

Ренальная денервация в 2019 году

С.Е. Пекарский, В.Ф. Мордовин, Т.М. Рипп, А.Ю. Фальковская

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

В XXI веке артериальная гипертония (АГ) остается главной угрозой здоровью взрослого населения земного шара, несмотря на феноменальный прогресс в развитии антигипертензивной фармакотерапии. Сегодня в условиях доступности более 60 оригинальных препаратов для снижения артериального давления (АД), относящихся к 10 фармакологическим классам, эффективный контроль АГ достигается не более чем в половине случаев. Причиной являются фундаментальные ограничения фармакотерапии, главные из которых – развитие фармакологической/фармакокинетической толерантности («привыкания») к действию препаратов, а также невозможность полностью соблюдать режимы приема препаратов вследствие объективной истощаемости психофизиологической функции самоконтроля. Ренальная денервация (РДН) – новое немедикаментозное лечение АГ, представляющее собой мини-электрохирургическое вмешательство на симпатической системе почек, когда с помощью катетерной абляции создается постоянный блок проведения нервных импульсов по почечным нервам, что в соответствии с функцией адренорецепторов в почках увеличивает фильтрацию, уменьшает канальцевую реабсорбцию воды и снижает клубочковую секрецию ренина. После формальной неудачи данного метода в исследовании Symplicity HTN-3 с использованием одноэлектродной катетерной системы первого поколения, РДН была практически изобретена заново. В первую очередь, был радикально изменен дизайн, новые устройства стали мультиэлектродными, с трехмерным пространственным расположением электродов, гарантирующим полностью круговое воздействие и плотный контакт электродов со стенкой артерии. Другим важным усовершенствованием стала анатомическая оптимизация процедуры вмешательства с перераспределением воздействий в сегментарные ветви почечной артерии, где почечные нервы максимально концентрируются вокруг почечных сосудов. В данной статье представлен анализ текущего развития данной медицинской технологии, определены перспективы ее дальнейшего использования.

Ключевые слова:	артериальная гипертония, симпатическая нервная система, эндоваскулярные вмешательства, радиочастотная абляция.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Пекарский С.Е., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю. Ренальная денервация в 2019 году. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(3):21–32. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-21-32 .

Renal denervation in 2019

Stanislav E. Pekarskiy, Viktor F. Mordovin, Tatiana M. Ripp, Alla Yu. Falkovskaya

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

In the 21st century, hypertension remains a major health threat to the adult population worldwide, despite the phenomenal progress in the development of antihypertensive pharmacotherapy. Currently, the rate of pharmacological control of hypertension barely exceeds 50%. Indeed, pharmacotherapy is fundamentally limited by pharmacological/pharmacokinetic tolerance (adaptation) to the drugs as well as by non-compliance of patients with treatment regimens due to depletion of their psycho-physiological function of self-control. Renal denervation (RDN) is a new non-drug treatment of hypertension. Renal denervation

Пекарский Станислав Евгеньевич, e-mail: pekarski@cardio-tomsk.ru.

consists of a mini-electrosurgery on the renal sympathetic system where a catheter ablation is used to create a permanent block of conduction through the renal nerves. This procedure, in accordance with the function of the renal adrenergic receptors, increases glomerular filtration, reduces tubular water reabsorption, and inhibits glomerular secretion of renin. After the over-disputed failure of the early version of RDN using the first-generation single-electrode catheter system in the SYMPLICITY HTN-3 study, therapy was virtually reinvented with a new three-dimensional multi-electrode design and an anatomically optimized procedure. The new device design ensures deployment of the electrodes in a pre-defined fully circumferential pattern. Moreover, this design provides a radial contact that presses the electrodes against the arterial wall thereby maximizing the efficiency of radiofrequency (RF) tissue heating. Another major improvement of RDN therapy is the anatomical optimization of the procedure by extending the treatment into the segmental branches of the renal artery where the renal nerves concentrate the most around renal vessels. This article presents an analysis of the current state-of-the-development and future perspectives of RDN therapy.

Keywords: hypertension, sympathetic nervous system, endovascular therapy, radiofrequency ablation.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Pekarskiy S.E., Mordovin V.F., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu. Renal denervation in 2019. *The Siberian Medical Journal*. 2019;34(3):21–32. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-21-32>.

В XXI веке артериальная гипертония (АГ) остается ведущей причиной преждевременной смерти и потери трудоспособности взрослого населения в мире [1], несмотря на феноменальный прогресс в развитии фармакологических способов снижения артериального давления (АД). В период, включающий вторую половину XX и первую декаду XXI веков, были разработаны и внедрены в клиническую практику более 60 оригинальных антигипертензивных препаратов, относящихся к 10 фармакологическим классам и использующих все известные патогенетические механизмы антигипертензивного действия. Однако АГ не собирается сдаваться. Число лиц с повышенным АД продолжает расти во всем мире [2], а частота эффективного лечения АГ даже в экономически развитых странах остается на уровне приблизительно 50%, что указывает на огромную неудовлетворенную потребность в лечении данного заболевания [3]. Причины хорошо известны это фундаментальные ограничения фармакотерапии в целом, главными из которых являются развитие толерантности («привыкания») к препаратам и неспособность пациентов полностью следовать режимам приема лекарственных средств.

Повторяющееся взаимодействие лекарственного препарата с соответствующими мишениями в организме человека, будь то клеточные рецепторы или ферменты, катализирующие биохимические реакции, неизбежно вызывает адаптационный ответ, направленный на нейтрализацию эффектов внешнего воздействия. Механизмы такого ответа могут быть различными. Для конкурентных агонистов/антагонистов клеточных рецепторов – это изменение чувствительности и/или концентрации соответствующих рецепторов-мишеней, так, при лечении бета-блокаторами повышается концентрация и чувствительность бета-адренорецепторов к адреналину и норадреналину [4]. Для антиферментных препаратов – переключение таргетируемых биохимических реакций на альтернативные пути, например, при лечении ИАПФ генерация ангиотензина II может осуществляться с помощью химазы (сериновой протеазы), нечувствительной к данным препаратам [5].

In the 21st century, hypertension remains the leading cause of premature death and disability of the adult population worldwide [1] despite the phenomenal progress in the antihypertensive pharmacology. In fact, during the second half of the 20th and the first decade of the 21st century, over 60 original antihypertensive drugs from 10 pharmacological classes employing all known mechanisms of the antihypertensive action had been developed and introduced into clinical practice. However, hypertension is not going to give up. The number of people with elevated blood pressure (BP) continues to grow worldwide [2] whereas the rate of hypertension control in population barely exceeds 50% even in the economically developed countries indicating a huge unmet need in the antihypertensive treatment [3]. The causes of this problem consist in the well-known fundamental limitations of pharmacotherapy including the development of pharmacodynamic/pharmacokinetic tolerance to the drugs and inability of the patients to fully comply with the treatment regimen.

Repeated interactions of a drug with its binding sites inevitably trigger the adaptation response aimed at neutralization of the external influence. The mechanisms of such response may differ. For the concurrent agonists/antagonists of the cellular receptors, it may be reciprocal changes in the sensitivity and/or density of the receptors, e.g. a beta-blocker administration is responded by the increase in the concentration and the sensitivity of the beta-adrenergic receptors to adrenalin and noradrenalin [4]. In case of enzyme inhibitors, the targeted biochemical syntheses may switch to the alternative pathways. For instance, in response to treatment with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, the angiotensin II may be alternatively generated by chymase (serine protease), which is insensitive to these agents [5].

