



## ניר עמדה בנושא דנרבציה של הכליות (טכנולוגיה) כטיפול ביתר לחץ-דם

### החברה הישראלית ליתר לחץ-דם

**החברה ליתר לחץ דם  
בישראל**

**The Israeli Society of  
Hypertension**

#### **Chairman**

Adi Leiba, MD, MHA, FACP  
Nephrology and  
Hypertension Institute  
Assuta Ashdod University  
Hospital  
Tel: 0723398272  
Fax: 0723399196  
[drleiba@gmail.com](mailto:drleiba@gmail.com)

#### **Secretary**

Avshalom Leibowitz, MD  
Internal Medicine D  
Sheba Medical Center, Tel  
Hashomer

#### **Treasurer**

Iddo Ben Dov, MD, PhD  
Nephrology and  
Hypertension Department  
Hadassah Medical Center,  
Jerusalem

#### **Executive Officers**

Yehonatan Sharabi, MD  
Yonit Marcus MD, PhD  
Keren Duanis- Barak, MD

#### **Position Papers**

Eduardo Podjarny MD  
**Primary Care Liaison**  
Shuki Leshem, MD

### קיצורים וראשי תיבות

- renal denervation ,RDN, דנרבציה של עורקי הכליות בשיטה גלי רדיו
- radiofrequency ,RF, גלי רדיו
- glomerular filtration rate ,GFR, קצב הסינון הכלייתי
- systolic blood pressure ,SBP, לחץ הדם הסיסטולי
- diastolic blood pressure ,DBP, לחץ הדם הדיאסטולי
- ambulatory blood pressure monitoring ,ABPM, ניטור לחץ דם אמבולטורי
- sham control, קבוצת בקרה שעוברת פעילות פולשנית בעורקי הכליות, בלי ביצוע דנרבציה

כתיבה: ד"ר אדוארדו פודחרני

פרופ. עידו בן דב

פרופ. עדי לייבה

החברה הישראלית ליל"ד

## מבוא

יתר לחץ-דם הוא גורם משמעותי ביותר לתחלואה קרדיווסקולרית, אירוע מוחי ואי-ספיקת כליות (1-3). למרות ההתקדמות הרבה באבחון ובטיפול פרמקולוגי, עדיין חולים רבים אינם מאוזנים. בין הסיבות לכך צריך להדגיש מחד אינרציה רפואית ומאידך אי היענות של החולה לטיפול תרופתי כרוני (4-5). מכאן ההיגיון בחיפוש גישות טיפוליות שאינן כרוכות במתן טיפול תרופתי כרוני.

Renal denervation (RDN) הינה גישת טיפולית פולשנית, המבוססת על דנרבציה סימפתטית בכליות. העצבים הסימפתטיים האפרנטים (efferent) הם בעיקר אדרנגים (6). שחרור של נוראפינפרין גורם להתכווצות של עורקי הכליה, ספיגת מים ונתרן על ידי תאי אפיתל טובולריים ושחרור רנין (renin) מ-juxtaglomerular cells (7). עבודות בחיות מעבדה הראו ירידת לחץ-דם לאחר דנרבציה כלייתית (8,9). בשנים 2010-2011 פורסמו שתי עבודות פרלימינריות בבני אדם (Symplicity 1&2) מבוססות על אבליציה אנדווסקולרית של עצבי הכליה (הסימפתטיים) בעזרת גלי רדיו (RF), תוך שימוש בצנתר עם אלקטרודה אחת (Symplicity Flex). עבודות אלו הראו ירידה משמעותי בלחץ הדם במרפאה בחולים עם יתר לחץ-דם עמיד (10,11).

בשנת 2013 פורסם מחקר פתוח לא רנדומלי שהשתמש בצנתר RF עם מספר אלקטרודות (enligHTN). ארבעים ושישה חולים עם יתר לחץ-דם עברו RDN. מעקב לאחר 6 ו-12 חודשים הראה ירידה משמעותית של לחץ הדם במרפאה ובניטור אמבולטורי (ABPM) (12). יש לציין שבכל עבודות אלו לא הייתה קבוצת בקרה.

בשנת 2014 פורסמו תוצאות Symplicity 3 (13), מחקר רב מרכזי רנדומלי single blind, עם קבוצת אינבו (פלצבו) מסוג sham procedure. האבליציות נעשו בצנתר Symplicity Flex עם אלקטרודה אחת. מחקר זה הראה הבדלים לא משמעותיים סטטיסטית בירידת לחץ הדם במרפאה (הבדל של 2.4 מ"מ"כ בירידת לחץ הדם,  $p=0.26$ ) או בניטור 24 שעות (הפרש של 2.0 מ"מ"כ,  $P=0.98$ ) בין קבוצת המחקר וקבוצת האינבו. מחקר זה קיבל הרבה ביקורת בגלל חוסר ניסיון של רוב המרכזים בביצוע הפעולה וגם בגלל היענות יחסית נמוכה לנטילת תרופות מצד החולים. לאור התוצאות החברות יזמו שינויים הן בצידוד הטכני והן באסטרטגיה של המחקרים.

