

РЕЗИСТЕНТНА ХИПЕРТОНИЯ. СЪВРЕМЕННИ МЕТОДИ НА ЛЕЧЕНИЕ

А. Чернева, И. Петров

*Отделение по кардиология и ангиология,
УМБАЛ „Аджибадем Сити Клиник – Сърдечно-съдов център“ –
София, България*

NOVEL APPROACHES TO TREAT RESISTANT HYPERTENSION

A. Cherneva, I. Petrov

*Clinic of Cardiology and Angiology,
UMHAT “Acibadem City Clinic – Cardiovascular center”, Sofia*

- Резюме.** Резистентната на лечение хипертония, или накратко – резистентната хипертония (РХ), се определя като повишено артериално налягане (АН), въпреки лечението с три правилно дозирани антихипертензивни медикамента, поне единият от които е диуретик. Резистентната хипертония е свързана с повишена честота на нежелани сърдечно-съдови събития, бъбречна увреда и повишена смъртност. Основното лечение на пациенти с РХ се базира на максимизиране на дозите на антихипертензивни медикаменти от различни групи и добавяне на медикаменти с допълващи се механизми на действие. Въпреки комбинираното лечение, включващо множество антихипертензивни медикаменти, малка, но съществена група пациенти остават с неконтролирана хипертензия, което подчертава необходимостта от намиране и прилагане в практиката на нови терапии за понижаване на високото АН. Този преглед обобщава текущите знания за лечение на РХ, с акцент върху нови терапевтични стратегии за постигане на оптимален контрол на кръвното налягане.
- Ключови думи:** резистентна хипертония, комбинирана терапия, ренална симпатикусова денервация
- Адрес за кореспонденция:** Д-р Александра Чернева, Отделение по кардиология и Интензивно кардиологично отделение, УМБАЛ „Аджибадем Сити Клиник – Сърдечно-съдов център“, „Околовръстен път“ № 127, 1700 София, България, email: aleksandra_cherneva@abv.bg, тел.: +359889928670

-
- Abstract.** Treatment-resistant hypertension, or resistant hypertension (RH), is defined as arterial hypertension (AH) despite treatment with three properly dosed antihypertensive drugs, at least one of which is a diuretic. Resistant hypertension is associated with an increased incidence of adverse cardiovascular events, renal impairment, and increased mortality. The main treatment of patients with RH is based on maximizing doses of antihypertensive drugs from different groups and adding drugs with complementary mechanisms of action. Despite the combination treatment involving multiple antihypertensive drugs, a small but significant group of patients remains with uncontrolled hypertension, emphasizing the need to find and put into practice new therapies to lower high arterial blood pressure (BP). Among these new methods of treatment, the most promising is the renal sympathetic denervation, showing positive results with the second generation devices. This review summarizes current knowledge about the treatment of RH, with an emphasis on new therapeutic strategies to achieve optimal blood pressure control.
- Key words:** resistant hypertension, combination therapy, renal sympathetic denervation
- Address for correspondence:** Dr. Aleksandra Cherneva, Cardiology Department and Intensive Cardiac Unit, University Multiprofile Hospital for Active Treatment “Acibadem City Clinic – Cardiovascular center”, „Okolovrasten Pyt“ No 127, 1700 Sofia, Bulgaria, Phone: +359889928670; email: aleksandra_cherneva@abv.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Артериалната хипертония (АХ) засяга приблизително 75 млн. възрастни индивиди в САЩ и повече от 1 млрд. души в световен мащаб и представлява основна причина за около 9 млн. смъртни случая всяка година [1]. Въпреки че множество клинични проучвания показват ефикасността на антихипертензивните медикаменти относно понижаване на артериалното налягане (АН) и намаляване на смъртността, много хипертоници не успяват да постигнат прицелното АН и се превръщат в основен терапевтичен проблем и предизвикателство за техните лекуващи лекари [69].