Parallel to the development of the above described pharmacodynamic tolerance, the presence of an exoge-

Параллельно развитию фармакодинамической толерантности присутствие постороннего химического вещества в плазме вызывает индукцию специфических ферментов, ускоряющих биодеградацию и выделение этого вещества из организма, данный вид адаптации получил название «фармакокинетическая толерантность». Например, индукция цитохромов семейства Р-450 ускоряет биодеградацию бета-блокаторов, антагонистов кальция, торасемида и индапамида [6]. Недавний систематизированный анализ популяционных и больших клинических исследований показал, что примерно 10% пациентов с АГ являются резистентными к лекарственному лечению, и распространенность этой лекарственно-устойчивой гипертонии с течением времени только растет [7]. При этом намного большее значение может иметь частичная толерантность к препаратам, когда эффект лечения присутствует, но он значительно ослаблен. Систематический анализ 354 рандомизированных клинических исследований антигипертензивных препаратов, включающий 39 879 участников в группах активного лечения, показывает, что снижение АД при монотерапии препаратами из разных классов является примерно одинаковым и в среднем составляет всего лишь 9,1 мм рт. ст. систолического и 5,5 мм рт. ст. диастолического давления, что, несомненно, свидетельствует о чрезвычайно высокой распространенности частичной толерантности к антигипертензивной фармакотерапии [8]. По своей сути, адаптация к экзогенному влиянию – неотъемлемое свойство всех живых организмов, и, соответственно, толерантность к антигипертензивным препаратам развивается во всех случаях, но варьирует от частичного ослабления эффекта до полной лекарственной устойчивости.

Не менее серьезной проблемой фармакотерапии является несоблюдение режимов приема лекарственных препаратов. Только 50–66% пациентов, которым была назначена антигипертензивная фармакотерапия, продолжают принимать ее в течение года [9]. С позиций психофизиологии фармакотерапия в виде самоконтролируемого приема препаратов – это цель-ориентированное поведение, обеспечиваемое исполнительной функцией сознания. По своей природе сознательный контроль поведения или самоконтроль является ингибирующим, т. е. представляет собой когнитивный процесс активного подавления естественного или привычного поведения в пользу реализации цель-ориентированного поведения. Данный процесс связан с активностью префронтальной и передней медиальной коры головного мозга, требует затрат энергии и является истощающим ресурсом пропорционально интенсивности использования [10]. Истощение функции самоконтроля означает полную или частичную невозможность цель-ориентированного поведения, в данном контексте – приема препаратов в соответствии с инструкцией, например из-за невозможности сохранения информации о задаче в рабочей памяти сознания [11]. Таким образом, невозможность полностью выполнять инструкции по приему препаратов – это объективный феномен истощения психофизиологической функции. Очевидно, что истощение данной функции рано или поздно

nous substance in the plasma triggers induction of specific enzymes facilitating biodegradation and elimination of the drug from the body. This type of adaptation is termed pharmacokinetic tolerance. For example, induction of P-450 cytochrome family enzymes accelerates biodegradation of the beta-blockers, calcium antagonists, torasemide, and indapamide [6]. Recent systematic analysis of the population-based and large clinical studies showed that approximately 10% of patients with hypertension are apparently resistant to the drug treatment and the prevalence of the drug resistant hypertension is increasing over time [7]. However, much greater impact may have partial tolerance when the treatment effect is present, but significantly attenuated. The systematic analysis of 354 randomized studies of antihypertensive drugs involving 38,879 participants in the groups of active treatment showed that blood pressure-lowering effect of monotherapy is remarkably small for all categories of antihypertensive drugs with the mean value across five major classes of only 9.1 mm Hg for systolic and 5.5 mm Hg for diastolic BP, which, undoubtedly, suggests the high prevalence of partial tolerance to the antihypertensive pharmacotherapy [8]. In essence, an adaptation to the exogenous influences is an inherent property of all living organisms and, thereby, tolerance to antihypertensive drugs naturally develops in all cases, but it varies from a partial attenuation of the effect to a complete drug resistance.

The second problem is not at all easier. Only 50 to 60% of hypertensive patients follow prescribed drug regimen for a year [9]. From the standpoint of psychophysiology, the pharmacotherapy in the form of a self-controlled drug intake is a goal-oriented behavior resulting from executive functions of the human brain collectively referred to as cognitive control. By essence, cognitive control of a behavior is inhibitory i.e. it is a process of active inhibition of the natural or routine behavior in favor of the goal-oriented behavior. This process is associated with the activity of the prefrontal and anteromedial cortex and is a limited resource, which may be exhausted with the intensive use [10]. Depletion of the self-control function means complete or partial inability of the goal-oriented behavior, in this context, inability to follow the prescribed drug regimen, for example, because the information about the task is no longer stored in working memory [11]. Therefore, non-compliance is an objective phenomenon of use-dependent depletion of psychophysiological function. Obviously, the depletion of cognitive control occurs in all cases of self-administration of antihypertensive drugs, but, similarly to the above described phenomenon of drug tolerance, varies to a great extent from the short-term drug holidays and/or partially incomplete drug intake to complete treatment abandonment. The use of cognitive control is minimal when the therapy is short-term, each drug intake brings notable symptoms relief, and regular drug treatment is associated with progressive improve-

возникает во всех случаях, но, как и предыдущие явления, может варьировать в широких пределах от краткосрочных «лекарственных каникул» и/или частичного приема лекарств до полного отказа от лечения. Использование функции самоконтроля минимально, когда медикаментозная терапия является краткосрочной, каждый прием препарата приводит к ощутимому облегчению симптомов, а регулярное лечение связано с постепенным улучшением состояния. Напротив, длительная продолжительность лечения, бессимптомный характер заболевания, сложные режимы приема лекарств, побочные эффекты значительно увеличивают интенсивность использования функции самоконтроля. Антигипертензивная фармакотерапия – пожизненный самоконтролируемый прием нескольких препаратов в разных дозах и с разной частотой, обычно не связанный с заметным улучшением состояния пациента или облегчением симптомов заболевания, поэтому использование самоконтроля в этом случае является максимально интенсивным, что неизбежно приводит к его частым истощениям. Было показано, что даже в строго контролируемых клинических испытаниях антигипертензивных препаратов в среднем 30% пациентов хронически не соблюдают предписанные режимы их приема [12], и это несмотря на использование в таких исследованиях мультимодальных стратегий по улучшению приверженности к лечению, включающих активное общение пациента с врачом, предоставление информационных материалов, использование различных методов напоминания о необходимости приема препаратов, консультирование в режиме 24/7, бесплатную выдачу лекарств, подсчет количества использованных таблеток и т. д.

Фундаментальный характер вышеописанных проблем состоит в том, что, по своей сути, это проявления гомеостаза, главного и универсального свойства всех живых организмов, заключающегося в активном поддержании стабильности своего состояния, противодействуя внешним воздействиям, в данном случае фармакологическим. В этом смысле развитие фармакодинамической, фармакокинетической толерантности к препаратам, психологическое сопротивление неестественной форме поведения, какую представляет собой длительный прием медикаментов, истощение психофизиологических функций, обеспечивающих такое поведение, являются специфичными защитными механизмами, которые не могут быть полностью преодолены без серьезных последствий для организма и сознания человека. Таким образом, возможности фармакологического лечения АГ фундаментально ограничены и сегодня практически полностью исчерпаны настолько, что дальнейший прогресс в контроле АД может быть достигнут только с помощью новых немедикаментозных методов лечения.