## צנתרים

### גלי רדיו

- Symplicity Flex catheter: צנתר עם אלקטרודה אחת ומתח של 8 וולט. השתמשו בו במחקרי Symplicity. נעשו 4-6 אבליציות בצורה ספירלית בכל עורק כלייתי ראשי (10). שיטה זו תלויה מאד בניסיון של המבצע, ובהתאם לכך הצלחת הפעולה.
- EnligHTN catheter: צנתר עם 4 אלקטרודות שנמצאות ברשת נפתחת. מאפשר אבליציה היקפית עם מגע טוב בדופן העורק תוך הפעלה בו-זמנית של 4 אלקטרודות במשך כ-90 שניות עם מתח מקסימלי של 6 וולט. ניסיון המבצע פחות משמעותי להצלחת הפעולה (14).
- Symplicity Spyril catheter: צנתר ספירלי עם 4 אלקטרודות הממוקמות 90 מעלות אחת מקודמתה. מייצר מתח של 6.5 וולט במשך 60 שניות ובכך מקצר את זמן הפעולה (15). ניסיון המבצע פחות חשוב להצלחת הפעולה.

### גלי על-קול (ultrasound)

- Paradise system: מתמר על-קול אינטרה-וסקולרי שמשחרר אנרגיה אקוסטית. גורם לפגיעה בעצבים הסימפתטיים בלי פגיעה באנדוהל (16).

## מחקרים לאחר פרסום Symplicity 3

מחקרים רנדומליים ללא sham procedure

**DENERVHTN study:** מחקר רנדומלי פתוח שכלל 101 חולים עם יתר לחץ-דם עמיד (17). 48 עברו RDN (צנתר Symplicity Flex, ממוצע של 11 אבלציות בכל פעולה), ו-53 המשיכו לקבל רק טיפול תרופתי. לאחר מעקב של 6 חודשים, ABPM הראה הבדל משמעותי בירידת לחץ הדם בשעות ערות בקבוצת המחקר בהשוואה לקבוצת הבקרה (15.8 מ"מ"כ לעומת 9.9 מ"מ"כ,  $p=0.033$ ). **טבלה 1.** כאמור, במחקר זה לא נעשתה sham procedure לקבוצת הבקרה. בנוסף, נמצא אחוז גבוה של חולים עם היענות נמוכה (non-adherence) לנטילת תרופות, 37.7% בתחילת המחקר ו-49.4% לאחר 6 חודשים, ללא הבדל בין שתי הקבוצות (18).

**טבלה 1.** מחקר DENERVHTN: שינויים בלחץ הדם האמבולטורי לאחר שישה חודשים בקבוצת RDN ובקבוצת הבקרה

| מדד / הפרש לעומת תחילת המחקר | קבוצת RDN, N=44 | קבוצת בקרה, N=53 | P-value |
|------------------------------|-----------------|------------------|---------|
| SBP 24 שעות, מ"מ"כ           | -16.2±15.8      | -8.87±11.45      | 0.01    |
| DBP 24 שעות, מ"מ"כ           | -9.8±10.6       | -6.43±6.93       | 0.07    |
| SBP בשעות הערות, מ"מ"כ       | -16.4±16.2      | -9.26±12.59      | 0.02    |
| DBP בשעות הערות, מ"מ"כ       | -9.8±11.0       | -6.68±8.32       | 0.11    |
| SBP בשעות השינה, מ"מ"כ       | -14.8±16.8      | -6.81±12.66      | 0.01    |
| DBP בשעות השינה, מ"מ"כ       | -8.9±11.6       | -4.91±6.27       | 0.03    |

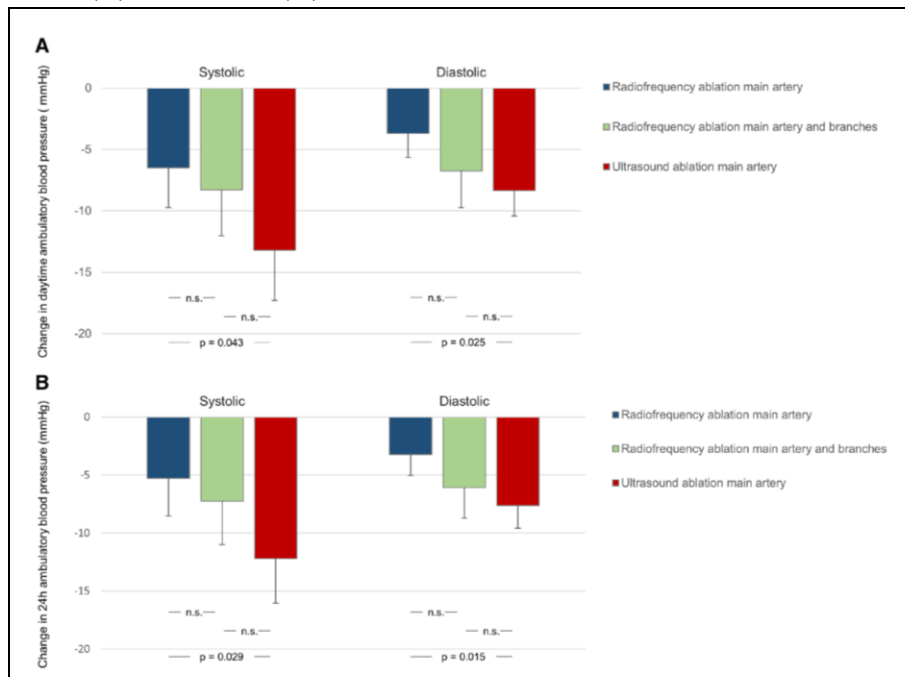
**Denervhta study (19):** מחקר זה בדק את השפעת מתן ספירונולקטון כנגד RDN בחולים עם יתר לחץ-דם עמיד שהוכח ב-ABPM. החולים טופלו בשלוש תרופות כולל משתנים. 12 חולים קיבלו ספירונולקטון במינון של 50 מ"ג ליום ו-12 חולים עברו RDN. השתמשו בצנתרי simplicity flex וכל חולה עבר 4-6 אבלציות בלבד. בתחילת המחקר לחץ-דם ממוצע ב-24 שעות היה 149/81 מ"מ"כ בקבוצת RDN ו-155/81 מ"מ"כ בקבוצת ספירונולקטון. לאחר שישה חודשי מעקב נמצאה ירידת לחץ-דם משמעותית יותר בחולים שקיבלו ספירונולקטון (הפרש של 17.9 מ"מ"כ ב-SBP ו-6.6 מ"מ"כ ב-DBP). גם ב-OBP נמצא ירידה משמעותית של לחץ-דם בחולים שקיבלו ספירונולקטון. נצפתה ירידה משמעותית ב-GFR בחולים שקיבלו ספירונולקטון בהשוואה לקבוצת RDN (הפרש ממוצע של 10.7 מל/דקה). רק חולה אחד הפסיק את המחקר בגלל היפרקלמיה.

