ανάλυσης των δημοσιευμένων δεδομένων, στις TOD στους ασθενείς με RH.

#### ***Κύρια υπόθεση***

Η διακαθετηριακή κατάλυση της συμπαθητικής νεύρωσης του νεφρού (RDN) μειώνει την επίπτωση και την εξέλιξη των TOD, πέραν του αναμενομένου λόγω της ρύθμισης της ΑΠ, στους ασθενείς με RH.

#### ***Κύριες διερευνητικές μεταβλητές***

Κύριες διερευνητικές μεταβλητές της μελέτης αποτελούν η μάζα της αριστερής κοιλίας (διορθωμένη τόσο ως προς το ύψος εις την 2.7, όσο και ως προς την επιφάνεια σώματος) και η γεωμετρία της, ο όγκος του αριστερού κόλπου διορθωμένος για την επιφάνεια σώματος, οι δείκτες διαστολικής λειτουργίας

(διαμιτροειδική ροή, λόγος E/E') και το NT –pro BNP, στους προβλεπόμενους από το πρωτόκολλο χρόνους παρακολούθησης.

## **B. ΥΛΙΚΟ – ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ**

### ***B1. Πληθυσμός***

#### ***Ανάλυση ισχύος – Υπολογισμός μεγέθους δείγματος***

Η ανάλυση ισχύος έγινε με τη χρήση του λογισμικού PS 3.0 (2009 edition), Vanderbilt University. Η ανάλυση ισχύος έγινε για την κύρια διερευνητική μεταβλητή της μάζας της αριστερής κοιλίας τυποποιημένη ως προς το ύψος (LV mass/height<sup>2.7</sup>), η οποία είναι συνεχής στα πλαίσια μιας μελέτης παρέμβασης με ένα προς ένα αναλογία μεταξύ των εκτεθειμένων στην αρχή και το τέλος της παρακολούθησης. Από βιβλιογραφικές αναφορές προηγούμενων μελετών η μεταβλητή ακολουθούσε την κανονική κατανομή με τυπική απόκλιση 17,4. Εάν η αληθής διαφορά των μέσων τιμών της μεταβλητής στα δύο στιγμιότυπα παρακολούθησης είναι 11,1 g/m<sup>2.7</sup> τότε θα χρειαστούν 18 άτομα στην ομάδα έκθεσης προκειμένου να είμαστε ικανοί να απορρίψουμε την μηδενική υπόθεση ότι οι πληθυσμιακοί μέσοι των δύο ομάδων είναι ίσοι με πιθανότητα 0,8 η οποία αντανακλά και την ισχύ της μελέτης μας. Η πιθανότητα σφάλματος τύπου I που σχετίζεται με τον έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης είναι 0,05.

### ***Κριτήρια εισόδου***

Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη συνοψίζονται στα κάτωθι:

- Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν σοβαρή ανθεκτική υπέρταση, οριζόμενη ως συστολική ΑΠ > 160 mmHg (ή μεγαλύτερη > 150 mmHg σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II), ενώ λαμβάνουν 3 ή περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα στις μέγιστες ανεκτές δόσεις, συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού. Ο ασθενής θα πρέπει να πληροί τον ορισμό της ανθεκτικής υπέρτασης για τουλάχιστον τρεις μήνες.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι μεγαλύτεροι από 18 ετών και μικρότεροι από 75 ετών.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ικανοί και πρόθυμοι να δώσουν έντυπη συγκατάθεση.

### ***Κριτήρια αποκλεισμού***

Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη συνοψίζονται στα κάτωθι:

- Ιστορικό προηγηθείσας παρέμβασης στις νεφρικές αρτηρίες (αγγειοπλαστική με μπαλόνι ή εμφύτευση stent).
- Αθηροσκληρυντική νόσο νεφρικών αρτηριών οριζόμενη ως βλάβη που προκαλεί στένωση > 30% σε μία από τις δυο νεφρικές αρτηρίες.
- Παρουσία περισσότερων από μια κύριες νεφρικές αρτηρίες σε έναν από τους δύο νεφρούς.
- Κύρια νεφρική αρτηρία < 4 mm σε διάμετρο ή μικρότερη από 20 mm σε μήκος.

- Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης  $< 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$  χρησιμοποιώντας την εξίσωση MDRD.
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I
- Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με εκτιμώμενο κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 45%.
- Νεφραγγειακή υπέρταση ή υπέρταση δευτεροπαθής σε άλλες νεφρικές διαταραχές (σπειραματονεφρίτιδα, πολυκυστική νεφρική νόσος, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου).
- Υπεραλδοστερονισμός ή νόσος Cushing.
- Παρουσία ανευρύσματος στην κοιλιακή αορτή  $> 4 \text{ cm}$ .
- Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο τους τελευταίους έξι μήνες πριν από τη μελέτη.
- Προγραμματισμένη καρδιαγγειακή επέμβαση τους επόμενους έξι μήνες.
- Αιμοδυναμικά σημαντική βαλβιδική νόσος.
- Χρόνια κολπική μαρμαρυγή/ χρόνιος κολπικός πτερυγισμός
- Εγκυμοσύνη ή γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν λαμβάνει επαρκή μέτρα αντισύλληψης.

## ***B2. Σχεδιασμός της μελέτης***

### ***Τύπος μελέτης***

Πρόκειται για μια προοπτική, μονοκεντρική, μελέτη παρακολούθησης

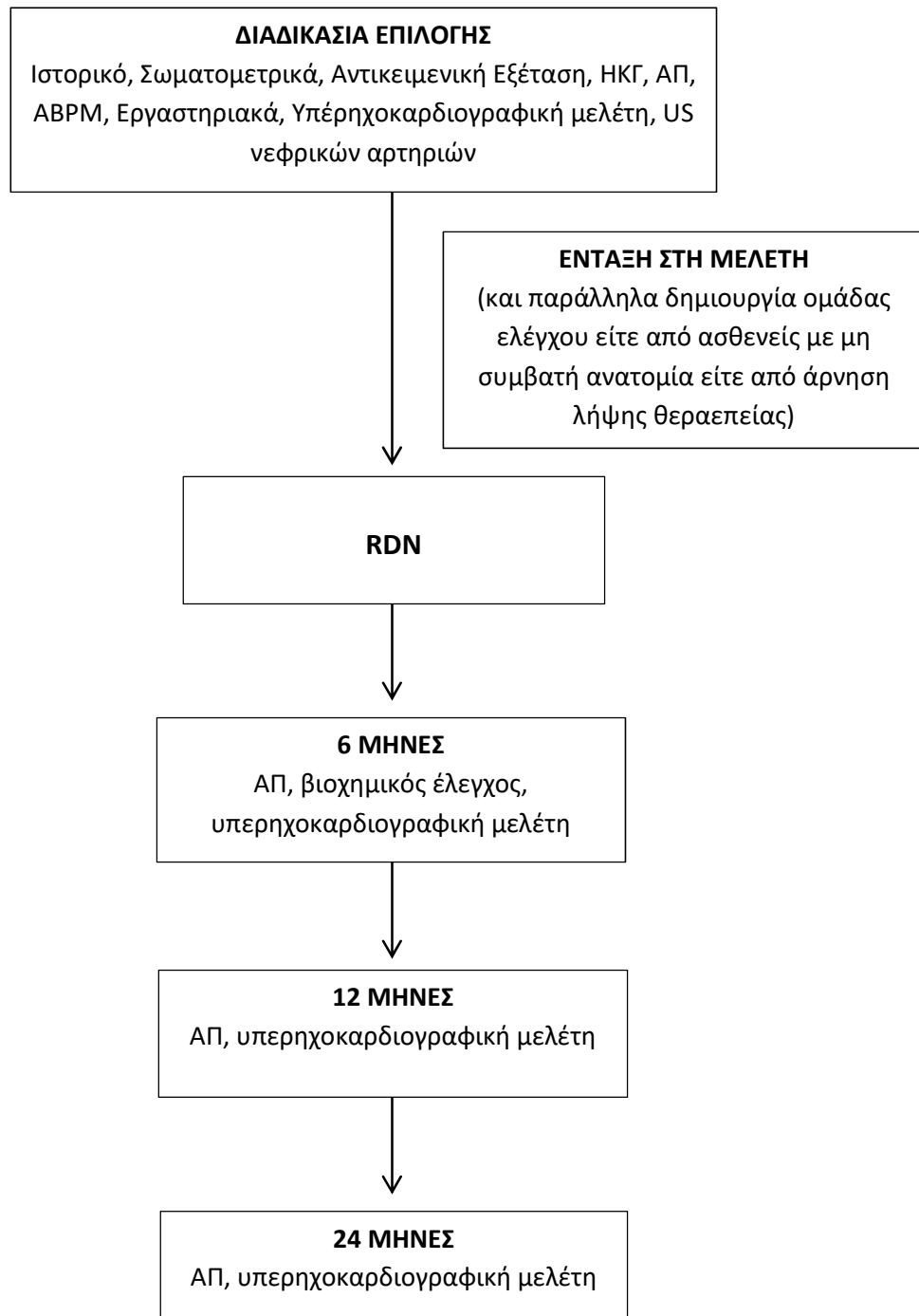
### ***Τόπος μελέτης***

Μονάδα Υπέρτασης και Αιμοδυναμικό Εργαστήριο της Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών.

### ***Περιγραφή πρωτοκόλλου μελέτης***

Στα άτομα που προσέρχονται στη Μονάδα Υπέρτασης της Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών και αφού διαγνωσθούν ότι πάσχουν από ανθεκτική υπέρταση θα γίνεται εφαρμογή των κριτηρίων εισόδου και αποκλεισμού της μελέτης. Τα πρώτα 18 άτομα που θα ικανοποιούν τόσο τα κριτήρια εισόδου όσο και τα κριτήρια αποκλεισμού της μελέτης θα ενταχθούν στο σκέλος θεραπείας της μελέτης με την ενδοαυλική κατάλυση της συμπαθητικής νεύρωσης των νεφρών. Ομάδα ελέγχου θα προκύψει τόσο από τα άτομα που δεν ικανοποιούν τα ανατομικά κριτήρια της μελέτης (δες κριτήρια αποκλεισμού) όσο και από τα άτομα που δεν επιθυμούν να προβούν σε ενδοαυλική κατάλυση της συμπαθητικής νεύρωσης των νεφρών. Η εκτίμηση της ανατομίας των νεφρικών αρτηριών θα γίνεται αρχικά με Triplex νεφρικών αρτηριών και επί ενδείξεων με πιο προωθημένο απεικονιστικό έλεγχο.

Μετά την εφαρμογή των κριτηρίων εισόδου και αποκλεισμού και την είσοδο των ασθενών στη μελέτη όπως περιγράφηκε προηγουμένως, θα ακολουθεί λήψη ιστορικού, φυσική εξέταση και καταγραφή δημογραφικών και σωματομετρικών δεδομένων (συμπεριλαμβανομένου του δείκτη μάζας σώματος και της περιφέρειας μέσης και ισχίων), μέτρηση αρτηριακής πίεσης ιατρείου, 24ωρη περιπατητική καταγραφή της πίεσης, ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών, διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, ενώ θα υποβάλλονται και σε εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας (γενική αίματος, ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ, ηλεκτρολύτες αίματος, ηπατική βιοχημεία, πλήρες λιπιδαιμικό προφίλ, γενική ούρων) καθώς και σε μέτρηση του NT-proBNP. Οι προβλεπόμενοι χρόνοι παρακολούθησης της μελέτης φαίνονται στην εικόνα 5, όπου στον 1<sup>ο</sup>, 6<sup>ο</sup>, 12<sup>ο</sup> και 24<sup>ο</sup> μήνα της παρακολούθησης γίνεται μέτρηση της αρτηριακής πίεσης ιατρείου και 24ωρη περιπατητική καταγραφή της πίεσης, ενώ διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα με υπολογισμό των διερευνητικών μεταβλητών της μελέτης επαναλαμβάνεται κατά τον 6<sup>ο</sup>, 12<sup>ο</sup> και 24<sup>ο</sup> μήνα παρακολούθησης. Οι βιοχημικοί δείκτες διαστολικής λειτουργίας επαναπροσδιορίζονται στον 6<sup>ο</sup> μήνα παρακολούθησης.



**Εικόνα 5. Ροή μελέτης, πρωτόκολλο παρακολούθησης.**

*(ΗΚΓ: ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών, ΑΠ: αρτηριακή πίεση ιατρείου, ABPM: 24ωρη περιπατητική καταγραφή της πίεσης)*

### ***B3. Μέθοδοι***

#### ***Ενδοαυλική συμπαθητική απονεύρωση του νεφρού***

Η ενδοαυλική κατάλυση της συμπαθητικής νεύρωσης των νεφρών με τη χρήση ειδικού καθετήρα θα γίνεται σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα εφαρμογής της μεθόδου στο χώρο του αιμοδυναμικού εργαστηρίου της Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών από εξειδικευμένο επεμβατικό καρδιολόγο.

#### ***Μετρήσεις Αρτηριακής Πίεσης***

Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης θα περιλαμβάνουν την αρτηριακή πίεση ιατρείου και την 24ωρη περιπατητική καταγραφή της πίεσης οι οποίες θα πραγματοποιούνται σύμφωνα με τα πρότυπα που περιγράφονται στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης (250).

Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης ιατρείου θα γίνεται με τη χρήση αυτόματου ταλαντοσυμετρικού πιεσομέτρου (Omron 705 IT) με εφαρμογή στη βραχιόνιο αρτηρία μετά από δεκάλεπτη ανάπαυση και σύσταση για τριαντάλεπτη αποφυγή καπνίσματος και καφεΐνης προ της εξέτασης, σε καθιστή θέση με το βραχίονα στο ύψος της καρδιάς, ενώ σαν τιμή θα λαμβάνεται ο μέσος όρος τριών διαδοχικών μετρήσεων με διαφορά ενός λεπτού μεταξύ τους (251).

Η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της πίεσης θα πραγματοποιείται με τη χρήση του συστήματος Spacelabs 90207 (Spacelabs, Redmond, WA) και σύσταση του ασθενούς για επιστροφή στις καθημερινές του δραστηριότητες. Μετρήσεις κατόπιν ρύθμισης της συσκευής θα πραγματοποιούνται κάθε μισή ώρα καθόλη τη



διάρκεια του 24ωρου ενώ σαν 24ωρη περιπατητική αρτηριακή πίεση θα ορίζεται ο μέσος όρος των πιέσεων του 24ωρου .(252) (253)

### ***Διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη***

Η διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη θα πραγματοποιείται από ανεξάρτητο έμπειρο υπερηχοκαρδιογραφιστή με τη χρήση του υπερηχοκαρδιογράφου Vivid 3 Pro (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) εξοπλισμένο με μετατροπέα 2,5-5 MHz. Η μελέτη θα περιλαμβάνει την κλασσική μελέτη 2 διαστάσεων για την εκτίμηση των εσωτερικών διαμέτρων των καρδιακών κοιλοτήτων και του πάχους των καρδιακών τοιχωμάτων και τη μελέτη της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπερηχοκαρδιογραφίας. Η μάζα της αριστερής κοιλίας (LVM) θα υπολογίζεται με τον τύπο του (Devereux) και θα διαιρείται τόσο ως προς την επιφάνεια σώματος (BSA) όσο και ως προς το ύψος στην 2,7. Ως υπερτροφία της αριστερής κοιλίας θα ορίζεται  $LVM (Devereux) / BSA > 115 \text{ g/m}^2$  ή  $LVM (Devereux) / \text{ύψος}^{2.7} > 48 \text{ g/ m}^{2.7}$ . Η υπερτροφία θα χαρακτηρίζεται συγκεντρική ως προς τη γεωμετρία της όταν ο σχετικός λόγος των τοιχωμάτων θα είναι  $> 0,42$ .

### ***N-τελικό-προ-B-νατριουρητικό πεπτίδιο πλάσματος***

Φλεβική αιμοληψία πραγματοποιούταν από τον αγκωνιαίο βόθρο ανάμεσα στις 08:00 και 09:00 π.μ. Τα επίπεδα του N-τελικού-προ-B νατριουρητικού πεπτιδίου πλάσματος (NT-proBNP) μετρούνταν με τη χρήση ανοσοαναλυτή (ELECSYS, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) με συντελεστή διακύμανσης του

αντιδραστηρίου μεταξύ αντιδραστηρίων 4 και 5%, αντίστοιχα, ελάχιστο όριο ανίχνευσης το 1 pg/ml και εύρος μετρήσεων από 1 έως 25.000 pg/ml.

### ***Στατιστική ανάλυση***

Η κύρια υπόθεση, καθώς οι διερευνητικές μεταβλητές είναι συνεχείς, θα ελεγχθεί με συζευγμένο t-test εφόσον διαπιστωθεί ότι ακολουθούν συμμετρική κατανομή, ενώ οι συγκρίσεις με την ομάδα ελέγχου θα πραγματοποιηθούν με χρήση t-test για ανεξάρτητα δείγματα. Εναλλακτικά, αν δεν ικανοποιούνται οι αρχές της κανονικότητας, θα χρησιμοποιηθούν μη παραμετρικά test. Ο έλεγχος για συγχετικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της επίδρασης της μείωσης της ΑΠ, θα γίνει με τη χρήση μοντέλων γραμμικής παλινδρόμησης με τη συμμετοχή όλων των πιθανών συγχετικών παραγόντων. Για την ανάδειξη τάσεων στην πορεία παρακολούθησης θα χρησιμοποιηθούν μοντέλα ανάλυσης διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων.

Οι δευτερεύουσες υποθέσεις θα ελεγχθούν με τη χρήση μοντέλων παλινδρόμησης ή μοντέλων αναλογικών κινδύνων εφόσον η ισχύς το επιτρέπει.

## **Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

### **Γ1. ΒΡΑΧΥΠΡΟΘΕΣΜΕΣ ΝΕΥΡΟΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΔΟΜΙΚΕΣ**

#### **ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ**

##### *Πληθυσμός ανάλυσης*

Σύμφωνα με τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού της μελέτης που περιγράφηκαν νωρίτερα 28 ασθενείς με LVH εντάχθηκαν στη συγκεκριμένη ανάλυση. 18 ασθενείς υποβλήθηκαν σε RDN ενώ 10 χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου.

##### *Κλινικά δεδομένα και δεδομένα αρτηριακής πίεσης*

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια μεταξύ της ομάδας της RDN (n=18) και της ομάδας ελέγχου (n=10) (Πίνακας 4). Το μέσο BMI και η περίμετρος μέσης στην αρχή της παρακολούθησης ήταν αυξημένα, στα  $32,99 \pm 4,66$  kg/m<sup>2</sup> και  $108,68 \pm 11,56$  cm, αντίστοιχα, με την πλειοψηφία των ασθενών (71%) στο φάσμα της παχυσαρκίας (BMI:  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) και το 25% στο φάσμα των υπέρβαρων (BMI: 25 - 29,99 kg/m<sup>2</sup>) Οι ασθενείς ελάμβαναν κατά μέσο όρο 4.5 αντιυπερτασικά φάρμακα. Στην αρχή της παρακολούθησης δεν υπήρχε διαφορά στην ΑΠ ιατρείου μεταξύ της ομάδας της απονεύρωσης (Εικόνα 6) ( $182 \pm 19/97 \pm 18$ mmHg) και της ομάδας ελέγχου ( $182 \pm 12/99 \pm 13$ mmHg,  $p=0.938/0.766$ ). Επίσης, διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων δεν υπήρχε ούτε στην ABPM ( $153 \pm 16/87 \pm 15$ mmHg για την ομάδα της απονεύρωσης και  $149 \pm 11/85 \pm 11$ mmHg για την ομάδα ελέγχου,  $p=0.429/0.772$ ). Στην ομάδα της

απονεύρωσης, η μέση ΑΠ ιατρείου μειώθηκε σε  $140\pm 14/81\pm 12\text{mmHg}$  ( $p<0.001/p<0.001$  vs. αρχή της παρακολούθησης) και η ABPM σε  $133\pm 13/76\pm 13\text{mmHg}$  ( $p<0.001/p<0.001$  vs. αρχή της παρακολούθησης) στους 6 μήνες μετά την RDN (Πίνακας 5). Αντιθέτως, στην ομάδα ελέγχου, η ΑΠ παρέμεινε αμετάβλητη στους 6-μήνες παρακολούθησης (Πίνακας 6). Όλοι οι ασθενείς (100%) της ομάδας της απονεύρωσης είχαν μείωση της ΣΑΠ ιατρείου  $>10\text{mmHg}$  ενώ 10 από τους 18 ασθενείς (56%) πέτυχαν τον στόχο της ΑΠ ιατρείου  $< 140/90\text{mmHg}$  στους 6 μήνες μετά την RDN.

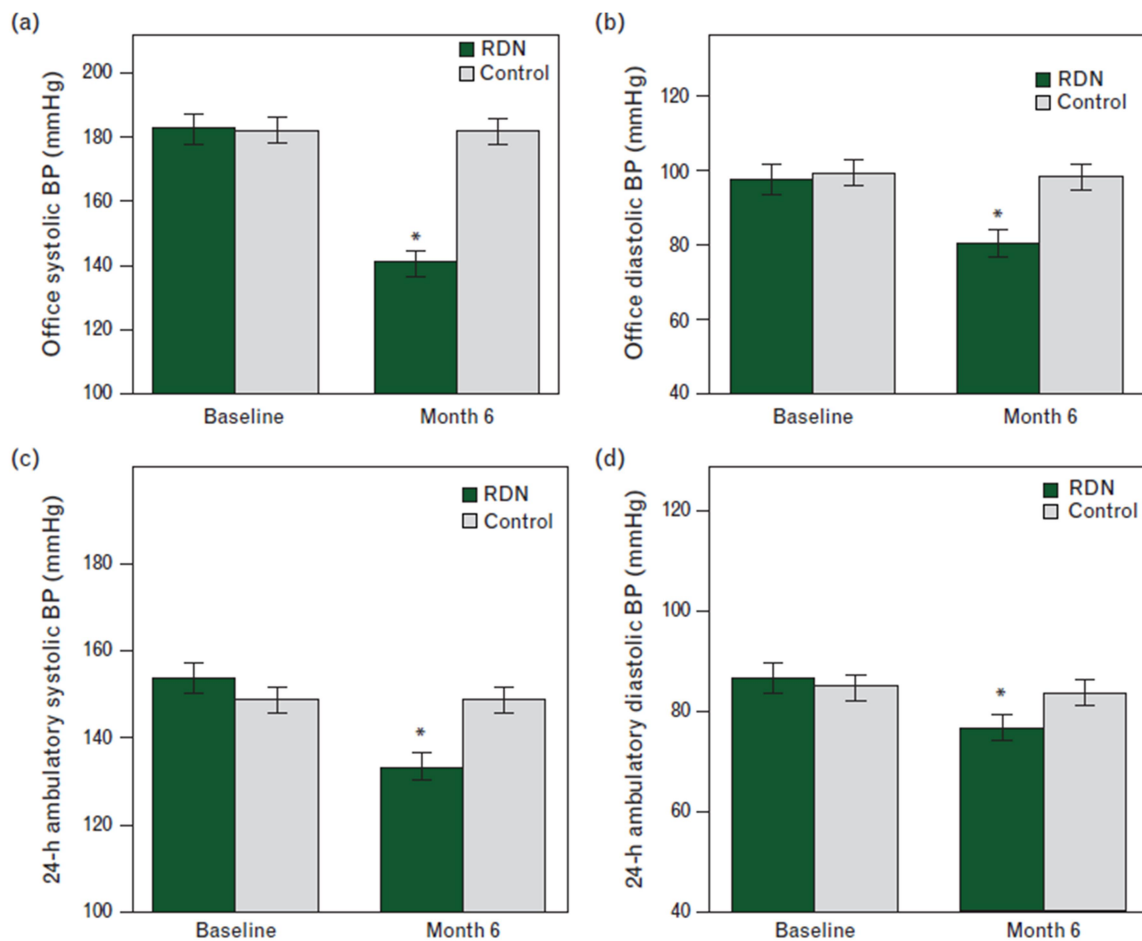
Στην ομάδα της απονεύρωσης, ο αριθμός και η δόση των αντιυπερτασικών φαρμάκων, κατά τη διάρκεια της 6μηνης παρακολούθησης, παρέμειναν αμετάβλητα σε 16 ασθενείς, ενώ μειώθηκαν σε δύο ασθενείς ένα μήνα μετά την απονεύρωση λόγω συμπτωματικής μείωσης της ΑΠ. Ειδικότερα, οι β-αποκλειστές και οι ανταγωνιστές ασβεστίου διακόπηκαν στον ένα ασθενή, ενώ στον άλλο οι β-αποκλειστές και τα από του στόματος συμπαθολυτικά. Στην ομάδα ελέγχου, ο αριθμός και η δόση των αντιυπερτασικών φαρμάκων παρέμεινε σταθερός κατά τη διάρκεια της 6μηνης παρακολούθησης.

**Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου στην αρχή της παρακολούθησης.**

	<b>RDN (n = 18)</b>	<b>Control (n = 10)</b>	<b>p</b>
<b>Ηλικία (έτη)</b>	56±10	54±8	0.654
<b>Φύλο (άνδρες)</b>	12 (67)	6 (60)	0.519
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	33.6±5.4	31.8±2.8	0.337
<b>Περίμετρος μέσης (cm)</b>	110.3±13.2	105.7±7.6	0.319
<b>Ενεργοί καπνιστές</b>	3 (17)	2 (20)	0.601
<b>Διαβήτης τύπου 2</b>	6 (33)	3 (30)	0.600
<b>Δυσλιπιδαιμία</b>	10 (56)	5 (50)	0.544
<b>Αριθμός αντιυπερτασικών φαρμάκων</b>	4.5±0.6	4.6±0.5	0.668
<b>AMEA/ARBs/DRI</b>	18 (100)	10 (100)	-
<b>Ανταγωνιστές αλδοστερόνης</b>	5 (28)	3 (30)	0.615
<b>β - αποκλειστές</b>	15 (83)	9 (90)	0.548
<b>CCBs</b>	18 (100)	10 (100)	-
<b>Διουρητικά</b>	18 (100)	10 (100)	-
<b>Συμπαθολυτικά</b>	6 (33)	3 (30)	0.600

Οι τιμές παρουσιάζονται σε μέση τιμή ± SD ή απόλυτος αριθμός (ποσοστό %). RDN: ομάδα νεφρικής απονεύρωσης. Control: Ομάδα ελέγχου. BMI: Δείκτης Μάζας Σώματος. AMEA: Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. ARBs: Αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης. DRIs: Άμεσοι αναστολείς ρενίνης. CCBs: Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου.

**Εικόνα 6. Διαφορά στην ΑΠ ιατρείου και την περιπατητική ΑΠ στην αρχή της παρακολούθησης και τους 6 μήνες στην ομάδα της νεφρικής απονεύρωσης και στην ομάδα ελέγχου.**



**(a)** Συστολική ΑΠ ιατρείου \* $p < 0.001$  6 μήνες vs. αρχή παρακολούθησης. **(b)** Διαστολική ΑΠ ιατρείου \* $p < 0.001$  6 μήνες vs. αρχή παρακολούθησης. **(c)** Μέση 24ωρη περιπατητική συστολική ΑΠ \* $p < 0.001$  6 μήνες vs. αρχή παρακολούθησης. **(d)** Μέση 24ωρη διαστολική ΑΠ \* $p < 0.001$  6 μήνες vs. αρχή παρακολούθησης.

RDN: Ομάδα νεφρικής απονεύρωσης, Control: Ομάδα ελέγχου, ΑΠ: Αρτηριακή Πίεση.

**Πίνακας 5.** Αιμοδυναμικά, ηχοκαρδιογραφικά και εργαστηριακά δεδομένα στους ασθενείς της ομάδας της νεφρικής απονεύρωσης, στην αρχή της παρακολούθησης και στους 6 μήνες.

<b>Μεταβλητή (n=18)</b>	<b>Αρχή παρακολούθησης</b>	<b>6 μήνες</b>	<b>p</b>
<b>ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)</b>	182±19	140±14	<0.001
<b>ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)</b>	97±18	81±12	<0.001
<b>Μέση 24ωρη ΣΑΠ (mmHg)</b>	153±16	133±13 <sup>a</sup>	<0.001
<b>Μέση 24ωρη ΔΑΠ (mmHg)</b>	87±15	76±13 <sup>a</sup>	<0.001
<b>Διάμετρος Αριστερού κόλπου (mm)</b>	42.4±4.3	40.6±3.3	0.004
<b>ΜΚΔδ (mm)</b>	12.3±1.2	11.7±1.3	0.035
<b>ΟΤΑΚδ (mm)</b>	12.2±1.1	11.8±1.3	0.061
<b>ΤΔΔΑΚ (mm)</b>	50.8±5.3	49.4±4.1	0.093
<b>ΤΣΔΑΚ (mm)</b>	34.3±4.6	32.9±3.7	0.026
<b>ΚΕΑΚ (%)</b>	59.4±6.9	59.9±6.2	0.550
<b>LVM/BSA (g/m<sup>2</sup>)</b>	140.0±17.0	126.7±19.2	0.007

<b>LVM/height<sup>2.7</sup> (g/m<sup>2.7</sup>)</b>	57.9±7.9	52.6±8.4	0.008
<b>Ταχύτητα Ε κύματος διαμυροειδικής ροής (cm/s)</b>	82.2±31.4	81.4±32.1	0.829
<b>Ταχύτητα Α κύματος διαμυροειδικής ροής (cm/s)</b>	94.7±23.0	84.1±21.2	0.008
<b>E/A</b>	0.88±0.25	1.00±0.31	0.077
<b>Χρόνος επιβράδυνσης κύματος Ε (ms)</b>	247.6±73.1	269.2±57.0	0.146
<b>Ιστική ταχύτητα Ε' μυροειδικού δακτυλίου (cm/s)</b>	5.7±0.9	7.0±2.0	0.004
<b>E/E'</b>	14.8±6.1	12.0±3.2	0.016
<b>E'/A'</b>	0.58±0.16	0.84±0.41	0.001
<b>Χρόνος Ισοογκοτικής Χάλασης (ms)</b>	109.8±16.2	100.8±17.1	0.003
<b>NT-proBNP (pg/ml)</b>	84.9±35.9	57.2±38.8	<0.001

Οι τιμές παρουσιάζονται σε μέσες τιμές±SD. ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση. ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση. ΜΚΔ: Μεσοκοιλιακό Διάφραγμα. ΟΤΑΚ: Οπίσθιο Τοίχωμα Αριστερής Κοιλίας. ΤΔΔΑΚ: Τελοδιαστολική Διάμετρος Αριστερής Κοιλίας. ΚΕΑΚ: Κλάσμα Εξώθησης Αριστερής Κοιλίας. LVM: Μάζα Αριστερής Κοιλίας. BSA: Επιφάνεια σώματος.

<sup>a</sup>24ωρη καταγραφή της πίεσης σε 17 ασθενείς στους 6 μήνες παρακολούθησης. Ένας ασθενής χωρίς 24ωρη καταγραφή στους 6 μήνες.



