<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-117-125>

РЕНАЛЬНАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ. НОВАЯ ЖИЗНЬ ТЕХНОЛОГИИ

ЧИЧКОВА Т.Ю.*, МАМЧУР С.Е., РОМАНОВА М.П., ХОМЕНКО Е.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово, Россия

Резюме

Ренальная денервация (РД) – метод модуляции тонуса автономной нервной системы, разработанный для лечения резистентных форм артериальной гипертензии (АГ). Первые сообщения о высокой эффективности РД дали толчок к развитию технологии. Однако после публикации данных первого рандомизированного контролируемого клинического исследования (РКИ) Symplicity HTN-3, не показавшего преимуществ технологии, интерес к ней значительно угас. Разработка и публикации данных новых РКИ с усовершенствованным дизайном SPYRAL HTN-OFF MED и SPYRAL HTN-ON MED позволили методу возродиться. В исследованиях было показано, что РД приводит к снижению как офисных, так и среднесуточных значений АД, эффективна у пациентов с неконтролируемой АГ

даже в условиях отсутствия медикаментозной терапии в сравнении с ложной (sham) процедурой. Кроме того, эффект вмешательства сохраняется в течение 24 часов, характеризуется положительным влиянием на параметры суточного профиля АД и не зависит от приверженности к лечению. В настоящем обзоре представлены данные об эффективности и безопасности технологии, отражены ее органопротективные эффекты, а также обсуждается вопрос о преимуществах РД у различных групп пациентов.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Романова М.П., Хоменко Е.А. Ренальная денервация. новая жизнь технологии. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(4): 117-125. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-117-125>

*Корреспонденцию адресовать:

Чичкова Татьяна Юрьевна, 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6, e-mail: chi4cova@ya.ru

© Чичкова Т.Ю. и др.

REVIEW ARTICLES

RENAL DENERVATION: A NEW LIFE OF THE TECHNOLOGY

TATIANA Y. CHICHKOVA, SERGEY E. MAMCHUR, MARIA P. ROMANOVA, EGOR A. KHOMENKO

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases', Kemerovo, Russian Federation

For citation:

Tatiana Y. Chichkova, Sergey E. Mamchur, Maria P. Romanova, Egor A. Khomenko. Renal denervation: a new life of the technology. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(4):117-125. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-117-125>

**Corresponding author:

Dr. Tatiana Y. Chichkova, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, e-mail: chi4cova@ya.ru

© Tatiana Y. Chichkova et al.

Abstract

Renal denervation (RDN) is a method of the sympathetic nervous system modulation which has been specifically developed for the treatment of re-

sistant hypertension. Initial reports demonstrating high efficiency of RDN in such patients propelled the development of the technology, yet a specific randomised controlled trial Symplicity HTN-3

◀ English

did not show its benefits. Data from the subsequent RCTs SPYRAL HTN-OFF MED and SPYRAL HTN-ON MED have shown that RDN reduces both office and daily blood pressure, does not depend on the patient adherence, and is efficient in patients with uncontrolled hypertension even in the absence of drug therapy. This review summarises the data on the efficacy and safety of the technolo-

gy, its organoprotective effects, and also discusses the benefits of the RDN in different patient groups.

Keywords: resistant arterial hypertension, renal denervation.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

Введение

Ренальная денервация (РД) была предложена как альтернативный симпатэктомии метод модуляции тонуса автономной нервной системы с целью лечения резистентной к терапии артериальной гипертензии (АГ). За время существования технологии отношение к ней у врачей и исследователей по всему миру претерпевало кардинальные изменения. Публикации первых клинических случаев с демонстрацией высокой эффективности вмешательства, а также результаты экспериментальных и клинических исследований, дали толчок к активному развитию метода [1]. Тем не менее сложный механизм действия, отсутствие очевидных способов оценки результата и объема выполненной процедуры поддерживали неоднозначное и нередко негативное отношение к РД.

