



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**  
**Α' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ & ΟΜΩΝΥΜΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ**  
**«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝ/ΝΟΣ Π. ΤΣΙΟΥΦΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΟΔΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ-ΝΕΦΡΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ»**

**«Νεφρική απονεύρωση σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση – Ανασκόπηση»**

Φώτιος-Παναγιώτης Τατάκης,  
Ιατρός

**Μέλη τριμελούς εξεταστικής επιτροπής:**

Τσιούφης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ,  
Επιβλέπων

Βλαχόπουλος Χαράλαμπος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Τσιάμης Ελευθέριος, Αν. Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ  
ΜΑΡΤΙΟΣ 2023



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

### ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Αρτηριακή Υπέρταση και συνοδά καρδιαγγειακά-νεφρικά νοσήματα», στη Μονάδα Υπέρτασης της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Ολοκληρώνοντας τη μεταπτυχιακή μου εργασία, θα ήθελα να εκφράσω, πρωτίστως, τις θερμές ευχαριστίες και την βαθιά ευγνωμοσύνη μου προς τον Καθηγητή Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ και επιβλέποντα της διπλωματικής εργασίας κ. Κωνσταντίνο Π. Τσιούφη, Διευθυντή - Καθηγητή της ιστορικής Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, για την εξέχουσα τιμή της μαθητείας μου κοντά του, καθώς επίσης και για τη μοναδική δυνατότητα που μου παρείχε, προκειμένου να δραστηριοποιηθώ κλινικά και ερευνητικά -υπό τη καθοδήγηση και εποπτεία του- στο πρότυπο ακαδημαϊκό περιβάλλον της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής στο Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών. Αισθάνομαι, ακόμη, βαθύτατα ευγνώμων για τη γενικότερη ακαδημαϊκή, κλινική και ηθική αρωγή, με την οποία με έχει περιβάλλει από τα πρώτα κιόλας αυτά βήματα της ενασχόλησής μου με την επιστήμη της Καρδιολογίας, αποτελώντας πραγματικά κορυφαίο δάσκαλο και μέντορα, εμπνέοντας με δημιουργικότητα και τροφοδοτώντας τη θέληση μου για μάθηση και συνεχή πρόοδο.

Μάλιστα, μέσα από την εξόχως και υποδειγματικά δομημένη Μονάδα Υπέρτασης της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής κλινικής ΕΚΠΑ (Κέντρο Αριστείας



της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης), μου δόθηκε η ευκαιρία να διευρύνω τους ορίζοντες μου σε ένα σπουδαίας σημασίας επιστημονικό αντικείμενο, εκείνο της αρτηριακής υπέρτασης, μιας νόσου που εκτείνεται σε ένα ιδιαίτερα ευρύ φάσμα της καρδιαγγειακής νοσηρότητας, καθιστώντας έτσι δυνατή την εμβάθυνση μου σε αυτό το πεδίο σε κλινικό, επιστημονικό και ασφαλώς, ερευνητικό επίπεδο. Συμβουλευοντας με αλλά και συγχρόνως, διορθώνοντάς με όποτε έκρινε πως χρειαζόταν, ο επιβλέπων Καθηγητής Καρδιολογίας κύριος Κωνσταντίνος Τσιούφης, με συνέδραμε καθοριστικά στο όμορφο αυτό ταξίδι στην επιστημονική έρευνα και τη κλινική καρδιολογία.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά αμφοτέρους, τους συνεπιβλέποντες Καθηγητές της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, τον Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Χαράλαμπο Βλαχόπουλο και τον Αν. Καθηγητή Καρδιολογίας του ΕΚΠΑ κ. Ελευθέριο Τσιάμη, για τη πολύτιμη συνδρομή και συνεισφορά τους στη παρούσα διπλωματική εργασία.

Τέλος, στο σημείο αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω εγκάρδια όλο το προσωπικό της Μονάδας Υπέρτασης της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής για τη σθεναρή στήριξη τους και την διαχρονικά άψογη συνεργασία μας.



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ABSTRACT.....	7
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ.....	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....	10
ΟΡΙΣΜΟΣ.....	10
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....	13
ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	15
ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ - ΑΠΟΝΕΥΡΩΣΗ ΝΕΦΡΟΥ.....	19
ΙΣΤΟΡΙΑ, ΕΞΕΛΙΞΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΑΠΟΝΕΥΡΩΣΗΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ.....	21
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΠΟΝΕΥΡΩΣΗΣ - ΠΟΥ ΕΙΜΑΣΤΕ ΣΗΜΕΡΑ;.....	26
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	27
ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ.....	34
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ.....	36
ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	37
Η ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΠΟΝΕΥΡΩΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....	40
ΔΙΑΜΕΣΟΛΑΒΟΥΜΕΝΕΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΒΛΑΒΕΣ ΟΡΓΑΝΩΝ ΣΤΟΧΩΝ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ.....	42
ΠΡΟΤΙΜΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	43
ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΣΤΡΕΣ.....	45
ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΑΓΧΟΣ: ΔΥΟ ΜΗ ΣΥΝΩΝΥΜΟΙ ΟΡΟΙ.....	45
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	48
Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΠΟΝΕΥΡΩΣΗΣ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΟΥ ΣΤΡΕΣ, ΤΟΥ ΑΓΧΟΥΣ, ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΚΑΙ ΤΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ.....	48
ΜΗ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ, ΜΟΝΟΥ ΣΚΕΛΟΥΣ ΜΕΛΕΤΕΣ.....	50
ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ.....	62
ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ.....	66
ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ.....	75
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	76



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συμπαθητική νεφρική απονεύρωση (RDN) έχει προταθεί ως μια πολλά υποσχόμενη, ελάχιστα επεμβατική μέθοδος, που μπορεί να συμβάλλει στη βελτίωση του ελέγχου της αρτηριακής υπέρτασης. Δεδομένα από πρόσφατες πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες παρείχαν ισχυρά δεδομένα ότι η νεφρική απονεύρωση είναι τόσο ασφαλής όσο και αποτελεσματική, επιτυγχάνοντας μια κλινικά σημαντική μείωση τόσο της αρτηριακής πίεσης ιατρείου όσο και της αρτηριακής πίεσης της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής σε υπερτασικούς ασθενείς υπό αλλά και άνευ αντιυπερτασικής αγωγής. Επιπλέον, η νεφρική απονεύρωση έχει δείξει πως πιθανόν χαρακτηρίζεται από πλειοτροπικές δράσεις, οι οποίες θεωρείται πως είναι ανεξάρτητες από την παρατηρούμενη ελάττωση της αρτηριακής πίεσης, ενώ πρόσφατα δεδομένα ανέδειξαν την θετική επίδραση της μεθόδου και σε υποκείμενες ψυχολογικές διαταραχές.

Από την άλλη πλευρά, το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ) διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο τόσο στην αρτηριακή υπέρταση όσο και στις ψυχολογικές διαταραχές. Πιο συγκεκριμένα, η δυσλειτουργία του ΑΝΣ θεωρείται ως η ισχυρότερη παθοφυσιολογική διασύνδεση μεταξύ της υπέρτασης, της κατάθλιψης, καθώς και του άγχους. Η συμπαθητική διέγερση σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, ενώ τα στρεσογόνα γεγονότα της ζωής σχετίζονται με τη κατάθλιψη και το άγχος, εισφέροντας με τη σειρά τους στην αρτηριακή υπέρταση. Γι' αυτό, γίνεται αντιληπτό πως ο περιορισμός του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, θα μπορούσε να επιφέρει σημαντική, θετική επίδραση στη διαχείριση των ψυχολογικών συν-νοσηροτήτων.



Στη παρούσα διπλωματική εργασία (βιβλιογραφική ανασκόπηση) συνοψίζονται τα υπάρχοντα δεδομένα, δίνοντας έμφαση στην επίδραση της νεφρικής απονεύρωσης στη διαχείριση του στρες, τις διαταραχές άγχους, τη κατάθλιψη και τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση.



## ABSTRACT

Sympathetic renal denervation (RDN) has been proposed as a promising, minimally invasive method to help improve blood pressure control. Data from recent multicenter sham-controlled randomized trials provided important evidence that renal denervation is safe and efficacious, by achieving a clinically significant reduction in both office and 24-hour ambulatory blood pressure in hypertensive patients with and without antihypertensive therapy. In addition to lowering blood pressure, renal denervation has shown pleiotropic effects, most likely independent of the observed reduction in blood pressure, while recently data have also shown a positive impact on psychological disorders.

On the other hand, it is known that the Autonomic Nervous System (ANS) plays a dominant role in both hypertension and psychological disorders. Specifically, dysfunction of the autonomic nervous system is considered the strongest pathophysiological link between hypertension, depression and anxiety. Sympathetic stimulation is associated with increased blood pressure, while stressful life events are associated with depression and anxiety, which contribute to hypertension. It is therefore understood that restriction of sympathetic activation could have a significant positive effect on both control of blood pressure and management of psychological comorbidities.

Thus, the present MSc thesis (review of literature) summarizes the existing data, by paying special emphasis on the effect of renal denervation on stress management, anxiety disorders, depression and health-related quality of life in patients with resistant hypertension.



## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ΑΠ: Αρτηριακή πίεση

ΑΝΣ: Αυτόνομο νευρικό σύστημα

ΣΝΣ: Συμπαθητικό νευρικό σύστημα

ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση

ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση

ΑΥ: Αρτηριακή υπέρταση

ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης

ΧΝΝ: Χρόνια νεφρική νόσος

ΑΒΡΜ: 24ωρη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης

RCTs: Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές

RH: Ανθεκτική υπέρταση

RDN: Νεφρική απονεύρωση

GFR: Ρυθμός σπειραματικής διήθησης





## **I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί την συχνότερη χρόνια νόσο στις ανεπτυγμένες χώρες, επηρεάζοντας περισσότερο από το 25% του παγκόσμιου πληθυσμού των ενηλίκων (1–4). Μια σειρά μελετών καταδεικνύουν πως τουλάχιστον 72 εκατομμύρια άνθρωποι στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής πάσχουν από ΑΥ, αριθμός που ισοδυναμεί με αύξηση κατά περίπου 30% του ποσοστού των υπερτασικών ασθενών κατά την τελευταία εικοσαετία. Δεδομένα που αντλούνται από τη διεξαγωγή προοπτικών μελετών και μετά-αναλύσεων δείχνουν, με συνέπεια, μια γραμμική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) με τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα (5–12).

Ακόμη, σχετικά πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ένα ποσοστό της τάξεως του 70% γνωρίζει ότι πάσχει από ΑΥ, 59% εκ του οποίου τελεί υπό αντιϋπερτασική αγωγή και μόλις το 39% ρυθμίζεται σε επίπεδα ΑΠ στόχου, δηλαδή λιγότερο από 140/90 mmHg (13–16). Αρκετοί από τους προαναφερθέντες ασθενείς παραμένουν, λοιπόν, αρρυθμιστοι είτε λόγω της μη επαρκούς ανταπόκρισης σε διάφορες θεραπείες, είτε λόγω του χαμηλού επιπέδου συμμόρφωσης τους, τόσο στα φάρμακα όσο και στις υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες, είτε λόγω των ανεπαρκών αντιϋπερτασικών συνδυασμών, είτε και λόγω της παρατηρούμενης θεραπευτικής αδράνειας (17–20). Σημειώνεται μάλιστα πως ο ανεπαρκής έλεγχος και η κατάλληλη ρύθμιση της ΑΠ είναι η συχνότερη αιτία θανάτου σε παγκόσμια κλίμακα, όντας υπεύθυνη για το 62% των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και το 49% των ισχαιμικών καρδιακών συμβαμάτων, με αποτέλεσμα έναν πολύ μεγάλο αποδιδόμενο αριθμό θανάτων, περί



τα 7 εκατομμύρια τον χρόνο (21).

Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, η επίπτωση της ΑΥ συνεχίζει να βαίνει αυξανόμενη. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν, εντούτοις, μία μικρή βελτίωση στην θεραπευτική αντιμετώπιση και τον έλεγχο της ΑΠ (22–24). Τα ποσοστά της επίγνωσης της νόσου, λήψης αντιϋπερτασικής θεραπείας και ελέγχου της νόσου στην Ευρώπη, είναι μάλλον μικρότερα από εκείνα που παρατηρούνται στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (3). Πρόσφατες πολυκεντρικές μελέτες αποκάλυψαν τα μεγάλα ποσοστά αρρυθμιστων υπερτασικών ασθενών, καθώς και την θεραπευτική αδράνεια των θεράποντων ιατρών και τη μη πλήρη συμμόρφωση τους στις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Στις ανωτέρω μελέτες και σε ένα ποσοστό που κυμαίνεται μεταξύ 20%-35%, οι συμμετέχοντες ασθενείς δεν κατάφεραν να ρυθμίσουν την ΑΠ, παρά τη χορήγηση 3 ή και περισσότερων αντιϋπερτασικών φαρμάκων (20, 25–27) (Εικόνα 1), τοποθετώντας τους ασθενείς αυτούς στο φάσμα της ανθεκτικής υπέρτασης (RH).

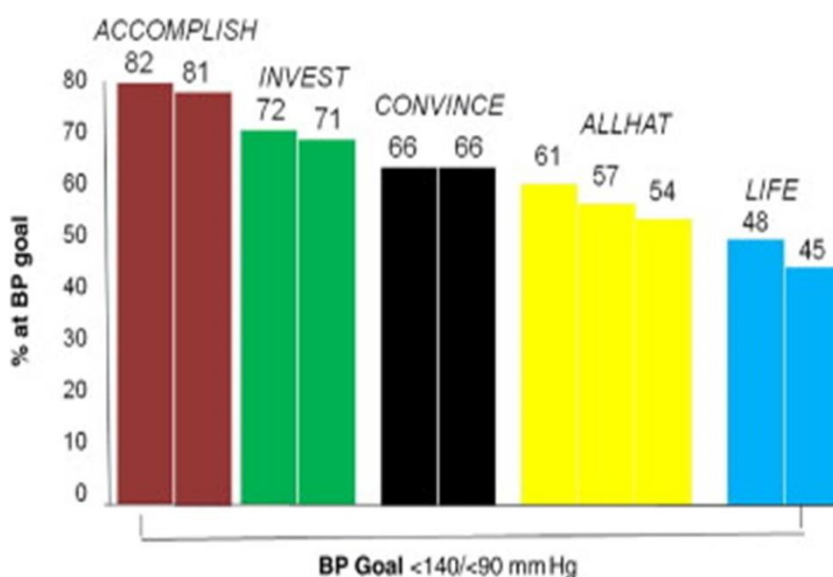


## ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

### ***B. Ορισμός***

Μολονότι υφίσταται μεγάλη αντιπαράθεση σχετικά με τον ορισμό της RH, επικρατεί η άποψη πως η RH αποτελεί την παθολογική εκείνη κατάσταση, κατά την οποία η ΑΠ παραμένει σε επίπεδα άνω των 140/90mmHg, παρά την χρήση τριών αντιϋπερτασικών φαρμάκων στη μέγιστη ανεκτή δοσολογία, συμπεριλαμβανομένου οπωσδήποτε ενός διουρητικού (28–30). Ο ανωτέρω ορισμός έχει γίνει 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). Από την άλλη πλευρά, η μεμονωμένη συστολική ανθεκτική υπέρταση, αφορά στους ασθενείς στους οποίους, παρά τον προαναφερθέντα συνδυασμό φαρμάκων, δεν επιτυγχάνεται τιμή συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) μικρότερη από 140mmHg (16,35).

Έτσι, σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Εταιρία Υπέρτασης και την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία, η υπέρταση χαρακτηρίζεται ως ανθεκτική στη θεραπεία, όταν μια ακολουθούμενη θεραπευτική στρατηγική, η οποία περιλαμβάνει τα κατάλληλα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα καθώς επίσης και τη χρήση τουλάχιστον τριών αντιϋπερτασικών φαρμάκων διαφορετικών κατηγοριών, συμπεριλαμβανομένου του διουρητικού (σε βέλτιστες δόσεις), αποτυγχάνει να μειώσει τη συστολική (ΣΑΠ) και διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) σε επίπεδα < 140mmHg και < 90 mmHg, αντίστοιχα (33,34).



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

Το ποσοστό των ασθενών που προσεγγίζουν τον στόχο της 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) CONVINCE (βεραπαμίλη εναντίον ατενολόλης) (27); 4) ALLHAT (χλωροθαλιδόνη εναντίον λυσινοπρίλης εναντίον αμλοδιπίνης) (20); 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 αντιϋπερτασικά φάρμακα και το 1/3 λάμβανε 3 ή περισσότερα αντιϋπερτασικά φάρμακα. (Προσαρμογή από Resistant Hypertension: An Overview of Evaluation and Treatment /Pantelis A. Sarafidis MD, PhD and George L. Bakris MD, FAHA, FASN) (30)



### **Γ. Ο ρόλος του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος στην Υπέρταση**

Μια σειρά μελετών στο πεδίο της φυσιολογίας του καρδιαγγειακού συστήματος έχει καταδείξει το κρίσιμο ρόλο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (37-39). Σύμφωνα με την επικρατούσα θεωρία μάλιστα, η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος συμμετέχει καθοριστικά στην έναρξη, τη διατήρηση, την εξέλιξη της αρτηριακής υπέρτασης, καθώς επίσης και στην εκδήλωση των επιπλοκών της νόσου (38, 39).

Αρκετές μελέτες έχουν συσχετίσει την υπέρμετρη αδρενεργική ενεργοποίηση με πολλαπλούς φαινοτύπους υπέρτασης, όπως επί παραδείγματι τη συστολο-διαστολική, τη μεμονωμένη συστολική, τη συγκεκαλυμμένη υπέρταση, την ανθεκτική, την υπέρταση της λευκής μπλούζας, καθώς και την υπέρταση της κύησης. Επιπλέον, έχει συσχετισθεί με παθολογικές διακυμάνσεις του κirkάδιου ρυθμού της αρτηριακής πίεσης, όπως με τα φαινόμενα extreme-dipping, non-dipping και reverse-dipping (39, 40).

Η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος έχει συσχετισθεί ακόμη με παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης της αρτηριακής υπέρτασης, όπως η παχυσαρκία, η υπνική άπνοια και ο υπεραλδοστερονισμός, ενώ φαίνεται πως ο τόνος της συμπαθητικής μοίρας του αυτόνομου νευρικού συστήματος αυξάνεται προοδευτικά και κλιμακωτά με την πρόοδο των σταδίων της αρτηριακής υπέρτασης (40). Τα αντιυπερτασικά φάρμακα που στοχεύουν στην αναστολή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος είναι σαφώς αποτελεσματικά, αλλά δύναται να προκληθούν ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς, ενώ συγχρόνως, η ανοχή των ασθενών ως προς τη ληφθείσα θεραπευτική αγωγή, μπορεί να θεωρηθεί, υπό προϋποθέσεις, μέτρια. Συνεπώς, η ανάγκη για μη φαρμακολογικές θεραπείες, που



θα στοχεύουν στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα είναι τεράστια, ενώ η πρόοδος της έρευνας σε αυτό το επιστημονικό πεδίο είναι τα τελευταία χρόνια, πράγματι, αλματώδης (41).



#### **Δ. 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 απώτερο αποτέλεσμα να παρατηρείται μεγάλη ανομοιογένεια στους πληθυσμούς των ανθεκτικών υπερτασικών ασθενών 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 (42). Σύμφωνα με αυτόν, ως RH ορίζεται η ΑΠ>140/90 (ή >130/80 mmHg σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) ή ΧΝΝ) και υπό αγωγή με τρία ή περισσότερα αντιϋπερτασικά σε βέλτιστες δόσεις, συμπεριλαμβανομένου ενός 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 ενός κοινού ορισμού μέχρι στιγμής και στη μη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών, αντανakλώντας έτσι περισσότερο την αρρυθμιστη ΑΥ και όχι την RH, εξ' αυτού και το γεγονός πως σε εξειδικευμένα κέντρα η επίπτωση κυμαίνεται από 3 – 5 % (43). Ακόμη, εάν λάβουμε υπόψη μας τον υψηλό επιπολασμό της ΑΥ, αφουγκραζόμαστε πως προκύπτει ένας μεγάλος απόλυτος αριθμός ασθενών με RH οι οποίοι βρίσκονται σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σημειώνεται πως η επίπτωση της RH είναι μεγαλύτερη μεταξύ των ασθενών με παρουσία βλαβών των οργάνων-στόχων στο επίπεδο της καρδιάς, των νεφρών και των περιφερικών αγγείων (44).



Όπως έχει προαναφερθεί, η δραστηριότητα του ΣΝΣ αυξάνει προοδευτικά και παράλληλα με το στάδιο της ΑΥ παρατηρώντας μεγαλύτερη αδρενεργική δραστηριότητα σε πιο προχωρημένα στάδια της υπερτασικής νόσου. Ως εκ τούτου, η θετική αυτή συσχέτιση μπορεί να επεκταθεί και στους ασθενείς με RH, αν και τα πειραματικά δεδομένα που υποστηρίζουν αυτή τη σχέση είναι περιορισμένα, 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.

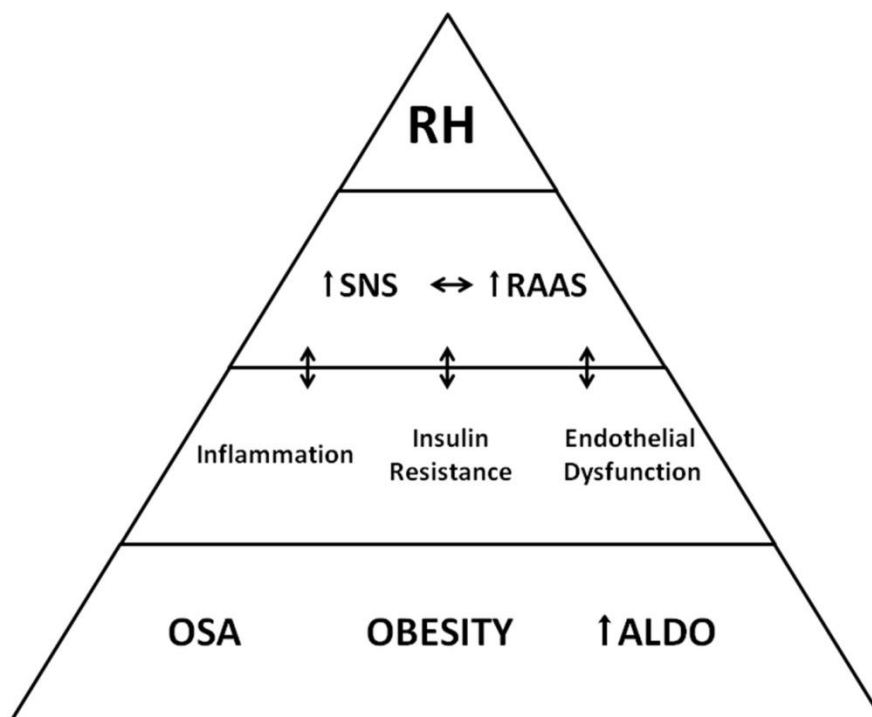
Έτσι, στηριζόμενοι στα αποτελέσματα των μελετών Framingham και ALLHAT, οι κυριότεροι προγνωστικοί παράγοντες για την αποτυχία ρύθμισης της ΑΠ ήταν η μεγάλη ηλικία, η παχυσαρκία, η εκσεσημασμένη διαιτητική πρόσληψη άλατος και η ΧΝΝ (42). Η ηλικία και η συσχέτισή της με τη δραστηριότητα του ΣΝΣ έχει αναδειχθεί σε μελέτες που χρησιμοποίησαν κυρίως τη μικρονευρογραφία MSNA. Πέραν της ηλικίας, 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 υπερενεργοποίηση του ΣΝΣ (40).

