

Новые возможности ренальной денервации

Р.А. Агаева, Н.М. Данилов, Г.В. Шелкова, Ю.Г. Матчин, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Около 10 лет назад радиочастотная денервация почечных артерий представлена как метод малоинвазивного лечения резистентной артериальной гипертензии. Первые исследования продемонстрировали эффективность данной процедуры, что привело к растущему интересу в этой области и быстрому развитию данного метода. Тем не менее результаты первого рандомизированного исследования SYMPLICITY HTN-3 поставили под сомнение роль радиочастотной денервации в лечении резистентной артериальной гипертензии. Данный факт привел к снижению класса рекомендации и уровню доказательности в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по гипертензии в 2018 г. Сегодня в медицинском сообществе активно обсуждают результаты недавно опубликованных исследований, таких как SPYRAL HTN-OFF MED, SPYRAL HTN-ON MED, RADIANCE-HTN SOLO и RADIOSOUND-HTN.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, почечные артерии, ренальная денервация, мультиэлектродное устройство.

Для цитирования: Агаева Р.А., Данилов Н.М., Шелкова Г.В. и др. Новые возможности ренальной денервации. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 84–88. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000588

New opportunities of renal denervation

R.A. Agaeva, N.M. Danilov, G.V. Shelkova, U.G. Matchin, I.E. Chazova

Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Radiofrequency renal artery denervation (RND) was introduced as a method of interventional treatment of resistant hypertension almost ten years ago. The first studies demonstrated the effectiveness of this procedure. This has led to growing interest in this area and the rapid development of the method. However, the results of the first randomized trial of SYMPLICITY HTN-3 questioned the role of RND in the treatment of resistant hypertension, this fact conducted to the decrease in the recommendation class and level of evidence in the Guidelines of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension in 2018. To date, the medical community is actively discussing the results of recently published trials such as SPYRAL HTN-OFF MED, SPYRAL HTN-ON MED, RADIANCE-HTN SOLO and RADIOSOUND-HTN.

Keywords: hypertension, renal artery, renal denervation, multi-electrode catheter.

For citation: Agaeva R.A., Danilov N.M., Shelkova G.V., et al. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (6): 84–88. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000588

АГ – артериальная гипертензия
АГП – антигипертензивные препараты
АД – артериальное давление
ДАД – диастолическое артериальное давление

РАГ – резистентная артериальная гипертензия
РДН – радиочастотная денервация почечных артерий
САД – систолическое артериальное давление
СМАД – суточное мониторирование АД

Введение

Почти 10 лет назад радиочастотная денервация почечных артерий (РДН) представлена как метод интервенционного лечения резистентной артериальной гипертензии (РАГ). Многообещающие результаты первых клинических исследований положили начало интенсивному развитию этого направления. Исследование SYMPLICITY HTN-1 стало первым исследованием с участием 153 пациентов, подтвердившим безопасность и эффективность процедуры [1]. Вслед за этим стартовало первое рандомизированное исследование SYMPLICITY HTN-2, в котором подтверждены результаты SYMPLICITY HTN-1 [2]. Тем не менее роль РДН в лечении РАГ поставлена под сомнение с момента публикации результатов исследования SYMPLICITY HTN-3 [3–7]. Это привело к снижению класса рекомендации и уровню доказательности в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по гипертензии 2018 г. [8, 9]. На сегодняшний день в медицинском сообществе обсуждают потенциальные недостатки этого испытания, описывают

устройства нового поколения и представляют результаты недавно опубликованных исследований, таких как SPYRAL HTN-OFF MED, SPYRAL HTN-ON MED, RADIANCE-HTN SOLO и RADIOSOUND-HTN.

