

Анатомически оптимизированная дистальная ренальная денервация — стойкий гипотензивный эффект в течение 3 лет после вмешательства

Для корреспонденции:

Станислав Евгеньевич Пекарский,
pekarski@cardio-tomsk.ru

Поступила в редакцию 19 мая 2020 г. Исправлена 10 июля 2020 г. Принята к печати 7 сентября 2020 г.

Цитировать:

Пекарский С.Е., Баев А.Е., Фальковская А.Ю., Ситкова Е.С., Зюбанова И.В., Личикаки В.А., Мордовин В.Ф., Попов С.В. Анатомически оптимизированная дистальная ренальная денервация — стойкий гипотензивный эффект в течение 3 лет после вмешательства. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(35):98-107. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-35-98-107>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов

Концепция и дизайн: С.Е. Пекарский

Сбор и анализ данных: С.Е. Пекарский, А.Е. Баев, А.Ю. Фальковская, Е.С. Ситкова, И.В. Зюбанова, В.А. Личикаки, В.Ф. Мордовин

Статистическая обработка данных: С.Е. Пекарский

Написание статьи: С.Е. Пекарский, А.Е. Баев

Исправление статьи: С.В. Попов

Утверждение окончательного варианта статьи: все авторы

ORCID ID

С.Е. Пекарский, <https://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

А.Е. Баев, <https://orcid.org/0000-0002-8163-1618>

А.Ю. Фальковская, <https://orcid.org/0000-0002-5638-3034>

Е.С. Ситкова, <https://orcid.org/0000-0002-0988-3642>

И.В. Зюбанова, <https://orcid.org/0000-0001-6995-9875>

В.А. Личикаки, <https://orcid.org/0000-0003-4066-869X>

С.Е. Пекарский, А.Е. Баев, А.Ю. Фальковская, Е.С. Ситкова, И.В. Зюбанова, В.А. Личикаки, В.Ф. Мордовин, С.В. Попов

Научно-исследовательский институт кардиологии, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация

Цель. Проверить гипотезу о том, что анатомическая оптимизация радиочастотной ренальной денервации посредством перераспределения воздействий в сегментарные ветви почечной артерии обеспечивает долгосрочное повышение эффективности вмешательства.

Методы. Двойное слепое рандомизированное контролируемое клиническое исследование в параллельных группах с периодом наблюдения 3 года. Популяция исследования: пациенты с истинной резистентной артериальной гипертензией (офисное артериальное давление $\geq 160/100$ мм рт. ст. на фоне приема трех и более антигипертензивных препаратов, включая диуретик). Критерии исключения: симптоматическая артериальная гипертензия, 24-часовое (среднесуточное) систолическое артериальное давление < 135 мм рт. ст., расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/м², тяжелая сопутствующая патология, увеличивающая процедурные риски (оценка исследователя). Пациенты, отвечающие критериям и давшие письменное информированное согласие, рандомизированы 1 : 1 в группы анатомически оптимизированной дистальной ренальной денервации или ренальной денервации в общем стволе почечной артерии. Рандомизация проводилась в рентгенооперационной непосредственно перед вмешательством, вариант вмешательства оставался неизвестным для пациентов и врачей, участвовавших в оценке исходов вмешательства, в течение всего исследования. Долгосрочная эффективность оценивалась по изменениям артериального давления (суточное мониторирование, офисные измерения); безопасность — по изменениям суточной экскреции белка, сывороточного креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации через 3 года после вмешательства.

Результаты. Из 55 рандомизированных пациентов 39 (71 %) обследованы через 3 года после вмешательства (21 — после дистальной ренальной денервации, 18 — после ренальной денервации в стволе почечной артерии). В группе дистальной ренальной денервации 24-часовое (среднесуточное) артериальное давление оставалось значительно ниже дооперационных значений в среднем: систолическое — на $-16,9$ мм рт. ст. (95% доверительный интервал $-27,3... -6,5$, $p = 0,002$), диастолическое — на $-8,5$ мм рт. ст. (95% доверительный интервал $-14,2... -2,9$, $p = 0,004$). В группе ренальной денервации в стволе почечной артерии снижение среднесуточного артериального давления было меньше почти в 2 раза и статистически незначимо: систолическое — на $-8,7$ (95% доверительный интервал

В.Ф. Мордовин, <https://orcid.org/0000-0002-2238-4573>

С.В. Попов, <https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

© С.Е. Пекарский, А.Е. Баев, А.Ю. Фальковская, Е.С. Ситкова, И.В. Зюбанова, В.А. Личикаки, В.Ф. Мордовин, С.В. Попов, 2020

Статья открытого доступа, распространяется по лицензии [Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

-19,6... 2,2), диастолическое — на -5,8 (95% доверительный интервал -11,8... 0,1). Функция почек в обеих группах изменилась несущественно.

Заключение. Анатомическая оптимизация эндоваскулярной ренальной денервации обеспечивает существенное и стойкое повышение эффективности вмешательства.