Според клиничното ръководство на Европейското дружество за хипертония като резистентна хипертония (РХ) се определя измерването на АН > 140/90 mm Hg въпреки адекватния начин на живот и лечение с повече от 3 антихипертензивни медикамента в пълна доза, поне един от които е диуретик [44]. Американската сърдечна асоциация разширява дефиницията, като включва в тази група и пациентите с медикаментозно „контролирана“ резистентна хипертония с изключително високо медикаментозно натоварване, т.е. необходимостта от терапия с четири или повече антихипертензивни медикамента за постигане на таргетните стойности [11]. Цитираната честота на разпространение на РХ варира от 9-27% и се увеличава през последните десетилетия [69]. Важно е да се отбележи, че клиничните проучвания доказват, че РХ е свързана със значително повишен риск от сърдечно-съдови събития, бъбречна недостатъчност и смърт при засегнатите от РХ пациенти. Едно от големите рандомизирани проучвания показва, че прогнозата при пациенти с РХ е свързана с повишен риск от застойна сърдечна недостатъчност, инсулт, сърдечно-съдови заболявания, краен стадий на бъбречна недостатъчност и смъртност по всички причини [47]. Привидната резистентна на лечение хипертония (ПРХ) се определя като неконтролирана хипертония, въпреки използването на ≥ 3 класа антихипертензивни медикаменти, или контролирана хипертония, когато се контролира с ≥ 4 класа антихипертензивни медикаменти. Малко са данните в литературата за връзката между ПРХ и изхода от сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ). В проучването ALLHAT са анализирани данни при 14 684 участници, за да се определи връзката между ПРХ ($n = 1870$) и коронарна болест на сърцето (КБС), инсулт, причините за смъртност, сърдечна недостатъчност (СН), периферна артериална болест (ПАБ) и краен стадий на бъбречно заболяване (КСБЗ). ПРХ се определя като АН, което не е в таргетни стойности (САН/ДАН $\geq 140/90$ mm Hg) въпреки приложението на ≥ 3 класа антихипертензивни медикаменти, или постигане на прицелни стойности на АН при прием на ≥ 4 класа

INTRODUCTION

Arterial hypertension (AH) affects approximately 75 million adult individuals in the United States and more than one billion people worldwide and is the leading cause of approximately 9 million deaths each year [1]. Although numerous clinical studies have demonstrated the efficacy of antihypertensive drugs in reducing BP and reducing mortality, many hypertensive subjects failed to achieve targeted BP and become a major therapeutic problem and challenge for their physicians [69].

According to the clinical guidelines of the European Society of Hypertension, RH is defined as BP above 140/90 mmHg despite adequate lifestyle and treatment with more than 3 full-dose antihypertensive drugs, at least one of which is a diuretic [44]. The American Heart Association expands the definition to include patients with drug-controlled, RH with extremely high drug burden, i.e. the need for therapy with four or more antihypertensive drugs to achieve the target values [11]. The reported prevalence rate of RH ranges from 9-27% and has increased in recent decades [69]. It is important to note that clinical studies have demonstrated that RH is associated with a significantly increased risk of cardiovascular events, renal failure, and death in patients affected by RH. A large randomized trial showed that prognosis in patients with RH was associated with an increased risk of congestive heart failure, stroke, cardiovascular disease, end-stage renal failure and all-cause mortality [47]. Apparent treatment-resistant hypertension (aTRH) is defined as uncontrolled hypertension despite the use of ≥ 3 antihypertensive medication classes or controlled hypertension while treated with ≥ 4 antihypertensive medication classes. Relevant data are available on the association between aTRH and cardiovascular disease (CVD) outcomes. In Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) was analyzed data on 14 684 participants to determine the association between aTRH ($n = 1870$) with coronary heart disease (CHD), stroke, all-cause mortality, heart failure (HF), peripheral artery disease (PAD), and end-stage renal disease (ESRD). The aTRH was defined as blood pressure above the therapeutic target (systolic/diastolic blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg) while taking ≥ 3 classes of antihypertensive medication or taking ≥ 4 classes of antihypertensive