**Πίνακας 6. Αιμοδυναμικά, ηχοκαρδιογραφικά και εργαστηριακά δεδομένα στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, στην αρχή της παρακολούθησης και στους 6 μήνες.**

<b>Μεταβλητή (n=10)</b>	<b>Αρχή παρακολούθησης</b>	<b>6 μήνες</b>	<b>p</b>
<b>ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)</b>	182±12	182±11	0.921
<b>ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)</b>	99±13	98±10	0.201
<b>Μέση 24ωρη ΣΑΠ (mmHg)</b>	149±11	149±9	0.925
<b>Μέση 24ωρη ΔΑΠ (mmHg)</b>	85±11	84±8	0.469
<b>Διάμετρος Αριστερού κόλπου (mm)</b>	42±3.8	41.4±4.3	0.131
<b>ΜΚΔδ (mm)</b>	12.7±1.6	12.7±1.3	0.885
<b>ΟΤΑΚδ (mm)</b>	12.4±1.3	12.5±1.3	0.239
<b>ΤΔΔΑΚ (mm)</b>	51±3.4	50.9±3.1	0.570
<b>ΤΣΔΑΚ (mm)</b>	30.6±4.1	29.7±3.1	0.084
<b>ΚΕΑΚ (%)</b>	63.4±5.5	61.2±3.4	0.297
<b>LVM/BSA (g/m<sup>2</sup>)</b>	147.9±16	149.7±16.2	0.433

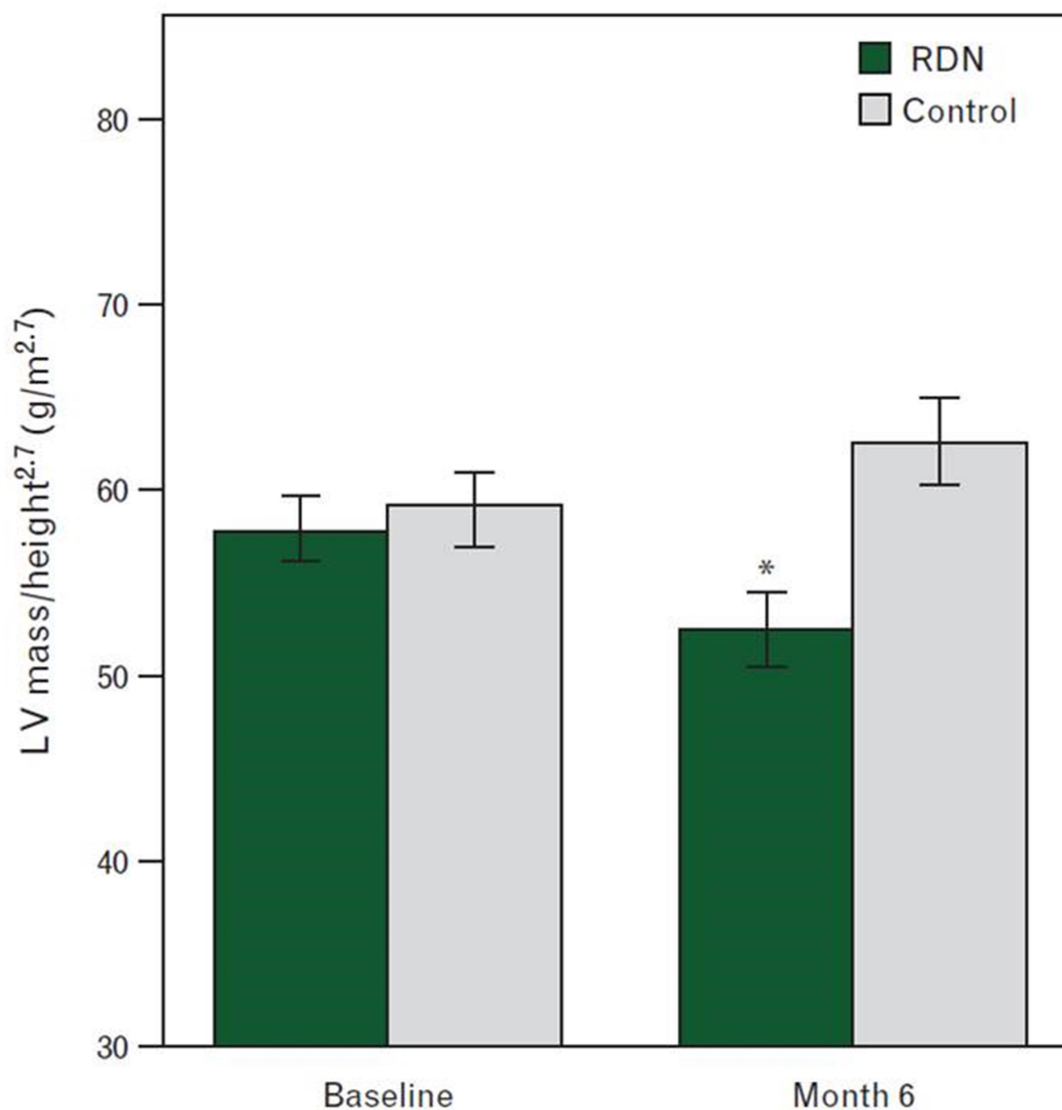
<b>LVM/height<sup>2.7</sup> (g/m<sup>2.7</sup>)</b>	59.1±6.4	62.6±7.3	0.064
<b>Ταχύτητα Ε κύματος διαμυροειδικής ροής (cm/s)</b>	74.3±21.8	71.0±20.3	0.395
<b>Ταχύτητα Α κύματος διαμυροειδικής ροής (cm/s)</b>	78.4±26.5	81.1±20.8	0.481
<b>E/A</b>	0.97±0.2	0.88±0.17	0.143
<b>Χρόνος επιβράδυνσης κύματος Ε (ms)</b>	237.6±60.5	240.2±53.8	0.468
<b>Ιστική ταχύτητα Ε' μυροειδικού δακτυλίου (cm/s)</b>	6.8±1.4	6.4±1.2	0.510
<b>E/E'</b>	11±2.5	11.1±2.4	0.867
<b>E'/A'</b>	0.72±0.2	0.67±0.18	0.464
<b>Χρόνος Ισοογκοτικής Χάλασης (ms)</b>	106.7±18.2	108.3±16.5	0.577
<b>NT-proBNP (pg/ml)</b>	89.7±34.0	83.8±24.9	0.353

Οι τιμές παρουσιάζονται σε μέσες τιμές±SD. ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση. ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση. ΜΚΔ: Μεσοκοιλιακό Διάφραγμα. ΟΤΑΚ: Οπίσθιο Τοίχωμα Αριστερής Κοιλίας. ΤΔΔΑΚ: Τελοδιαστολική Διάμετρος Αριστερής Κοιλίας. ΚΕΑΚ: Κλάσμα Εξώθησης Αριστερής Κοιλίας. LVM: Μάζα Αριστερής Κοιλίας. BSA: Επιφάνεια σώματος.

### ***Μάζα Αριστερής Κοιλίας και Γεωμετρία της***

Στην αρχή της παρακολούθησης (Εικόνα 7), δεν υπήρχαν διαφορές στο LVMI ανάμεσα στις δύο ομάδες ( $p > 0.05$ ). Στην ομάδα της RDN ο LVMI μειώθηκε σημαντικά από  $140.0 \pm 17.0 \text{ g/m}^2$  ( $57.9 \pm 7.9 \text{ g/m}^{2.7}$ ) σε  $126.7 \pm 19.2 \text{ g/m}^2$  ( $52.6 \pm 8.4 \text{ g/m}^{2.7}$ ) ( $p < 0.01$  και για τους δύο δείκτες) στους 6 μήνες παρακολούθησης (Πίνακας 5). Η βαρύτητα της LVH βελτιώθηκε σε 10 ασθενείς (56%), με 7 να βελτιώνονται κατά μία βαθμίδα και 3 κατά δύο βαθμίδες. Η βαρύτητα της LVH παρέμεινε αμετάβλητη σε 6 ασθενείς (33%) με τρεις από αυτούς να παραμένουν στο επίπεδο της ήπιας υπερτροφίας, ένας στο επίπεδο της μέτριας υπερτροφίας και οι υπόλοιποι 2 στο επίπεδο της σοβαρής υπερτροφίας (Εικόνα 8). Επιδείνωση της βαρύτητας της LVH παρατηρήθηκε σε 2 ασθενείς που από την ήπια υπερτροφία μετέπεσαν στην μέτρια υπερτροφία στους 6 μήνες παρακολούθησης. Κανείς από τους ασθενείς δεν μετέπεσε στο επίπεδο της σοβαρής υπερτροφίας στους 6 μήνες της παρακολούθησης μετά την απονεύρωση. Παραμένοντας στην ομάδα της απονεύρωσης, ο αριθμός των ασθενών με συγκεντρική LVH (δηλαδή  $RWT > 0.42$  και μάζα αριστερής κοιλίας  $> 48 \text{ g/m}^{2.7}$  για τους άνδρες και  $> 44 \text{ g/m}^{2.7}$  για τις γυναίκες) μειώθηκε από τους 16 (89%) στην αρχή της παρακολούθησης στους 9 (50%) στους 6 μήνες παρακολούθησης. Η συγκεντρική LVH σε τρεις ασθενείς υπέστρεψε σε συγκεντρική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας (δηλαδή  $RWT > 0.42$  και μάζα αριστερής κοιλίας  $\leq 48 \text{ g/m}^{2.7}$  για τους άνδρες και  $\leq 44 \text{ g/m}^{2.7}$  για τις γυναίκες) στους 6 μήνες μετά την απονεύρωση. Φυσιολογική γεωμετρία της αριστερής κοιλίας (δηλαδή  $RWT \leq 0.42$  και μάζα αριστερής κοιλίας  $\leq 48 \text{ g/m}^{2.7}$  για τους άνδρες και  $\leq 44 \text{ g/m}^{2.7}$  για τις γυναίκες) παρατηρήθηκε σε τρεις ασθενείς στους 6 μήνες μετά την απονεύρωση, με έναν από αυτούς να υποστρέφει από το επίπεδο της συγκεντρικής LVH.

Εικόνα 7. Επίδραση της νεφρικής απονεύρωσης στον δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας στους 6 μήνες παρακολούθησης.



LV mass/height<sup>2.7</sup>: Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας ως προς το ύψος<sup>2.7</sup>. RDN: ομάδα νεφρικής απονεύρωσης. Control: ομάδα ελέγχου.

\* p = 0.008 στους 6 μήνες vs αρχή της παρακολούθησης

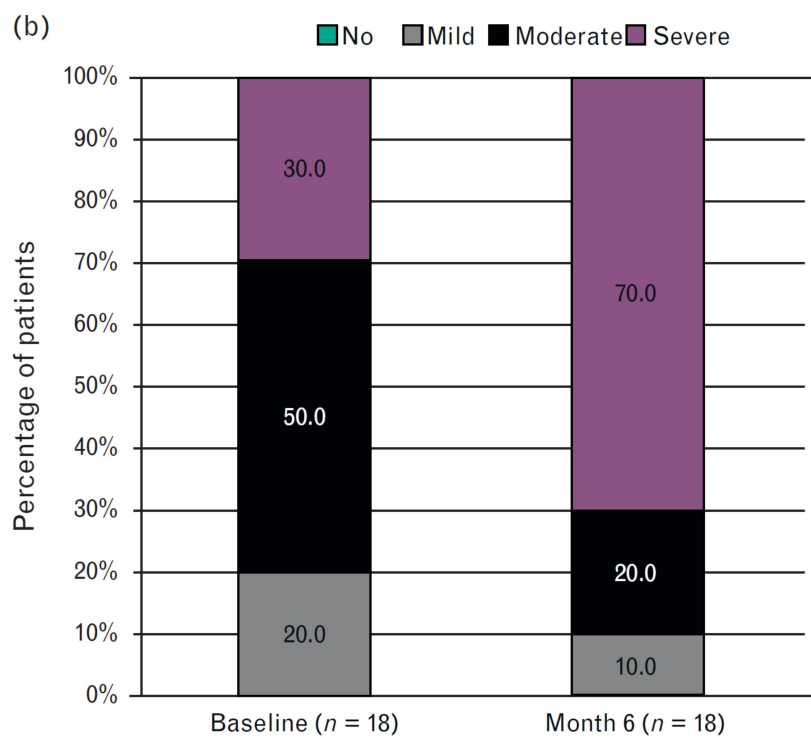
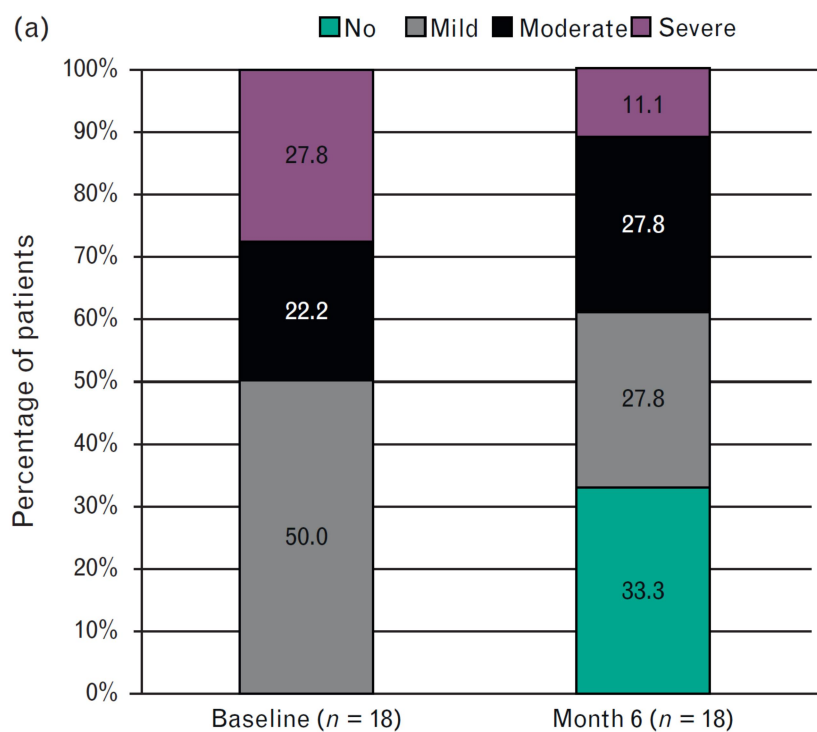
Το μέσο πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος στην τελοδιαστολή (IVSTd) μειώθηκε ευνοϊκά από το  $12.3 \pm 1.2$  στο  $11.7 \pm 1.3$  mm ( $p < 0.035$ ) στους 6 μήνες μετά την απονεύρωση.

Στην ομάδα ελέγχου, οι δείκτες της μάζας της αριστερής κοιλίας δεν μεταβλήθηκαν στους 6 μήνες ( $p > 0.05$  και για τους δύο δείκτες vs. αρχή της παρακολούθησης (Πίνακας 6). LVH υπήρχε και στους 10 ασθενείς (100%) και παρέμεινε αμετάβλητη στους 6 μήνες της παρακολούθησης (Εικόνα 8). Επιπρόσθετα, η βαρύτητα της LVH δεν βελτιώθηκε σε κανέναν από τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου (0%) στους 6 μήνες παρακολούθησης. Ειδικότερα, 5 ασθενείς (50%) παρέμειναν στο ίδιο επίπεδο βαρύτητας με την αρχή της παρακολούθησης (1 ήπια LVH, 1 μέτρια LVH και 3 σοβαρή LVH) ενώ οι υπόλοιποι 5 (50%) επιδείνωσαν την βαρύτητα της LVH στους 6 μήνες παρακολούθησης (1 από ήπια σε μέτρια LVH και 4 από μέτρια σε σοβαρή LVH).

Η τελοσυστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας (ΤΣΔΑΚ) μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα της RDN, από  $34.3 \pm 4.6$  mm στην αρχή της παρακολούθησης σε  $32.9 \pm 3.7$  mm στους 6 μήνες ( $p = 0.026$ ), ενώ δεν υπήρξε αντίστοιχη μεταβολή στην ομάδα ελέγχου.

Η πλειοψηφία των ασθενών (89% στην ομάδα της RDN και 100% στην ομάδα ελέγχου) είχαν διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ) ( $\text{ΚΕΑΚ} \geq 50\%$ ) και αυτό το ποσοστό διατηρήθηκε στους 6 μήνες παρακολούθησης. Σε καμία από τις δύο ομάδες δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στο ΚΕΑΚ στους 6 μήνες παρακολούθησης ( $p > 0.05$ ).

**Εικόνα 8. Επίδραση της νεφρικής απονεύρωσης στην βαρύτητα της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας στους 6 μήνες παρακολούθησης.**



(a): Ομάδα νεφρικής απονεύρωσης, (b): Ομάδα ελέγχου

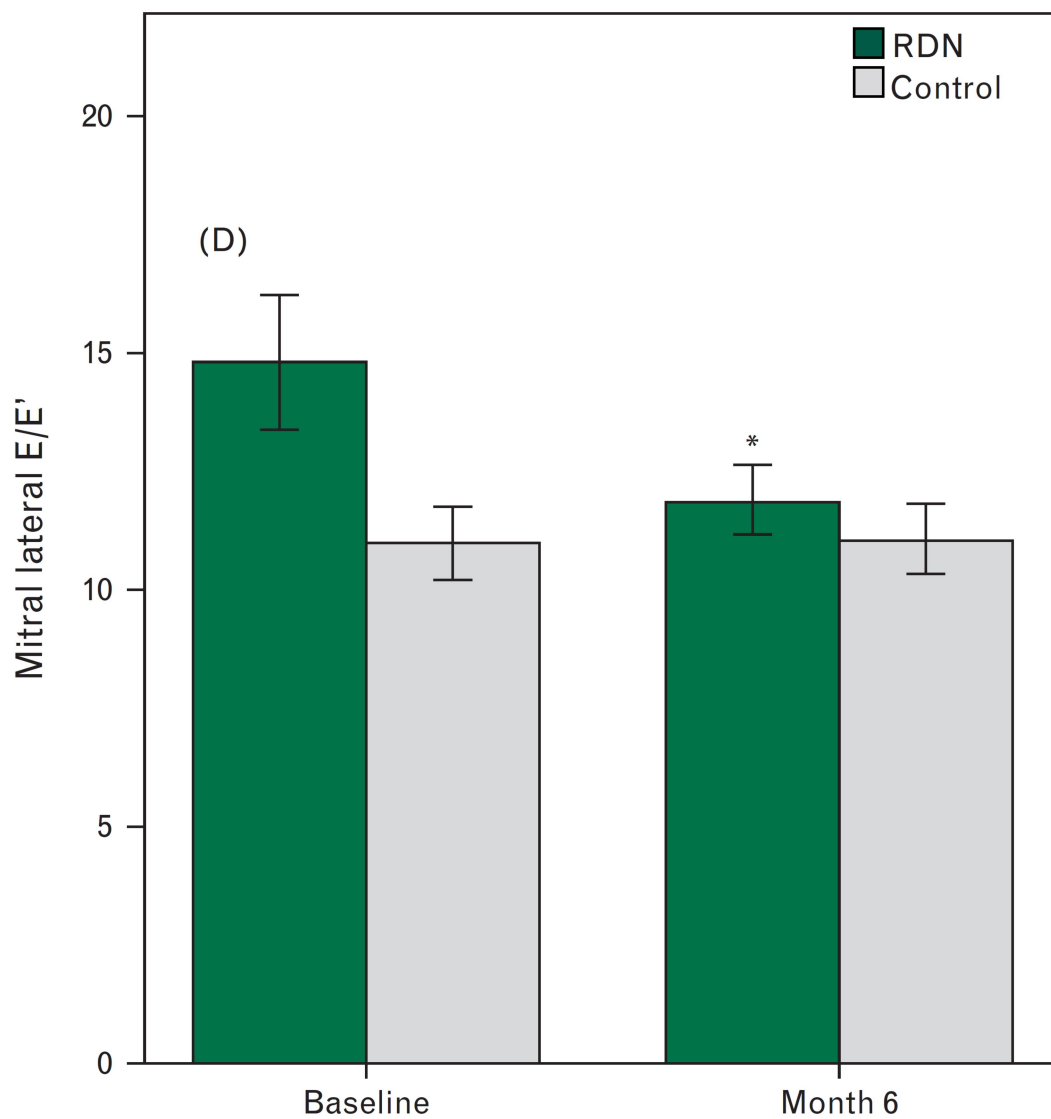
### ***Διαστολική λειτουργία και μέγεθος Αριστερού Κόλπου***

Ο χρόνος ισοογκοτικής χάλασης (IVRT) βραχύνθηκε κατά 9 ms ( $p=0.003$ ) στους 6 μήνες μετά την RDN (Πίνακας 5). Ο λόγος E'/A' στο ιστικό Doppler του μιτροειδικού δακτυλίου αυξήθηκε κατά 0.26 ( $p<0.001$ ), ενώ ο λόγος E/E' μειώθηκε σημαντικά κατά 2.8 ( $p=0.016$ ) στους 6 μήνες παρακολούθησης (Εικόνα 9). Το ποσοστό των ασθενών με E/E' μεγαλύτερο από 15 μειώθηκε σημαντικά από 33% στην αρχή της παρακολούθησης σε 11% στους 6 μήνες. Ο ένας ασθενής με φυσιολογικό E/E' ( $<8$ ) στην αρχή της παρακολούθησης διατήρησε φυσιολογικές ενδοκοιλιακές πιέσεις στους 6 μήνες. Το E/E' στο πλάγιο τμήμα του μιτροειδικού δακτυλίου μειώθηκε από 10.8 στην αρχή της παρακολούθησης σε 7.9 στους 6 μήνες παρακολούθησης, που αντιστοιχεί σε φυσιολογικές τιμές.

Συμβατό με τη σημαντική βελτίωση του E/E' μετά την RDN είναι και η μείωση του μεγέθους του αριστερού κόλπου (Πίνακας 5). Στους 6 μήνες παρακολούθησης μετά την RDN, η διάμετρος του αριστερού κόλπου μειώθηκε κατά 1.8 mm ( $p=0.004$ ), ενώ το ποσοστό των ασθενών με διατεταμένο αριστερό κόλπο (διάμετρος αριστερού κόλπου  $> 44$  mm) μειώθηκε από 33% στην αρχή της παρακολούθησης σε 11% στους 6 μήνες.

Σημειώνεται ότι στην ομάδα ελέγχου δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις παραμέτρους διαστολικής λειτουργίας και μεγέθους αριστερού κόλπου στους 6 μήνες παρακολούθησης (Πίνακας 6).

**Εικόνα 9. Επίδραση της νεφρικής απονεύρωσης στον λόγο E/E' του πλάγιου μιτροειδικού δακτυλίου στους 6 μήνες παρακολούθησης.**



\*  $p < 0.016$  σε σχέση με την αρχή της παρακολούθησης. RDN: Ομάδα νεφρικής απονεύρωσης. Control: Ομάδα ελέγχου.



### ***Επίπεδα N-τελικού-προ-B νατριουρητικού πεπτιδίου***

Στους 6 μήνες μετά την RDN, τα επίπεδα NT-proBNP μειώθηκαν σημαντικά από  $84.9 \pm 35.9$  pg/ml στην αρχή της παρακολούθησης σε  $57.2 \pm 38.8$  pg/ml ( $p < 0.001$ ) στους 6 μήνες παρακολούθησης, και αυτό έγινε ανεξάρτητα από τις μεταβολές στον ΔΜΑΚ και στην ΑΠ (Πίνακας 5), χωρίς αντίστοιχες μεταβολές να παρατηρηθούν στην ομάδα ελέγχου (Πίνακας 6). Στην ομάδα της RDN, η μείωση των επιπέδων του NT-proBNP στους 6 μήνες παρέμεινε σημαντική όταν οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες βάσει της διάμεσης τιμής ( $55.3 \text{ g/m}^{2.7}$ ) του ΔΜΑΚ στην αρχή της παρακολούθησης ( $p < 0.001$  στην ομάδα με  $\Delta\text{ΜΑΚ} < 55.3 \text{ g/m}^{2.7}$  και  $p = 0.016$  στην ομάδα με  $\Delta\text{ΜΑΚ} \geq 55.3 \text{ g/m}^{2.7}$ ).

### ***Σύγκριση με ομάδα ελέγχου***

Τέλος, η μεικτή ανάλυση διακύμανσης μεταξύ και εντός ομάδων (mixed between-within group ANOVA), ανέδειξε ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική θετική επίδραση της RDN στη μεταβολή των υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών που παρουσιάστηκαν παραπάνω, όπως επίσης και στην ευνοϊκή μεταβολή του NT-proBNP από την αρχή της παρακολούθησης στους 6 μήνες μεταξύ της ομάδας της RDN και της ομάδας ελέγχου (Wilks' Lambda  $< 0.05$  for all). Επιπρόσθετα, πραγματοποιώντας ανάλυση συσχέτισης κατά Pearson, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των μεταβολών στο ΔΜΑΚ και στους δείκτες διαστολικής λειτουργίας με τις μεταβολές στην ΑΠ ιατρείου ( $p < 0.05$  για όλα), υποδεικνύοντας μια πιθανή ανεξάρτητη επίδραση της RDN στις βλάβες των οργάνων στόχων.

## **Γ2. ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΕΣ ΝΕΥΡΟΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΔΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ**

### ***Πληθυσμός ανάλυσης***

Σύμφωνα με τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού της μελέτης που περιγράφηκαν νωρίτερα 17 ασθενείς με LVH που υποβλήθηκαν σε RDN εντάχθηκαν στη συγκεκριμένη ανάλυση.

### ***Κλινικά δεδομένα***

Τα δημογραφικά δεδομένα των ασθενών που εισήχθησαν στη συγκεκριμένη ανάλυση παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Ο αριθμός και η δόση των αντιυπερτασικών φαρμάκων παρέμειναν αμετάβλητα σε 13 από τους 17 ασθενείς (76%) κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των 24 μηνών (Πίνακας 8).

### ***Δεδομένα Αρτηριακής Πίεσης***

Μετά την RDN, η ΑΠ ιατρείου μειώθηκε σε  $141 \pm 14 / 80 \pm 13$ ,  $152 \pm 21 / 86 \pm 15$  και  $144 \pm 25 / 81 \pm 15$  mmHg στους 6, 12 και 24 μήνες παρακολούθησης, αντίστοιχα ( $p < 0.001 / p = 0.002$ ; Πίνακας 9), ενώ η μέση 24ωρη περιπατητική ΑΠ μειώθηκε σε  $133 \pm 13 / 76 \pm 13$ ,  $143 \pm 19 / 81 \pm 16$  και  $135 \pm 16 / 78 \pm 15$  mmHg στους 6, 12 και 24 μήνες παρακολούθησης, αντίστοιχα ( $p = 0.001 / p = 0.008$ , Πίνακας 9). Όσον αφορά στην καρδιακή συχνότητα δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές από την αρχή της παρακολούθησης στους 24 μήνες μετά την RDN. Στην αρχή της παρακολούθησης, η ΑΠ ιατρείου ήταν  $\geq 160$  mm Hg σε όλους τους ασθενείς (100%) με 11 (64.7%) και 6 (35.3%) ασθενείς στο φάσμα 160–179 και  $\geq 180$  mm Hg, αντίστοιχα (Εικόνα 10). Η 24ωρη συστολική περιπατητική αρτηριακή πίεση ήταν  $\geq 130$  mm Hg σε όλους τους ασθενείς (100%) με 3 (17.6%), 10 (58.8%) και 4 (23.5%)

**Πίνακας 7. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών στην αρχή της παρακολούθησης.**

<b>Παράμετρος</b>	<b>(n=17)</b>
<b>Ηλικία (έτη)</b>	57±9
<b>Φύλο (Άρρενες)</b>	11 (65)
<b>Δείκτης ΜάζαςΣώματος (kg*m<sup>-2</sup>)</b>	33.79±5.49
<b>Περίμετρος Μέσης (cm)</b>	110.6±13.5
<b>Ενεργοί καπνιστές</b>	3 (18)
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II</b>	6 (35)
<b>Υπερλιπιδαιμία</b>	10 (59)
<b>Αριθμός αντιπερτασικών φαρμάκων</b>	4.5±0.6

Οι τιμές παρουσιάζονται σε μέση τιμή ± SD ή απόλυτος αριθμός (ποσοστό %).

**Πίνακας 8. Αντιυπερτασικά φάρμακα στην αρχή της παρακολούθησης και στους 6, 12 και 24 μήνες μετά την νεφρική απονεύρωση.**

<b>Αντιυπερτασικά φάρμακα</b>	<b>Αρχή Παρακολούθησης (n=17)</b>	<b>Μήνας 6 (n=17)</b>	<b>Μήνας 12 (n=17)</b>	<b>Μήνας 24 (n=17)</b>
<b>ACEi/ ARBs / DRI</b>	17 (100)	16 (94)	16 (94)	16 (94)
<b>MRAs</b>	4 (24)	4 (24)	4 (24)	4 (24)
<b>β - αποκλειστές</b>	14 (82)	13 (76)	13 (76)	13 (76)
<b>CCBs</b>	17 (100)	15 (88)	14 (82)	14 (82)
<b>Διουρητικά</b>	17 (100)	16 (94)	15 (88)	15 (88)
<b>Συμπαθολυτικά</b>	6 (35)	6 (35)	5 (29)	5 (29)

ACEi: Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ARBs: Αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, DRI: Άμεσοι αναστολείς της ρενίνης, MRAs: Ανταγωνιστές της αλδοστερόνης, CCBs: Αναστολείς των διαύλων ασβεστίου.

**Πίνακας 9. Επίδραση της νεφρικής απονεύρωσης στην αρτηριακή πίεση ιατρείου και στην 24ωρη περιπατητική καταγραφή στους 6, 12 και 24 μήνες μετά την επέμβαση.**

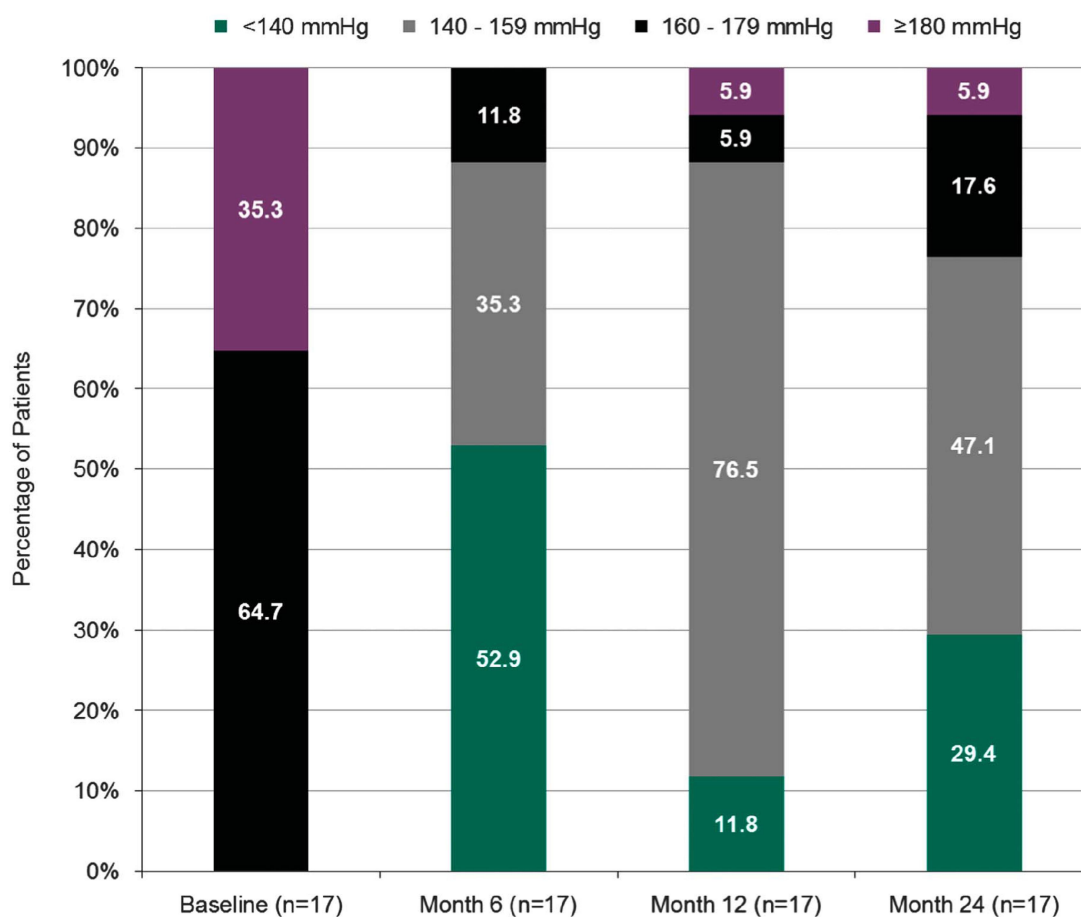
<b>Παράμετρος</b>	<b>Αρχή Παρακολούθησης (n=17)</b>	<b>Μήνας 6 (n=17)</b>	<b>Μήνας 12 (n=17)</b>	<b>Μήνας 24 (n=17)</b>	<b>p-value</b>
<b>ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)</b>	183 ± 20	141 ± 14	152 ± 21	144 ± 25	<0.001
<b>ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)</b>	97 ± 18	80 ± 13	86 ± 15	81 ± 15	0.002
<b>Καρδιακή Συχνότητα ιατρείου (min<sup>-1</sup>)</b>	76 ± 10	68 ± 9	71 ± 9	70 ± 10	0.058
<b>Μέση 24ωρη ΣΑΠ (mmHg)</b>	152 ± 16	133 ± 13	143 ± 19	135 ± 16*	0.001
<b>Μέση 24ωρη ΔΑΠ (mmHg)</b>	86 ± 15	76 ± 13	81 ± 16	78 ± 15*	0.008
<b>Μέση 24ωρη Καρδιακή Συχνότητα (min<sup>-1</sup>)</b>	73 ± 10	70 ± 7	73 ± 11	72 ± 11*	0.487

Οι τιμές παρουσιάζονται σαν μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση

ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση

\*Σε έναν ασθενή δεν πραγματοποιήθηκε 24ωρη περιπατητική καταγραφή της πίεσης στους 24 μήνες παρακολούθησης (n = 16 για αυτή την σύγκριση).