SYMPLICITY HTN-3 Trial

После положительных результатов SYMPLICITY HTN-1 и HTN-2 стартовало первое многоцентровое рандомизированное шам-контролируемое слепое исследование SYMPLICITY HTN-3. Исследование включало 535 пациентов с РАГ, рандомизированных в группы в соотношении 2:1 для выполнения почечной денервации или шам-процедуры. Критерии включения: клиническое систолическое артериальное давление (САД) >160 мм рт. ст. и прием 3 и более препаратов в максимально переносимых дозировках, одним из которых являлся диуретик. Через 6 мес наблюдения в группе РДН отмечалось снижение клинического САД на $-14,1 \pm 23,9$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), в шам-группе – $-11,74 \pm 25,94$ мм рт. ст. Различия в степени снижения арте-

риального давления (АД) между группами составило $-2,39$ мм рт. ст. ($p=0,26$). По данным суточного мониторинга АД (СМАД) в группе РДН снижение среднего САД составило $-6,75 \pm 15,11$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), в шам-группе – $-4,79 \pm 17,25$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Различия между группами также не статистически значимо и составляло $-1,96$ мм рт. ст. ($p=0,98$) [3]. Неудовлетворительные результаты исследования вызвали сомнения в эффективности процедуры и повлекли за собой поиск возможных причин неудачи. Во-первых, критерий включения в группу РАГ основывался только на измерениях клинического САД. В результате примерно 1/3 пациентов включены в исследование с изолированной систолической гипертензией, независимо от диастолического АД (ДАД). Дополнительный анализ данных пациентов, имевших повышенную жесткость артериальной стенки и чрезмерную активность симпатической нервной системы, выявил, что эффект РДН у них менее выражен в сравнении с пациентами с систолически-диастолической гипертензией. Во-вторых, несмотря на требования по протоколам, режим применения антигипертензивных препаратов (АГП) изменен во время наблюдения у 40% пациентов. Данный факт мог оказать влияние на результаты исследования. Более того, опыт 112 хирургов, выполнявших процедуры исследования в 88 американских центрах, достаточно скромный: более 1/2 хирургов осуществили только 1 или 2 процедуры во время исследования, находясь в самом начале изучения техники манипуляции. В-третьих, как уже выявлено позднее, такие факторы, как недостатки устройств I поколения, а также особенности топографии почечных симпатических нервов, не давали возможности провести полную денервацию почечных артерий [4–7].

Можно говорить о том, что несколько факторов имело влияние на результаты исследования SYMPPLICITY HTN-3. Более того, протоколы следующих исследований должны были модифицироваться с учетом выводов после анализа SYMPPLICITY HTN-3. Также требовалась разработка более усовершенствованных устройств, позволяющих проводить более полную десимпатизацию нервных волокон.

Устройства для денервации почечных артерий

В последние годы две компании внедрили новые устройства для ренальной денервации. Одним из них является мультиэлектродное устройство Symplicity Spyrul компании Medtronic, призванное устранить недостатки предыдущего катетера. Данный тип катетера принципиально отличается от других устройств. Его мультиэлектродная и спиральная конструкция позволяет доставлять радиочастотную энергию одновременно ко всем 4 электродам за 60 с. Генератор Symplicity Spyrul независимо контролирует температуру и импеданс во время обработки артерий. Кроме того, Spyrul позволяет проводить ренальную денервацию радиальным

доступом, что делает процедуру еще более безопасной. Главным преимуществом данного типа устройства является то, что его катетер, который соответствует широкому диапазону форм и размеров артерий, позволяет проводить радиочастотные воздействия в сосудах с диаметром от 3 мм, в частности в дистальных ветвях почечной артерии [11, 12].

Система Paradise компании ReCor Medical представляет собой ультразвуковое устройство для денервации почечных артерий. Paradise имеет стандартное для денервационных систем строение, т.е. состоит из генератора и катетера. Катетер представляет собой надувной баллон, внутри которого размещен цилиндрический пьезоэлектрический керамический датчик. Цилиндрический датчик преобразует электрическую энергию, поступающую от генератора, в энергию ультразвука, которая затем излучается в ткань почечной артерии. В связи с тем, что используется ультразвук для передачи энергии, не требуется прямого контакта ткани с источником. Каждое ультразвуковое воздействие длится всего 7 с. Данный катетер производит воздействия на глубине 1–6 мм от просвета сосуда, что является предполагаемым расположением эфферентных и афферентных почечных нервов в адвентиции. Различные размеры баллона позволяют обрабатывать артерии диаметром от 3,5 до 8 мм [13, 14].