антихипертензивни медикаменти по време на проследяването в ALLHAT. Използването на диуретик не е било необходим критерий. Средната възраст (SD) на участниците със (n = 1870) и без ПРХ (n = 12 814) е съответно 66,6 (7,5) и 66,3 (7,4) години. В сравнение с участниците без ПРХ, участниците с ПРХ са по-често тъмнокожи, имат по-висок индекс на телесна маса, по-ниска стойност на гломерулна филтрация, по-вероятно е да имат ЗД или левокамерна хипертрофия и са били на антихипертензивна терапия преди рандомизацията в ALLHAT. ПРХ остава свързана с повишена честота за всяка една от споменатите по-горе крайни точки. Коефициентите на заболяемост от КБС, комбиниран КБС, комбинирано ССЗ, СН и КСБЗ са по-високи сред индивидите, които имат ПРХ с АН в прицелни стойности. Също така, участниците с ПРХ и АН, което не е в прицелни стойности, имат по-висока честота на първичните крайни цели в сравнение с индивиди без ПРХ. Участниците с ПРХ и непостигане на прицелни стойности на АН имат повишена честота за всички първични крайни точки освен ПАБ. ALLHAT изследва ползите от амлодипин, лизиноприл и доксазозин спрямо хлорталидон върху ССЗ и бъбречното засягане. Прилагането на антихипертензивните медикаменти за контрол на АН в ALLHAT следва протокол за титруване на дозата и добавяне на нови медикаменти при непостигане на прицелни стойности на АН. Медикаментите от втора и трета линия на лечение, които се предписват при участниците, непостигащи таргетни стойности на АН, са ателолол, резерпин и клонидин (линия 2) и хидралазин (линия 3). Въпреки че антагонистът на алдостероновия рецептор може да бъде предписан като медикамент от трета линия на лечение, той не е често прилаган и са необходими допълнителни изследвания за това дали той намалява риска от ССЗ и бъбречно заболяване сред пациенти с ПРХ. В настоящото проучване, честотата на КБС, комбиниран КБС, комбиниран ССЗ, СН и КСБЗ е по-висока сред подгрупата индивиди с ПРХ и таргетни стойности на АН (т.е. СААН < 140 или ДАН < 90 mm Hg) в сравнение с индивидите без ПРХ. Високата заболяемост, свързана с ПРХ, подчертава значението на идентифицирането на тези пациенти с ПРХ и прилагане на правилното лечение [47]. Скорошно надлъжно ретроспективно кохортно проучване, включващо 470 386 пациенти на Kaiser Permanente, потвърди тези популационни данни [59].

РИСКОВИ ФАКТОРИ И МЕХАНИЗМИ НА ВЪЗНИКВАНЕ НА РЕЗИСТЕНТНА ХИПЕРТОНИЯ

Точните механизми, отговорни за РХ, остават несигурни и вероятно са многофакторни. Рисковите

medication with blood pressure at goal during the ALLHAT study. The use of a diuretic was not required to meet the definition of aTRH. The mean age (SD) of participants with (n = 1870) and without aTRH (n = 12 814) was 66.6 (7.5) and 66.3 (7.4) years, respectively. Compared with their counterparts without aTRH, participants with aTRH were more likely to be black, had a higher body mass index, lower estimated glomerular filtration rate, were more likely to have DM or left ventricular hypertrophy, and been on antihypertensive medication before ALLHAT randomization. ATRH remained associated with an increased HR for each outcome. The incidence rates of CHD, combined CHD, combined CVD, HF, and ESRD were higher among individuals who had aTRH with BP at goal. Also, participants with aTRH and BP not at goal had a higher incidence rate of each outcome when compared with individuals without aTRH. Those with aTRH and whose BP was not at goal had an increased HR for each outcome except PAD. ALLHAT was designed to test the benefits of amlodipine, lisinopril, and doxazosin versus chlorthalidone on CVD and renal outcomes. Management of BP in ALLHAT followed a protocol for dose titration and the addition of medications for participants with BP not at goal. Importantly, the second and third step agents to be prescribed for participants with BP, not at goal in ALLHAT were atenolol, reserpine, and clonidine (step 2) and hydralazine (step 3). Although an aldosterone receptor antagonist was allowed to be prescribed as an open-label step 3 agent, it was not commonly used and the authors commented that whether it reduces CVD and renal disease risk among patients with aTRH should be investigated in the future. In this study, the crude incidence rates of CHD, combined CHD, combined CVD, HF, and ESRD were each higher among the subset of individuals with aTRH and BP at goal (ie, SBP < 140 or a DBP < 90 mm Hg) versus no aTRH. The high morbidity associated with aTRH highlights the importance of identification and appropriate management of patients with aTRH [47]. A recent retrospective cohort study of Kaiser Permanente involving 470 386 patients confirmed these data [59].