**Sympathy trial:** במחקר זה (20) נבדקה השפעת RDN בחולים עם יתר לחץ-דם עמיד. השתמשו בצנתרי Symplicity Flex או EnligHTN. מטרת המחקר הייתה לבדוק ירידת לחץ-דם (במרפאה ובניטור אמבולטורי) לאחר 6 חודשי טיפול. נעשתה רנדומיזציה 2:1 (RDN, 95 חולים; טיפול תרופתי, 44 חולים). במחקר זה נבדקה גם היענות לטיפול תרופתי (בדיקות דם לרמת התרופות, כאשר המטפל והחולה לא ידעו שזה נבדק). לאחר 6 חודשי מחקר לא נמצא הבדל משמעות בערכי לחץ הדם ב-ABPM ב-24 שעות או בשעות הערות בין שתי הקבוצות. היענות לטיפול תרופתי הייתה נמוכה בשתי הקבוצות.

**RADIOSOUND-HTN:** מחקר פתוח רנדומלי בחולים עם יתר לחץ-דם עמיד שהוכח בניטור אמבולטורי 24 שעות (21). 120 חולים (בני 18-75 שנה, גיל ממוצע 63.5 שנה) עם לחץ-דם ממוצע ב-24 שעות של 149.8±11.9/83.6±12.5 מ"מ"כ חולקו בצורה רנדומלית בשלוש קבוצות ביחס 1:1:1. בקבוצות 1 ו-2 השתמשו במכשיר RF (Symplicity Spyral) ונעשתה אבלציה של עורקים כלייתיים ראשיים בלבד (RFM-RDN) או של עורקים כלייתיים ראשיים וענפיהם (RFB-RDN).

בקבוצה 3 (USM- RDN) נעשתה אבלציה של עורקים כלייתיים ראשיים עם מכשיר על-קול (Paradise system). לאחר 3 חודשים ירידת לחץ הדם בניטור בשעות בערות היתה דומה בין הקבוצות RFB-RDN ו-USM-RDN. מידת הירידה היתה גדולה יותר משמעותית בקבוצת USM-RDN בהשוואה לקבוצת RFM-RDN (תמונה 1). מחקר זה מאשר מחקרים קודמים ומצביע על תוצאות יותר טובות כאשר RF כולל גם הענפים עיקריים של עורק כלייתי ראשי (22). מספר החולים וזמן המעקב היו קטנים, ולכן יש צורך בהמשך מחקר, כולל המשך השוואה בין US ו-RF.

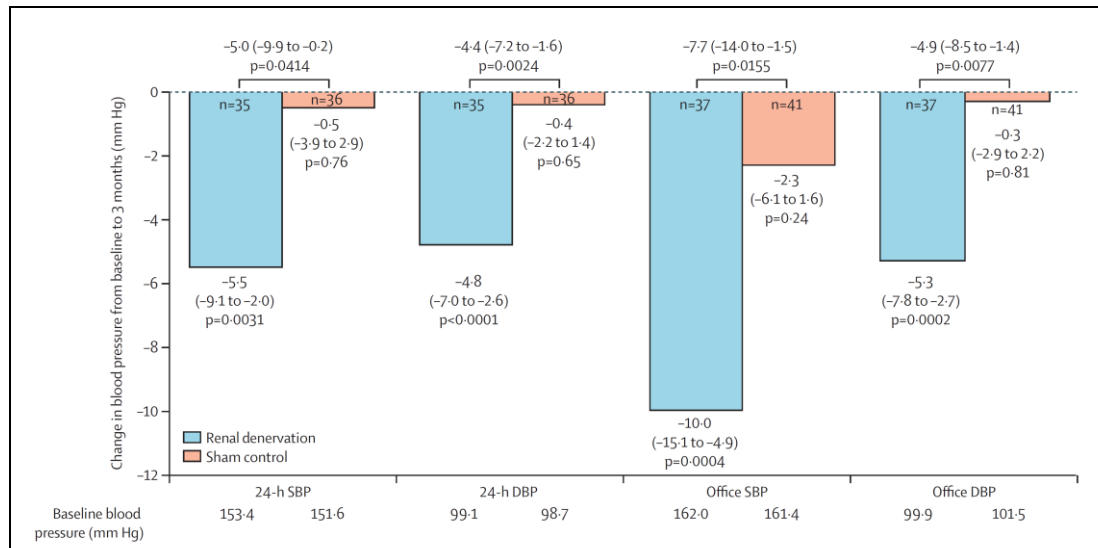
**תמונה 1.** מחקר RADIO SOUND-HTN: שינויים בלחץ הדם בערות (A) וב-24 שעות (B) לאחר 3 חודשי מחקר.