Исследования SPYRAL HTN

SPYRAL HTN – это многоцентровой проект, запущенный компанией Medtronic, с использованием упомянутого мультиэлектродного катетера SPYRAL [10, 11]. Компания провела два шам-контролируемых рандомизированных исследования – SPYRAL HTN-OFF MED и SPYRAL HTN-ON MED – с разными критериями включения и исключения [10, 11]. В исследовании SPYRAL включены пациенты с клиническим САД от 150 до 180 мм рт. ст. и ДАД > 90 мм рт. ст. (пациенты с изолированной систолической гипертензией исключены) и САД по данным СМАД от 140 до 170 мм рт. ст. на фоне применения 1–3 АГП в течение не менее 6 нед (исследование ON MED) или после постепенного прекращения приема гипотензивных препаратов (исследование OFF-MED). В обоих исследованиях оценена концентрация метаболитов АГП в моче, чтобы подтвердить приверженность пациентов терапии (исследование ON MED) или подтвердить их отсутствие (исследование OFF MED) [10, 11]. Всем пациентам проводилась радиочастотная абляция основных почечных артерий и их дистальных ветвей, а также добавочных почечных артерий диаметром не менее 3 мм [10–12]. В шам-группах проводилась имитация процедуры.

Результаты исследования SPYRAL HTN-OFF MED представлены на конгрессе Европейского общества кардиологии в Барселоне, а затем опубликованы в журнале «Lancet» в августе 2017 г. [10]. В исследовании приняли участие 80 пациентов, они рандомизированы: группа РДН ($n=38$) и шам-группа ($n=42$). Исследование выполнялось на фоне отмены АГП за 3–4 нед до процедуры. По данным этого исследования через 3 мес в группе РДН наблюдалось снижение клинического САД и ДАД на -10 и $-5,3$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) соответственно. Также по данным СМАД отмечалось снижение САД и ДАД на $-5,5$ и $-4,8$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) соответственно. В шам-группе не выявлено значимого снижения

Сведения об авторах:

Данилов Николай Михайлович – д.м.н., вед. науч. сотр. отд. гипертонии. ORCID: 0000-0001-9853-9087

Шелкова Галина Владимировна – к.м.н., мл. науч. сотр. организационно-методического отд., врач-кардиолог отд. гипертонии

Матчин Юрий Георгиевич – д.м.н., зав. отд. рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения. ORCID: 0000-0002-0200-852X

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д.м.н., проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе. ORCID: 0000-0002-9822-4357

Контактная информация:

Агаева Регина Агаевна – аспирант отд. гипертонии. Тел.: +7(968)590-06-04; e-mail: reg-agava@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6103-9828

Сводная таблица исследований ренальной денервации почечных артерий

Исследование	SYMPPLICITY HTN-3	SPYRAL HTN-OFF MED	SPYRAL HTN-ON MED	RADIANCE-HTN SOLO	
Устройство	Радиочастотный моноэлектродный катетер Symplicity Flex	Радиочастотный мультиэлектродный катетер Symplicity Spyrall	Мультиэлектродный радиочастотный катетер Symplicity Spyrall	Ультразвуковое устройство	
Основные критерии включения	Клиническое САД ≥ 160 мм рт. ст. По данным СМАД: САД ≥ 135 мм рт. ст. Прием более 3 АГП в максимально переносимых дозировках, включая диуретик	Клиническое САД 150–170 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст. По данным СМАД: САД 140–169 мм рт. ст. Отмена АГП	Клиническое САД 150–179 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст. По данным СМАД: САД 140–169 мм рт. ст. на фоне приема 1–3 АГП, включая диуретик	По данным СМАД: САД 135–169 мм рт. ст. и ДАД 85–104 мм рт. ст. Отмена АГП	
РДН-группа/шам-группа	364/171	38/42	38/42	74/72	
Период наблюдения, мес	6	3	6	2	
Оценка АД в группе РДН	клиническое САД/ДАД САД/ДАД по данным СМАД	-14,1/-6,6 -6,75/-4,1	-10,0/-5,3 -5,5/-4,8	-9,4/-5,2 -9,0/-6,0	-10,8/-5,5 -7,0/-4,4

САД и ДАД по данным СМАД: -0,5 и -0,4 мм рт. ст. ($p=0,6448$) соответственно [10].