Σε διάφορες κοόρτες υπερτασικών ασθενών με ανθεκτική υπέρταση, ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν πάνω από 32 kg/m<sup>2</sup> και η επίπτωση του υπεραλδοστερονισμού περίπου 20%, ενώ συχνό ήταν και το σύνδρομο της υπνικής άπνοιας (40, 45-47). Επιπρόσθετα, ανάμεσα στους ασθενείς με RH, ο υπεραλδοστερονισμός ήταν πιο πιθανό να εμφανιστεί σε ασθενείς με τεκμηριωμένη υπνική άπνοια. Τα παραπάνω δεδομένα υποστηρίζουν την υπόθεση πως η υπνική άπνοια, η παχυσαρκία και ο υπεραλδοστερονισμός δεν αποτελούν απλά συχνές συν-





νοσηρότητες σε ασθενείς με RH αλλά ότι επιπρόσθετα αλληλεπιδρούν υπό αυτές τις συνθήκες. Παρότι οι μηχανισμοί που διαπλέκουν τις παραπάνω καταστάσεις δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένοι, φαίνεται ότι το ΣΝΣ κατέχει κομβικό ρόλο στην αλληλεπίδρασή τους, οδηγώντας ενδεχομένως και στο φαινόμενο της αντίστασης στην αντιϋπερτασική αγωγή (Εικόνα 2). Εξάλλου, τα θετικά αποτελέσματα των μελετών των νέων επεμβατικών ανταδρενεργικών μεθόδων σε ασθενείς με RH υποστηρίζουν τη κεφαλαιώδους σημασίας συμμετοχή του ΣΝΣ στο παθοφυσιολογικό υπόβαθρο της RH.



**Εικόνα 2. 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.

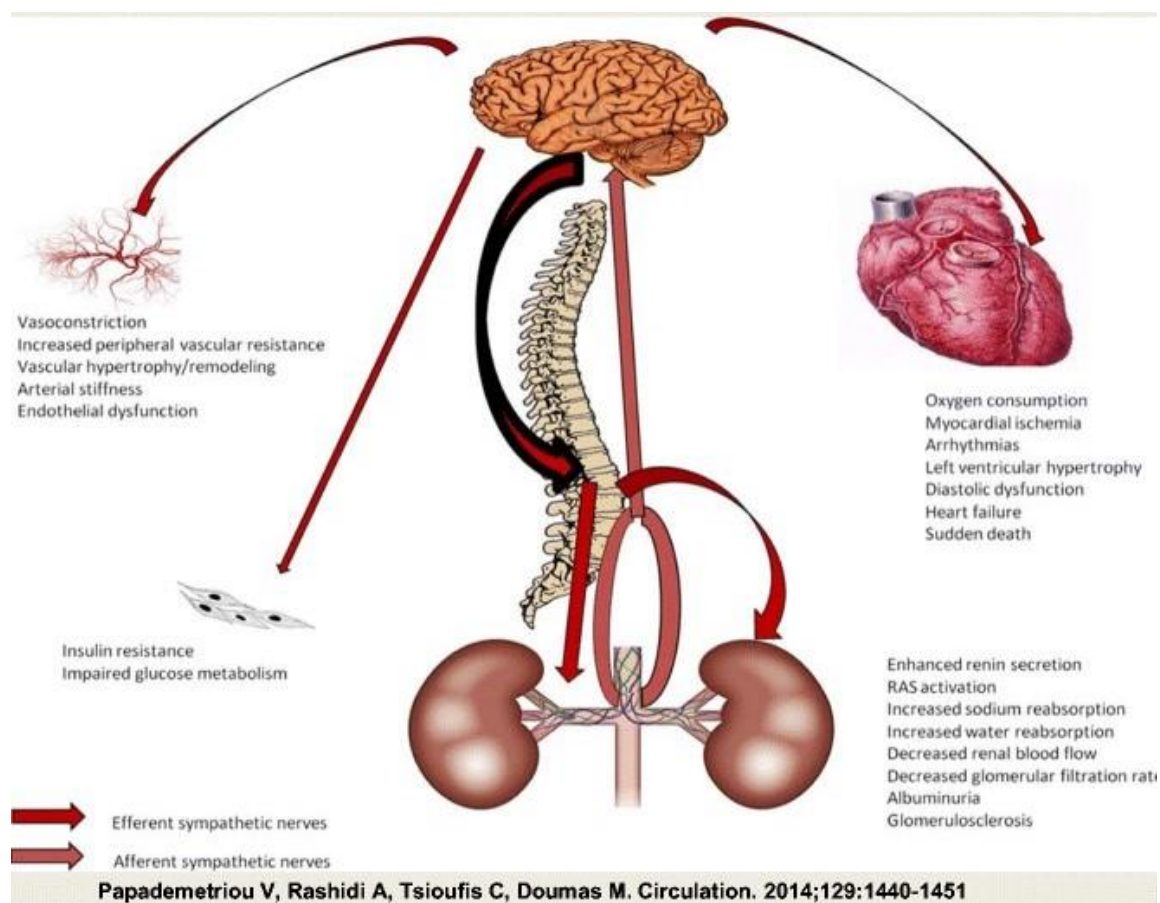
↑ALDO: περίσσεια αλδοστερόνης, OSA: Αποφρακτική Υπνική Άπνοια, ↑RAAS: Ενεργοποίηση Συστήματος Ρενίνης Αγγειοτενσίνης, RH: Ανθεκτική Υπέρταση, ↑SNS: Υπερδραστηριότητα Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος. Τροποποιημένο από Tsioufis C., Kordalis A et al., Int J Hypertens, 2011 (40)



## ***E. ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ-ΑΠΟΝΕΥΡΩΣΗ ΝΕΦΡΟΥ***

Τη τελευταία εικοσαετία έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στον τομέα της επεμβατικής αντιμετώπισης της υπέρτασης. Αρκετές μάλιστα, καινοτόμες, ελάχιστα επεμβατικές μέθοδοι, στοχεύουν στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης μέσω επίδρασης στον τόνο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, είτε στο επίπεδο των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων, του καρωτιδικού κόλπου και των αορτικών τασεοϋποδοχέων, είτε μέσω της διαδερμικής κατάλυσης της συμπαθητικής νεύρωσης του νεφρού. Ανάμεσα στις νέες επεμβατικές μεθόδους για την αντιμετώπιση της υπέρτασης, προεξάρχει η απονεύρωση του νεφρού, η οποία διαθέτει άλλωστε τα περισσότερα επιστημονικά δεδομένα και τεκμήρια βάσει της υφιστάμενης βιβλιογραφίας.

Η στρατηγική, που ακολουθείται, συνίσταται στην προσέγγιση των νεφρικών αρτηριών μέσω καθετηριασμού των μηριαίων αρτηριών και στηρίζεται σε τρία συστήματα διαδερμικής κατάλυσης της συμπαθητικής νεύρωσης. Αυτά περιλαμβάνουν αφενός τη χορήγηση ραδιοσυχνοτήτων, αφετέρου την ενδαγγειακή χορήγηση υπερήχων, καθώς επίσης και την απελευθέρωση αλκοόλης στον ενδαγγειακό ή/και περιαγγειακό χώρο των νεφρικών αρτηριών, όπως επίσης και των κλάδων αυτών (20, 37-41). Η διαδικασία αυτή έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή αμφοτέρων των περιαγγειακών-προσαγωγών και απαγωγών- νεφρικών νευρών. Το ανωτέρω μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της έκκρισης ρενίνης από τα κοκκιώδη κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής, στην αγγειοδιαστολή των νεφρικών αγγείων, στην αύξηση της απέκκρισης του νατρίου, καθώς και στη συνολική μείωση του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (41).



**Εικόνα 3: Διάγραμμα απεικόνισης των επιδράσεων των προσαγωγών και απαγωγών συμπαθητικών νευρικών ινών στη τροποποίηση της απάντησης των νεφρών, της καρδιάς και των αγγείων και των οργάνων-στόχων (Προσαρμογή από Papademetriou V, Rashidi A, Tsioufis C, Doumas M. *Circulation* 2014; 129: 1440-1451) (48)**



## **ΣΤ. Ιστορία, εξέλιξη και εφαρμογή της απονεύρωσης του νεφρού**

Τη δεκαετία του 1950, ο Smithwick περιέγραψε τη μέθοδο της χειρουργικής συμπαθεκτομής, με στόχο τον έλεγχο της αρτηριακής υπέρτασης (49). Κατόπιν της επέμβασης, τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης ελαττώθηκαν, ωστόσο, λόγω των σοβαρών περιεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών, η ανωτέρω μέθοδος δεν καθιερώθηκε ως θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της υπέρτασης (50). Το 2009, οι Schlaich και συν, εφάρμοσαν τη κατάλυση της συμπαθητικής νεύρωσης του νεφρού σε έναν ασθενή με ανθεκτική υπέρταση και επανέφεραν στο προσκήνιο την επεμβατική μέθοδο αντιμετώπισης της υπέρτασης (51).

Στην πορεία, οι κλινικές μελέτες SYMPLICITY HTN-1 και SYMPLICITY HTN-2 αποτέλεσαν σημαντικές μελέτες της νεφρικής απονεύρωσης με ιδιαίτερα ενθαρρυντικά, μάλιστα, αποτελέσματα (52, 53). Πάρα ταύτα, ορισμένοι περιορισμοί αυτών των μελετών, όπως το μικρό μέγεθος δείγματος, η περιορισμένη αξιολόγηση της 24ωρης περιπατητικής αρτηριακής πίεσης, η έλλειψη τυφλότητας και τέλος, η απουσία εφαρμογής εικονικής παρέμβασης (sham), περιόρισαν αξιοσημείωτα την αποδεικτική ισχύ τους, παρά τα θεαματικά αποτελέσματα που κατεγράφησαν (54).

Η ανάγκη ισχυροποίησης της κατάλυσης της συμπαθητικής νεύρωσης του νεφρού ως θεραπευτική επιλογή, οδήγησε στο σχεδιασμό της πολυκεντρικής, προοπτικής, μονά τυφλής τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης SYMPLICITY HTN-3, με συγκριτικά πλεονεκτήματα της μελέτης αυτής, τη χρήση της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης για την επιλογή των ασθενών, τη παρουσία ομάδας μαρτύρων (controls) και την εφαρμογή εικονικής παρέμβασης (sham) (55). Ωστόσο, τα αποτελέσματα της μελέτης δεν ανέδειξαν όφελος στη μείωση της 24ωρης περιπατητικής αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε νεφρική



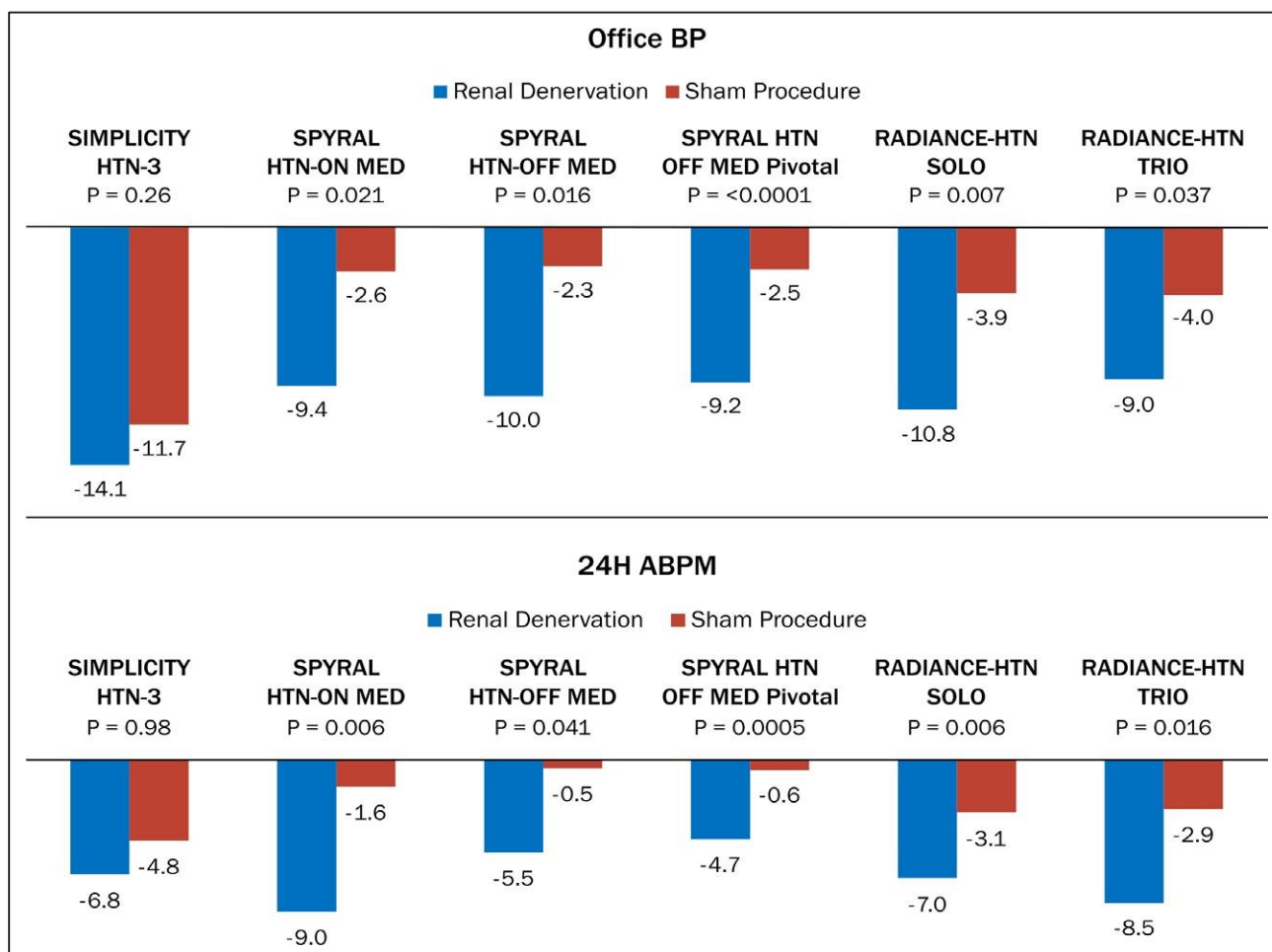
απονεύρωση, σε σχέση με τους μάρτυρες (56). Η μελέτη αυτή δέχθηκε στη συνέχεια ισχυρή κριτική, κυρίως λόγω της ατελούς κατάλυσης των νεφρικών αρτηριών και της απειρίας ή περιορισμένης εμπειρίας των περισσοτέρων ιατρών που διενήργησαν τη μέθοδο (57).

Τα τελευταία χρόνια πραγματοποιήθηκαν νέες κλινικές μελέτες με μεγαλύτερους πληθυσμούς ασθενών, καλύτερη μεθοδολογία, αρτιότερο σχεδιασμό και σαφώς λιγότερους περιορισμούς, λαμβάνοντας παράλληλα υπόψη τους συγχυτικούς παράγοντες, που οδήγησαν στα ουδέτερα αποτελέσματα της SYMPLICITY HTN-3. Οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες SPYRAL HTN-OFF MED και SPYRAL HTN-ON MED χρησιμοποίησαν δεύτερης γενιάς καθετήρες συμπαθητικής κατάλυσης και πέτυχαν νεφρική απονεύρωση τόσο στην περιφέρεια της νεφρικής αρτηρίας όσο και στους κεντρικούς κλάδους αυτής. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών κατέδειξαν μείωση της αρτηριακής πίεσης ιατρείου, καθώς επίσης και της 24ωρης περιπατητικής πίεσης στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε νεφρική απονεύρωση, σε σχέση με αυτούς στους οποίους διενεργήθηκε εικονική παρέμβαση (58, 59).

Σε μια άλλη πρόσφατη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, τη RADIANCE-HTN SOLO, έγινε χρήση της ενέργειας των υπερήχων στην κατάλυση αποκλειστικά των κύριων νεφρικών αρτηριών, επιφέροντας αντίστοιχα αποτελέσματα με τις μελέτες SPYRAL (60). Από την άλλη πλευρά, στη μελέτη RADIOSOUND-HTN πραγματοποιήθηκε νεφρική απονεύρωση μέσω τριών διαφορετικών τεχνικών. Αυτές αφορούσαν την εφαρμογή ραδιοσυχνοτήτων στις κύριες νεφρικές αρτηρίες και στους κλάδους τους, τη χορήγηση ραδιοσυχνοτήτων μόνο στις κύριες νεφρικές αρτηρίες, καθώς και την χορήγηση υπερήχων μόνο στις κύριες νεφρικές αρτηρίες. Τα



αποτελέσματα κατέδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης και στους τρεις πληθυσμούς ασθενών που διενεργήθηκε η απονεύρωση, αλλά με υπεροχή της μεθόδου των υπερήχων, σε σύγκριση με τη μέθοδο χορήγησης ραδιοσυχνοτήτων, μόνο για τις κύριες νεφρικές αρτηρίες (61). Τέλος, η κλινική μελέτη SPYRALHTN-OFF MED Pivotal ανέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση τόσο της αρτηριακής πίεσης ιατρείου όσο και της 24ωρης περιπατητικής αρτηριακής πίεσης στο σκέλος των ασθενών που υποβλήθηκαν σε νεφρική απονεύρωση, σε σχέση με εκείνους που έλαβαν την εικονική παρέμβαση (62).



**Εικόνα 4: Μεταβολή της συστολικής αρτηριακής πίεσης (σε mmHg) μετά τη νεφρική απονεύρωση σε έξι προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες με συγκριτική ομάδα εικονικής παρέμβασης (sham) (Προσαρμογή από Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA et al., Circulation. 2022 Mar 15;145(11):847-863) (69)**

Έτσι, οι κλινικές μελέτες που έχουν σχεδιαστεί και διεξαχθεί τα τελευταία χρόνια διατρανώνουν και παράλληλα στοιχειοθετούν πως η νεφρική απονεύρωση είναι μία θεραπευτική μέθοδος ασφαλής, αλλά και αποτελεσματική για τους ασθενείς, οδηγώντας σε μείωση τόσο της αρτηριακής πίεσης ιατρείου όσο και της 24ωρης περιπατητικής αρτηριακής πίεσης (64). Επίσης, ένα ενδιαφέρον χαρακτηριστικό της μεθόδου είναι η ομότιμη μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της ημέρας, καθώς επίσης και κατά τη διάρκεια της νύχτας (“Always On” Effect) (62).





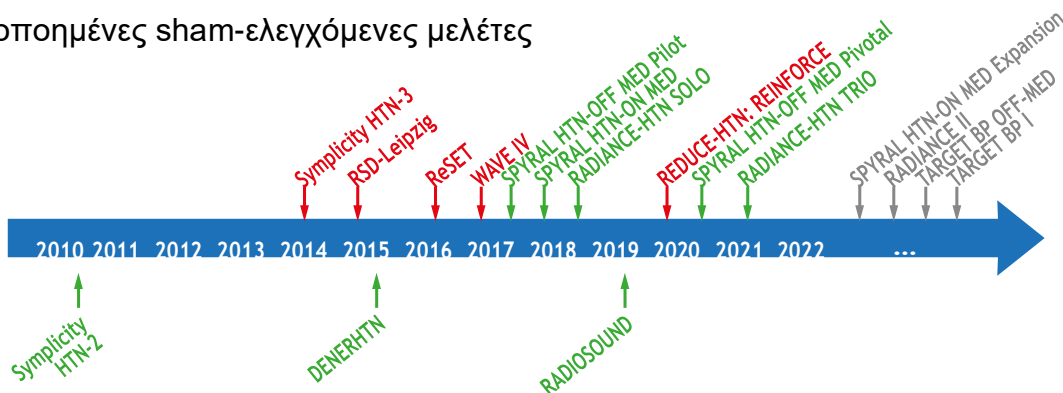
Εντούτοις, έχει παρατηρηθεί πως ένα ορισμένο ποσοστό ασθενών δεν ανταποκρίνεται σημαντικά στη μείωση της αρτηριακής πίεσης μετά την απονεύρωση του νεφρού. Πιο συγκεκριμένα, περίπου στο 1/3 των ασθενών δεν παρατηρείται μείωση της αρτηριακής πίεσης, ενώ μπορεί να παρατηρηθεί ακόμα και αύξηση αυτής, περιγράφεται δηλαδή, μια μεγάλη διακύμανση στην απόκριση της αρτηριακής πίεσης μεταξύ των ασθενών, επακόλουθα της νεφρικής απονεύρωσης. Επιπροσθέτως, διακύμανση παρατηρείται και στο βαθμό μείωσης της αρτηριακής πίεσης ανά ασθενή. Μάλιστα, η μέση μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης ιατρείου (ΣΑΠ ιατρείου) που παρατηρείται είναι της τάξεως των 10 mmHg, ωστόσο, ένα ποσοστό ασθενών δύναται να εμφανίσει υπέρμετρη απάντηση (μείωση της ΣΑΠ ιατρείου κατά 20-25 mmHg) ή εν αντιθέσει, μπορεί να μην παρουσιάσει καμία σχετική ανταπόκριση (58, 60).



## Z. Ανασκόπηση δεδομένων νεφρικής απονεύρωσης - Πού είμαστε σήμερα;

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, οι βασισμένες στις συσκευές θεραπείες έχουν μελετηθεί ως επιπρόσθετες θεραπευτικές επιλογές για την αρρυθμιστη αρτηριακή υπέρταση. Εξ αυτών, η νεφρική απονεύρωση (RDN) διαθέτει τα περισσότερα στοιχεία και δεδομένα ασφάλειας, καθώς και αποτελεσματικότητας (65). Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων μέχρι και το 2018, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας (ESC) και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης (ESH) στις κατευθυντήριες οδηγίες τους για τη διαχείριση της αρτηριακής υπέρτασης παρείχαν σύσταση, σύμφωνα με την οποία οι επεμβατικές θεραπείες για την υπέρταση δεν συνιστώνται ως θεραπεία ρουτίνας, καθώς απαιτείται ακόμη να καταστούν διαθέσιμα περαιτέρω δεδομένα, αναφορικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους, στο πλαίσιο διεξαγωγής κλινικών μελετών και τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών. Αφότου δημοσιεύθηκαν οι ανωτέρω κατευθυντήριες οδηγίες το 2018 (33), μια σειρά κλινικών μελετών δημοσιεύθηκαν προσφέροντας επιπλέον δεδομένα (Εικόνα 5) (58-60, 62, 66), ενώ ένα κλινικό consensus αποδείχθηκε αναγκαίο και εκδόθηκε λίαν προσφάτως από την ομάδα της Υπέρτασης της ESC και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Διαδερμικών Καρδιαγγειακών Επεμβάσεων (EAPCI), οδηγώντας σε μια συμφωνία των ειδικών με ιδιαίτερα σπουδαία συμπεράσματα και κατευθύνσεις (67)

Τυχαιοποιημένες sham-ελεγχόμενες μελέτες





Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες χωρίς ομάδα sham

**Εικόνα 5: Οι σημαντικότερες μελέτες νεφρικής απονεύρωσης. Ανασκόπηση των σημαντικών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με (πάνω) και χωρίς (κάτω) ομάδα εικονικής επέμβασης (sham).** Με το πράσινο χρώμα σημειώνονται οι μελέτες που πέτυχαν το πρωτογενές σημείο αποτελεσματικότητας, με κόκκινο όσες μελέτες δεν το πέτυχαν. (Προσαρμογή από Emanuele Barbato, Michel Azizi, Roland E Schmieder, Costas Tsioufis et al., A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Journal, 2023 (67)

### **Z.1. Ανασκόπηση κλινικών δεδομένων**

Στον **πίνακα 1** παρέχονται όλα τα βασικά χαρακτηριστικά των σημαντικότερων δημοσιευμένων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (RCTs), ενώ εξελίσσονται ακόμη τέσσερις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, που μελετούν την RDN στη θεραπευτική της αρτηριακής υπέρτασης. Αυτές οι RCTs χαρακτηρίζονται από τα ακόλουθα μεθοδολογικά στοιχεία: α) είναι πολυκεντρικές μελέτες με ομάδα εικονικής παρέμβασης (ψευδοεπέμβαση, sham), β) υφίσταται επαρκής τυφλοποίηση των ασθενών και των αξιολογητών του αποτελέσματος γ) πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεί η μεταβολή στην 24ωρη ΑΠ δ) ολοκλήρωση της μελέτης ως σχεδιάστηκε με διαθέσιμα αποτελέσματα για όλους (ή σχεδόν όλους) τους τυχαιοποιημένους ασθενείς και ε) χρήση 2<sup>ης</sup> γενεάς συστημάτων RDN και συγκεκριμένων επεμβατικών τεχνικών (67-69).