**Εικόνα 10. Επίδραση της νεφρικής απονεύρωσης στην συστολική αρτηριακή πίεση ιατρείου στους 6, 12 και 24 μήνες παρακολούθησης.**



ασθενείς να εντάσσονται στο φάσμα 130–139, 140–159 και  $\geq 160$  mm Hg, αντίστοιχα (Εικόνα 11). Οι μεταβολές στις κατηγορίες της ΑΠ ιατρείου και της 24ωρης περιπατητικής αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης παρουσιάζονται στις εικόνες 10 και 11.

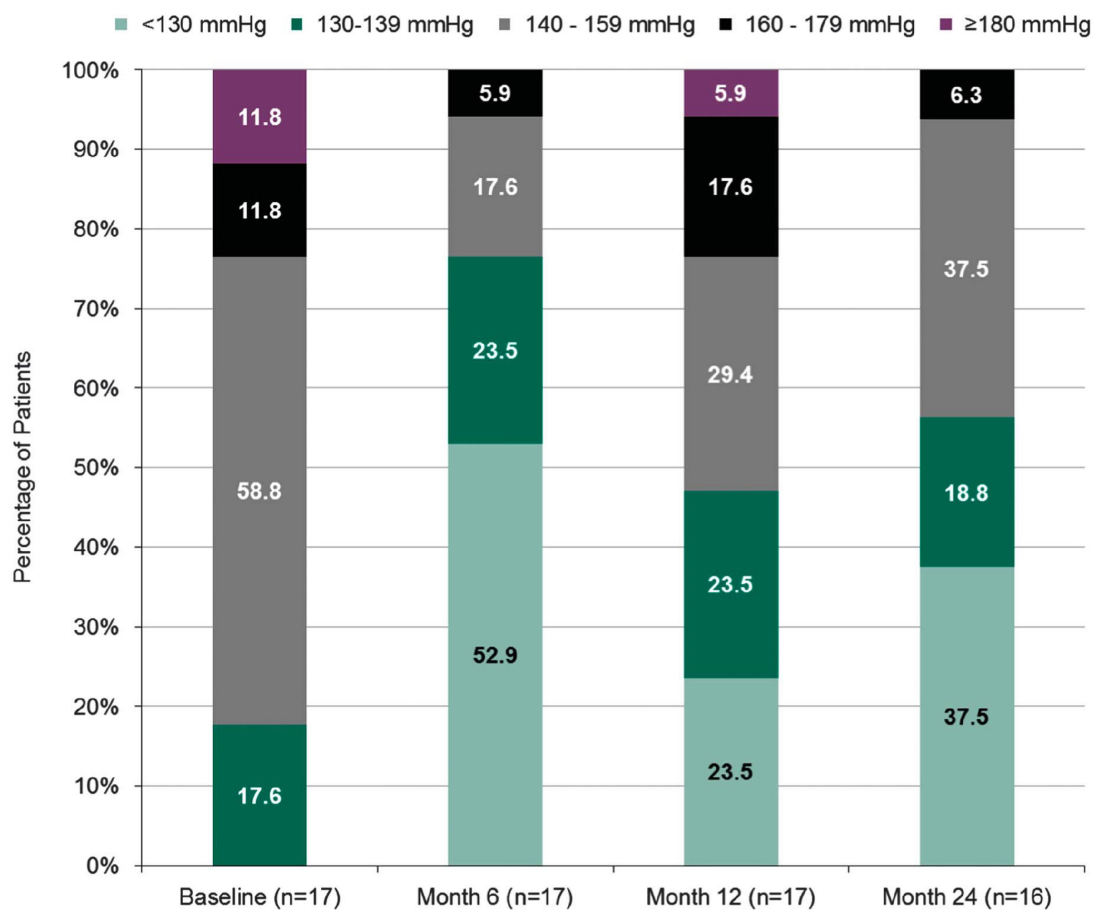
### ***Μάζα και Γεωμετρία της Αριστερής Κοιλίας***

Μετά την RDN ο ΔΜΑΚ μειώθηκε σε  $127.5 \pm 19.5 \text{ g m}^{-2}$  ( $53.0 \pm 8.5 \text{ g m}^{-2.7}$ ) στους 6 μήνες και ακολούθως σε  $124.4 \pm 13.5 \text{ g m}^{-2}$  ( $51.9 \pm 4.9 \text{ g m}^{-2.7}$ ) και  $118.3 \pm 23.0 \text{ g m}^{-2}$  ( $49.8 \pm 9.3 \text{ g m}^{-2.7}$ ) στους 12 και 24 μήνες παρακολούθησης, αντίστοιχα ( $p=0.003$  για τον ΔΜΑΚ διορθωμένο ως προς την επιφάνεια σώματος και  $p=0.004$  για τον ΔΜΑΚ διορθωμένο ως προς ύψος στην 2.7 (Εικόνα 12, Πίνακας 10).

Η πλειοψηφία των ασθενών (94%) είχαν διατηρημένο ΚΕΑΚ ( $\geq 50\%$ ) στην αρχή της παρακολούθησης, χωρίς να σημειωθούν σημαντικές μεταβολές στο μέσο ΚΕΑΚ μετά την RDN ( $p=0.09$ , Πίνακας 10).

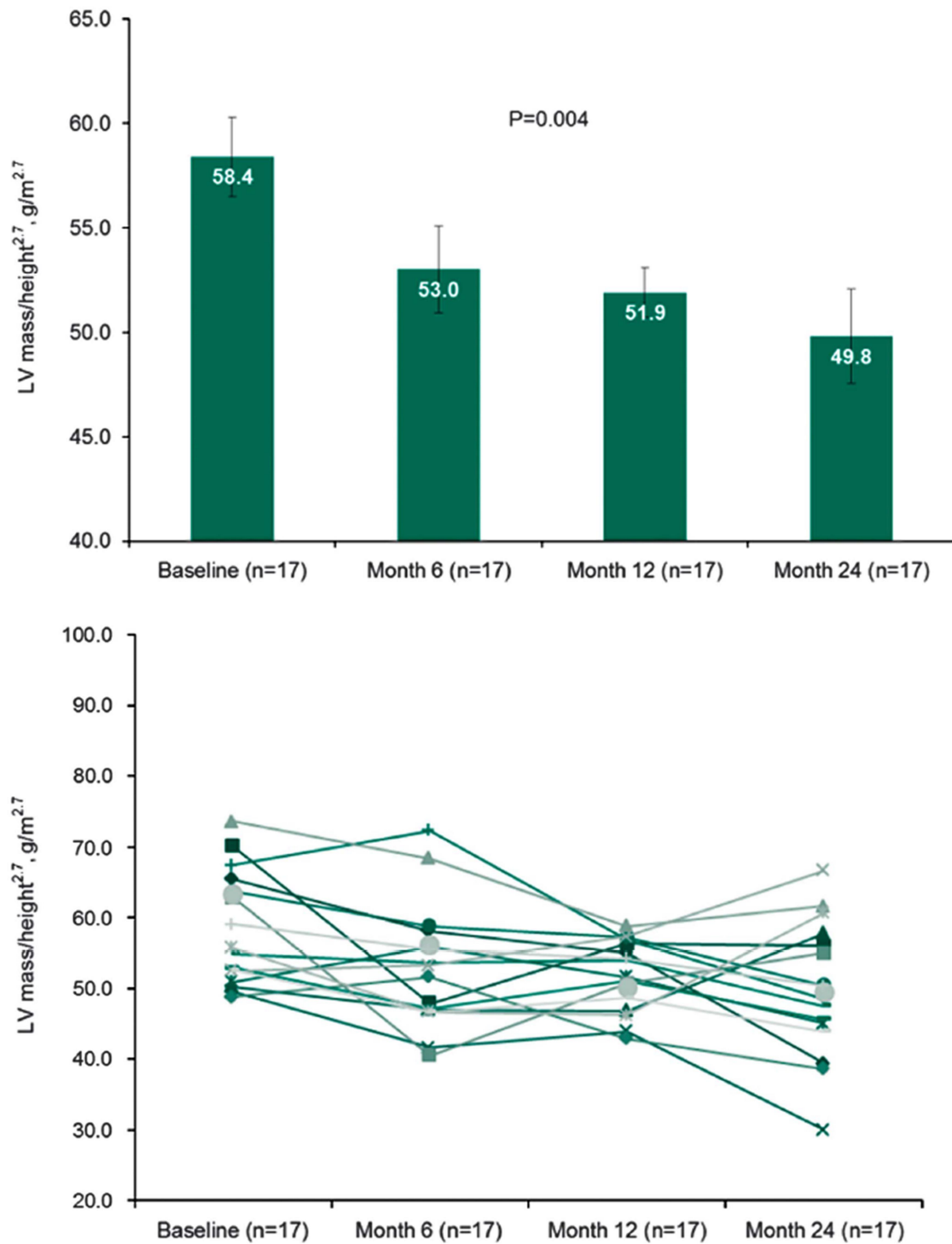
Μετά την RDN, 9 (52.9%), 10 (58.8%) και 12 (70.6%) ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση στο βαθμό της ΥΑΚ στους 6, 12 και 24 μήνες αντίστοιχα, με εννέα ασθενείς να βελτιώνονται κατά μία βαθμίδα, δύο κατά δύο βαθμίδες και έναν κατά τρεις βαθμίδες από την αρχή της παρακολούθησης στους 24 μήνες (Εικόνες 13 και 14). Ο αριθμός των ασθενών με σοβαρή ή μέτρια ΥΑΚ μειώθηκαν από 9 (52.9%) στην αρχή της παρακολούθησης σε 7 (41.2%), 6 (35.3%) και 5 (29.4%) στους 6, 12 και 24 μήνες αντίστοιχα. Ο αριθμός των ασθενών με ήπια ΥΑΚ μειώθηκε από 8 (47.1%) ασθενείς στην αρχή της παρακολούθησης σε 5 (29.4%) ασθενείς στους 6 μήνες, αλλά αυξήθηκε ξανά στους 8 (47.1%) ασθενείς στους 12 μήνες και μετά μειώθηκε ξανά στους 6 (35.5%) στους 24 μήνες.

**Εικόνα 11. Επίδραση της νεφρικής απονεύρωσης στην 24ωρη περιπατητική συστολική πίεση στους 6, 12 και 24 μήνες παρακολούθησης.**





**Εικόνα 12. Επίδραση της νεφρικής απονεύρωσης στον δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας (ως προς το ύψος) στους 6, 12 και 24 μήνες παρακολούθησης.**



LV: Αριστερή κοιλία

**Πίνακας 10. Επίδραση της νεφρικής απονεύρωσης στους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες στην αρχή της παρακολούθησης και στους 6, 12 και 24 μήνες μετά την επέμβαση.**

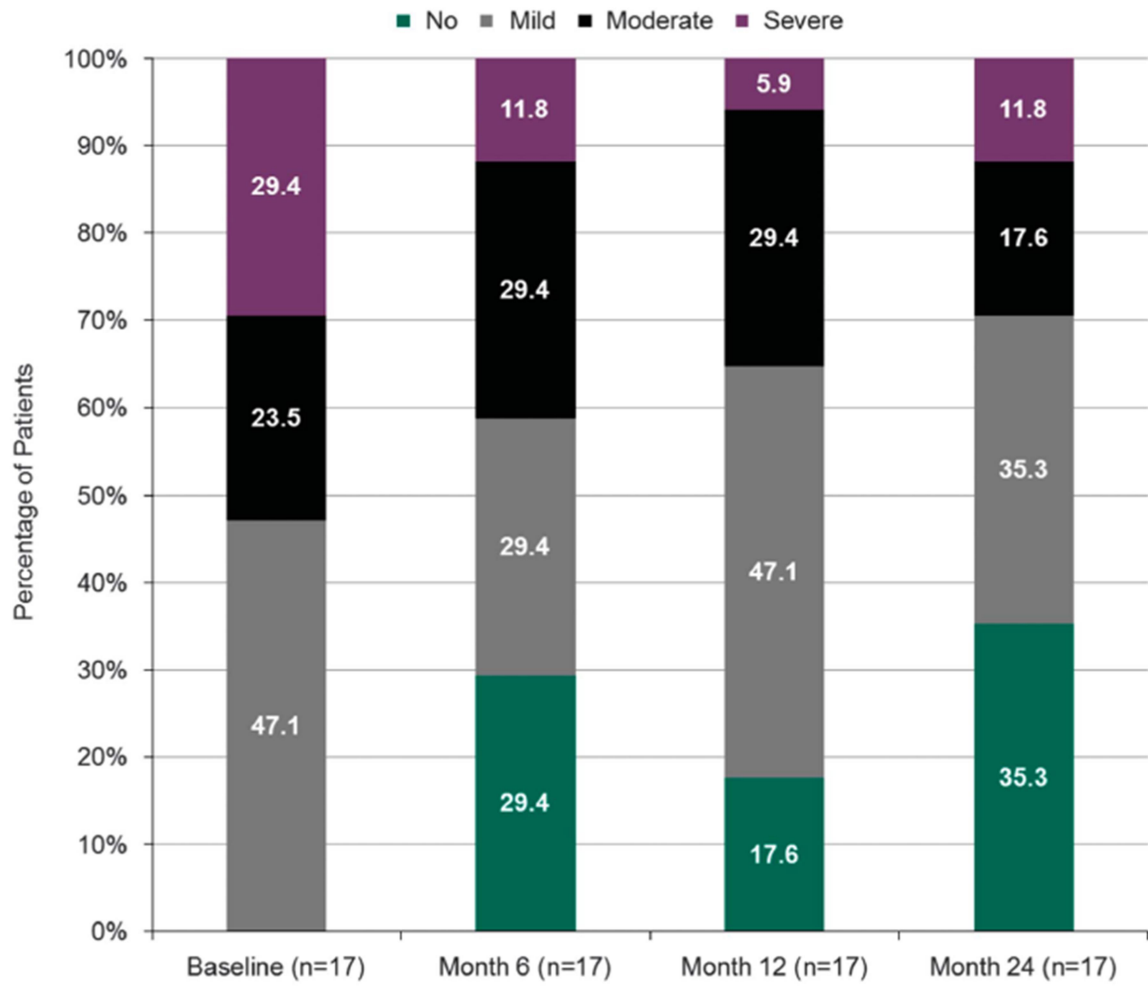
<b>Παράμετρος</b>	<b>Αρχή Παρακολούθησης (n=17)</b>	<b>Μήνας 6 (n=17)</b>	<b>Μήνας 12 (n=17)</b>	<b>Μήνας 24 (n=17)</b>	<b>p - value</b>
<b>Διάμετρος Αριστερού Κόλπου (mm)</b>	42.3±4.4	40.6±3.7	41.2±3.4	42.4±4.6	0.047
<b>Όγκος Αριστερού Κόλπου (ml)</b>	62.2±14.5	52.3±9.6	51.3±8.8	54±12	0.015
<b>IVSTd (mm)</b>	12.2±1.2	11.7±1.3	11.5±0.9	11.3±1.0	0.015
<b>LVPWTd (mm)</b>	12.2±1.1	11.7±1.4	11.5±1.0	10.8±1.0	0.002
<b>LVEDD (mm)</b>	51.2±5.2	49.8±3.9	50.1±4.8	50.1±5.3	0.478
<b>LVESD (mm)</b>	34.3±4.7	32.9±3.8	33.0±3.5	33.2±3.8	0.097
<b>LVEF (%)</b>	60.2±6.1	60.8±5.1	61.9±4.6	59.5±3.5	0.09
<b>LVM<sub>BSA</sub> (g m<sup>-2</sup>)</b>	141.1±16.8	127.5±19.5	124.4±13.5	118.3±23	0.003
<b>LVM<sub>Height</sub> (g m<sup>-2.7</sup>)</b>	58.4±7.8	53±8.5	51.9±4.9	49.8±9.3	0.004
<b>E (cm/s)</b>	81.8±32.3	81.5±33.1	79.7±27.7	81.2±28.2	0.927

<b>A (cm/s)</b>	94.5±23.7	85.2±21.2	91.6±20.9	85.9±18.7	0.140
<b>E/A</b>	0.88±0.26	0.98±0.32	0.88±0.28	0.96±0.3	0.315
<b>E DT (ms)</b>	239.1±65.6	268.2±58.6	244.8±36.8	220.5±81.5	0.163
<b>E´(cm/s)</b>	5.7±1	7±2	7±2.5	8.4±2.2	<0.001
<b>E/E´</b>	14.7±6.2	12±3.3	12±3.9	10.1±4.2	0.001
<b>E´/A´</b>	0.58±0.16	0.81±0.39	0.7±0.26	0.86±0.33	0.001
<b>IVRT (ms)</b>	108.3±15.4	99.3±16.2	103.5±24.8	87.5±18.9	0.001

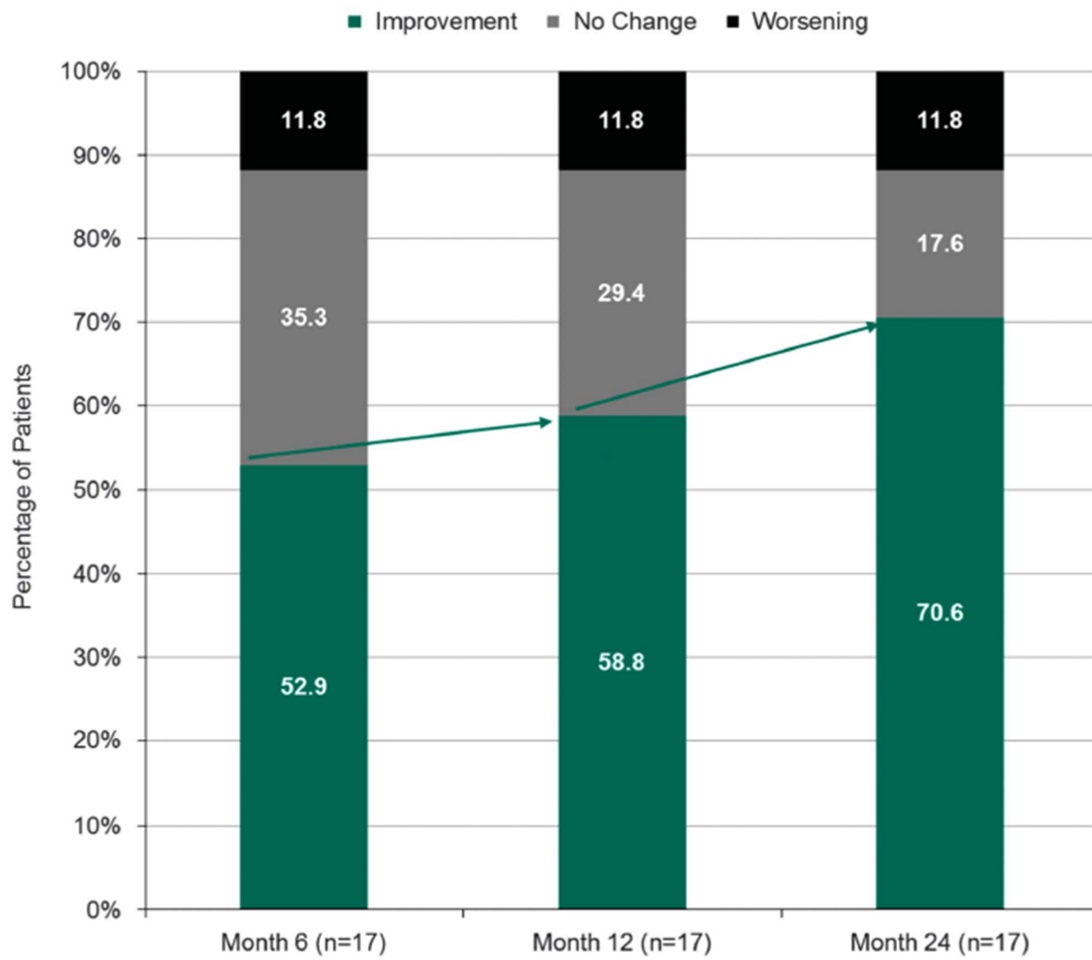
Οι τιμές παρουσιάζονται σε μέση τιμή ± SD

IVSTd: Πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος στην τελοδιαστολή, LPWTd: Πάχος οπισθίου τοιχώματος αριστερής κοιλίας στην τελοδιαστολή, LVEDD: Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, LVESD: Τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, LVEF: Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, LVMI<sub>BSA</sub>: Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας ως προς την επιφάνεια σώματος, LVMI<sub>Height</sub>: Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας ως προς το ύψος, E: Ταχύτητα E κύματος διαμυροειδικής ροής, A: ταχύτητα A κύματος διαμυροειδικής ροής, E/A: Λόγος ταχυτήτων E/A κυμάτων διαμυροειδικής ροής, E DT: Χρόνος επιβράδυνσης E κύματος διαμυροειδικής ροής, E´: Ιστική ταχύτητα E κύματος πλαγίου μυροειδικού δακτυλίου, A´: Ιστική ταχύτητα A κύματος πλαγίου μυροειδικού δακτυλίου, IVRT: Χρόνος ισοογκοτικής χάλασης

**Εικόνα 13. Βαρύτητα της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας στην αρχή της παρακολούθησης και στους 6, 12 και 24 μήνες μετά την νεφρική απονεύρωση.**



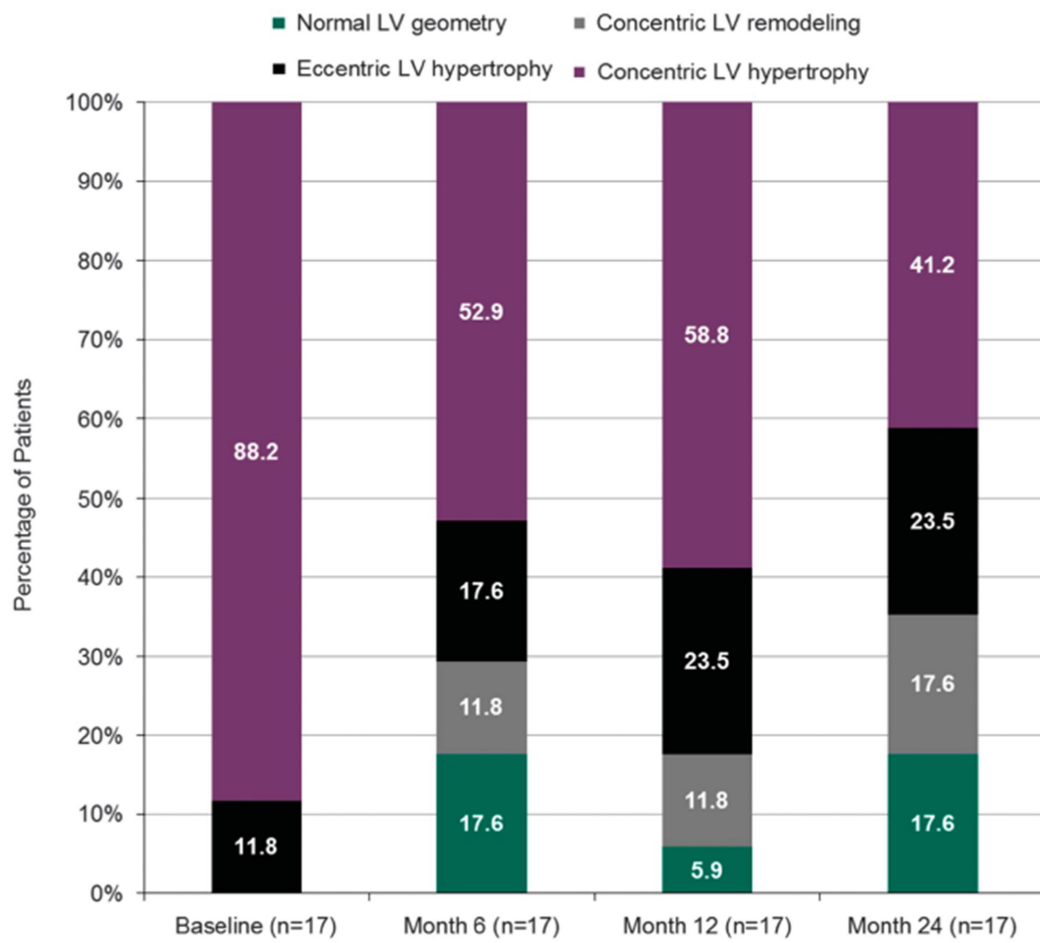
**Εικόνα 14. Μεταβολές της βαρύτητας της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας στους 6, 12 και 24 μήνες μετά την νεφρική απονεύρωση.**



Ο αριθμός των ασθενών με μάζα αριστερής κοιλίας διορθωμένη ως προς το ύψος<sup>2.7</sup> που πέτυχαν την υποστροφή στα φυσιολογικά επίπεδα ήταν 5 (29.4%), 3 (17.6%) και 6 (35.3%) ασθενείς στους 6, 12 και 24 μήνες, αντίστοιχα. Έξι από τους 17 ασθενείς (35.2%) είχαν εμμένουσα βελτίωση  $\geq 1$  επιπέδου στην βαρύτητα της ΥΑΚ μετά τους 6 μήνες από την RDN. Η βαρύτητα της ΥΑΚ δεν άλλαξε σε άλλους 6 από τους 17 ασθενείς (35.3%) στους 6 μήνες μετά την RDN και αυτός ο αριθμός μειώθηκε σε 5 (29.4%) στους 12 μήνες και σε 3 (17.6%) στους 24 μήνες μετά την RDN, ενώ αντίθετα η βαρύτητα της ΥΑΚ επιδεινώθηκε σε 2 ασθενείς (11.8%) στους 6, 12 και 24 μήνες μετά την RDN.

Μετά την RDN, ο αριθμός των ασθενών με συγκεντρική LVH (RWT  $>0.42$  και μάζα ΑΚ  $> 48 \text{ g m}^{-2.7}$  για τους άνδρες και  $> 44 \text{ g m}^{-2.7}$  για τις γυναίκες) μειώθηκε σε 9 (52.9%), 10 (58.8%) και 7 (41.2%) ασθενείς στους 6, 12 και 24 μήνες, αντίστοιχα (Εικόνα 15). Η συγκεντρική LVH σε τρεις ασθενείς υπέστρεψε σε συγκεντρική αναδιαμόρφωση της ΑΚ (δηλαδή RWT  $>0.42$  και μάζα ΑΚ  $\leq 48 \text{ g m}^{-2.7}$  για τους άνδρες και  $\leq 44 \text{ g m}^{-2.7}$  για τις γυναίκες) στους 24 μήνες (Εικόνα 15). Φυσιολογική γεωμετρία της ΑΚ (δηλαδή, RWT  $\leq 0.42$  και μάζα ΑΚ  $\leq 48 \text{ g m}^{-2.7}$  για τους άνδρες και  $\leq 44 \text{ g m}^{-2.7}$  για τις γυναίκες) παρατηρήθηκε σε 3 (17.6%), 1 (5.9%), και 3 (17.6%) ασθενείς στους 6, 12 και 24 μήνες, αντίστοιχα, με έναν από αυτούς να υποστρέφει από την κατάσταση της συγκεντρικής LVH και δύο από αυτούς να υποστρέφουν από την κατάσταση της έκκεντρης LVH (δηλαδή, RWT  $\leq 0.42$  και μάζα ΑΚ  $> 48 \text{ g m}^{-2.7}$  για τους άνδρες και  $> 44 \text{ g m}^{-2.7}$  για τις γυναίκες) στους 24 μήνες από την αρχή της παρακολούθησης (Εικόνα 15).

**Εικόνα 15. Μεταβολές της γεωμετρίας της αριστερής κοιλίας στους 6, 12 και 24 μήνες μετά την νεφρική απονεύρωση σε σχέση με την αρχή της παρακολούθησης.**



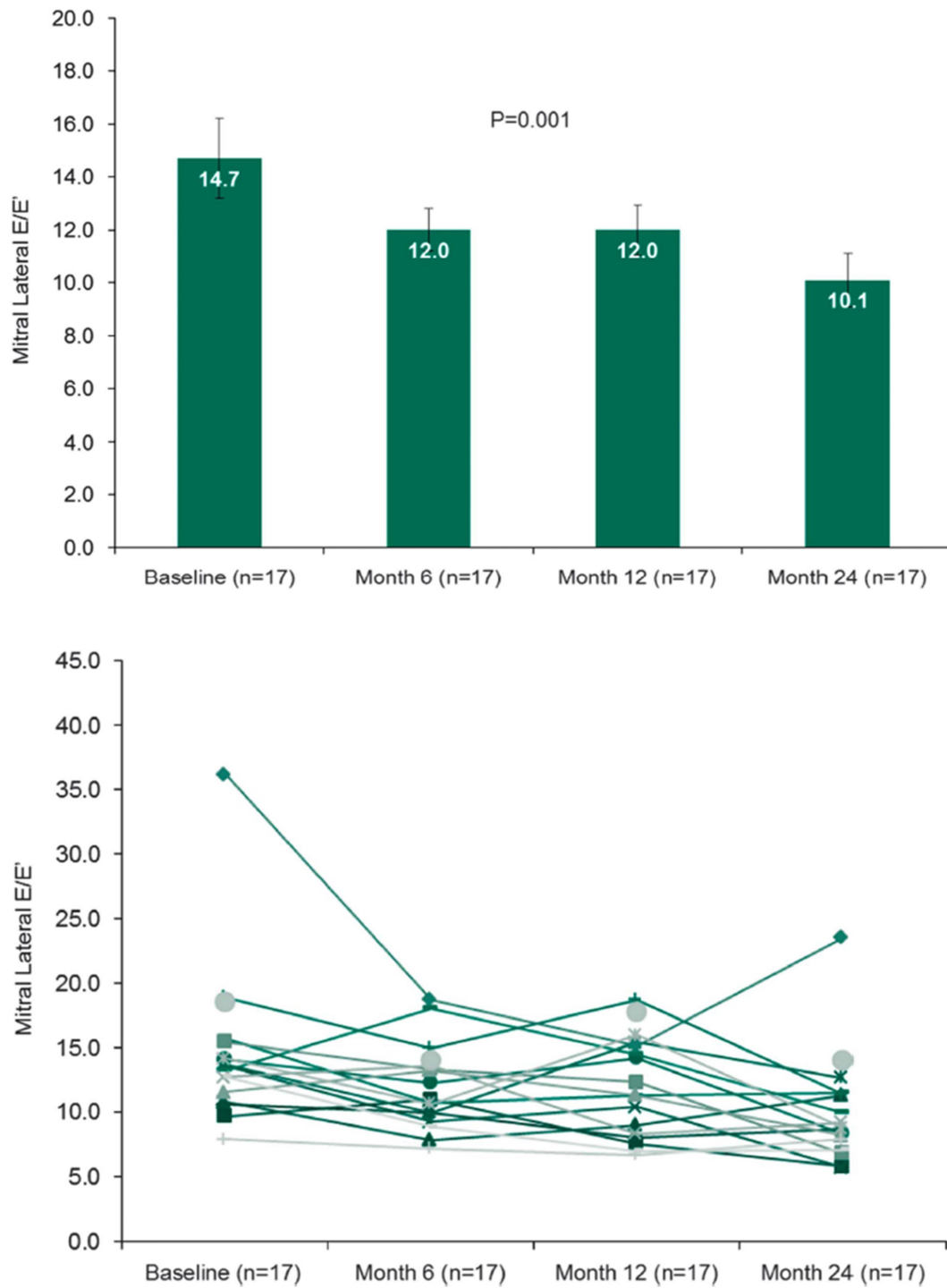
LV: Αριστερή κοιλία

### ***Διαστολική λειτουργία και μέγεθος αριστερού κόλπου***

Μετά την RDN, ο χρόνος ισοογκοτικής χάλασης βραχύνθηκε από  $99.3 \pm 16.2$ , και  $103.5 \pm 24.8$  σε  $87.5 \pm 18.9$  ms στους 6, 12 και 24 μήνες, αντίστοιχα ( $p = 0.001$ , Πίνακας 10), ενώ ο λόγος E'/A' της διαμυροειδικής ροής αυξήθηκε από  $0.81 \pm 0.39$  και  $0.70 \pm 0.26$  σε  $0.86 \pm 0.33$  στους 6, 12 και 24 μήνες, αντίστοιχα ( $p = 0.001$ , Πίνακας 10). Ο λόγος E/E' στον πλάγιο μυροειδικό δακτύλιο μειώθηκε από  $12.0 \pm 3.3$  και  $12 \pm 3.9$  σε  $10.1 \pm 4.2$  στους 6, 12 και 24 μήνες, αντίστοιχα ( $p = 0.001$ , Εικόνα 16). Σημαντική ήταν και η μείωση της διαμέτρου και του όγκου του αριστερού κόλπου στους 6 μήνες μετά την RDN ( $p = 0.009$  και  $p = 0.003$ , αντίστοιχα), αλλά οι αντίστοιχες μεταβολές στους 12 και 24 μήνες δεν ήταν σημαντικές όταν συγκρίθηκαν με την αρχή της παρακολούθησης ( $p > 0.05$  και για τις δύο συγκρίσεις, Πίνακας 10). Ο αριθμός των ασθενών με λόγο E/E'  $> 15$  στον πλάγιο μυροειδικό δακτύλιο παρουσίασε διακύμανση αφού αρχικά μειώθηκε στους 2 (11.8%) ασθενείς στους 6 μήνες, αλλά αυξήθηκε πάλι στους 5 (29.4%) ασθενείς στους 12 μήνες και ξαναμειώθηκε στον ένα (5.9%) στους 24 μήνες μετά την RDN. Στην αρχή της παρακολούθησης, ένας ασθενής είχε λόγο E/E'  $< 8$  στον πλάγιο μυροειδικό δακτύλιο και το διατήρησε για όλη την περίοδο των 24 μηνών της παρακολούθησης μετά την RDN. Ο αριθμός των ασθενών με λόγο E/E'  $< 8$  στον πλάγιο μυροειδικό δακτύλιο αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σε 2 (11.8%), 3 (17.6%) και 5 (29.4%) ασθενείς στους 6, 12 και 24 μήνες αντίστοιχα μετά την RDN. Στους ασθενείς που πέτυχαν τον στόχο της ΣΑΠ ( $< 140$  mm Hg) στους 24 μήνες μετά την RDN ( $n = 5$ ), ο λόγος E/E' στον πλάγιο μυροειδικό δακτύλιο έδειξε σημαντική μείωση από  $13.8 \pm 3.5$  στην αρχή της παρακολούθησης σε  $8.1 \pm 3.4$  στους 24 μήνες μετά την RDN ( $p = 0.006$ ). Επιπρόσθετα, και στους ασθενείς που δεν πέτυχαν τον στόχο της ΣΑΠ ( $< 140$  mm Hg) στους 24 μήνες μετά την RDN ( $n = 12$ ), ο



**Εικόνα 16. Τιμές του λόγου E/E' του πλάγιου μιτροειδικού δακτυλίου και τάση μεταβολής του από την αρχή της παρακολούθησης στους 6, 12 και 24 μήνες μετά την νεφρική απονεύρωση.**



Οι αριθμοί αντιστοιχούν στη μέση τιμή για κάθε χρονικό σταθμό της μελέτης. Το p αφορά στην τάση μεταβολής της μέσης τιμής

λόγος Ε/Ε' του πλάγιου μιτροειδικού δακτυλίου μειώθηκε από  $15.1 \pm 7.2$  σε  $10.9 \pm 4.3$  ( $p = 0.002$ ).