Потенциально многообещающим направлением в данном отношении является чреспокожная ренальная денервация (РДН) – мини-электрохирургическое вмешательство на симпатической системе почек, когда с помощью катетерной абляции создается постоянный блок проведения нервных импульсов по почечным нервам. Прекращение стимуляции эффеरентных $\alpha 1a$ -, $\alpha 1b$ - и β -а-

ментов в почках приводит к уменьшению сокращения почечных артерий и, соответственно, снижению АД. Важно отметить, что РДН не является методом лечения, а лишь методом снижения симптомов, возникающих в результате гипертензии. Важно отметить, что РДН не является методом лечения, а лишь методом снижения симптомов, возникающих в результате гипертензии. Важно отметить, что РДН не является методом лечения, а лишь методом снижения симптомов, возникающих в результате гипертензии. Важно отметить, что РДН не является методом лечения, а лишь методом снижения симптомов, возникающих в результате гипертензии.

By nature, the above-described phenomena represent homeostatic responses. Homeostasis is the fundamental feature of all living organisms, which may be characterized as a natural resistance to changes in the condition or active maintaining of the steady state including protection against the external influences. That is, the development of the pharmacodynamics/pharmacokinetic tolerances to the drugs and the psychological resistance to such unnatural form of behavior as long-term drug intake are the specific defense mechanisms, which cannot be overcome without serious consequences for the stability of the human organism. Thus, the pharmacological treatment of hypertension is fundamentally limited whereas the potential of its further development is almost completely exhausted. No doubts the further progress in BP control will totally rely upon the new non-pharmacological treatments.

The potentially promising approach in this regard is percutaneous renal denervation (RND), which, in essence, is mini-electro-surgical intervention on the renal sympathetic nervous system, when catheter ablation is used to create a permanent block of conduction of both efferent and afferent nerve impulses through the renal nerves. Termination of the efferent stimulation of the $\alpha 1a$ -, $\alpha 1b$ -, and β -adrenergic receptors in the kidneys, in accordance with their function, increases renal blood flow and glomerular filtration, decreases the tubular reabsorption of Na^+ and water, decreases the juxtaglomerular secretion of renin. A blockade of the afferent stimuli decreases the central sympathetic tone. The strong physiological rationale and remarkable successes of the catheter-based interventions in other fields of medicine gave rise to the expectations of high antihypertensive efficacy of RDN. Indeed, the first uncontrolled and relatively small Symplicity HTN-1 [13] and Symplicity HTN-2 [14] trials met these expectations and demonstrated the safe and powerful BP decrease after RDN, on average, by 30/15 mm Hg. However, the first rigorously designed randomized sham-controlled trial of

дренорецепторов в почках в соответствии с их функцией увеличивает почечный кровоток и клубочковую фильтрацию, уменьшает канальцевую реабсорбцию Na^+ и воды, снижает юкстагломерулярную секрецию ренина. Блокада проведения афферентных стимулов снижает центральный симпатический тонус. Прямое физиологическое обоснование и существенный успех эндоваскулярных технологий в других областях медицины породили ожидания высокой гипотензивной эффективности РДН. Первые относительно небольшие исследования Symplicity HTN-1 [13], Symplicity HTN-2 [14] подтвердили данные ожидания, продемонстрировав возможность безопасного снижения АД с помощью РДН в среднем на 30/15 мм рт. ст. Однако последовавшее за ними крупное строго контролируемое испытание Symplicity HTN-3 [15] поставило эффективность РДН под вопрос, впрочем, довольно неожиданным способом: не из-за отсутствия снижения АД после вмешательства, а благодаря неожиданно большому снижению АД в контрольной группе, так, что различия между группами оказались незначительными, что было формально интерпретировано как недоказанная эффективность. Однако детальный анализ результатов этого исследования заставляет усомниться в правильности данного вывода. Как офисное, так и амбулаторное систолическое АД продемонстрировали статистически значимое снижение после РДН: 14.13 ± 23.93 и 6.75 ± 15.11 мм рт. ст. соответственно, $p < 0.001$ в обоих случаях. Только благодаря тому, что снижение АД в контрольной группе оказалось сопоставимым: 11.74 ± 25 и 4.79 ± 17.25 мм рт. ст., разница между группами оказалась незначимой (2,39 и 1,96 мм рт. ст. соответственно). Анализ данных в подгруппах [16] показал, что у афроамериканцев, участвовавших в этом исследовании, был более выраженный ответ АД в контрольной группе, чем после РДН: 17,8 мм рт. ст. против 15,5 мм рт. ст. соответственно (офисное систолическое АД). Это различие становится намного больше, если в сравнении участвуют только афроамериканцы, у которых в лечении присутствовали вазодилататоры: 21,9 против 12,3 мм рт. ст. Наконец, согласно данным исследования, вазодилататоры заметно чаще использовались в контрольной группе, чем в группе РДН. В сумме данные факты позволяют обоснованно предположить, что более частое лечение афроамериканцев вазодилататорами в контрольной группе в сочетании с более выраженной гипотензивной эффективностью вазодилататоров у данной категории пациентов и стало основной причиной неожиданно сильного снижения АД в контрольной группе и, как следствие, отсутствия статистически значимой разницы между группами. Данное предположение полностью подтверждается при исключении афроамериканцев из анализа. В этом случае снижение АД в группе РДН, как и предполагалось, оказывается значимо (почти в 2 раза) больше, чем в группе контроля: 15,2 против 8,6 мм рт. ст. (разница между группами 6,6 мм рт. ст.; [95% ДИ 11,8; 1,4], $p < 0,01$).

Однако различия в фармакотерапии между группами не могут объяснить довольно умеренную абсолютную величину эффекта снижения АД в группе РДН. Одной из причин, по данным исследования, могло быть технически

RDN, Symplicity HTN-3 study [15], challenged the efficacy of the intervention though in a quite unexpected way, not because there were no significant BP reduction in the RDN arm, but because there was unexpectedly high and significant BP reduction in the control arm so that the difference between the arms was insignificant, which was formally interpreted as that the efficacy endpoint was not met, and, thereby, the BP lowering effect of RDN was not demonstrated. However, the detailed post-hoc analysis of the study data raises serious doubts in the validity of this conclusion. In fact, both office and ambulatory systolic BP decreased significantly in the RND arm: 14.13 ± 23.93 and 6.75 ± 15.11 mm Hg, respectively ($p < 0.001$ in both cases). The negative result of the trial is completely driven by the comparable BP decrease in the control group (11.74 ± 25 and 4.79 ± 17.25 mm Hg), which is solely responsible for the insufficient difference between the study arms: 2.39 and 1.96 mm Hg, respectively. The analysis of the data in subgroups [16] have shown that the African Americans participating in the study had more pronounced BP response in the control group than that after RND: 17.8 mm Hg versus 15.5 mm Hg, respectively (office systolic BP). This difference becomes much higher when the comparison involves only those African Americans whose treatment included vasodilators: 21.9 versus 12.3 mm Hg. Finally, according to the study data, the vasodilators were used more frequently in the control group than in the RND group. Taken together, these facts allow to reasonably suggest that the more frequent treatment of the African Americans with the vasodilators in the control group, and the more pronounced blood pressure lowering effect to the vasodilators in this category of patients (compared to other study participants) were, in essence, the true reason for the unusually strong BP reduction in the control group and insignificant difference between the groups. This suggestion is confirmed by the fact that after exclusion of the African Americans from the analysis, the BP decrease in the RND group in full accordance with the expectations is significantly higher (almost two-fold) than in the control group: 15.2 versus 8.6 mm Hg; with the significant difference between the groups of 6.6 [95% CI 11.8; 1.4] mm Hg ($p < 0.01$).