RISK FACTORS AND MECHANISMS OF DEVELOPING RESISTANT HYPERTENSION

The exact mechanisms responsible for RH remain uncertain and may be multifactorial. Risk

фактори за РХ включват повишен симпатикусов тонус, затлъстяване, мъжки пол, напреднала възраст, афроамерикански произход, инсулинова резистентност, повишен хранителен прием на натрий, бъбречна дисфункция, обструктивна сънна апнея и всички състояния, свързани с повишена задръжка на течности. Серийни измервания на хемодинамиката, съдовата резистентност и рентгенографско изследване на торакса при пациенти с РХ показват, че РХ често е свързана с торакална хиперволемиа доказана рентгенографски – факт, подкрепящ тезата за повишения скрит вътресъдов обем като една от предпоставките за лекарствената резистентност при РХ [65]. Добавянето на антагонисти на минералокортикоидните рецептори (AMP) при пациенти с РХ често води до намаляване на обемното претоварване и повишеното АН, подкрепяйки твърдението, че задръжането на течности е един от основните фактори за РХ [53]. Освен това, медикаментозната блокада на ренин-ангиотензиновата система (РАС) може частично да допринася за увеличаване на “чувствителността към готварска сол”. Също така е установено, че нивото на калия модулира ефекта на натрия относно повишаване на АН, тъй като неговата добавка към хранителния режим може да намали чувствителността към натрий както при нормално, така и при високо АН [4]. Повишеният симпатикусов тонус може да допринесе съществено за някои форми на РХ. В едно скорошно проучване, Dudenbostel и кол. установиха повишени 24-часови нива на норметанефрин в урината при пациенти с неконтролирана РХ, което предполага, че този повишен симпатикусов тонус може да бъде реално отговорен за неуспеха на антихипертензивното лечение [18].

Актуални подходи за лечение на РХ

Както при всички форми на комплексна хипертония, първоначалните стъпки при пациентите с РХ трябва да потвърдят диагнозата и да отхвърлят евентуално наличие на допълнителни контролируеми фактори, водещи до РХ. Крайъгълен камък в лечението на РХ остава първоначалното лечение с комбинирането на трите лекарствени средства, от първа линия за лечение, в максимално толерирана доза – А – С – D (“А” е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим или ангиотензин-рецепторен блокатор (ARB), “С” е блокатор на калциевите канали, а “D” – тиазид-подобен диуретик). При не достигане на таргетни стойности на АН с медикаментите от първа линия на лечение, стъпалообразно се добавя медикамент от следващите линии на лечение с титриране на дозата им (диаграма 1).

Непридържането към терапевтичната медикаментозна схема (намален кълмплайънс) е важна причина за “псевдорезистентност” при пациенти с РХ и

factors for RH include increased sympathetic tone, obesity, male sex, elderly, African American descent, insulin resistance, increased sodium intake, renal dysfunction, obstructive sleep apnea, and all conditions associated with increased fluid retention. Serial measurements of hemodynamics, vascular resistance, and radiographic examination of the thorax in patients with RH indicate that it is often associated with thoracic hypervolemia proven radiographically, a fact supporting the thesis of increased latent intravascular volume as one of the prerequisites for drug resistance treatment [65]. Accordingly, adding to mineralocorticoid receptor (MCR) antagonists in patients with RH often leads to a decrease in volume congestion and elevated BP, supporting the issue that fluid retention is one of the major factors for RH [53]. Also, the medication blockade of the renin-angiotensin system (RAS) may partially contribute to an increase in “sensitivity to cooking salt”. Also, potassium levels have been shown to modulate the effect of sodium on increasing BP, as its supplement to the diet may reduce sodium sensitivity in both normal and high BP [4]. Increased sympathetic activity can contribute significantly to some forms of RH. In a recent study, Dudenbostel and colleagues found increased 24-hour urine normetanephrine levels in patients with uncontrolled RH, suggesting that this increased sympathetic activity may be responsible for the failure of antihypertensive treatment [18].