### מחקרים רנדומליים עם sham procedure

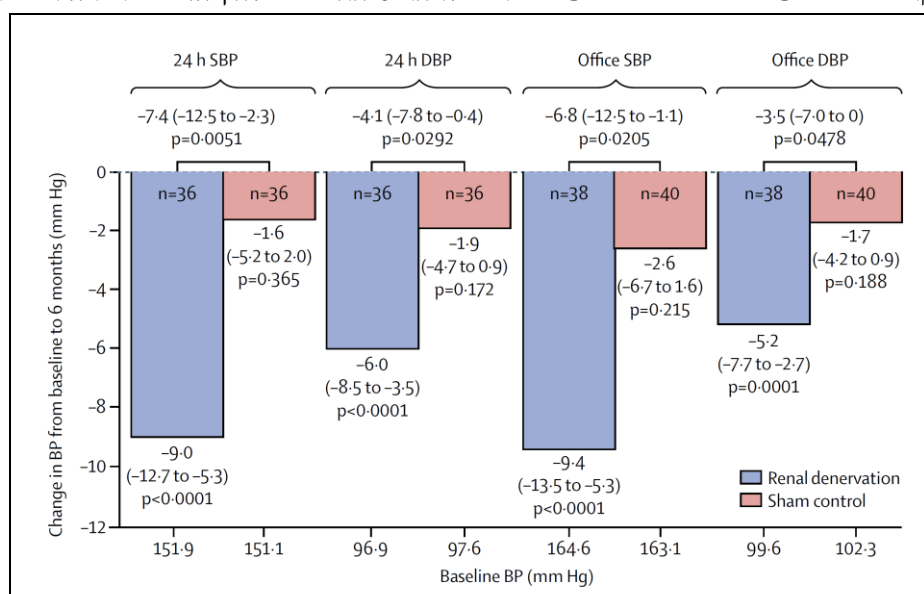
**SPYRAL HTN-OFF MED:** מחקר רב מרכזי, בין-לאומי, עיוורון יחיד, רנדומלי, sham controlled (23). מטרת העבודה הייתה לבדוק ירידת לחץ-דם לאחר 3 חודשים בחולים עם יתר לחץ-דם קל עד בינוני שאינם מקבלים טיפול תרופתי. מתוך 353 נסקרים נכנסו למחקר 80, גיל ממוצע 54.5 שנה, 70% גברים. לחץ-דם סיסטולי במרפאה בין 150-179 מ"מ"כ ולחץ-דם דיאסטולי מעל 90 מ"מ"כ. לחץ-דם סיסטולי ממוצע ב-24 שעות 140-169 מ"מ"כ. 38 חולים עברו RDN, 42 עברו sham procedure. מאמץ רב נעשה לוודא שאינם מקבלים טיפול תרופתי. למרות זאת 3 חולים בקבוצה RDN ו-5 חולים בקבוצת הבקרה נטלו תרופות בתחילת המחקר (baseline). היענות לנטילת תרופות היתה טובה, 85%. בקבוצת RDN השתמשו בצנתר Symplicity Spyral עם 4 אלקטרודות. החולים קיבלו בממוצע 43.8 אבלציות (סטיית תקן 13.1) כאשר רוב האבלציות מוכוונות לענפים של העורקים הכלייתיים הראשיים. בהשוואה למחקר Symplicity 3, החולים קיבלו פי 4 יותר אבלציות. לאחר 3 חודשים לחץ הדם ירד משמעותית בקבוצת RDN כאשר בקבוצת הבקרה לא נמצאה ירידה (תמונה 2). השוואה בין קבוצת RDN לקבוצת הבקרה הראתה הפרש SBP במדידות מרפאה של 7.7 מ"מ"כ (p=0.016) ו-4.9 DBP מ"מ"כ (p=0.008). בניטור 24 שעות נמצא הפרש SBP של 5 מ"מ"כ (p=0.041) ו-4.4 DBP מ"מ"כ (p=0.002). יש לציין העדר תופעות לוואי משמעותיות בשתי הקבוצות.

