

Транскатетерная денервация почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: проспективное исследование эффективности и безопасности

С.Е. Пекарский, В.Ф. Мордовин, В.И. Варваренко, С.И. Винтизенко, А.Л. Крылов,
Г.В. Семке, Т.М. Рипп, В.А. Личикаки, С.В. Попов
ФГБУ НИИ Кардиологии СО РАМН, Томск, Россия

Пекарский С.Е. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник; Мордовин В.Ф. — доктор медицинских наук, руководитель отделения артериальных гипертензий; Варваренко В.И. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник; Винтизенко С.И. — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог; Крылов А.Л. — доктор медицинских наук, руководитель отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения; Семке Г.В. — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник; Рипп Т.М. — старший научный сотрудник; Личикаки В.А. — аспирант; Попов С.В. — доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической и научной работе.

Контактная информация: ул. Киевская, д. 111а, Томск, Россия, 638012. Тел.: 8 (3822) 55-81-22. Факс: 8 (3822) 55-82-25. E-mail: pekarSKI@cardio.tsu.ru (Пекарский Станислав Евгеньевич).

Резюме

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность транскатетерной денервации почечных артерий (ТДПА) у пациентов с резистентной эссенциальной артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** Критерии включения в исследование: возраст 18–80, диагноз эссенциальной АГ, артериальное давление (АД) > 160/100 мм рт. ст. на фоне приема трех и более препаратов, письменное информированное согласие. Критерии исключения: средне-суточное систолическое АД < 135 мм рт. ст, скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/кв. м., симптоматическая АГ, высокий риск осложнений из-за сопутствующей патологии. **Вмешательство:** 4–8 аппликаций радиочастотной (РЧ) энергии в каждой почечной артерии (ПА) с помощью стандартного катетера 5 F в режиме контроля температуры (60 °С, 8 Ватт, 2 мин). **Результаты.** На момент данного анализа ТДПА выполнена у 45 пациентов, ни в одном случае не выявлено повреждения ПА в результате РЧ воздействия. В п/о периоде возникло 5 нетяжелых осложнений: небольшая субкапсулярная гематома почки (80 мл по данным магнитно-резонансной томографии); две ложные аневризмы в месте пункции, контрастная нефропатия, аллергия на контраст. Через 6 месяцев после ТДПА повторно были обследованы 29 пациентов, через 12 месяцев — 16 пациентов. Ни в одном случае не выявлено отдаленных осложнений, значимого ухудшения почечного кровотока или функции почек. Обнаружено выраженное снижение офисного АД через 6 месяцев после вмешательства, которое продолжало незначительно увеличиваться к 12-му месяцу: -34,8/-17,2 (p < 0,00001/0,00001) и -41,0/-24,1 мм рт. ст. (p < 0,0001/0,0001) (систолическое/диастолическое АД соответственно). Снижение средне-суточного АД было умеренным через 6 месяцев: -11,1/-7,1 мм рт. ст. (p < 0,001/0,001), но почти удвоилось к 12-му месяцу наблюдения: -20,8/-13,1 мм рт. ст. (p < 0,0001/0,0001). **Вывод.** ТДПА у пациентов с резистентной АГ приводит к эффективному снижению АД без нарушений почечного кровотока и функции почек.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, радиочастотная абляция, чрескожные вмешательства.

Transcatheter renal denervation in patients with resistant arterial hypertension: follow-up study of efficiency and safety

S.E. Pekarskiy, V.F. Mordovin, V.I. Varvarenko, S.I. Vintizenko, A.L. Krylov,
G. Semke, T.M. Ripp, V.A. Lichikaki, S.V. Popov
FSBI Research Institute for Cardiology of SB RAMS, Tomsk, Russia

Corresponding author: 111a Kievskaya st., Tomsk, Russia, 638012. Phone: 8 (3822) 55–81–22. Fax: 8 (3822) 55–82–25. E-mail: pekarski@cardio.tsu.ru (Stanislav E. Pekarskiy, MD, PhD, Senior Researcher at the Tomsk Cardiology Research Institute).