Результаты исследования SPYRAL HTN-OFF MED подтвердили обоснованность дальнейших исследований РДН, в том числе и SPYRAL HTN-ON MED [11]. Результаты его представлены в мае 2018 г. на Европейском конгрессе интервенционных кардиологов и впоследствии опубликованы в журнале «Lancet» [12]. В исследование включены также 80 человек, среди которых процедура РДН проведена у 38, оставшиеся пациенты распределены в шам-группу. Эффективность процедуры оценивалась через 6 мес. Так, через 6 мес в группе РДН отмечалось снижение показателей клинического САД и ДАД на -9,4 и -5,2 мм рт. ст. ($p<0,0001$), в то время как в шам-группе не отмечалось выраженного снижения САД и ДАД: -2,6 и -1,7 мм рт. ст.; $p=0,215$ и $p=0,188$ соответственно. Эти данные подтверждаются данным СМАД, где снижение САД и ДАД составило -9 и -6 мм рт. ст. ($p<0,0001$), а в шам-группе -1,6 и -1,9 мм рт. ст.; $p=0,365$ и $p=0,172$ соответственно [10, 11]. В обоих исследованиях SPYRAL HTN не зарегистрировано серьезных осложнений, связанных с процедурой, что подтверждает безопасность РДН при использовании мультиэлектродного катетера нового поколения [10–12].

Исследование RADIANCE-HTN SOLO

В мае 2018 г. опубликованы результаты RADIANCE-HTN SOLO с применением нового ультразвукового катетера Paradise. RADIANCE-HTN SOLO – это многоцентровое международное рандомизированное шам-контролируемое исследование, включающее пациентов с комбинированной систоло-диастолической гипертензией с АД по данным СМАД более 135/85, но менее 170/105 мм рт. ст. на фоне отмены приема 2 АГП в течение 4 нед; 146 пациентов, отвечающих критериям включения/исключения, рандомизиро-

ваны для прохождения денервации почечных артерий ($n=74$) и проведения шам-процедуры ($n=72$). Через 2 мес по данным СМАД отмечалось значимое снижение САД в группе денервации, а в шам-группе нет (-8,5/-2,2 мм рт. ст. соответственно). Различия в группах составило -6,3 мм рт. ст. ($p=0,0001$). В обеих группах не зарегистрировано серьезных осложнений. Таким образом, в исследовании RADIANCE-HTN SOLO подтверждены эффективность и безопасность эндоваскулярного ультразвукового катетера через 2 мес у пациентов с комбинированной систоло-диастолической гипертензией на фоне отмены терапии (см. таблицу) [13–15].

Концепция комбинированной денервации почечных артерий

Результаты SYMPPLICITY побудили пересмотр технологии катетерных систем для ренальной денервации [16]. Несколько доклинических и клинических исследований проведены после SYMPPLICITY HTN-3 и значительно улучшили наше понимание анатомии почечных артерий и их симпатической иннервации [16]. Эти данные легли в основу будущих технических требований к методике денервации, а также повлияли на изменения конструкции устройства.

Как известно, почечные нервы берут начало в парааортальных ганглиях и проходят в адвентиции почечной артерии [17]. Важным наблюдением является то, что симпатические нервные волокна расположены ближе к просвету в дистальной части почечной артерии, у ворот почки. Это открытие предполагает, что для абляции проксимального сегмента почечных нервов требуется больше энергии по сравнению с точками в дистальных ветвях [18]. Таким образом, степень десимпатизации почек увеличивается от проксимального к дистальному участку при условии постоянной глубины и силы воздействия [18, 19]. В доклинических исследованиях увеличение числа абляций в основной почечной

артерии не приводило к дальнейшему снижению концентрации норадреналина в почках или плотности аксонов, тогда как при лечении почечных артерий и их ветвей приводило к снижению этих показателей [20]. Кроме того, при обработке дистальных ветвей требовалось меньшее количество точек аблаций по сравнению с основной почечной артерией, чтобы добиться значительного снижения концентрации норадреналина в почках [21].