Current approaches to treat RH

As with all forms of complex hypertension, initial steps in patients with RH should confirm the diagnosis and reject any additional controllable factors leading to it. A milestone in the treatment of RH remains the initial three-drug regimen at the maximum tolerated doses: A+C+D (where „A“ is an angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin-receptor blocker (ARB), „C“ is a calcium channel blocker, and „D“ is a thiazide-like diuretic). It is the so-called first-line treatment. If there is a failure to reach target values of BP with it, then you can add in a stepwise approach, drugs from the other lines of treatment and titrating the dose (see Diagram 1).

Failure to adhere to the therapeutic drug regimen (reduced “compliance”) is an important cause of “pseudoresistance” in patients with RH and may

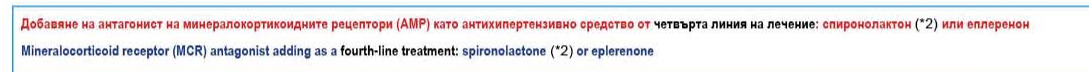
Стъпка 1 / Step 1



Непостигане таргетни стойности на АН

Failure to reach target values of BP

Стъпка 2 / Step 2



Непостигане таргетни стойности на АН

Failure to reach target values of BP

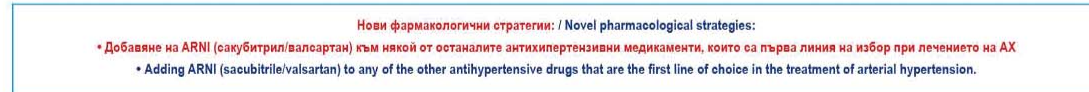
Стъпка 3 / Step 3



Непостигане таргетни стойности на АН

Failure to reach target values of BP

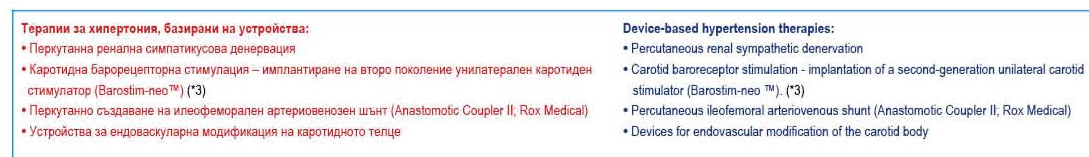
Стъпка 4 / Step 4



Непостигане таргетни стойности на АН

Failure to reach target values of BP

Стъпка 5 / Step 5



(*1) Коарктация на аортата; Обструктивна сънна апнея; Бъбречна артериална стеноза (реновазална хипертония); Бъбречно паренхимно заболяване; Феохромоцитом; Синдром на Къшинг; Первичен хипералдостеронизъм; Хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм; Хиперкалциемия и първичен хиперпаратиреоидизъм; Вродена надбъбречна хиперплазия; Акромегалия; Лекарственоиндуцирана хипертония (НСПВС, имunosупресивни медикаменти, назални деконгестанти и др.); Перорални контрацептиви и заместително хормонално лечение; Тежка употреба на алкохол, тютюневи изделия. (*2) При пациенти с eGFR ≥ 45 mg/min и плазмени концентрации на калия ≤ 4.5 mmol/l. (*3) Все още не е одобрен от FDA за лечение на пациенти с РХ.

Диаграма 1. Алгоритъм за поведение при резистентна артериална хипертония

(*1) Coarctation of the aorta; Obstructive sleep apnea; Stenosis of the renal artery (Renovascular hypertension); Renal parenchymal disease; Pheochromocytoma; Cushing's syndrome; Primary hyperaldosteronism; Hypothyroidism and hyperthyroidism; Hypercalcemia and primary hyperparathyroidism; Congenital adrenal hyperplasia; Acromegaly; Drug-induced hypertension (NSAIDs, immunosuppressive drugs, nasal decongestants, etc.); Oral contraceptives and hormone replacement therapy; Heavy use of alcohol, tobacco. (*2) In patients with eGFR ≥ 45 ml min and plasma potassium concentrations ≤ 4.5 mmol/l. (*3) Not yet approved by the FDA for the treatment of patients with RH.