## תמונה 2. מחקר SPYRAL HTN-OFF MED: שינויים בלחץ הדם בניטור ובמרפאה לאחר 3 חודשים.



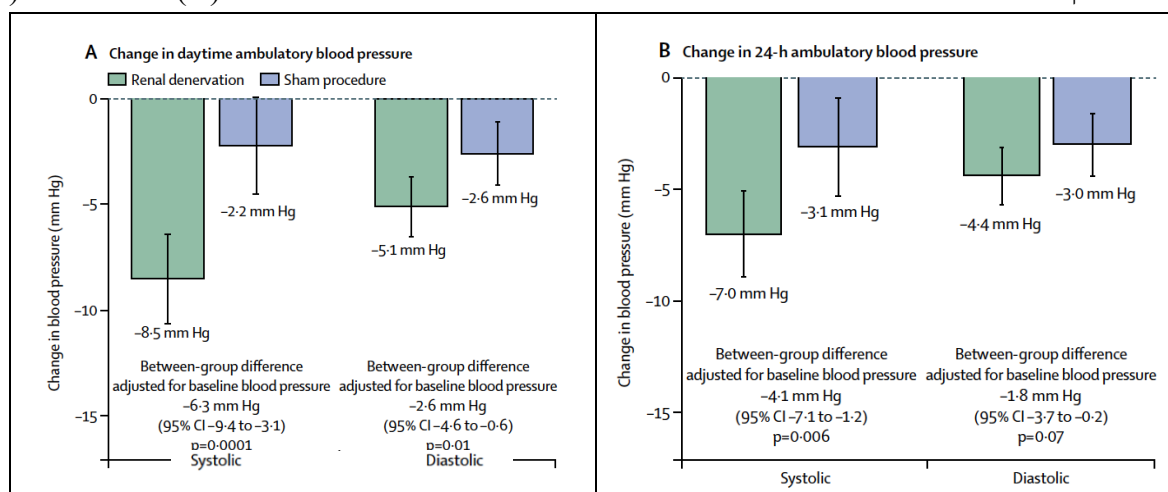
*SPYRAL HTN-ON MED*: מחקר רב מרכזי, sham controlled (24). מטרת החוקרים היתה לבדוק יעילות של RDN בחולים בגילאים 20-80 עם יתר לחץ-דם בינוני לא מאוזן למרות נטילת 1-3 תרופות. יתר הפרוטוקול דומה ל- *OFF MED*. מתוך 467 נסקרים נכנסו למחקר 80, גיל ממוצע 53 שנה ו- 87% גברים, 38 בקבוצת RDN ו 42 בקבוצת הבקרה. טיב וכמות התרופות לאיזון לחץ-דם שקיבלו שתי הקבוצות היו דומים. היענות לטיפול התרופתי היתה כ- 60%. חולים בקבוצת RDN קיבלו 46 אבליציות (19 בעורקים ראשיים ו- 26 בענפיהם). התוצאות (תמונה 3) הראו ירידה משמעותית של לחץ הדם לאחר 6 חודשים בקבוצת RDN בהשוואה לקבוצת הבקרה: בניטור לחץ-דם 24 שעות נמצא הפרש SBP של 7.4 מ"מ"כ ( $p=0.005$ ) ו- DBP 4.1 מ"מ"כ ( $p=0.029$ ) ובמרפאה הפרש SBP של 6.8 מ"מ"כ ( $p=0.02$ ) ו- DBP 3.5 מ"מ"כ ( $p=0.047$ ). במהלך המחקר לא היו סיבוכים משמעותיים כתוצאה מה- RDN.

## תמונה 3. מחקר SPYRAL HTN-ON MED: שינויים בלחץ הדם במרפאה ובניטור 24 שעות



**RADIANCE-HTN SOLO**: מחקר רב מרכזי, עיוורון יחיד, sham controlled (25). מטרת המחקר הייתה לבדוק יעילות של דנרבציה כלייתית בעזרת מתמר על-קול (Paradise system). ה- primary end point הייתה שינוי בלחץ הדם בשעות הערות לאחר חודשיים בחולים היפרטנסיביים שלא מקבלים טיפול תרופתי. במחקר נכללו 146 חולים עם יתר לחץ-דם סיסטולי ודיאסטולי (פחות מ- 180/110), 4 שבועות לאחר הפסקת כל טיפול, אשר עברו רנדומיזציה (1:1) ל- RDN (74 חולים) או sham (72 חולים). נעשה מאמץ רב כדי שהחולה לא ידע באיזה קבוצה הוא נמצא. קבוצת RDN קיבלה 5.4 emissions כמוצע, דו צדדי. תוצאות המחקר הראו ירידה משמעותית של לחץ הדם במרפאה וגם בניטור אמבולטורי (תמונה 4). לא דווח על תופעות לוואי משמעותיות. רמת הכאב הייתה דומה בשתי הקבוצות. יש לציין לחץ-דם מאוזן בניטור 24 שעות ברבע מהחולים שעברו RDN. לאחר חודשיים כל החולים קיבלו טיפול תרופתי לצורך איזון לחץ-דם. בחודש השישי 65% מהחולים מקבוצת RDN קיבלו טיפול תרופתי לעומת 84.5% בקבוצת הבקרה ( $p=0.008$ ). מספר התרופות היה קטן יותר בקבוצת RDN ולחץ הדם אozן טוב יותר (26).