Τέλος, στην ανάλυση συσχέτισης κατά Pearson, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των μεταβολών της ΑΠ ιατρείου και της περιπατητικής αρτηριακής πίεσης ούτε με τις μεταβολές των δεικτών μάζας της αριστερής κοιλίας ούτε με τις μεταβολές των δεικτών διαστολικής λειτουργίας σε κανέναν από τους χρονικούς σταθμούς της μελέτης ( $p > 0.05$  για όλες τις συγκρίσεις).

### **Γ3. ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ**

Οι προκαλούμενες από την υπέρταση βλάβες στα όργανα στόχους (TOD) σχετίζονται σημαντικά με δυσμενείς καρδιαγγειακές εκβάσεις, ενώ γνωρίζουμε ότι η μείωση της ΑΠ συνοδεύεται από υποστροφή των TOD και επακόλουθη βελτίωση της καρδιαγγειακής πρόγνωσης (34) (254). Η RH εμφανίζεται στο 5–10% των υπερτασικών ασθενών και σχετίζεται ανεξάρτητα με δυσμενή καρδιαγγειακή πρόγνωση (42). Από παθοφυσιολογική άποψη, η ενεργοποίηση των απαγωγών νεφρικών συμπαθητικών ιών αυξάνει την ΑΠ ενώ η ενεργοποίηση των προσαγωγών νεφρικών ιών οδηγεί σε κεντρική ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και προαγωγή των TOD (255). Πολλές προοπτικές μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι η RDN σχετίζεται με μείωση των TOD (170,173,256–263) (172,264–268). Παραμένει βέβαια να διερευνηθεί κατά πόσο αυτή η υποστροφή σχετίζεται αιτιολογικά όχι μόνο με την μείωση της ΑΠ αλλά και με την μείωση του συμπαθητικού τόνου στα όργανα στόχους. Στη βάση όλων των παραπάνω, επιδώσαμε να συνθέσουμε τα δεδομένα για την επίδραση της RDN στις TOD και να διερευνήσουμε τη σχέση της με την μείωση της ΑΠ μετά την RDN.

### ***Κριτήρια Επιλογής***

Στην μέτα-ανάλυση περιελήφθησαν μελέτες παρατήρησης και τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που εξέταζαν την επίδραση της RDN σε προκαθορισμένες εκβάσεις στις TOD. Συγκεκριμένα τα κριτήρια επιλογής ήταν τα ακόλουθα: δημοσιευμένη μελέτη σε peer-reviewed περιοδικό στην Αγγλική γλώσσα και αναφορά των υπό μελέτη εκβάσεων στις TOD τόσο στην αρχή όσο και στο τέλος της παρακολούθησης. Μελέτες με λιγότερους από 10 ασθενείς καθώς και μελέτες με χειρουργική απονεύρωση απορρίφθηκαν από την μετα-ανάλυση. Δεν υπήρχαν περιορισμοί στα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που υπεβλήθησαν σε RDN ούτε στο είδος του καθετήρα που χρησιμοποιήθηκε για την RDN.

### ***Μέτρα Έκβασης***

Οι προκαθορισμένες εκβάσεις στις TOD για τα αγγεία ήταν οι ακόλουθες:

- Κεντρικός Δείκτης Ενίσχυσης (AIx) σφυγμικού κύματος
- Καρωτιδο – μηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV).

Οι προκαθορισμένες εκβάσεις στις καρδιακές μεταβολές και την διαστολική λειτουργία ήταν οι ακόλουθες:

- Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας (LVMI)
- Δείκτης όγκου αριστερού κόλπου (LAVI)
- Λόγος ταχύτητας E κύματος προς ταχύτητα A κύματος διαμυροειδικής ροής (E/A)
- Λόγος ταχύτητας E κύματος διαμυροειδικής ροής προς ιστική ταχύτητα Em του μυροειδικού δακτυλίου (E/Em).

Δείκτες νεφρικής βλάβης, όπως ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ή αλβουμίνη ούρων, δεν συμπεριελήφθησαν τελικά στην μετα-ανάλυση καθώς σε μια διερευνητική

αναζήτηση καταδείχθηκε εκσεσημασμένη ετερογένεια στις μονάδες μετρήσεων καθιστώντας τα ακατάλληλα για ποσοτική συνθετική ανάλυση.

### ***Αναζήτηση βιβλιογραφίας***

Οι μελέτες αναζητήθηκαν συστηματικά στις βάσεις PubMed, EMBASE και Cochrane Library μέχρι τον Ιανουάριο του 2017 και επιπρόσθετα αναζητώντας σχετική βιβλιογραφία στις αναφορές των συγκεκριμένων μελετών. Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι όροι αναζήτησης: “renal denervation” AND (“target organ damage” or “arterial stiffness” or “augmentation index” or “pulse wave velocity” or “cardiac hypertrophy” or “left ventricular mass” or “left ventricular hypertrophy” or “atrial size” or “diastolic dysfunction” ). Οι διπλές αναφορές δεδομένων ασθενών από την ίδια κοόρτη σε διαφορετικές δημοσιεύσεις ελέγχθηκαν με αντιπαραβολή των ονομάτων των συγγραφέων, του ακαδημαϊκού ή νοσηλευτικού ιδρύματος, της χρονικής περιόδου ένταξης στη μελέτη και του μεγέθους δείγματος. Σε περίπτωση που δεδομένα για την ίδια έκβαση από την ίδια κοόρτη ασθενών αναφέρονταν σε παραπάνω από μία δημοσιεύσεις, επιλεγόταν για την εξαγωγή των δεδομένων η μελέτη με το μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος.

### ***Εξαγωγή δεδομένων***

Για κάθε μελέτη που ικανοποιούσε τα κριτήρια εισαγωγής και εισερχόταν στη μετα-ανάλυση, εξάγονταν οι τιμές των μεταβλητών ενδιαφέροντος (μέτρα έκβασης) στην αρχή και στο τέλος της παρακολούθησης ή η μέση διαφορά και το τυπικό σφάλμα (SE) της διαφοράς όταν αυτά παρουσιάζονταν. Για τις μελέτες με πολλαπλούς χρονικούς σταθμούς παρακολούθησης εξάγονταν όλα τα διαθέσιμα δεδομένα. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων και ο τύπος της

παρέμβασης καταγραφόταν επίσης. Στις μελέτες με ομάδα ελέγχου, εξάγονταν μόνο τα μέτρα έκβασης και τα χαρακτηριστικά της ομάδας παρέμβασης.

### ***Σύνθεση δεδομένων και στατιστική ανάλυση***

Το μέγεθος επίδρασης για κάθε έκβαση υπολογιζόταν αλγεβρικά από τη διαφορά στην τιμή της έκβασης στην αρχή και το τέλος της παρακολούθησης. Τα μέτρα διακύμανσης (SE της διαφοράς), όταν δεν αναφέρονταν στην πρωτογενή μελέτη, έπρεπε να υπολογιστούν. Για αυτόν τον υπολογισμό χρειαζόταν η συσχέτιση ( $r$ ) μεταξύ των τιμών στην αρχή και το τέλος της παρακολούθησης. Καθώς αυτή η πληροφορία δεν ήταν διαθέσιμη στις πρωτογενείς μελέτες, έπρεπε να αποδώσουμε μια κατά προσέγγιση τιμή (269). Η τιμή αυτή για το  $r$  ορίστηκε τελικά στο 0,5 που θεωρείτε βιβλιογραφικά μια συντηρητική τιμή για συσχέτιση μεταξύ εκβάσεων στο ίδιο σκέλος παρέμβασης (270).

Η μηδενική υπόθεση του παρόμοιου μεγέθους επίδρασης μεταξύ των μελετών (δηλ. ομοιογένειας) ελέγχθηκε χρησιμοποιώντας το  $\chi^2$  τεστ ετερογένειας  $Q$  του Cochran και το μέτρο  $I^2$ . Για το  $I^2$  συγκεκριμένα, τιμές μικρότερες του 30% αντανakλούσαν ήπια ετερογένεια, τιμές 30-60% μέτρια ετερογένεια και τιμές  $> 60\%$  ουσιαστική ετερογένεια. Για τον υπολογισμό των αθροιστικών τυποποιημένων μέσων διαφορών χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα τυχαίων επιδράσεων με τη μέθοδο του Cohen. Οι σταθμισμένες μέσες διαφορές (WMD) με το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης απεικονίστηκαν σε διαγράμματα «δάσους» (forest plots). Οι μελέτες ήταν σταθμισμένες χρησιμοποιώντας το ανάστροφο του μέτρου διακύμανσης (SE) της διαφοράς των μέσων.

Η παρουσία σφάλματος δημοσίευσης διερευνήθηκε γραφικά χρησιμοποιώντας funnel plots και στατιστικά χρησιμοποιώντας τα τεστ Egger και Begg για να

αναδείξουν επίδραση μικρών μελετών. Επίσης, πραγματοποιήθηκαν προκαθορισμένες αναλύσεις ευαισθησίας για διαφορετικά επίπεδα του  $r$  ( $r=0.35$  και  $r=0.65$ ) και για διαφορετικές περιόδους παρακολούθησης.

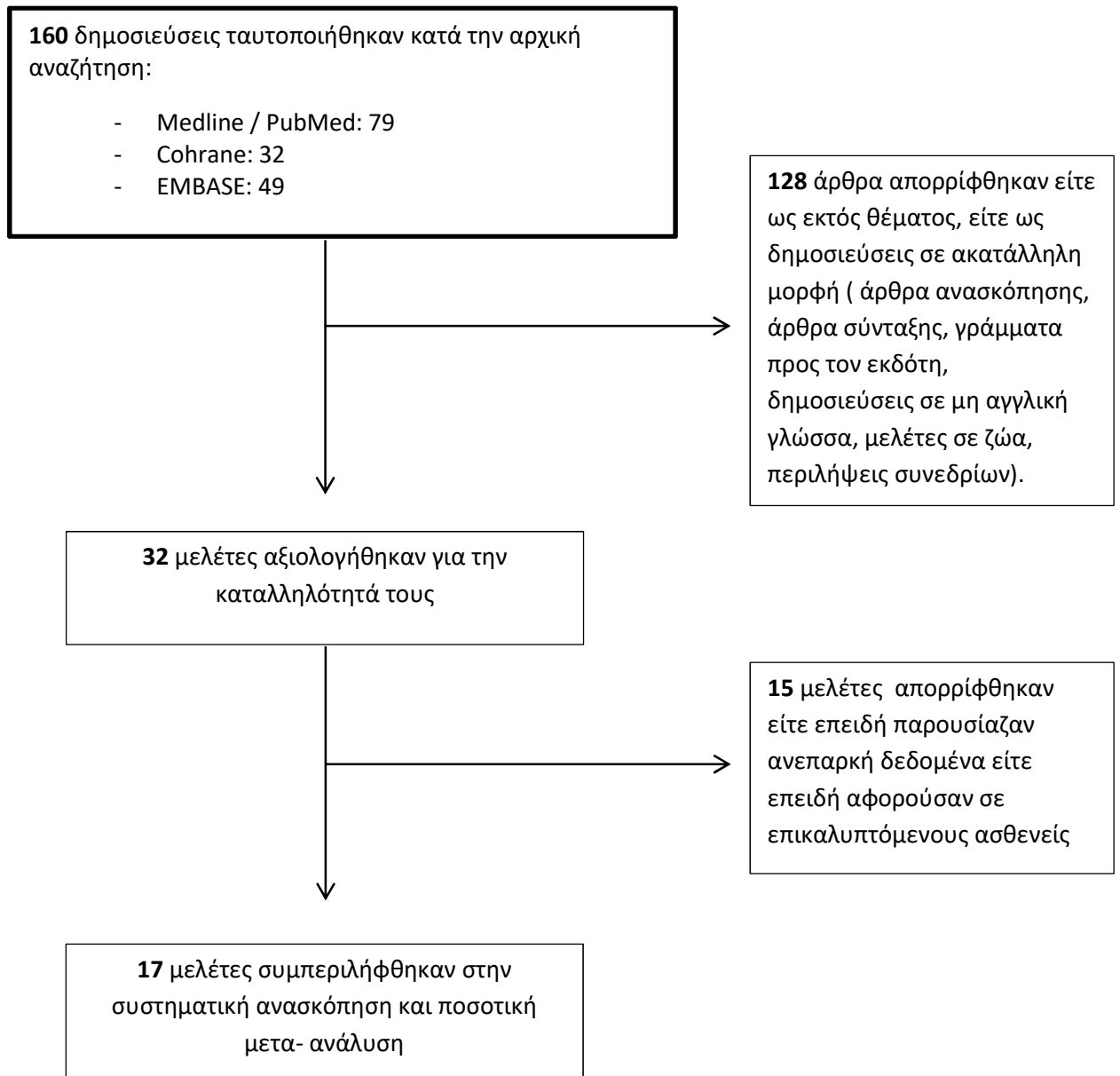
Τέλος, πραγματοποιήθηκε ανάλυση μέτα-παλινδρόμησης (meta-regression) προκειμένου να ελεγχθεί ο ρόλος της ΑΠ στην αρχή της παρακολούθησης και ο ρόλος της επιτευχθείσας διαφοράς της ΑΠ μετά την RDN στην ετερογένεια των ευρημάτων της μελέτης.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του STATA, version 13 (Stata Corp LLC, College Station, Texas, USA). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε  $\alpha=0.05$  χρησιμοποιώντας τεστ δύο άκρων. Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή  $\pm$  SD.

### ***Μελέτες και ασθενείς***

Μετά την εφαρμογή της προκαθορισμένης στρατηγικής αναζήτησης και των κριτηρίων εισαγωγής, 17 μελέτες ( $n=698$  ασθενείς) επιλέχθηκαν για την παρούσα μετα-ανάλυση (Εικόνα 17). Στον πίνακα 11 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των επιλεγμένων μελετών και των ασθενών τους. Έξι μελέτες είχαν ομάδα ελέγχου και σε 13 μελέτες, η αξιολόγηση του καταληκτικού σημείου ήταν τυφλή. Το μέγεθος δείγματος κυμαινόταν από 12 έως 110 ασθενείς και οι περισσότερες μελέτες είχαν προκαθορισμένο σταθμό παρακολούθησης στους 6 και 12 μήνες. Οι ενταγμένοι ασθενείς είχαν ανθεκτική υπέρταση σε όλες τις μελέτες, ενώ σε μία μελέτη είχαν επιπρόσθετα και χρόνια νεφρική νόσο ( $n = 45$  ασθενείς) (267). Η μέση ηλικία των ασθενών κυμαινόταν από  $53.9 \pm 11.3$  έτη έως  $67.1 \pm 8.5$  έτη ενώ περίπου το 61% των ασθενών ήταν άνδρες. Το μέσο BMI των ασθενών, στις μελέτες που το ανέφεραν,

**Εικόνα 17. Διάγραμμα ροής για την αναζήτηση των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και ποσοτική μετα – ανάλυση.**



Πίνακας 11. Χαρακτηριστικά των συμπεριληφθέντων μελετών και των ασθενών τους.

Έτος	Πρώτος συγγραφέας	Ομάδα Ελέγχου	Τυφλή Ανάλυση	Πληθυσμός Μελέτης	Σκέλος RDN (n)	Ηλικία (έτη)	Φύλο (% άνδρες)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Διάρκεια παρακολούθησης (μήνες)	Μετρούμενες Εκβάσεις
2012	Brandt	Ναι	Ναι	RH	110	63.6±9.9	70	29.4±4.5	6	AIx, PWV
2012	Brandt	Ναι	Ναι	RH	46	63.1±10.2	67	28.6±3.4	1, 6	LVMIEcho, E/A, E/E'
2012	Mortensen	Όχι	Όχι	RH	21	64.4±12.3	61.9	27.9±4.1	6	AIx, PWV
2013	Hering	Ναι	Ναι	RH	40	60±11	77.5	NR	3	AIx
2014	Doltra	Ναι	Όχι	RH	23	67.1±8.5	60.9	28.1±3.6	6	LVMIEcmr
2014	Dores	Όχι	Όχι	RH	34 (22*)	62.7±7.6	50	30.9±5.3	6	LVMIEcho, LAVI, E/A, E/E'
2014	Mahfoud	Ναι	Ναι	RH	55	65±10	71	29.2±4.3	6	LVMIEcmr
2014	Schirmer	Όχι	Ναι	RH	66	63.5±1.2	54.5	29.4±0.6	6	LVMIEcho, E/A, E/E'
2015	Baroni	Όχι	Όχι	RH	12	69±10	75	NR	1, 3, 6, 12	PWV
2015	McLellan	Όχι	Ναι	RH	14	64±9	67	31±3	6	LVMIEcmr, echo, E/E'
2015	Ripp	Όχι	Ναι	RH	60	54.6±9.5	55	32.9±6.2	6	LVMIEcho, LAVI, E/A, E/E'
2015	Schirmer	Όχι	Ναι	RH	66	63.5±1.2	55	29.4±0.6	6	LVMIEcho, LAVI, E/A



2015	Tsioufis	Ναι	Ναι	RH	18	56±10	67	33.6±5.4	6	LVMIEcho, E/A, E/E'
2015	Verloop	Όχι	Ναι	RH	54	58±10	50	29.2±5.2	12	LVMIEcmr, Aix, PWV
2016	de Sousa Almeida	Όχι	Ναι	RH	31	65±7	48.4	31.8±5.5	12	LVMIEcho, LAVI, E/A, E/E'
2016	Kiuchi	Όχι	Ναι	RH με XNN	45	53.9±11.3	58	30.2±4.3	6	LVMIEcho
2016	Palionis	Όχι	Ναι**	RH	15	54±7.2	53.3	34.5±3.5	6	LVMIEcmr, echo, LAVI, E/A, E/E', Aix, PWV

Aix: δείκτης ενίσχυσης, BMI: δείκτης μάζας σώματος, E/A: λόγος ταχυτήτων κυμάτων E και A της διαμυτροειδικής ροής, E/E': λόγος ταχύτητας E κύματος και ιστικής ταχύτητας E' του πλάγιου μιτροειδικού δακτυλίου, LAVI: δείκτης όγκου αριστερού κόλπου, LVMIEcmr: εκτίμηση δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας με μαγνητική καρδιά, LVMIEcho: υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας, PWV: ταχύτητα σφυγμικού κύματος, RH: ανθεκτική υπέρταση, XNN: χρόνια νεφρική νόσος

\*Αριθμός ασθενών που συμπλήρωσαν την παρακολούθηση

\*\* Τυφλή ανάλυση των ηχοκαρδιογραφικών δεδομένων

κυμαινόταν από την κατηγορία των υπέρβαρων έως την κατηγορία της κλάσης I παχυσαρκίας.

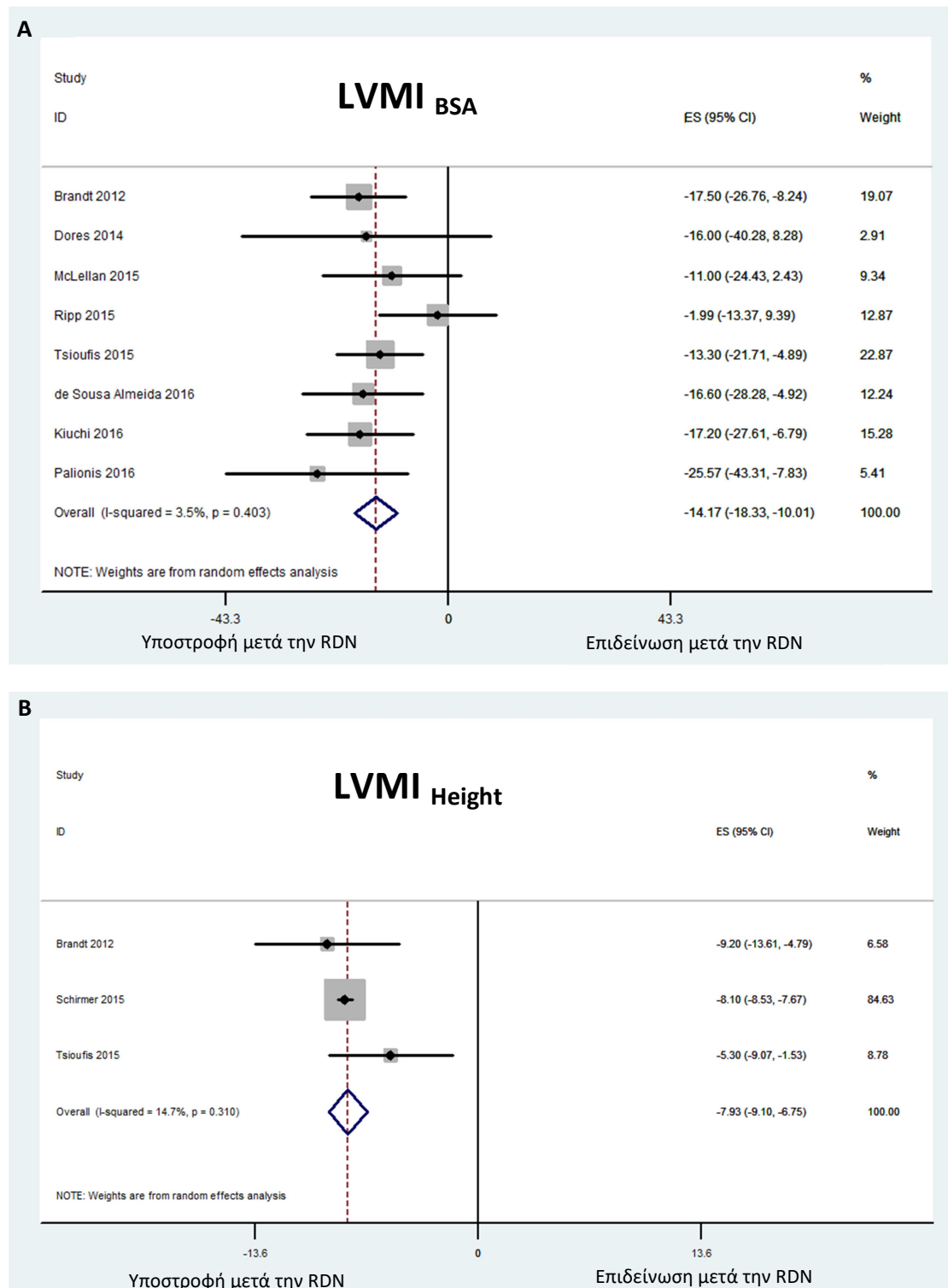
### ***Δείκτης Μάζας Αριστερής Κοιλίας***

Η ηχοκαρδιογραφική εκτίμηση της LVM διορθωμένη για την επιφάνεια του σώματος, πριν και μετά την RDN αναφερόταν ως έκβαση σε 8 μελέτες (n = 250 ασθενείς). Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ήταν ήπια ( $I^2 = 3.5\%$ ,  $Q = 7.25$ ,  $P = 0.4$ ). Η διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 6 μήνες σε 7 μελέτες (n = 219 ασθενείς) και 12 μήνες σε μία (n = 31 ασθενείς). Η RDN οδήγησε στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης σε υποστροφή της LVMI (μέση τιμή στην αρχή της παρακολούθησης =  $130.1 \text{ g/m}^2$ ) κατά  $14.17 \text{ g/m}^2$  (95% CI -18.33 έως -10.01,  $P < 0.001$ , Εικόνα 18) που αντιστοιχεί σε μείωση κατά 10.9%. Η ανάλυση ευαισθησίας μετά την αφαίρεση της μελέτης με χρόνο παρακολούθησης 12 μηνών επιβεβαίωσε τα αρχικά αποτελέσματα [ $-13.842 \text{ g/m}^2$  (95% CI -18.662 έως -9.022,  $P < 0.001$ )].

Η ηχοκαρδιογραφική εκτίμηση της LVM διορθωμένη για το ύψος πριν και μετά την RDN αναφερόταν ως έκβαση σε 3 μελέτες (n = 130 ασθενείς) με 6 μήνες παρακολούθησης σε όλες αυτές και ήπια ετερογένεια ( $I^2 = 14.7\%$ ,  $Q = 2.34$ ,  $P = 0.31$ ). Ο αθροιστικός δείκτης επίδρασης ευνοούσε επίσης την RDN, εκτιμώμενος στο  $-7.92 \text{ g/m}^{2.7}$  (95% CI -9.09 έως -6.75,  $P < 0.001$ , μέση τιμή στην αρχή της παρακολούθησης =  $58.19 \text{ g/m}^{2.7}$ , 13.61% μείωση, Εικόνα 18).

Η CMR χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της LVM, διορθωμένη για το BSA, σε τέσσερις μελέτες (n = 130 ασθενείς). Τρεις από αυτές τις μελέτες είχαν διάρκεια παρακολούθησης 6 μηνών (n = 84 ασθενείς), ενώ σε μία μελέτη ο χρόνος παρακολούθησης ήταν 12 μήνες (n = 46 ασθενείς). Η ετερογένεια μεταξύ των ανασκοπημένων μελετών ήταν ήπια ( $I^2 = 0\%$ ,  $Q = 2.34$ ,  $p = 0.5$ ). Μετά την RDN ο

**Εικόνα 18. Απεικόνιση με διαγράμματα δάσους (forest plots) της μεταβολής του υπερηχοκαρδιογραφικά εκτιμώμενου δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας σε προοπτικές μελέτες μετά την νεφρική απονεύρωση.**



A. Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας ως προς την επιφάνεια σώματος

B. Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας ως προς το ύψος

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, ES: μέγεθος επίδρασης, RDN: Νεφρική απονεύρωση

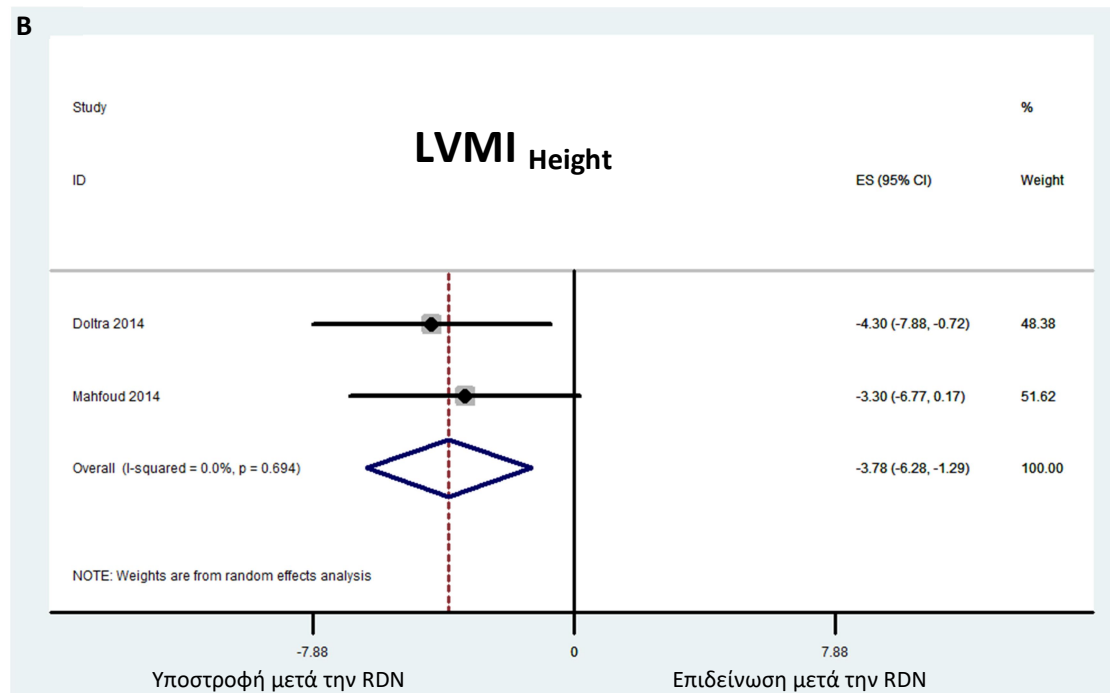
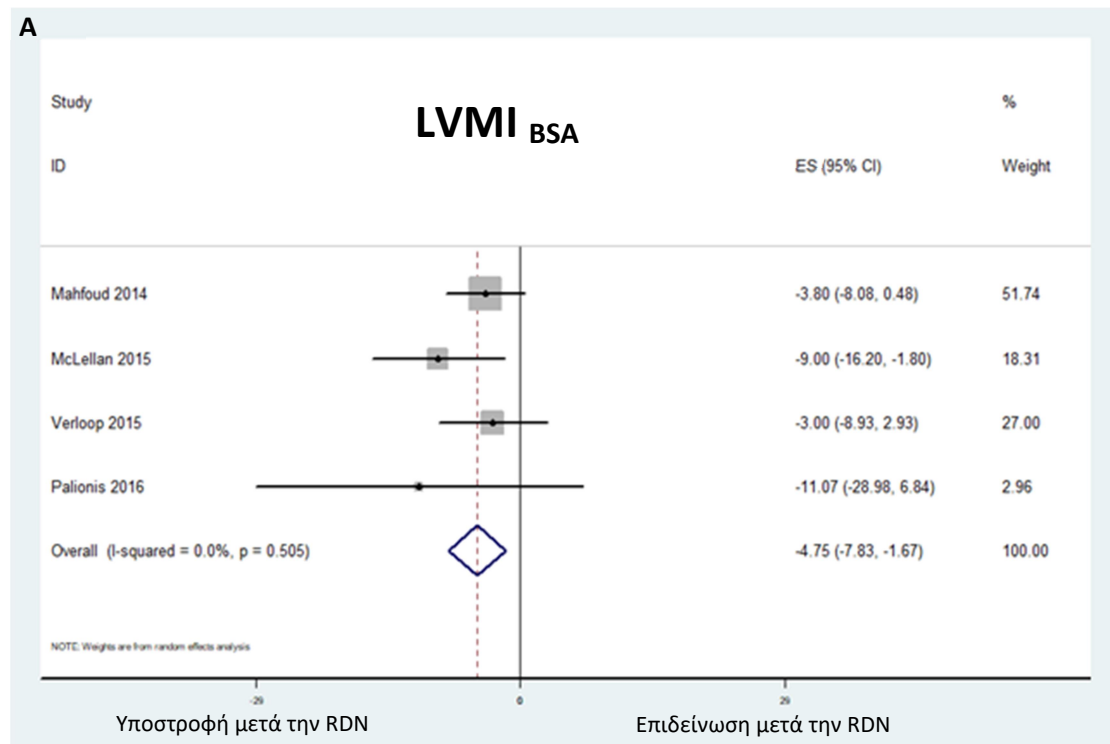
LVMΙ υπέστρεψε κατά 6.04% ( - 4.75 g/m<sup>2</sup>, 95% CI -7.83 έως -1.67, p = 0.003, μέση τιμή στην αρχή της παρακολούθησης = 78.61g/m<sup>2</sup>). Η ανάλυση ευαισθησίας μετά την αφαίρεση της μελέτης με χρόνο παρακολούθησης 12 μηνών ανέδειξε συνέπεια στα αποτελέσματα [ -5.4 g/m<sup>2</sup>, (95% CI -7.83 έως -1.79, p = 0.003), Εικόνα 19].