В 2017 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования, в котором оценивалась эффективность РДН дистальных ветвей почечных артерий. 26 пациентам выполнена РДН основных почечных артерий, а 25 – дистальных ветвей. Через 6 мес в группе «дистальная денервация» отмечалось значительное снижение САД по данным СМАД в сравнении с группой, где выполнялась денервация основных почечных артерий на $-22,6$ и $-9,4$ мм рт. ст. соответственно [22]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что радиочастотная абляция дистальных ветвей почечных артерий приводит к большему гипотензивному эффекту, чем абляция только ствола. Полученные результаты позволяют говорить о том, что, вероятнее всего, для полной десимпатизации почечных артерий необходима абляция как основной почечной артерии, так и ее дистальных ветвей, т.е. проведение так называемой комбинированной РДН. Это подтверждается данными другого исследования, опубликованного в 2017 г., в котором одной группе пациентов проводилась стандартная РДН основного ствола почечной артерии («стандартная техника РДН»; $n=25$), а другой группе – основного ствола почечной артерии и их дистальных ветвей («комбинированная РДН»; $n=25$). Через 3 мес отмечалось значимое различие между группами. По данным СМАД в группе «комбинированная РДН» – снижение САД и ДАД на $-8,5\pm 9,8$ и $-7\pm 10,7$ мм рт. ст. ($p<0,001$ и $p<0,003$), в то время как в группе пациентов, перенесших РДН по стандартной технике, значимое снижение АД не выявлено: $-3,5\pm 11,1$ и $-2,07\pm 7,6$ мм рт. ст.; $p=0,19$ и $p=0,20$ соответственно. Клиническое АД также лучше снижалось в группе «комбинированная РДН» [23].

Сравнение различных техник проведения РДН

В 2018 г. К. Fengler и соавт. представили результаты первого исследования, цель которого – сравнить три различные техники проведения РДН. В исследовании приняли участие 112 пациентов с РАГ, рандомизированные для проведения оперативного вмешательства:

- 1) радиочастотная денервация основных почечных артерий – «стандартная техника РДН» ($n=39$);
- 2) радиочастотная денервация основных почечных артерий и их дистальных ветвей – «комбинированная РДН» ($n=39$);
- 3) ультразвуковая денервация основных почечных артерий ($n=42$).

Через 3 мес по данным СМАД дневное САД и ДАД снизилось на $9,5\pm 12,3$ мм рт. ст. в общей когорте ($p<0,001$). По данным СМАД САД и ДАД значительно более снижено в группе ультразвуковой аблации, чем в группе стандартной РДН ($-13,2\pm 13,7$ и $-6,5\pm 10,3$ мм рт. ст. соответственно). Не обнаружено существенных различий между ультразвуковой и комбинированной РДН, а также между двумя методами РДН. Авторы приходят к выводу, что ультразвуковая денервация почечных артерий превосходит радиочастотную абляцию только основных почечных артерий (стандартной техникой), в то время как комбинированный подход не уступает по эффективности [24].

Заключение

Описаны результаты важных рандомизированных исследований, подтверждающие эффективность и безопасность денервации почечных артерий. Принципиально важно, что в этих исследованиях ренальная денервация проводилась у ранее не изученных групп пациентов: с РАГ после отмены АГП, неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) на фоне приема 1–3 АГП. Несмотря на эти реабилитирующие ренальную денервацию результаты, эксперты Европейской ассоциации кардиологии подчеркивают, что в соответствии с текущими рекомендациями 2018 г. «инструментальные методы не рекомендованы для АГ в рутинной практике, за исключением научных исследований и РКИ, пока не появятся данные относительно их эффективности и безопасности» [8]. До сих пор остается неясной причина значительной вариабельности ответа пациентов на процедуру РДН. Технологии проведения процедуры совершенствуются для получения более предсказуемой и устойчивой денервации почки. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что ренальная денервация может быть эффективна у тщательно отобранных пациентов с АГ. После результатов SYMPPLICITY HTN-3 дизайн клинического исследования SPYRAL HTN побудил исследователей включать менее тяжелую группу пациентов с систолической и диастолической гипертензией. Для повышения успеха процедуры необходимы более тщательное исключение вторичных причин АГ, контроль приверженности медикаментозному лечению и выявление тех пациентов, кто хуже реагирует на процедуру, включая изолированную систолическую АГ, и пациентов с повышенной жесткостью сосудов. Что касается процедурного метода, необходимо проведение достаточного количества аблаций, особенно в дистальных ветвях почечных артерий. Как показывают многочисленные исследования, абляция только основных почечных артерий малоэффективна и не приводит к полной десимпатизации. Предстоящие исследования, такие как SPYRAL PIVOTAL, RADIANCE II, должны предоставить ответы на многие вопросы [25, 26].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57:911-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163014
2. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9
3. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393-401. doi: 10.1056/NEJMoa1402670
4. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J*. 2015;36:219-27. doi: 10.1093/eurheartj/ehu441
5. Flack JM, Bhatt DL, Kandzari DE, et al. An analysis of the blood pressure and safety outcomes to renal denervation in African Americans and