Регистрационный номер исследования. Clin.Trials.gov Identifier: NCT02667912

Ключевые слова: амбулаторное мониторирование артериального давления; эссенциальная артериальная гипертензия; почечные артерии; радиочастотная абляция; чрескожное вмешательство

Введение

В течение последнего десятилетия одним из наиболее интригующих направлений развития эндоваскулярных методов лечения является ренальная денервация (РДН) — инновационный метод эндоваскулярного лечения артериальной гипертензии (АГ). Причина неутраченного интереса к данной технологии заключается в том, что даже относительно небольшое повышение эффективности контроля АГ в популяции способно обеспечить существенное глобальное снижение как сердечно-сосудистой, так и общей смертности населения [1]. Артериальная гипертензия является ведущей причиной сердечно-сосудистых осложнений, занимающих первое место в структуре смертности взрослого населения во всем мире, и, несмотря на успехи антигипертензивной фармакологии во второй половине XX в., эффективно контролировать АГ удается только в половине случаев [2]. Присущие фармакотерапии проблемы развития толерантности (привыкания) к препаратам (изменение чувствительности соответствующих рецепторов, переключение таргетируемых процессов биохимического синтеза на альтернативные пути генерации, ускорение биodeградации лекарственных веществ), а также истощаемость когнитивной функции контроля поведения, ответственной за регулярность приема препаратов и множественные дозозависимые побочные эффекты, препятствующие необходимой эскалации дозы препаратов, существенно ограничивают возможности лекарственного контроля артериального давления (АД). Очевидно, что дальнейший прогресс в лечении АГ будет достигнут благодаря немедикаментозным методам лечения и в первую очередь высокотехнологичным интер-

венциям, зарекомендованным в других областях кардиологии. Неудивительно, что РДН, как главный кандидат на роль такого прорывного метода высокотехнологичного лечения АГ с потенциалом существенного снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, привлекает внимание как медицинского сообщества и пациентов, так и потенциальных инвесторов, производителей медицинских изделий и органов здравоохранения.

Строгое научное обоснование и многочисленные экспериментальные подтверждения предполагают высокую эффективность РДН в отношении снижения артериального давления. Однако клинические исследования с использованием первого поколения устройств для РДН показали неоднозначные результаты [3–5], что вызвало сильное разочарование в данном подходе. После этого метод РДН был фактически изобретен заново с трехмерным дизайном устройств и анатомически оптимизированной процедурой вмешательства. Конструкции устройств 2-го поколения (спирали, баллоны, корзинки) обеспечивают развертывание от 4 до 6 электродов равномерно по окружности артерии, а также существенную радиальную силу прижатия электродов к стенке артерии, максимизируя производительность радиочастотного нагрева ткани. Другим важным улучшением метода РДН стала предложенная нами в 2014 г. анатомическая оптимизация процедуры путем смещения воздействий в сегментарные ветви почечной артерии, где почечные нервы наиболее доступны для эндоваскулярного воздействия [6]. Исходная процедура ренальной денервации (4–6 точечных абляций, равномерно распределенных в стволе почечной артерии), была основана на предположении, что

все почечные нервы строго следуют вдоль артерии на всем протяжении от аорты до ворот почки. В действительности, согласно данным по анатомии почечного сплетения, полученным главным образом в хирургических исследованиях, почечные нервы берут начало из нескольких отдельных источников в верхней части брюшной полости (ганглии чревного и верхнего брыжеечного сплетений, большой и малый чревные нервы) и направляются прямо к почке, образуя треугольное сплетение с широким основанием, обращенным к аорте и диафрагме, и вершиной в воротах почки [7]. Таким образом, почечные нервы малодоступны для эндоваскулярного радиочастотного воздействия из проксимальной и средней третей ствола почечной артерии, где они проходят на значительном расстоянии от просвета артерии, но практически полностью попадают в пределы его досягаемости в зоне бифуркации и сегментарных ветвей, где эти нервы максимально концентрируются вокруг почечных сосудов. Соответственно, эффективность ренальной денервации может быть существенно повышена, если перенести воздействие из ствола в сегментарные ветви.

Для проверки данной гипотезы мы разработали метод дистальной РДН в сегментарных ветвях почечной артерии и сравнили его эффективность и безопасность с исходной формой вмешательства в общем стволе почечной артерии. Первичные 6-месячные результаты исследования опубликованы в 2017 г. [8]. В данной статье мы представляем результаты 3-летнего наблюдения.

Методы

Мы провели двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование с параллельными группами дистальной РДН и РДН в общем стволе почечной артерии у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Исходную популяцию исследования составили пациенты с неконтролируемой АГ, поступившие в Научно-исследовательский институт кардиологии для специализированного обследования и лечения.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте 18–80 лет с офисным систолическим АД ≥ 160 мм рт. ст. или диастолическим давлением ≥ 100 мм рт. ст., несмотря на стабильное (более 3 мес.) лечение полными дозами по меньшей

мере трех антигипертензивных препаратов, включая диуретик, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: вторичные формы АГ, среднесуточное (24 ч) систолическое АД < 135 мм рт. ст., расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) < 30 мл/мин/м², распространенное поражение почечных артерий и тяжелая сопутствующая патология, значительно увеличивающая риск вмешательства (мнение исследователя).