Abstract

Objective. To evaluate the efficacy and safety of transcatheter renal denervation (TRD) in drug-resistant hypertension in a single-institution study (NCT01499810). **Design and methods.** Subjects with essential hypertension aged 18–80 years with blood pressure (BP) > 160/100 mmHg despite three or more antihypertensive drugs who signed written informed consent were included in the study. Exclusion criteria were: mean 24-h systolic BP < 135 mmHg (ambulatory blood pressure monitoring), estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 30 ml/min/m², severe concomitant diseases. TRD was performed as 4–8 point radiofrequency (RF) ablations in each renal artery using standard EP catheter 5F. Efficacy endpoints: changes in office and ambulatory BP at 6 and 12 months after TRD. Safety endpoints: adverse events, changes in renal blood flow (ultrasound dopplerography) and renal function (proteinuria, serum creatinine, eGFR) at 1st week, 6 and 12 months after TRD. **Results.** Interim analysis was done to monitor safety of TRD. The intervention was performed in 45 patients (aged 52,9 ± 12,2 years, 22 male), 29 patients were examined at 6 months and 16 patients — at 12 months after TRD. Intraoperative angiography showed no damage of renal arteries due to RF ablation. There were 5 minor periprocedural complications: small subcapsular kidney hematoma (80 ml by magnet-resonance tomography), contrast nephropathy, 2 access site pseudoaneurysms, allergy to dye. No additional events, significant changes in renal blood flow or renal function were found at 6 and 12 months of follow-up. Office BP fell by -34,8/-17,2 mmHg ($p < 0,00001/0,00001$) at 6 months and -41,0/-24,1 mmHg ($p < 0,0001/0,0001$) at 12 months after TRD (systolic/diastolic, respectively). Mean 24-h BP decreased by -11,1/-7,1 ($p < 0,001/0,001$) and 20,8/-13,1 mmHg ($p < 0,0001/0,0001$), respectively. **Conclusions.** TRD is safe in patients with resistant hypertension and causes significant long-term reduction of both office and ambulatory BP.

Key words: hypertension, radiofrequency ablation, percutaneous intervention.

Статья поступила в редакцию: 10.08.12. и принята к печати: 20.09.12.

Введение

Несмотря на взрывное развитие фармакотерапии артериальной гипертензии (АГ) в конце XX века с появлением более 50 оригинальных антигипертензивных препаратов всех возможных механизмов действия, количество лиц с неконтролируемой АГ увеличилось в этот период с 605 млн чел. в 1980 г. до 978 млн чел. в 2008 г. [1] и при сохранении существующих тенденций к 2025 г. достигнет 1,56 млрд. чел. [2]. АГ по-прежнему остается ведущей причиной смертности и инвалидности в мире [3].

Очевидная причина нарастающей эпидемии АГ и ее осложнений — низкая эффективность существующей фармакотерапии. Даже в строго контролируемых клинических исследованиях при аккуратном многолетнем титровании гипотензивных препаратов в значительной части случаев не достигается целевое артериальное давление (АД). В исследовании ALLHAT (33 357 пациентов) через 5 лет подбора терапии целевые уровни АД не достигнуты у 34 %, при этом 8 % получали 4 антигипертензивных препарата и более [4]. В исследовании CONVINCЕ (16 602 пациентов) за 3 года целевые уровни АД не достигнуты у 33 % пациентов [5]. В исследовании VALUE (15 245 пациентов) через 30 месяцев подбора терапии АД выше целевых уровней оставалось у 40 % пациентов [6].

Главная и неустраняемая причина недостаточной эффективности существующей фармакотерапии — неизбирательность действия, что не позволяет использовать высокие по-настоящему эффективные дозы препаратов из-за развития серьезных побочных эффектов. К счастью современное развитие высоких медицинских технологий открывает принципиально новые возможности для эффективного лечения АГ. В частности, развитие технологий катетеризации артерий обеспечило возможность малоинвазивного доступа к различным анатомическим структурам внутри человеческого тела, в том числе к элементам симпатической нервной системы (СНС), играющей ведущую роль в регуляции АД, что предоставляет возможность локального воздействия на механизмы АГ, не затрагивающего другие органы и ткани, то есть без развития серьезных побочных эффектов, свойственных системной фармакотерапии.