Обзор исследований, выполненных с применением первого поколения устройств

В 2010 году были опубликованы результаты первого многоцентрового рандомизированного исследования (РКИ) SYMPPLICITY HTN-2, включающего 106 пациентов с резистентной АГ. В контрольной группе пациенты получали медикаментозную терапию, в исследуемой дополнительно проводилась денервация почечных артерий. Через 6 месяцев в группе РД произошло достоверное снижение офисного систолического артериального давления (САД) на 32 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) на 12 мм рт. ст. В группе контроля изменений не было [2]. В 2014 году были представлены результаты РКИ SYMPPLICITY HTN-3 с включением более 500 пациентов, не выявившего преимуществ метода перед ложной (sham) процедурой [3]. Результаты данного исследования легли в основу действующих клинических рекомендаций, согласно которым РД не следует применять в рутинной практике, пока не будет доступно достаточно данных относительно ее эффективности и безопасности. Анализ результатов SYMPPLICITY HTN-3 позволил установить воз-

можную связь между эффективностью и техническими аспектами самой процедуры денервации, а также выявил ряд недостатков дизайна исследования. Следует заметить, что в исследовании в обеих группах произошло снижение показателей АД по данным суточного мониторинга АД (СМАД), но эти изменения были сопоставимы между группами. Наиболее вероятной причиной таких результатов явилось отсутствие стандартизированной медикаментозной терапии и неоднократная ее коррекция в ходе наблюдения в обеих группах (до 42% исследуемой выборки). Однако важной находкой данного проекта стало отсутствие антигипертензивного эффекта денервации у афроамериканцев, что обусловлено особенностями развития АГ у представителей негроидной расы [4]. В ранних исследованиях применялись устройства для радиочастотной абляции первого поколения (Symplicity Flex; Medtronic, США), представляющего собой гибкий катетер с одним монополярным электродом. Манипулируя катетером в почечной артерии, необходимо нанести от 4 до 6 аппликаций по спирали. Общая длительность воздействия в таком случае составляет около 10–15 минут и напрямую зависит от опыта оператора. Post hoc анализ результатов SYMPPLICITY HTN-3 показал, что лишь в 6% случаев была достигнута циркулярная линия абляции [5]. В **таблице 1** приведены результаты наиболее значимых РКИ с применением первого поколения устройств.

Длительное время вопрос об оптимальном дизайне РД и выборе целевого участка артерии оставался спорным. Особенность морфологии почечного нервного сплетения состоит в неравномерном распределении нервных волокон в стенке артерии. В проксимальном сегменте плотность распределения нервных окончаний значительно больше, однако волокна их находятся на большем расстоянии от просвета почечной артерии (4 мм в проксимальном против 2 мм в дистальном сегменте). Кроме того,

Исследование (автор) <i>Trial (authors)</i>	Критерии включения <i>Inclusion criteria</i>	Период наблюдения, месяцы <i>Follow-up, months</i>	Группа РД <i>RDN group</i>		Группа контроля <i>Control group</i>		Δ САД _{РД-контроль} мм рт. ст. Δ SBP _{RDN-control} mmHg	p
			n*	Δ САД мм рт. ст./ Δ SBP, mmHg	n*	Δ САД мм рт. ст. Δ SBP, mmHg		
<i>Symplicity HTN 2</i> (Esler et al.)	Офисное САД $\geq$ 160 мм рт. ст. <i>Office SBP $\geq$ 160 mmHg</i>	6	20	-11 $\pm$ 15	25	-3 $\pm$ 19	-8,0 (-17,9; -0,9)	<0,05
<i>Symplicity HTN 3</i> (Bhatt et al.)	Офисное САД $\geq$ 160 мм рт. ст., амбулаторное САД > 135 мм рт. ст. <i>Office SBP $\geq$ 160 mmHg, ambulatory SBP > 135 mmHg</i>	6	329	-6,8 $\pm$ 15	162	-4,8 $\pm$ 17	-2,0 (-5,0; -1,1)	0,98
<i>DENER HTN</i> (Azizzi et al.)	Офисное САД $\geq$ 140 мм рт. ст., офисное ДАД $\geq$ 80 мм рт. ст. <i>Office SBP $\geq$ 140 mmHg, office DBP $\geq$ 80 mmHg</i>	6	48	-15,4 $\pm$ 13	53	-9,5 $\pm$ 13	-5,9 (-11,0; -0,8)	0,02
<i>SYMPATHY</i> (de Jager et al.)	Дневное САД $\geq$ 135 мм рт. ст. <i>Daily SBP $\geq$ 135 mmHg</i>	6	83	-5,6 $\pm$ 21	41	-6,6 $\pm$ 21	(-7,1; 9,1)	0,80

*Примечание – пациенты, которым проводилось 24-часовое СМАД

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, РД – ренальная денервация

*Note – patients with 24-hour ambulatory blood pressure monitoring

SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, ABPM – ambulatory blood pressure monitoring, RDN – renal denervation

Таблица 1.