Пациенты, соответствующие критериям отбора, рандомизировались в соотношении 1 : 1 в группу дистальной РДН или исходного метода вмешательства в общем стволе. Простая рандомизационная последовательность получена с помощью генератора случайных чисел в пакете «Анализ данных» приложения MS Excel. Рандомизационное расписание было доступно только специальному «незаслепленному» члену исследовательской команды, который не участвовал в ведении пациентов и оценке конечных точек. Рандомизация проводилась в рентгенооперационной непосредственно перед процедурой ренальной денервации. Результаты рандомизации были неизвестны пациентам, другим исследователям, врачам и специалистам, участвовавшим в ведении и обследовании пациентов на протяжении исследования.

Ренальная денервация проводилась с использованием аблационного катетера Symplicity Flex и генератора радиочастотной энергии Symplicity G2. Использовался только бедренный доступ; диагностическая ангиография и катетеризация почечной артерии выполнялись стандартно с использованием проводникового катетера RDC (англ. Renal Double Curve — двойная почечная кривизна) 6 Fr, 55 см и проводника 0.035". Ренальная денервация в стволе почечной артерии проводилась в соответствии с инструкциями компании производителя. Первое воздействие выполнялось непосредственно перед бифуркацией почечной артерии, прижатие электрода к стенке артерии обеспечивалось с помощью манипулятора на ручке аблационного катетера, позволяющего сгибать его активную концевую часть. Затем электрод смещался проксимально на 5 мм, где с помощью другого (кольцевого) манипулятора выполнялась ротация катетера на 45°, и выполнялось второе воздействие. Последующие

воздействия осуществлялись аналогичным образом. Необходимо отметить, что такая техника была выполнима далеко не всегда. В частности, при значительном изгибе артерии или остром угле отхождения артерии от аорты ротация концевой части катетера становилась менее управляемой: при осевом вращении кольцевого манипулятора в области ручки катетера или непосредственно самой ручки катетера положение концевой части менялось рывками. В результате в части случаев приходилось выполнять воздействия в альтернативной последовательности верхняя – нижняя стенка, а затем передняя – задняя, что также обеспечивало воздействие по всем четырем квадрантам (прямоугольным секторам) окружности артерии, то есть полностью круговое вмешательство с необходимыми безопасными интервалами между воздействиями, но при этом существенно сокращалась потребность в контролируемом вращении аблационного катетера. Анатомически оптимизированная дистальная денервация выполнялась с использованием модифицированной техники глубокой интубации почечной артерии. Стандартная техника катетеризации устья почечной артерии обеспечивает манипуляции в проксимальной части почечной артерии, однако малоэффективна при работе на уровне сегментарных ветвей, для которых характерна выраженная пульсовая экскурсия, вызывающая динамическое смещение электрода относительно стенки сосуда во время подачи радиочастотной энергии. В свою очередь нестабильность контакта вызывает сбой в алгоритме управления подачей энергии и преждевременное прекращение воздействия. Также ангиографическая верификация положения электрода в просвете сегментарной ветви более затруднительна, чем в общем стволе из-за сложной анатомии ветвей со значительными отклонениями от фронтальной плоскости и наложением теней от разных сосудов друг на друга. Для решения этих проблем проводниковый катетер заводился в дистальную часть артерии непосредственно к месту воздействия — в проксимальную часть соответствующей сегментарной ветви или, если это не удавалось из-за выраженной изогнутости ветвей или неудобного угла отхождения, в дистальную часть ствола перед бифуркацией, что позволяло стабилизировать положение электрода в просве-

те артерии, а также получить более интенсивное изображение за счет введения контраста непосредственно вблизи контакта электрода со стенкой сосуда. С помощью глубокой интубации почечной артерии аблационный катетер последовательно вводился в сегментарные ветви, где выполнялись 2–4 отдельных точечных воздействия в зависимости от диаметра ветви (4 — если ветвь имела диаметр 4 мм или более, 2 — если диаметр был менее 4 мм). Если в одной или нескольких ветвях вмешательство было ограничено двумя воздействиями, то в дистальном стволе дополнительно выполнялось еще 2 воздействия для гарантии достаточной полноты вмешательства. В результате в группе дистальной терапии в каждой артерии выполнено по 6–8 аблаций. Для обеспечения сопоставимости результатов вмешательства между группами исследования в группе традиционной РДН также выполнялись 6–8 аблаций с каждой стороны вместо обычных 4–6 воздействий. В дополнительных артериях лечение выполнялось в обеих группах, если диаметр сосуда был 3 мм или больше.

Подача радиочастотной энергии выполнялась в автоматическом режиме контроля температуры (не выше 70 °С), продолжительностью 2 мин и максимальной мощностью 8 Вт.

Первичная конечная точка исследования: различие между группами в снижении среднесуточного систолического АД по данным амбулаторного мониторинга через 6 мес. после вмешательства. Отдаленная эффективность вмешательства через 3 года оценивалась по изменениям офисного и амбулаторного АД за соответствующий период; безопасность вмешательства — по изменениям почечной функции (сывороточный креатинин, 24-часовая протеинурия, рСКФ по формуле MDRD). У всех пациентов исходная фармакотерапия поддерживалась неизменной на протяжении наблюдения.

Исследование проводилось в соответствии с национальными и международными нормативными актами, регулируемыми клинические испытания новых методов лечения, включая Хельсинкскую декларацию Всемирной медицинской ассоциации (редакция 2013 г.), Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (GCP) ГОСТ Р 52379-2005 и федеральный закон «Об

основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (№ 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г.).