СНС является основной прессорной системой организма, поскольку обеспечивает мобилизацию кровообращения в условиях активности. Обеспечение возросших метаболических потребностей организма требует значительного увеличения системного кровотока (объема кровообращения), которое невозможно без увеличения объема циркулирующей жидкости (ОЦК), что в свою очередь приводит к пропорциональному росту давления в

системе. Задача увеличения ОЦК реализуется за счет особой организации региональной симпатической системы почек и почечных артерий (ПА), обеспечивающей уникальную возможность задерживать выделение воды в почках. В почках и ПА имеется 3 типа эфферентных симпатических рецепторов: 1) альфа-1a-адренорецепторы гладкомышечных клеток в стенках ПА, стимуляция которых вызывает вазоконстрикцию и снижение почечного кровотока; 2) альфа-1b-адренорецепторы, активация которых повышает реабсорбцию Na и воды в проксимальных почечных канальцах; 3) бета-1-рецепторы клубочков, которые при стимуляции повышают секрецию ренина и, как следствие, альдостерона, активирующего реабсорбцию Na и воды в дистальных канальцах [7].

Альтернативно системная вазоконстрикция также может вызвать увеличение объемного кровотока (мобилизация периферических депо) и повышение АД, но только на короткое время, поскольку результирующий рост давления в системе ПА приводит к увеличению диуреза и уменьшению ОЦК с пропорциональным снижением системного кровотока и АД до исходного уровня, несмотря на продолжающуюся вазоконстрикцию [8]. Таким образом, независимо от первопричины АГ обязательным условием ее устойчивости (в отсутствие структурного поражения почек) является хроническая гиперактивность региональной симпатической системы почек и ПА. Появление объективных методик оценки региональной симпатической активности — микронейрографии и регионального спиловера норадреналина — позволило подтвердить данное положение [9–12].

Избыточная стимуляция проводится к эфферентным симпатическим рецепторам в почках и ПА по симпатическим нервам, расположенным вблизи ПА так, что катетер, введенный в просвет ПА, оказывается на расстоянии 1–2 мм от этих нервов и создается возможность с помощью определенных воздействий заблокировать проведение по этим нервам и отключить вышеописанный механизм поддержания повышенного АД. Специалистами компании Argian был разработан метод эндоваскулярной радиочастотной (РЧ) абляции симпатических нервов в стенке ПА по аналогии с эндокардиальной абляцией проводящих путей сердца и создано специальное оборудование: катетер и генератор Symplicity для внутриартериальных абляций током малой мощности. Метод получил название транскатетерной денервации почек, однако денервируются только ПА. Компания спонсировала небольшое первичное клиническое испытание Symplicity HTN-1 trial, продемонстрировавшее воз-

можность безопасного снижения АД данным методом у пациентов с резистентной АГ [13], а затем и рандомизированное контролируемое исследование Symplicity HTN-2, доказавшее превосходство метода по сравнению с фармакотерапией у пациентов с резистентной АГ [14]. Однако общее количество пациентов в данных исследованиях было малым (n = 153), а компания-спонсор непосредственно участвовала в получении данных. Соответственно, для внедрения данного метода в клиническую практику необходимы дальнейшие и при этом независимые клинические испытания.

Цель исследования — независимая оценка эффективности и безопасности транскатетерной денервации почечных артерий (ТДПА) у пациентов с резистентной эссенциальной АГ.

Материалы и методы

Проспективное клиническое исследование эффективности и безопасности ТДПА у пациентов с резистентной АГ на базе НИИ Кардиологии СО РАМН проводится по решению Ученого совета в соответствии с национальными и международными нормами и правилами, регулируемыми клинические испытания новых методов лечения: Хельсинкской декларацией всемирной медицинской ассоциации в действующей редакции 2004 г., Национальным Стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (GCP) ГОСТ Р 52379–2005 и Федеральным законом об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации (N 323-ФЗ от 21 ноября 2011 года).

Вследствие недоступности специализированной системы эндоваскулярной абляции Symplicity для проведения ДТПА в данном исследовании использовалась технически аналогичная система эндокардиальной РЧ абляции: РЧ генератор АТАКР II и абляционный катетер малого диаметра MarinR 5F, позволяющая выполнять РЧ воздействия с теми же параметрами и условиями, что и система Symplicity. Поскольку на момент начала исследования отсутствовали какие-либо данные об использовании системы эндокардиальной абляции для ДТПА, то в соответствии с вышеуказанными нормами перед началом исследования была проведена оценка соотношения прогнозируемого риска и неудобств с ожидаемой пользой для субъекта исследования. При этом учитывалось следующее: 1) в настоящее время отсутствуют методы эффективного лечения пациентов с резистентной АГ; 2) клиническое исследование Symplicity HTN-1 продемонстрировало высокую эффективность и безопасность ТДПА,