Динамика САД по данным СМАД в рандомизированных клинических исследованиях с применением устройства для РД первой генерации (Symplicity flex).

Table 1.

Temporal changes in systolic blood pressure in randomised controlled trials which used the first-generation systems to perform renal denervation (ambulatory blood pressure monitoring).

в направлении к дистальному сегменту происходит увеличение количества эфферентных нервных волокон с уменьшением афферентных [6]. В эксперименте было показано, что воздействие на всем протяжении почечной артерии и начальных отделов ее ветвей сопровождается максимальным снижением плотности нервных волокон и уровня почечных спиловеров норэпинефрина [7]. Эти результаты были подтверждены и в клинических исследованиях. Сегодня принято считать, что денервация должна быть осуществлена максимально полно, во всех доступных аблации артериях и проксимальных сегментах их ветвей, что особенно актуально для радиочастотного воздействия. Применение устройств для ультразвуковой аблации с большей глубиной повреждения допускает более проксимальное воздействие [8, 9].

Обзор исследований, выполненных с применением нового поколения устройств

Нейтральные результаты исследования Symplicity HTN-3 определили дальнейшую судьбу развития технологии – многие компании остановили продвижение и дальнейшие разработки в этом направлении. Тем не менее более ранние попытки создания устройств для одномоментного воздействия с максимальной глубиной повреждения привели к появлению новых технологий. Среди них вызывает интерес катетер баллонного типа для проведения биполярной аблации Vessix Renal Denervation System (Boston Scientific, США). В исследовании REDUCE-HTN с включением 144 пациентов был продемонстрирован высокий профиль эффективности и безопасности [10]. Однако, используя данное устройство, мы столкнулись с проблемой невозможности его применения у пациентов с наличием добавочных артерий и ранним ветвлением основного ствола, а фиксированный диаметр баллона позволял осуществлять

воздействие только в проксимальной части почечной артерии [11]. В исследовании Karanasos A. et al. (2015 г.) с применением оптической когерентной томографии и внутрисосудистого ультразвука были изучены повреждения сосудистой стенки, возникающие после использования устройств различных типов. При этом в группе баллонных катетеров частота развития диссекций была значительно выше, что также выступает не в пользу данной технологии [12].

Оптимальным устройством для проведения дистальной аблации оказалось второе поколение устройств Symplicity, представляющее собой гибкий катетер с 4 монополярными электродами и позволяющее осуществлять одномоментное воздействие в 4 точках почечной артерии по спирали (Symplicity Spyral, Medtronic, США). Программа клинических исследований данного устройства стартовала с 2 пилотных проектов – SPYRAL HTN-OFF MED и SPYRAL HTN-ON MED, в которых изучался эффект снижения уровня АД после проведения РД против sham процедуры у пациентов с неконтролируемой АГ на фоне отсутствия и приема антигипертензивной терапии. На основании результатов пилотных исследований программа в настоящее время продолжается с набором 300 пациентов в SPYRAL HTN-OFF MED (Pivotal) и 221 в SPYRAL HTN-ON MED Expansion.

В планировании исследования РД одной из сложнейших задач является исключение влияния медикаментозной терапии. Это проблема включает в себя как неучтенные или неподдающиеся контролю факты коррекции терапии, так и вопросы приверженности к лечению. Проект SPYRAL HTN-OFF MED должен был