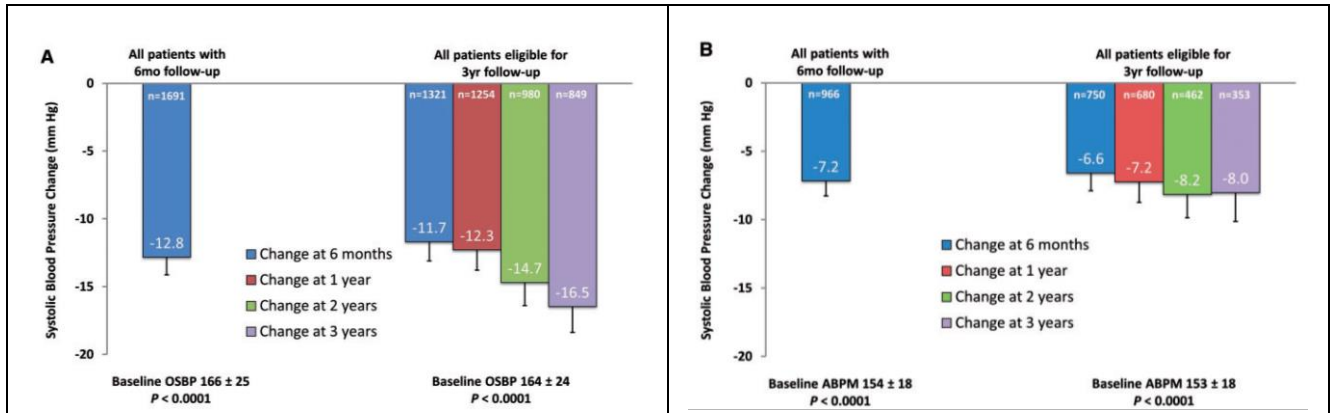
**תמונה 4.** מחקר RADIANCE-HTN SOLO: שינוי ל"ד אמבולטורי לאחר חודשיים בערות (A) וב- 24 שעות (B).



### מחקרים לא רנדומליים

**Global Symplicity Registry (GSR)**: ה- GSR הוא רישום פרוספקטיבי, פתוח שנעשה ב- 196 מרכזים ברחבי העולם, של חולים עם יתר לחץ-דם עמיד שעברו RDN בהשתמש בצנתר Symplicity Flex. השנה פורסמו נתונים על 3 שנות מעקב ב- 1742 חולים (27). יש לציין העדר קבוצת ביקורת להשוואה. לחץ הדם, הן במרפאה והן בניטור 24 שעות (414 חולים) ירד משמעותית (תמונה 5). מבחינת תפקוד הכליות, ה- GFR המשווער ירד בממוצע ב 7.1 מל/דקה/1.73 מטר<sup>2</sup> בחולים בלי מחלת כליה, וב- 3.7 מל/דקה/1.73 מטר<sup>2</sup> בחולים עם אי-ספיקת כליות כרונית. במעקב של 3 שנים לא נמצאה עדות לתופעות לוואי משמעותיות.

**תמונה 5. Global Symplicity Registry. שינויים בלחץ הדם הסיסטולי במרפאה (A) ובניטור 24 שעות (B).**



## דיון ושאלות

המחקרים עם sham control שנעשו בשנים אחרונות תוך שימוש בצנתר Symplicity Spyral ו/או ultrasound הראו ירידה משמעותית של לחץ-דם לאחר מעקב קצר. יש צורך במעקב ארוך טווח לוודא ששיפור זה נשמר. לירידות דומות של לחץ-דם ניתן לצפות בשימוש בתרופות, במיוחד בחולים חדשים. אבל לאור היענות נמוכה של חולים לטיפול כרוני (28) ולאור אינרציה רפואית (29), תתכן עדיפות לאיזון בלי צורך במתן תרופות (למשל, שינוי אורחות חיים).

### האם השיטה בטוחה?

נכון להיום, הן במחקרים המבוקרים והן ב-GSR לא נרשמו תופעות לוואי משמעותיות (31, 30), אם כי פורסמו מקרים בודדים של היצרות עורקי הכליות לאחר RDN (32, 33). יתרה מכך, לא הודגמה פגיעה משמעותית בתפקוד הכליות (31). לפי נתונים של GSR הירידה ב-GFR בחולים עם CKD היא מינורית, סביב 1 מ"ל/דקה/1.73 מטר<sup>2</sup> לשנה (27).

### האם יש דרך להוכיח שבוצעה דנרבציה מוצלחת בחולים?

בינתיים לא (34) (בחיות מעבדה אפשרית מדידת norepinephrine spillover בכליות).

### האם יש סיכון לרה-אינרבציה?

רה-אינרבציה הודגמה בחיות מעבדה תוך מספר חודשים לאחר ביצוע RDN (35, 36). לעומת זאת בבני אדם אין נתונים שמצביעים על רה-אינרבציה (37). בינתיים אין הוכחות לקיום רה-אינרבציה בחולים שעברו RDN, ולפי נתוני ה-GSR הירידה בלחץ הדם יציבה לאחר 36 חודשים (27).

### איך מגדירים יעילות?

פאנל של ה-FDA קבע שירידה אמבולטורית של 5-7 מ"מ כ"ב בלחץ הדם הסיסטולי שנמשכת כשנה נחשבת הצלחה (37).

### האם יש דרך לבחור חולים הצפויים להגיב ל-RDN?

המטרה הראשונה של RDN היתה איזון לחץ-דם בחולים עם יתר לחץ-דם עמיד. ה-FDA עדיין תומך בגישה זאת (38). מחקרים הוכיחו שבחולים עם יתר לחץ-דם סיסטולי בלבד ונוקשות עורקים (arterial stiffness) ניכרת יש הצלחה מועטה בביצוע דנרבציה (39-43). מטא-אנליזה (30) מציינת ש-RDN יעילה יותר בחולים עם יתר לחץ-דם קל עד בינוני, יתכן בגלל מצב של עודף פעילות סימפתטית בחולים אלה (44). ככלל, אין כעת דרך לדעת לאיזה חולה יש יותר סיכוי להשתפר עם RDN.