Η LVM, εκτιμώμενη με CMR και διορθωμένη για το ύψος, εκτιμήθηκε σε δύο μελέτες με συνολικό πληθυσμό 78 ασθενών και χρόνο παρακολούθησης 6 μηνών μετά την RDN, ενώ η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ήταν μικρή (I<sup>2</sup> = 0%, Q = 0.15, p = 0.69). Η αθροιστική επίδραση της RDN εκτιμήθηκε ότι οδήγησε σε μείωση του LVMΙ κατά 8.54% (-3.78 g/m<sup>2.7</sup>, 95% CI -6.28 έως -1.29, p = 0.003, μέση τιμή στην αρχή της παρακολούθησης = 44.24 g/m<sup>2.7</sup>, Εικόνα 19).

#### ***Δείκτης όγκου αριστερού κόλπου***

Πέντε μελέτες (n = 194 ασθενείς), με σημαντική ετερογένεια (I<sup>2</sup> = 87.9%, Q = 33.15, p<0.001), ανέφεραν δεδομένα για την ηχοκαρδιογραφική εκτίμηση του LAVI πριν και μετά την RDN. Σε 4 μελέτες ο χρόνος παρακολούθησης ήταν 6 μήνες (n = 163 ασθενείς), ενώ σε μία μελέτη οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 12 μήνες (n = 31). Ο αθροιστικός δείκτης επίδρασης δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση του LAVI μετά την RDN [- 1.67 ml/m<sup>2</sup> (95% CI -4.6 έως 1.27, p = 0.27)]. Ενδιαφέρον παρουσίαζε ωστόσο η ανάλυση ευαισθησίας για τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης καθώς ανέδειξε στατιστικά σημαντική υποστροφή του LAVI [- 4.05ml/m<sup>2</sup> (95% CI -4.44 έως -3.66, p<0.001, μέση τιμή στην αρχή της παρακολούθησης = 40.62 ml/m<sup>2</sup>, 4.11% μείωση)] μετά την αφαίρεση της μόνης μελέτης με χρόνο παρακολούθησης 12 μηνών (η οποία αντιπροσώπευε το 24.93% του βάρους στην αρχική ανάλυση, Εικόνα 20)

**Εικόνα 19. Απεικόνιση με διαγράμματα δάσους (forest plots) της μεταβολής του εκτιμούμενου με μαγνητική τομογραφία καρδιάς δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας σε προοπτικές μελέτες μετά την νεφρική απονεύρωση.**

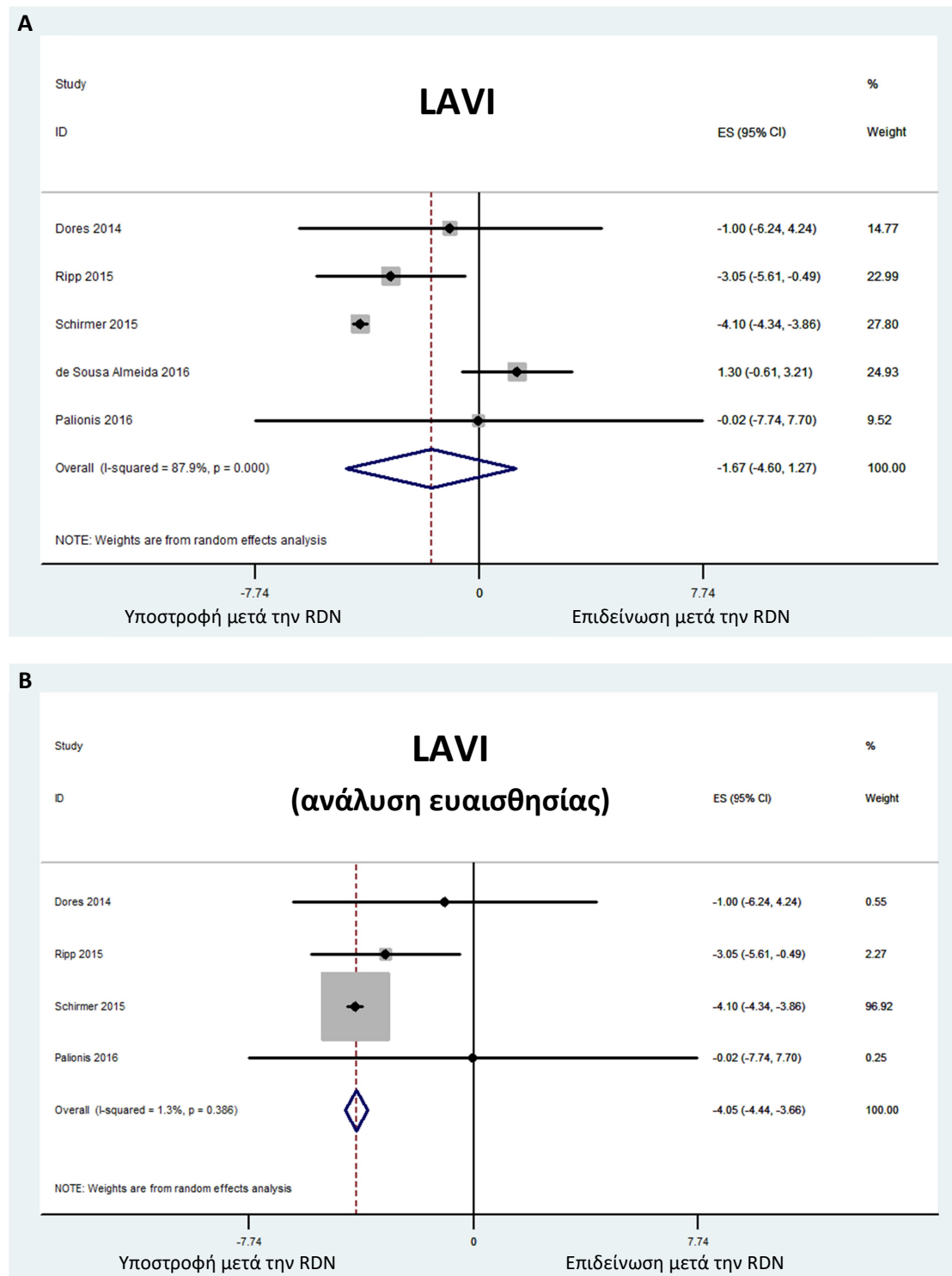


A. Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας ως προς την επιφάνεια σώματος

B. Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας ως προς το ύψος

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, ES: μέγεθος επίδρασης, RDN: Νεφρική απονεύρωση

**Εικόνα 20. Απεικόνιση με διαγράμματα δάσους (forest plots) της μεταβολής του δείκτη όγκου του αριστερού κόλπου σε προοπτικές μελέτες μετά την νεφρική απονεύρωση.**



A. Δείκτης όγκου αριστερού κόλπου

B. Προκαθορισμένη ανάλυση ευαισθησίας για τον δείκτη όγκου αριστερού κόλπου μετά την αφαίρεση της μόνης μελέτης με διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών

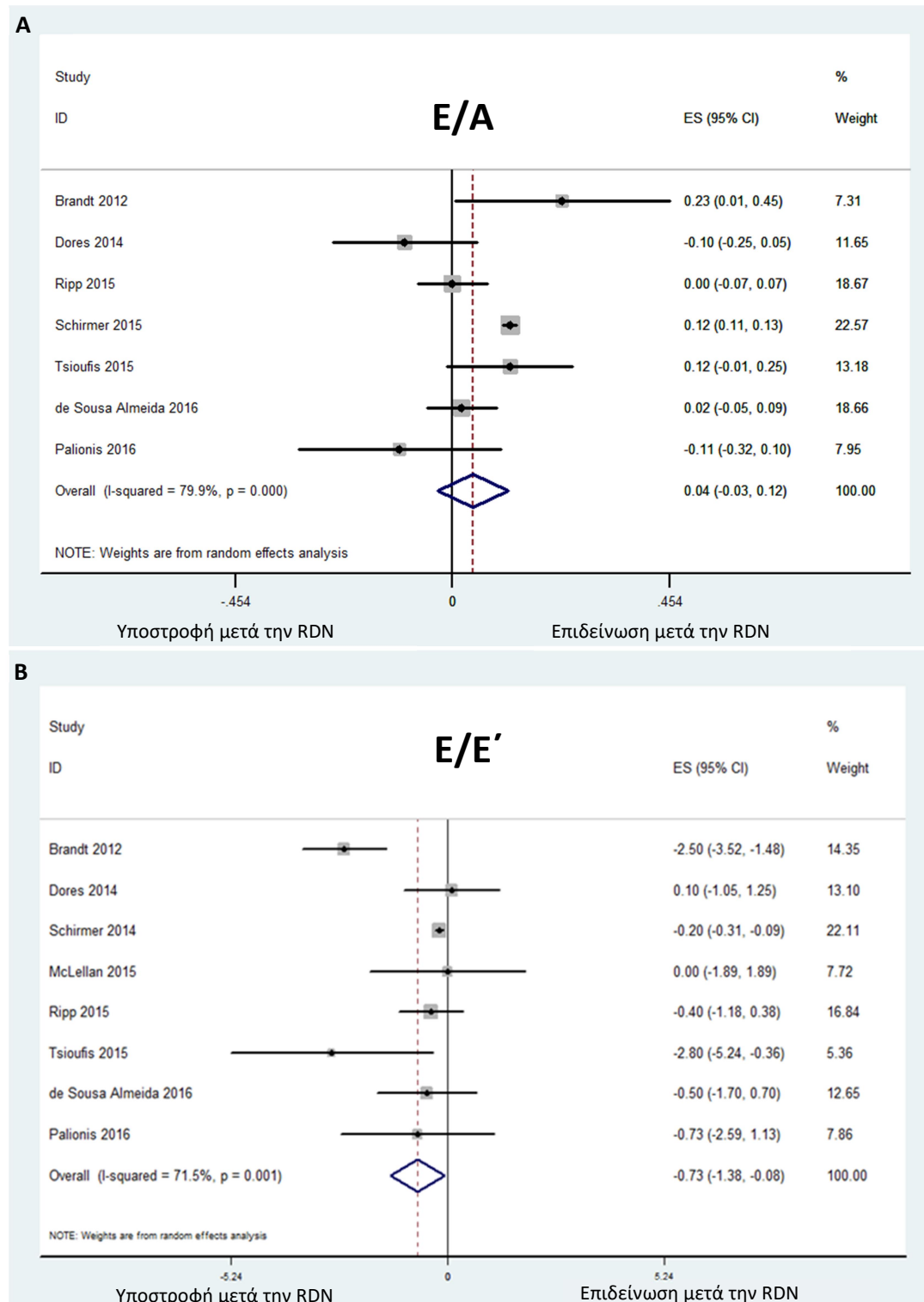
CI: διάστημα εμπιστοσύνης, ES: μέγεθος επίδρασης, RDN: Νεφρική απονεύρωση

### ***Διαστολική Δυσλειτουργία***

Ο λόγος E/A αναφερόταν, στην αρχή και το τέλος του χρόνου παρακολούθησης ασθενών που υποβλήθηκαν σε RDN, σε 7 μελέτες (n=258 ασθενείς). Όλες, εκτός από μία από τις παραπάνω μελέτες, είχαν χρόνο παρακολούθησης 6 μηνών, ενώ στη μελέτη των de Sousa Almeida και συνεργατών (n=31) παρακολούθησαν τους ασθενείς για 12 μήνες (266). Η διακύμανση του μεγέθους επίδρασης που αποδίδεται στην ετερογένεια μεταξύ των μελετών ήταν μεγάλη ( $I^2 = 79.9\%$ ,  $Q = 29.78$ ,  $p < 0.001$ ). Η εφαρμογή μοντέλων τυχαίων επιδράσεων δεν ανέδειξε διαφορά στην τιμή του λόγου E/A πριν και μετά την απονεύρωση. [0.043 (95% CI -0.031 έως 0.117,  $p = 0.252$ ), Εικόνα 21]. Η ανάλυση ευαισθησίας μετά την απομάκρυνση της μόνης μελέτης με χρόνο παρακολούθησης 12 μηνών επιβεβαίωσε την απουσία διαφοράς.

Ο λόγος E/E' αναφερόταν ως έκβαση σε 8 μελέτες (n=269 ασθενείς). Ο χρόνος παρακολούθησης ήταν 6 μήνες σε 7 από τις μελέτες (n=238 ασθενείς) και 12 μήνες σε μία (n=31 ασθενείς). Η εκτιμώμενη ετερογένεια μεταξύ των ανασκοπημένων μελετών ήταν εκσεσημασμένη ( $I^2 = 71.5\%$ ,  $Q = 24.54$ ,  $p = 0.001$ ). Η αθροιστική επίδραση ήταν υπέρ της RDN, αναδεικνύοντας μείωση κατά 0.73 του λόγου E/E' (95% CI -1.38 έως -0.08,  $p = 0.03$ , μεση τιμή στην αρχή της παρακολούθησης = 10.76, 6.78% μείωση, Εικόνα 21) Ο εκτιμώμενος δείκτης επίδρασης ήταν προς την ίδια κατεύθυνση μετά και τον αποκλεισμό της μόνης μελέτης με χρόνο παρακολούθησης 12 μηνών [-0.78 (95% CI -1.52 έως -0.03,  $p = 0.04$ )].

**Εικόνα 21. Απεικόνιση με διαγράμματα δάσους (forest plots) της μεταβολής του λόγου E/A και E/E' σε προοπτικές μελέτες μετά την νεφρική απονεύρωση.**



A. Λόγος ταχυτήτων E και A κυμάτων διαμετροειδικής ροής

B. Λόγος ταχυτήτων E διαμετροειδικής ροής και ιστικής ταχύτητας E' πλάγιου μτροειδικού δακτυλίου

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, ES: μέγεθος επίδρασης, RDN: Νεφρική απονεύρωση



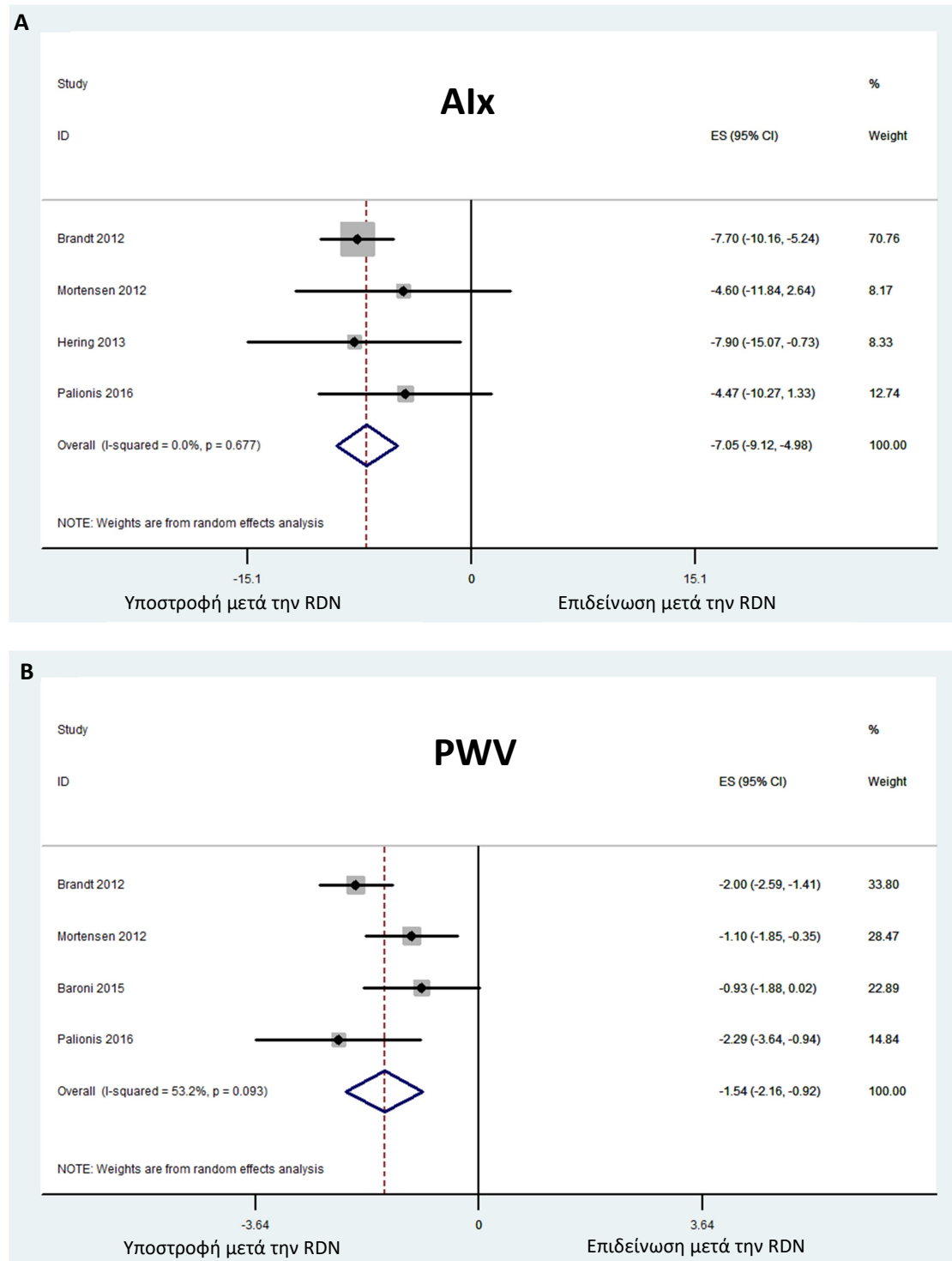
### ***Δείκτης ενίσχυσης σφυγικού κύματος***

Τέσσερις μελέτες ανέφεραν αποτελέσματα σχετικά με τον ΑΙx πριν και μετά την RDN (n=186 ασθενείς). Η διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 6 μήνες σε 3 από αυτές (n=146 ασθενείς) και 3 μήνες σε μία (n=40 ασθενείς). Δεν υπήρχε ετερογένεια μεταξύ των μελετών ( $I^2 = 0\%$ ,  $Q = 1.52$ ,  $p = 0.677$ ). Ο αθροιστικός δείκτης επίδρασης της RDN στον ΑΙx ήταν -7.05 (95% CI -9.12 έως -4.98,  $p < 0.001$ ; μέση τιμή στην αρχή της παρακολούθησης = 48.98, 14.39% μείωση, Εικόνα 22). Η ανάλυση ευαισθησίας μετά την εξαίρεση της μόνης μελέτης με χρόνο παρακολούθησης 3 μηνών επιβεβαίωσε τα αρχικά αποτελέσματα.

### ***Ταχύτητα Σφυγικού Κύματος***

Η μέτρηση της PWV πριν και μετά την RDN αναφερόταν σε 4 μελέτες (n=158 ασθενείς). Η διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης ήταν 6 μήνες σε όλες τις μελέτες, ενώ στη μελέτη των Baroní και συνεργατών αναφέρονταν αποτελέσματα τόσο για τους 6 όσο και για τους 12 μήνες παρακολούθησης. Η έκβαση των 6 μηνών χρησιμοποιήθηκε για την τρέχουσα ανάλυση για λόγους ομοιογένειας. Η διακύμανση που οφειλόταν στην ετερογένεια των μελετών ήταν μέτρια ( $I^2 = 53.2\%$ ,  $Q = 6.42$ ,  $p = 0.093$ ). Η RDN μείωσε την PWV κατά 1.54 m/s (95% CI - 2.16 έως - 0.92,  $p < 0.001$ , μέση τιμή στην αρχή της παρακολούθησης = 11.35 m/s, μείωση κατά 13.57%, Εικόνα 22).

**Εικόνα 22. Απεικόνιση με διαγράμματα δάσους (forest plots) της μεταβολής του δείκτη ενίσχυσης (Aix) και της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV) σε προοπτικές μελέτες μετά την νεφρική απονεύρωση.**



A. Δείκτης ενίσχυσης

B. Ταχύτητα σφυγμικού κύματος

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, ES: μέγεθος επίδρασης, RDN: Νεφρική απονεύρωση

### ***Αρτηριακή Πίεση***

Η αθροιστική επίδραση της RDN στην ΑΠ στις επιλεγμένες μελέτες αναλύθηκε αφού πρώτα αποκλείστηκαν τα δεδομένα μελετών από επαναλαμβανόμενες κοόρτες, όπως αναδέρεται αναλυτικά στις μεθόδους. Σε 12 μελέτες που ανέφεραν δεδομένα της ΣΑΠ (n=473 ασθενείς), υπήρχε εκσεσημασμένη ετερογένεια ( $I^2 = 81.2\%$ ,  $Q = 58.6$ ,  $p < 0.001$ ). Η RDN οδήγησε σε μείωση της ΣΑΠ κατά 24.13 mmHg (95% CI -27.62 έως -20.64,  $p < 0.001$ , μέση τιμή στην αρχή της παρακολούθησης = 173.9 mmHg, μείωση κατά 13.88%). Τα δεδομένα για την ΔΑΠ παρουσιάζονταν σε 11 μελέτες (n = 363 ασθενείς), επίσης με εκσεσημασμένη ετερογένεια ( $I^2 = 77.8\%$ ,  $Q = 45$ ,  $p < 0.001$ ), και ανέδειξαν μείωση κατά 9.8 mmHg (95% CI - 12.26 έως - 7.34,  $p < 0.001$ , μέση τιμή στην αρχή της παρακολούθησης = 93.54 mmHg, μείωση κατά 10.48%, Εικόνα 23).

### ***Ανάλυση ευαισθησίας***

Προκαθορισμένη ανάλυση ευαισθησίας διενεργήθηκε για τα διαφορετικά επίπεδα της αποδιδόμενης συσχέτισης r ( $r = 0.35$  και  $r = 0.65$ ) μεταξύ των μέτρων έκβασης στην αρχή και το τέλος της παρακολούθησης για όλες τις προκαθορισμένες εκβάσεις. Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν την αρχική ανάλυση για όλες τις εκβάσεις και για όλες τις αποδιδόμενες τιμές συσχέτισης r.



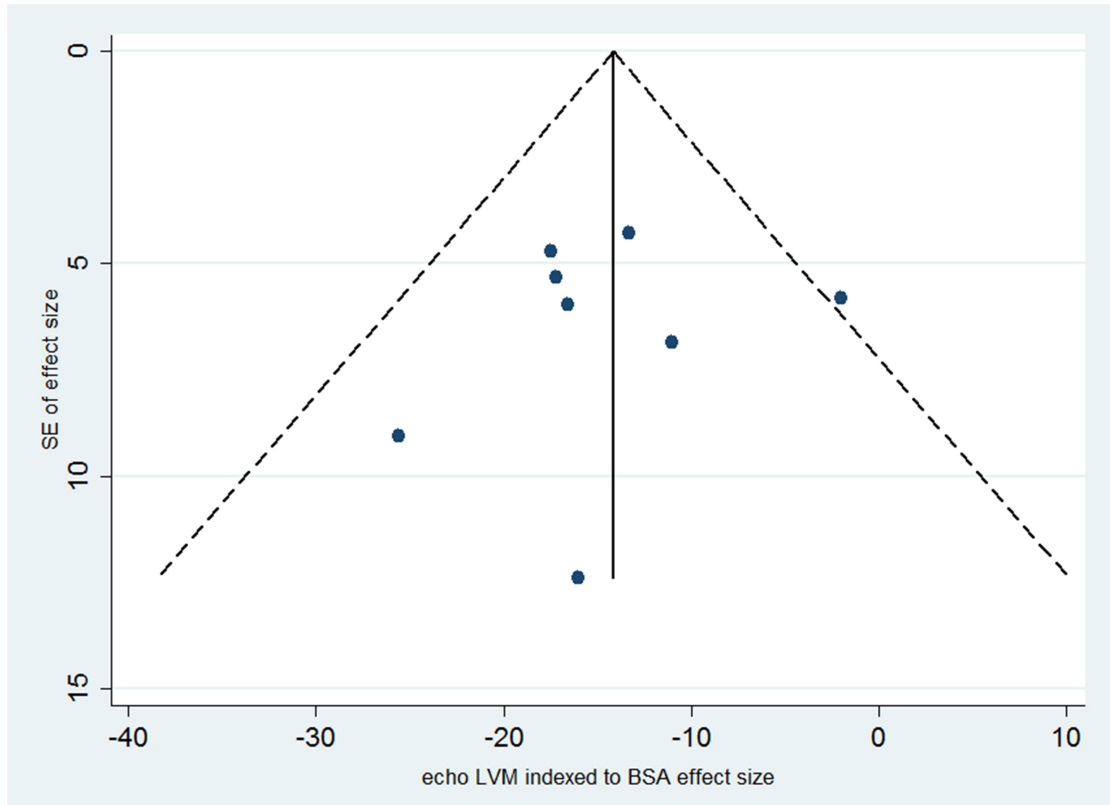
### **Σφάλμα δημοσίευσης**

Το διάγραμμα χωνιού (funnel plot) της επίδρασης της RDN στην υπερηχοκαρδιογραφικά εκτιμώμενη LVM διορθωμένη για την BSA προς το τυπικό σφάλμα αυτής της επίδρασης ήταν ασύμμετρο (Εικόνα 24). Πρέπει να σχολιαστεί ότι παρότι τα διαγράμματα χωνιού έχουν χρησιμοποιηθεί παραδοσιακά για τον έλεγχο της παρουσίας σφάλματος δημοσίευσης, πρέπει στην ουσία να χρησιμοποιούνται ως δείκτες παρουσίας επίδρασης μικρών μελετών γενικά, παρά ως τεκμηρίωση σφάλματος δημοσίευσης ειδικότερα. Παρ'όλα αυτά, ο έλεγχος παλινδρόμησης για την ασυμμετρία του διαγράμματος χωνιού δεν ανέδειξε σημαντική επίδραση μικρών μελετών (Egger's test:  $p = 0.714$  και Begg's test:  $p = 1$ ) που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματά με σημαντικό τρόπο. Όμοια ήταν τα ευρήματα του ελέγχου και για τις υπόλοιπες εκβάσεις της ανάλυσης.

### **Μέτα-παλινδρόμηση**

Όπως ήταν προκαθορισμένο, διενεργήθηκε ανάλυση μέτα-παλινδρόμησης για την διερεύνηση της επίδρασης της τιμής της ΑΠ στην αρχή της παρακολούθησης καθώς και της επιτευχθείσας διαφοράς στην ΑΠ μετά την RDN στην ετερογένεια των κύριων ευρημάτων μεταξύ των συμπεριληφθέντων μελετών. Όσον αφορά την υπερηχοκαρδιογραφικά εκτιμώμενη υποστροφή της LVMI μετά την RDN, ούτε ο εκτιμώμενος συντελεστής της ΣΑΠ στην αρχή της παρακολούθησης ( $b = -0.95$ ,  $p = 0.21$ ), ούτε ο εκτιμώμενος συντελεστής της επιτευχθείσας διαφοράς της ΣΑΠ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ( $b = 0.19$ ,  $p = 0.38$ ) ήταν στατιστικά σημαντικοί, συνηγορώντας υπέρ του ότι η αθροιστική επίδραση της RDN ήταν ανεξάρτητη αυτών των μεταβλητών. Αντίστοιχα ήταν τα ευρήματα για την ΔΑΠ στην αρχή της παρακολούθησης ( $b = -0.01$ ,  $p = 0.98$ ) και την επιτευχθείσα διαφορά της ΔΑΠ ( $b = -0.23$ ,  $p = 0.81$ ).

**Εικόνα 24. Διάγραμμα χοάνης (funnel plot) για την εκτίμηση του σφάλματος δημοσίευσης των μελετών που παρουσιάζουν ως έκβαση την υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση του δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας για την επιφάνεια σώματος.**



Οι τελείες αντιπροσωπεύουν τις ξεχωριστές μελέτες, η κάθετη γραμμή την εκτίμηση της αθροιστικής επίδρασης και οι διακεκομμένες γραμμές το 95% ψευδο-διάστημα εμπιστοσύνης

echo LVM: υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση του δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας,  
BSA: επιφάνεια σώματος, SE: τυπικό σφάλμα

Επιπρόσθετα, διερευνήθηκε η επίδραση της ποσοστιαίας αλλαγής της ΣΑΠ και της ΔΑΠ στην ποσοστιαία μεταβολή της υπερηχοκαρδιογραφικά εκτιμώμενης LVMI, σε μια προσπάθεια απορρόφησης των μεθοδολογικών διαφορών μεταξύ των μελετών. Τελικά, ούτε ο εκτιμώμενος συντελεστής της ποσοστιαίας μεταβολής της ΣΑΠ ( $b = -0.5$ ,  $p = 0.63$ ), ούτε ο εκτιμώμενος συντελεστής της ποσοστιαίας μεταβολής της ΔΑΠ ( $b = -0.14$ ,  $p = 0.84$ ) ήταν στατιστικά σημαντικές. Η ίδια ανάλυση πραγματοποιήθηκε και για τις υπόλοιπες εκβάσεις, αναδεικνύοντας θετική επίδραση της RDN και στις υπόλοιπες βλάβες στα όργανα στόχους (E/Em, AIX, PWV) ανεξάρτητα από το αιμοδυναμικό φορτίο στην αρχή της παρακολούθησης ή τις επιτευχθείσες διαφορές κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ( $p > 0.1$  για όλα).

## **Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

### ***Δ1. Βραχυπρόθεσμες επιδράσεις***

Στην ανάλυση των βραχυπρόθεσμων επιδράσεων καταδείχθηκαν οι ευεργετικές επιδράσεις της RDN, χρησιμοποιώντας έναν πολυπολικό καθετήρα, σε ένα ευρύ φάσμα καρδιακών προσαρμογών σε ασθενείς με RH και LVH. Ειδικότερα, η RDN συσχετίστηκε με σημαντική βελτίωση στη διαστολική λειτουργία, τις πιέσεις πλήρωσης της ΑΚ και στον LVMI όπως επίσης και με σημαντική μείωση του NT-proBNP, σε μία ομάδα ασθενών με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Η RDN συνέβαλε στην υποστροφή της LVH στο 56% των ασθενών και επακόλουθα το ποσοστό των ασθενών με LVH μειώθηκε κατά 33% στους 6 μήνες παρακολούθησης. Επίσης, το 56% των ασθενών πέτυχαν το στόχο της ρύθμισης με τιμές ΑΠ < 140/90 mmHg ενώ το ποσοστό των ασθενών με συγκεντρική LVH μειώθηκε κατά 39% στους 6 μήνες μετά την RDN.

Τα αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα με άλλης ομάδας ερευνητών όπου χρησιμοποιήθηκε καθετήρας απονεύρωσης με ένα ηλεκτρόδιο (256) όπως και με τα αποτελέσματα μελετών φαρμάκων (169,271–275). Ωστόσο, στην δική μας μελέτη η υποστροφή της LVH οφειλόταν κυρίως στην μείωση του πάχους του μεσοκοιλιακού διαφράγματος στην τελοδιαστολή σε αντίθεση με παλαιότερα δημοσιευμένα δεδομένα (256,261). Ιδιαίτερη κλινική σημασία έχει το γεγονός ότι οι παραπάνω μεταβολές επιτεύχθηκαν σε έναν πληθυσμό με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, η πλειοψηφία των οποίων ήταν παχύσαρκοι.

Το ποσοστό των ασθενών με υψηλές πιέσεις πλήρωσης LV (E/Em πλάγιου μιτροειδικού δακτυλίου > 15) μειώθηκε κατά 22% στους 6 μήνες παρακολούθησης. Ο δείκτης της πίεσης πλήρωσης της LV (E/Em πλάγιου μιτροειδικού δακτυλίου) βελτιώθηκε κατά 3.3 (-21% από την αρχή της παρακολούθησης) στο 44% των ασθενών με ΣΑΠ ιατρείου εκτός του στόχου (<140 mmHg) στους 6 μήνες μετά την RDN. Η διάταση του αριστερού κόλπου, ενός δυσμενούς προγνωστικού δείκτη ο οποίος σχετίζεται ιδιαίτερα με την εμφάνιση αρρυθμιών (33,276), επίσης βελτιώθηκε αφού η διάμετρος του μειώθηκε στους 6 μήνες παρακολούθησης μετά την RDN. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων ενισχύεται από το γεγονός ότι ο φαινότυπος της διαστολικής δυσλειτουργίας του πληθυσμού της μελέτης στην αρχή της παρακολούθησης αντανάκλα καλύτερα την υπερτασική καρδιοπάθεια των ασθενών με RH (53,277,278).