However, the variations in pharmacotherapy cannot explain a quite moderate BP reduction in the RND group. According to the study data, the likely reason is the technically incomplete procedure in the majority of cases. In particular, fully circumferential treatment of renal arteries on both sides was performed only in $\approx 6\%$ of patients, whereas, in the rest of the patients, the treatment was circumferentially incomplete on one or even two sides. It has been found that the extent of BP reduction strongly depends on the circumferential completeness of the treatment. In patients with fully circumferential treatment on both sides, the decrease of 24-hour systolic BP was 10.3 [95% CI 21.1; 0.4]

неполное выполнение процедуры в значительном количестве случаев. В частности, полностью круговое воздействие с обеих сторон было выполнено только примерно у 6% пациентов, в то время как у остальных воздействие было неполным с одной или даже двух сторон. Было обнаружено, что эффект снижения АД существенно зависит от полноты кругового воздействия. Так, у пациентов с полностью круговым воздействием с обеих сторон снижение 24-часового систолического АД было 10,3 мм рт. ст. [95% ДИ 21,1; 0,4], а у пациентов, у которых кругового воздействия не удалось достичь ни с одной стороны, только 6,3 мм рт. ст. [95% ДИ 8,2; 4,3].

Отрицательный результат исследования Symplicity HTN-3 стимулировал активный поиск стратегий повышения эффективности РДН, из которых сегодня успешными оказались две: разработка трехмерного дизайна устройств, гарантирующего полностью круговое воздействие в артерии, и анатомическая оптимизация вмешательства. Первый подход был реализован компаниями-производителями систем РДН. Частая невозможность осуществить полностью круговое воздействие в артерии, выявленная в исследовании Symplicity HTN-3, была обусловлена ограничениями дизайна ранней версии устройства Symplicity Flex. Катетеры первого поколения с единственным электродом на отклоняемой концевой части обеспечивали высокую гибкость манипуляций и выбора позиции в артериях, однако достижение хорошего контакта со стенкой было затруднительным из-за довольно мягкой конечной части катетера, особенно в передней/задней позиции, когда контакт электрода со стенкой не виден из обычных ангиографических проекций (AP, RAO 20). Разработчиками устройств был предложен ряд конструктивных решений, эффективно гарантирующих полностью круговое воздействие за счет фиксированного равномерного расположения электродов, например, самоустанавливающийся спиральный катетер с четырьмя электродами (Symplicity Spyral), расправляемая проволочная корзинка также с четырьмя электродами (EnligHTN), баллоны с равномерным расположением электродов на поверхности (Vessix Reduce).

Вторая стратегия была разработана в НИИ кардиологии (Томск). На основе анализа доступных данных по анатомии почечного сплетения мы предположили, что вмешательство, выполняемое в виде 46 эндоваскулярных аблаций, равномерно распределенных в стволе почечной артерии, не является анатомически адекватным. Такой характер вмешательства предполагает, что все почечные нервы строго следуют вдоль артерии на всем протяжении от аорты до ворот почки. В действительности, хирургические исследования демонстрируют, что почечные нервы, берущие начало из нескольких отдельных источников в верхней части брюшной полости, направляются прямо к почке, образуя треугольное сплетение с широким основанием у аорты и вершиной, сходящееся к воротам почки. Такое нервное сплетение малодоступно для эндоваскулярного воздействия в проксимальной и средней трети почечной артерии, где почечные нервы идут на значительном расстоянии от артерии. Наиболь-

mm Hg, but only 6.3 [95% CI 8.2;4.3] mm Hg in patients in whom circumferential treatment was not achieved on both sides.

The negative result of the Symplicity HTN-3 trial has stimulated active search for the strategies to improve the RDN efficacy, among which the two strategies have proven successful: 1) the three-dimensional design of the devices ensuring a complete circumferential treatment of the vessel and 2) anatomical optimization of the intervention. The first approach was developed by manufacturers of the RDN systems. In fact, the main reason why the circumferential treatment of the renal artery was not achieved in the Symplicity HTN-3 trial was the one-dimensional design of the first-generation Simplicity Flex catheter. These catheters with a single electrode on the deflectable tip ensured high flexibility of the manipulations and choice of the electrode positions within the arteries, but achieving a good contact with the arterial wall was quite challenging because of a rather soft tip of the catheter, especially with the anterior/posterior aspects of the artery when the contact of the electrode was invisible in the usual angiographic projections (AP, RAO 20). To address this problem, a number of the designs have been developed, which ensure deployment of the electrodes in the pre-defined three-dimensional patterns effectively guaranteeing the complete circumferential treatment, and, also, providing contact force for the electrodes, for example: self-expanding spiral catheter with four electrodes (Symplicity Spyral), expandable basket also with four electrodes (EnligHTN), and the inflatable balloon with the electrodes evenly spaced on the surface (Vessix Reduce).

The second strategy was pioneered by the researchers at the Cardiology Research Institute of Tomsk NRMC (Tomsk Research Institute of Cardiology prior to 2016). Based on the analysis of available data on the anatomy of the renal plexus, we proposed that RDN procedure in the form of four to six endovascular ablations equally distributed within the main trunk of the renal artery is not anatomically adequate. Specifically, the technique assumes that all renal nerves strictly follow the course of the renal artery along the entire length from the aorta to the renal hilum. In reality, the surgical studies consistently demonstrate that the renal nerves taking roots from several separate sources in the upper abdomen go straight to the kidney forming a triangular plexus with a wide base towards the aorta and the apex converging to the renal hilum. Such plexus is inaccessible for the endovascular treatment in the proximal and middle portions of the renal artery where the renal nerves proceed at a significant distance from the artery. The maximal efficacy of the endovascular treatment may be achieved in the segmental branches of the renal artery where the nerves are maximally concentrated around the renal vessels. Therefore, the major cause of the low efficacy of the early-version

шую эффективность эндоваскулярное воздействие будет иметь в сегментарных ветвях почечной артерии, где нервы максимально концентрируются вокруг почечных сосудов. Таким образом, основной причиной малой эффективности ранней версии РДН в стволе почечной артерии, по нашему мнению, была анатомическая неадекватность такого подхода. Для проверки данной гипотезы мы разработали дистальный метод РДН в сегментарных ветвях почечной артерии (рис. 1) и сравнили его с традиционной формой вмешательства в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании.

RDN in the trunk of the renal artery, in our opinion, was the anatomical inadequacy of the approach. To verify this hypothesis, we developed the distal method of RND in the segmental branches of the renal artery (Figure 1) and compared it with the conventional procedure in the double-blind randomized controlled study. The study population included patients meeting criteria of true drug-resistant hypertension. The exclusion criteria were secondary hypertension, mean 24-hour ambulatory systolic BP < 135 mm Hg, estimated glomerular filtration rate

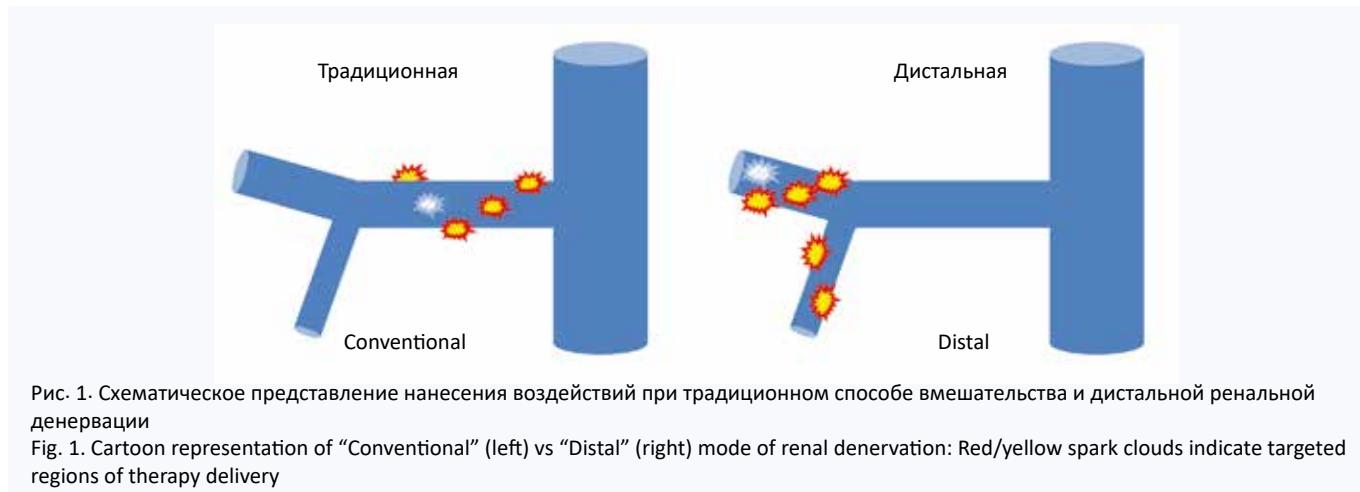


Рис. 1. Схематическое представление нанесения воздействий при традиционном способе вмешательства и дистальной ренальной денервации