האם כל חולה עם יתר לחץ-דם לא מאוזן חייב לקבל ספירונולקטון לפני החלטה על RDN?

המחקר DENERVHTA תומך בגישה זו. אבל צריך לציין שמספר האבלציות שעברו החולים היה קטן מאוד, סביב 4-6, בהשוואה ל 46 אבלציות במחקר SPYRAL HTN-ON MED. לכן יש צורך במחקר השוואתי בין ספירונולקטון ו-RDN עם צנתר ספירלי כדי לענות לשאלה זו.

לסיכום, לאחר כישלון 3 Symplicity חל שיפור הן בטכנולוגיה של הצנתרים והן בתוצאות המחקרים הרנדומליים עם קבוצת sham control. לפני החלטה על שימוש שגרתי בטכנולוגיה זו יש צורך במחקרים נוספים שיתנו תשובה על נושאים שעדיין פתוחים:

- בחירת החולה. בכל מחקר יש חולים "מגיבים" ו"לא מגיבים". חשוב לחזות מי החולה המתאים. האם חולים עם יתר לחץ-דם בינוני? או יתר לחץ-דם עמיד? האם רק חולים עם יתר לחץ-דם משולב, סיסטולי ודיאסטולי? האם יש צורך בבדיקת קשיחות עורקים (arterial stiffness) כתנאי לביצוע דנרבציה?
- דרושה שיטה יעילה ומהירה לוודא שאכן בוצעה דנרבציה. השנה פורסם ניסיון מוצלח בכלבים (45).
- וידוא ירידת לחץ-דם מתמשכת מעל 12 חודשים, וירידה במספר התרופות בקבוצת RDN בהשוואה לקבוצת הבקרה.
- בדיקת יחס עלות-תועלת
- דגש נוסף על בטיחות, ובפרט היצרות עורק כליה וירידה בתפקוד כליות; השוואה בין קבוצת RDN ו-controls sham.

לסיים, המלצתנו בשלב זה לגבי הפניית חולים ל-RDN, לאור תוצאות מחקר SPYRAL HTN-ON MED, הינה לשקול להפנות לפרוצדורה חולים עם יתר לחץ דם משולב (כלומר סיסטולי ודיאסטולי) דרגה 2, הן בקליניקה והן בניטור אמבולטורי 24 שעות, למרות טיפול בשלוש תרופות במינונים המירביים הנסבלים. אנו ממליצים גם על ניסיון טיפולי במתן ספירונולקטון (תוך מעקב צמוד על רמת אשלגן בנסיוב) לפני החלטה על ביצוע RDN. אנו סבורים שהפניה לפרוצדורה זו צריכה להינתן על ידי מומחה/ית ליתר לחץ דם, אשר יוודא טיפול הולם, ממצאים מתאימים בניטור לחץ דם והעדר עדות ליתר לחץ דם משני בר-ריפוי, וישקול גם מדידת קשיחות עורקים (arterial stiffness), שכן בנוכחות קשיחות גבוהה הסיכוי לתגובה לפרוצדורה קטן. באופן מיטבי, כל נבדק המופנה לטיפול יצטרך לעבור בדיקה איכותית של "קשיחות העורקים" arterial stiffness – pulse wave velocity.

יש לוודא שהחולה מבין היטב את התרומה של פעולה מוצלחת על הורדה מתונה של לחץ הדם, ואינו עושה "הערכת יתר" של הטיפול. החולה והרופא צריכים להבין, שהחולה ייאלץ להמשיך לקחת תרופות ליל"ד לטווח ארוך, ואסור שפעולה זו תהווה תחליף לפתרון בעיית אי היענות לטיפול תרופתי. הרופא והחולה צריכים להבין שאין כרגע נתוני יעילות ובטיחות לטווח ארוך.



## References

1. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA* 2017;317:165-82
2. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1345
3. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004;291:844-50
4. Bardage C, Isacson DG. Self-reported side-effects of antihypertensive drugs: an epidemiological study on prevalence and impact on health-state utility. *Blood Press* 2000;9:328-334
5. Elliott WJ. Improving outcomes in hypertensive patients: focus on adherence and persistence with antihypertensive therapy. *J Clin Hypertens* 2009;11:376-382
6. Morrow AL, Creese I. Characterization of alpha 1-adrenergic receptor subtypes in rat brain: a reevaluation of [3H]WB4104 and [3H]prazosin binding. *Mol Pharmacol*. 1986;29(4):321-330
7. Johns EJ, Kopp UC, DiBona GF. Neural control of renal function. *Compr Physiol* 2011;1:731-67
8. Jacob F, Ariza P, Osborn JW. Renal denervation chronically lowers arterial pressure independent of dietary sodium intake in normal rats. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2003;284:H2302-10
9. Jacob F, LaBine BG, Ariza P, Katz SA, Osborn JW. Renal denervation causes chronic hypotension in rats: Role of beta(1)-adrenoceptor activity. *Clin Exp Pharmacol P* 2005;32:255-62
10. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275-1281
11. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): A randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903-1909
12. Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI, Sinhal A, Chew DP, Meredith IT, et al. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnligHTN I trial. *Eur Heart J* 2013;34:2132-40
13. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393-401
14. Worthley SG, Wilkins GT, Webster MW, Montarello JK, Delacroix S, Whitbourn RJ, et al. Safety and performance of the second generation EnligHTN Renal Denervation System in patients with drug-resistant, uncontrolled hypertension. *Atherosclerosis* 2017;262:94-100
15. Whitbourn R, Harding SA, Walton A. Symplicity multi-electrode radiofrequency renal denervation system feasibility study. *EuroIntervention* 2015;11:104-9
16. Sakakura K, Roth A, Ladich E, Shen K, Coleman L, Joner M, et al. Controlled circumferential renal sympathetic denervation with preservation of the renal arterial wall using intraluminal ultrasound: a next generation approach for treating sympathetic overactivity. *EuroIntervention* 2015;10:1230-8
17. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) investigators. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without

renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:1957-1965

18. Hamdidouche I, Gosse P, Cremer A, Lorthioir A, Delsart P, Courand PY, Denolle T, Halimi JM, Girerd X, Ormezzano O, Rossignol P. Clinic versus ambulatory blood pressure in resistant hypertension: Impact of antihypertensive medication nonadherence: A post hoc analysis the DENERHTN Study. *Hypertension*. 2019;74:1096-103
19. Oliveras A, Armario P, Clarà A, Sans-Atxer L, Vázquez S, Pascual J, De la Sierra A. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: results from the DENERVHTA study – a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2016;34:1863-71
20. de Jager RL, de Beus E, Beftink MM, et al. Impact of medication adherence on the effect of renal denervation: the SYMPATHY Trial. *Hypertension* 2017;69:678-84
21. Fengler K, Rommel KP, Blazek S, et al. A Three-arm randomized trial of different renal denervation devices and techniques in patients with resistant hypertension (RADIOSOUND-HTN). *Circulation* 2019;139:590-600
22. Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, et al. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1766-75
23. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017;390:2160-70
24. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* 2018;391:2346-55
25. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE- HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2018;391:2335-45
26. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Lobo MD, et al. Six-month results of treatment-blinded medication titration for hypertension control following randomization to endovascular ultrasound renal denervation or a sham procedure in the RADIANCE-HTN SOLO Trial. *Circulation* 2019;139:2542-2553
27. 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;40:3474-3482
28. Nielsen JØ, Shrestha AD, Neupane D, Kallestrup P. Non-adherence to anti-hypertensive medication in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis of 92443 subjects. *J Hum Hypertens*. 2017;31:14-21
29. Desai N, Madhavankutty Saraswathy V, Hunter K, McFadden C. Prevalence of true therapeutic inertia in blood pressure control in an academic chronic kidney disease clinic. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15:375-9

30. Cheng X, Zhang D, Luo S, Qin S. Effect of catheter-based renal denervation on uncontrolled hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2019;94:1695-1706
31. Al Raisi SI, Pouliopoulos J, Swinnen J, Thiagalingam A, Kovoov P. Renal artery denervation in resistant hypertension: The good, the bad and the future. *Heart Lung Circ* 2019;S1443-9506(19)31352-6
32. Diego-Nieto A, Cruz-Gonzalez I, Martin-Moreiras J, Rama-Merchan JC, Rodriguez-Collado J, Sanchez-Fernandez PL. Severe renal artery stenosis after renal sympathetic denervation. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:e193–e194
33. Persu A, Sapoval M, Azizi M, Monge M, Danse E, Hammer F, Renkin J. Renal artery stenosis following renal denervation: a matter of concern. *J Hypertens* 2014;32: 2101-2105
34. Townsend RR. Revisiting Renal Denervation. *Mayo Clin Proc* 2019;94:1665-1667
35. Singh RR, McArdle ZM, Iudica M, et al. 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
36. Mogil RA, Itskovitz HD, Russell JH, Murphy JJ. Renal innervation and renin activity in salt metabolism and hypertension. *Am J Physiol* 1969;216: 693-697
37. Ilescu R, Lohmeier TE, Tudorancea I, Laffin L, Bakris GL. Renal denervation for the treatment of resistant hypertension: review and clinical perspective. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;309:F583
38. FDA. Circulatory system devices panel meeting: clinical evaluation of antihypertensive devices. 05/12/2018
39. Ewen S, Ukena C, Linz D, Kindermann I, Cremers B, Laufs U, Wagenpfeil S, et al. Reduced effect of percutaneous renal denervation on blood pressure in patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2015;65:193-199
40. Sata Y, Hering D, Head GA, et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of blood pressure response to renal denervation. *J Hypertens* 2018;36:1414-22
41. Courand PY, Pereira H, Del Giudice C, et al. Abdominal aortic calcifications influences the systemic and renal hemodynamic response to renal denervation in the DENERHTN (Renal Denervation for Hypertension) trial. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e007062
42. Fengler K, Rommel KP, Hoellriegel R, et al. Pulse wave velocity predicts response to renal denervation in isolated systolic hypertension. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005879
43. Mahfoud F, Bakris G, Bhatt DL, et al. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPLICITY HTN-3 and the Global SYMPLICITY Registry. *Eur Heart J* 2016; 38:93-100
44. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res* 2015;116:976-990
45. Liu H, Lai Y, Chen, W, Du, H, Wang Z, Xu Y, Ling Z et al. Selective renal denervation guided by renal nerve stimulation in canine: a method for identification of optimal ablation target. *Hypertension* 2019;74:536-545