выполняемой с помощью специализированной системы Symplicity у пациентов с резистентной АГ; 3) зарегистрированные на территории РФ стандартные системы эндокардиальной абляции (генераторы РЧ энергии и абляционные электроды) являются техническими аналогами специализированного оборудования для эндоваскулярной абляции почечных артерий Symplicity и обеспечивают возможность полностью аналогичного электрофизиологического воздействия (с той же мощностью и частотой тока, длительностью воздействия и в аналогичном режиме контроля температуры), что предполагает аналогичную эффективность и безопасность при выполнении ТДПА. Проведение исследования одобрено и контролируется Комитетом по Биомедицинской Этике при НИИ Кардиологии СО РАМН. Протокол исследования прошел экспертизу в международном регистре клинических исследований ClinicalTrials, где данное исследование зарегистрировано под номером NCT01499810.

Критерии включения в исследование: 1) возраст 18–80 лет, 2) диагноз эссенциальной АГ по данным расширенного обследования, 3) АД > 160/100 мм рт. ст. на фоне постоянного приема трех и более препаратов, 4) письменное информированное согласие. Критерии исключения: 1) средне-суточное АД < 135 мм рт. ст., 2) скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/м², 3) симптоматическая АГ, 4) распространенные поражения ПА, 5) тяжелые сопутствующие заболевания, создающие высокий риск осложнений вмешательства.

Процедура ТДПА проводилась билатерально. Последовательно выполнялись 4–8 точечных аппликаций РЧ энергии на верхнюю, нижнюю переднюю и заднюю стенки ПА в режиме контроля температуры не выше 60 °С, максимальной мощностью 8 ватт, длительностью 2 мин. Всем пациентам было рекомендовано продолжать ранее назначенную фармакотерапию. Эффективность метода оценивалась по величине снижения АД при офисных измерениях и суточном мониторинге АД (СМАД) через 6 и 12 мес. после вмешательства. Безопасность оценивалась по количеству неблагоприятных событий, связанных с вмешательством, изменениям почечного кровотока (доплерография) и почечной функции (протеинурия, уровень креатинина, СКФ по формуле MDRD) через 1 нед., 6 и 12 мес.

Результаты

Данный анализ является промежуточным в ходе исследования. На момент анализа денервация почек выполнена у 45 пациентов. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице.

Таблица

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ИССЛЕДОВАНИИ

Возраст, годы	52,9 ± 12,2
Пол, муж, n (%)	22 (41,5 %)
ИБС, n (%)	10 (22 %)
Сахарный диабет, n (%)	5 (11 %)
MDRD СКФ, мл/мин/м ²	82,0 ± 17,6
Офисное АД, мм рт. ст.	180,4 ± 21,9/104,8 ± 18,3
24-ч АД, мм рт. ст.	158,7 ± 14,9/93,3 ± 13,2
Количество препаратов, n (%)	4,1 ± 1,2
Диуретики, n (%)	82 %

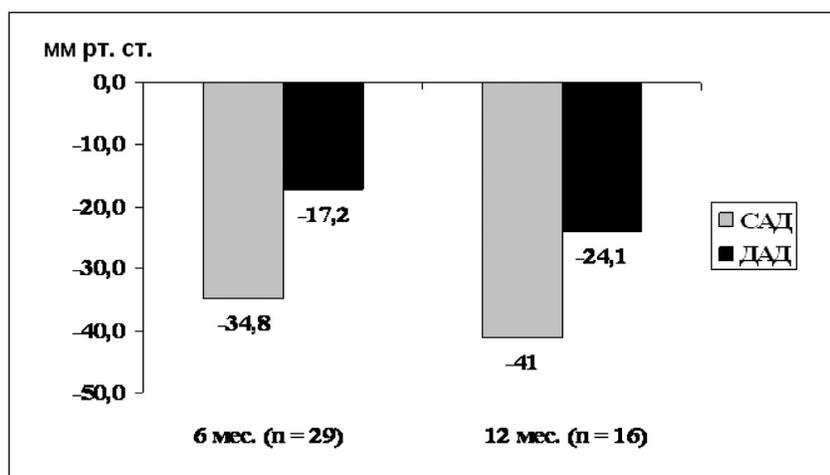
Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; MDRD СКФ — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD; 24-ч АД — среднее значение АД за 24-ч по данным суточного мониторирования.