Πρέπει ακόμα να επισημανθεί η σημασία της μείωσης των τιμών του NT-proBNP στον συγκεκριμένο πληθυσμό, εύρημα που δεν είχε αναδειχθεί σε προηγούμενη μελέτη όπου η RDN είχε πραγματοποιηθεί με χρήση καθετήρα με ένα ηλεκτρόδιο (256). Θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι η διαφορά αυτή οφείλεται τόσο στο διαφορετικό και πιο δυσμενές προφίλ του πληθυσμού της μελέτης στην



αρχή της παρακολούθησης αλλά και στην ενδεχόμενη διαφορετική ποιότητα και ποσότητα της κατάλυσης των νευρικών ινών της νεφρικής αρτηρίας με τη χρήση του πολυπολικού καθετήρα.

Στους περιορισμούς της παρούσας ανάλυσης πρέπει να συμπεριλάβουμε την έλλειψη τυχαιοποίησης, τον ανοικτό της σχεδιασμό (μη τυφλή μελέτη), καθώς και το σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος τόσο της ομάδας ελέγχου όσο και της ομάδας παρέμβασης, που προέρχονταν από ένα κέντρο (Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική).

#### ***42. Μακροχρόνιες επιδράσεις***

Στη συγκεκριμένη ανάλυση για πρώτη φορά αναδείχθηκαν οι ευεργετικές επιδράσεις της RDN χρησιμοποιώντας έναν πολυπολικό καθετήρα σε ένα ευρύ φάσμα καρδιακών προσαρμογών σε ασθενείς με LVH και αληθή ανθεκτική υπέρταση σε μια περίοδο παρακολούθησης 24 μηνών.

Συγκεκριμένα, η RDN με τη χρήση του συστήματος EnligHTN σχετίζεται με σημαντική και εμμένουσα βελτίωση της διαστολικής δυσλειτουργίας και της μάζας της ΑΚ σε έναν πληθυσμό ασθενών αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου.

Στην παρούσα ανάλυση η RDN συνέβαλε τόσο στη μείωση του LVMI διορθωμένου για την BSA (LVM / ύψος<sup>2.7</sup>) όσο και στον λόγο E/Em του πλάγιου μιτροειδικού δακτυλίου στους 6, 12 και 24 μήνες. Στους 24 μήνες μετά την RDN, η πλειοψηφία των ασθενών παρουσίασε υποστροφή της LVH με βελτίωση τουλάχιστον κατά ένα επίπεδο, με το ποσοστό των ασθενών με LVH να μειώνεται κατά 35.3% από την αρχή της παρακολούθησης. Το ποσοστό των ασθενών με συγκεντρική LVH μειώθηκε κατά 47.1% από την αρχή της παρακολούθησης συμπεριλαμβανομένης της υποστροφής στο στάδιο της συγκεντρικής αναδιαμόρφωσης στο 17.6% των ασθενών

και ακόμα και στη φυσιολογική γεωμετρία σε ένα άλλο 17.6% των ασθενών στους 24 μήνες μετά την RDN. Τα αποτελέσματα αυτά της RDN στους δείκτες της LVM και στη διαστολική λειτουργία είναι συγκρίσιμα με τα αποτελέσματα άλλων μελετών με χρήση καθετήρα απονεύρωσης ενός ηλεκτροδίου (256,260,261) και με τα αποτελέσματα μελετών φαρμακοθεραπείας (169,271,272), παρότι στην συγκεκριμένη ανάλυση συμμετείχαν ασθενείς ιδιαίτερα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και οι περισσότεροι από αυτούς ήταν παχύσαρκοι. Τα παραπάνω αποτελέσματα που αναδεικνύουν την εμμένουσα ευεργετική επίδραση της RDN στους δείκτες LVM και διαστολικής λειτουργίας είναι μοναδικά γιατί όλες οι έως τώρα δημοσιευμένες μελέτες περιλαμβάνουν κυρίως περίοδο παρακολούθησης έως 6 μήνες (170,256,260,265,279) εκτός από μία στην οποία οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 12 μήνες μετά την RDN (172). Στην δικιά μας ανάλυση, οι ευνοϊκές επιδράσεις της επεμβατικής συμπαθητικής τροποποίησης στην LVH και την διαστολική λειτουργία εμφανίζονται από τους 6 μήνες παρακολούθησης, με παράλληλη μείωση της ΑΠ, αλλά χωρίς στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις μεταβολές της ΑΠ στη διάρκεια της παρακολούθησης.

Στον λόγο E/Em του πλάγιου μιτροειδικού δακτυλίου υπήρχε σημαντική μείωση από την αρχή της παρακολούθησης στους 24 μήνες, τόσο στους ασθενείς που πέτυχαν τον στόχο της ΣΑΠ ιατρείου των 140 mmHg όσο και σε αυτούς με ΣΑΠ ιατρείου εκτός του στόχου των 140 mmHg. Η διάταση του αριστερού κόλπου παρότι αρχικά βελτιώθηκε στους 6 μήνες μετά την RDN, στους 12 και 24 μήνες δεν παρουσίαζε σημαντική διαφορά σε σχέση με την αρχή της παρακολούθησης. Αυτή η διαφοροποίηση στις προσαρμογές στις διαστάσεις του αριστερού κόλπου σε σχέση με την λειτουργικότητα και τη μορφολογία της ΑΚ (όπου όλοι οι δείκτες παρουσίασαν

εμμένουσα βελτίωση) χρήζει περαιτέρω μελέτης και ελέγχου για την αναπαραγωγιότητά της.

Από παθοφυσιολογικής άποψης, η RDN βελτιώνει τους δομικούς και λειτουργικούς δείκτες της ΑΚ επηρεάζοντας όχι μόνο την δια των  $\alpha$  και  $\beta$  υποδοχέων της καρδιάς διαμεσολαβούμενη υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ, αλλά επιπρόσθετα μειώνοντας την συγκέντρωση της ινσουλίνης και αναστέλλοντας την μυοκαρδιακή ίνωση και την υπερδραστηριότητα του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης (53,265,280). Λαμβάνοντας τα παραπάνω υπόψιν μας, οι δομικές και λειτουργικές μεταβολές της ΑΚ μετά την RDN δεν φαίνεται να είναι μόνο προϊόν της μείωσης του αιμοδυναμικού φορτίου *per se* αλλά προϊόν της συνεργικής επίδρασης τόσο στην μυοκαρδιακή αποφόρτιση όσο και σε πολλαπλά παθοφυσιολογικά μονοπάτια αναδιαμόρφωσης. Επιπρόσθετα, το μέγεθος της υποστροφής της μάζας της LV είναι μεγαλύτερο από αυτό που έχει παρατηρηθεί σε προηγούμενες μελέτες με φαρμακοθεραπείας της υπέρτασης αλλά και από άλλες καταστάσεις αποφόρτισης πίεσης όπως μετά από διορθωμένη στένωση αορτικής βαλβίδας (255,265,280).

Η διαφοροποίηση της επίδραση της συμπαθητικής τροποποίησης στην μάζα και διαστολική λειτουργία της ΑΚ και στις διαστάσεις του αριστερού κόλπου, όπως επίσης και η διαφοροποίησή τους στην πορεία της παρακολούθησης μπορούν να αποδοθούν στην σύμπλοκη αλληλεπίδραση μηχανισμών που σχετίζονται με την υποκλινική φλεγμονή, την καρδιακή αναδιαμόρφωση και τον νευροορμονικό άξονα με την μείωση του αιμοδυναμικού φορτίου και την επίδραση της RDN στο κάθε ένα από τα παραπάνω (170,261,265,280).

Οι περιορισμοί στην παραπάνω ανάλυση προκύπτουν κυρίως από την μονοκεντρική φύση της μελέτης και τον μη τυχαιοποιημένο σχεδιασμό της. Ωστόσο η

πολύ μακρά περίοδος παρακολούθησης των δύο ετών επιτρέπει την ελαχιστοποίηση της εικονικής (placebo) επίδρασης.

### ***43. Μετα-ανάλυση δεδομένων***

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μέτα-ανάλυση των προοπτικών μελετών αναδεικνύεται σημαντική ευνοϊκή επίδραση της RDN στις βλάβες στα όργανα στόχους στους ασθενείς με RH. Με βάση την διερεύνηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας η παρούσα μέτα-ανάλυση συζευγμένων δεδομένων είναι η πρώτη που λαμβάνει υπόψιν της την μεταξύ του σκέλους συσχέτιση της διακύμανσης της έκβασης, αναδεικνύοντας σταθερά σημαντική υποστροφή των δυσμενών καρδιαγγειακών προσαρμογών μετά την RDN για διαφορετικά επίπεδα συσχέτισης.

Η μελέτη Symplcity HTN-3 απέτυχε να αγγίξει το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας για τη μείωση της ΑΠ (188). Επακόλουθο των αποτελεσμάτων της παραπάνω μελέτης ήταν η άρνηση έγκρισης από τον FDA (Food and Drug Administration) της RDN για τη θεραπεία της RH, η εκτιμώμενη μείωση των επεμβάσεων RDN κατά 84% στις χώρες της δυτικής Ευρώπης καθώς και η απόσυρση συσκευών από την αγορά από δύο από τους επτά κυρίαρχους κατασκευαστές (281). Ωστόσο, είναι πολύ νωρίς και πολύ πρόωμα τα δεδομένα για να θεωρηθεί η RDN μια ιστορία κλινικής αποτυχίας. Πρώτα απ'όλα είναι καθολικά αποδεκτό ότι παρότι η συγκεκριμένη μελέτη είναι η καλύτερα σχεδιασμένη από τη σειρά των μελετών SYMPLICITY, έχει αρκετά σημαντικούς μεθοδολογικούς περιορισμούς με σημαντικότερους την διενέργεια ατελούς απονεύρωσης καθώς δεν υπήρχαν δείκτες οξείας έκβασης, την διενέργεια της επέμβασης από χειριστές και κέντρα χαμηλού όγκου, ενώ έχει καταδειχθεί η σχέση της καμπύλης εκμάθησης με την αποτελεσματικότητα της απονεύρωσης, και η αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής

στο 38% των ασθενών (282). Δευτερον, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η RDN υποστηρίζεται από ένα σταθερό ανατομικό και παθοφυσιολογικό υπόστρωμα στο οποίο ωστόσο πρέπει περαιτέρω να εμβαθύνουμε προκειμένου να διερευνηθούν και οι λεγόμενες πλειοτροπικές επιδράσεις αυτής της νέας θεραπευτικής παρέμβασης τόσο στα όργανα στόχους όσο και σε άλλες νοσογόνες καταστάσεις που συνοδεύονται από υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ (255).

### ***Καρδιακές προσαρμογές***

Η RDN βελτίωσε τόσο δομικές όσο και λειτουργικές παραμέτρους της ΑΚ όπως αναδεικνύεται μέσα από την μείωση της μάζας της ΑΚ (εκτιμώμενη είτε υπερηχοκαρδιογραφικά είτε με CMR) και του λόγου E/Em. Η ανάλυση μεταπαλινδρόμησης κατέδειξε ότι η RDN μείωσε τον LVMI (εκτιμώμενο τόσο υπερηχοκαρδιογραφικά όσο και με CMR) ανεξάρτητα από την επακόλουθη μείωση της ΑΠ. Η επίδραση της RDN στην μείωση του LVMI όταν αυτό εκτιμούταν με CMR ήταν σημαντική, αλλά λιγότερο έντονη σε σχέση με την μείωση όταν εκτιμούταν υπερηχοκαρδιογραφικά. Η παραπάνω διαφορά αποδίδεται κυρίως στην πιο ακριβή και αναπαραγώγιμη μέτρηση της μάζας της ΑΚ με CMR αλλά και στον τυφλό σχεδιασμό περισσότερων μελετών με χρήση CMR (283). Σχετικά με την παραπάνω μεθοδολογική παρατήρηση αξίζει να σημειωθεί ότι η τυφλή ανάλυση της έκβασης είναι μόνο μία από τις συνιστώσες του τυφλού σχεδιασμού, καθώς η μη τυφλή, ως προς τους ερευνητές, εισαγωγή των ασθενών στη μελέτη μπορεί επίσης να επηρεάσει τα αποτελέσματα, ενώ και η μη τυφλή έκθεση των ασθενών στη θεραπεία μπορεί να ενισχύσει το φαινόμενο placebo. Σημειώνεται ότι καμία από τις συμπεριληφθείσες μελέτες δεν είχε καθολικά τυφλό σχεδιασμό.

Επιπρόσθετα στις ευνοϊκές δομικές μεταβολές, με την μείωση της μάζας της ΑΡ κοιλίας, η RDN βελτίωσε σημαντικά και λειτουργικές καρδιακές παραμέτρους όπως αυτές εκφράστηκαν από τη μείωση των πιέσεων πλήρωσης της LV εκτιμώμενες από τον λόγο E/Em αλλά και από την μείωση της διαμέτρου του αριστερού κόλπου (στην ανάλυση ευαισθησίας). Αντιθέτως, ο λόγος E/A παρέμεινε αμετάβλητος μετά την RDN. Ωστόσο, ο λόγος E/A αποτελεί τον λιγότερο αξιόπιστο δείκτη εκτίμησης της διαστολικής λειτουργίας της LV καθώς υπάρχει σημαντική αλληλοεπικάλυψη των τιμών του λόγου E/A στο φάσμα της εξέλιξης της διαστολικής δυσλειτουργίας με μεγαλύτερους λόγους να αντιστοιχούν ταυτόχρονα σε φυσιολογικά αλλά και παθολογικά πρότυπα διαστολικής λειτουργίας (284). Όπως περιγράφεται και στις τρέχουσες οδηγίες, ο λόγος E/A πρέπει να συνεκτιμάται με τις ταχύτητες του ιστικού Doppler και το μέγεθος του αριστερού κόλπου προκειμένου να διαγνωστούν παθολογικά πρότυπα διαστολικής λειτουργίας και αυξημένες πιέσεις πλήρωσης (284).

Από παθοφυσιολογικής άποψης, το γεγονός ότι οι καρδιακές μεταβολές δεν είναι επακόλουθο μόνο της μείωσης της ΑΠ, όπως καταδεικνύεται από τα αποτελέσματα της ανάλυσης μετά-παλινδρόμησης, ενισχύουν την άποψη του άμεσου ρόλου της μείωσης της συμπαθητικής διέγερσης στους ασθενείς μετά την RDN. Η διακαθετηριακή RDN δεν μειώνει μόνο την συμπαθητική νεύρωση του νεφρού μέσω διακοπής των απαγωγών συμπαθητικών νευρικών ινών στη νεφρική αρτηρία, αλλά και την καθολική συμπαθητική ενεργοποίηση μέσω της παράλληλης κατάλυσης των προσαγωγών συμπαθητικών νευρικών ινών και της επακόλουθης μειωμένης ενεργοποίησης των πυρήνων του υποθαλάμου (285). Είναι πολύ καλά τεκμηριωμένο ότι η υπερενεργοποίηση του ΣΝΣ είναι βασικό στοιχείο των σηματοδοτικών μηχανισμών που διαταράσσονται στους ασθενείς με υπέρταση και οδηγούν στις

σχετιζόμενες καρδιαγγειακές προσαρμογές και βλάβες στα όργανα στόχους. Πειραματικά μοντέλα σε ζώα καταδεικνύουν άμεση δράση του ΣΝΣ στο επίπεδο του μυοκαρδιακού κυττάρου μέσω ενεργοποίησης των α-αδρενεργικών υποδοχέων, ανεξάρτητα από το αιμοδυναμικό φορτίο (167,286,287). Η ανεξάρτητη από την ΑΠ δράση της μείωσης της συμπαθητικής πυροδότησης αναδείχθηκε άριστα σε ζωικό πειραματικό μοντέλο πρόκλησης LVH μέσω περιίδεσης της κοιλιακής αορτής, όπου η χειρουργική συμπαθεκτομή βελτίωσε σημαντικά την LVH χωρίς ωστόσο να έχει βελτιώσει το αιμοδυναμικό φορτίο του πειραματόζωου (288,289).

### *Αγγειακές προσαρμογές*

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης, οι κεντρικές πιέσεις και η αρτηριακή σκληρία, που ως γνωστόν έχουν καλύτερη προγνωστική επίδοση για τα καρδιαγγειακά συμβάντα από τις περιφερικές πιέσεις, βελτιώνονται στους ασθενείς με RH μετά την RDN (290–293). Σε αντιστοίχιση με την υποστροφή των καρδιακών προσαρμογών, τόσο η μείωση του PWV όσο και η μείωση του AIX ήταν ανεξάρτητα από την μείωση της ΑΠ, καταδεικνύοντας εκ νέου ότι η σχετιζόμενη με την RDN μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας δεν αφορά μόνο στο επίπεδο του νεφρού (όπως εκτιμάται με την υπερχειλίση (spillover) της νορεπινεφρίνης) αλλά σε όλο το σώμα (όπως αυτό εκτιμάται με την μυϊκή συμπαθητική νευρική δραστηριότητα (MSNA) ) (294,295).

Ο AIX είναι ένας σύνθετος δείκτης του μεγέθους και του χρονισμού των ανακλώμενων κυμάτων, ο οποίος επηρεάζεται από την ταχύτερη επιστροφή τους ως αποτέλεσμα της αυξημένης αρτηριακής σκληρίας και της επακόλουθης αύξησης της PWV. Σημειώνουμε ότι ο τόνος των περιφερικών αγγείων βρίσκεται κάτω από την επίδραση του ΣΝΣ. Η RDN επηρεάζει την ανάκλαση του σφυγμικού κύματος μέσω

μείωσης των περιφερικών αντιστάσεων οδηγώντας έτσι σε μείωση των κεντρικών πιέσεων (290,291). Πέρα από την μείωση της περιφερικής αγγειοσύσπασης, η RDN βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία και την ενδοτοιχωματική αγγειακή αναδιαμόρφωση, σύμφωνα με πειραματικά και κλινικά δεδομένα, προσθέτοντας επικουρικούς μηχανισμούς μείωσης της αρτηριακής σκληρίας και των ανακλώμενων κυμάτων (294,296). Σε αναλογία με τα αντιυπερτασικά φάρμακα που στοχεύουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και βελτιώνουν την αρτηριακή σκληρία, έτσι και η τροποποίηση του συμπαθητικού τόνου με την RDN μπορεί να προάγει ευνοϊκές δομικές και λειτουργικές μεταβολές ανεξάρτητα από τα επίπεδα μείωσης της ΑΠ (292).

Η παραπάνω ανάλυση εμπεριέχει μερικούς ενδογενείς περιορισμούς. Πρώτον, είναι μια συνθετική ανάλυση μελετών παρατήρησης και ως εκ τούτου καθίσταται ευάλωτη σε συστηματικά σφάλματα και αδυναμία ισχυρού ελέγχου για παρουσία συγχρητικών παραγόντων. Δεύτερον, εξαιτίας του σχεδιασμού των επιμέρους μελετών και τον τρόπο παρουσίασης των δεδομένων τους έπρεπε να αποδοθεί μια μη εκτιμώμενη τιμή για τη συσχέτιση των μετρούμενων εκβάσεων μεταξύ του τέλους και της αρχής της παρακολούθησης, όπως περιγράφεται αναλυτικά στις μεθόδους της μεταανάλυσης. Ωστόσο, η ανάλυση ευαισθησίας με χρήση διαφορετικών τιμών για την αποδιδόμενη συσχέτιση επιβεβαίωσε τα αρχικά αποτελέσματα. Τρίτον, οι περισσότερες από τις επιμέρους μελέτες είχαν μικρό μέγεθος δείγματος και αρκετές διαφορές στην μεθοδολογία τους όπως χρήση διαφορετικών καθετήρων, διαφορετικά τεχνικά χαρακτηριστικά κατάλυσης, μη σταθερή και προκαθορισμένη αντιυπερτασική αγωγή, παρουσία ή μη ομάδας ελέγχου. Τέταρτον, η παρουσία μεγάλης ετερογένειας στην ποσοτικοποίηση και παρουσίαση των μετρούμενων εκβάσεων ( δηλαδή χρήση διαφορετικών μεθόδων απεικόνισης και παρουσίαση μη



διορθωμένων ή διορθωμένων για διαφορετικές μεταβλητές εκβάσεων) είχε σαν αποτέλεσμα την ανάγκη για πολλαπλές αναλύσεις μεταξύ μικρών μελετών. Πέμπτον, ο χρόνος παρακολούθησης των συμπεριλαμβανομένων μελετών περιοριζόταν στους 12 μήνες και ως εκ τούτου δεν μπορούν να προκύψουν συμπεράσματα για τις μακροχρόνιες επιδράσεις της RDN στην αποδρομή των TOD. Έκτον, εξαιτίας της συγκεντρωτικής παρουσίασης των δεδομένων για την φαρμακευτική αγωγή, δεν ήταν δυνατόν να ελεγχθεί η επίδραση των φαρμάκων με τεκμηριωμένη προστατευτική δράση έναντι των TOD στις αθροιστικές εκβάσεις της RDN. Τέλος, οι συσχετίσεις που προέρχονται από την ανάλυση μέτα-παλινδρόμησης βασίζονται στις μέσες τιμές των χαρακτηριστικών των ασθενών, περιλαμβάνοντας ως εκ τούτου τόσο την διακύμανση των μετρήσεων όσο και την διακύμανση των σφαλμάτων μέτρησης, και χαρακτηρίζονται από ασθενή δυνατότητα τεκμηρίωσης αιτιολογικών σχέσεων.

## **E. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Συμπερασματικά, από τα αποτελέσματα των αναλύσεων μας, η RDN ξεκάθαρα επάγει την υποστροφή των TOD σε ασθενείς με RH, τόσο σε επίπεδο καρδιάς (δομικό και λειτουργικό), όσο και σε επίπεδο αγγείων. Η υποστροφή αυτή φαίνεται να είναι ανθεκτική στο χρόνο όπως καταδεικνύεται από την ανάλυση των δύο χρόνων παρακολούθησης. Ακόμα πιο ισχυρά τα δεδομένα αυτά τα καθιστά η ανάλυση των αθροιστικών δεδομένων από όλες τις δημοσιευμένες προοπτικές μελέτες για την επίδραση της RDN στις TOD, όπου τα αποτελέσματα είναι συνεπή ως προς την υποστροφή αυτών των υποκλινικών βλαβών. Ενδεχομένως η υποστροφή των TOD να βελτιώνει και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, στηριζόμενοι στα δεδομένα των μελετών της προγνωστικής αξίας των υποκλινικών

βλαβών (290,291), χωρίς ωστόσο αυτή η έκβαση να έχει τεκμηριωθεί σε προοπτικές μελέτες παρέμβασης.

Γενικότερα, το μέλλον της RDN θα εξαρτηθεί κυρίως από τις τεχνολογικές εξελίξεις, οι οποίες θα διασφαλίσουν πλήρη ή τουλάχιστον σχεδόν πλήρη και κυρίως ανθεκτική στον χρόνο βλάβη των συμπαθητικών νευρικών ινών της νεφρικής αρτηρίας στους ασθενείς με RH, καθώς και από την ανάπτυξη μεθόδων για την εκτίμηση της οξείας αποτελεσματικότητας της παρέμβασης (248) . Η επέκταση της RDN σε ασθενείς με ή χωρίς RH και άλλες παθήσεις όπως καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλιακές αρρυθμίες, κολπική μαρμαρυγή έχει αρχίσει ήδη να διερευνάται προς αναζήτηση εναλλακτικών ενδείξεων με τεκμηριωμένη υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ (203,297–323). Τα αποτελέσματα των μελετών στους ασθενείς με ΑΥ χωρίς αγωγή επιβεβαίωσαν οριστικά πως η μέθοδος πέρα από παθοφυσιολογική βάση έχει και τεκμηριωμένη κλινική επίδραση στην ΑΠ (proof of concept) (240,324). Σημαντική όμως παραμένει και η κατεύθυνση της έρευνας προς την διερεύνηση της επίδρασης της RDN στις TOD, λαμβάνοντας υπόψιν την ιδιαίτερη κλινική αξία των TOD στην καθημέρα κλινική πράξη. Νέες μελέτες που θα περιλαμβάνουν ως καταληκτικά σημεία, όχι μόνο τις τιμές της ΑΠ αλλά και δείκτες υποκλινικών βλαβών είναι απαραίτητες στα πλαίσια αυτής της κατεύθυνσης.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός:** Σε αυτή τη μελέτη διερευνήθηκε η επίδραση της νεφρικής απονεύρωσης (RDN) στις βλάβες στα όργανα στόχους (TOD), ειδικά τις καρδιακές προσαρμογές, σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση (RH). Επιπρόσθετα, διενεργήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση των δεδομένων της RDN και της υποστροφής των TOD.

**Μέθοδοι: Προοπτική μελέτη:** 18 ασθενείς με RH [ηλικία:  $56 \pm 10$  έτη, 12 άνδρες, BMI:  $33.6 \pm 5.4$  kg/m<sup>2</sup>, αρτηριακή πίεση ιατρείου (BP):  $182 \pm 19/97 \pm 18$  mmHg και περιπατηρική αρτηριακή πίεση:  $153 \pm 16/87 \pm 15$  mmHg που ελάμβαναν 4.5 αντιυπερτασικά φάρμακα/ημέρα και είχαν υπερτροφία της αριστερής κοιλίας υποβλήθηκαν σε RDN. **Μετα-ανάλυση:** Αναζητήθηκε βιβλιογραφία για μελέτες με κατάλληλο περιεχόμενο και διενεργήθηκε μετα-ανάλυση τυχαίων επιδράσεων για τις ακόλουθες εκβάσεις: δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας (LVMI), δείκτης όγκου αριστερού κόλπου (LAVI), ταχύτητα κύματος E προς A διαμιτροειδικής ροής (E/A) και ταχύτητα E κύματος προς ιστική ταχύτητα E' (E/E'), κεντρικός δείκτης ενίσχυσης (AIx) και καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV).

**Αποτελέσματα: Προοπτική μελέτη:** Η RDN συνέβαλε στην υποστροφή της LVMI από  $140.0 \pm 17.0$  g/m<sup>2</sup> ( $57.9 \pm 7.9$  g/m<sup>2.7</sup>) σε  $126.7 \pm 19.2$  g/m<sup>2</sup> ( $52.6 \pm 8.4$  g/m<sup>2.7</sup>) (P<0.01) και της διαμέτρου του αριστερού κόλπου από  $42.4 \pm 4.3$  σε  $40.6 \pm 3.6$  mm (P=0.004) στους 6 μήνες. Ο λόγος E/E' μειώθηκε από  $14.8 \pm 6.1$  σε  $12.0 \pm 3.2$  (P=0.016), ο χρόνος ισοογκοτικής χάλασης από  $109.8 \pm 16.2$  σε  $100.8 \pm 17.1$  ms (P=0.003) και τα επίπεδα του NT-pro-BNP από  $84.9 \pm 35.9$  σε  $57.2 \pm 38.8$  pg/ml (P<0.001). Στους 24 μήνες μετά την RDN, ο LVMI μειώθηκε κατά 15.5% και το E/E' κατά 29.7%. **Μετα-ανάλυση:** 17 μελέτες (n=698 ασθενείς) εντάχθηκαν στη μετα-ανάλυση. Η RDN οδήγησε σε υποστροφή της LVMI κατά  $14.17$  g/m<sup>2</sup> (95% CI -18.33 to -10.01, P<0.001) και κατά  $4.75$  g/m<sup>2</sup> (95% CI -7.83 to -1.67, P=0.003) για την εκτίμηση με υπερηχοκαρδιογράφημα και με μαγνητική, αντίστοιχα. Ο λόγος E/Em [-0.73 (95% CI -1.38 έως -0.08, P=0.03)] μειώθηκε επίσης. Η RDN είχε επίσης ευνοϊκή επίδραση τόσο στην AIx [-7.05 (95% CI -9.12 έως -4.98, P<0.001)] όσο και στην PWV [1.54 m/s (95% CI -2.16 έως -0.92, P<0.001)]. Η ανάλυση μεταπαλινδρόμησης ανέδειξε ανεξάρτητη επίδραση της RDN στις TOD σε σχέση με τις αρχικές τιμές της ΑΠ και τις μεταβολές της.

**Conclusion:** Η RDN συμβάλλει στην υποστροφή των TOD στους ασθενείς με RH ανεξάρτητα από τις μεταβολές της ΑΠ.

## ABSTRACT

**Objective:** This study investigated the effect of renal denervation (RDN) on target organ damage (TOD), especially cardiac adaptations, in patients with resistant hypertension (RH). We also performed a systematic review and metaanalysis of the literature regarding RDN and regression of TOD.

**Methods: Cohort study:** Eighteen patients with RH [age:  $56\pm 10$  years, 12 men, BMI:  $33.6\pm 5.4$  kg/m<sup>2</sup>, office blood pressure (BP):  $182\pm 19/97\pm 18$ mmHg and ambulatory BP:  $153\pm 16/87\pm 15$ mmHg receiving 4.5 antihypertensive drugs/day and left ventricular hypertrophy underwent RDN. **Metaanalysis:** We searched literature for studies with eligible content and performed random-effect meta-analyses for the following outcomes: left ventricular mass index (LVMI), left atrial volume index (LAVI), E to A wave velocities of trans-mitral inflow (E/A) and E wave velocity to Em velocity from tissue Doppler imaging (E/Em), central augmentation index (AIx) and carotid-femoral pulse wave velocity (PWV).

**Results: Cohort study:** RDN contributed to regression of LVMI from  $140.0\pm 17.0$  g/m<sup>2</sup> ( $57.9\pm 7.9$  g/m<sup>2.7</sup>) to  $126.7\pm 19.2$  g/m<sup>2</sup> ( $52.6\pm 8.4$  g/m<sup>2.7</sup>) ( $P<0.01$  for both) and left atrial diameter from  $42.4\pm 4.3$  to  $40.6\pm 3.6$ mm ( $P=0.004$ ) at 6 months. Mitral lateral E/E' ratio decreased from  $14.8\pm 6.1$  to  $12.0\pm 3.2$  ( $P=0.016$ ); isovolumic relaxation time shortened from  $109.8\pm 16.2$  to  $100.8\pm 17.1$  ms ( $P=0.003$ ); and N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels reduced from  $84.9\pm 35.9$  to  $57.2\pm 38.8$  pg/ml ( $P<0.001$ ) at 6 months post-RDN. At 24 months after RDN, the LVMI reduced significantly by 15.5% and the mitral lateral E/E' by 29.7%. **Meta-analysis:** Seventeen studies (n=698 patients) were incorporated in the present meta-analysis. RDN led to a regression of LVMI by  $14.17$  g/m<sup>2</sup> (95% CI -18.33 to -10.01,  $P<0.001$ ) and by  $4.75$  g/m<sup>2</sup> (95% CI -7.83 to -1.67,  $P=0.003$ ) for echocardiography and cardiac magnetic resonance, respectively. The pooled effect of RDN to E/A was not significant [0.04 (95% CI -0.03 to 0.12,  $P=0.252$ )], whereas a decline of E/Em [-0.73 (95% CI -1.38 to -0.08,  $P=0.03$ )] was observed. The pooled effect to LAVI [-1.67 ml/m<sup>2</sup> (95% CI -4.60 to 1.27,  $P=0.266$ )] reached statistical significance only in sensitivity analysis. RDN had beneficial effects in both AIx [-7.05 (95% CI -9.12 to -4.98,  $P<0.001$ )] and PWV [1.54 m/s (95% CI -2.16 to -0.92,  $P<0.001$ )]. Metaregression analysis revealed an independent effect of RDN on TOD regarding baseline blood pressure and blood pressure reduction.