Статистический анализ

Оценка выборочных распределений, в том числе на соответствие признакам, установленным в популяционных исследованиях, проводилась с помощью построения гистограмм и графиков нормальной вероятности. Межгрупповые различия в абсолютных значениях количественных переменных оценивались с помощью t-теста и непараметрического U-теста. Межгрупповые различия в значениях качественных переменных оценивались с помощью критерия χ^2 и точного теста Фишера при необходимости. Значение $p < 0,05$ интерпретировалось как статистически значимое; значения, близкие к данному уровню, интерпретировались с учетом позиции Американской ассоциации статистики (англ. American Statistical Association) 2016 г. по использованию значения p для обоснования научных выводов [9]. Количественные эффекты лечения, измеряемые непрерывными количественными переменными, и их межгрупповые различия оценивались с помощью 95% доверительного интервала (ДИ) в соответствии с рекомендациями ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials [10]. Доверительный интервал рассчитывался с использованием значений t-распределения Стьюдента (с учетом малого размера групп

< 30 случаев) для соответствующих степеней свободы и уровня значимости 0,05.

Результаты

В общей сложности в исследование включено 55 пациентов, дистальная РДН выполнена у 28 пациентов, у остальных 27 вмешательство проведено в общем стволе почечной артерии. Исходные характеристики существенно не различались между группами, за исключением креатинина, который был относительно ниже (в пределах нормального диапазона) в группе дистального вмешательства, и рСКФ, которая была относительно выше в данной группе (табл. 1).

Технический успех вмешательства оценивался как минимум в 4 воздействия продолжительностью 2 мин с каждой стороны, завершённые без ошибок автоматического алгоритма управления подачей энергии, и составил 100% в обеих группах. Среднее количество воздействий в группах было приблизительно одинаковым (группа дистальной терапии: $13,6 \pm 1,8$; группа вмешательства в стволе почечной артерии: $12,7 \pm 1,4$, $p > 0,05$). По 2 пациента в каждой группе имели дополнительные артерии, в которых успешно выполнено вмешательство. На интраоперационной ангиографии не обнаружено существенных повреждений почечных артерий во время процедуры, в том числе сегментарных ветвей в группе дистального вмешательства. Не выяв-

Табл. 1. Исходная характеристика пациентов участвующих в исследовании

Показатель	Дистальная ренальная денервация	Ренальная денервация в стволе	p
Количество пациентов, n	28	27	
Возраст, лет	$56,5 \pm 9,4$	$57,3 \pm 9,4$	0,73
Пол, мужской, n (%)	10 (36)	10 (37)	0,94
Диабет, n (%)	24 (85,7)	14 (51,9)	0,24
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	12 (42,9)	12 (44,4)	0,94
Офисное систолическое АД, мм рт. ст.	$170,8 \pm 23,0$	$169,4 \pm 23,6$	0,83
Офисное диастолическое АД, мм рт. ст.	$93,4 \pm 17,3$	$94,2 \pm 19,6$	0,87
24-часовое систолическое АД, мм рт. ст.	$166,9 \pm 24,2$	$158,0 \pm 15,2$	0,11
24-часовое диастолическое АД, мм рт. ст.	$91,1 \pm 18,9$	$88,0 \pm 17,6$	0,53
Масса левого желудочка, г	$260,3 \pm 68,5$	$259,8 \pm 84,5$	0,98
Суточная протеинурия, г	$0,1 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,3$	0,64
Сывороточный креатинин, мкмоль/л	$79,3 \pm 24,0$	$89,4 \pm 20,7$	0,10
рСКФ, мл/мин/м ²	$83,8 \pm 23,4$	$70,6 \pm 13,1$	0,01
Количество препаратов, n	$4,2 \pm 1,1$	$4,3 \pm 0,9$	0,80
Лечение диуретиками, %	95	100	0,92

Примечание. АД — артериальное давление; рСКФ — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD; 24-часовое — среднее значение за 24 ч по данным суточного мониторирования.

лено серьезных периоперационных осложнений. Одно малое осложнение: пост-пункционная псевдоаневризма бедренной артерии возникла в группе дистальной денервации, однако она не была связана с воздействием в дистальной части почечной артерии.

Через 3 года после вмешательства обследовано 39 пациентов (71 %): 21 — после дистальной РДН, 18 — после РДН в общем стволе почечной артерии. 16 пациентов выбыли из исследования: 7 — умерли (5 — в группе дистальной денервации: 2 — от злокачественных образований, 1 — от инфекционно-токсического шока на фоне энтероколита, 2 — от инсульта) и 2 — в группе РДН в общем стволе почечной артерии (1 — от травмы, 1 — от сердечной недостаточности); 7 — отказались от продолжения участия в исследовании (2 пациента из группы дистальной денервации, 5 пациентов из группы РДН в общем стволе почечной артерии). В одном случае из группы РДН, выполненной в стволе почечной артерии, через 2 года после вмешательства развился стеноз почечной артерии, выполнено стентирование, в связи с чем он был исключен из исследования. Еще один пациент этой группы был исключен из исследования из-за того, что после вмешательства полностью прекратил фоновую антигипертензивную фармакотерапию. Также выявлено 4 нефатальных инсульта, не требовавших

исключения пациентов из исследования (по 2 в каждой группе). Кроме того, у 2 пациентов из группы РДН в стволе почечной артерии развилась хроническая болезнь почек 3–4-й степени.

