



Η Ιατρική Έρευνα στην Ελλάδα

ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ

Καθηγητής Καρδιολογίας

Ηταν τον Απρίλιο του 1945 όταν απεβίωσε ο Αμερικανός πρόεδρος Franklin Roosevelt λόγω μαζικής ενδοκράνιας αιμορραγίας. Σύμφωνα με τις δηλώσεις των θεραπόντων ιατρών στα έντυπα μέσα ενημέρωσης της εποχής, ο θάνατος του υπήρξε «κεραυνός εν αιθρία».¹ Στην πραγματικότητα, ο Αμερικανός πρόεδρος είχε διαγνωστεί με αρτηριακή υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια αρκετά χρόνια πριν τον θάνατο του, με τους θεράποντες ιατρούς να ακολουθούν συντηρητική αγωγή με περιορισμό άλατος και απώλεια βάρους.

Μέχρι το 1940 η υψηλή αρτηριακή πίεση θεωρούνταν φυσιολογικό επακόλουθο του γήρατος και η φαρμακευτική της αντιμετώπιση ήταν αρκετά περιορισμένη ή σχεδόν ανύπαρκτη. Στα τέλη του 1930 η χειρουργική συμπαθηκτομή εφαρμοζόταν για την αντιμετώπιση της κακοήθους υπέρτασης αλλά οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνόδευαν την επέμβαση απέτρεψαν την ευρεία εφαρμογή της.² Ο δυσμενής προγνωστικός ρόλος της υπέρτασης αναδείχθηκε τα επόμενα χρόνια από την μελέτη Framingham, την πρώτη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη που ξεκίνησε το 1948 και καθιέρωσε την αρτηριακή υπέρταση ως παράγοντα κινδύνου για καρδιακά και εγκεφαλικά επεισόδια.³ Η επανάσταση στην φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης έγινε το 1958 με την εισαγωγή των θειαζιδικών και θειαζιδικού-τύπου διουρητικών. Αυτές οι ουσίες έμελλε να αποτελέσουν τον ακρογωνιαίο λίθο στην φαρμακοθεραπεία της υπέρτασης με διαχρονική παρουσία μέχρι και σήμερα.^{4,5} Η ανακάλυψη των ανταγωνιστών των διπύλων ασβεστίου το 1964 και των αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης το 1980 αποτέλεσαν τα επόμενα μεγάλα επιτεύγματα στην φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης συμβάλλοντας σημαντικά στην βελτίωση της πρόγνωσης των υπερτασικών ασθενών.⁵

Παρά τις σημαντικές εξελίξεις στην φαρμακευτι-

κή αντιμετώπιση της υπέρτασης, ένα ποσοστό 5-10% των υπερτασικών ασθενών παρουσιάζει ανθεκτική υπέρταση δηλ. μη επαρκώς ρυθμισμένη αρτηριακή πίεση παρά την χορήγηση 3 ή περισσότερων αντιυπερτασικών σκευασμάτων, συμπεριλαμβανομένων των διουρητικών, στις μέγιστες δόσεις.⁵ Η συμπαθητική απονεύρωση του νεφρού θα μπορούσε να θεωρηθεί ως μία ελκυστική μέθοδος αντιμετώπισης της ανθεκτικής υπέρτασης. Μολονότι η παθολογία της υπέρτασης είναι σύμπλοκη, φαίνεται ότι η υπερδιέγερση της συμπαθητικής νεύρωσης του νεφρού συμβάλει σε σημαντικό βαθμό στην εμφάνιση ανθεκτικής υπέρτασης. Πράγματι, έρευνες έχουν δείξει ότι η νεφρική βλάβη που προάγεται από την ισχαιμία, την υποξία ή άλλα ερεθίσματα οδηγεί σε ενεργοποίηση των κεντρομόλων νευρικών ινών που ξεκινούν από το νεφρό και καταλήγουν στο κεντρικό συμπαθητικό νευρικό σύστημα.^{6,7} Οι απαγωγές νευρικές ίνες του συμπαθητικού που απελευθερώνονται μετά από την ενεργοποίηση του κεντρικού συμπαθητικού και καταλήγουν στον νεφρό έχουν ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, την κατακράτηση ύδατος και νατρίου, την μείωση της νεφρικής αιματικής ροής και την αγγειοσύσπαση, μηχανισμοί όλοι που ευοδώνουν την εμφάνιση και διατήρηση της αρτηριακής υπέρτασης.⁸

Τα τελευταία χρόνια η διαδερμική, μέσω καθετήρα, κατάλυση της συμπαθητικής νεύρωσης του νεφρού δημιούργησε μεγάλες προσδοκίες για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης. Οι πρώτες κλινικές μελέτες κατέδειξαν την σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης ιατρείου στους 6 και 12 μήνες μετά την επέμβαση, χωρίς σοβαρές επιπλοκές.^{9,10} Παρ' όλα αυτά, όταν στην μελέτη συμπεριεληφθη ομάδα εικονικής παρέμβασης (sham-controlled group), τα αποτελέσματα για την μείωση της 24ωρης αρτηριακής πίεσης ήταν απογοητευτικά αφού δεν υπήρξε διαφορά στην μείωση της αρτηριακής πίε-