- non-African Americans in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9:769-79. doi: 10.1016/j.jash.2015.08.001
6. Mahfoud F, Bakris G, Bhatt DL, et al. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPLICITY HTN-3 and the Global SYMPLICITY Registry. *Eur Heart J.* 2017;38:93-100. doi: 10.1093/eurheartj/ehw325
 7. David E, Kandzari, Paul A, Sobotka Ready for a Marathon, Not a Sprint: Renal Denervation Therapy for Treatment-Resistant Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013;62(Issue 22):2131-3. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.047
 8. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39(Issue 33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
 9. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, et al. ESH position paper: renal denervation – an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens.* 2012;30:837-41. doi: 10.1097/HJH.0b013e328352ce78
 10. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2017;390:2160-70. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32281-X
 11. Kandzari DE, Kario K, Mahfoud F, et al. The SPYRAL HTN global clinical trial program: rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON MED) of antihypertensive medications. *Am Heart J.* 2015;171:82-91. doi: 10.1016/j.ahj.2015.08.021
 12. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet.* 2018;6736:1-10. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30951-6
 13. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2018;6736:1-11. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31082-1
 14. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Six-month results of treatment-blinded medication titration for hypertension control following randomization to endovascular ultrasound renal denervation or a sham procedure in the RADIANCE-HTN SOLO trial. *Circulation.* 2019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040451
 15. Kądziała J, Warchoń-Celińska E, Prejzbisz A, et al. Renal denervation – can we press the "ON" button again? *Postępy Kardiologii Interwencyjnej.* 2018;14(4):321-7. doi: 10.5114/aic.2018.79863
 16. Lauder L, Ewen S, Tzafiriri AR, et al. Anatomical and procedural determinants of ambulatory blood pressure lowering following catheter-based renal denervation using radiofrequency. *Cardiovasc Revasc Med.* 2018;19:845-51. doi: 10.1016/j.carrev.2018.02.016
 17. Lauder L, Ewen S, Tzafiriri AR, et al. Renal artery anatomy assessed by quantitative analysis of selective renal angiography in 1,000 patients with hypertension. *EuroIntervention.* 2018;14:121-8. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00112
 18. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:635-43. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.059
 19. Sakaoka A, Terao H, Nakamura S, et al. Accurate depth of radiofrequency-induced lesions in renal sympathetic denervation based on a fine histological sectioning approach in a porcine model. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11:e005779. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005779
 20. Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, et al. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1766-75. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.018
 21. Mahfoud F, Lüscher TF. Renal denervation: simply trapped by complexity? *Eur Heart J.* 2015;36:199-202. doi: 10.1093/eurheartj/ehu450
 22. Pekarskiy SE, Baev AE, Mordovin VF, et al. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension. *J Hypertens.* 2017;35:369-75. doi: 10.1097/HJH.0000000000001160
 23. Fengler K, Ewen S, Höllriegel R, et al. Blood pressure response to main renal artery and combined main renal artery plus branch renal denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e006196. doi: 10.1161/JAHA.117.006196
 24. Fengler K, Rommel KP, Blazek S, et al. A Three-Arm Randomized Trial of Different Renal Denervation Devices and Techniques in Patients With Resistant Hypertension (RADIO SOUND-HTN). *Circulation.* 2019 Jan 29;139(5):590-600. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037654
 25. Al Raisi SI, Pouliopoulos J, Swinnen J, et al. Renal Artery Denervation in Resistant Hypertension: The Good, The Bad and The Future. *Heart Lung Circ.* 2020 Jan;29(1):94-101. doi: 10.1016/j.hlc.2019.06.723
 26. Lauder L, Wolf MA, Scholz SS, et al. Renal Denervation: Is It Ready for Prime Time? *Curr Cardiol Rep.* 2019 Jul 5;21(8):80. doi: 10.1007/s11886-019-1164-2

Поступила 20.01.2020