Через 3 года после вмешательства АД в группе дистальной РДН как по офисным измерениям, так и по данным суточного мониторинга оставалось значительно ниже дооперационных значений. Данный эффект был выраженным по абсолютной величине и имел высокий уровень статистической значимости (за исключением ночного артериального давления). В группе вмешательства, выполненного в общем стволе почечной артерии, снижение АД было почти в 2 раза меньше по абсолютной величине, чем в группе дистальной денервации, при этом статистическая значимость выявлена лишь для офисных значений и среднедневного диастолического АД, в то время как снижение остальных показателей АД по данным суточного мониторинга было статистически незначимым (табл. 2).

Расчетная скорость клубочковой фильтрации незначительно снизилась в обеих группах по отношению к исходному. По абсолютной величине данный эффект был больше в группе дистальной РДН, в которой исходно рСКФ была выше. В обеих группах средняя рСКФ через 3 года после вмешательства оставалась в пределах нормы. За 3 года среднее

Табл. 2. Изменения артериального давления и функции почек через 3 года после вмешательства

Показатель	Дистальная ренальная денервация, n = 21		Ренальная денервация в стволе почечной артерии, n = 18	
	М	[95% ДИ]	М	[95% ДИ]
Офисное систолическое АД, мм рт. ст.	-21,5	[-32,5... -10,5]	-24,3	[-37,8... -10,8]
Офисное диастолическое АД, мм рт. ст.	-9,9	[-15,6... -4,2]	-13,2	[-20,2... -6,1]
24-часовое систолическое АД, мм рт. ст.	-16,9	[-27,3... -6,5]	-8,7	[-19,7... 2,2]
24-часовое диастолическое АД, мм рт. ст.	-8,5	[-14,2... -2,9]	-5,8	[-11,8... 0,2]
Дневное систолическое АД, мм рт. ст.	-17,8	[-27,9... -7,7]	-9,6	[-20,9... 1,7]
Дневное диастолическое АД, мм рт. ст.	-9,3	[-14,6... -3,9]	-7,2	[-13,9... -0,5]
Ночное систолическое АД, мм рт. ст.	-13,8	[-26,5... -1,1]	-8,9	[-22,0... 4,1]
Ночное диастолическое АД, мм рт. ст.	-5,6	[-12,6... 1,3]	-4,8	[-12,0... 2,5]
Суточная протеинурия, г	0,02	[0,01... 0,05]	0,24	[-0,38... 0,86]
Сывороточный креатинин, мкМоль/л	6,3	[-1,8... 14,4]	4,7	[-2,2... 11,6]
рСКФ, мл/мин/м ²	-6,5	[-13,2... 0,3]	-5,0	[-9,6... -0,3]
Количество препаратов, n	0,4	[-0,3... 1,0]	0,4	[0,3... 1,2]

Примечание. М — среднее; ДИ — доверительный интервал; АД — артериальное давление; рСКФ — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD; 24-часовое — среднее значение за 24 ч по данным суточного мониторинга; жирным выделены статистически значимые эффекты.

количество антигипертензивных препаратов практически не изменилось в обеих группах.

Обсуждение

Несмотря на обилие безопасных и эффективных антигипертензивных препаратов, контроль АГ является неприемлемо низким во всех странах [2]. Только примерно у половины пациентов с АГ достигается целевой уровень АД, в то время как другая половина по-прежнему является подверженной опасному воздействию высокого АД и, как следствие, высокому риску осложнений. Поиск новых способов снижения АД, способных повысить эффективность контроля АГ, по-прежнему чрезвычайно актуально. Недавний метаанализ 123 исследований с 613 815 участниками продемонстрировал, что снижение систолического АД только на 10 мм рт. ст. значительно уменьшает риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 20 % (ишемической болезни сердца — на 17 %, инсульта — на 27 % и сердечной недостаточности — на 28 %), что приводит к значительному снижению смертности от всех причин на 13 % [1].

Результаты нашего исследования показывают, что анатомическая оптимизация ренальной денервации в виде перераспределения воздействий из общего ствола в сегментарные ветви почечной артерии обеспечивает значительный и стойкий многолетний гипотензивный эффект вмешательства, который, в соответствии с результатами указанного анализа, может быть ассоциирован с существенным снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Следует отметить, что по абсолютной величине эффект дистальной ренальной денервации в нашем исследовании превосходит гипотензивные эффекты антигипертензивных препаратов [11; 12]. Кроме того, данный выраженный по величине и стойкий по длительности гипотензивный эффект обнаружен у пациентов, получающих комбинированную антигипертензивную фармакотерапию. И наконец, что наиболее важно, указанный эффект достигнут с помощью однократной одномоментной ненагрузочной эндоваскулярной процедуры общей длительностью менее 1 ч, имеющей крайне низкий риск осложнений и не требующей реабилитации, что делает данный метод привлекательной альтернативой многолетнему приему лекарственных препаратов.