Οι υψηλότερης ποιότητας μελέτες είναι οι πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες,



sham-ελεγχόμενες και τυφλές (για τους ασθενείς και για τους αξιολογητές του αποτελέσματος), χρησιμοποιώντας 24ωρη περιπατητική καταγραφή ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Η μελέτη Symplicity HTN-3 δεν κατέδειξε αποτελεσματικότητα ως προς την ελάττωση των επιπέδων ΑΠ με το μονό ηλεκτρόδιο του καθετήρα και με χρήση ραδιοσυχνότητας (RF), σε σύγκριση με την επέμβαση του sham στους 6 μήνες (55). Εντούτοις, οι σημαντικοί μεθοδολογικοί περιορισμοί της ανωτέρω μελέτης, πιθανότατα η ατελής κυκλοτερής απονεύρωση των περισσότερων ασθενών, όπως επίσης και νέες θεωρήσεις αναφορικά με τη κατανομή των νευρικών απολήξεων του νεφρού, εκσυγχρόνισαν τον σχεδιασμό των μελετών νεφρικής απονεύρωσης 2<sup>ης</sup> γενεάς. Αυτές χρησιμοποίησαν αναθεωρημένες τεχνολογίες του καθετήρα και επεμβατικών τεχνικών σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση. Τέσσερις μελέτες με ομάδα ψευδοεπέμβασης (58-59, 62, 60, 66) διεξήχθησαν κατόπιν της δημοσίευσης της μελέτης Symplicity HTN-3, πληρώντας μια σειρά συγκεκριμένων, αυστηρών μεθοδολογικών κριτηρίων.

Στις 2<sup>ης</sup> γενεάς μελέτες με ομάδα ψευδοεπέμβασης, η τεχνολογία της RF και η μέσω των υπερήχων RDN ελάττωσαν την 24ωρη περιπατητική ΑΠ και την ΑΠ του ιατρού σε ασθενείς χωρίς (proof of concept) και με αντυπερτασική αγωγή (58-59, 60, 62, 66). Σε τρεις από αυτές τις RCTs (58-59, 62, 66), η μη συμμόρφωση στην αντιϋπερτασική θεραπευτική αγωγή, όπως αξιολογήθηκε (με χρήση της υγρής χρωματογραφίας υψηλής πίεσης – φασματομετρίας μάζας), με στόχο την ανίχνευση φαρμάκων ή των μεταβολιτών τους στο αίμα και στα ούρα, ήταν σημαντική και παρατηρήθηκε συχνά στο σκέλος της νεφρικής απονεύρωσης και των ομάδων ελέγχου της ψευδοεπέμβασης (59).



## Πίνακας 1: Βασικά χαρακτηριστικά των σημαντικότερων τυχαιοποιημένων μελετών RDN

Μελέτη, έτος δημοσίευσης	Συσκευή	Σχεδιασμός (αναλογία τυχαιοποίησης)	Μέγεθος δείγματος	Κριτήρια εισαγωγής	Πρωτογενές σημείο αποτελεσματικότητας	Μείωση ΑΠ στην ομάδα της RDN έναντι της ομάδας ελέγχου
<b>Τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες</b>						
<b>Symplicity HTN-2, 201092</b>	Symplicity Flex (mono-electrode RF)	Ανοικτή μελέτη, RDN vs control (1:1)	106	Αρρυθμιστη ΑΠ ιατρείου υπό αγωγή με $\geq 3$ αντιϋπερτασικά φάρμακα	Μεταβολή στην 24ωρη συστολική ΑΠ στους 6 μήνες	$-32 \pm 23$ vs $-1 \pm 21$ mmHg; $p < 0.0001$
<b>DENERHTN, 201593</b>	Symplicity Flex (mono-electrode RF)	Ανοικτή μελέτη, SSAHT + RDN vs SSAHT (1:1)	106	Αρρυθμιστη ΑΠ ιατρείου και 24-ωρη ΑΠ υπό αγωγή με $\geq 3$ αντιϋπερτασικά φάρμακα	Μεταβολή στην ημερήσια περιπατητική ΣΑΠ στους 6 μήνες	$-9.9$ (95% CI: $-13.6$ to $-6.2$ ) vs $-5.9$ mmHg (95% CI: $-11.3$ to $-0.5$ ); $p = 0.033$
<b>RADIOSOUND-HTN, 201994</b>	Symplicity Spyral (multi-electrode RF) vs Paradise (US)	US-RDN vs RF-RDN της κύριας νεφρικής αρτηρίας vs RF-RDN της κύριας νεφρικής αρτηρίας vs RF-RDN των κλάδων και των επικουρικών νεφρικών αρτηριών (1:1:1)	120	Αρρυθμιστη ΑΠ ιατρείου και 24-ωρη ΑΠ υπό αγωγή με $\geq 3$ αντιϋπερτασικά φάρμακα	Μεταβολή της ημερήσιας περιπατητικής ΣΑΠ στους 3 μήνες	US: $-13.2 \pm 13.7$ mmHg vs RF στη κύρια αρτηρία: $6.5 \pm 10.3$ mmHg vs RF συμπεριλαμβανοντας τους κλάδους: $-8.3 \pm 11.7$ mmHg ( $p = 0.043$ for US vs RF της κύριας αρτηρίας; $p > 0.99$ for RF στη κύρια αρτηρία vs RF των κλάδων)
<b>1ης γενεάς τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες με ομάδα ελέγχου (sham)</b>						
<b>Symplicity HTN-3, 201416</b>	Symplicity Flex (mono-electrode RF)	RDN vs sham (2:1)	535	Αρρυθμιστη ΑΠ ιατρείου και 24-ωρη ΑΠ υπό αγωγή με $\geq 3$ αντιϋπερτασικά φάρμακα	Μεταβολή στην 24ωρη ΣΑΠ στους 6 μήνες	$-14.1 \pm 23.9$ vs $-11.7 \pm 25.9$ mmHg; $p = 0.27$
<b>RSD-Leipzig, 201595</b>	Symplicity Flex (mono-electrode RF)	RDN vs sham (1:1)	71	Αρρυθμιστη 24ωρη ΑΠ υπό αγωγή με $\geq 3$ αντιϋπερτασικά φάρμακα	Μεταβολή της 24ωρης ΣΑΠ στους 6 μήνες	$-7.0$ (95% CI: $-10.8$ to $-3.2$ ) vs $-3.5$ mmHg (95% CI: $-6.7$ to $-0.2$ ); $p = 0.15$

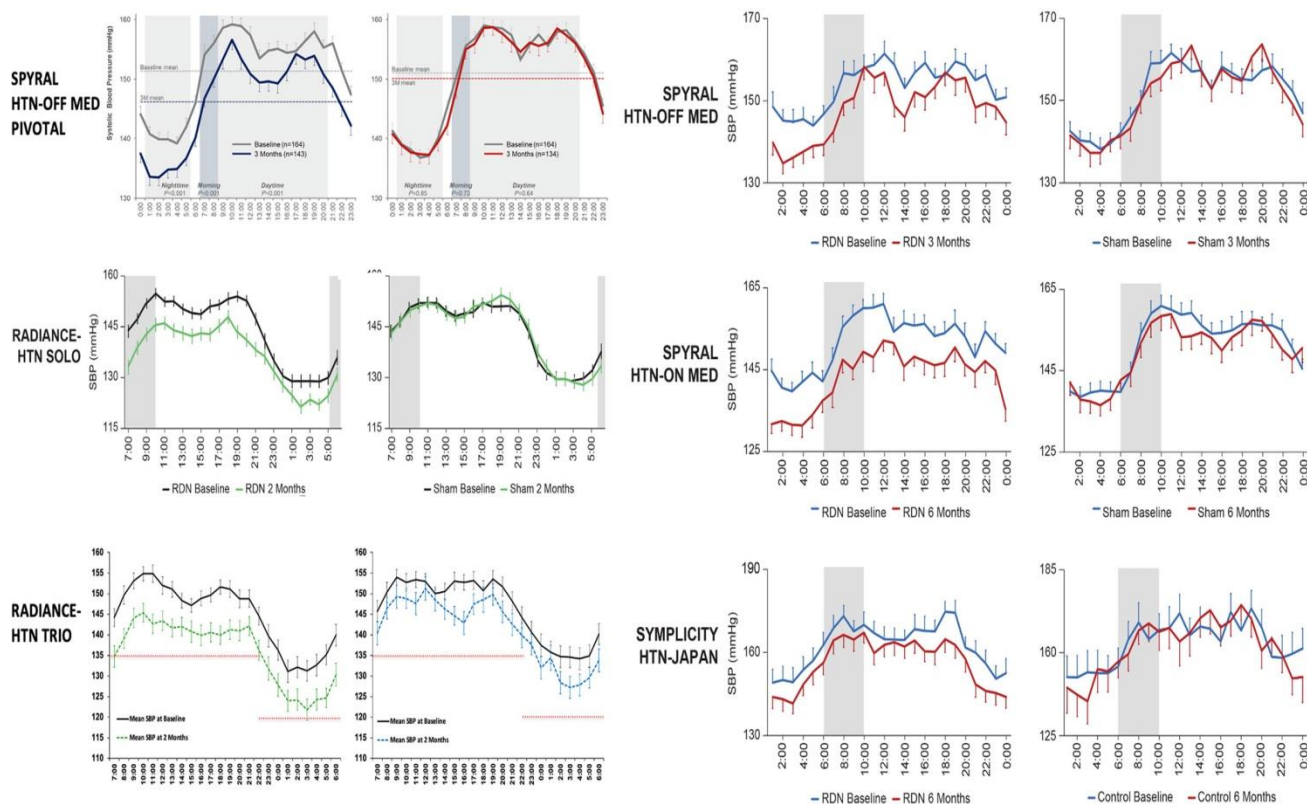


<b>ReSET, 201696</b>	Symlicity Flex (mono-electrode RF)	RDN vs sham (1:1)	69	Αρρυθμιστη ημερήσια περιπατητική ΑΠ υπό $\geq 3$ αντιυπερτασικά φάρμακα	Μεταβολή στην ημερήσια περιπατητική ΣΑΠ στους 6 μήνες	$-6.1 \pm 18.9$ vs $-4.3 \pm 15.1$ mmHg; $p = 0.66$
<b>WAVE IV, 201797</b>	Εξωτερικά χορηγούμενη ενέργεια υπερήχων για θεραπευτικούς λόγους (surround sound system)	RDN vs sham (1:1)	81	Αρρυθμιστη ΑΠ ιατρείου και 24-ωρη ΑΠ υπό αγωγή με $\geq 3$ αντιυπερτασικά φάρμακα	Μεταβολή στη ΣΑΠ ιατρείου	$-13.2 \pm 20$ vs $-18.9 \pm 14$ mmHg; $p = 0.181$
<b>REDUCE-HTN: REINFORCE, 202098</b>	Vessix (multi-electrode RF)	RDN vs sham (2:1)	51	Αρρυθμιστη ΑΠ ιατρείου και 24ωρη ΑΠ απουσία αντιυπερτασικών φαρμάκων	Μεταβολή στην 24ωρη ΣΑΠ στους 2 μήνες	$-5.3$ (95% CI: $-8.8$ to $-1.8$ ) vs $-8.5$ mmHg (95% CI: $-13.3$ to $-3.8$ ); $p = 0.30$
<b>2ης γενεάς τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες με ομάδα ελέγχου</b>						
<b>SPYRAL HTN-OFF MED Pilot, 20179</b>	Symlicity Spyral (multi-electrode RF)	RDN vs sham (1:1)	80	Αρρυθμιστη ΑΠ ιατρείου και 24ωρη ΑΠ απουσία αντιυπερτασικής αγωγής	Μεταβολή της 24ωρης ΣΑΠ στους 3 μήνες	$-5.5$ (95% CI: $-9.1$ to $-2.0$ ) vs $-0.5$ mmHg (95% CI: $-3.9$ to $2.90$ ); $p = 0.0414$
<b>RADIANCE-HTN SOLO, 201812</b>	Paradise (US)	RDN vs sham (1:1)	146	Αρρυθμιστη ημερήσια περιπατητική ΑΠ απουσία φαρμακευτικής αγωγής	Μεταβολή της ημερήσιας περιπατητικής ΣΑΠ στους 2 μήνες	$-8.5 \pm 9.3$ vs $-2.2 \pm 10.0$ mmHg; $p = 0.0001$
<b>SPYRAL HTN-ON MED, 201810</b>	Symlicity Spyral (multi-electrode RF)	RDN vs sham (1:1)	80	Αρρυθμιστη ΑΠ ιατρείου και 24ωρη ΑΠ υπό αγωγή με 1-3 αντιυπερτασικά φάρμακα	Μεταβολή της 24ωρης ΣΑΠ στους 6 μήνες	$-9.0$ (95% CI: $-12.7$ to $-5.3$ ) vs $-1.6$ mmHg (95% CI: $-5.2$ to $2.0$ ); $p = 0.006$
<b>SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal, 202011</b>	Symlicity Spyral (multi-electrode RF)	Bayesian adaptive design, RDN vs sham (1:1)	331	Αρρυθμιστη ΑΠ ιατρείου και 24ωρη ΑΠ απουσία αντιυπερτασικών φαρμάκων	Μεταβολή της 24ωρης ΣΑΠ στους 3 μήνες	$-4.7$ (95% CI: $-6.4$ to $-2.9$ ) vs $-0.6$ mmHg (95% CI: $-2.1$ to $0.9$ ); $p = 0.0005$
<b>RADIANCE-HTN TRIO, 202113</b>	Paradise (US)	RDN vs sham (1:1)	136	Αρρυθμιστη ΑΠ ιατρείου και ημερήσια περιπατητική ΑΠ υπό αγωγή με 3 αντιυπερτασικά φάρμακα	Μεταβολή της ημερήσιας περιπατητικής ΣΑΠ στους 2 μήνες	$-8.0$ (IQR $-16.4, 0.0$ ) vs $-3.0$ mmHg (IQR $-10.3, 1.8$ ); $p = 0.022$



<b>REQUIRE, 202219</b>	Paradise (US)	RDN vs sham (1:1)	143	Αρρυθμιστη ΑΠ ιατρείου και 24-ωρη ΑΠ υπό αγωγή με $\geq 3$ αντιϋπερτασικά φάρμακα	Μεταβολή της ημερήσιας περιπατητικής ΣΑΠ στους 3 μήνες	-6.6 (95% CI: -10.4 to -2.8) vs -6.5 mmHg (95% CI: -10.3 to -2.7); $p = 0.971$
------------------------	---------------	-------------------	-----	---	--	--

Ένα ιδιαίτερα σημαντικό εύρημα αφορά στο γεγονός πως η RDN ελάττωσε την ΑΠ καθ' όλη τη διάρκεια του 24ωρου κικκάρδιου κύκλου, φαινόμενο που περιγράφηκε ως “always-on” φαινόμενο, όπως αναφέρθηκε και προηγούμενα. Το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε ανεξαρτήτως της φαρμακοκινητικής, της συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή και των δοσολογικών σχημάτων που ελάμβαναν οι ασθενείς. Από την άλλη πλευρά, για να επιτευχθεί όμοια αποτελεσματικότητα ως προς την ελάττωση της ΑΠ στο 24ωρο, τα αντιϋπερτασικά φάρμακα απαιτείται να λαμβάνονται καθημερινά και να έχουν υψηλό χρόνο ημιζωής.



**Εικόνα 5: “Always on effect” της νεφρικής απονεύρωσης, που δείχνει την ελάττωση της συστολικής ΑΠ κατά τη διάρκεια του 24ωρου (Προσαρμογή από David E. Kandzari. Circulation: Volume: 14, Issue: 12, Cardiovascular Interventions, 2021)**

Από την άλλη πλευρά, η μελέτη REQUIRE, δεν πέτυχε το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, αυτό της μεταβολής της 24ωρης ΑΠ στην περιπατητική καταγραφή στους 3 μήνες, λόγω όμοιας μείωσης της ΑΠ στις ομάδες του RDN και του sham (70). Όταν αναλύθηκε η μελέτη, τα σοβαρά μειονεκτήματα κατά τον σχεδιασμό της και κατά τη διεξαγωγή της, τα οποία απαιτείται να ληφθούν υπόψη, είναι τα ακόλουθα: α) οι αντιυπερτασικές φαρμακευτικές αγωγές που λαμβάνονταν παράλληλα, δεν είχαν σταθμιστεί β) η συμμόρφωση στην αγωγή δεν αξιολογήθηκε με αντικειμενικό τρόπο γ) οι θεράποντες ιατροί δεν ήταν





τυφλοποιημένοι κατά την θεραπευτική κατανομή και δ) η κατ' οίκον και η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ δεν ήταν σε συμφωνία μεταξύ τους, δηλαδή δεν ακολουθούσαν παρόμοιες τάσεις (70).

Ομοίως, στα τελευταία αποτελέσματα της μελέτης SPYRAL HTN ON- MED για την πλήρη κοορτή (337 ασθενείς, δηλαδή 80 ασθενείς στη πιλοτική μελέτη και 257 στην εκτεταμένη κοορτή) για τους έξι μήνες παρακολούθησης, έδειξαν μη στατιστικώς σημαντική ελάττωση των επιπέδων της συστολικής ΑΠ στην 24ωρη περιπατητική καταγραφή, μη επιτυγχάνοντας το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας (-6.5mmHg vs -4.5mmHg στην ομάδα ελέγχου,  $p=0.119$ ), ενώ επετεύχθη το δευτερογενές καταληκτικό σημείο, με σημαντική μείωση των επιπέδων της ΑΠ ιατρείου (συστολική αρτηριακή πίεση ιατρείου, -9.9mmHg vs -4.9mmHg,  $p=0.001$ ), ενώ σημειώνεται πως επετεύχθη και στατιστικά σημαντικά ελάττωση των επιπέδων της νυκτερινής συστολικής ΑΠ στην 24ωρη περιπατητική καταγραφή (-6.7mmHg vs -3.0mmHg,  $p=0.01$ ).

Ωστόσο, το 80% των επισκέψεων των ασθενών της εκτεταμένης κοορτής ( $n=257$ ) πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της πανδημίας covid-19, παράμετρος που μπορεί να επιδράσει στα επίπεδα της ΑΠ, ενώ σημαντική επίδραση πιθανώς άσκησαν οι όποιες μεταβολές του τρόπου ζωής σημειώθηκαν στο μεσοδιάστημα. Τέλος, παρατηρήθηκε πως στην ομάδα της ψευδοεπέμβασης επαυξήθηκε η αναλογία των ασθενών που αύξησε την αντιυπερτασική του αγωγή, ενώ το ακριβώς αντίθετο συνέβη στην ομάδα της RDN, ήτοι αυξημένη αναλογία ασθενών της ομάδας της νεφρικής απονεύρωσης ελάττωσε την λήψη των αντιυπερτασικών φαρμάκων (Win Ratio=1.50, δηλαδή ο συνδυασμός ελάττωσης των επιπέδων της ΑΠ από την RDN, καθώς και μείωσης του φορτίου των φαρμάκων, ήταν σημαντικά υπέρ της



RDN), οδηγώντας σε ένα ισοζύγιο που ευνοεί την RDN ( $p=0.005$ ).

## **Z.2. ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΑΠΟΝΕΥΡΩΣΗΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ**

Επιπροσθέτως των RCTs, καλώς σχεδιασμένες καταγραφές (registries) παρέχουν βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα δεδομένα ασφαλείας της μεθόδου της RDN (71). Μετά από αναθεώρηση των διαθέσιμων δεδομένων από ομάδες ειδικών, δεν διαπιστώθηκαν συγκεκριμένα ζητήματα ασφαλείας, που να σχετίζονται με την RDN, πέρα από τις αναμενόμενες επιπλοκές της μηριαίας αρτηριακής προσπέλασης (λιγότερο από 1%) και τους όποιους κινδύνους της αναγκαστικής έκθεσης των ασθενών στην ακτινοβολία (72).

Στην μελέτη SYMPLICITY HTN-3, την μεγαλύτερη ελεγχόμενη τυχαίοποιημένη μελέτη της RDN με ομάδα εικονικής παρέμβασης (sham), 1 στους 364 ασθενείς, ήτοι 0.3% είχε μια επιπλοκή στο σημείο της αγγειακής προσπέλασης (73). Οι δόσεις ακτινοβολίας ποικίλλουν εξαρτώμενες από συγκεκριμένους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των χαρακτηριστικών των ασθενών (λ.χ. παχυσαρκία, ανατομία νεφρικής αρτηρίας), την εμπειρία του θεράποντος καθετηριαστή και τον αριθμό των καταλύσεων. Πιθανά μακροπρόθεσμα ζητήματα ενδιαφέροντος είναι, αφενός η ανάπτυξη *de novo* στένωσης της νεφρικής αρτηρίας, αφετέρου δευτεροπαθώς λόγω αγγειακού τραυματισμού που προκαλείται από την RDN (74), καθώς και η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε μια μετα-ανάλυση 50 μελετών, η οποία συμπεριέλαβε 5769 ασθενείς (10.249 ασθενο-έτη) που υποβλήθηκαν σε RF-RDN, η συνολική ετήσια επίπτωση για αγγειοπλαστική στην νεφρική αρτηρία ήταν 0.2% (75), όμοια δηλαδή με την αναφερόμενη επίπτωση της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας, γενικότερα, στην υπερτασική νόσο (76). Μάλιστα, το 79% των συμβαμάτων παρατηρούνταν εντός ενός έτους μετά την επέμβαση (75). Οι RCTs χρησιμοποιούν



συστηματικά μη επεμβατική απεικόνιση της νεφρικής αρτηρίας ένα έτος μετά την επέμβαση, επαναεπιβεβαιώνοντας έτσι την αγγειακή ασφάλεια της RDN (55, 58-59, 60, 62, 66).