полностью исключить влияние этого фактора и определить дальнейшую судьбу денервации почечных артерий. В исследование включались пациенты, не принимающие антигипертензивную терапию (либо терапия была отменена за 4–6 недель до рандомизации) и имеющие значения офисного САД от 150–180 мм рт. ст., ДАД – 90 мм рт. ст. и более и показатели среднего САД 140–170 мм рт. ст. Исследование SPYRAL HTN-ON MED оценивало эффективность и безопасность применения РД на фоне приема многокомпонентной антигипертензивной терапии с применением основных классов препаратов, один из которых диуретик. В исследовании проводилась оценка приверженности к терапии путем лабораторного анализа содержания метаболитов препаратов в биологических жидкостях. В исследованиях было показано, что РД приводит к снижению и офисных и среднесуточных значений АД, эффективна у пациентов с неконтролируемой АГ даже в условиях отсутствия медикаментозной терапии в сравнении с sham процедурой. Кроме того, эффект вмешательства сохраняется в течение 24 часов, характеризуется положительным влиянием на параметры суточного профиля АД и не зависит от приверженности пациента к лечению. В исследованиях не было выявлено серьезных осложнений, ассоциированных с вмешательством [13, 14]. Недавно были опубликованы данные 3-месячного периода наблюдения исследования SPYRAL HTN-OFF MED (Pivotal), также демонстрирующие показанные в пилотном проекте преимущества технологии [15]. Результаты исследований суммированы в таблице 2.

Таблица 2.

Динамика офисного и среднесуточного САД в рандомизированных клинических исследованиях с применением устройств второй генерации

Table 2.

Temporal changes in 24-hour systolic blood pressure in randomised controlled trials which used the second-generation systems to perform denervation (ambulatory blood pressure monitoring)

Исследование <i>Trial</i>	Период наблюдения, месяцы <i>Follow-up, months</i>	Группа РД <i>RDN group</i>		Группа контроля <i>Control group</i>		Δ САД _{РД-контроль} мм рт. ст. Δ SBP _{RDN-control} mmHg	p
		n*	Δ САД мм рт. ст./ Δ SBP, mmHg	n*	Δ САД мм рт. Δ SBP, mmHg		
SPYRAL HTN-OFF MED (Pivotal)	3	140	-4,7	134	-0,8	-4 (-6,2; -1,8)	0,0005
SPYRAL HTN-ON MED	6	36	-9	36	-1,6	-7,4 (-12,5; -2,3)	0,0051
RADIANCE HTN SOLO	6	74	-7	72	-3,1	-4,1 (-7,1; -1,2)	0,006

*Примечание – САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, САМД – суточное мониторирование артериального давления, РД – ренальная денервация

*Note – SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, ABPM – ambulatory blood pressure monitoring, RDN – renal denervation

Другим РКИ, показавшим преимущество РД, явилось многоцентровое рандомизированное слепое контролируемое исследование RADIANCE-HTN SOLO, в котором применялась ультразвуковая абляция. В исследование включались пациенты, не получающие антигипертензивную терапию (**таблица 2**) [16]. В другом анализе RADIOSOUND-HTN сравнивалась эффективность устройств для ультразвуковой и радиочастотной абляции с воздействием в основном стволе почечных артерии, дополнительно выделялась группа, в которой радиочастотное повреждение проводилось еще и в ветвях почечных артерий. Эффективность ультразвуковой абляции превосходила радиочастотное воздействие в основном стволе, но была сопоставима с радиочастотным воздействием в третьей группе [9]. Эти результаты объяснимы большей глубиной повреждения при применении ультразвуковых систем и особенностями анатомии нервного сплетения, описанными выше.

Влияние ренальной денервации на показатели суточного профиля АД

РД оказывает влияние не только на среднесуточные показатели АД, но и на параметры суточного профиля. Известно, что снижение АД в ранние утренние часы особенно важно из-за повышенного риска сердечно-сосудистых катастроф, происходящих в это время [17, 18]. По данным исследования HONEST, включающего около 21000 пациентов, при уровне САД в ранние утренние часы более 150 мм рт. ст. риск сердечно-сосудистых событий увеличивается в 5 раз по сравнению с теми, у кого САД не превышает 125 мм рт. ст. [19]. В исследованиях группы Spyrat HTN в динамике оценивались не только среднесуточные показатели АД, но и параметры его суточного профиля. Величина утреннего подъема АД оценивалась как разница между средним утренним и средним ночным АД. Угол утреннего подъема характеризует скорость изменения АД в ранние утренние часы. В исследовании SPYRAL HTN-OFF MED угол утреннего подъема ДАД через 6 месяцев наблюдения значительно уменьшился (1,1 против 4,1 мм/ч; $p=0,006$), и был достоверно меньше в исследуемой группе (1,1 против 3,6 мм/ч; $p=0,029$). Аналогичная тенденция, однако не достигающая статистической значимости, характерна и для САД [13, 14].