Мы также обнаружили небольшое изменение рСКФ, что потенциально может отражать снижение почечной функции. Однако при интерпретации этого изменения следует учитывать, что, согласно ранее опубликованным данным 6-месячного наблюдения, уже в этот период выявлено относительное снижение рСКФ в группе дистальной РДН: $-5,1$ ($-11,7... 1,6$) мл/мин/м², что является вполне ожидаемым результатом соответствующего уменьшения перфузии почек пропорционально достигнутому выраженному снижению артериального давления. За прошедшие после этого 2,5 года рСКФ изменилась незначительно, в общей сложности на $-1,4$ мл/мин/м² или менее 1 мл/мин/м² в год, что свидетельствует практически об отсутствии регресса функции почек. В противоположность этому в группе вмешательства в общем стволе почечной артерии через 6 мес. после процедуры рСКФ практически не изменилась — $1,2$ (95% ДИ $-4,1... 6,5$), что соответствует значительно меньшему снижению АД в этой группе и, соответственно, незначительному изменению перфузии почек. Однако в отдаленном периоде наблюдения в данной группе произошло статистически значимое снижение этого показателя на $-5,0$ (95% ДИ $-9,6... -0,3$) мл/мин/м². Таким образом, мощный гипотензивный эффект дистальной РДН сочетался с отсутствием снижения функции почек в отдаленном периоде наблюдения, в то время как умеренный гипотензивный эффект в группе вмешательства в стволе почечной артерии — с последующим снижением функции почек, очевидно, из-за прогрессирования основного заболевания.

Полученные результаты имеют несколько важных ограничений. Во-первых, вследствие относительно небольшой популяции исследования уровень статистической мощности является недостаточным для выводов об отсутствии эффектов на основании уровня статистической значимости p . Внутригрупповые изменения (эффекты лечения) и межгрупповые различия, имевшие в данном исследовании недостаточную статистическую значимость ($0,05 \leq p \leq 0,10$), могут быть значимыми при большем размере выборки, например эффекты лечения в группе РДН в стволе почечной артерии. Во-вторых, оценки эффективности и безопасности лечения, полученные в одноцентровом исследовании, ограничено применимы к другим клиникам, учитывая значительную гетерогенность как таргетируемой популяции пациентов, так и выполнения процедуры

в разных учреждениях и регионах. В-третьих, требуется оценить, насколько эффект анатомической оптимизации в данном исследовании может быть воспроизводимым при использовании других устройств. Эффект представленной оптимизации определяется уменьшением расстояния между электродами, расположенными в просвете артерии и таргетируемыми нервами в периваскулярных тканях. Выигрыш в эффективности обусловлен тем, что эндоваскулярное радиочастотное воздействие имеет довольно ограниченную глубину из соображений безопасности. Нагрев глубоких слоев происходит путем теплопередачи, эффективность такого нагрева пропорциональна температуре поверхностного слоя и обратно пропорциональна расстоянию от поверхности. В свою очередь, максимальная температура нагрева поверхностного слоя, то есть стенки артерии, ограничена опасностью необратимого повреждения при приближении к 100 °С, а при меньшей температуре максимальная глубина воздействия ограничена несколькими миллиметрами. Соответственно, эффективность радиочастотной РДН определяется тем, сколько почечных нервов оказывается в пределах такой глубины радиочастотного воздействия. При увеличении доли нервов в пределах досягаемости такого воздействия, эффективность вмешательства возрастает и наоборот. Это предполагает применимость предлагаемой анатомической оптимизации для всех устройств, использующих радиочастотное воздействие, хотя количественно эффективность ее применения может варьировать. Потенциальную проблему представляет то, что все современные трехмерные устройства РДН разработаны для использования в стволе почечной артерии, в соответствии с исходным методом вмешательства, то есть для сосудов достаточно большого диаметра, имеющих относительно прямые участки для развертывания устройств. Использование таких устройств в сегментарных ветвях с меньшим диаметром и большей изогнутостью может быть затруднительным. Тем не менее возможность эффективного применения трехмерных устройств РДН 2-й генерации в сегментарных ветвях почечной артерии успешно продемонстрирована в исследованиях с катетером *Simplicity Spyral*, активная часть которого представляет собой трехмерную спираль с 4 электродами. В этих исследованиях воздействие в стволе почечной артерии дополнялось воздействиями в сегментарных ветвях. Это позволи-