Επιπλέον, καμία οξεία νεφρική βλάβη ή χρονο-εξαρτώμενη μείωση της νεφρικής λειτουργίας δεν έχει καταγραφεί. Μια μετά-ανάλυση 48 μελετών, συμπεριλαμβάνοντας 2381 ασθενείς έδειξε πως δεν υφίσταται σημαντική μεταβολή στον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) μετά από μια περίοδο παρακολούθησης 9.1 μηνών (77). Στην Global Symplcity Registry, η παρατηρούμενη μείωση του GRF σε βάθος τριών ετών ήταν εντός της αναμενόμενης χρονο-εξαρτώμενης, προβλεπόμενης μείωσης του GFR σε ασθενείς με σοβαρή υπερτασική νόσο (71). Μόνο ένα ποσοστό 0.3% των ασθενών χωρίς χρόνια νεφρική νόσο στο επίπεδο αναφοράς (baseline) είχε πρωτοδιαγνωσθείσα νεφρική νόσο τελικού σταδίου στα τρία έτη παρακολούθησης (78). Κατά τη διάρκεια της μακροπρόθεσμης παρακολούθησης στο πλαίσιο της μελέτης SPYRAL HTN-ON MED, μεταβολές στο GFR και στη κρεατινίνη ορού από το baseline στους 36 μήνες δεν διέφεραν μεταξύ της ομάδας του RDN και του sham (79).

Από την άλλη πλευρά, στην τετραετή παρακολούθηση των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης της Symplcity HTN-3 μελέτης, το ποσοστό νεοεμφανιζόμενης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου ήταν 5% (73). Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να σημειωθεί, ωστόσο, πως ασθενείς με  $GFR < 40 \text{ ml/min/1.73m}^2$  είχαν αποκλειστεί από όλες τις μελέτες με ομάδα εικονικής παρέμβασης (58-59, 60, 62, 66). Έτσι, η νεφρική ασφάλεια μπορεί να διαπιστωθεί μόνο σε ασθενείς με φυσιολογική έως ήπια και μέτρια μειωμένη νεφρική λειτουργία (Kidney Disease Improving Global Outcomes [KDIGO] στάδιο G1 έως G3a). Ένας άλλος



περιορισμός αφορά στην έλλειψη παρακολούθησης ασθενών πέραν του χρονικού ορίζοντα της τριετίας. Μακροπρόθεσμα, πάντως, δεδομένα κατά τη περίοδο παρακολούθησης και μέχρι την πάροδο τριών ετών από την απονεύρωση του νεφρού, δεν ανέδειξαν καμία σημαντική αύξηση στην επίπτωση της *de novo* στένωσης της νεφρικής αρτηρίας (<1%) ή στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας πέραν της αναμενόμενης έκπτωσης, που παρατηρείται σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική ή από ήπια έως και μέτρια μειωμένη νεφρική λειτουργία.

### **Z. 3. Διάρκεια αποτελεσματικότητας της RDN**

Είναι γεγονός πως υφίστανται ακόμη ερωτήματα, αναφορικά με την λειτουργική αναγέννηση των νεφρικών νευρικών ινών μετά την διενέργεια της RDN. Σε υπερτασικά ζωικά μοντέλα προβάτων με χρόνια νεφρική νόσο, η μερική επανανάπτυξη νεφρικών νευρικών απολήξεων και η επαναφορά της λειτουργικότητας τους καταγράφηκε στους 30 μήνες μετά την απονεύρωση του νεφρού (80). Αντιθέτως, μόνιμη καταστροφή των νευραξόνων και μειώσεις στα επίπεδα της νοραδρεναλίνης του νεφρού έχουν αναφερθεί σε ζωικό μοντέλο χοίρων (81). Μακροχρόνια δεδομένα παρακολούθησης από την Global SYMPPLICITY Registry (71), τη κλινική μελέτη SPYRAL HTN-ON MED (79) και τη RADIANCE-HTN SOLO (82) καταδεικνύουν πως η ελάττωση της ΑΠ στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε RDN διατηρείται για τουλάχιστον τρία έτη, με μια τάση για διαρκή μείωση της ΑΠ στο χρόνο.

Η απόδειξη της διάρκειας ως προς τη διατήρηση του αποτελέσματος της μεθόδου στη μείωση της ΑΠ μπορεί να είναι δύσκολη, λόγω κυρίως των δυναμικών αλλαγών στις ακολουθούμενες αγωγές των ασθενών, τον τρόπο ζωής και τις όποιες



παρεμβάσεις σε αυτόν, την ανάπτυξη συνυπαρχουσών ασθενειών, της γήρανσης κλπ (68). Έτσι, δεδομένα από registries και sham-ελεγχόμενες μελέτες καταδεικνύουν τη διατήρηση της ελάττωσης της ΑΠ, που επιφέρει η RDN, για έως και τρία έτη.

#### **Z.4. Κλινική διαχείριση και επιλογή ασθενών**

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2018 ESC/ESH για τη διαχείριση της ΑΥ, η υπέρταση ορίζεται ως επίπεδα συστολικής ΑΠ  $\geq 140$  mmHg ή/και διαστολικής ΑΠ  $\geq 90$  mmHg, μετρημένες με πιστοποιημένο ηλεκτρονικό πιεσόμετρο σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και σε όμοιες συνθήκες, επιβεβαιωμένες από μετρήσεις εκτός ιατρείου, περιλαμβανομένων των μετρήσεων κατ' οίκον ή την 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ (33). Στους περισσότερους ασθενείς, η ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ συνιστώνται όταν η ΑΠ ιατρείου ξεπερνά το 140/90, συνυπολογίζοντας τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, τις μεσολαβούμενες από την ΑΥ βλάβες οργάνων-στόχων και την εγκατάσταση καρδιαγγειακής ή νεφρικής νόσου. Συνιστάται να στοχεύσουμε σε πίεση ιατρείου  $< 140 / < 90$  mmHg σε όλους τους ασθενείς, εάν αυτό είναι ασφαλώς ανεκτό. Σε ασθενείς  $< 70$  ετών, η ΑΠ στο ιατρείο θα έπρεπε να είναι χαμηλότερη, μεταξύ της ζώνης των 120-129 mmHg, εάν είναι αυτός ο στόχος φυσικά ανεκτός (33, 83). Η ελάττωση της ΑΠ  $< 130$  mmHg σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς ίσως να είναι αποτελεσματική και ασφαλής, αλλά οι εκάστοτε στόχοι της ΑΠ απαιτείται να εξατομικεύονται για τους πολύ ηλικιωμένους και με εύθραυστη κατάσταση της υγείας τους ασθενείς (84). Σε κάθε περίπτωση, η διαστολική ΑΠ στόχος είναι  $< 80$  mmHg για όλους τους ασθενείς (33).

Η θεραπεία της ΑΥ, παραδοσιακά, ξεκινά με τη τροποποίηση του τρόπου ζωής, περιλαμβανομένου του περιορισμού στη πρόσληψη του νατρίου ( $< 2$  gr νατρίου



ανά ημέρα), την μείωση κατανάλωσης αλκοόλ (<100 gr την εβδομάδα), την απώλεια βάρους, τη διακοπή του καπνίσματος και την τακτική αερόβια άσκηση (33). Ωστόσο, η τροποποίηση του τρόπου ζωής δεν χρειάζεται να καθυστερήσει την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΑΥ σταδίου 3 και σε ασθενείς υψηλού ή πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (33). Στους περισσότερους ασθενείς, η φαρμακευτική αγωγή συνιστάται να άρχεται όταν η ΑΠ παραμένει πάνω από τα επίπεδα-στόχος και να αποτελείται από έναν διπλό συνδυασμό φαρμακευτικών ουσιών, με έναν αποκλειστή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAS), όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου (CCBs) ή τα θειαζιδικά/ή ομοιάζοντα με τις θειαζίδες διουρητικά, ιδανικά ως ένα χάπι διπλού συνδυασμού.

Η ανθεκτική υπέρταση ορίζεται ως προαναφέρθηκε, η αρρυθμιστή ΑΠ ιατρείου ( $\geq 140/\geq 90$  mmHg), η οποία επιβεβαιώνεται από τις εκτός ιατρείου μετρήσεις της ΑΠ, παρά τις κατάλληλες αλλαγές του τρόπου ζωής και τη λήψη τριπλού συνδυασμού φαρμάκων στις μέγιστες ανεκτές δόσεις, περιλαμβάνοντας ένα διουρητικό (33). Η διάγνωση της ανθεκτικής ΑΥ απαιτεί τον αποκλεισμό της ψευδοανθεκτικής υπέρτασης και τα αίτια της δευτεροπαθούς υπέρτασης, περιλαμβάνοντας κυρίως τον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, τη νεφραγγειακή υπέρταση και τη χρόνια νεφρική νόσο. Μάλιστα, μια συχνά υποεκτιμημένη αιτία ψευδοανθεκτικής υπέρτασης είναι η μερική συμμόρφωση (κυμαίνεται από 13% έως 46%) ή η πλήρης απουσία συμμόρφωσης (κυμαίνεται από 2% έως 35%) στη συνταγογραφούμενη αντιϋπερτασική αγωγή (33, 85)



Άλλωστε, η μη συμμόρφωση στην αντιϋπερτασική αγωγή αποτελεί ένα βασικό εμπόδιο στον έλεγχο της ΑΠ και απαιτείται ο έλεγχος μέσω screening για όλους τους ασθενείς με αρρυθμιστη ΑΥ. Εφόσον όμως, γίνει η διάγνωση της ανθεκτικής υπέρτασης, συνιστάται η προσθήκη χαμηλής δόσης σπειρονολακτόνης (25-50mg καθημερινά) στο θεραπευτικό σχήμα του τριπλού συνδυασμού (33). Εάν η σπειρονολακτόνη δεν είναι ανεκτή ή αντενδείκνυται, τότε συνιστάται η προσθήκη επλερενόνης, αμιλορίδης ή υψηλότερες δόσεις διουρητικών, β-αποκλειστών ή δοξαζοσίνης. Σε κάθε περίπτωση, υψηλότερες δόσεις (λ.χ. 50-200 mg καθημερινά) ίσως είναι αναγκαίες για να επιτευχθεί η προσδοκώμενη ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ (86). Σε πολλά από τα 4<sup>ης</sup> γραμμής φάρμακα δεν διαθέτουμε επαρκή δεδομένα, που να υποστηρίζουν την θετική επίδραση τους στα καρδιαγγειακά συμβάματα αλλά έχει δειχθεί πως μειώνουν τα επίπεδα της ΑΠ σε κλινικές δοκιμές.



## **H. Η νεφρική απονεύρωση στην ανθεκτική υπέρταση**

Η RDN έχει δειχθεί πως ελαττώνει τα επίπεδα της ΑΠ σε ενήλικες ασθενείς με αρρυθμιστή ΑΥ, μια πτώση που επέρχεται επιπλέον της μείωσης των φαρμακευτικών αντιυπερτασικών φαρμάκων (5, 66) σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση (66). Τα διαθέσιμα δεδομένα προτείνουν, ακόμη, πως η νεφρική απονεύρωση φέρει ένα αποδεκτό προφίλ ασφάλειας. Αυτό είναι εξόχως σημαντικό, καθώς ο κίνδυνος της επέμβασης ως θεραπευτική επιλογή, δεν θα πρέπει να ξεπερνά τον κίνδυνο της υποκείμενης νόσου *per se* (87).

Σύμφωνα λοιπόν με τα υπάρχοντα στοιχεία, οι ειδικοί συστήνουν την επιλογή της RDN σε ασθενείς με αρρυθμιστή ΑΥ, παρά την θεραπεία με  $\geq 3$  αντιυπερτασικά φάρμακα σε κατάλληλες δοσολογίες, συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού, επιβεβαιωμένη με μέτρηση της ΑΠ εκτός ιατρείου, ιδανικά με 24ωρη περιπατητική καταγραφή (24-ωρη περιπατητική συστολική ΑΠ  $\geq 130$  mmHg ή ημερήσια συστολική ΑΠ  $\geq 135$  mmHg) και με eGFR 40 ml/ min/1.73 m<sup>2</sup>. Αποτελεί ισχυρή μάλιστα σύσταση να αποκλείονται πάντοτε, τα αίτια της δευτεροπαθούς υπέρτασης προ της διενέργειας της RDN.

Από την άλλη πλευρά, οι ασθενείς που δεν παρουσιάζουν καλή συμμόρφωση ή δεν ανέχονται τις πολλαπλές αντιυπερτασικές αγωγές, ιδιαίτερα εκείνες της 1<sup>ης</sup> γραμμής και τη σπειρονολακτόνη, μπορούν επίσης να αποτελέσουν πιθανούς υποψηφίους για RDN. Αυτοί οι ασθενείς ίσως τελούν υπό αγωγή με λιγότερα από τρία φάρμακα τη στιγμή της επιλεξιμότητάς τους για νεφρική απονεύρωση, λόγω ακριβώς προηγούμενης μη ανοχής σε αντιυπερτασικές φαρμακευτικές αγωγές. Έτσι, η νεφρική απονεύρωση θα αποτελούσε μια δυνατή, εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν τα αντιυπερτασικά φάρμακα





μακροπρόθεσμα ή για ασθενείς που εκφράζουν τη προτίμηση να υποβληθούν σε νεφρική απονεύρωση με μια εξατομικευμένη, συναπόφαση μεταξύ ασθενούς και θεράποντος ιατρού.

Όσον αφορά στους ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση, εκείνοι εξαιρέθηκαν από τις πρόσφατες ελεγχόμενες μελέτες με ομάδα ψευδοεπέμβασης. Υφίστανται δεδομένα από *post hoc* αναλύσεις, ωστόσο, ότι οι ασθενείς αυτοί με μεμονωμένη συστολική υπέρταση ίσως παρουσιάζουν μια άμβλυνση του βαθμού ελάττωσης της ΑΠ που επιφέρει η RDN (88-89). Από την άλλη πλευρά, δεδομένα που αντλήθηκαν από την Global Symplcity Registry (90) και τη RADIOSOUND (91), καταδεικνύουν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με και χωρίς μεμονωμένη συστολική υπέρταση. Πάντως, ελλείπει επαρκών δεδομένων, δεν συνιστάται η RDN σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού ή σε ασθενείς με σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (KDIGO σταδίου G4 και G5), συμπεριλαμβανομένων εκείνων των ασθενών με ινομυώδη δυσπλασία, αθεράπευτη δευτεροπαθή υπέρταση, μονήρη λειτουργικό νεφρό ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση.



## **Θ. Διαμεσολαβούμενες από την υπέρταση βλάβες οργάνων στόχων και καρδιαγγειακός κίνδυνος**

Η συνύπαρξη άλλων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου με την ΑΥ (92-93) αυξάνει εκθετικά τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και του σκληρού καταληκτικού σημείου του θανάτου (94-95). Οι υπερτασικοί ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο, που έχουν τον υψηλότερο απόλυτο καρδιαγγειακό κίνδυνο, αποτελούν εκείνη την ομάδα ασθενών, στους οποίους η ελάττωση της ΑΠ οδηγεί στην μεγαλύτερη μείωση του απόλυτου κινδύνου (96). Παρόλο που πληθυσμοί υψηλού κινδύνου (νεφρική νόσος τελικού σταδίου, μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμιστος ΣΔ τύπου 2 ή 1) εξαιρέθηκαν από τις πρόσφατες μελέτες RDN με συγκριτική ομάδα εικονικής παρέμβασης (sham), οι ειδικοί συστήνουν να λαμβάνεται υπόψη ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος, οι μεσολαβούμενες από την ΑΥ βλάβες οργάνων-στόχων και οι εγκατεστημένες καρδιαγγειακές επιπλοκές, καθώς η ρύθμιση της ΑΠ είναι κορυφαίας σπουδαιότητας σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών.

Όπως συνιστάται από τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος θα πρέπει να αξιολογείται με χρήση των αλγορίθμων κινδύνου SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2) και του SCORE2-OP (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons) για θανατηφόρα και μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά νοσήματα (έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) (55). Επιπλέον, η RDN ίσως έχει ευεργετικά αποτελέσματα πέραν της αντιυπερτασικής της δράσης σε ασθενείς με συν-νοσηρότητες, σχετιζόμενες με τον αυξημένο τόνο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Ο



συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογείται, με έμφαση στις διαμεσολαβούμενες από την ΑΥ βλάβες οργάνων-στόχων και τις εγκατεστημένες καρδιαγγειακές επιπλοκές. Ως εκ των ανωτέρω, συνάγεται πως βάσει του πρόσφατου κειμένου συμφωνίας και συμπερασμάτων των ειδικών επί της απονεύρωσης του νεφρού, ένας υψηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος ευνοεί δυνητικά την επιλογή της νεφρικής απονεύρωσης.

### ***I. Προτίμηση ασθενών***

Ορισμένοι ασθενείς δεν έχουν τη δυνατότητα ή την πρόθεση είτε να λάβουν την αντιϋπερτασική τους αγωγή είτε να αυξήσουν το φορτίο των φαρμάκων που λαμβάνουν, ιδίως εάν πάσχουν συγχρόνως και από επιπλέον υποκείμενες συννοσηρότητες. Μεταξύ των ασθενών που προσφάτως διαγιγνώσκονται με ΑΥ και δεν λαμβάνουν θεραπεία, οι ανωτέρω ασθενείς είχαν και την υψηλότερη προτίμηση, προκειμένου να υποβληθούν σε RDN (97). Σε μια πρόσφατη μελέτη, 38% των ελεύθερων αγωγής (naïve) συμμετεχόντων δήλωσαν πως θα προτιμούσαν την RDN έναντι της λήψης αντιϋπερτασικών φαρμάκων (98). Παρόλο που η εκπαίδευση και η ενίσχυση των ασθενών έχει δείξει ωφέλιμα αποτελέσματα στην συμμόρφωση τους (99), αυτές οι προσεγγίσεις είναι συχνά ανεπιτυχείς στο να μειώσουν περαιτέρω την ΑΠ (100). Σε μια άλλη μελέτη, ασθενείς που θεωρούσαν την ΑΥ ως σοβαρό ζήτημα υγείας, προτίμησαν ισχυρά την νεφρική απονεύρωση (97). Πάντως, ο βαθμός ελάττωσης της ΑΠ και έπειτα η διάρκεια της αυτής μείωσης της ΑΠ στον χρόνο, έχουν επιλεγεί ως οι πιο καθοριστικοί παράγοντες, αναφορικά με την επιλογή των ασθενών για τη φύση της αντιϋπερτασικής αγωγής (φαρμακευτική ή επεμβατική), που θα ακολουθήσουν.



Έτσι, αποτελεί κομβικής σημασίας ζήτημα να κατανοείται η βούληση των ασθενών και να αφουγκράζονται οι θεράποντες ιατροί τους στόχους και τις εκάστοτε προτιμήσεις των ασθενών τους, προκειμένου να λαμβάνεται κάθε φορά, η καταλληλότερη απόφαση για τη θεραπεία τους. Επιπλέον, στη διαδικασία λήψης μιας θεραπευτικής απόφασης προαπαιτείται ο ασθενής να είναι καλά ενημερωμένος για τα οφέλη και τους ενδεχόμενους περιορισμούς της νεφρικής απονεύρωσης, καθώς και για τους πιθανούς κινδύνους, που σχετίζονται με την ίδια την επέμβαση.

Ο ασθενής χρειάζεται να γνωρίζει ότι σε όλες τις RCTs παρατηρήθηκε μια αξιοσημείωτη μεταβλητότητα μεταξύ των ασθενών στην απάντηση της ΑΠ στην RDN, ένα αποτέλεσμα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας (έλλειψη τρόπων ανατροφοδότησης και ελέγχου του βαθμού αποτελεσματικότητας της κατάλυσης μετά την επέμβαση, μεταβλητότητα συνθηκών κατά την επέμβαση, μεταβολές στις αγωγές που προστέθηκαν μετά την απονεύρωση του νεφρού, διακύμανση στην φαρμακευτική συμμόρφωση και ποικιλία στο εξατομικευμένο παθοφυσιολογικό υπόβαθρο της υπέρτασης, που παρουσιάζεται ανά ασθενή).

Κανένας από τους προγνωστικούς δείκτες της απάντησης της ΑΠ στη νεφρική απονεύρωση δεν ήταν ευαίσθητος και αρκετά ειδικός για να επιτρέψει μια εξατομικευμένη, κατάλληλη επιλεξιμότητα των ασθενών. Έχοντας διαθέσιμα τα στοιχεία των ελεγχόμενων μελετών με ομάδα ψευδοεπέμβασης (101-105), η RDN ίσως μπορεί να έχει θέση στη θεραπεία της αρρυθμιστής ΑΥ υπό λιγότερα των τριών φάρμακα, εάν και εφόσον οι ασθενείς εκφράζουν ισχυρή προτίμηση για να υποβληθούν στην RDN μετά από ενδελεχή, συνολική συζήτηση για τις διαθέσιμες θεραπείες, την RDN per se και τις εναλλακτικές αυτής θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της αλλαγής του τρόπου ζωής αλλά και των φαρμακευτικών



αντιϋπερτασικών αγωγών.

### **ΙΑ.1. Το σύστημα του στρες**

Το σύστημα του στρες στον εγκέφαλο συντονίζει τις αποκρίσεις προσαρμογής του οργανισμού σε κάθε στρεσογόνο ερέθισμα. Πιο συγκεκριμένα, αυτό το σύστημα απαρτίζεται κεντρικά από τον υποθαλαμικό πυρήνα, ο οποίος παράγει την εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης (CRH) και τον υπομέλανα τόπο –τους πυρήνες νοραδρεναλίνης (LC/NE) του στελέχους του εγκεφάλου και περιφερικά, από τον άξονα υπόφυσης- επινεφριδίων και το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Η ενεργοποίηση του συστήματος του στρες προκαλεί μεταβολές, όπως την αύξηση της καρδιαγγειακής λειτουργίας και του μεταβολισμού αλλά και αλλαγές στη συμπεριφορά, οι οποίες βελτιώνουν την προσαρμογή της ομοιόστασης και βελτιώνουν τις πιθανότητες για επιβίωση. Η CRH και το σύστημα LC/NE διεγείρουν την εγρήγορση και την προσοχή, ενεργοποιούν το ντοπαμινεργικό σύστημα της αμοιβής, και ευοδώνουν το αναλγητικό σύστημα της β-ενδορφίνης του υποθάλαμου. Παράλληλα, αμοιβαίες παλίνδρομες αλληλεπιδράσεις υφίστανται ανάμεσα στο σύστημα του στρες και των αμυγδαλών του εγκεφάλου, οι οποίες ρυθμίζουν το αίσθημα του φόβου (106).