Fig. 1. Cartoon representation of “Conventional” (left) vs “Distal” (right) mode of renal denervation: Red/yellow spark clouds indicate targeted regions of therapy delivery

Популяция исследования включала пациентов, отвечающих критериям истинной резистентной артериальной гипертензии. Критериями исключения были вторичная гипертония, среднее суточное (24 ч) систолическое АД < 135 мм рт. ст., расчетная скорость клубочковой фильтрации рСКФ < 30 мл/мин/м², распространенное заболевание почечных артерий и тяжелая сопутствующая патология, значительно увеличивающая риск вмешательства (по мнению исследователя).

Все пациенты, соответствующие критериям исследования, рандомизировались в соотношении 1:1 в группу дистальной или обычной РДН непосредственно в рентгеноперационной, и тип вмешательства оставался неизвестным для пациентов, исследователей и других специалистов, оценивавших результаты лечения, на всем протяжении исследования. РДН проводилась с использованием абляционного катетера Symplicity Flex и генератора радиочастотной энергии Symplicity G2™. Бедренный эндоваскулярный доступ, диагностическая ангиография и катетеризация почечной артерии выполнялись обычным способом. Традиционная денервация осуществлялась в стволе почечной артерии в соответствии с рекомендациями компании-производителя. В группе дистальной терапии после катетеризации ствола почечной артерии абляционный катетер последовательно продвигался в сегментные ветви артерии, где выполнялось 24 точечных воздействия в зависимости от диаметра сосуда. Офисное и амбулаторное АД, почечный кровоток (ультразвуковая допплер-флюметрия), почечная функция

(eGFR) < 30 mL/min/m², extended disease of the renal artery, and severe comorbidities significantly increasing the risk of the procedure (according to investigator' opinion). All patients, meeting the study criteria, were randomized in a 1:1 ratio to the distal or the conventional RDN treatment directly in the Cath lab, and the type of procedure remained unknown to the patients, investigators, and other outcome assessors during the entire study period.

Renal denervation was performed using Symplicity Flex ablation catheter and Symplicity G2™ radiofrequency energy generator. The femoral endovascular approach, diagnostic angiography, and catheterization of the renal artery were performed as usual. The conventional RND procedure in the main trunk of the renal artery was performed in accordance with the instruction for use provided by the manufacturing company. In the distal therapy group, after catheterization of the main trunk of the renal artery, the ablation catheter was further advanced beyond bifurcation into the segmental branches where 2–4 point treatments were performed depending on the diameter of the vessel. Office and ambulatory BP, renal blood flow (ultrasonic Doppler-flowmetry), and renal function (serum creatinine, 24-hour proteinuria, and eGFR) were assessed at baseline, 6 and 12 months after the procedure. Also, in some patients, the additional safety visit was performed to assess the office and ambulatory BP one month after the procedure. Baseline pharmacotherapy was maintained unchanged as much as possible in all pa-

ция (сывороточный креатинин, 24-часовая протеинурия, рСКФ по формуле MDRD) определялись в начале исследования, через 6 и 12 мес. после рандомизации. Также у части пациентов проводился дополнительный визит безопасности через один месяц после процедуры, который включал оценку офисного и амбулаторного АД. У всех пациентов, насколько это было возможно, исходная фармакотерапия поддерживалась неизменной на всем протяжении исследования. Исследование зарегистрировано в международном регистре клинических исследований ClinicalTrials.gov под номером NCT02667912, протокол исследования опубликован на сайте регистра по адресу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02667912>. Результаты исследования были опубликованы в 2017 г. [17]. В общей сложности дистальная РДН выполнена у 28 пациентов, у остальных 27 вмешательство было проведено традиционным способом. Исходные характеристики существенно не отличались между группами, за исключением рСКФ, которая была относительно выше (в пределах нормального диапазона) в группе дистального лечения. Технический успех вмешательства (минимум четыре успешных воздействия в артерии) составил 100% в обеих группах. Среднее количество воздействий в группах было приблизительно одинаковым (группа дистальной терапии 13.6 ± 1.8 ; обычная группа вмешательства 12.7 ± 1.4). Интраоперационная ангиография не выявила значительных повреждений почечной артерии во время процедуры, включая сегментарные ветви в группе дистального лечения. Серьезных осложнений также не наблюдалось. Одно небольшое осложнение (постпункционная псевдоаневризма бедренной артерии) отмечено у пациента из группы дистальной терапии. Исследование завершили 47 пациентов (85%), 23 после дистальной РДН, 24 после традиционного типа вмешательства. Семь пациентов выбыли из исследования: четыре участника умерли (в трех случаях от причин, не связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в одном случае от инсульта); три человека отказались продолжать исследование. Один пациент, завершивший исследование, не имел полных данных мониторирования АД. Согласно полученным результатам, оба метода РДН привели к стойкому снижению АД, которое сохранялось на протяжении 12 мес. после вмешательства. Однако снижение АД в группе дистальной РДН было примерно в два раза больше, чем в группе традиционного вмешательства в стволе почечной артерии. Через 6 мес. после вмешательства снижение 24-часового систолического АД по отношению к исходному в группе РДН составило 21,1 мм рт. ст. [95% ДИ 13,5; 28,7], $p < 0,001$ против 10,3 мм рт. ст. в группе контроля [95% ДИ 3,0; 17,6] мм рт. ст., $p = 0,005$, разница между группами: 10,8 [95% ДИ 0,3; 21,4] мм рт. ст., $p = 0,045$. Через 12 мес. после вмешательства снижение 24-часового систолического АД по отношению к исходному было 22,1 [95% ДИ 30,0; 14,3] мм рт. ст., $p < 0,001$ в группе дистального вмешательства против 11,5 [95% ДИ 17,9; 5,0] мм рт. ст., $p < 0,001$. Разница между группами по-прежнему оставалась статистически значимой: 10,7 [95% ДИ 20,8; 0,5] $p = 0,041$.

tients during the entire study period.

The study was registered in the international registry of clinical trials ClinicalTrials.gov (No. NCT02667912); a protocol of the study is available at the registry website: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02667912>.