Ни в одном случае не было выявлено признаков поражения ПА в результате РЧ воздействия по данным интраоперационной киноангиографии. Анализ безопасности выявил 5 неблагоприятных событий, связанных с ТДПА: небольшая субкапсулярная гематома (80 мл по данным магнитно-резонансной томографии) в результате перфорации мелкой артериальной ветви гидрофильным проводником при установке направляющего катетера в ПА, то есть до выполнения РЧ абляции; контрастная нефропатия; 2 случая псевдоаневризмы в месте пункции бедренной артерии, не требовавших хирургического лечения и одна аллергическая реакция на контрастный препарат (кожная эритема, гипотония, рвота).

Через 6 мес. после вмешательства обследованы 29 пациентов (16 мужчин, 18 женщин в возрасте 53,4 ± 9,7 года) из 34, запланированных для данного обследования (3 пациента отказались от дальнейшего участия, 1 пациент переехал в другой регион, с одним пациентом был потерян контакт). Через 12 мес. обследованы 16 пациентов (8 мужчин, 8 женщин в возрасте 48,8 ± 8,9 года) из 21. Анализ безопасности не выявил отдаленных осложнений вмешательства, значимых нарушений почечного кровотока и функции почек через 6 и 12 мес. наблюдения.

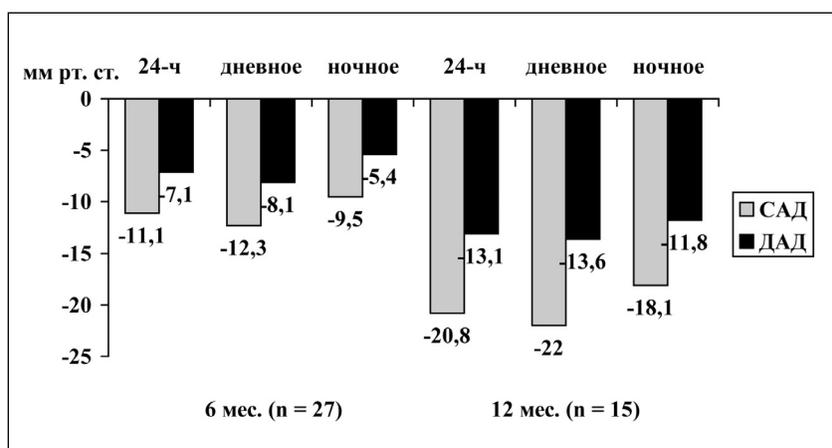
Через 6 мес. после ТДПА обнаружено выраженное снижение офисного АД, которое сохранялось и даже незначительно увеличилось к 12 мес. наблюдения (рис. 1).

Рисунок 1. Снижение артериального давления после транскатетерной денервации почечных артерий по данным офисных измерений



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление. Цифрами представлены абсолютные значения разности средних значений артериального давления до и после вмешательства.

Рисунок 2. Снижение артериального давления после транскатетерной денервации почечных артерий по данным суточного мониторинга



Примечание: 24-ч, дневное и ночное — средние значения артериального давления соответственно за сутки, дневной и ночной периоды по данным суточного мониторинга; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление. Цифрами представлены абсолютные значения разности средних значений артериального давления до и после вмешательства.

Снижение амбулаторного АД (средних значений по данным САД) было умеренным через 6 мес., но увеличилось значительно (практически удвоилось) к 12 мес. после вмешательства (рис. 2).

Таким образом, снижение офисного АД произошло почти полностью в первые месяцы после вмешательства и только незначительно увеличилось к 12 мес. наблюдения. Амбулаторное АД снижалось постепенно — почти линейно — на протяжении всех 12 мес. наблюдения так, что в первые 6 месяцев реализовалась только половина данного эффекта, который продолжал нарастать и достиг значительного уровня к 12-му месяцу наблюдения.

Обсуждение

Согласно полученным данным эндоваскулярное РЧ воздействие с помощью стандартного абляционного электрода не вызывает острых или хронических повреждений ПА. Таким образом, ТДПА намного безопаснее традиционных эндоваскулярных вмешательств (таких как стентирование), при которых растяжение склерозированной артерии и/или разрушение атеросклеротической бляшки связаны с высоким риском диссекции и эмболии.