### **Ι.Α.2. Στρες και άγχος: δύο μη συνώνυμοι όροι**

Στρες ορίζεται η προετοιμασία του οργανισμού μας να αντιμετωπίσει ή να αποφύγει έναν επικείμενο κίνδυνο ή κάποια άλλη δυσκολία («διαταραχή της ομοιόστασης του οργανισμού» κατά τον Γεώργιος Π. Χρούσος). Από την άλλη πλευρά, άγχος δημιουργείται όταν ο άνθρωπος βρίσκεται σε μια πρωτόγνωρη γι' αυτόν κατάσταση, την οποία και πρέπει να αντιμετωπίσει, δηλαδή είναι μια



διαδικασία προσαρμογής του ατόμου σε αλλαγές του περιβάλλοντός του. Το άγχος ορίζεται ως ένα είδος δυσάρεστης συγκίνησης που προκαλείται από καταστάσεις συναισθηματικής φόρτισης, όπως όταν απειλείται η ζωή μας ή η προσωπική μας υπόληψη (107). Ο Selye (1930) υπογράμμισε ότι το άγχος είναι μία αυτόματη βιολογική αντίδραση του οργανισμού σε διάφορα εξωγενή ερεθίσματα. Επιπλέον, θεωρούσε ότι η αγχωτική αντίδραση δύναται να προκύψει μόνο εάν το άτομο αισθανθεί ανίκανο να ανταποκριθεί στις απαιτήσεις μίας απειλητικής κατάστασης, όπως αναφέρεται από τον Greenberg (108).

Για αρκετούς θεωρητικούς, το στρες δεν είναι συνώνυμο με το άγχος, αλλά αποτελεί την αιτία που το προκαλεί. Το στρες εκφράζει την κάθε αλλαγή της καθημερινότητάς μας. Η παρατεταμένη έκθεση του ατόμου σε στρεσογόνες καταστάσεις και η δημιουργία δυσάρεστων συγκινήσεων προκαλεί το άγχος (109). Το άγχος, θεωρείται σύμφωνα με τα παραπάνω, διαδικασία αντίδρασης προσαρμογής του ατόμου στις απαιτήσεις του περιβάλλοντος, ενώ περιλαμβάνει τέσσερα στάδια. Πιο συγκεκριμένα, συμπεριλαμβάνει: α) τον στρεσογόνο παράγοντα (stressor), δηλαδή την αιτία που δημιουργεί το άγχος, β) τους διαμεσολαβητικούς παράγοντες (mediating factors), οι οποίοι συμβάλλουν στον στρεσογόνο παράγοντα, θετικά ή αρνητικά, γ) το σύνδρομο προσαρμογής (the adaptation syndrome), που αυξάνει ή μειώνει το άγχος και δ) τη δυνατή προσαρμοστικότητα (consequent adaptive), δηλαδή τις συνέπειες του άγχους στο άτομο.

Το στρες και το άγχος λοιπόν, συχνά αναφέρονται ως παράγοντες που προδιαθέτουν σε αρτηριακή υπέρταση. Τα επίπεδά τους ωστόσο είναι δύσκολο να μετρηθούν και οι απαντήσεις στο στρες και το άγχος ποικίλλουν αξιολογούμενα από άτομο σε άτομο. Διαφορετικές συνθήκες επιδρούν στους ανθρώπους με διαφορετικό



τρόπο. Γενικά, είναι κοινή πεποίθηση ότι άτομα ανταγωνιστικά, αγχώδη και ανυπόμονα έχουν μεγάλη πιθανότητα να αναπτύξουν αρτηριακή υπέρταση. Εντούτοις, υπάρχουν πολλά άτομα με ανάλογα χαρακτηριστικά και προσωπικότητα τύπου A, που έχουν φυσιολογική αρτηριακή πίεση, όπως και από την άλλη πλευρά, υπάρχουν και άτομα χωρίς άγχος που πάσχουν από υπέρταση.

Σε κάθε περίπτωση και με δεδομένο τον αυξημένο τόνο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, που χαρακτηρίζει και συνοδεύει καταστάσεις στρες και άγχους, προβάλλεται ως ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα η ενδεχόμενη επίδραση της νεφρικής απονεύρωσης στα επίπεδα του στρες, του άγχους, της κατάθλιψης αλλά και σφαιρικότερα, στη σχετιζόμενη με την υγεία, ποιότητα ζωής των ασθενών. Μάλιστα, το πεδίο αυτό θα αποτελέσει τον κύριο κορμό της παρούσας ανασκόπησης, καθότι δεν συμπεριλαμβάνεται ως εξειδικευμένη θεματική και αντικείμενο σε καμία πρότερη ανασκόπηση της υφιστάμενης βιβλιογραφίας στο πεδίο της απονεύρωσης του νεφρού και έτσι, παρουσιάζει ιδιαίτερο επιστημονικό ενδιαφέρον.



## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### ***A. Η επίδραση της νεφρικής απονεύρωσης στα επίπεδα του στρες, του άγχους, της κατάθλιψης και την ποιότητα ζωής***

Η αρτηριακή υπέρταση συσχετίζεται συχνά με σημαντικές ψυχολογικές συννοσηρότητες, όπως το άγχος και οι διαταραχές πανικού, οδηγώντας κατά αυτό τον τρόπο σε δυσμενή επίδραση στην ποιότητα ζωής. Η νεφρική απονεύρωση είναι μια θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και έχει αποδειχθεί πως ελαττώνει τοπικά αλλά και συστηματικά τον τόνο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, καθώς επίσης και τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, όπως ήδη επεξηγήθηκε και ανωτέρω.

Η αρτηριακή υπέρταση συσχετίζεται συχνά με συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης, ενώ η υψηλή αρτηριακή πίεση δύναται να επιτείνει την ψυχική υγεία, τη ψυχολογική κατάσταση και το άγχος, συμβάλλοντας σε συνεχείς περαιτέρω αυξήσεις των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης, ενεργοποιώντας έναν κύκλο ανατροφοδότησης. Μάλιστα, συμπτώματα που απαντώνται σε υπερτασικούς ασθενείς, όπως η κεφαλαλγία, η ζάλη, το άλγος στο προκάρδιο και η δυσφορία μπορεί να βιώνονται και να εκλαμβάνονται ως απειλητικά ερεθίσματα, εκκινώντας έναν φαύλο κύκλο άγχους και επίμονης αρτηριακής υπέρτασης.

Η συμπαθητική νεύρωση του νεφρού συμβάλλει στην ανάπτυξη και διατήρηση της αρτηριακής υπέρτασης, μέσω της επίδρασης του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στους νεφρούς και της επαγόμενης κατακράτησης νατρίου και ύδατος, των αυξημένων επιπέδων ρενίνης πλάσματος, καθώς και των μεταβολών στη νεφρική αιματική ροή. Μεταξύ των ασθενών με αρτηριακή υπέρταση και μεταβολικό σύνδρομο, ένα διαταραγμένο μοτίβο στη μικρονευρογραφία MSNA,





συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα άγχους και κατάθλιψης (110). Το άγχος και η κατάθλιψη θεωρούνται άλλωστε, ανεξάρτητοι παράγοντες αύξησης του καρδιαγγειακού κινδύνου, κυρίως λόγω της αυξημένης συμπαθητικο-αδρενεργικής δραστηριότητας, ιδίως μεταξύ των ασθενών με άγχος.

Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής έχει διαπιστωθεί πως μειώνεται σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, ενώ η μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση έχει αυξημένη επίδραση στην συναισθηματική σφαίρα των ασθενών αυτών, σε σχέση με τους ασθενείς με ελεγχόμενη υπέρταση (111).

Πάρα ταύτα, σε όλες τις πρόσφατες ανασκοπήσεις δεν εμπεριέχονται τα υφιστάμενα -αν και περιορισμένα- δεδομένα επίδρασης της νεφρικής απονεύρωσης στο άγχος, τη κατάθλιψη και τη ποιότητα ζωής. Τα σχετικά στοιχεία προέρχονται μεμονωμένα, κυρίως από μικρές μελέτες, μη τυχαιοποιημένες, σχεδόν πάντοτε μη τυφλές, ενώ η μόνη τυχαιοποιημένη μελέτη μέχρι στιγμής στο συγκεκριμένο πεδίο, η μελέτη INSPiRED (112), δεν έδειξε διαφορά στη ποιότητα ζωής μεταξύ της ομάδας της νεφρικής απονεύρωσης και της ομάδας ελέγχου, εύρημα που είναι σε αντιδιαστολή με τα όσα έχουν δημοσιευθεί από επιμέρους, μεμονωμένες αναφορές στη βιβλιογραφία. Σημειώνεται, ωστόσο, πως η μελέτη INSPiRED εμπεριείχε μόλις 17 ασθενείς (9 στην ομάδα ελέγχου και 6 στην ομάδα της RDN).

Ακολούθως, περιγράφονται και ανασκοπούνται τα βασικά ευρήματα των μη τυχαιοποιημένων, απλού σκέλους μελετών (113-119), που στοχεύουν στην μελέτη της επίδρασης της νεφρικής απονεύρωσης στο στρες, το άγχος, τη κατάθλιψη και τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, καθώς επίσης και τα δεδομένα της μελέτης INSPiRED (112), της μοναδικής τυχαιοποιημένης μελέτης στο εν λόγω πεδίο. Τέλος, παρατίθενται και αναλύονται τα εργαλεία-ερωτηματολόγια που



χρησιμοποιήθηκαν στις ανωτέρω μελέτες της βιβλιογραφικής ανασκόπησης, ως προς τη στάθμιση του άγχους, της κατάθλιψης και της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής.

## **B. Μη τυχαιοποιημένες μελέτες, μονού σκέλους**

### **I. Lambert et al. (2012) (113)**

Σε σύνολο 62 ασθενών στη μελέτη του Lambert et al., η ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε προ και μετά της νεφρικής απονεύρωσης στους τρεις μήνες. Προ της διενέργειας της RDN, οι 62 ασθενείς με ανθεκτική και μη ελεγχόμενη υπέρταση χαρακτηρίζονται από αξιοσημείωτη μείωση στο σκορ των πέντε από τις οκτώ υποενότητες των 36 ενοτήτων του Short-Form Health Survey (SF-36) και του σκορ του σωματικού σκέλους (Mental Component Summary, MCS), σε σύγκριση με την ομάδα των υγιών ή την ομάδα των συγκρίσιμων ασθενών (με φαρμακολογικά ελεγχόμενη υπέρταση).

Από την άλλη πλευρά, κατόπιν της νεφρικής απονεύρωσης το MCS σκορ βελτιώθηκε ( $47.6 \pm 1.1$  vs  $52 \pm 1$ ,  $P=0.001$ ), ως αποτέλεσμα της αύξησης στη ζωτικότητα, τη κοινωνική λειτουργία, τον ρόλο του συναισθήματος και την ψυχική υγεία. Το σκορ Beck Depression Inventory (BDI) βελτιώθηκε επίσης, ιδιαίτερα με έμφαση στη θλίψη ( $P=0.01$ ), τη κόπωση ( $P<0.001$ ), καθώς και τη libido ( $P<0.01$ ). Δεν υπήρξε καμία μεταβολή στα επίπεδα του άγχους ως χαρακτηριστικού (trait) ή κατάστασης (state). Τα αποτελέσματα, συνολικά, στο βασικό επίπεδο, επέδειξαν πως οι ασθενείς με σοβαρού βαθμού ανθεκτική υπέρταση παρουσίασαν μια αξιοσημείωτη ελάττωση στη ποιότητα ζωής, αρκετά στοιχεία της οποίας βελτιώθηκαν στους τρεις μήνες κατόπιν της νεφρικής απονεύρωσης. Ένα εξαιρετικά ενδιαφέρον εύρημα, μάλιστα, της ανωτέρω μελέτης ήταν πως η βελτίωση στη ποιότητα ζωής δεν



σχετιζόταν άμεσα με τον βαθμό επίδρασης της νεφρικής απονεύρωσης στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης.

Για συγκρίσεις στο επίπεδο αναφοράς, συγκρίσιμα δεδομένα εξήχθησαν από τη βάση δεδομένων Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle. Τρεις μήνες μετά την RDN (n=40), η πίεση ιατρείου μειώθηκε (μεταβολή στη συστολική και τη διαστολική ΑΠ,  $-16\pm 4$  και  $-6\pm 2$  mm Hg, αντιστοίχως;  $P<0.01$ ). Η επίδραση της ελάττωσης της ΑΠ ή των επιπέδων της ΑΠ που έχουν επιτευχθεί στους 3 μήνες, δεν είχε καμία συσχέτιση με τη παρατηρούμενη μεταβολή της ποιότητας ζωής. Ομοίως, η επίδραση της μείωσης της ΑΠ στους 3 μήνες ή τα επίπεδα της ΑΠ που επιτεύχθηκαν, δεν είχαν συσχέτιση με το επίπεδο αναφοράς ή τη μεταβολή του SF-36 ή τα συνολικά, αθροιστικά σκορ ή το BDI-II και τα επίπεδα άγχους ως χαρακτηριστικού ή κατάστασης.

Ακόμη, η RDN δεν είχε αρνητική επίδραση σε κανένα από τα στοιχεία του SF-36. Αυτά τα αποτελέσματα της ανωτέρω μελέτης, υποδεικνύουν πως οι ασθενείς με σοβαρή υπέρταση, ανθεκτική στη θεραπεία, παρουσιάζονται με αξιοσημείωτη μείωση στους δείκτες της ποιότητας ζωής, ενώ πτυχές της ποιότητας ζωής βελτιώθηκαν σημαντικά μετά την RDN, μια βελτίωση, που δεν σχετίστηκε ευθέως με την επίδραση της μείωσης της ΑΠ.

## **II. Dörr et al. (2013) (114)**

Στη μελέτη των Dörr et al. αναλύθηκαν οι απαντήσεις του ερωτηματολογίου SF-36, που δόθηκαν από ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση μετά την RDN. 30 διαδοχικοί ασθενείς από δύο κέντρα συμπεριελήφθησαν στη μελέτη από τον Οκτώβριο του 2011 έως τον Φεβρουάριο του 2012. Η τηλεφωνική συνέντευξη



διενεργήθηκε μετά το πέρας τριών μηνών από την επέμβαση. Μια σημαντική ελάττωση της συστολικής ΑΠ ( $26 \pm 13.5$  mmHg) επετεύχθη στη περίοδο της τρίμηνης παρακολούθησης ( $142.0 \pm 15.1$  mmHg vs  $168.0 \pm 13.7$  mmHg;  $P < 0.001$ ). 75% των ασθενών δήλωσε πως η κατάσταση της υγείας του ήταν πολύ καλύτερη (καλύτερη, 21%; ίδια, 4%) στους 3 μήνες μετά την RDN, σε σύγκριση με το διάστημα προ της θεραπευτικής παρέμβασης. Επιπλέον, η πλειοψηφία των ασθενών ένιωθε πλήρης ζωτικότητα (πάντα, 29%, τις περισσότερες φορές, 58%, αρκετά συχνά, 8%, μερικές φορές 4%) και πλήρης ενέργειας (πάντα, 25%, τις περισσότερες φορές 54%, αρκετά συχνά 16.7%, μερικές φορές 4.2%) μετά την παρέμβαση της RDN. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε νεφρική απονεύρωση ένιωσαν περισσότερο υγιείς και σχεδόν όλοι (93%) περιέγραφαν μια μείωση του υποκείμενου άγχους και του αισθήματος αδιαθεσίας.

Το γενικό σκορ της ποιότητας ζωής ήταν  $56.6 \pm 3.78$  για το σωματικό σκέλος και  $53.28.99$  για το ψυχικό σκέλος, σηματοδοτώντας πως οι ασθενείς της μελέτης είχαν καλή σωματική και ψυχική κατάσταση. Ως σημείο αναφοράς, τα σκορ από τον γενικό γερμανικό υπερτασικό πληθυσμό (μέση ηλικία  $57,43 \pm 16.2$  έτη) ήταν  $43.96 \pm 11.68$  και  $50.66 \pm 9.24$  για το σωματικό και το ψυχικό σκέλος αντίστοιχα. Το σωματικά λειτουργικό σκορ αντανακλούσε καλές συνθήκες για μέτριες έως εξουθενωτικές σωματικές δραστηριότητες ( $93.8 \pm 12.09\%$ ).

Ο ρόλος του σωματικού σκορ περιγράφει τον βαθμό των καθημερινών δραστηριοτήτων, του σκορ ζωτικότητας και τη γενική κατάσταση της υγείας ( $97.9 \pm 10.2\%$ ), καταδεικνύοντας τη καλή κατάσταση των συνθηκών υγείας των ασθενών μετά την RDN. Το σκορ στη ψυχική υγεία ( $81.16 \pm 16.82\%$ ) και ο ρόλος του συναισθήματος ( $90.3 \pm 25\%$ ) αντανακλούσαν τα καλά αποτελέσματα, επίσης. Τη



στιγμή της συνέντευξης, 21% των ασθενών περιέγραψε τη κατάσταση της υγείας του ως εξαιρετική, 75% πολύ καλή, 4% ως καλή, σε σχέση με την ελάττωση της ΑΠ λόγω της RDN.

Τρεις μήνες μετά, η κατάσταση της υγείας τους ήταν πολύ καλύτερη (75%), καλύτερη (21%) ή ίδια (4%), σε σχέση με τη κατάσταση τους προ της θεραπευτικής παρέμβασης. Επιπλέον, σε σύγκριση με τη περίοδο προ της RDN, η πλειοψηφία των ασθενών αισθάνθηκε πλήρης ζωτικότητα (πάντα, 29%; τις περισσότερες φορές, 58%; αρκετά συχνά, 8%; μερικές φορές, 4%) και πλήρης ενέργειας (πάντα, 25%; τις περισσότερες φορές, 54%; αρκετά συχνά, 16.7%; μερικές φορές, 4.2%) 3 μήνες αργότερα. Μετά την RDN, οι ασθενείς αισθάνθηκαν χαλαροί (πάντα, 12.5%; τις περισσότερες φορές, 75%; αρκετά συχνά, 8.3%; ποτέ, 4.2%;) και γενικά χαρούμενοι (πάντα, 25%; τις περισσότερες φορές, 58.3%; αρκετά συχνά, 8.3%; μερικές φορές, 4.2%). Επιπρόσθετα, ασθενείς με σημαντική μείωση στα επίπεδα της ΑΠ (>10 mmHg στο 86.7% των ασθενών) μετά την RDN, έδειξαν να αισθάνονται πιο ενεργητικοί και υγιείς και σχεδόν όλοι (93%) περιέγραψαν, ως αναφέρθηκε, μείωση του άγχους και του υποκειμενικού αισθήματος της αδιαθεσίας.

### **III. Lenski et al (2013) (115)**

Στη μελέτη των Lenski et al. (2013) μελετήθηκε η ποιότητα ζωής (QoL), το άγχος, η κατάθλιψη, η κεφαλαγία και η ανοχή στο στρες σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση προ και κατόπιν της νεφρικής απονεύρωσης. Η μέθοδος εφαρμόστηκε σε 119 ασθενείς (ηλικίας  $62 \pm 11$  ετών, 55% άρρενες) με ανθεκτική υπέρταση (επίπεδα ΑΠ ιατρού  $165/91 \pm 22/15$  mmHg) και υπό θεραπεία με  $5.7 \pm 0.2$  αντιυπερτασικά φάρμακα.



Στο επίπεδο αναφοράς, στους τρεις και τους έξι μήνες μετά τη νεφρική απονεύρωση, καταγράφηκαν η ψυχολογική κατάσταση, η ένταση της κεφαλαλγίας, καθώς και η ανοχή στο στρες. Η κατάθλιψη και το άγχος ερευνήθηκαν μέσω της κλίμακας Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), η ποιότητα ζωής με την κλίμακα Short Form-12 Health Survey (SF-12) και τέλος, η ένταση της κεφαλαλγίας μετρήθηκε με την οπτική αναλογική κλίμακα (VAS). Η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ελαττώθηκαν αμφότερες κατά  $-20 \pm 2.4$  και κατά  $-10 \pm 1.4$  mmHg, αντιστοίχως, έξι μήνες μετά τη νεφρική απονεύρωση. Οι ασθενείς παρουσίασαν ορθότερες αντιδράσεις, λιγότερα σφάλματα και αντέδρασαν ταχύτερα στη δοκιμασία ανοχής στο στρες Wiener Determination Task (DT). Ακόμη, οι ασθενείς βελτιώθηκαν ως προς την ποιότητα ζωής τους. Τέλος, τα σκορ του άγχους και της κατάθλιψης μειώθηκαν, ενώ η ένταση της κεφαλαλγίας ελαττώθηκε επίσης, κατόπιν της νεφρικής απονεύρωσης.

#### **IV. Lambert et al (2015) (116)**

Από την άλλη πλευρά, ο στόχος της μελέτης των Lambert et al. (2015) ήταν η εξέταση του αποτελέσματος της νεφρικής απονεύρωσης στην αρτηριακή πίεση και στην σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (QoL) σε 97 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, ψευδοανθεκτική υπέρταση λόγω του συνδρόμου της λευκής μπλούζας, καθώς επίσης και σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη, συγκεκαλυμμένη αρτηριακή υπέρταση. Μέσω της χρήσης του ερωτηματολογίου SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey), καθώς και αμφοτέρων των Beck Depression Inventory (BDI) και Spielberger ερωτηματολογίων, εξετάστηκαν η ποιότητα ζωής, τα συμπτώματα της κατάθλιψης και του άγχους, προ και μετά το πέρας 12 μηνών από την διενέργεια της νεφρικής απονεύρωσης.



Οι ασθενείς με μη ελεγχόμενη, συγκεκαλυμμένη αρτηριακή υπέρταση είχαν υψηλότερο BDI και επίπεδα άγχους μεταξύ όλων των ομάδων στο επίπεδο αναφοράς. Ωστόσο, ένα έτος κατόπιν της νεφρικής απονεύρωσης, η αρτηριακή πίεση, καθώς επίσης και η 24ωρη περιπατητική αρτηριακή πίεση μειώθηκαν αμφότερες, μόνο στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Η αρτηριακή πίεση μειώθηκε στην ομάδα της ψευδοανθεκτικής υπέρτασης ( $-17\pm 6\text{mmHg}$ ), αλλά αυξήθηκε στην ομάδα της μη ελεγχόμενης συγκεκαλυμμένης υπέρτασης ( $+13\pm 6\text{mmHg}$ ). Στη συνολική κοορτή των ασθενών, το συμπεριφορικό άγχος, το σκορ BDI και το σκορ MCS (mental component summary) του SF-36 βελτιώθηκαν. Μάλιστα, αξίζει να σημειωθεί πως η βελτίωση του SF-36 MCS περιορίστηκε στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Τέλος, η αλλαγή στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, ακολούθως της νεφρικής απονεύρωσης, συσχετίστηκε με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης στο επίπεδο αναφοράς, τον αριθμό των καταλύσεων και με την αλλαγή στο SF-36 MCS σκορ.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της μελέτης κατέδειξαν πως στους ασθενείς με επιβεβαιωμένη ανθεκτική υπέρταση, η νεφρική απονεύρωση συσχετίστηκε με μείωση στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και οδήγησε σε βελτίωση της σχετιζόμενης με την πνευματική υγεία ποιότητα ζωής (mental health-related aspects of QoL).

#### **V. Agata Krawczyk-Ożóg et al. (2016) (117)**

Στη μελέτη των Agata Krawczyk-Ożóg et al., 12 ασθενείς διαγνωσμένοι με ανθεκτική υπέρταση υπεβλήθησαν σε νεφρική απονεύρωση. Η ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε με χρήση της Πολωνικής έκδοσης του Nottingham Health Profile ερωτηματολογίου (NHP).



Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 54 έτη (IQR 51-57.5). Η μέση 24ωρη περιπατητική ΑΠ ήταν  $188/115 \pm 29.7/18$  mm Hg στο επίπεδο αναφοράς. Οι μέσες τιμές συστολικής και διαστολικής ΑΠ μετεγχειρητικά και στους 3, 6, 12 και 24 μήνες ήταν 138/86, 138/85, 146/82, 152/86 και 157/91, αντίστοιχα. Η βελτίωση στη ποιότητα ζωής παρατηρήθηκε μόνο στις δύο ενότητες του NHP ερωτηματολογίου: στην συναισθηματική αντίδραση και στη διαταραχή του ύπνου. Η ανάλυση του δείκτη distress (NHP-D) έδειξε χαμηλότερα επίπεδα κατόπιν της επέμβασης και στους 3, 6, 12 και 24 μήνες μετά την απονεύρωση του νεφρού. Η επέμβαση δεν σχετίστηκε με σημαντικά ανεπιθύμητα συμβάματα και έτσι η μελέτη έδειξε πως η νεφρική απονεύρωση επέφερε σημαντική ελάττωση στις τιμές της ΑΠ και σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Μια βελτίωση, που παρατηρήθηκε στις ενότητες των συναισθηματικών αντιδράσεων (απαντήσεις ασθενών προ της RDN και σε σύγκριση με όλες τις επακόλουθες περιόδους παρακολούθησης) και της διαταραχής του ύπνου (απαντήσεις προ της απονεύρωσης του νεφρού σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μετά την επέμβαση και στους 3 και 24 μήνες κατόπιν της RDN) στο ερωτηματολόγιο NHP. Το συνολικό σκορ NHP-D ήταν σημαντικά χαμηλότερο κατόπιν της επέμβασης και στους 3, 6, 12 και 24 μήνες μετά την απονεύρωση του νεφρού, σε σχέση με το επίπεδο αναφοράς.

## **VI. Kindermann et al. (2017) (118)**

Στην ανάλυση των Kindermann et al. αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα στους 12 μήνες, αναφορικά με την αρτηριακή πίεση και την ποιότητα ζωής σε 934 ασθενείς της Global SYMPPLICITY Registry (GSR), οι οποίοι συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο EuroQoL five-dimensions three-level questionnaire (EQ-5D-3L). Στο baseline, 32%





των ασθενών ανέφεραν άγχος/κατάθλιψη και 48% ανέφεραν άλγος/δυσφορία. Στους 12 μήνες ( $n=496$ ), η αρτηριακή πίεση του ιατρείου και η 24ωρη περιπατητική αρτηριακή πίεση μειώθηκαν αμφότερες κατά  $13.9\pm 26.6$  και  $7.7\pm 19.3$  mmHg, αντίστοιχα, ενώ 8% περισσότεροι ασθενείς δεν ανέφεραν πια συμπτώματα άγχους/κατάθλιψης και επιπλέον αυτού, αριθμητικά περισσότεροι ασθενείς δεν ανέφεραν συμπτώματα άλγους/δυσφορίας (4%). Η αντίληψη της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής (με βάση την οπτική αναλογική κλίμακα) βελτιώθηκε από το επίπεδο αναφοράς στους 12 μήνες ( $68\pm 18$  vs  $73\pm 17$ ), ενώ η βελτίωση ήταν ακόμη μεγαλύτερη μεταξύ των ασθενών με σοβαρού βαθμού άγχος/κατάθλιψη στο επίπεδο αναφοράς ( $50\pm 24$  vs  $64\pm 22$ , εικόνα 2), όπως ομοίως συνέβη με τη μείωση της αρτηριακής πίεσης (OBP  $-21.0\pm 29.5$ mmHg και ABPM  $-10.4\pm 13.8$ mmHg). Έτσι, στην ανάλυση αυτή παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική αύξηση στην σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, ιδίως ως προς τον άξονα άγχους/κατάθλιψης.

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 934 ασθενείς, οι οποίοι είχαν συμπληρώσει το ερωτηματολόγιο EQ-5D-3L στο επίπεδο αναφοράς και στους 6 και 12 μήνες, μαζί με την αντίστοιχη συστολική πίεση ιατρείου στα τρία χρονικά σημεία. Η μέση ηλικία ήταν τα  $61\pm 12$  έτη και το 61% των ασθενών ήταν άνδρες. Στο επίπεδο αναφοράς, η συστολική/διαστολική πίεση ιατρείου ήταν  $163\pm 24/89\pm 16$  mmHg συνολικά και  $169\pm 19/91\pm 16$  mmHg στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση (53%). Επιπλέον, η 24-ωρη περιπατητική καταγραφή της συστολικής/διαστολικής ΑΠ σε όλους τους ασθενείς και σε εκείνους με ανθεκτική υπέρταση ήταν  $153\pm 18/86\pm 14$  mm Hg και  $156\pm 17/88\pm 14$  mm Hg, αντιστοίχως.

Οι ασθενείς αξιολόγησαν την αντίληψη τους για την κατάσταση της υγείας τους με βάση την οπτική αναλογική κλίμακα στο  $68\pm 18$  στο επίπεδο αναφοράς και



73±17 στους 6 μήνες ( $P<.001$ ), ένα αποτέλεσμα το οποίο διατηρήθηκε στους 12 μήνες και ομοίως, παρατηρήθηκε μεταξύ των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση. Αξιοσημείωτα, στους ασθενείς με σοβαρό άγχος/κατάθλιψη στο επίπεδο αναφοράς, η αντίληψη για την κατάσταση της υγείας τους ήταν 50±24 αρχικώς και βελτιώθηκε σε 64±22 στους 12 μήνες ( $P=.005$ ).

Στο επίπεδο αναφοράς, η κατηγορία των συμμετεχόντων με «μερικά/σοβαρά προβλήματα» ήταν η υψηλότερη στην ενότητα πόνος/δυσφορία (48%) και άγχος/κατάθλιψη (32%). Στους 6 και 12 μήνες, 6% ( $n=60$ ) ήταν λιγότερο πιθανό να αναφέρει μερικά/σοβαρά προβλήματα στο άγχος/κατάθλιψη ( $P<.001$  και για τα δύο). Ομοίως, η υπό-ομάδα των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση ανέφερε 8% βελτίωση με «καθόλου προβλήματα» στο άγχος/κατάθλιψη ( $P<.001$ ). Οι ασθενείς χωρίς καθόλου μεταβολές στην αντιυπερτασική τους αγωγή στο επίπεδο αναφοράς και στους 6 και 12 μήνες ( $n=441$ ), είχαν όμοια βελτίωση στο άγχος/κατάθλιψη στους 12 μήνες (8%,  $P<.001$ ). Οι ασθενείς με συγκεκαλυμμένη υπέρταση, ωστόσο, δεν είχαν βελτίωση στο άγχος/κατάθλιψη. Καμία σημαντική συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε μεταξύ της βελτίωσης στο άγχος/κατάθλιψη και της αλλαγής της πίεσης στο ιατρείο και την 24ωρη καταγραφή.

Αριθμητικά περισσότεροι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση ανέφεραν βελτίωση, δηλώνοντας «χωρίς προβλήματα» στην ενότητα «πόνος/δυσφορία» (52% στο baseline vs 56% στους 12 μήνες,  $P=.08$ ). Ο σοβαρός πόνος/δυσφορία βελτιώθηκε αξιοσημείωτα μεταξύ των ηλικιωμένων ( $\geq 65$  έτη; 5.4% vs 2.8%,  $P=.04$ ) και των ανδρών (5.1% vs 3.0%,  $P=.03$ ). Καμία άλλη παράμετρος δεν μεταβλήθηκε από το επίπεδο αναφοράς στους 12 μήνες. Ακόμη, στο επίπεδο αναφοράς, οι άνδρες ανέφεραν υψηλότερες τιμές στην οπτική αναλογική κλίμακα σε σύγκριση με τις



γυναίκες ( $70 \pm 19$  vs  $66 \pm 17$ ,  $P < .001$ ), αλλά αμφότεροι παρουσίασαν σημαντική και όμοια βελτίωση στους 12 μήνες ( $4.4 \pm 18.1\%$  για τους άνδρες και  $6.0 \pm 18.9\%$  για τις γυναίκες,  $P < .001$  για αμφότερους vs επίπεδο αναφοράς). Επιπρόσθετα, μέτριο/σοβαρό άγχος/κατάθλιψη αναφέρθηκε στο 27.1% των ανδρών και στο 40.9% των γυναικών στο επίπεδο αναφοράς και βελτιώθηκε στους 12 μήνες κατά  $-4.6\%$  στους άνδρες ( $P = .019$ ) και κατά  $-9.4\%$  στις γυναίκες ( $P < .001$ ). Γεωγραφικές διαφορές στη ποιότητα ζωής επίσης παρατηρήθηκαν. Οι ευρωπαίοι αξιολόγησαν την κατάσταση της υγείας τους στο χαμηλότερο βαθμό και ήταν λιγότερο πιθανό να αναφέρουν «καθόλου προβλήματα» στο άγχος/κατάθλιψη στο επίπεδο αναφοράς. Ωστόσο, οι Ευρωπαίοι και οι Ασιάτες ήταν πιο πιθανό να αναφέρουν βελτιώσεις στην αντίληψη τους για τη κατάσταση της υγείας τους.

Η ανωτέρω έρευνα είναι η μεγαλύτερη κοορτή που αφορά στην επίδραση της RDN στη ποιότητα ζωής. 12 μήνες μετά την RDN, μια σημαντική βελτίωση αποκαλύφθηκε στην συνολική αντίληψη για τη κατάσταση της υγείας καθώς και στην ενότητα άγχος/κατάθλιψη, συνδυαστικά με μια σημαντική ελάττωση στην ΑΠ ιατρείου και την 24ωρη περιπατητική καταγραφή. Ακόμη, βελτιώσεις στον πόνο/δυσφορία παρατηρήθηκαν μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών, των ανδρών και των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν πως η νεφρική απονεύρωση σχετίζεται με βελτιώσεις σε συγκεκριμένες πτυχές της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με αρρυθμιστη υπέρταση.

Μάλιστα, μια υπό-ανάλυση έδειξε πως οι παρατηρούμενες μεταβολές στη ποιότητα ζωής δεν σχετίζονται με τις αλλαγές των επιπέδων της ΑΠ. Ωστόσο, ασθενείς που ανέφεραν «σοβαρά προβλήματα» στο άγχος/κατάθλιψη στο επίπεδο αναφοράς είχαν την μεγαλύτερη μείωση της συστολικής πίεσης ιατρείου στους 12



μήνες ( $-21.0 \pm 29.5$  mm Hg,  $P < .001$ ) και στην 24ωρη περιπατητική καταγραφή ( $-10.4 \pm 13.8$  mm Hg,  $P = .003$ ) της συστολικής ΑΠ, καθώς και την μεγαλύτερη βελτίωση στην οπτική αναλογική κλίμακα (14 βαθμοί,  $P = .005$ )

## VII. Hanssen et al. (2022) (119)

Συνολικά, 23 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση (18-68 ετών), που υπεβλήθησαν σε νεφρική απονεύρωση, εισήχθησαν στη μελέτη των Hanssen et al. Η ποιότητα ζωής μετρήθηκε με σταθμισμένα ερωτηματολόγια (Short Form 36, 15 D και μια μονοθεματική ερώτηση) και μια ανοικτή ερώτηση προ της απονεύρωσης του νεφρού, μετά τους 6 μήνες και τα δύο έτη. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκε ένα σύνολο 23 ασθενών. Ο μέσος συμμετέχων ήταν άνδρας, 53 ετών και είχε ΑΠ ιατρείου 162/108mmHg. Στο επίπεδο αναφοράς, τόσο σωματικές όσο και πνευματικές εκφάνσεις της ποιότητας ζωής ήταν αρνητικά επηρεασμένες από την ανθεκτική υπέρταση. Συν τω χρόνω, υπήρξαν μικρές βελτιώσεις στη ποιότητα ζωής. Οι μεγαλύτερες βελτιώσεις σημειώθηκαν στους έξι μήνες. Συγχρόνως, ο μέσος αριθμός αντιυπερτασικών φαρμάκων μειώθηκε σε 4.2. Συμπερασματικά, στη πρόσφατη αυτή μελέτη, ορισμένες πτυχές της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής ακολούθησαν βελτιωτική τροχιά κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Η παρατηρούμενη βελτίωση, πιθανώς αντανάκλουσε την επίδραση της ελάττωσης του αριθμού των αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Πιο συγκεκριμένα, το συνολικό σκορ στη ποιότητα ζωής και οι μετρήσεις της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής μέσω του SF-36, έδειξαν μια τάση βελτίωσης σε όλες τις θεματικές, με την μεγαλύτερη βελτίωση να τη παρουσιάζει από το επίπεδο αναφοράς στους έξι μήνες και κατόπιν ακολούθησαν φθίνουσα πορεία στους 24 μήνες. Εντούτοις, μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στον χρόνο



διαπιστώθηκε στην ενότητα της ζωτικότητας (από 39.1 σε 55.3,  $p=0.009$ ), καθώς και της κλίμακας MCS του SF-36 (45.71 σε 50.9,  $p=0.023$ ).

Παρόμοιο μοτίβο κατεγράφη και στα συμπτώματα και προβλήματα του 15 D, με τις μεγαλύτερες βελτιώσεις να παρουσιάζονται στους 6 μήνες. Στο συνολικό σκορ του 15 D υπήρξε μια σημαντική βελτίωση έως τους 24 μήνες ( $p=0.045$ ). Το στοιχείο που σταθμίζει το distress έφτασε το επίπεδο της σημαντικής βελτίωσης ( $p=0.002$ ). Η πλειοψηφία των ενοτήτων μετά από έξι μήνες και σε οκτώ από τις ενότητες μετά τα δύο έτη έφτασαν στο επίπεδο της βελτίωσης με πάνω από 0.015 βαθμούς, οι οποίοι θεωρούνται η ελάχιστη σημαντική μεταβολή των επιμέρους ενοτήτων του εν λόγω εργαλείου. Αξίζει επίσης να σημειωθεί πως υπήρξε υπαναχώρηση πάνω από 0.015 πόντους στην ακοή, τον ύπνο και τις πνευματικές ενότητες μετά τη πάροδο δύο ετών.

Συμπερασματικά, στους έξι μήνες υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μείωσης του αριθμού των αντιϋπερτασικών φαρμάκων και του συνολικού σκορ του 15 D ( $r=-0.54$ ,  $p=0.013$ ), και οριακά σημαντική σχέση με το PCS σκορ ( $r=-0.38$ ,  $p=0.073$ ). Μετά το πέρας 12 μηνών, δεν υπήρχε πλέον καμία σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μεταβολής του αριθμού των αντιϋπερτασικών φαρμάκων και των επιμέρους σκορ της ποιότητας ζωής.



## **Γ. Τυχαιοποιημένες μελέτες**

### **VIII. Jacobs et al. (2017) (112)**

Στο πλαίσιο της μελέτης INSPIRED τυχαιοποιήθηκαν 18 συνολικά ασθενείς από τρία κέντρα στο Βέλγιο, τα οποία ενέταξαν 29 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση υπό θεραπεία με τρία αντιυπερτασικά φάρμακα, εκ των οποίων 17 μετά από βέλτιστη θεραπεία (ηλικίας <70 έτη, συστολική/διαστολική ΑΠ ιατρείου  $\geq 140/90$  mm Hg, 24-h ΑΠ  $\geq 130/80$  mmHg; glomerular filtration rate [eGFR]  $\geq 45$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; body mass index <40kg/m<sup>2</sup>) τυχαιοποιήθηκαν και δεδομένα από 15 ασθενείς αναλύθηκαν στους 6 μήνες, ενώ η θεραπεία συνεχίστηκε βάσει πρωτοκόλλου (n = 9) ή συνδυάστηκε με RDN (n = 6).

Η σταθμισμένη διαφορά μεταξύ των ομάδων από το επίπεδο αναφοράς ήταν 19.5/10.4 mmHg (μεταβολή στην ομάδα ελέγχου control vs. στην ομάδα παρέμβασης της RDN, +7.6/+2.2 vs. -11.9/-8.2 mm Hg; P = .088) για την ΑΠ ιατρείου, 22.4/13.1 mm Hg (+0.7/+0.3 vs. -21.7/-12.8; mm Hg; P  $\leq$  .049) για την 24ωρη περιπατητική ΑΠ, το πρωτογενές καταληκτικό σημείο και 2.5 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (+1.5 vs. -1.1 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; P = .86) για το eGFR, το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας. Στους έξι μήνες, τα δυναμικά στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, καθώς και ο αριθμός των λαμβανόμενων αντιυπερτασικών μειώθηκαν, αμφότερα, στην ομάδα του RDN (P  $\leq$  .036), αλλά η ποιότητα ζωής και η συμμόρφωση ήταν όμοια μεταξύ των δύο ομάδων σύγκρισης.

Η ποιότητα ζωής εκτιμήθηκε με το ερωτηματολόγιο EQ-5D-5L. Επίσης, με βάση την οπτική αναλογική κλίμακα εκτιμήθηκε η κατάσταση υγείας των ασθενών σε μια κλίμακα από 0 ως 100. Στο επίπεδο αναφοράς, 44% των ασθενών της ομάδας ελέγχου ανέφεραν προβλήματα (από ελαφρά έως υπερβολικά) σχετιζόμενα με τη



κινητικότητα vs. 67% των ασθενών της ομάδας της RDN. Τα σκορ της αυτοφροντίδας, συνήθους δραστηριότητας, πόνου ή δυσφορίας και άγχους ή κατάθλιψης ήταν 22%, 67%, 78% και 67% στην ομάδα ελέγχου vs. 17%, 83%, 83%, 50% στην ομάδα παρέμβασης. Στους έξι μήνες παρακολούθησης, 44%, 22%, 44%, 89% και 54% των ασθενών της ομάδας ελέγχου ανέφεραν πως έχουν προβλήματα σχετιζόμενα με τη κινητικότητα, την αυτοφροντίδα, τις συνήθειες δραστηριότητες, πόνο ή δυσφορία και άγχος ή κατάθλιψη, ενώ στην ομάδα της RDN τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 50%, 17%, 67%, 84% και 50%, αντιστοίχως.

Δεν αναδείχθηκαν διαφορές μεταξύ των συγκριτικών ομάδων ( $P \geq .14$ ). Στο επίπεδο αναφοράς, η αναφερόμενη από τους ασθενείς αξιολόγηση της κατάστασης της υγείας τους βάσει της οπτικής αναλογικής κλίμακας ήταν  $53.9 \pm 28.5$  στην ομάδα ελέγχου και  $64.2 \pm 21.5$  στην ομάδα παρέμβασης της RDN και  $53.8 \pm 22.3$  και  $75.0 \pm 14.1$ , αντίστοιχα στους έξι μήνες. Η προσαρμοσμένη βάσει του επιπέδου αναφοράς διαφορά μεταξύ των ομάδων στην αναφερόμενη από τους ασθενείς κατάσταση της υγείας τους, δεν διέφερε σημαντικά στους έξι μήνες (13.6, CI: -7.4 to 34.6;  $P = .28$ ).

Έτσι και παρά τις περί του αντιθέτου διαπιστώσεις των προηγούμενων μη τυχαιοποιημένων μελετών, η μελέτη INSPIRED (112) δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά μεταξύ των ολιγάριθμων ομάδων σύγκρισης στους έξι μήνες αναφορικά με τη ποιότητα ζωής των υπερτασικών ασθενών της μελέτης, αν και 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.







Συμπερασματικά, καθίσταται σαφές πως από περιορισμένες σειρές ασθενών και μη τυχαιοποιημένες μελέτες διαφαίνεται η ευεργετική επίδραση της νεφρικής απονεύρωσης στον πληθυσμό των υπερτασικών ασθενών με ανθεκτική υπέρταση στα επίπεδα του στρες, του άγχους, της κατάθλιψης και της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής. Σε αντιδιαστολή με τα ανωτέρω ευρήματα, ωστόσο, η μόνη τυχαιοποιημένη μελέτη που διερεύνησε τη ποιότητα ζωής ως καταληκτικό σημείο, η μελέτη INSPiRED, δεν επιβεβαίωσε τη θετική τάση επιρροής της απονεύρωσης του νεφρού στη ποιότητα ζωής, αν και η ανωτέρω μελέτη έφερε σημαντικούς μεθοδολογικούς περιορισμούς.

Ως εκ τούτου, απαιτούνται νέες καλά σχεδιασμένες, πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες, με στόχο την ανάδειξη της επίδρασης της RDN στις ανωτέρω υπό μελέτη παραμέτρους με όσο το δυνατόν μεγαλύτερο περιορισμό των πιθανών συγχυτικών παραγόντων. Σε αυτή τη κατεύθυνση, αναμένονται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον τα αποτελέσματα της μονοκεντρικής, προοπτικής, τυχαιοποιημένης (1:1) μελέτης ERSHAM (**E**ffect of **R**enal **D**enervation on **S**tress, **H**ypertension and **A**nxiety **M**anagement), στην οποία εντάσσονται ασθενείς με υπέρταση σταδίου I άνευ θεραπείας ή υπό αγωγή με ένα μόνο αντι-υπερτασικό φάρμακο (αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης/ACEI ή αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II/ARB ή ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου/CCB), καθώς και με μη φυσιολογική βαθμολογία στην υποκλίμακα του άγχους HADS-A (σκορ  $\geq 8$ ). Τα αποτελέσματα της θα διαφωτίσουν και θα αποκαλύψουν τις επιδράσεις της νεφρικής απονεύρωσης, συγχρόνως, στο στρες, το άγχος και τη ποιότητα ζωής σε υπερτασικούς, αγχώδεις ασθενείς με αρρυθμιστη αρτηριακή υπέρταση.



## **Δ. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ**

### **EuroQoI (EQ-5D-3L)**

Το ερωτηματολόγιο EQ-5D μελετά τη φυσική, την κοινωνική και τη συναισθηματική – ψυχική διάσταση μέσα από πέντε τομείς (κινητικότητα, αυτοεξυπηρέτηση, εκτέλεση συνήθων δραστηριοτήτων, πόνος - δυσφορία και άγχος – κατάθλιψη), οι οποίοι διαβαθμίζονται σε τρία επίπεδα (κανένα, μερικό και σημαντικό πρόβλημα). Αποτελείται από εύκολες στην κατανόηση και απάντηση ερωτήσεις, αλλά δεν παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία και γι' αυτό θα πρέπει να συνοδεύεται από άλλα πιο αναλυτικά γενικά ή ειδικά όργανα. Μεταξύ των ερωτηματολογίων γενικής χρήσης, το EQ-5D αποτελεί την πιο γνωστή, έγκυρη και αξιόπιστη μέτρηση, ενώ αν και είναι ένα όργανο γενικής χρήσης, είναι ταυτόχρονα συνοπτικό και απλό.

Στη βασική του έκδοση αποτελείται από δύο διακριτά εργαλεία: το περιγραφικό σύστημα (descriptive system) και την οπτική αναλογική κλίμακα (Visual Analog Scale, VAS). Ως αποτέλεσμα δημιουργείται ένα σύνολο 243 διαφορετικών καταστάσεων υγείας (health states), όπου καθεμιά κωδικοποιείται με πέντε ψηφία, από ακολουθίες των αριθμών 1, 2 και 3. Η VAS είναι μια εκατοντάβαθμη ψυχομετρική κλίμακα, στην οποία ο ερωτώμενος καλείται να αυτοβαθμολογήσει την κατάσταση υγείας που θεωρεί ότι τον αντιπροσωπεύει την ημέρα διεξαγωγής του ερωτηματολογίου (το 0 αντιπροσωπεύει τη χειρότερη δυνατή κατάσταση υγείας και το 100 την άριστη).