С 2012 года продолжается регистровое исследование Global Symplicity Registry, целью

которого является оценка эффективности и безопасности РД в реальной клинической практике. В настоящее время в исследование включено 2237 пациентов. РД проводилось с применением катетера SYMPPLICITY Flex. Период наблюдения в 3 года прошли 1742 человека. За период наблюдения зарегистрировано достоверное умеренное снижение как офисного, так и среднесуточного САД. Значимых осложнений в отдаленном периоде не заявлено [20].

Органопротективные эффекты ренальной денервации

Нарушение нейрогуморальной регуляции играет важную роль в патогенезе не только артериальной гипертензии, но и других ССЗ, включая сердечную недостаточность и даже нарушения ритма сердца. Денервация почечных артерий как метод модуляции симпатической активности может быть одной из опций лечения пациентов с сердечно-сосудистой патологией. В одном из метаанализов, включающем 17 исследований (698 пациентов), было показано положительное влияние РД на ряд сердечно-сосудистых маркеров поражения органов-мишеней, включая индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), радиальный индекс аугментации и скорость пульсовой волны. При этом степень снижения АД и его исходные значения не влияли на органопротективный эффект РД [21].

На экспериментальной модели сердечной недостаточности после проведения ренальной денервации Sharp T.E. et al. (2018 г.) было показано снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также уменьшение конечного систолического размера левого желудочка и улучшение эхокардиографических параметров продольной деформации [22]. Результаты клинических исследований РД при сердечной недостаточности противоречивы отчасти из-за ограниченной мощности с небольшими размерами выборки. В метаанализе Fukuta H. et al. (2017 г.), включающем два контролируемых (80 пациентов) и два неконтролируемых исследования (21 пациент), через 6 месяцев после денервации наблюдалось большее увеличение фракции выброса ЛЖ и уменьшение конечного систолического размера ЛЖ.

Следует заметить, что исследования, посвященные влиянию РД на течение наджелудочковых и желудочковых аритмий, по-прежнему вызывают недоверие у научного сообщества. Недавно было опубликовано рандомизирован-

ное исследование ERADICATE-AF с включением 302 пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и АГ. В группе контроля проводилась антральная изоляция легочных вен, которая дополнялась РД в изучаемой группе. Свобода от аритмии в группе РД за 1 год наблюдения составила 72,1% против 56,5% (ОШ 0,57; ДИ 95%, 0,38–0,85; $P = 0,006$) [24].

Обоснование применения ренальной денервации в различных группах

После громких заявлений о существенном снижении АД после денервации пилотные исследования группы SPYRAL HTN показали умеренный эффект в виде снижения среднего САД на 5–7 мм рт. ст. Хотя литературные данные о сравнении эффекта РД и медикаментозной терапии противоречивы ввиду схожего антигипертензивного эффекта у пациентов с неконтролируемой АГ, включая пациентов с низким комплаенсом, следует рассмотреть интенсификацию терапии до проведения РД. Так, Rosa J. et al. (2015 г.) не выявили различий в уровне снижения среднесуточных показателей АД в группах денервации и интенсификации терапии, хотя показатели достоверно снижались в обеих группах [25]. В аналогичном исследовании DENERV HTA терапия спиронолактоном показала преимущества перед РД [26]. Неоднократно продемонстрированный в исследованиях диапазон индивидуальной реакции пациента вполне объясним разнообразием механизмов, лежащих в основе АГ. В настоящее время предсказать долгосрочный индивидуальный ответ на вмешательство практически невозможно. Метод стимуляции почечных нервов позволил лучше понять физиологию и оценить участие почечного сплетения в регуляции АГ, а также понять необходимость проведения максимально полной денервации [27]. На практике этот метод позволял оценить объем выполненного вмешательства, но с появлением современных систем для РД утратил свое практическое значение. Малоизученными остаются вопросы анатомической и функциональной реиннервации почечных артерий. В эксперименте на овцах через 11 месяцев после денервации происходило восстановление функции почечных нервов [28].