σης μεταξύ της ομάδας της απονεύρωσης και της εικονικής παρέμβασης.¹¹ Η αρχική απογοήτευση έδωσε την θέση της στον σκεπτικισμό και την ανάγκη για διερεύνηση των πιθανών παθοφυσιολογικών και κλινικών παραμέτρων που πιθανόν να υποεκτιμήθηκαν οδηγώντας έτσι στην αποτυχία της μεθόδου. Πράγματι, δεδομένης της πολυπλοκότητας της παθοφυσιολογίας της αρτηριακής υπέρτασης, η επιλογή των ασθενών που κρίνονται κατάλληλοι για συμπαθητική απονεύρωση θα πρέπει να βασίζεται σε αντικειμενικά κριτήρια ενεργοποίησης της συμπαθητικής νεύρωσης του νεφρού που δυστυχώς, δεν έχουν θεσπιστεί μέχρι σήμερα. Επιπλέον, υπάρχουν περιορισμοί της μεθόδου αυτής καθ'αυτής σε ό,τι αφορά την αντικειμενοποίηση της αποτελεσματικότητας της απονεύρωσης με απεικονιστικά ή βιοχημικά κριτήρια. Η εισαγωγή τεχνολογικά προηγμένων καθετήρων,^{12,13} οι εναλλακτικές μέθοδοι κατάλυσης, όπως είναι η χημική απονεύρωση,^{14,15} η ολοένα αυξανόμενη καμπύλη εκμάθησης της μεθόδου και η θέσπιση κριτηρίων επιτυχούς απονεύρωσης πιθανά να οδηγήσουν στην βελτίωση της αποτελεσματικότητας της μεθόδου.

Η καρδιαγγειακή νόσος συνεχίζει να είναι το κυριότερο αίτιο θνητότητας παγκοσμίως και η αρτηριακή υπέρταση να αποτελεί βασικό παράγοντα κινδύνου. Με μια επίπτωση που ξεπερνά το 30% και με αυξητική τάση τα επόμενα έτη, η αρτηριακή υπέρταση αρχίζει να γίνεται επιδημία που χρήζει άμεσης και αποτελεσματικής αντιμετώπισης. Μολονότι έχουν γίνει σημαντικά βήματα από την εποχή που η αρτηριακή υπέρταση θεωρούνταν μια φυσιολογική παράμετρος γήρανσης του οργανισμού χωρίς να λαμβάνονται ιδιαίτερα μέτρα αντιμετώπισης, υπάρχει ακόμα έλλειμμα γνώσης. Συνεπώς, οι ερευνητές θα πρέπει να εστιάσουν στο πολύπλοκο γενετικό και παθοφυσιολογικό υπόστρωμα της υπέρτασης, αλλά, ακόμα πιο σημαντικό, οι κλινικοί ιατροί να εστιάσουν στους ασθενείς, προσπαθώντας να μειώσουν τα ποσοστά της πραγματικής ανθεκτικής υπέρτασης αποκλείοντας δευτεροπαθή αίτια υπέρτασης και εξασφαλίζοντας την συμμόρφωση των ασθενών στην φαρμακευτική θεραπεία και την υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής.

Βιβλιογραφία

- Messerli F. This day 50 years ago. *N Engl J Med* 1995;332:1038-1039
- Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases. *Lancet* 1953;1:403-408
- Kannel W. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. Prevention and Treatment. *JAMA* 1996;275:1571-1576
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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). *JAMA* 2002;288:2981-2997
- 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;34:2159-2219
- Winternitz S, Oparil S. Importance of the renal nerves in the pathogenesis of experimental hypertension. *Hypertension* 1982;4(5 Pt 2): III108-114
- DiBona GF. Sympathetic neural control of the kidney in hypertension. *Hypertension* 1992;19(1 Suppl):I28-35
- DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997;77:75-197
- Simplicity 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903-1909
- Simplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension. Durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57:911-917
- Bhatt D, Kandzari D, O'Neill W, D'Agostino R, Flack J, Katzen B, Leon M, Liu M, Negoita M, Cohen S, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend R, Bakris G for the SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393-1401
- Papademetriou V, Tsioufis CP, Sinhal A, Chew DP, Meredith IT, Malaiapan Y, Worthley MI, Worthley SG. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: 12-month results of the EnlighHTN I first-in-human study using a multielectrode ablation system. *Hypertension* 2014;64:565-572
- Tsioufis C, Papademetriou V, Dimitriadis K, Tsiachris D, Thomopoulos C, Kasiakogias A, Kordalis A, Kefala A, Koutra E, Lau EO, Grassi G, Stefanadis C. Effects of multielectrode renal denervation on cardiac and neurohumoral adaptations in resistant hypertension with cardiac hypertrophy: an EnlighHTN I substudy. *J Hypertens* 2015;33:346-353
- Stefanadis C, Toutouzas K, Synetos A, Tsioufis C, Karanasos A, Agorogiannis G, Stefanis L, Patsouris E, Tousoulis D. Chemical denervation of the renal artery by vincristine in swine. A new catheter based technique. *Int J Cardiol* 2013;167:421-425
- Stefanadis C, Toutouzas K, Vlachopoulos C, Tsioufis C, Synetos A, Pietri P, Tousoulis D, Tsiamis E. Chemical denervation of the renal artery with vincristine for the treatment of resistant arterial hypertension: first-in-man application. *Hellenic J Cardiol* 2013;54:318-321