ло получить статистически значимый эффект вмешательства в сравнении с исследованием *SIMPLICITY HTN-3*. В исследовании *SPYRAL HTN OFF-MED* через 3 мес. после вмешательства обнаружено статистически значимое снижение 24-часового систолического АД в группе ренальной денервации $-5,5$ мм рт. ст. (95% ДИ $-9,1... -2,0$, $p = 0,003$); в сравнении с $-0,5$ (95% ДИ $-3,9... 2,9$, $p = 0,7644$) в группе sham-контроля [13]. В исследовании *SPYRAL HTN ON-MED* через 6 мес. после вмешательства 24-часовое систолическое АД статистически значимо снизилось на $-9,0$ мм рт. ст. (95% ДИ $-12,7... 5,3$, $p < 0,001$) [14]. Целесообразно отметить, что комбинация воздействий в стволе и сегментарных ветвях почечной артерии не имела преимуществ по величине гипотензивного эффекта перед воздействием только в сегментарных ветвях в нашем исследовании. Мы также оценили применимость предложенной анатомической оптимизации вмешательства для баллонного устройства *Vessix Reduce* в исследовании с аналогичным дизайном и в аналогичной популяции пациентов. Двадцать три пациента были включены в двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование с параллельными группами, из них 11 — в группу дистальной денервации, 12 — в группу РДН в стволе почечной артерии. При использовании баллонного устройства в сегментарных ветвях потенциальную проблему представлял разный диаметр ветвей, формально требовавший использования нескольких баллонов разного размера за одну процедуру. Решением проблемы стало использование во всех ветвях баллона большого размера, но не полностью раскрытого, при этом контакт электродов со стенкой артерии был парадоксально лучше при неполном раскрытии баллона, возможно, вследствие того, что не полностью раскрытый баллон под небольшим давлением является более комплаентным и более полно прилегает к стенкам ветвей, для которых характерна выраженная изогнутость, в то время как полностью раскрытый баллон под максимальным давлением обеспечивает эффективное прижатие всех электродов только в прямых участках длиной 2 см. Через 1 год после вмешательства обследовано 18 пациентов: 9 — после дистальной ренальной денервации с использованием баллонного устройства *Vessix Reduce*, 9 — после денервации в стволе почечной артерии тем же устройством. В группе дистальной РДН выявлено выраженное снижение 24-часового АД: си-

столического — на -14,6 мм рт. ст. (95% ДИ -27,1... -2,2); диастолического — на -6,5 мм рт. ст. (95% ДИ -14,6... 1,5) соответственно. В то время как в группе стандартной РДН изменение данного показателя было близким к нулевому: систолическое АД — на -1,6 (95% ДИ -14,0... 10,8); диастолическое АД — на 1,0 (95% ДИ -6,2... 8,2). Из-за малой численности групп статистическая значимость различий не достигнута, однако эффект анатомической оптимизации очевиден. Указанный успешный опыт использования устройств Symplicity Spyrал и Vessix Reduce в сегментарных ветвях почечной артерии свидетельствует о применимости, предлагаемой анатомической оптимизации метода для современных систем РДН, использующих радиочастотное воздействие.

Заключение

Анатомическая оптимизация радиочастотной ренальной денервации в виде перераспределения воздействия из общего ствола в сегментарные ветви почечной артерии обеспечивает существенное и стойкое повышение эффективности вмешательства, применимое для современных систем с трехмерным дизайном.

Список литературы / References

1. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberson J., Chalmers J., Rodgers A., Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-967. PMID: 26724178. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
2. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., Cushman M., Das S.R., Deo R., de Ferranti S.D., Floyd J., Fornage M., Gillespie C., Isasi C.R., Jiménez M.C., Jordan L.C., Judd S.E., Lackland D., Lichtman J.H., Lisabeth L., Liu S., Longenecker C.T., Mackey R.H., Matsushita K., Mozaffarian D., Mussolino M.E., Nasir K., Neumar R.W., Palaniappan L., Pandey D.K., Thiagarajan R.R., Reeves M.J., Ritchey M., Rodriguez C.J., Roth G.A., Rosamond W.D., Sasson C., Towfighi A., Tsao C.W., Turner M.B., Virani S.S., Voeks J.H., Willey J.Z., Wilkins J.T., Wu J.H., Alger H.M., Wong S.S., Muntner P., American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update. A Report From the American Heart Association Circulation. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
3. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R., Sobotka P.A., Sadowski J., Bartus K., Kapelak B., Walton A., Sievert H., Thambar S., Abraham W.T., Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275-1281. PMID: 19332353. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60566-3)
4. Symplicity HTN-2 Investigators, 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;376(9756):1903-1909. PMID: 21093036. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62039-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62039-9)
5. Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W., D'Agostino R., Flack J.M., Katzen B.T., Leon M.B., Liu M., Mauri L., Negoita M., Cohen S.A., Oparil S., Rocha-Singh K., Townsend R.R., Bakris G.L., SYMPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393-1401. PMID: 24678939. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402670>
6. Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V., Ripp T., Semke G., Sitkova E., Krylov A., Popov S. Low efficacy of renal denervation as a result of anatomically inadequate operative technique. *Eur Heart J*. 2014;35(Suppl. 1):851-1187. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu325>
7. Oldham J.B. Denervation of the kidney. *Ann R Coll Surg Engl*. 1950;7(3):222-245. PMID: 14771775, PMCID: PMC2238393.
8. Pekarskiy S.E., Baev A.E., Mordovin V.F., Semke G.V., Ripp T.M., Falkovskaya A.U., Lichikaki V.A., Sitkova E.S., Zubanova I.V., Popov S.V. 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(2):369-375. PMID: 28005705. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001160>
9. Wasserstein R.L., Lazar N.A. The ASA's Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. *Am Stat*. 2016;70(2):129-133. <https://doi.org/10.1080/00031305.2016.1154108>
10. ICH harmonised tripartite guideline. Statistical principles for clinical trials E9. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E9_Guideline.pdf
11. Heran B.S., Wong M.M.Y., Heran I.K., Wright J.M. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2008(4):CD003822. PMID: 18843650, PMCID: PMC6669255. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003822.pub2>
12. Musini V.M., Nazer M., Bassett K., Wright J.M. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD003824. PMID: 24869750. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003824.pub2>
13. Townsend R.R., Mahfoud F., Kandzari D.E., Kario K., Pocock S., Weber M.A., Ewen S., Tsioufis K., Tousoulis D., Sharp A.S.P., Watkinson A.F., Schmieder R.E., Schmid A., Choi J.W., East C., Walton A., Hopper I., Cohen D.L., Wilensky R., Lee D.P., Ma A., Devireddy C.M., Lea J.P., Lurz P.C., Fengler K., Davies J., Chapman N., Cohen S.A., DeBruin V., Fahy M., Jones D.E., 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. PMID: 28859944. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32281-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32281-X)
14. Kandzari D.E., Böhm M., Mahfoud F., Townsend R.R., Weber M.A., Pocock S., Tsioufis K., Tousoulis D., Choi J.W., East C., Brar S., Cohen S.A., 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. PMID: 29803589. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30951-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30951-6)