Полученный нами гипотензивный эффект оказался даже больше, чем в исследованиях Symplicity, хотя различия не очень существенны. Возможная причина — более крупный электрод, обеспечи-

вающий большую площадь РЧ воздействия. В исследовании Symplicity-HTN-2 длительностью 6 мес. малое снижение показателей СМАД к концу данного периода породило много сомнений в реальной эффективности метода. В нашем исследовании более длительное наблюдение позволило обнаружить, что снижение амбулаторного АД, будучи также малым через 6 мес., достигает значительной величины через 12 мес., то есть является не «малым», а «медленным», но значительным гипотензивным эффектом ТДПА по данным СМАД.

Несмотря на то, что всем пациентам было рекомендовано продолжать ранее назначенную фармакотерапию, часть из них самовольно уменьшили прием препаратов после вмешательства в той или иной степени. Случаев значимого увеличения объема принимаемых препаратов выявлено не было. Вследствие ограниченного объема выборки эффективный статистический анализ влияния изменений фармакотерапии на динамику АД не представляется возможным. Тем не менее, учитывая длительную предшествующую неэффективность фармакотерапии у данных пациентов и характер изменений лекарственной терапии в период наблюдения (частичное уменьшение ее объема), нет оснований предполагать, что снижение АД после вмешательства хотя бы отчасти может быть обусловлено ограниченными изменениями медикаментозного лечения. Напротив, выявленное снижение объема фармакотерапии могло только уменьшить гипотензивный эффект процедуры, который, возможно, был бы еще больше в случае лучшей приверженности пациентов к медикаментозному лечению.

Выводы

Точечные РЧ воздействия мощностью до 8 Вт с помощью стандартного аблационного катетера не вызывают повреждений почечной артерии.

У пациентов с АГ, резистентной к фармакотерапии выполнение ТДПА ассоциировано со значительным и устойчивым снижением как офисного, так и амбулаторного АД на протяжении 12 мес. после вмешательства.

Транскатетерная денервация почечных артерий у пациентов с резистентной АГ не оказывает значимого влияния на почечный кровоток и/или функцию почек.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Danaei G., Finucane M.M., Lin J.K. et al. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies

with 786 country-years and 5,4 million participants // *Lancet*. — 2011. — Vol. 377, № 9765. — P. 568–577.

2. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *Lancet*. — 2005. — Vol. 365, № 9455. — P. 217–223.

3. Mathers C., Stevens G., Mascarenhas M. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, World Health Organization, 2009. — P. 11–18 p.

4. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *J. Am. Med. Assoc.* — 2002. — Vol. 288, № 23. — P. 2981–2997.

5. Black H.R., Elliott W.J., Grandits G. et al., for the CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial // *J. Am. Med. Assoc.* — 2003. — Vol. 289, № 16. — P. 2073–2082.

6. Julius S., Kjeldsen S.E., Brunner H. et al., for the VALUE Trial. VALUE trial: long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk // *Am. J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 16, № 7. — P. 544–548.

7. Lohmeier T.E., Irwin E.D., Rossing M.A., Serdar D.J., Kieval R.S. Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension // *Hypertension*. — 2004. — Vol. 43, № 2. — P. 306–311.

8. Guyton A.C. Abnormal renal function and autoregulation in essential hypertension // *Hypertension*. — 1991. — Vol. 18, № 5, Suppl. — P. III49–III53.

9. Esler M., Jennings G., Korner P. et al. The assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover // *Hypertension*. — 1988. — Vol. 11, № 1. — P. 3–20.

10. Esler M., Ferrier C., Lambert G., Eisenhofer G., Cox H., Jennings G. Biochemical evidence of sympathetic hyperactivity in human hypertension // *Hypertension*. — 1991. — Vol. 17, № 4, suppl. — P. III–29–III–35.

11. DiBona G.F., Kopp U.C. Neural control of renal function // *Physiol. Rev.* — 1997. — Vol. 77, № 1. — P. 75–197.

12. DiBona G.F., Sawin L.L., Jones S.Y. Differentiated sympathetic neural control of the kidney // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 271, № 1, Pt. 2. — P. R84–R90.

13. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study // *Lancet*. — 2009. — Vol. 373, № 9671. — P. 1275–1281.

14. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial // *Lancet*. — 2010. — Vol. 376, № 9756. — P. 1903–1909.