Σημαντικό πλεονέκτημα του EQ-5D είναι τα υψηλά ποσοστά συμπλήρωσης. Επιπρόσθετα, έχει επαληθευτεί η εγκυρότητά του, με μελέτες που έχουν αποδείξει την υψηλή συσχέτιση των διαστάσεών του με τις αντίστοιχες άλλων



ερωτηματολογίων ευρείας χρήσης. Στο πλαίσιο αυτό, αξίζει να αναφερθεί ότι η συντομία του EQ-5D έχει χαρακτηριστεί και ως πλεονέκτημα, αλλά και ως αδυναμία. Και αυτό γιατί από τη μία πλευρά, έχει καλύτερα αποτελέσματα στα ποσοστά ολοκλήρωσης, ακόμη και σε σοβαρά χρόνια νοσήματα, όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αν και στερείται εκτίμησης επιπρόσθετων παραμέτρων, όπως η επιδεξιότητα, η κοινωνική λειτουργικότητα και η ζωντάνια (120, 121).

### **EuroQoI (EQ-15D)**

Το ερωτηματολόγιο EQ-15D προσομοιάζει με τη φιλοσοφία του (EQ-5D), με τη διαφορά ότι αναφέρεται σε 15 διαστάσεις της ποιότητας ζωής (κινητικότητα, όραση, ακοή, αναπνοή, ύπνος, φαγητό, ομιλία, αφόδευση, συνήθειες δραστηριότητες, νοητικές λειτουργίες, δυσφορία και συμπτώματα, κατάθλιψη, εξάντληση, ζωτικότητα και σεξουαλική δραστηριότητα), που η κάθε μία αξιολογείται σε πέντε επίπεδα. Έτσι, ο ερωτώμενος μπορεί να απαντήσει περισσότερο αντιπροσωπευτικά για τον εαυτό του, από τη στιγμή που έχει περισσότερα περιθώρια επιλογής. Ιστορικά, το EQ-15D άρχισε να διαμορφώνεται ως εργαλείο μέτρησης της ποιότητας ζωής στις αρχές της δεκαετίας του 1980, ενώ το EQ-5D δημιουργήθηκε το Μάιο του 1987. Επομένως, θα μπορούσαμε να πούμε ότι το EQ-15D «δημιούργησε» το EQ-5D, δεδομένου ότι το τελευταίο προήλθε από τις κοινές προσπάθειες διάφορων ερευνητών μέσα από την εμπειρία χρήσης του EQ-15D, αποσκοπώντας στη δημιουργία ενός αξιόπιστου «εργαλείου» με λιγότερες διαστάσεις (120).



## **Nottingham Health Profile (NHP)**

Το ερωτηματολόγιο NHP σκοπεύει στη σύντομη και περιεκτική περιγραφή των σωματικών, κοινωνικών και συναισθηματικών διαστάσεων της υγείας, μέσα από έξι διαστάσεις (ενεργητικότητα, πόνος, συναισθηματική αντίδραση, ύπνος, κοινωνική απομόνωση και φυσική κινητικότητα) και επτά πεδία επιδόσεων που επηρεάζονται από την υγεία (φροντίδα οικίας, εργασία, κοινωνική, οικιακή και σεξουαλική ζωή, ενδιαφέροντα και αναψυχή). Οι απαντήσεις είναι θετικές ή αρνητικές και η βαθμολόγηση γίνεται με ειδικούς συντελεστές βαρύτητας με τους οποίους πολλαπλασιάζονται οι επιμέρους απαντήσεις. Η υψηλή βαθμολογία υπονοεί την ύπαρξη σοβαρών προβλημάτων. Το όργανο διαθέτει καλή αξιοπιστία, εγκυρότητα και ευαισθησία και χρησιμοποιείται ευρέως παρά το γεγονός ότι διερευνά μόνο τις αρνητικές πλευρές της υγείας, ενώ φαίνεται να είναι λιγότερο ευαίσθητο στις μικρές αλλά σημαντικές αλλαγές και διαφορές της κατάστασης της υγείας (ceiling effects). Επιπρόσθετα, έχει μεταφραστεί και σταθμιστεί στα ελληνικά (120).

## **Medical Outcomes Study - Short Form 36 (SF-36)**

Το SF-36 εκφράζει γενικές καταστάσεις υγείας και οι 36 ερωτήσεις που περιλαμβάνει συνθέτουν οκτώ κλίμακες (σωματική λειτουργικότητα, σωματικός πόνος, γενική υγεία, ζωτικότητα, κοινωνική λειτουργικότητα, σωματικός ρόλος, συναισθηματικός ρόλος και ψυχική υγεία), οι οποίες διαμορφώνουν περιληπτικές μετρήσεις σε δύο συνοπτικές κλίμακες, της σωματικής και της ψυχικής υγείας. Το ερωτηματολόγιο είναι κατάλληλο για αυτοσυμπλήρωση, για συμπλήρωση μέσω συνέντευξης πρόσωπο με πρόσωπο ή τηλεφωνικά, για άτομα 14 ετών και άνω. Ο χρόνος συμπλήρωσης κυμαίνεται σε 5-10', διαθέτει πολύ καλή αξιοπιστία, εγκυρότητα, αυτοτέλεια και δυνατότητα σύγκρισης των αποτελεσμάτων μέτρησης με



διαθέσιμες βαθμολογίες. Αποτελεί ένα αξιόπιστο όργανο μέτρησης, που προσεγγίζει τις βασικές διαστάσεις της ποιότητας ζωής και μπορεί να εκτιμήσει το αποτέλεσμα διάφορων ιατρικών θεραπευτικών πράξεων. Παρουσιάζει υψηλή εσωτερική αυτοτέλεια, αξιοπιστία, συγκλίνουσα και διακριτική εγκυρότητα και δυνατότητα διάκρισης μεταξύ των ομάδων των ερωτηθέντων βάσει της ηλικίας, του φύλου και της κοινωνικο-οικονομικής τους κατάστασης. Το SF-36 έχει μεταφραστεί, εγκυροποιηθεί και τυποποιηθεί συνολικά σε 60 γλώσσες και χώρες, ενώ παράλληλα παρουσιάζεται και σε αρκετές πιο σύντομες παραλλαγές (SF-6D, SF-8, SF-10, SF-12, SF-20) (120).

### **Medical Outcomes Study - Short Form 12 (SF-12) (121, 122)**

Το ερωτηματολόγιο αυτό σχεδιάστηκε σαν μία πιο σύντομη εναλλακτική του SF-36. Σκοπός ήταν να χρησιμοποιηθεί σε πιο εκτεταμένες μελέτες, όταν το ενδιαφέρον επικεντρώνεται μόνο στις δύο συνοπτικές κλίμακες της σωματικής και ψυχικής υγείας, αντί του συνόλου των κλιμάκων του SF-36. Το ερωτηματολόγιο SF-12 υπολογίζει τις τέσσερις διαστάσεις του SF-36 με δύο στοιχεία (σωματική λειτουργικότητα, σωματικός ρόλος, συναισθηματικός ρόλος και ψυχική υγεία) και τις υπόλοιπες τέσσερις με ένα στοιχείο (σωματικός πόνος, γενική υγεία, ζωτικότητα και κοινωνική λειτουργικότητα). Τα δώδεκα αυτά στοιχεία χρησιμοποιούνται στον υπολογισμό της σωματικής και ψυχολογικής συνιστώσας της υγείας, μέσω ενός αλγόριθμου που προέκυψε εμπειρικά από τα γενικά πληθυσμιακά δεδομένα των ΗΠΑ (123). Η συμπεριφορά των δύο διαστάσεων μελετήθηκε αρχικά σε εννέα γλώσσες και συνεστήθη η χρησιμοποίηση της αμερικάνικης κλίμακας στη διαπολιτισμική σύγκριση των αποτελεσμάτων (124). Έκτοτε, το SF-12 χρησιμοποιείται ευρέως στη μελέτη της κατάστασης υγείας του γενικού πληθυσμού,



αλλά και των νοσολογικών ομάδων (122, 125-128). Είναι ένα ερωτηματολόγιο με αποδεδειγμένη αξιοπιστία και εγκυρότητα (129).

## **ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΓΧΟΥΣ-ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HADS)**

Η Κλίμακα Άγχους και Κατάθλιψης στο Γενικό Νοσοκομείο (HADS) αναπτύχθηκε από τους Zigmond και Snaithe το 1983 (130). Ο σκοπός της δημιουργίας της ήταν η προσφορά στους κλινικούς ιατρούς ενός πρακτικού, εύχρηστου και αξιόπιστου εργαλείου για την αναγνώριση του άγχους και της κατάθλιψης. Ο ρόλος της κλίμακας είναι περισσότερο ανιχνευτικός παρά διαγνωστικός και έτσι χρησιμοποιείται για την αναγνώριση των ασθενών, που απαιτούν πιο συστηματική ψυχιατρική εκτίμηση και φροντίδα (131). Η HADS έχει μεταφραστεί και χρησιμοποιηθεί ευρέως σε περισσότερες από 25 χώρες. Ο Herrmann, σε μια εκτεταμένη ανασκόπηση, αναφέρει ότι η HADS έχει επιδείξει αξιοπιστία και εγκυρότητα (132). Σε παρόμοια συμπεράσματα μάλιστα είχε καταλήξει και μια μεταγενέστερη ανασκόπηση. Η HADS έχει χρησιμοποιηθεί στο γενικό πληθυσμό, σε ασθενείς γενικού νοσοκομείου, σε μονάδες φροντίδας ασθενών με κακοήθειες, ακόμα και σε ασθενείς με σύνδρομο επίκτητης ανοσιακής ανεπάρκειας (131-137). Έχει μεταφραστεί στα ελληνικά και έχει σταθμιστεί, με καλά αποτελέσματα, σε μονάδα παρηγορητικής φροντίδας ασθενών με νεοπλασία (138).

Έτσι, η HADS είναι μια κλίμακα που συμπληρώνεται από τον εξεταζόμενο και αποτελείται από 14 λήμματα, καθένα από τα οποία έχει 4 δυνατές απαντήσεις (0–3) (βλ. παράρτημα). Έχει σχεδιαστεί για να εκτιμά το άγχος (HADS-A) και την κατάθλιψη (HADS-D) (7 λήμματα για κάθε κατάσταση, με διακύμανση βαθμολογίας από 0 έως 21). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα λήμματα που διερευνούν την κατάθλιψη δεν



περιλαμβάνουν ερωτήσεις για τα σωματικά συμπτώματα (όπως αϋπνία, ανορεξία, απώλεια βάρους, καταβολή), που είναι πολύ συχνά σε ασθενείς γενικού νοσοκομείου.

Οι Zigmond και Snaith (130) έχουν προτείνει δύο διαχωριστικές βαθμολογίες για την ανίχνευση του άγχους και της κατάθλιψης: από 8 έως 10 οι ενδιάμεσες-αμφίβολες περιπτώσεις, 11 και πάνω οι κλινικές περιπτώσεις. Οι Bjelland et al αναφέρουν στην ανασκόπησή τους ότι η προτεινόμενη διαχωριστική βαθμολογία από τις περισσότερες μελέτες είναι το 8 για το γενικό πληθυσμό και τους σωματικά πάσχοντες (132). Το ίδιο έχουν προτείνει και οι Olsson et al. για εξωτερικούς ασθενείς (142).

### **Spielberger anxiety rating (STAI-40)**

Η ανάπτυξη του ερωτηματολογίου της απογραφής του άγχους κατάστασης-υπόστασης (State–Trait Anxiety Inventory [STAI-40]) ξεκίνησε το 1964 από τους C.D. Spielberger και τους συνεργάτες του. Πρόκειται για ένα ερωτηματολόγιο αυτοαναφοράς που αποτελείται από 40 θέματα. Το ερωτηματολόγιο χρησιμοποιείται για να μετρήσει το άγχος. Η κλίμακα διαχωρίζει το άγχος ως κατάσταση (A–State) από το άγχος ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας (A–Trait). Το Άγχος κατάστασης S-άγχος (State anxiety) αναφέρεται στο υποκειμενικό και παροδικό αίσθημα έντασης, νευρικότητας, ανησυχίας και μπορεί να χαρακτηρίζεται από ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος, σε μια δεδομένη στιγμή. Το Χαρακτηριστικό άγχος T-άγχος (Trait anxiety) αναφέρεται σε σταθερές ατομικές διαφορές στην επιρρέπεια του άγχους ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας, δηλαδή στην τάση να αντιλαμβάνεται και να ανταποκρίνεται σε καταστάσεις γεμάτες άγχος με αυξήσεις στην ένταση των αντιδράσεων.



Το ερωτηματολόγιο [STAI-40] αποτελείται από δύο υποκλίμακες: την A-State και την A-Trait, οι οποίες αποτελούνται να από 20 θέματα η καθεμία (143-147). Οι ερωτώμενοι απαντούν στο κάθε θέμα βάσει μίας 4-βάθμιας κλίμακας Likert από το 1 έως το 4 (1=καθόλου, 2=κάπως, 3=μέτρια, 4=πάρα πολύ, για την πρώτη υποκλίμακα)(1=σχεδόν ποτέ, 2=μερικές φορές, 3=συχνά, 4=σχεδόν πάντα, για την δεύτερη υποκλίμακα). Η βαθμολογία 4 υποδηλώνει την παρουσία υψηλών επιπέδων άγχους για δέκα στοιχεία S-Άγχους (3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17 και 18) και έντεκα στοιχεία T-Άγχους (22, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 35, 37, 38, 40). Η υψηλή βαθμολογία υποδηλώνει την απουσία άγχους για τα υπόλοιπα δέκα στοιχεία S-Άγχους και εννέα T-άγχους. Το ερωτηματολόγιο παρουσιάζει ικανοποιητική εγκυρότητα εννοιολογικής κατασκευής και εγκυρότητα κριτηρίου. Η αξιοπιστία εσωτερικής συνέπειας και η αξιοπιστία επαναληπτικών μετρήσεων κρίνονται ικανοποιητικές, με βάση το άλφα του Cronbach, όπου  $a=0.93$  για το State anxiety και  $a=0.92$  για το Trait anxiety. Επίσης, το [STAI-40] έχει σταθμιστεί στην ελληνική από τους Λιάκος & Γιαννίση (145).

### **Ερωτηματολόγιο Beck Depression Inventory (BDI-II)**

Το Beck Depression Inventory (BDI, BDI-1A, BDI-II) που δημιουργήθηκε από τον Aaron T. Beck, είναι ένα ερωτηματολόγιο αποτελούμενο από 21 ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής και είναι ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα ψυχομετρικά τεστ για τη μέτρηση της σοβαρότητας της κατάθλιψης. Η ανάπτυξή του οδήγησε σε μία μεταβολή της διάγνωσης και αντιμετώπισης της κατάθλιψης, καθώς μέχρι τότε οι επαγγελματίες ψυχικής υγείας μελετούσαν την κατάθλιψη από μία ψυχοδυναμική προοπτική, χωρίς να βασίζονται ιδιαίτερα στις σκέψεις του ασθενούς (148, 149).

Στην τρέχουσα έκδοσή του, το BDI-II έχει σχεδιαστεί για άτομα ηλικίας 13 ετών και





άνω και αποτελείται από τομείς που σχετίζονται με συμπτώματα κατάθλιψης όπως απελπισία και ευερεθιστότητα, γνώσεις αισθήματα όπως η ενοχή ή η τιμωρία, καθώς και φυσικά συμπτώματα όπως κόπωση, απώλεια βάρους και έλλειψη ενδιαφέροντος για σεξ (148). Υπάρχουν τρεις εκδόσεις του BDI - το αρχικό BDI, που δημοσιεύθηκε για πρώτη φορά το 1961 και αργότερα αναθεωρήθηκε το 1978 ως BDI-1A και το BDI-II, που δημοσιεύθηκε το 1996. Μέχρι στιγμής, το Beck Depression Inventory-II (BDI-II) έχει γίνει ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα μέτρα για την εκτίμηση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων και της σοβαρότητάς τους σε εφήβους και ενήλικες (149).

Το BDI-II είναι ένα μέτρο αυτο-αναφοράς 21 στοιχείων που αγγίζει τα μείζονα συμπτώματα κατάθλιψης σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια που αναφέρονται στο Διαγνωστικό και Στατιστικό εγχειρίδιο για ψυχικές διαταραχές. Τα στοιχεία αθροίζονται για να δημιουργήσουν μια συνολική βαθμολογία, με υψηλότερες βαθμολογίες που δείχνουν υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης. Αξίζει να σημειωθεί ότι το BDI-II εφαρμόζεται όχι μόνο για ερευνητικούς σκοπούς αλλά και στην κλινική πρακτική, καθώς είναι το τρίτο τεστ που χρησιμοποιείται περισσότερο στους Ισπανούς επαγγελματίες, ενώ έχει χρησιμοποιηθεί σε ψυχιατρικές παθήσεις, καθώς και σε διάφορα χρόνια σωματικά νοσήματα. Οι καλές ψυχομετρικές ιδιότητες της κλίμακας έχουν επιβεβαιωθεί και για τον ελληνικό πληθυσμό, καθιστώντας έγκυρη και αξιόπιστη τη χρήση της, έτσι όπως έχει μεταφραστεί και προσαρμοστεί και στην ελληνική γλώσσα (148, 149).

Ο συμμετέχων στη μελέτη καλείται να αξιολογήσει κατά πόσο ισχύει η κάθε ερώτηση που αντιστοιχεί σε ένα σύμπτωμα της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας λαμβάνοντας υπόψη τη διάθεση του τις τελευταίες δύο εβδομάδες



συμπεριλαμβανομένης και της ημέρας συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου. Οι επιλεγμένες απαντήσεις στις 21 αυτές ερωτήσεις βαθμολογούνται ανάλογα από 0 έως 3, ώστε η βαθμολογία κάθε ερώτησης να είναι τελικά από 0 έως 3. Συνολικά, το μέγεθος της βαθμολογίας που δίνει αδρά την ψυχιατρική εικόνα του ασθενή μπορεί να είναι το 63. Ασθενείς με βαθμολογία  $< 13$  θεωρούνται ότι έχουν απουσία κατάθλιψης, με βαθμολογία 14 -19 έχουν ήπια κατάθλιψη, 20-28 μέτρια και 29-63 σοβαρή καταθλιπτική διάθεση.

Ο **Πίνακας 2** συνοψίζει τα σημαντικότερα στοιχεία των ανωτέρω μελετών, που απαντώνται στη βιβλιογραφία.





Μελέτη	Έτος	Περίοδος μελέτης	Σχεδιασμός	Παρεμβάσεις	Πληθυσμός μελέτης	Χαρακτηριστικά ασθενών	Αρχική ΑΠ (mmHg)	Αριθμός αντιυπερατασικών	Μέθοδος παρακολούθησης	Πρωτεύον καταληκτικό σημείο	Διάστημα παρακολούθησης
Lambert et al. (113)	2012	2012	προοπτική παρελθόντος, μονού σκέλους, μη τυφλή	RDN	62	61.0±1.4, 38-80 ετών, 40 άνδρες	166±3/88±2	4.8+/-0.3	SF-36, BDI, Spielberger Anxiety Rating	ποιότητα ζωής, κατάθλιψη, άγχος	3 μήνες
Dorr et al. (114)	2013	2011-2012	προοπτική με τυφλοποιημένους ερευνητές ως προς την αποτελεσματικότητα της RDN, μονού σκέλους, 2 κέντρα	RDN	30	64.58±9.21, 14 άνδρες (46.6%)	168.0±13.7/87±14	5.1+/-2.1	SF-36	ποιότητα ζωής	3 μήνες
Lenski et al. (115)	2013	2010-2012	προοπτική, μονού σκέλους, μη τυφλή	RDN	119	61.8+/-11.2, 66 άνδρες (55%)	165±22/91±15 mmHg	5.7+/-0.2	HADS, DT, SF-12, VAS	ανοχή στο στρες, άγχος, κατάθλιψη, ένταση κεφαλαλγίας, ποιότητα ζωής	3, 6 μήνες
Lambert et al. (116)	2015	Υπομελέτη RDNP-2012-01 και RDNP-2012-03, 2013-2017	προοπτική παρελθόντος, μονού σκέλους, μη τυφλή-3 υποομάδες (RH, pseudo-resistant, masked)	RDN	97 (62, 10, 14 ανά ομάδα)	64±0.9, 60 άνδρες	161±2/82±2	5.0+/-0.2	SF-36, BDI, Spielberger' s anxiety rating	ποιότητα ζωής, κατάθλιψη, άγχος	12 μήνες
Agata Krawczyk-Ozóg et al. (117)	2016	2011-2014	προοπτική, μονού σκέλους, μη τυφλή	RDN	12	54 (IQR 51-57.5), 7 άνδρες (58%)	188±29.7/115±18	NA	NHP	ποιότητα ζωής	3,6,12,24 μήνες
Kindermann et al. (118)	2017	2017	Προοπτική παρελθόντος, μονού σκέλους, Υπομελέτη της GSR	RDN	934	61+/-11.6, 572 άνδρες (61%)	162.7+/-23.7	4.6+/-1.3	EQ-5D-3L	ποιότητα ζωής	6, 12 μήνες



Hanssen et al. (119)	2022	Υπομελέτη της Re-Shape, 2013-2014	προοπτική, μονού σκέλους, μη τυφλή	RDN	23	53.6±8.4, 4 γυναίκες (17%)	162±20/108±18	4.8+/-1.1	SF-36, 15-D	ποιότητα ζωής	6, 24 μήνες
Jacobs et al. (112)	2017	2014-2017	RCT, παράλληλων ομάδων, INSPIRED	Ομάδα ελέγχου ή RDN	15 (9 ομάδα ελέγχου, 6 RDN)	47.9 ± 8.8 στην ομάδα ελέγχου vs 48.4 ± 10.8 στην ομάδα RDN, 5 γυναίκες (55.6%) στην ομάδα ελέγχου vs 3 (50%) στην ομάδα RDN	158.6 ± 25.5/95.4 ± 14.5 στην ομάδα ελέγχου vs 173.4 ± 30.0/107.4 ± 19.6 RDN	4 (IQR, 3–5)	EQ-5D-3L	ποιότητα ζωής	6 μήνες



## 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. Manolis AJ, Poulimenos LE, Kallistratos MS, Gavras I, Gavras H. Sympathetic overactivity in hypertension and cardiovascular disease. *CurrVascPharmacol*. 2014 Jan;12(1):4-15.
38. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *CircRes*. 2014 May 23;114(11):1804-14.
39. Grassi G, Ram VS. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2016 May;10(5):457-66.
40. 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.
41. Laffin LJ, Bakris GL. Hypertension and new treatment approaches targeting the sympathetic nervous system. *CurrOpinPharmacol*. 2015 Apr;21:20-4.
42. 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.