Сегодня становится очевидным, что денервация почечных артерий может быть одним из компонентов комплексного подхода к терапии АГ, включающего коррекцию образа жизни и адекватную медикаментозную терапию.

К тому же, после публикации данных исследования SPRINT произошла переориентация медицинского сообщества на более «жесткий» контроль АД, значительно снижающий риски сердечно-сосудистых катастроф [29].

В недавно опубликованном исследовании, проведенном в Германии, методом анкетирования у пациентов с АГ проводилась оценка предпочтений в выборе метода лечения. В исследовании было включено 1011 человек, средний возраст 65 лет. Среди пациентов, не получающих медикаментозную терапию (172 человека), 38,2% предпочли проведение РД, из 839 человек, находящихся на медикаментозной терапии, 28,2% предпочли проведение денервации. При анализе возрастных характеристик оказалось, что в группе моложе 50 лет до 44% отдают предпочтение интервенционному подходу, в то время как среди лиц старше 70 лет – только 21,3%. Большая часть опрошенных (58,9%) готовы рассмотреть денервацию почечных артерий в качестве варианта лечения. Среди опрошенных, отдающих предпочтение РД, лишь 47,8% указали на отсутствие в анамнезе побочных эффектов антигипертензивных лекарств, что было меньше, чем в группе выбирающих консервативный подход. При этом в структуре представленных побочных эффектов примерно 30% потребовали отмены или замены препарата (кашель, сухость во рту, эректильная дисфункция и т.д.) [30, 31].

Таким образом, можно условно выделить несколько групп пациентов, которые будут иметь потенциальные преимущества от проведения РД:

- неконтролируемая артериальная гипертензия у пациентов высокого риска в дополнение к медикаментозной терапии (включая пациентов с резистентной АГ, а также с низкой приверженностью к терапии);
- пациенты, не имеющие поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний, у которых требуется мягкий антигипертензивный эффект, и не желающие принимать антигипертензивную терапию, а также ситуации, когда проведение РД может значимо снизить медикаментозную нагрузку;
- побочные эффекты и непереносимость препаратов.

Заключение

За время существования РД отношение к методу неоднократно изменялось. Экспери-

ментальные и клинические исследования позволили глубоко изучить физиологию регуляции сосудистого тонуса и роль почечного сплетения, а также обосновать и усовершенствовать технические и методические аспекты вмешательства. Результаты последних исследований продемонстрировали не только умеренно выраженный антигипертензивный, но и

органопротективный эффект вмешательства. Хорошо спланированные исследования группы SPYRAL HTN позволят методу РД занять свою нишу в интервенционной кардиологии и терапии АГ. На сегодняшний день необходимо продолжить поиск предикторов ответа на вмешательство, а также изучить влияние процедуры на прогноз.

Литература / References:

1. de Jager RL, de Beus E, Breeftink MM, Sanders MF, Voncken EJ, Voskuil M, van Maarseveen EM, Bots ML, Blankestijn PJ; SYMPATHY Investigators. Impact of Medication Adherence on the Effect of Renal Denervation: The SYMPATHY Trial. *Hypertension*. 2017;69(4):678-684. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08818>
2. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903-1909. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62039-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62039-9)
3. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL; SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393-1401. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402670>
4. Flack JM, Bhatt DL, Kandzari DE, Brown D, Brar S, Choi JW, D'Agostino R, East C, Katzen BT, Lee L, Leon MB, Mauri L, O'Neill WW, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris G; SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. An analysis of the blood pressure and safety outcomes to renal denervation in African Americans and Non-African Americans in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(10):769-779. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2015.08.001>
5. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, Devireddy CM, Esler M, Fahy M, Flack JM, Katzen BT, Lea J, Lee DP, Leon MB, Ma A, Massaro J, Mauri L, Oparil S, O'Neill WW, Patel MR, Rocha-Singh K, Sobotka PA, Svetkey L, Townsend RR, Bakris GL. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J*. 2015;36(4):219-227. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu441>
6. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, Otsuka F, Yahagi K, Fowler DR, Kolodgie FD, Virmani R, Joner M. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(7):635-643. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.059>
7. Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, Cremers B, Ruwart J, Schulz-Jander D, Linz D, Davies J, Kandzari DE, Whitbourn R, Böhm M, Melder RJ. Impact of Lesion Placement on Efficacy and Safety of Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(16):1766-1775. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.018>
8. Hutchinson BD, Keane D, Dodd JD. Renal sympathetic denervation: MDCCT evaluation of the renal arteries. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(2):W342-346. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.8560>
9. Fengler K, Rommel KP, Blazek S, Besler C, Hartung P, von Roeder M, Petzold M, Winkler S, Höllriegel R, Desch S, Thiele H, Lurz P. A Three-Arm Randomized Trial of Different Renal Denervation Devices and Techniques in Patients With Resistant Hypertension (RADIOSOUND-HTN). *Circulation*. 2019;139(5):590-00. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037654>
10. Sievert H, Schofer J, Ormiston J, Hoppe UC, Meredith IT, Walters DL, Azizi M, Diaz-Cardelle J, Cohen-Mazor M. Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter in patients with resistant hypertension: 6-month results from the REDUCE-HTN clinical study. *EuroIntervention*. 2015;10(10):1213-20. https://doi.org/10.4244/EIJY14M12_01
11. Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Романова М.П., Хоменко Е.А. Влияние ренальной денервации на показатели суточного профиля артериального давления у пациентов с резистентной гипертензией. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(4):78-88 [Chichkova TYu, Mamchur SE, Romanova MP, Khomenko EA. Impact of renal denervation on 24-hour blood pressure pattern in patients with resistant hypertension. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(4):78-88. (In Russ.)] <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-78-88>
12. Karanasos A, Van Mieghem N, Bergmann MW, Hartman E, Ligthart J, van der Heide E, Heeger CH, Ouhlous M, Zijlstra F, Regar E, Daemen J. Multimodality Intra-Arterial Imaging Assessment of the Vascular Trauma Induced by Balloon-Based and Nonballoon-Based Renal Denervation Systems. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(7):e002474. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002474>
13. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, Tsioufis K, Tousoulis D, Choi JW, East C, Brar S, Cohen SA, Fahy M, Pilcher G, Kario K; SPYRAL HTN-ON MED Trial Investigators. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2346-2355. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30951-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30951-6)
14. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, Ewen S, Tsioufis K, Tousoulis D, Sharp ASP, Watkinson AF, Schmieder RE, Schmid A, Choi JW, East C, Walton A, Hopper I, Cohen DL, Wilensky R, Lee DP, Ma A, Devireddy CM, Lea JP, Lurz PC, Fengler K, Davies J, Chapman N, Cohen SA, DeBruin V, Fahy M, Jones DE, Rothman M, Böhm M; SPYRAL HTN-OFF MED trial investigators. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a

- randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2160-2170. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32281-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32281-X)
15. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, Tsioufis K, Pocock S, Konstantinidis D, Choi JW, East C, Lee DP, Ma A, Ewen S, Cohen DL, Wilensky R, Devireddy CM, Lea J, Schmid A, Weil J, Agdirlioglu T, Reedus D, Jefferson BK, Reyes D, D'Souza R, Sharp ASP, Sharif F, Fahy M, DeBruin V, Cohen SA, Brar S, Townsend RR; SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal Investigators. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10234):1444-1451. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30554-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30554-7)
16. Mauri L, Kario K, Basile J, Daemen J, Davies J, Kirtane AJ, Mahfoud F, Schmieder RE, Weber M, Nanto S, Azizi M. A multinational clinical approach to assessing the effectiveness of catheter-based ultrasound renal denervation: The RADIANCE-HTN and REQUIRE clinical study designs. *Am Heart J*. 2018;195:115-129. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.09.006>
17. Wang JG, Kario K, Park JB, Chen CH. Morning blood pressure monitoring in the management of hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(8):1554-1563. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001379>. PMID: 28379890.
18. Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Boggia J, Richart T, Metoki H, Ohkubo T, Torp-Pedersen C, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Staessen JA. International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension*. 2010;55(4):1040-1048. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137273>
19. Kario K, Saito I, Kushiro T, Teramukai S, Tomono Y, Okuda Y, Shimada K. Morning Home Blood Pressure Is a Strong Predictor of Coronary Artery Disease: The HONEST Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13):1519-1527. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.037>
20. 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(42):3474-3482. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz118>
21. Kordalis A, Tsiachris D, Pietri P, Tsioufis C, Stefanadis C. Regression of organ damage following renal denervation in resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2018;36(8):1614-1621. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001798>
22. Sharp TE, Polhemus DJ, Li Z, Spaetra P, Jenkins JS, Reilly JP, White CJ, Kapusta DR, Lefer DJ, Goodchild TT. Renal Denervation Prevents Heart Failure Progression Via Inhibition of the Renin-Angiotensin System. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2609-2621. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2186>
23. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of catheter-based renal denervation on heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2017;22(6):657-664. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9629-0>
24. Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, Losik D, Ivanickiy E, Kropotkin E, Polyakov K, Ptaszynski P, Keweloh B, Yao CJ, Pokushalov EA, Romanov AB. Effect of Renal Denervation and Catheter Ablation vs Catheter Ablation Alone on Atrial Fibrillation Recurrence Among Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation and Hypertension: The ERADICATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(3):248-255. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.21187>
25. Rosa J, Widimský P, Toušek P, Petrák O, Čurila K, Waldauf P, Bednář F, Zelinka T, Holaj R, Štrauch B, Šomlóová Z, Táborský M, Václavík J, Kociánová E, Branny M, Nykl I, Jiravský O, Widimský J Jr. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension*. 2015;65(2):407-413. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04019>
26. 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(9):1863-1871. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001025>
27. de Jong MR, Adiyaman A, Gal P, Smit JJ, Delnoy PP, Heeg JE, van Hasselt BA, Lau EO, Persu A, Staessen JA, Ramdat Misier AR, Steinberg JS, Elvan A. Renal Nerve Stimulation-Induced Blood Pressure Changes Predict Ambulatory Blood Pressure Response After Renal Denervation. *Hypertension*. 2016 Sep;68(3):707-714. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07492>
28. Booth LC, Nishi EE, Yao ST, Ramchandra R, Lambert GW, Schlaich MP, May CN. Reinnervation following catheter-based radio-frequency renal denervation. *Exp Physiol*. 2015;100(5):485-490. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2014.079871>
29. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-2116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>
30. Schmieder RE, Högerl K, Jung S, Bramlage P, Veelken R, Ott C. Patient preference for therapies in hypertension: a cross-sectional survey of German patients. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(12):1331-1342. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01468-0>
31. Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Хоменко Е.А., Романова М.П., Коков А.Н., Мамчур И.Н. Эффективность и безопасность многополюсной биполярной ренальной денервации и значение стимуляции почечных нервов для прогнозирования результатов вмешательства. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(4):89-94 [Chichkova TY, Mamchur SE, Khomenko EA, Romanova MP, Kokov AN, Mamchur IN. Efficiency and safety of bipolar renal denervation and the role of renal nerves stimulation as a procedure results predictor. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 2017;6(4):89-94. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-4-89-94>

Сведения об авторах

Чичкова Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: концепция исследования, получение данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-5011-0070

Мамчур Сергей Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: анализ данных; написание статьи.

ORCID: 0000-0002-8277-5584

Романова Мария Петровна, младший научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-0598-1675

Хоменко Егор Александрович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: анализ данных

ORCID: 0000-0002-1933-7768

Статья поступила: 07.09.2020г.

Принята в печать: 30.11.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Tatiana Y. Chichkova, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory for Arrhythmia Research and Cardiac Stimulation, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-5011-0070

Dr. Sergey E. Mamchur, MD, DSc, Laboratory for Arrhythmia Research and Cardiac Stimulation, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-8277-5584

Dr. Maria P. Romanova, MD, Junior Researcher, Laboratory for Arrhythmia Research and Cardiac Stimulation, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-0598-1675

Dr. Egor A. Khomenko, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory for Arrhythmia Research and Cardiac Stimulation, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-1933-7768

Received: 07.09.2020

Accepted: 30.11.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.