**Conclusion:** RDN contributes to the regression of TOD in patients with RH, independent of BP reduction.



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada, and the United States. Vol. 289, *Journal of the American Medical Association*. JAMA; 2003. p. 2363–9.
2. Staessen JA, Kuznetsova T, Stolarz K. Hypertension Prevalence and Stroke Mortality Across Populations. Vol. 289, *Journal of the American Medical Association*. 2003. p. 2420–2.
3. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension Treatment and Control in Five European Countries, Canada, and the United States. Vol. 43, *Hypertension*. 2004. p. 10–7.
4. Joffres MR, Hamet P, MacLean DR, L'italien GJ, Fodor G. Distribution of blood pressure and hypertension in Canada and the United States. *Am J Hypertens*. 2001;14(11 I):1099–105.
5. Turnbull F. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger people: Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2008 May 17;336(7653):1121–3.
6. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009 May 23;338(7705):1245.
7. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension.1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. Vol. 32, *Journal of Hypertension*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 2285–95.
8. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels--overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* [Internet]. 2014 Dec [cited 2020 May 6];32(12):2296–304. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25259547>
9. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk - Overview and meta-analyses of randomized trials. Vol. 32, *Journal of Hypertension*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 2305–14.
10. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903–13.
11. Fournier A, Safar M. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet* [Internet]. 2003 Apr [cited 2020 May 6];361(9366):1389–90. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673603130607>

12. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003;63(1):225–32.
13. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella EJ, Sorlie P. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: A rising tide. *Hypertension.* 2004 Oct;44(4):398–404.
14. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, Thom T, Fields LE, Roccella EJ. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension.* 2008 Nov;52(5):818–27.
15. Cherry DK, Burt CW, Woodwell DA. National Ambulatory Medical Care Survey: 2001 summary. *Adv Data.* 2003;(337):1–44.
16. Lekoubou A, Bishu KG, Ovbiagele B. Nationwide impact of the 2017 American College of Cardiology/ American Heart Association Blood Pressure guidelines on stroke survivors. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jun 1;7(12).
17. Neal B, MacMahon S, Chapman N, Cutler J, Fagard R, Whelton P, et al. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet.* 2000 Dec 9;356(9246):1955–64.
18. Fournier A, Mazouz H, Oprisiu R, Achard JM, Fernandez L. Blood-pressure-lowering treatment. Vol. 357, *Lancet.* 2001. p. 716–7.
19. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2002 Nov [cited 2020 May 31];4(6):393–404. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12461301>
20. Furberg CD, Wright JT, Davis BR, Cutler JA, Alderman M, Black H, et al. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Am Med Assoc.* 2002 Dec 18;288(23):2981–97.
21. World Health Organization, World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Health Life, World Health Organization, Geneva, Switzerland 2002 y Life. WHO. 2013;
22. Ong KL, Cheung BMY, Man YB, Lau CP, Lam KSL. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension.* 2007 Jan;49(1):69–75.
23. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control



- of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* [Internet]. 2003 Jul 9 [cited 2020 Jun 1];290(2):199–206. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12851274>
24. Crim MT, Yoon SS, Ortiz E, Wall HK, Schober S, Gillespie C, et al. National surveillance definitions for hypertension prevalence and control among adults. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 May;5(3):343–51.
  25. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002 Mar 23;359(9311):995–1003.
  26. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients with Coronary Artery Disease the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Assoc*. 2003 Dec 3;290(21):2805–16.
  27. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. Principal Results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) Trial. *J Am Med Assoc*. 2003 Apr 23;289(16):2073–82.
  28. La Batide-Alanore A. [Refractory hypertension]. *Arch Mal Coeur Vaiss* [Internet]. 2000 Nov [cited 2020 Jun 1];93(11 Suppl):1474–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11190298/>
  29. Kaplan NM. Resistant hypertension. *J Hypertens*. 2005;23(8):1441–4.
  30. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant Hypertension. An Overview of Evaluation and Treatment. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2008;52(22):1749–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.036>
  31. Vidt DG. Pathogenesis and treatment of resistant hypertension. *Minerva Med* [Internet]. 2003 Aug [cited 2020 Jun 1];94(4):201–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14605586/>
  32. Frank J, Sommerfeld D. Clinical approach in treatment of resistant hypertension. Vol. 2, *Integrated Blood Pressure Control*. 2009. p. 9–23.
  33. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Vol. 39, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2018. p. 3021–104.
  34. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, B??hm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219.
  35. Program NHBPE. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure

- [Internet]. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2004 [cited 2020 Jun 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20821851>
36. Jamerson KA, Bakris GL, Dahlö B, Pitt B, Velazquez E, Gupte J, et al. Exceptional early blood pressure control rates: The ACCOMPLISH trial. *Blood Press* [Internet]. 2007 [cited 2020 Oct 20];16(2):80–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17612905/>
  37. Furberg CD, Wright JT, Davis BR, Cutler JA, Alderman M, Black H, et al. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Am Med Assoc*. 2002 Dec 18;288(23):2981–97.
  38. Calhoun D a, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51:1403–19.
  39. Alderman MH, Budner N, Cohen H, Lamport B, Ooi WL. Prevalence of drug resistant hypertension. *Hypertension*. 1988;11(3):II.71-II.75.
  40. Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT, et al. Refractory Hypertension: Determination of Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities in a Large, Population-Based Cohort. *Hypertension* [Internet]. 2014;63(3):451–8. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026>
  41. Brambilla G, Bombelli M, Seravalle G, Cifkova R, Laurent S, Narkiewicz K, et al. Prevalence and clinical characteristics of patients with true resistant hypertension in central and Eastern Europe: data from the BP-CARE study. *J Hypertens* [Internet]. 2013;31(10):2018–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838657>
  42. Tsioufis C, Kasiakogias A, Kordalis A, Dimitriadis K, Thomopoulos C, Tsiachris D, et al. Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study. *J Hypertens* [Internet]. 2014;32(2):415–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24241057>
  43. Swales JD, Heagerty A, Russell GI, Bing RF, Pohl JEF, Thurston H. TREATMENT OF REFRACTORY HYPERTENSION. *Lancet*. 1982 Apr 17;319(8277):894–6.
  44. Taler SJ. Treatment of resistant hypertension. Vol. 7, *Current Hypertension Reports*. Current Science Ltd; 2005. p. 323–9.
  45. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive

- patients. *Circulation*. 2012 Apr 3;125(13):1635–42.
46. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: Incidence, prevalence, and prognosis. Vol. 125, *Circulation*. 2012. p. 1594–6.
  47. Sarafidis PA, Georgianos P, Bakris GL. Resistant hypertension--its identification and epidemiology. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2020 Jun 10];9(1):51–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23165303>
  48. De Beus E, Bots ML, Van Zuilen AD, Wetzels JFM, Blankestijn PJ. Prevalence of apparent therapy-resistant hypertension and its effect on outcome in patients with chronic kidney disease. *Hypertension*. 2015 Nov 1;66(5):998–1005.
  49. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure : factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2000 Oct [cited 2018 Nov 7];36(4):594–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11040241>
  50. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*. 2019 Mar 1;79(4):365–79.
  51. Peralta CA, Hicks LS, Chertow GM, Ayanian JZ, Vittinghoff E, Lin F, et al. Control of hypertension in adults with chronic kidney disease in the United States. *Hypertension*. 2005 Jun;45(6):1119–24.
  52. Plantinga LC, Miller ER, Stevens LA, Saran R, Messer K, Flowers N, et al. Blood pressure control among persons without and with chronic kidney disease: US trends and risk factors 1999-2006. *Hypertension*. 2009 Jul 1;54(1):47–56.
  53. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V, et al. Pathophysiology of Resistant Hypertension: The Role of Sympathetic Nervous System. *Int J Hypertens* [Internet]. 2011;2011:1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21331155%5Cnhttp://downloads.sage-hindawi.com/journals/ijht/2011/642416.pdf>
  54. Goldsmith SR, Sobotka PA, Bart BA. The Sympathorenal Axis in Hypertension and Heart Failure. *J Card Fail* [Internet]. 2010;16(5):369–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.12.022>
  55. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: Its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33(9):1058–66.
  56. Lastra G, Dhuper S, Johnson MS, Sowers JR. Salt, aldosterone, and insulin resistance: impact on the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2010;7(10):577–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2010.123>
  57. Johnson RJ, Feig DI, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B.

- Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights. *J Hypertens* [Internet]. 2008;26(3):381–91. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2742362&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
58. Dibona GF. Colin Johnston – A Celebration System in the Control of Renal Function. 2000;1083–9.
  59. Iliescu R, Irwin ED, Georgakopoulos D, Lohmeier TE. Renal responses to chronic suppression of central sympathetic outflow. *Hypertension*. 2012;60(3):749–56.
  60. Siddiqi L, Joles JA, Grassi G, Blankestijn PJ. Is kidney ischemia the central mechanism in parallel activation of the renin and sympathetic system? *J Hypertens* [Internet]. 2009;27(7):1341–9. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19444143](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19444143)
  61. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JWM, Naruse M, Plouin PF, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension*. 2014;63(1):151–60.
  62. Elijovich F, Weinberger MH, Anderson CAM, Appel LJ, Bursztyn M, Cook NR, et al. Salt Sensitivity of Blood Pressure. *Hypertension* [Internet]. 2016 Sep;68(3):e7–46. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/HYP.0000000000000047>
  63. Farquhar WB, Edwards DG, Jurkovitz CT, Weintraub WS. Dietary sodium and health: More than just blood pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):1042–50.
  64. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of Hypertension. *Ann Intern Med*. 2003;139(9):761–76.
  65. Ito S. Cardiorenal connection in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16(1):8–16.
  66. Wadei HM, Textor SC. The role of the kidney in regulating arterial blood pressure. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2012;8(10):602–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22926246>
  67. Tsioufis C, Tsiachris D, Dimitriadis K, Chartzoulakis G, Selima M, Chatzis D, et al. Evidence for no global effect of metabolic syndrome per se on early hypertensive sequelae. *J Hypertens* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2020 Oct 9];26(4):773–9. Available from: <http://journals.lww.com/00004872-200804000-00024>
  68. Tsioufis KP, Dimitriadis K, Koutra E, Kasiakogias A, Kordalis A, Tsiachris D, et al. The metabolic syndrome: Requiescat in Pace. *Clin Chem* [Internet]. 2015;51(6):931–8. Available from: [http://journals.lww.com/nursing/Abstract/2006/06000/What\\_is\\_metabolic\\_syndrome\\_.22.aspx%5Cnhttp://www.mdpi.com/2218-1989/5/2/364/%5Cnhttp://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109](http://journals.lww.com/nursing/Abstract/2006/06000/What_is_metabolic_syndrome_.22.aspx%5Cnhttp://www.mdpi.com/2218-1989/5/2/364/%5Cnhttp://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109)

71561470X

69. Yakovlevitch M, Black HR. Resistant Hypertension in a Tertiary Care Clinic. *Arch Intern Med* [Internet]. 1991 Sep 1 [cited 2020 Oct 9];151(9):1786–92. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/615504>
70. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR. Resistant hypertension revisited: A comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* [Internet]. 2005 [cited 2020 Oct 9];18(5):619–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15882544/>
71. Stergiou GS, O'Brien E, Myers M, Palatini P, Parati G, Kollias A, et al. STRIDE BP international initiative for accurate blood pressure measurement: Systematic review of published validation studies of blood pressure measuring devices [Internet]. Vol. 21, *Journal of Clinical Hypertension*. Blackwell Publishing Inc.; 2019 [cited 2020 Oct 26]. p. 1616–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31654494/>
72. Manios E, Michas F, Stamatelopoulos K, Koroboki E, Lykka A, Vettou C, et al. White-Coat Isolated Systolic Hypertension Is a Risk Factor for Carotid Atherosclerosis. *J Clin Hypertens* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2020 Oct 26];18(11):1095–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27480205/>
73. Pickering TG. Measurement of Blood Pressure In and Out of the Office. *J Clin Hypertens* [Internet]. 2005 Feb 25 [cited 2020 Oct 9];7(2):123–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1524-6175.2005.04093.x>
74. Brown M. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertens* [Internet]. 2001 Dec 1 [cited 2020 Oct 9];14(12):1263–9. Available from: [https://academic.oup.com/ajh/article-lookup/doi/10.1016/S0895-7061\(01\)02193-8](https://academic.oup.com/ajh/article-lookup/doi/10.1016/S0895-7061(01)02193-8)
75. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, López JE, Mojón A, Fontao MJ, et al. Effects of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension. *Hypertension* [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2020 Oct 9];46(4):1053–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.HYP.0000172757.96281.bf>
76. Manios E, Michas F, Stamatelopoulos K, Koroboki E, Tsouma I, Stellos K, et al. Impact of masking effect on subclinical carotid atherosclerosis in normotensives and untreated masked hypertensive and hypertensive patients. *Blood Press Monit* [Internet]. 2015 Mar 27 [cited 2020 Oct 26];20(2):64–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25397594/>
77. Muxfeldt ES, Bloch K V., Nogueira AR, Salles GF. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press Monit* [Internet]. 2003 Oct [cited 2020 Oct 9];8(5):181–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14624166/>
78. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al.

- Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: Blood pressure measurement in humans - A statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on high blood pressure research [Internet]. Vol. 111, *Circulation*. *Circulation*; 2005 [cited 2020 Oct 9]. p. 697–716. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15699287/>
79. Mejia AD, Egan BM, Schork NJ, Zweifler AJ. Artefacts in measurement of blood pressure and lack of target organ involvement in the assessment of patients with treatment-resistant hypertension. *Ann Intern Med* [Internet]. 1990 Feb 15 [cited 2020 Oct 9];112(4):270–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2297205/>
  80. Messerli FH, Ventura HO, Amodeo C. Osler's Maneuver and Pseudohypertension. *N Engl J Med* [Internet]. 1985 Jun 13 [cited 2020 Oct 9];312(24):1548–51. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198506133122405>
  81. Andersson O 1943-, Ove, 1943-. Management of hypertension : clinical and hemodynamic studies with special reference to patients refractory to treatment. 1977 [cited 2020 Oct 9]; Available from: <https://gupea.ub.gu.se/handle/2077/11427>
  82. Calhoun DA, Zaman MA, Nishizaka MK. Resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2002 [cited 2020 Oct 13];4(3):221–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-002-0011-8>
  83. Stein PP, Black HR. A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma: A review of the literature and report of one institution's experience. *Med (United States)* [Internet]. 1991 [cited 2020 Oct 13];70(1):46–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1988766/>
  84. Desforges JF, Setaro JF, Black HR. Refractory Hypertension [Internet]. Vol. 327, *New England Journal of Medicine*. *N Engl J Med*; 1992 [cited 2020 Oct 13]. p. 543–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1635569/>
  85. Riccialdelli L, Arnaldi G, Giacchetti G, Pantanetti P, Mantero F. Hypertension due to renal artery occlusion in a patient with antiphospholipid syndrome. *Am J Hypertens* [Internet]. 2001 Jan 1 [cited 2020 Oct 13];14(1):62–5. Available from: [https://academic.oup.com/ajh/article-lookup/doi/10.1016/S0895-7061\(00\)00296-X](https://academic.oup.com/ajh/article-lookup/doi/10.1016/S0895-7061(00)00296-X)
  86. Chin BSP, Chong AY, Lip GYH. A case of resistant hypertension in a 69-year-old man. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2002 Jun 5 [cited 2020 Oct 13];16(6):445–7. Available from: [www.nature.com/jhh](http://www.nature.com/jhh)
  87. Okeahialam BN. Refractory hypertension in women controlled after identifying and addressing premenstrual syndrome. *J Natl Med Assoc* [Internet]. 2004 Nov [cited 2020 Oct 14];96(11):1422–3. Available from: <http://www.emedicine.com/ped/topic/1>
  88. Ch. Yiannakopoulou E, Papadopulos JS, Cokkinos D V., Mountokalakis TD. Adherence to antihypertensive treatment: a critical factor for blood pressure

- control. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* [Internet]. 2005 Jun [cited 2020 Oct 14];12(3):243–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15942423/>
89. Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: The importance of actual practice data. *CMAJ* [Internet]. 1999 Jan 12 [cited 2020 Oct 14];160(1):41–6. Available from: [/pmc/articles/PMC1229944/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1229944/)
  90. Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MCJM, Filippi A, Trifirò G, Cricelli C, et al. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: A retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens* [Internet]. 2005 [cited 2020 Oct 14];23(11):2093–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16208153/>
  91. Van Wijk BLG, Klungel OH, Heerdink ER, De Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens* [Internet]. 2005 [cited 2020 Oct 14];23(11):2101–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16208154/>
  92. Ram CVS. Management of refractory hypertension. [Internet]. Vol. 10, *American journal of therapeutics*. Am J Ther; 2003 [cited 2020 Oct 14]. p. 122–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12629590/>
  93. Wilson SL, Poulter NR. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and other commonly used non-narcotic analgesics on blood pressure level in adults. Vol. 24, *Journal of Hypertension*. Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 1457–69.
  94. Bravo EL. Phenylpropanolamine and other over-the-counter vasoactive compounds. *Hypertension* [Internet]. 1988 [cited 2020 Oct 14];11(3):II.7-II.10. Available from: <http://ahajournals.org>
  95. Bloxham CA, Beevers DG, Walker JM. Malignant hypertension and cigarette smoking. *Br Med J* [Internet]. 1979 Mar 3 [cited 2020 Oct 14];1(6163):581–3. Available from: [/pmc/articles/PMC1598309/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1598309/)
  96. Wildman RP, Gu D, Muntner P, Huang G, Chen J, Duan X, et al. Alcohol intake and hypertension subtypes in Chinese men. *J Hypertens* [Internet]. 2005 [cited 2020 Oct 14];23(4):737–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15775777/>
  97. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, Kirch W, Boehler S, Lehnert H, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens* [Internet]. 2004 Oct [cited 2020 Oct 14];17(10):904–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15485752/>
  98. Tsioufis C. Inter-Relationships of microalbuminuria with the other surrogates of the atherosclerotic cardiovascular disease in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* [Internet]. 2004 May 1 [cited 2020 Oct 14];17(5):470–6. Available from: <https://academic.oup.com/ajh/article-lookup/doi/10.1016/j.amjhyper.2004.02.008>

99. He FJ, Li J, MacGregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials [Internet]. Vol. 346, *BMJ (Online)*. British Medical Journal Publishing Group; 2013 [cited 2020 Oct 14]. Available from: <http://www.bmj.com/permissionsSubscribe>:<http://www.bmj.com/subscribehttp://www.bmj.com/>
100. Weinberger MH, Cohen SJ, Miller JZ, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS. Dietary Sodium Restriction as Adjunctive Treatment of Hypertension. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 1988 May 6 [cited 2020 Oct 14];259(17):2561–5. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/371802>
101. Boudville N, Ward S, Benaroya M, House AA. Increased sodium intake correlates with greater use of antihypertensive agents by subjects with chronic kidney disease. *Am J Hypertens* [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2020 Oct 14];18(10):1300–5. Available from: <https://academic.oup.com/ajh/article-lookup/doi/10.1016/j.amjhyper.2004.08.031>
102. Thomopoulos C, Tsioufis C, Dimitriadis K, Tsiachris D, Tousoulis D, Manolis A, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome is associated with enhanced sub-clinical inflammation and asymmetric dimethyl-arginine levels in hypertensives. *J Hum Hypertens*. 2009;23(1):65–7.
103. Tsioufis C, Thomopoulos C, Dimitriadis K, Amfilochiou A, Tsiachris D, Selima M, et al. Association of Obstructive Sleep Apnea With Urinary Albumin Excretion in Essential Hypertension: A Cross-sectional Study. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2008 Aug [cited 2020 Oct 14];52(2):285–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18617307/>
104. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 May 11 [cited 2020 Oct 14];342(19):1378–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10805822/>
105. Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: A possible contributing factor to resistant. *Sleep* [Internet]. 2001 Sep 15 [cited 2020 Oct 14];24(6):721–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11560187/>
106. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: Effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2020 Oct 14];21(2):241–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12608436/>
107. Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, Aragiannis D, Alchanatis M, Tousoulis D, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea: A 3-year follow-up. *J Hypertens* [Internet]. 2013 [cited 2020 Oct 14];31(2):352–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235356/>
108. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant hypertension: Detection, evaluation, and management a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2020 Oct 19];72(5):E53–90.



Available from:

<https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/HYP.0000000000000084>.

109. Graves JW. Management of Difficult to Control Hypertension. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2000 Mar 1 [cited 2020 Oct 19];75(3):278–84. Available from: <http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025619611650337/fulltext>
110. Burnier M, Santschi V, Favrat B, Brunner HR. Monitoring compliance in resistant hypertension: An important step in patient management. In: *Journal of Hypertension, Supplement* [Internet]. Lippincott Williams and Wilkins; 2003 [cited 2020 Oct 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12929906/>
111. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of Low-Dose Spironolactone in Subjects with Resistant Hypertension. *Am J Hypertens* [Internet]. 2003 [cited 2020 Oct 19];16(11 I):925–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14573330/>
112. Mann SJ, Parikh NS. A Simplified Mechanistic Algorithm for Treating Resistant Hypertension: Efficacy in a Retrospective Study. *J Clin Hypertens*. 2012;14(4):191–7.
113. Azizi M, Monge M, Lorthioir A, Bobrie G, Amar L. Can we use mineralocorticoid receptor blockade in diabetic patients with resistant hypertension? Yes we can! But it may be a double-edged sword. *J Hypertens*. 2013;31(10):1948–51.
114. Wray DW, Supiano MA. Impact of aldosterone receptor blockade compared with thiazide therapy on sympathetic nervous system function in geriatric hypertension. *Hypertension*. 2010;55(5):1217–23.
115. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2002;40(6):892–6.
116. Sica DA. Minoxidil: an underused vasodilator for resistant or severe hypertension. [Internet]. Vol. 6, *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*. *J Clin Hypertens (Greenwich)*; 2004 [cited 2020 Oct 19]. p. 283–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15133413/>
117. Sica DA, Gehr TWB. Direct vasodilators and their role in hypertension management: Minoxidil. *J Clin Hypertens*. 2001;3(2):110–4.
118. Cohn JN, McInnes GT, Shepherd AM. Direct-acting vasodilators. Vol. 13, *Journal of Clinical Hypertension*. 2011. p. 690–2.
119. Bianchetti MG, Weidmann P, Boehringer K, Link L, Schiffli H, Beretta-Piccoli C, et al. Comparative evaluation of the new vasodilator carprazidil and minoxidil in the treatment of moderate to severe hypertension. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982 Nov;23(6):483–9.
120. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the

- American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2019 Mar 5 [cited 2020 Oct 19];139(10):e56–528. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30700139/>
121. Barrett CJ, Guild SJ, Ramchandra R, Malpas SC. Baroreceptor denervation prevents sympathoinhibition during angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension* [Internet]. 2005 Jul 1 [cited 2020 Oct 19];46(1):168–72. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.HYP.0000168047.09637.d4>
  122. Lohmeier TE, Dwyer TM, Hildebrandt DA, Irwin ED, Rossing MA, Serdar DJ, et al. Influence of prolonged baroreflex activation on arterial pressure in angiotensin hypertension. *Hypertension* [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2020 Oct 19];46(5):1194–200. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.HYP.0000187011.44201.2e>
  123. Lohmeier TE, Barrett AM, Irwin ED. Prolonged activation of the baroreflex: A viable approach for the treatment of hypertension? *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2005 [cited 2020 Oct 19];7(3):193–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15913493/>
  124. Sica DA, Lohmeier TE. Baroreflex activation for the treatment of hypertension: Principles and practice. Vol. 3, *Expert Review of Medical Devices*. 2006. p. 595–601.
  125. Ng MM, Sica DA, Frishman WH. Rheos: An implantable carotid sinus stimulation device for the nonpharmacologic treatment of resistant hypertension. *Cardiol Rev*. 2011 Mar;19(2):52–7.
  126. Jordan J, Heusser K, Brinkmann J, Tank J. Electrical carotid sinus stimulation in treatment resistant arterial hypertension. Vol. 172, *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2012. p. 31–6.
  127. Lohmeier TE, Hall JE. Device-Based Neuromodulation for Resistant Hypertension Therapy: Too Early for Prime Time? *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1071–93.
  128. Heusser K, Tank J, Engeli S, Diedrich A, Menne J, Eckert S, et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension*. 2010;55(3):619–26.
  129. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension [Internet]. Vol. 361, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2009 [cited 2020 Oct 19]. p. 932–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19710497/>
  130. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* [Internet]. 1997 Jan [cited 2018 Nov 2];77(1):75–197. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.1997.77.1.75>
  131. Stella A, Zanchetti A. Functional role of renal afferents. *Physiol Rev* [Internet]. 1991 Jul [cited 2018 Nov 7];71(3):659–82. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.1991.71.3.659>

132. Kopp UC, Cicha MZ, Smith LA, Mulder J, Hökfelt T. Renal sympathetic nerve activity modulates afferent renal nerve activity by PGE2-dependent activation of  $\alpha$ 1- and  $\alpha$ 2-adrenoceptors on renal sensory nerve fibers. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2007 Oct [cited 2020 Oct 19];293(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17699565/>
133. Julius S, Pascual A V, London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. *Circulation* [Internet]. 1971 Sep [cited 2018 Nov 2];44(3):413–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5097443>
134. Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. [cited 2018 Nov 2];5(1):86–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6336721>
135. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens*. 1998;16:1979–87.
136. Esler M, Lambert G, Jennings G. Regional norepinephrine turnover in human hypertension. *Clin Exp Hypertens A* [Internet]. 1989 [cited 2018 Nov 2];11 Suppl 1:75–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2743607>
137. Vallbo AB, Hagbarth KE. Activity from skin mechanoreceptors recorded percutaneously in awake human subjects. *Exp Neurol* [Internet]. 1968 Jul [cited 2018 Nov 2];21(3):270–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5673644>
138. MATSUKAWA T, GOTOH E, UNEDA S, MIYAJIMA E, SHIONOIRI H, TOCHIKUBO O, et al. Augmented sympathetic nerve activity in response to stressors in young borderline hypertensive men. *Acta Physiol Scand* [Internet]. 1991 Feb [cited 2018 Nov 2];141(2):157–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2048404>
139. Yamada Y, Miyajima E, Tochikubo O, Matsukawa T, Shionoiri H, Ishii M, et al. Impaired baroreflex changes in muscle sympathetic nerve activity in adolescents who have a family history of essential hypertension. *J Hypertens Suppl* [Internet]. 1988 Dec [cited 2018 Nov 2];6(4):S525-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3241250>
140. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DASG. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens* [Internet]. 2004 Mar [cited 2018 Nov 2];17(3):217–22. Available from: <https://academic.oup.com/ajh/article-lookup/doi/10.1016/j.amjhyper.2003.10.010>
141. Grassi G, Seravalle G, Bertinieri G, Turri C, Dell’Oro R, Stella ML, et al. Sympathetic and reflex alterations in systo-diastolic and systolic hypertension of the elderly. *J Hypertens* [Internet]. 2000 May [cited 2018 Nov 2];18(5):587–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10826562>
142. Greenwood JP, Stoker JB, Walker JJ, Mary DA. Sympathetic nerve discharge in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 1998 May [cited 2018 Nov 2];16(5):617–24. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9797173>
143. Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, Geiger H, Schmieder RE. Preeclampsia -- a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med* [Internet]. 1996 Nov 14 [cited 2018 Nov 2];335(20):1480–5. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199611143352002>
  144. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, Dell'oro R, Bolla G, Cuspidi C, et al. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2007 Sep [cited 2018 Nov 2];50(3):537–42. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.092528>
  145. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Bombelli M, Cuspidi C, et al. Adrenergic, metabolic, and reflex abnormalities in reverse and extreme dipper hypertensives. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2008 Nov [cited 2018 Nov 2];52(5):925–31. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.116368>
  146. Fagard RH, Stolarz K, Kuznetsova T, Seidlerova J, Tikhonoff V, Grodzicki T, et al. Sympathetic activity, assessed by power spectral analysis of heart rate variability, in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension. *J Hypertens* [Internet]. 2007 Nov [cited 2018 Nov 2];25(11):2280–5. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00004872-200711000-00016>
  147. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2018 Nov 2];298(2):R245-53. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00647.2009>
  148. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 1998 Jan [cited 2018 Nov 2];31(1):68–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9449393>
  149. Mark AL. Regulation of sympathetic nerve activity in mild human hypertension. *J Hypertens Suppl* [Internet]. 1990 Dec [cited 2018 Nov 5];8(7):S67-75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1965657>
  150. Grassi G, Giannattasio C, Cléroux J, Cuspidi C, Sampieri L, Bolla GB, et al. Cardiopulmonary reflex before and after regression of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 1988 Sep [cited 2018 Nov 5];12(3):227–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2971616>
  151. Trzebski A. Arterial chemoreceptor reflex and hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 1992 Jun [cited 2018 Nov 5];19(6 Pt 1):562–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1592451>
  152. Narkiewicz K, Somers VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 1997 Dec [cited 2018 Nov 5];15(12 Pt 2):1613–9. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9488212>
153. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2003 Mar [cited 2018 Nov 5];41(3 Pt 2):625–33. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.HYP.0000052314.95497.78>
  154. Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, Hall JE. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2002 Feb [cited 2018 Nov 5];39(2 Pt 2):496–501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11882597>
  155. Grassi G, Dell’Oro R, Seravalle G, Foglia G, Trevano FQ, Mancia G. Short- and long-term neuroadrenergic effects of moderate dietary sodium restriction in essential hypertension. *Circulation* [Internet]. 2002 Oct 8 [cited 2018 Nov 7];106(15):1957–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12370219>
  156. van de Borne P, Mark AL, Montano N, Mion D, Somers VK. Effects of alcohol on sympathetic activity, hemodynamics, and chemoreflex sensitivity. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 1997 Jun [cited 2018 Nov 7];29(6):1278–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9180629>
  157. Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens* [Internet]. 1999 Jun [cited 2018 Nov 7];17(6):719–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10459867>
  158. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 2001 Dec [cited 2018 Nov 7];19(12):2271–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11725173>
  159. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* [Internet]. 2004 Jan [cited 2018 Nov 7];125(1):112–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14718429>
  160. Ueber den Einfluss des Vagus auf die Arbeit der linken Herzkammer (pp.452-468, 3- Abb.). + Ueber die centrifugalen Nerven des Herzens (pp.498-567, 2 gefalt. Taf.). von Pavlov (Pawlow), Ivan Petrovitch: (1887) | Antiq. F.-D. Söhn - Medicusbooks.Com [Internet]. [cited 2020 Oct 26]. Available from: <https://www.zvab.com/erstausgabe/Ueber-Einfluss-Vagus-Arbeit-linken-Herzkammer/15291870931/bd>
  161. Vallbo AB, Hagbarth K-E, Wallin BG. Microneurography: how the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol*. 2004;96(4):1262–9.
  162. Gandevia SC, Hales JP. The methodology and scope of human microneurography. *J Neurosci Methods*. 1997;74(2):123–36.
  163. Hallin RG, Wu G. Protocol for microneurography with concentric needle

- electrodes. *Brain Res Protoc*. 1998;2(2):120–32.
164. Eckberg DL, Wallin BG, Fagius J, Lundberg L, Torebjork HE. Prospective study of symptoms after human microneurography. *Acta Physiol Scand* [Internet]. 1989 [cited 2020 Oct 26];137(4):567–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2690582/>
  165. Grassi G, Bolla G, Seravalle G, Turri C, Lanfranchi A, Mancia G. Comparison between reproducibility and sensitivity of muscle sympathetic nerve traffic and plasma noradrenaline in man. *Clin Sci* [Internet]. 1997 [cited 2020 Oct 26];92(3):285–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9093009/>
  166. Sundlöf G, Wallin BG. The variability of muscle nerve sympathetic activity in resting recumbent man. *J Physiol* [Internet]. 1977 Nov 1 [cited 2020 Oct 26];272(2):383–97. Available from: </pmc/articles/PMC1353564/?report=abstract>
  167. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. In: *Hypertension*. Hypertension; 1999. p. 724–8.
  168. Hill JA, Ph D. *Clinical Implications of Basic Research Breaking Bad Hypertrophy*. 2015;2160–2.
  169. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *J Am Med Assoc*. 2004 Nov 17;292(19):2350–6.
  170. Doltra A, Messroghli D, Stawowy P, Hassel JH, Gebker R, Leppänen O, et al. Potential reduction of interstitial myocardial fibrosis with renal denervation. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):1–10.
  171. Perlepe K, Sirimarco G, Strambo D, Eskandari A, Karagkiozi E, Vemmou A, et al. Left atrial diameter thresholds and new incident atrial fibrillation in embolic stroke of undetermined source. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2020 Oct 26];75:30–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31952983/>
  172. Verloop WL, Vink EE, Spiering W, Blankestijn PJ, Doevendans PA, Bots ML, et al. Effects of renal denervation on end organ damage in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2015 May [cited 2019 Oct 24];22(5):558–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25326543>
  173. Mortensen K, Franzen K, Himmel F, Bode F, Schunkert H, Weil J, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation improves central hemodynamics and arterial stiffness: A pilot study. *J Clin Hypertens*. 2012;14(12):861–70.
  174. Barajas L, Liu L, Powers K. Anatomy of the renal innervation: intrarenal aspects and ganglia of origin. *Can J Physiol Pharmacol* [Internet]. 1992 May [cited 2018 Nov 7];70(5):735–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1423018>