Anatomically optimized distal renal denervation — sustained blood pressure lowering efficacy during 3 years after the intervention

Stanislav E. Pekarskiy, Andrei E. Baev, Alla Yu. Falkovskaya, Ekaterina S. Sitkova, Irina V. Zyubanova, Valeria A. Lichikaki, Viktor F. Mordovin, Sergey V. Popov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Corresponding author. Stanislav E. Pekarskiy, pekarski@cardio-tomsk.ru

Aim. To test the hypothesis that anatomical optimisation of radiofrequency renal denervation (RDN) by redistribution of treatment to segmental branches of the renal artery causes a durable increase in the efficacy of the intervention.

Methods. A double-blind randomised control study in parallel groups with a 3-year follow-up was performed in patients with apparent resistant hypertension (office systolic BP ≥ 160 or diastolic BP ≥ 100 mmHg despite stable treatment with ≥ 3 drugs, including a diuretic). Exclusion criteria were secondary hypertension, mean 24-h systolic BP < 135 mmHg, eGFR < 30 mL/min/m² and severe comorbidity increasing procedural risks (investigator's assessment). Eligible patients were randomised 1:1 into distal RDN or RDN in the main trunk of the renal artery. Treatment assignment was done in the operation room immediately before the procedure. For the duration of the study, the assigned treatment was unknown to patients, physicians and other outcome assessors. Long-term efficacy of the procedure was measured by changes in BP (office and ambulatory), whereas safety was assessed by changes in the 24-h protein excretion, serum creatinine and eGFR 3 years post-procedure.

Results. Of the 55 randomised patients, 39 (71%) completed a 3-year assessment (21 after distal RDN and 18 after RDN in the main trunk of the renal artery). Compared to baseline, the mean 24-h BP remained significantly lowered in the distal RDN group by -16.9 (95% CI -27.3 ; -6.5)/ -8.5 (95% CI -14.2 ; -2.9) mmHg, $p = 0.002/0.004$ (systolic/diastolic, respectively). The lowering of the mean 24-h BP was almost twofold less and non-significant in the group of RDN in the main trunk of the renal artery: -8.7 (95% CI -19.6 ; 2.2)/ -5.8 (95% CI -11.8 ; 0.1).

Conclusion. Anatomical optimisation of endovascular renal denervation produces a powerful and sustained increase in the efficacy of the intervention.

Keywords: ambulatory; arterial catheterization; blood pressure monitoring; essential hypertension; peripheral; radiofrequency ablation; renal artery

Received 19 May 2020. Revised 10 July 2020. Accepted 7 September 2020.

Funding: The study did not have sponsorship.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Clin.Trials.gov Identifier: NCT02667912.

Author contributions

Conception and design: S.E. Pekarskiy

Data collection and analysis: S.E. Pekarskiy, A.E. Baev, A.Yu. Falkovskaya, E.S. Sitkova, I.V. Zyubanova, V.A. Lichikaki, V.F. Mordovin

Statistical analysis: S.E. Pekarskiy

Drafting the article: S.E. Pekarskiy, A.E. Baev

Critical revision of the article: S.V. Popov

Final approval of the version to be published: S.E. Pekarskiy, A.E. Baev, A.Yu. Falkovskaya, E.S. Sitkova, I.V. Zyubanova, V.A. Lichikaki, V.F. Mordovin, S.V. Popov

ORCID ID

S.E. Pekarskiy, <https://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

A.E. Baev, <https://orcid.org/0000-0002-8163-1618>

A.Yu. Falkovskaya, <https://orcid.org/0000-0002-5638-3034>

E.S. Sitkova, <https://orcid.org/0000-0002-0988-3642>

I.V. Zyubanova, <https://orcid.org/0000-0001-6995-9875>

V.A. Lichikaki, <https://orcid.org/0000-0003-4066-869X>

V.F. Mordovin, <https://orcid.org/0000-0002-2238-4573>

S.V. Popov, <https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

Copyright: © 2020 Pekarskiy et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

How to cite: Pekarskiy S.E., Baev A.E., Falkovskaya A.Yu., Sitkova E.S., Zyubanova I.V., Lichikaki V.A., Mordovin V.F., Popov S.V. Anatomically optimized distal renal denervation — sustained blood pressure lowering efficacy during 3 years after the intervention. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(3S):98-107. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-3S-98-107>