The primary results of the study were published in 2017 [17]. A total of 55 patients were enrolled. Twenty eight patients underwent the distal RND whereas the conventional RDN procedure was performed in 27 patients. The groups did not significantly differ at baseline except the eGFR values, which were relatively higher (yet within the normal range) in the group of the distal treatment. Technical success of the intervention (minimum four successful ablations per artery) was 100% in both groups. Mean number of the ablations was approximately the same in the groups: 13.6 ± 1.8 in the group of distal therapy and 12.7 ± 1.4 in the group of conventional mode of the intervention. The intraoperative angiography did not show any significant damage to the renal arteries including the segmental arteries in the group of the distal treatment. One minor event, post-puncture pseudoaneurysm of the femoral artery, occurred in the patient from the distal therapy group. Forty seven (85%) patients completed the study including 23 patients after the distal RND and 24 patients after the conventional type of the procedure. Seven patients dropped out from the study: 4 patients died (3 from non-cardiovascular causes; 1 from fatal stroke); 3 patients refused to continue in the study. One patient who completed the study did not have full ABPM data. According to the study data, both RND methods resulted in the sustained reduction of BP, which was preserved for 12 months after the procedure. However, the BP decrease in the group of distal RND was approximately two times greater than in the group of the conventional main trunk treatment. Six months after the procedure, the decrease of the 24-hour systolic BP was 21.1 [95% CI 13.5; 28.7] mm Hg, ($p < 0.001$) in the group of the distal treatment versus 10.3 [95% CI 3.0; 17.6] mm Hg, ($p = 0.005$) in the controls; the difference between the groups was significant: 10.8 [95% CI 0.3; 21.4] mm Hg, ($p = 0.045$). Twelve months after the procedure, the decrease in 24-hour systolic BP was 22.1 [95% CI 30.0; 14.3] mm Hg, ($p < 0.001$) in the group of the distal treatment versus 11.5 [95% CI 17.9; 5.0] mm Hg, ($p = 0.005$) in the control group of the conventional main-trunk RDN. The difference between the groups remained significant: 10.7 [95% CI 20.8; 0.5] mm Hg, $p = 0.041$. No significant changes in the eGFR, creatinine, and 24-hour protein excretion were found in either group. Doppler flowmetry also did not show any significant changes in the blood flow through the renal arteries including the segmental branches after the distal RND. The mean number of the drugs taken in the groups did not significantly differ at baseline and did not significantly change through 12-month follow up. This study demonstrate the possibility to significantly improve

Значимых изменений рСКФ, креатинина, суточной экскреции белка не было зарегистрировано ни в одной из групп. Допплер-флюметрия также не выявила значительного изменения кровотока в почечной артерии, включая сегментные ветви после дистальной денервации. Среднее количество принимаемых препаратов в группах значимо не различалось и существенно не менялось на протяжении 12 мес. наблюдения. Результаты данного исследования доказали возможность значительного повышения эффективности РДН с помощью анатомической оптимизации вмешательства без увеличения риска осложнений. Полные результаты исследования опубликованы на сайте регистра ClinicalTrials.gov по адресу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02667912>.

Таким образом, после неудачи ранней версии РДН в исследовании Symplicity HTN-3 метод был значительно усовершенствован как конструктивно, так и методически. Последовавшие клинические испытания новой версии РДН полностью подтвердили ее значительные преимущества по сравнению с исходной. Программа новых клинических испытаний Symplicity включала два исследования SPYRAL HTN OFF-MED у пациентов с мягкой и умеренной АГ (150–180/90 мм рт. ст.) без антигипертензивной терапии и SPYRAL HTN ON-MED у пациентов с мягкой и умеренной АГ, но уже на фоне антигипертензивной терапии (13 препаратов). В обоих исследованиях был использован двухступенчатый скрининг, рандомизация, шам-контроль, а также лабораторный контроль содержания препаратов в плазме и моче, т. е. максимально строгий дизайн, в значительной степени более строгий, чем в исследовании Symplicity HTN-3. В исследовании SPYRAL HTN OFF-MED уже через 3 мес. был выявлен статистически значимый гипотензивный эффект РДН [18]. Снижение офисного систолического АД в группе РДН составило 10,0 мм рт. ст. [95% ДИ 15,1; 4,9], $p < 0,001$ против 2,3 мм рт. ст. в группе контроля [95% ДИ 6,1; 1,6], $p = 0,24$, разница между группами была статистически значимой: 7,7 мм рт. ст., $p = 0,02$. Снижение 24-часового систолического АД составило в группе РДН 5,5 мм рт. ст. [95% ДИ 9,1; 2,0], $p = 0,003$ против 0,5 [95% ДИ 3,9; 2,9], $p = 0,7644$, разница между группами была также статистически значима: 7,7 мм рт. ст., $p = 0,04$. В исследовании SPYRAL HTN ON-MED статистически значимый гипотензивный эффект РДН был продемонстрирован через 6 мес после вмешательства [19]. Снижение офисного систолического АД в группе РДН составило 9,4 мм рт. ст. [95% ДИ 13,5; 5,3] мм рт. ст., $p < 0,001$; разница с контрольной группой 6,8 мм рт. ст. [95% ДИ 12,5; 1,1] мм рт. ст., $p = 0,02$. Снижение 24-часового систолического АД: 9,0 мм рт. ст. [95% ДИ 12,7; 5,3] мм рт. ст., $p < 0,001$; разница с контрольной группой 7,4 мм рт. ст. [95% ДИ 12,7; 2,3] мм рт. ст., $p = 0,005$.

Параллельно продолжила свое развитие технология ультразвуковой РДН Paradise (ReCor Medical). В 2018 г. в ходе клинического исследования с аналогично строгим дизайном RADIANCE-HTN SOLO у пациентов с мягкой и умеренной АГ без медикаментозной терапии уже через 2 мес. был отмечен статистически значимый гипо-

the efficacy of RND by the proper anatomical optimization of the intervention without compromising the safety of the procedure. Complete results of the study are available at the following URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02667912>.

Therefore, after the failure of the early version of RND in the Symplicity HTN-3 trial, the therapy has undergone significant advancements both in the device design and in the procedural technique. Recent clinical trials confirmed the advantages of the upgraded RDN over the initial version. The program of clinical trials of the upgraded multi-electrode Symplicity Spyral system included the SPYRAL HTN OFF-MED study in patients with mild-to-moderate hypertension (150–180/90 mm Hg) without antihypertensive therapy and the SPYRAL HTN ON-MED study in patients also with mild-to-moderate hypertension, but on the antihypertensive therapy with 1–3 drugs. In both studies, maximally rigorous design, more strict than that in the Symplicity HTN-3 trial, was used including two-step screening, randomization, double-blinding, sham-control, and laboratory control for the drug concentrations in plasma and urine. In the SPYRAL HTN OFF-MED trial, the significant hypotensive effect of RDN was found as early as at three months after the procedure [18]. The decrease in the office systolic BP in the group of RDN was 10.0 [95% CI 15.1;4.9] mm Hg ($p < 0.001$) versus 2.3 [95% CI 6.1;1.6] mm Hg in the control group ($p = 0.24$); the difference between the groups was significant: 7.7 mmHg ($p = 0.02$). The decrease in 24-hour systolic BP values was 5.5 [95% CI 9.1;2.0] mm Hg ($p = 0.003$) in the RDN group versus 0.5 [95% CI 3.9;2.9] (= 0.7644) in the controls; the difference between the groups also reached significance: 7.7 mm Hg ($p = 0.04$). In the SPYRAL HTN ON-MED study, the significant hypotensive effect of RDN was demonstrated six months after the intervention [19]. The decrease in the office systolic BP in the group of RDN was 9.4 [95% CI 13.5;5.3] mm Hg ($p < 0.001$) versus 2.6 [95% CI 6.7;1.6] mm Hg ($p = 0.22$) in the control group with the significant difference between the groups: 6.8 [95% CI 12.5;1.1] mm Hg ($p = 0.02$). The decrease in 24-hour systolic BP was 9.0 [95% CI 12.7;5.3] mm Hg ($p < 0.001$) versus 1.6 [95% CI 5.2;2.0] mm Hg ($p = 0.37$) in the control group; also with the significant difference between the groups: 7.4 [95% CI 12.7;2.3] mm Hg ($p = 0.005$). In parallel, the ReCor Medical Company continued to develop the Paradise technology of the ultrasound-based RDN. In 2018, the clinical study with a similarly rigorous design, RADIANCE-HTN SOLO trial, demonstrated the significant BP lowering effect of RDN two months post-procedure in patients with mild-to-moderate hypertension without drug therapy [20]. A decrease in the office BP was -10.8 ± 13.6 mm Hg in the group of RND versus -3.9 ± 17.4 mm Hg in the control group; the difference between the groups was significant: -6.5 [95% CI -11.3 ; -1.8] mm Hg ($p = 0.007$). The decrease in the