43. 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>
44. 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>
45. 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.
46. 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>
47. 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>
48. Papademetriou V, Rashidi AA, Tsioufis C, Doumas M. Renal nerve ablation for resistant hypertension: how did we get here, present status, and future directions. Circulation. 2014; 129:1440–1451



49. SMITHWICK RH. Hypertensive vascular disease; results of and indications for splanchnicectomy. *J ChronicDis.* 1955 May;1(5):477-96.
50. Liang B, Zhao YX, Gu N. Renal Denervation for Resistant Hypertension: Where Do We Stand? *CurrHypertensRep.* 2020 Sep 3;22(10):83.
51. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med.* 2009 Aug 27;361(9):932-4.
52. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009 Apr 11;373(9671):1275-81.
53. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 Dec 4;376(9756):1903-9.
54. Olsen LK, Kamper AL, Svendsen JH, Feldt-Rasmussen B. Renal denervation. *Eur J Intern Med.* 2015 Mar;26(2):95-105.
55. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL; SYMPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1393-401.
56. Bakris GL, Townsend RR, Liu M, Cohen SA, D'Agostino R, Flack JM, Kandzari DE, Katzen BT, Leon MB, Mauri L, Negoita M, O'Neill WW, Oparil S, Rocha-Singh K, Bhatt DL; SYMPLICITY HTN-3 Investigators. Impact of renal denervation on 24-hour



ambulatory blood pressure: results from SYMPLICITY HTN-3. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Sep 16;64(11):1071-8.

57. Briasoulis A, Bakris G. Renal Denervation After SYMPLICITY HTN-3: Where Do We Go? *Can J Cardiol.* 2015 May;31(5):642-8.
58. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, Ewen S, Tsioufis K, Tousoulis D, Sharp ASP, Watkinson AF, Schmieder RE, Schmid A, Choi JW, East C, Walton A, Hopper I, Cohen DL, Wilensky R, Lee DP, Ma A, Devireddy CM, Lea JP, Lurz PC, Fengler K, Davies J, Chapman N, Cohen SA, DeBruin V, Fahy M, Jones DE, Rothman M, Böhm M; SPYRAL HTN-OFF MED trial investigators\*. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2017 Nov 11;390(10108):2160-2170.
59. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, Tsioufis K, Tousoulis D, Choi JW, East C, Brar S, Cohen SA, Fahy M, Pilcher G, Kario K; SPYRAL HTN-ON MED Trial Investigators. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet.* 2018 Jun 9;391(10137):2346-2355.
60. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, Basile J, Kirtane AJ, Wang Y, Lobo MD, Saxena M, Feyz L, Rader F, Lurz P, Sayer J, Sapoval M, Levy T, Sanghvi K, Abraham J, Sharp ASP, Fisher NDL, Bloch MJ, Reeve-Stoffer H, Coleman L, Mullin C, Mauri L; RADIANCE-HTN Investigators. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre,



international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018 Jun 9;391(10137):2335-2345.

61. Fengler K, Rommel KP, Blazek S, Besler C, Hartung P, von Roeder M, Petzold M, Winkler S, Höllriegel R, Desch S, Thiele H, Lurz P. A Three-Arm Randomized Trial of Different Renal Denervation Devices and Techniques in Patients With Resistant Hypertension (RADIO SOUND-HTN). *Circulation*. 2019 Jan 29;139(5):590-600.
62. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, Tsioufis K, Pocock S, Konstantinidis D, Choi JW, East C, Lee DP, Ma A, Ewen S, Cohen DL, Wilensky R, Devireddy CM, Lea J, Schmid A, Weil J, Agdirlioglu T, Reedus D, Jefferson BK, Reyes D, D'Souza R, Sharp ASP, Sharif F, Fahy M, DeBruin V, Cohen SA, Brar S, Townsend RR; SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal Investigators. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1444-1451.
63. EIKONA
64. Sardar P, Bhatt DL, Kirtane AJ, Kennedy KF, Chatterjee S, Giri J, Soukas PA, White WB, Parikh SA, Aronow HD. Sham-Controlled Randomized Trials of Catheter-Based Renal Denervation in Patients With Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 9;73(13):1633-1642.
65. Lauder L, Azizi M, Kirtane AJ, Böhm M, Mahfoud F. Device-based therapies for arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:614-28
66. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, Gosse P, Reilly JP, Levy T, Rump LC, Persu A, Basile J, Bloch MJ, Daemen J, Lobo MD, Mahfoud F, Schmieder RE, Sharp ASP, Weber MA, Sapoval M, Fong P, Pathak A, Lantelme P, Hsi D, Bangalore S,





Witkowski A, Weil J, Kably B, Barman NC, Reeve-Stoffer H, Coleman L, McClure CK, Kirtane AJ; RADIANCE-HTN investigators. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet*. 2021;397:2476-86.

67. Emanuele Barbato, MD, PhD, Michel Azizi, MD, Roland E Schmieder, MD, Lucas Lauder, MD, Michael Böhm, MD, Sofie Brouwers, MD, PhD, Rosa Maria Bruno, MD, PhD, Dariusz Dudek, MD, PhD, Thomas Kahan, MD, PhD, David E Kandzari, MD, Thomas F Lüscher, MD, Gianfranco Parati, MD, Atul Pathak, MD, PhD, Flavio L Ribichini, MD, Markus P Schlaich, MD, Andrew S P Sharp, MD, Isabella Sudano, MD, PhD, Massimo Volpe, MD, Costas Tsioufis, MD, William Wijns, MD, PhD, Felix Mahfoud, MD, MA, Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), *European Heart Journal*, 2023
68. Lauder L, da Costa BR, Ewen S, Scholz SS, Wijns W, Lüscher TF, Serruys PW, Edelman ER, Capodanno D, Böhm M, Jüni P, Mahfoud F. Randomized trials of invasive cardiovascular interventions that include a placebo control: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2020;41:2556-69.
69. Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Townsend R, Parati G, Fisher NDL, Lobo MD, Bloch M, Böhm M, Sharp ASP, Schmieder RE, Azizi M, Schlaich MP, Papademetriou V, Kirtane AJ, Daemen J, Pathak A, Ukena C, Lurz P, Grassi G, Myers M, Finn AV, Morice MC, Mehran R, Jüni P, Stone GW, Krucoff MW, Whelton PK, Tsioufis K, Cutlip DE, Spitzer E. Clinical Trial Design Principles and Outcomes Definitions for Device-Based Therapies for Hypertension: A Consensus Document From the



Hypertension Academic Research Consortium. *Circulation*. 2022;145:847-63.

70. Kario K, Yokoi Y, Okamura K, Fujihara M, Ogoyama Y, Yamamoto E, Urata H, Cho JM, Kim CJ, Choi SH, Shinohara K, Mukai Y, Ikemoto T, Nakamura M, Seki S, Matoba S, Shibata Y, Sugawara S, Yumoto K, Tamura K, Yoshihara F, Nakamura S, Kang WC, Shibasaki T, Dote K, Yokoi H, Matsuo A, Fujita H, Takahashi T, Kang HJ, Sakata Y, Horie K, Inoue N, Sasaki KI, Ueno T, Tomita H, Morino Y, Nojima Y, Kim CJ, Matsumoto T, Kai H, Nanto S. Catheter-based ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension: the randomized, controlled REQUIRE trial. *Hypertens Res*. 2022;45:221-31.
71. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, Narkiewicz K, Ewen S, Ruilope L, Schlaich M, Williams B, Fahy M, Mancia G. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2019;40:3474-82.
72. Applegate RJ, Sacrinty MT, Kutcher MA, Kahl FR, Gandhi SK, Santos RM, Little WC. Trends in vascular complications after diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention via the femoral artery, 1998 to 2007. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:317-26.
73. Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, Leon MB, Rocha-Singh K, Townsend RR, Katzen BT, Oparil S, Brar S, DeBruin V, Fahy M, Bakris GL; SYMPPLICITY HTN-3 Steering Committee Investigators. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Lancet*. 2022;400:1405-16.
74. Templin C, Jaguszewski M, Ghadri JR, Sudano I, Gaehwiler R, Hellermann JP, Schoenenberger-Berzins R, Landmesser U, Erne P, Noll G, Lüscher TF. Vascular



lesions induced by renal nerve ablation as assessed by optical coherence tomography: pre- and post-procedural comparison with the Simplicity catheter system and the EnligHTN multi-electrode renal denervation catheter. *Eur Heart J*. 2013;34:2141-8.

75. Townsend RR, Walton A, Hettrick DA, Hickey GL, Weil J, Sharp ASP, Blankestijn PJ, Böhm M, Mancia G. Review and meta-analysis of renal artery damage following percutaneous renal denervation with radiofrequency renal artery ablation. *EuroIntervention*. 2020;16:89-96.
76. Chrysochou C, Kalra PA. Epidemiology and natural history of atherosclerotic renovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;52:184-95.
77. Sanders MF, Reitsma JB, Morpey M, Gremmels H, Bots ML, Pisano A, Bolignano D, Zoccali C, Blankestijn PJ. Renal safety of catheter-based renal denervation: systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:1440-7.
78. Ott C, Mahfoud F, Mancia G, Narkiewicz K, Ruilope LM, Fahy M, Schlaich MP, Böhm M, Schmieder RE. Renal denervation in patients with versus without chronic kidney disease: results from the Global SYMPPLICITY Registry with follow-up data of 3 years. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37:304-10.
79. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Townsend RR, Weber MA, Schmieder RE, Tsioufis K, Pocock S, Dimitriadis K, Choi JW, East C, D'Souza R, Sharp ASP, Ewen S, Walton A, Hopper I, Brar S, McKenna P, Fahy M, Böhm M. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2022;399:1401-10.
80. Singh RR, McArdle ZM, Iudica M, Easton LK, Booth LC, May CN, Parkington HC, Lombardo P, Head GA, Lambert G, Moritz KM, Schlaich MP, Denton KM. Sustained



Decrease in Blood Pressure and Reduced Anatomical and Functional Reinnervation of Renal Nerves in Hypertensive Sheep 30 Months After Catheter-Based Renal Denervation. *Hypertension*. 2019;73:718-27.

81. Sharp ASP, Tunev S, Schlaich M, Lee DP, Finn AV, Trudel J, Hettrick DA, Mahfoud F, Kandzari DE. Histological evidence supporting the durability of successful radiofrequency renal denervation in a normotensive porcine model. *J Hypertens*. 2022;40:2068-75.
82. Rader F, Kirtane AJ, Wang Y, Daemen J, Lurz P, Sayer J, Saxena M, Levy T, Scicli AP, Thackeray L, Azizi M, Weber MA. Durability of blood pressure reduction after ultrasound renal denervation: three-year follow-up of the treatment arm of the randomised RADIANCE-HTN SOLO trial. *EuroIntervention*. 2022;18:e677-85.
83. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-337.
84. Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, Yang J, Jiang Y, Xu X, Wang TD, Chen Y, Li Y, Yao L, Li D, Wang L, Shen X, Yin X, Liu W, Zhou X, Zhu B, Guo Z, Liu H, Chen X, Feng Y, Tian G, Gao X, Kario K, Cai J; STEP Study Group. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med*. 2021;385:1268-79.
85. Berra E, Azizi M, Capron A, Hoiegggen A, Rabbia F, Kjeldsen SE, Staessen JA,



- Wallemacq P, Persu A. Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients With Apparently Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2016;68:297-306.
86. Tam TS, Wu MH, Masson SC, Tsang MP, Stabler SN, Kinkade A, Tung A, Tejani AM. Eplerenone for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2: CD008996.
87. Mahfoud F, Azizi M, Ewen S, Pathak A, Ukena C, Blankestijn PJ, Böhm M, Burnier M, Chatellier G, Durand Zaleski I, Grassi G, Joner M, Kandzari DE, Kirtane A, Kjeldsen SE, Lobo MD, Lüscher TF, McEvoy JW, Parati G, Rossignol P, Ruilope L, Schlaich MP, Shahzad A, Sharif F, Sharp ASP, Sievert H, Volpe M, Weber MA, Schmieder RE, Tsioufis C, Wijns W. Proceedings from the 3rd European Clinical Consensus Conference for clinical trials in device-based hypertension therapies. *Eur Heart J*. 2020;41:1588-99.
88. Ewen S, Ukena C, Linz D, Kindermann I, Cremers B, Laufs U, Wagenpfeil S, Schmieder RE, Böhm M, Mahfoud F. Reduced effect of percutaneous renal denervation on blood pressure in patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2015;65:193-9.
89. Mahfoud F, Bakris G, Bhatt DL, Esler M, Ewen S, Fahy M, Kandzari D, Kario K, Mancia G, Weber M, Böhm M. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPPLICITY HTN-3 and the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2017;38: 93-100.
90. Mahfoud F, Mancia G, Schmieder R, Narkiewicz K, Ruilope L, Schlaich M, Whitbourn R, Zirlik A, Zeller T, Stawowy P, Cohen SA, Fahy M, Böhm M. Renal Denervation in High-Risk Patients With Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75: 2879-88.



91. Fengler K, Rommel KP, Lapusca R, Blazek S, Besler C, Hartung P, von Roeder M, Kresoja KP, Desch S, Thiele H, Lurz P. Renal Denervation in Isolated Systolic Hypertension Using Different Catheter Techniques and Technologies. *Hypertension*. 2019;74:341-8.
92. Power C, Atherton K, Manor O. Co-occurrence of risk factors for cardiovascular disease by social class: 1958 British birth cohort. *J Epidemiol Community Health*. 2008;62:1030-5.
93. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2982-3021.
94. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.



95. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, Greenland P, Van Horn L, Tracy RP, Lloyd-Jones DM. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012;366:321-9.
96. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2014;384:591-8.
97. Schmieder RE, Kandzari DE, Wang TD, Lee YH, Lazarus G, Pathak A. Differences in patient and physician perspectives on pharmaceutical therapy and renal denervation for the management of hypertension. *J Hypertens*. 2021;39:162-8.
98. Schmieder RE, Högerl K, Jung S, Bramlage P, Veelken R, Ott C. Patient preference for therapies in hypertension: a cross-sectional survey of German patients. *Clin Res Cardiol*. 2019;108:1331-42.
99. Mahfoud Felix, Galle Jan, Schunkert Heribert, Schmieder Roland E, Rump Lars C, Limbourg Florian P, van der Giet Markus, Elsässer Albrecht, Kintscher Ulrich, Böhm Michael, Weil Joachim. Criteria of the German Cardiac Society (DGK), the German Hypertension League DHL®/German Society for Hypertension and Prevention and the German Society for Nephrology (DGfN) on certification of renal denervation centers (RDZ)—Update (published in German) 2021 Jul. Available from: *Kardiologie* 15, 463–470. <https://doi.org/10.1007/s12181-021-00492-7>. Last accessed: 16 December 2022.
100. Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension. *Circ Res*. 2019;124:1124-40.
101. Kuwabara M, Harada K, Hishiki Y, Kario K. Validation of two watch-type wearable blood pressure monitors according to the ANSI/AAMI/ISO81060-2:2013 guidelines: Omron HEM-6410T-ZM and HEM-6410T-ZL. *J Clin Hypertens (Greenwich)*.



- 2019;21:853-8.
102. Kolandaivelu K, Leiden BB, O'Gara PT, Bhatt DL. Non-adherence to cardio-vascular medications. *Eur Heart J.* 2014;35:3267-76.
  103. Lane D, Lawson A, Burns A, Azizi M, Burnier M, Jones DJL, Kably B, Khunti K, Kreutz R, Patel P, Persu A, Spiering W, Toennes SW, Tomaszewski M, Williams B, Gupta P, Dasgupta I; Endorsed by the European Society of Hypertension (ESH) Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and Adherence. Nonadherence in Hypertension: How to Develop and Implement Chemical Adherence Testing. *Hypertension.* 2022;79:12-23.
  104. Qvarnstrom M, Kahan T, Kieler H, Brandt L, Hasselstrom J, Wettermark B. Medication persistence to antihypertensive drug treatment - a cross-sectional study of attitudes towards hypertension and medication in persistent and non-persistent patients. *Blood Press.* 2019;28:309-16.
  105. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet.* 2021;398:1053-64.
  106. Στρες, εγκέφαλος και υγεία. Γεώργιος Π. Χρούσος, Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών
  107. Οικονόμου, Φ. (1994) Ψυχιατρική μετά στοιχείων ψυχολογίας (στ' εκδ.) Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας
  108. Greenberg, J. (1996). *Comprehensive stress management* Dubuque, IA: Brown & Benchmark Publishers
  109. Spielberger, C. (1982). Άγχος – Στρες (μετάφραση: Κωστόπουλος Ιωάννης). Αθήνα: Ψυχογιός





110. Elisabeth Lambert;TyeDawood;NoraStraznicky et al. Association between the sympathetic firing pattern and anxiety level in patients with the metabolic syndrome and elevated blood pressure. *Journal of Hypertension*. 28(3):543–550, DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283350ea4
111. SchmiederRE, Grassi G, Kjeldsen SE . Patients with treatment-resistant hypertension report increased stress and anxiety: a worldwide study. *J Hypertens* 2013; 31 (3): 610–615 discussion 615.
112. Jacobs L, Persu A, Huang QF, Lengelé JP, Thijs L, Hammer F, Yang WY, Zhang ZY, Renkin J, Sinnaeve P, Wei FF, Pasquet A, Fadl Elmula FEM, Carlier M, Elvan A, Wunder C, Kjeldsen SE, Toennes SW, Janssens S, Verhamme P, Staessen JA; European Network Coordinating Research on Renal Denervation. Results of a randomized controlled pilot trial of intravascular renal denervation for management of treatment-resistant hypertension. *Blood Press*. 2017 Dec;26(6):321-331.
113. Lambert GW, Hering D, Esler MD, Marusic P, Lambert EA, Tanamas SK et al. Health-related quality of life after renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 60 (6): 1479–1484.
114. Dörr O, Liebetrau C, Möllmann H, et al. Influence of renal sympathetic denervation on quality of life. *J Interv Cardiol*. 2013;26:536–41.
115. Denise Lenski , Ingrid Kindermann, Matthias Lenski et al. Anxiety, depression, quality of life and stress in patients with resistant hypertension before and after catheter-based renal sympathetic denervation, *EuroIntervention* 2013 Oct;9(6):700-8.
116. Lambert G.W., Hering D., Marusic P., Thorp A., Sata Y., Lee R., Duval J., Schlaich M.P. Health-related quality of life and blood pressure 12months after renal denervation *Journal of Hypertension* 2015, 33 (11) , pp. 2350-2358.



117. Krawczyk-Ożóg A, Tokarek T, Moczala K, et al. Long-term quality of life and clinical outcomes in patients with resistant hypertension treated with renal denervation. *Pwki*. 2016;4(4):329–333.
118. Kindermann I, Wedegärtner SM, Mahfoud F, et al. Improvement in health-related quality of life after renal sympathetic denervation in real-world hypertensive patients: 12-month outcomes in the Global SYMPPLICITY Registry. *J Clin Hypertens* 2017;19:833–9.
119. Hanssen TA, Subbotina A, Mirosławska A, Solbu MD, Steigen TK. Quality of life following renal sympathetic denervation in treatment-resistant hypertensive patients: a two-year follow-up study. *Scand Cardiovasc J*. 2022 Dec;56(1):174-179. doi: 10.1080/14017431.2022.2084562. PMID: 35686551.
120. Υφαντόπουλος Γ, Σαρρής Μ. Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής. Μεθοδολογία μέτρησης. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2001; 18(3):218-229.
121. Sintonen H. Comparing properties of the 15D and the EQ-5D in measuring health-related quality of life. *Archive of Hellenic Medicine* 2001;18(2):156-160
122. Kontodimopoulos N, Pappa E, Nikas D, et al. Validity of SF12 scores in a Greek general population. *Health and Quality of Life Outcomes* 2007; 5:55.
123. Johnson J, Pickard A. Alberta-based SF-12 summary scores. *Archives of Hellenic Medicine* 2001; 18(2):137-146.
124. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. How to score SF-12 physical and mental health summary scales. 2nd edition. Boston, MA: the Health Institute, 1995.
125. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA



- Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:1171-1178.
126. Johnson JA, Coons SJ. Comparison of the EQ-5D and SF-12 in an adult US sample. *Qual Life Res* 1998; 7:155-166.
  127. Haywood KL, Garratt AM, Dziedzic K, et al. Generic measures of health-related quality of life in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology* 2002; 41:1380-1387.
  48. Globe DR, Levin S, Chang TS, et al. Validity of the SF-12 quality of life instrument in patients with retinal diseases. *Ophthalmology* 2002; 109:1793-1798.
  129. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of Scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996; 34:220-233.
  130. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983, 67:361–370
  131. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale – a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 1997, 42:17–41
  132. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 2002, 52:69–77
  133. Lisspers J, Nygren A, Soderman E. Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD): some psychometric data for a Swedish sample. *Acta Psychiatr Scand* 1997, 96:281–286
  134. Mykletun A, Stordal E, Dahl AA. Hospital Anxiety and Depression (HAD) scale: factor structure, item analyses and internal consistency in a large population. *Br J Psychiatry* 2001, 179:540–544



135. Leung CM, Ho S, Kan CS et al. Evaluation of the Chinese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. A crosscultural perspective. *Int J Psychosom* 1993, 40:29–34
136. Johnston M, Pollard B, Hennessey P. Construct validation of the hospital anxiety and depression scale with clinical populations. *J Psychosom Res* 2000, 48:579–584
137. Malasi TH, Mirza IA, el-Islam MF. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in Arab patients. *Acta Psychiatr Scand* 1991, 84:323–326
138. Quintana JM, Padierna A, Esteban C et al. Evaluation of the psychometric characteristics of the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 2003, 107:216–221
139. Spinhoven P, Ormel J, Sloekers PP et al. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychol Med* 1997, 27:363–370
140. Moorey S, Greer S, Watson M et al. The factor structure and factor stability of the hospital anxiety and depression scale in patients with cancer. *Br J Psychiatry* 1991, 158:255–259
141. Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E et al. The Hospital Anxiety and Depression Scale in Greek cancer patients: psychometric analyses and applicability. *Support Care Cancer* 2004, 12:821–825
142. Olsson I, Mykletun A, Dahl AA. The Hospital Anxiety and Depression Rating Scale: a cross-sectional study of psychometrics and case finding abilities in general practice. *BMC Psychiatry* 2005, 14:46
143. Spielberger GD, Gorsuch RL, Lushene RE. *The state-trait anxiety inventory*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto CA, 1970



144. Fountoulakis, K, Papadopoulou, M, Kleanthous, S, Papadopoulou, A, Bizeli, V, Nimatoudis, I, Iacovides, A, Kaprinis, G, (2006), Reliability and psychometric properties of the Greek translation of the State-Trait Anxiety Inventory from Y: preliminary data, *Annals of General Psychiatry*, Vol. 5:2.
145. Λιάκος, Α, Γιαννίτση, Σ, (1984), Η αξιοπιστία και εγκυρότητα της τροποποιημένης Ελληνικής Κλίμακας Άγχους του Spielberger, περιοδικό Εγκέφαλος, Τεύχος 21 (2), σελ. 71-76.
146. Julian L. (2011). Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). Ed. *Arthritis Care and Research*. 07.11.2011
147. Spielberger, C.D. and Sydeman, S.J. (1994) "State-Trait Anxiety Inventory and State-Trait Anger Expression Inventory." In: Maruish, M.E. *The use of psychological testing for treatment planning and outcome assessment*, pp. 292-321, Hillsdale, NJ, USA: Lawrence Erlbaum Associates.
148. Beck A, Steer R, Brown G. *Beck Depression Inventory*. Second ed. San Antonio, TX, E.U.: Psychological Corporation, 1996
149. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (June 1961). "An inventory for measuring depression". *Arch. Gen. Psychiatry*. 4 (6): 561–71, 1961