175. Luff SE, Hengstberger SG, McLachlan EM, Anderson WP. Distribution of sympathetic neuroeffector junctions in the juxtaglomerular region of the rabbit kidney. *J Auton Nerv Syst* [Internet]. 1992 Oct [cited 2018 Nov 7];40(3):239–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1360993>
176. Bertog SC, Sobotka PA, Sievert H. Renal Denervation for Hypertension Renal Denervation for Hypertension. *Jcin* [Internet]. 2013;5(3):249–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2011.12.011>
177. Ditting T, Freisinger W, Siegel K, Fiedler C, Small L, Neuhuber W, et al. Tonic Postganglionic Sympathetic Inhibition Induced by Afferent Renal Nerves? Hypertension [Internet]. 2012 Feb [cited 2018 Nov 7];59(2):467–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22215714>
178. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, Barenbrock M, Hohage H, Kisters K, et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* [Internet]. 2002 Oct 8 [cited 2018 Nov 7];106(15):1974–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12370222>
179. Calaresu FR, Stella A, Zanchetti A. Haemodynamic responses and renin release during stimulation of afferent renal nerves in the cat. *J Physiol* [Internet]. 1976 Mar [cited 2018 Nov 7];255(3):687–700. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1263140>
180. Doumas M, Papademetriou V, Douma S, Faselis C, Tsioufis K, Gkaliagkousi E, et al. Benefits from treatment and control of patients with resistant hypertension. *Int J Hypertens* [Internet]. 2010 Dec 22 [cited 2018 Nov 7];2011:318549. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ijhy/2011/318549/>
181. SMITHWICK RH, THOMPSON JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc* [Internet]. 1953 Aug 15 [cited 2018 Nov 7];152(16):1501–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13061307>
182. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, et al. ESH Position Paper. *J Hypertens* [Internet]. 2012;30(5):837–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22469838>
183. Tsioufis C, Dimitriadis K, Tsiachris D, Thomopoulos C, Kasiakogias A, Kordalis A, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for the treatment of resistant hypertension: First experience in Greece with significant ambulatory blood pressure reduction. *Hell J Cardiol*. 2012;53(3):237–41.
184. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2009 Apr 11 [cited 2018 Nov 13];373(9671):1275–81. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609605663>
185. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension

- (The Symplicity HTN-2 Trial): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903–9.
186. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension. *Hypertension* [Internet]. 2011 May [cited 2018 Nov 13];57(5):911–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21403086>
  187. Bhatt DL, Kandzari DE, O’Neill WW, D’Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Apr 10 [cited 2018 Nov 13];370(15):1393–401. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402670>
  188. Bhatt DL, Kandzari DE, O’Neill WW, D’Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393–401.
  189. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2015 May 16 [cited 2020 Sep 21];385(9981):1957–65. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673614619425/fulltext>
  190. Papademetriou V, Tsioufis C, Doumas M. Renal denervation and symplicity HTN-3: “dubium sapientiae initium” (doubt is the beginning of wisdom) [Internet]. Vol. 115, *Circulation Research*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014 [cited 2020 Sep 21]. p. 211–4. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.115.304099>
  191. 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* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2020 Sep 21];129(13):1440–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687645/>
  192. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, Devireddy CM, Esler M, Fahy M, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* [Internet]. 2015 Jan 21 [cited 2020 Sep 21];36(4):219–27. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/4/219/2293381>
  193. Tzafiriri AR, Mahfoud F, Keating JH, Markham PM, Spognardi A, Wong G, et al. Innervation patterns may limit response to endovascular renal denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Sep 16;64(11):1079–87.
  194. Mahfoud F, Edelman ER, Böhm M. F. Mahfoud, E.R. Edelman, M. Böhm, Catheter-based renal denervation is no simple matter: lessons to be learned from our anatomy? *J. Am. Coll. Cardiol*. 64 (2014) 644–666. [Internet]. Vol. 64, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2014 [cited 2020 Sep 21]. p. 644–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25125293/>
  195. Iliescu R, Lohmeier TE, Tudorancea I, Laffin L, Bakris GL. Renal denervation



- for the treatment of resistant hypertension: review and clinical perspective. *Am J Physiol Physiol* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2020 Sep 21];309(7):F583–94. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajprenal.00246.2015>
196. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, Otsuka F, Yahagi K, Fowler DR, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 19;64(7):635–43.
  197. Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, Cremers B, Ruwart J, Schulz-Jander D, et al. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Oct 20;66(16):1766–75.
  198. Henegar JR, Zhang Y, Hata C, Narciso I, Hall ME, Hall JE. Catheter-based radiofrequency renal denervation: Location effects on renal norepinephrine. *Am J Hypertens* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2020 Sep 21];28(7):909–14. Available from: <https://academic.oup.com/ajh/article/28/7/909/2743411>
  199. SEN SK. SOME OBSERVATIONS ON DECAPSULATION AND DENERVATION OF THE KIDNEY\*. *Br J Urol* [Internet]. 1936 Dec 1 [cited 2020 Sep 21];8(4):319–28. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-410X.1936.tb11344.x>
  200. Page IH, Heuer GJ. THE EFFECT OF RENAL DENERVATION ON THE LEVEL OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE AND RENAL FUNCTION IN ESSENTIAL HYPERTENSION. *J Clin Invest*. 1935 Jan 1;14(1):27–30.
  201. Peet MM. Hypertension and its surgical treatment by bilateral supradiaphragmatic splanchnicectomy. *Am J Surg*. 1948 Jan 1;75(1):48–68.
  202. Peet MM, Woods WW, Braden S. The surgical treatment of hypertension: Results in 350 consecutive cases treated by bilateral supradiaphragmatic splanchnicectomy and lower dorsal sympathetic ganglionectomy clinical lecture at new york session. *J Am Med Assoc* [Internet]. 1940 Nov 30 [cited 2020 Sep 21];115(22):1875–85. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/308483>
  203. Stefanadis C, Toutouzas K, Vlachopoulos C, Tsioufis C, Synetos A, Pietri P, et al. Chemical denervation of the renal artery with vincristine for the treatment of resistant arterial hypertension: First-in-man application. *Hell J Cardiol*. 2013;54(4):318–21.
  204. December 4-5, 2018: Circulatory System Devices Panel of the Medical Devices Advisory Committee Meeting Announcement - 12/04/2018 - 12/05/2018 | FDA [Internet]. [cited 2020 Sep 21]. Available from: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/december-4-5-2018-circulatory-system-devices-panel-medical-devices-advisory-committee-meeting>
  205. A Clinical Trial to Evaluate Safety and Efficacy of a Renal Denervation System in Treatment of Hypertension - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Sep 21]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03261375>

206. Sham Controlled Clinical Trial of Renal Denervation in Patients With Resistant Hypertension - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Sep 21]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02444442>
207. Renal Denervation With Sterile Irrigated Deflectable Ablation Catheter Used in Renal Artery in Primary Hypertension - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Sep 21]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03511313>
208. Renal Denervation on Quality of 24-hr BP Control by Ultrasound In Resistant Hypertension - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Sep 21]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02918305>
209. The RADIANCE II Pivotal Study: A Study of the ReCor Medical Paradise System in Stage II Hypertension - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Sep 21]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03614260>
210. A Study of the ReCor Medical Paradise System in Clinical Hypertension - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Sep 21]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02649426>
211. The TARGET BP OFF-MED Trial - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Sep 21]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03503773>
212. SPYRAL PIVOTAL - SPYRAL HTN-OFF MED Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Sep 21]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02439749>
213. TARGET BP I Clinical Trial - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Sep 21]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02910414>
214. SPYRAL HTN-ON MED Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Sep 21]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02439775>
215. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): A randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2010 Dec 4 [cited 2020 Sep 21];376(9756):1903–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21093036/>
216. Worthley SG, Wilkins GT, Webster MW, Montarello JK, Delacroix S, Whitbourn RJ, et al. Safety and performance of the second generation EnligHTN™ Renal Denervation System in patients with drug-resistant, uncontrolled hypertension. *Atherosclerosis*. 2017 Jul 1;262:94–100.
217. Stoiber L, Mahfoud F, Zamani SM, Lapinskas T, Böhm M, Ewen S, et al. Renal sympathetic denervation restores aortic distensibility in patients with resistant hypertension: data from a multi-center trial. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2020 Sep 27];107(8):642–52. Available from:

<https://doi.org/10.1007/s00392-018-1229-z>

218. Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI, Sinhal A, Chew DP, Meredith IT, et al. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: The EnligHTN I trial. *Eur Heart J*. 2013;34(28):2132–40.
219. Fadl Elmula FEM, Hoffmann P, Larstorp AC, Fossum E, Brekke M, Kjeldsen SE, et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension [Internet]*. 2014 [cited 2020 Sep 21];63(5):991–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24591332/>
220. Rosa J, Widimský P, Toušek P, Petrák O, Čurila K, Waldauf P, et al. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: Six-month results from the prague-15 study. *Hypertension [Internet]*. 2015 Feb 21 [cited 2020 Sep 21];65(2):407–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25421981/>
221. Fischell TA, Fischell DR, Ghazarossian VE, Vega F, Ebner A. Next generation renal denervation: Chemical “perivascular” renal denervation with alcohol using a novel drug infusion catheter. *Cardiovasc Revascularization Med*. 2015 Jun 1;16(4):221–7.
222. Oliveras A, Armario P, Clarà A, Sans-Atxer L, Vázquez S, Pascual J, et al. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: Results from the DENERVHTA study - A randomized controlled trial. *J Hypertens [Internet]*. 2016 Sep 1 [cited 2020 Sep 24];34(9):1863–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27327441/>
223. Neuzil P, Ormiston J, Brinton TJ, Starek Z, Esler M, Dawood O, et al. Externally Delivered Focused Ultrasound for Renal Denervation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Jun 27;9(12):1292–9.
224. De Jager RL, De Beus E, Beeftink MMA, Sanders MF, Vonken EJ, Voskuil M, et al. Impact of Medication Adherence on the Effect of Renal Denervation: The SYMPATHY Trial. *Hypertension [Internet]*. 2017 Apr 1 [cited 2020 Sep 27];69(4):678–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28264922/>
225. Jacobs L, Persu A, Huang QF, Lengelé JP, Thijs L, Hammer F, et al. Results of a randomized controlled pilot trial of intravascular renal denervation for management of treatment-resistant hypertension. *Blood Press [Internet]*. 2017 Nov 2 [cited 2020 Sep 27];26(6):321–31. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08037051.2017.1320939>
226. Sun D, Li C, Li M, Liu J, Wen S. Renal Denervation vs Pharmacotherapy for Resistant Hypertension: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens [Internet]*. 2016 Aug 1 [cited 2020 Sep 27];18(8):733–40. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jch.12742>
227. Vogel B, Kirchberger M, Zeier M, Stoll F, Meder B, Saure D, et al. Renal sympathetic denervation therapy in the real world: Results from the Heidelberg

- registry. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2014 Feb 15 [cited 2020 Sep 28];103(2):117–24. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00392-013-0627-5>
228. Kaiser L, Beister T, Wiese A, Wedel J Von, Meincke F, Kreidel F, et al. Results of the ALSTER BP real-world registry on renal denervation employing the Symplicity system. *EuroIntervention*. 2014;10(1):157–65.
  229. Denegri A, Naduvathumuriyil T, Lüscher TF, Sudano I. Renal nerve ablation reduces blood pressure in resistant hypertension: Long-term clinical outcomes in a single-center experience. *J Clin Hypertens* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2020 Sep 28];20(4):627–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29575559/>
  230. Tsioufis C, Ziakas A, Dimitriadis K, Davlouros P, Marketou M, Kasiakogias A, 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* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2020 Sep 28];106(5):322–30. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00392-016-1056-z>
  231. Persu a, Jin Y, Azizi M, Baelen M, Völz S, Elvan a, et al. Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2014;28(3):150–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3932403&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  232. Völz S, Spaak J, Elf J, Jägrén C, Lundin C, Stenborg A, et al. Renal sympathetic denervation in Sweden: A report from the Swedish registry for renal denervation. *J Hypertens* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 Sep 28];36(1):151–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29210862/>
  233. Sharp ASP, Davies JE, Lobo MD, Bent CL, Mark PB, Burchell AE, et al. Renal artery sympathetic denervation: observations from the UK experience. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2020 Sep 28];105(6):544–52. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00392-015-0959-4>
  234. Zweiker D, Lambert T, Steinwender C, Weber T, Suppan M, Brussee H, et al. Effects of Renal Denervation Documented in the Austrian National Multicentre Renal Denervation Registry. Li Y, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Aug 16 [cited 2020 Sep 28];11(8):e0161250. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0161250>
  235. Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, Hoppe UC, Narkiewicz K, Negoita M, et al. First report of the global SYMPPLICITY registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension* [Internet]. 2015 Apr 20 [cited 2020 Sep 28];65(4):766–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25691618/>
  236. Mahfoud F, Bakris G, Bhatt DL, Esler M, Ewen S, Fahy M, 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* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2020

- Sep 28];38(2):93–100. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28158510/>
237. Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, Christensen KL, Buus NH, Schroeder AP, et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2020 Sep 28];34(8):1639–47. Available from: [/pmc/articles/PMC4933576/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28158510/)
  238. Desch S, Okon T, Heinemann D, Kulle K, Röhnert K, Sonnabend M, et al. Randomized Sham-Controlled Trial of Renal Sympathetic Denervation in Mild Resistant Hypertension. *Hypertension* [Internet]. 2015 Jun 20 [cited 2020 Sep 28];65(6):1202–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25824248/>
  239. Schmieder RE, Ott C, Toennes SW, Bramlage P, Gertner M, Dawood O, et al. Phase II randomized sham-controlled study of renal denervation for individuals with uncontrolled hypertension-WAVE IV. In: *Journal of Hypertension* [Internet]. Lippincott Williams and Wilkins; 2018 [cited 2020 Sep 28]. p. 680–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29035942/>
  240. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, 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 (London, England)* [Internet]. 2017 Nov 11 [cited 2020 Apr 24];390(10108):2160–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28859944>
  241. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, 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* [Internet]. 2018 Jun 9 [cited 2020 Sep 28];391(10137):2346–55. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673618309516/fulltext>
  242. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2018 Jun 9 [cited 2020 Sep 28];391(10137):2335–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29803590/>
  243. Howard JP, Cole GD, Sievert H, Bhatt DL, Papademetriou V, Kandzari DE, et al. Unintentional overestimation of an expected antihypertensive effect in drug and device trials: Mechanisms and solutions [Internet]. Vol. 172, *International Journal of Cardiology*. Elsevier; 2014 [cited 2020 Sep 30]. p. 29–35. Available from: <http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167527314000436/fulltext>
  244. Shun-Shin MJ, Francis DP. Why Even More Clinical Research Studies May Be False: Effect of Asymmetrical Handling of Clinically Unexpected Values. *PLoS One*. 2013 Jun 25;8(6):e65323.

245. Schmieder RE, Mahfoud F, Azizi M, Pathak A, Dimitriadis K, Kroon AA, et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2018. *J Hypertens* [Internet]. 2018;(June):1. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00004872-900000000-97410>
246. Schmieder RE, Schmidt ST, Riemer T, Dechend R, Hagedorn I, Senges J, et al. Disproportional decrease in office blood pressure compared with 24-hour ambulatory blood pressure with antihypertensive treatment: Dependency on pretreatment blood pressure levels. *Hypertension* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2020 Sep 30];64(5):1067–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25259741/>
247. Fengler K, Rommel KP, Blazek S, Besler C, Hartung P, Von Roeder M, et al. A Three-Arm Randomized Trial of Different Renal Denervation Devices and Techniques in Patients With Resistant Hypertension (RADIOSOUND-HTN). *Circulation* [Internet]. 2019 Jan 29 [cited 2020 Sep 30];139(5):590–600. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037654>
248. Papademetriou V, Stavropoulos K, Doumas M, Tsioufis K. Now That Renal Denervation Works, How Do We Proceed? Vol. 124, *Circulation Research*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 693–5.
249. Papademetriou V, Stavropoulos K, Imprialos K, Doumas M, Schmieder RE, Pathak A, et al. New data, new studies, new hopes for renal denervation in patients with uncontrolled hypertension. Vol. 3, *International Journal of Cardiology: Hypertension*. Elsevier B.V.; 2019. p. 100022.
250. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, Asmar R, Atkins N, Eckert S, et al. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2020 Oct 26];36(3):472–8. Available from: </pmc/articles/PMC5796427/?report=abstract>
251. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, Asmar R, Atkins N, Eckert S, et al. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2020 Oct 26];36(3):472–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29384983/>
252. Stergiou G, Mengden T, Padfield PL, Parati G, O'Brien E. Self monitoring of blood pressure at home [Internet]. Vol. 329, *British Medical Journal*. BMJ Publishing Group; 2004 [cited 2020 Oct 26]. p. 870–1. Available from: </pmc/articles/PMC523098/?report=abstract>
253. Stergiou GS, Palatini P, Asmar R, Bilo G, De La Sierra A, Head G, et al. Blood pressure monitoring: Theory and practice. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability

- Teaching Course Proceedings. *Blood Press Monit* [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 26];23(1):1–8. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29189213/>
254. Tsioufis C, Vezali E, Tsiachris D, Dimitriadis K, Taxiarchou E, Chatzis D, et al. Left ventricular hypertrophy versus chronic kidney disease as predictors of cardiovascular events in hypertension: a Greek 6-year-follow-up study. *J Hypertens* [Internet]. 2009;27(4):744–52. Available from:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19516174](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19516174)
  255. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V, et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens* [Internet]. 2011;2011:642416. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3034926&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  256. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Böhm M, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012;59(10):901–9. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.034>
  257. Brandt MC, Reda S, Mahfoud F, Lenski M, Böhm M, Hoppe UC. Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012;60(19):1956–65. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.959>
  258. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Ika-Sari C, Walton AS, Krum H, et al. Renal nerve ablation reduces augmentation index in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2013 Sep;31(9):1893–900.
  259. Dores H, de Sousa Almeida M, de Araújo Gonçalves P, Branco P, Gaspar A, Sousa H, et al. Renal denervation in patients with resistant hypertension: six-month results. *Rev Port Cardiol* [Internet]. 2014 Apr [cited 2019 Oct 23];33(4):197–204. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24472425>
  260. Mahfoud F, Urban D, Teller D, Linz D, Stawowy P, Hassel J-H, et al. Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2019 Oct 24];35(33):2224–31b. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24603307>
  261. Schirmer SH, Sayed MMYA, Reil JC, Ukena C, Linz D, Kindermann M, et al. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: Effects beyond blood pressure and heart rate reduction. *J Am Coll Cardiol*. 2014 May 13;63(18):1916–23.
  262. Baroni M, Nava S, Giupponi L, Meani P, Panzeri F, Varrenti M, et al. Effects

- of Renal Sympathetic Denervation on Arterial Stiffness and Blood Pressure Control in Resistant Hypertensive Patients: A Single Centre Prospective Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev* [Internet]. 2015 Dec [cited 2019 Oct 24];22(4):411–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26458940>
263. McLellan AJA, Schlaich MP, Taylor AJ, Prabhu S, Hering D, Hammond L, et al. Reverse cardiac remodeling after renal denervation: Atrial electrophysiologic and structural changes associated with blood pressure lowering. *Hear Rhythm*. 2015 May 1;12(5):982–90.
  264. Schirmer SH, Sayed MMYA, Reil JC, Lavall D, Ukena C, Linz D, et al. Atrial Remodeling Following Catheter-Based Renal Denervation Occurs in a Blood Pressure- and Heart Rate-Independent Manner. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Jun 1;8(7):972–80.
  265. Tsioufis C, Papademetriou V, Dimitriadis K, Tsiachris D, Thomopoulos C, Kasiakogias A, et al. Effects of multielectrode renal denervation on cardiac and neurohumoral adaptations in resistant hypertension with cardiac hypertrophy: an EnligHTN I substudy. *J Hypertens* [Internet]. 2015;33(2):346–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25380167>
  266. De Sousa Almeida M, De Araújo Gonçalves P, Branco P, Mesquita J, Carvalho MS, Dores H, et al. Impact of renal sympathetic denervation on left ventricular structure and function at 1-year follow-up. *PLoS One*. 2016 Mar 1;11(3).
  267. Kiuchi MG, Mion D, Graciano ML, De Queiroz Carreira MAM, Kiuchi T, Chen S, et al. Proof of concept study: Improvement of echocardiographic parameters after renal sympathetic denervation in CKD refractory hypertensive patients. *Int J Cardiol*. 2016 Mar 15;207:6–12.
  268. Palionis D, Berukstis A, Misonis N, Ryliskyte L, Celutkiene J, Zakarkaite D, et al. Could careful patient selection for renal denervation warrant a positive effect on arterial stiffness and left ventricular mass reduction? *Acta Cardiol*. 2016;71(2):173–83.
  269. Follmann D, Elliott P, Suh I, Cutler J. Variance imputation for overviews of clinical trials with continuous response. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 1992 Jul [cited 2019 Dec 23];45(7):769–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1619456>
  270. Balk EM, Earley A, Patel K, Trikalinos TA, Dahabreh IJ. Empirical Assessment of Within-Arm Correlation Imputation in Trials of Continuous Outcomes. *Methods Res Reports* [Internet]. 2012 [cited 2019 Dec 23];12(EHC141):EF. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23326900>
  271. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*. 2003;115(1):41–6.
  272. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies.



- JAMA [Internet]. 1996 May 15 [cited 2020 Apr 9];275(19):1507–13. Available from:  
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1996.03530430051039>
273. Liebson PR. Regression of Left Ventricular Hypertrophy. JAMA J Am Med Assoc [Internet]. 1996 Aug 21 [cited 2020 Apr 9];276(7):526. Available from:  
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1996.03540070022017>
  274. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: A meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension*. 2009 Nov;54(5):1084–91.
  275. Schmieder RE, Schlaich MP. Comparison of therapeutic studies on regression of left ventricular hypertrophy. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1997. p. 191–8.
  276. Gerds E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension*. 2007 Feb;49(2):311–6.
  277. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Paini A, Agabiti-Rosei C, Aggiusti C, et al. Resistant hypertension and target organ damage. Vol. 36, *Hypertension Research*. *Hypertens Res*; 2013. p. 485–91.
  278. Papademetriou V, Tsioufis K, Gradman A, Punzi H. Difficult-to-Treat or Resistant Hypertension: Etiology, Pathophysiology, and Innovative Therapies. *Int J Hypertens*. 2011;2011:438198.
  279. Schirmer SH, Sayed MMYA, Reil JC, Ukena C, Linz D, Kindermann M, et al. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: Effects beyond blood pressure and heart rate reduction. *J Am Coll Cardiol*. 2014 May 13;63(18):1916–23.
  280. Tsioufis C, Dimitriadis K, Thomopoulos C, Doumas M, Papademetriou V, Stefanadis C. Renal and Cardiac Effects of Renal Sympathetic Denervation and Carotid Baroreceptor Stimulation. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014 Mar 31;12(1):55–62.
  281. Moss JG, Belli AM, Coca A, Lee M, Mancia G, Peregrin JH, 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(12):2303–4.
  282. Papademetriou V, Doumas M, Tsioufis C. Renal Sympathetic Denervation: Hibernation or Resurrection? *Cardiol*. 2016 Sep 1;135(2):87–97.
  283. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, Boyé P, Zagrosek A, Dietz R, et al. Noninvasive Detection of Fibrosis Applying Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance in Different Forms of Left Ventricular Hypertrophy. Relation to Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jan 20;53(3):284–91.

284. Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD. A Test in Context: E/A and E/e' to Assess Diastolic Dysfunction and LV Filling Pressure. Vol. 69, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2017. p. 1451–64.
285. Krum H, Sobotka P, Mahfoud F, Böhm M, Esler M, Schlaich M. Device-based antihypertensive therapy: Therapeutic modulation of the autonomic nervous system. *Circulation*. 2011 Jan 18;123(2):209–15.
286. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 1998 Dec [cited 2018 Nov 2];16(12 Pt 2):1979–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9886886>
287. Esler M, Kaye D. Increased sympathetic nervous system activity and its therapeutic reduction in arterial hypertension, portal hypertension and heart failure. In: *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1998. p. 210–9.
288. Perlini S, Palladini G, Ferrero I, Tozzi R, Fallarini S, Facchetti A, et al. Sympathectomy or doxazosin, but not propranolol, blunt myocardial interstitial fibrosis in pressure-overload hypertrophy. *Hypertension*. 2005 Nov;46(5):1213–8.
289. Perlini S, Ferrero I, Palladini G, Tozzi R, Gatti C, Vezzoli M, et al. Survival benefits of different antiadrenergic interventions in pressure overload left ventricular hypertrophy/failure. *Hypertension*. 2006 Jul;48(1):93–7.
290. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010;55(13):1318–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061>
291. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* [Internet]. 2010 Aug 1;31(15):1865–71. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehq024>
292. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Clinical appraisal of arterial stiffness: The Argonauts in front of the Golden Fleece. Vol. 92, *Heart*. 2006. p. 1544–50.
293. Benetos A, Thomas F, Joly L, Blacher J, Pannier B, Labat C, et al. Pulse Pressure Amplification. A Mechanical Biomarker of Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 9;55(10):1032–7.
294. Boutouyrie P, Lacolley P, Girerd X, Beck L, Safar M, Laurent S. Sympathetic activation decreases medium-sized arterial compliance in humans. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 1994;267(4 36-4).
295. Delacrétaç E, Hayoz D, Hutter D, Allemann Y. Radial artery compliance in response to mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents. *Clin Exp Hypertens*. 2001;23(7):545–53.

296. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Walton AS, Krum H, Lambert GW, et al. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2013 Feb;61(2):457–64.
297. Tsioufis C, Georgiopoulos G, Oikonomou D, Thomopoulos C, Katsiki N, Kasiakogias A, et al. Hypertension and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Connecting the Dots. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017 Apr 26;16(1).
298. Mahfoud F, Pipenhagen CA, Boyce Moon L, Ewen S, Kulenthiran S, Fish JM, et al. Comparison of branch and distally focused main renal artery denervation using two different radio-frequency systems in a porcine model. *Int J Cardiol*. 2017 Aug 15;241:373–8.
299. Huang B, Zhou X, Jiang H. Renal denervation: Should we ignore the proximal segment of renal artery? *Int J Cardiol* [Internet]. 2017 Dec 15 [cited 2020 Apr 24];249:364. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29121740>
300. Tsiachris D, Tsioufis C, Dimitriadis K, Kordalis A, Thomopoulos C, Kasiakogias A, et al. Electrical stimulation of the renal arterial nerves does not unmask the blindness of renal denervation procedure in swine. *Int J Cardiol*. 2014 Oct 20;176(3):1061–3.
301. Chinushi M, Suzuki K, Saitoh O, Furushima H, Iijima K, Izumi D, et al. Electrical stimulation–based evaluation for functional modification of renal autonomic nerve activities induced by catheter ablation. *Hear Rhythm*. 2016 Aug 1;13(8):1707–15.
302. Tsioufis KP, Feyz L, Dimitriadis K, Konstantinidis D, Tousoulis D, Voskuil M, et al. Safety and performance of diagnostic electrical mapping of renal nerves in hypertensive patients. *EuroIntervention*. 2018 Dec 20;14(12):e1334–42.
303. de Jong MR, Hoogerwaard AF, Adiyaman A, Smit JJJ, Heeg J-E, van Hasselt BAAM, et al. Renal nerve stimulation identifies aorticorenal innervation and prevents inadvertent ablation of vagal nerves during renal denervation. *Blood Press* [Internet]. 2018 Sep 3 [cited 2020 Apr 24];27(5):271–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29653494>
304. Hoogerwaard AF, Adiyaman A, de Jong MR, Smit JJJ, Delnoy PPHM, Heeg J-E, et al. Changes in arterial pressure hemodynamics in response to renal nerve stimulation both before and after renal denervation. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2020 Apr 24];107(12):1131–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29845330>
305. Tsioufis C, Papademetriou V, Tsiachris D, Dimitriadis K, Kasiakogias a, Kordalis a, et al. Drug-resistant hypertensive patients responding to multielectrode renal denervation exhibit improved heart rate dynamics and reduced arrhythmia burden. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2014;(January):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621623>
306. Ukena C, Mahfoud F, Ewen S, Bollmann A, Hindricks G, Hoffmann B, et al. Renal denervation for treatment of ventricular arrhythmias: data from an International Multicenter Registry. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2016;105(10):873–9. Available from:

<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/589/CN-01208589/frame.html>

307. Ukena C, Mahfoud F, Linz D, Böhm M, Neuberger HR. Potential role of renal sympathetic denervation for the treatment of cardiac arrhythmias. *EuroIntervention*. 2013;9:R110–6.
308. Tsioufis C, Dimitriadis K, Tsioufis P, Patras R, Papadoliopoulou M, Petropoulou Z, et al. ConfidenHT™ System for Diagnostic Mapping of Renal Nerves. Vol. 20, *Current Hypertension Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2018.
309. de Jong MR, Hoogerwaard AF, Adiyaman A, Smit JJJ, Ramdat Misier AR, Heeg J-E, et al. Treatment of atrial fibrillation in patients with enhanced sympathetic tone by pulmonary vein isolation or pulmonary vein isolation and renal artery denervation: clinical background and study design : The ASAF trial: ablation of sympathetic atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2020 Apr 24];107(7):539–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29487995>
310. Ukena C, Becker N, Pavlicek V, Millenaar D, Ewen S, Linz D, et al. Catheter-based renal denervation as adjunct to pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation. *J Hypertens*. 2020 May;38(5):783–90.
311. Petras D, Koutrotsos K, Kordalis A, Tsioufis C, Stefanadis C. The Role of Sympathetic Nervous System in the Progression of Chronic Kidney Disease in the Era of Catheter Based Sympathetic Renal Denervation. *Curr Clin Pharmacol*. 2016 Jan 14;8(3):197–205.
312. Stefanadis C, Toutouzas K, Synetos A, Tsioufis C, Karanasos A, Agrogiannis G, et al. Chemical denervation of the renal artery by vincristine in swine. A new catheter based technique. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013 Jul 31 [cited 2020 Apr 24];167(2):421–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22265584>
313. Toutouzas K, Synetos A, Tsioufis C, Vlachopoulos C, Pietri P, Tousoulis D, et al. Chemical Renal Denervation Revisited. Vol. 9, *JACC: Cardiovascular Interventions*. Elsevier Inc.; 2016. p. 1307.
314. Waksman R. Chemical Renal Denervation: The Pursuit for Simplicity. Vol. 9, *JACC: Cardiovascular Interventions*. Elsevier Inc.; 2016. p. 599–601.
315. Fischell TA, Ebner A, Gallo S, Ikeno F, Minarsch L, Vega F, et al. Transcatheter Alcohol-Mediated Perivascular Renal Denervation With the Peregrine System: First-in-Human Experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Mar 28;9(6):589–98.
316. Tsioufis C, Dimitriadis K, Kordalis A, Doumas M, Konstantinidis D, Kalos T, et al. Renal Denervation Therapy: Can it Contribute to Better Blood Pressure Control in Hypertension? *Curr Vasc Pharmacol*. 2017 May 2;16(1).
317. Hoogerwaard AF, de Jong MR, Elvan A. Renal Nerve Stimulation as Procedural End Point for Renal Sympathetic Denervation. Vol. 20, *Current*

- Hypertension Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2018.
318. Chatterjee NA, Singh JP. Novel Interventional Therapies to Modulate the Autonomic Tone in Heart Failure. *JACC Heart Fail* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2020 Apr 24];3(10):786–802. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26364257>
  319. Tsioufis C, Iliakis P, Kasiakogias A, Konstantinidis D, Lovic D, Petras D, et al. Non-pharmacological Modulation of the Autonomic Nervous System for Heart Failure Treatment: Where do We Stand? *Curr Vasc Pharmacol*. 2017 May 2;16(1).
  320. Singh JP, Kandala J, John Camm A. Non-pharmacological modulation of the autonomic tone to treat heart failure. Vol. 35, *European Heart Journal*. 2014. p. 77–85.
  321. Hou Y, Zhou Q, Po SS. Neuromodulation for cardiac arrhythmia. *Heart Rhythm* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2020 Apr 24];13(2):584–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26440550>
  322. Dunlap ME, Bhardwaj A, Hauptman PJ. Autonomic Modulation in Heart Failure: Ready for Prime Time? *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2015 Nov 25 [cited 2020 Apr 24];17(11):103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26384110>
  323. Shen MJ, Zipes DP. Interventional and device-based autonomic modulation in heart failure. *Heart Fail Clin* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2020 Apr 24];11(2):337–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25834979>
  324. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, 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 Mar;