тензивный эффект РДН [20]. Снижение офисного АД в группе вмешательства составило $-10,8 \pm 3,6$ мм рт. ст. в группе РДН против $-3,9 \pm 7,4$ в группе контроля; разница между группами: $-6,5$ [95% ДИ 11,3; $-1,8$] мм рт. ст., $p = 0,007$. Снижение 24-часового систолического АД было: $-7,0 \pm 8,6$ мм рт. ст. в группе РДН против $-3,1 \pm 9,7$ в группе контроля; разница между группами: $-4,1$ мм рт. ст. [95% ДИ $-7,1$; $-1,2$], $p = 0,006$.

Таким образом, три исследования двух различных технологий РДН с максимально строгим дизайном в сумме продемонстрировали безоговорочную эффективность данного метода лечения.

Величина гипотензивного эффекта в исследуемых выборках пациентов с мягкой и умеренной АГ составила примерно 10 мм рт. ст. Согласно недавнему метаанализу 123 исследований, включавшему данные 613 815 пациентов, снижение офисного систолического АД на 10 мм рт. ст. вызывает уменьшение риска серьезных сердечно-сосудистых заболеваний на 20% (ишемической болезни сердца на 17%, инсульта на 27%, сердечной недостаточности на 28%), что в исследуемых популяциях приводило к снижению общей смертности на 13% [21]. Исходя из этого, РДН потенциально представляет собой мощный инструмент снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Вышеописанный успех новой версии РДН воодушевил исследователей на проведение масштабных предрегистрационных испытаний с участием сотен пациентов. Первые результаты станут известны в 2020 г., и в случае успеха, очевидно, приведут к существенным изменениям в рекомендациях по лечению АГ. Также новые исследования повлекли за собой изменение базовой парадигмы РДН. Если исходно данный метод рассматривался как способ дополнительного лечения пациентов с лекарственно-резистентной АГ, то теперь РДН позиционируется как альтернатива фармакотерапии, в том числе и у пациентов с 1-й степенью повышения АД, не получающих антигипертензивных препаратов. В качестве однократной непродолжительной и ненагрузочной процедуры, которая может выполняться амбулаторно, но при этом обеспечивает существенный долговременный гипотензивный эффект, аналогичный постоянному приему 12 гипотензивных препаратов, РДН может быть очень привлекательным вариантом лечения как для пациентов с контролируемой гипертензией, у которых она может привести к значительному сокращению количества принимаемых гипотензивных препаратов, так и для пациентов без лекарственной терапии, если она поможет отсрочить на длительное время начало постоянного приема препаратов, снижающих АД.

Однако современное развитие РДН не ограничивается только областью АГ. В настоящее время активно изучаются возможности и перспективы применения РДН в других областях кардиологии. Очень интересные и многообещающие результаты были получены в отношении фибрилляции предсердий (ФП) – самого распространенного нарушения ритма сердца. М. Heradien и соавт. выполнили рандомизированное шам-контролируемое исследование эффектив-

24-hour systolic BP was -7.0 ± 8.6 mm Hg in the RND group versus -3.1 ± 9.7 mm Hg in the control group; the difference between the groups was also significant: -4.1 [95% CI -7.1 ; -1.2] mm Hg ($p = 0.006$).

Thus, three studies of two different RND technologies with maximally rigorous design collectively demonstrated the undoubted efficacy of this therapy. A magnitude of the blood pressure lowering effect achieved by RDN in the patients with mild-to-moderate hypertension was, on average, approximately 10 mm Hg. According to recent meta-analysis of 123 studies involving 613,815 hypertensive patients, a decrease in the office systolic BP by 10 mmHg results in the reduction of the risk of major cardiovascular disease events by 20% (coronary artery disease by 17%, stroke by 27%, and heart failure by 28%) leading to the decrease in the total mortality by 13% [21]. From this perspective, the RDN potentially represents a powerful tool for reduction of cardiovascular morbidity and mortality.

Above mentioned success of the upgraded version of RDN inspired initiation of the large-scale confirmatory trials involving hundreds of patients. The first results of these trials may be available in 2020, and, providing their success, they might result in the global changes of the guidelines for treatment of hypertension. It is worthy to note, that the new studies also caused the change of the very paradigm of RND. If initially RND was viewed as add-on treatment in the patients with drug-resistant hypertension, these trials provide the evidence supporting the use of this catheter-based therapy as the alternative to pharmacotherapy in all hypertensive patients including drug-naïve patients with mild hypertension. As one-time, short, low-burden procedure, the RND may be administered on an ambulatory basis and yet provide the significant and sustained BP lowering effect similar to that of a continuous administration of 1–2 hypotensive drugs. As such, RDN may be an attractive treatment option both for patients with hypertension controlled by pharmacotherapy, in whom it may lead to a significant reduction in the number of used hypotensive drugs and, also, for drug-naïve patients where it may help to significantly postpone the initiation of the lifelong antihypertensive pharmacotherapy.

However, the development of the RDN is not limited to the field of hypertension. Several other potential indications for RDN are under investigation. Recently, quite interesting and promising data were reported on the significance of RDN for prevention of atrial fibrillation (AF), the most common heart rhythm disorder. M. Heradien *et al.* conducted the randomized sham-controlled study of RDN in 80 patients with hypertension and hypertensive cardiomyopathy in the form of the left ventricular hypertrophy and/or the left atrial dilatation (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01990911). Forty two patients received the RND and 38 patients underwent sham procedure

ности РДН по предупреждению ФП у 80 пациентов с АГ и гипертензивной кардиопатией в виде гипертрофии левого желудочка и/или дилатации левого предсердия (NCT 01990911). У 42 пациентов выполнена РДН, у 38 – шам-вмешательство (ангиография). Возникновение эпизодов ФП выявлялось с помощью имплантируемого петлевого регистра. По результатам данного исследования, представленным на ежегодном конгрессе Европейского общества по чрескожным сердечно-сосудистым вмешательствам EuroPCR 2019 (20–24 мая 2019 г.), за три года наблюдения количество случаев впервые возникшей ФП было на 60% меньше в группе РДН, чем в контрольной группе, при этом частота впервые возникшего эпизода ФП в группе РДН также была намного ниже: 97.3 ± 38.5 против 123.5 ± 56.6 соответственно. Значительно ниже в группе РДН было количество эпизодов тахисистолической ФП $> 100/\text{мин}$: 5 против 12% в группе контроля. Однако наиболее удивительный результат – это значительное снижение сердечно-сосудистой смертности: один случай в группе РДН против шести случаев в контрольной группе. Эффективность РДН в плане предупреждения ФП также подтверждается серией исследований, в которых данный метод применялся в комбинации со стандартным интервенционным лечением ФП радиочастотной изоляцией легочных вен (ИЛВ). Наиболее масштабное из этих исследований – ERADICATE-AF, в котором 302 пациента с пароксизмальной ФП и АГ былиランダムизированы в параллельные группы РДН + ИЛВ и только ИЛВ. Согласно его результатам, представленным на ежегодной конференции Общества сердечного ритма (Heart Rhythm Society), проходившей в мае 2019 г., проведение РДН в дополнение к ИЛВ позволяет повысить успех лечения (в виде свободы от аритмии и противоаритмических препаратов в течение одного года после вмешательства) с 58 до 72%, что является довольно значительным улучшением эффективности лечения.

Таким образом, можно констатировать, что развитие метода РДН не только полностью восстановилось после неудачи 2014 г., но и расширило свои горизонты, в первую очередь, как полноценная альтернатива антигипертензивной фармакотерапии и способ повысить эффективность профилактики и лечения ФП. Другие возможные перспективы – это лечение сердечной и почечной недостаточности, для которых также характерна высокая симпатическая активность.

Литература / References

1. Global health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization; 2009:62.
2. Forouzanfar M-H., Liu P., Roth G-A., Ng M., Biryukov S., Marczak L. et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–182. DOI: 10.1001/jama.2016.19043.
3. Heart disease and stroke statistics-2017 update. A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146–e603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
4. Heilbrunn S.M., Shah P., Bristow M.R., Valentine H.A., Ginsburg R., Fowler M.B. Increased beta-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1989;79(3):483–490.
5. Kramkowski K., Mogielnicki A., Buczko W. The physiological significance of the alternative pathways of angiotensin II production. *J. Physiol. Pharmacol.* 2006;57(4):529–539.
6. Zisaki A., Miskovic L., Hatzimanikatis V. Antihypertensive drugs metabolism: an update to pharmacokinetic profiles and computational approaches. *Current. Pharmaceutical Design*. 2015;21:806–822.
7. Judd E., Calhoun D.A. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J. Hum. Hypertens.* 2014;28(8):463–468. DOI: 10.1038/jhh.2013.140.
8. Bramlage P., Hasford J. Blood pressure reduction, persistence and costs in the evaluation of antihypertensive drug treatment-a review. *Cardiovascular. Diabetology*. 2009;27(8):18. DOI: 10.1186/1475-2840-8-18.
9. Morris A.B., Li J., Kroenke K., Bruner-England T.E., Young J.M., Murrey M.D. et al. Factors associated with drug adherence and blood pressure control in patients with hypertension. *Pharmacotherapy*. 2006; 26(4):483–492. DOI: 10.1592/phco.26.4.483.

(angiography). The episodes of AF were detected using implantable loop recorder. According to the results of this study, presented at the annual meeting of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EuroPCR 2019, May 20–24, 2019), the incidence of new-onset AF during three-year follow-up was lower by 60% in the RND group than in the control group; the median ventricular rate of the first-detected AF episodes was also significantly lower in the group of RND: 97.3 ± 38.5 bpm versus 123.5 ± 56.6 bpm, respectively. Also, the number of tachysystolic AF episodes (ventricular rate > 100 bpm) was significantly lower in the RND group: 5% versus 12% in the control group. Yet, the most amazing result was the significant difference in the cardiovascular mortality: one case in the RND group versus 6 cases in the control group. The potential of the RDN for AF prevention has been also demonstrated in a series of the studies where this method was used in a combination with the conventional interventional treatment of AF in the form of the radiofrequency pulmonary vein isolation (PVI). The largest of these studies was the ERADICATE-AF trial where 302 patients with paroxysmal AF and hypertension were randomized to the parallel groups of RDN+PVI and PVI only. According to the study results presented at the Heart Rhythm Society's 40th Annual Scientific Sessions in May, 2019, adding RDN to PVI allows to increase the success of treatment (freedom from the arrhythmia and antiarrhythmic therapy for one year after the intervention) from 58% to 72%, which is quite a significant improvement of the treatment efficacy.

Thus, we may conclude that the development of the RDN not only fully recovered after the failure in 2014, but also expanded its horizons, first of all, as potential alternative to the antihypertensive pharmacotherapy as well as the promising strategy to improve prevention and treatment of AF. Other potential indications include treatment of heart failure and chronic renal disease, which are also characterized by sympathetic hyperactivity.

10. Crowe D.A., Goodwin S.J., Blackman R.K., Sakellaridi S., Sponheim S.R., MacDonald A.W. et al. Prefrontal neurons transmit signals to parietal neurons that reflect executive control of cognition. *Nat. Neurosci.* 2013;16(10):1484–1491. DOI: 10.1038/nn.3509.
11. Vohs K.D., Baumeister R.F., Schmeichel B.J., Twenge J.M., Nelson N.M., Tice D.M. Making choices impairs subsequent self-control: a limited-resource account of decision making, f-regulation, and active initiative. *J. Pers. Soc. Psychol.* 2008;94(5):883–898. DOI: 10.1037/0022-3514.94.5.883.
12. Cramer J.A., Benedict A., Muszbek N., Keskinalsan A., Khan Z.M. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int. J. Clin. Pract.* 2008;62(1):76–87. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01630.x.
13. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R., Sobotka P.A., Sadowski J., Bartus K. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;11;373(9671):1275–1281. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3.
14. Esler M.D., Krum H., Sobotka P.A., Schlaich M.P., Schmieder R.E., Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;4;376(9756):1903–1909. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
15. Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W., D'Agostino R., Flack J.M., Katzen B.T. et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2014;10;370(15):1393–1401. DOI: 10.1056/NEJMoa1402670.
16. Kandzari D.E., Bhatt D.L., Brar S., Devireddy C.M., Esler M., Fahy M. et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLECTIC HTN-3 trial. *Eur. Heart J.* 2015;36:219–227. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu441.
17. Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V., Semke G., Ripp T., Falkovskaya A. et al. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension. *Journal of Hypertension.* 2017;35(2):369–375. DOI: 10.1097/JHJ.00000000000001160.
18. Townsend R.R., Mahfoud F., Kandzari D.E. 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;390:2160–2170. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32281-X.
19. Kandzari D.E., Bohm M., Mahfoud F., Townsend R.R., Weber M.A., 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 randomized trial. *Lancet.* 2018;391:2346–2355. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30951-6.
20. Azizi M., Schmieder R.E., Mahfoud F., Weber M.A., 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;391:2335–2345. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31082-1.
21. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberton J. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957–967. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.

Информация о вкладе авторов

Пекарский С.Е. – концепция статьи, литературный поиск, написание статьи, смысловой анализ и интерпретация данных.

Мордовин В.Ф. – анализ и редактирование интеллектуального содержания рукописи.

Рипп Т.М. – анализ и редактирование интеллектуального содержания рукописи.

Фальковская А.Ю. – анализ и рецензирование интеллектуального содержания рукописи.

Сведения об авторах

Пекарский Станислав Евгеньевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4008-4021.

E-mail: pekarski@cardio-tomsk.ru.

Мордовин Виктор Фёдорович, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Рипп Татьяна Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5898-0361.

E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru.

Фальковская Алла Юрьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5638-3034.

E-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

 **Пекарский Станислав Евгеньевич**, e-mail: pekarski@cardio-tomsk.ru.

Information on author contributions

Pekarskiy S.E. – concept of the article, search for literature, writing the article, semantic analysis, and data interpretation.

Mordovin V.F. – analysis and editing of the intellectual content of the manuscript.

Ripp T.M. – analysis and editing of the intellectual content of the manuscript.

Falkovskaya A.Yu. – analysis and editing of the intellectual content of the manuscript.

Information about the authors

Stanislav E. Pekarskiy, M.D., Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4008-4021.

E-mail: pekarski@cardio-tomsk.ru.

Victor F. Mordovin, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Tatyana M. Ripp, M.D., Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5898-0361.

E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru.

Alla Yu. Falkovskaya, M.D., Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5638-3034.

E-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

 **Stanislav E. Pekarskiy**, e-mail: pekarski@cardio-tomsk.ru.

Поступила 17.06.2019

Received June 17, 2019