Diagram 1. Algorithm for management of resistant hypertension

може да бъде фалшиво интерпретирано като резистентност към лечението. В неотдавнашно проучване непълно придържане или пълно непридържане е установено при 53% от пациентите с обективно неконтролирана хипертония [33]. По същия начин, оценка на комплайнса чрез измерване на лекарствените концентрации на използваните антихипертензивни медикаменти чрез серумен анализ идентифицира 23% частично и 24% пълно непридържане към таргетната терапия при пациенти с РХ [62]. Нивата на АН се записват по-точно и по-обективно чрез автоматизирано 24-часово амбулаторно мониториране на АН (АМАН), което осигурява по-точна прогноза за сърдечно-съдовия риск в сравнение с офисните измервания и позволява идентифицирането на пациенти с модел на АХ, при който стойностите на АН през нощта се запазват високи (така наречените индивиди "non dippers", т.е. пациенти, при които АН не намалява или намалява с по-малко от 10% през нощните часове в сравнение с дневните стойности). Този модел на АХ се свързва с по-висок клиничен риск, влошена прогноза и вторична хипертония [29]. Първични фактори и заболявания, които могат да доведат до вторична, резистентна на лечение, хипертония са отразени в текста под диаграма 1.

Нашият екип (с опит от повече от 200 перкутанти интервенции на ренална артерия през последните 10 години) има изключително позитивен опит със стентиране на бъбречна артерия при пациенти със субтотална и тотална бъбречна стеноза и установени високи нива на плазмена ренинова активност (т.е. доказан механизъм на вазоренална хипертония) [29].

Интензифициране на терапията при РХ

Промени в начина на живот, водещи до редукация на телесното тегло, редовна физическа активност, консумиране на храна с ниско съдържание на мазнини и натрий, спиране на тютюнопушенето и намаляване на приема на алкохол задължително трябва да са включени в терапевтичния подход при РХ (диаграма 1). Антихипертензивната лекарствена терапия при РХ трябва да е насочена към оптимизиране на дозата и/или приложението на комбинации от медикаменти, които регулират различни физиологични пътища, включени в патогенезата на хипертонията. На диаграма 1 предлагаме актуален подход за инициране и продължаване на лечението при РХ.

Потенциални нови насоки за терапия на РХ

Натрупващи се доказателства показват, че въпреки стриктното придържане към интензивното антихипертензивно лечение, част от пациентите с РХ не постигат задоволителен контрол на АН. В ретроспективен анализ на 304 пациенти с РХ Acelajado et al. констатира, че 29 (9,5%) остават рефрактерни

be falsely interpreted as treatment resistance. In a recent study, incomplete adherence or complete non-adherence was found in 53% of patients with objectively uncontrolled hypertension [33]. Similarly, evaluation of compliance by measuring the drug concentrations of antihypertensive drugs used by serum analysis identified 23% partial and 24% complete non-adherence to targeted therapy in patients with RH [62]. BP levels are recorded more accurately and more objectively through automated 24-hour Ambulatory Monitoring Arterial Pressure (AMAP), which provides a more accurate prediction of cardiovascular risk compared to office measurements, and allows the identification of patients with AH model, in which the values of BP at night are maintained high (so-called "non-dippers" individuals, ie patients in whom BP does not decrease or decrease by less than 10% at night compared to daytime values). This pattern of AH is associated with higher clinical risk, impaired prognosis and secondary hypertension [29]. Primary factors and diseases that may lead to secondary, treatment-resistant hypertension are written in the text under diagram 1.

Our team (with experience of more than 200 percutaneous renal artery interventions in the last 10 years) has a good experience with renal artery stenting in patients with subtotal and total renal stenosis and high levels of plasma renin activity established (ie, proven mechanism of renovascular hypertension) [29].

Intensification of therapy for RH

Changes in lifestyle leading to weight loss, regular physical activity, consumption of low fat and sodium foods, smoking cessation and reduced alcohol intake must all be included in the therapeutic approach for RH (see Diagram 1). Antihypertensive drug therapy for RH should be aimed at optimizing the dose and/or administration of combinations of drugs that regulate the various physiological pathways involved in the pathogenesis of hypertension. In diagram 1 above, we propose an up-to-date approach to initiating and continuing the treatment of RH.

Potential new regimens of treatment for RH.

Accumulated evidence indicates that, despite strict adherence to intensive antihypertensive treatment, some patients with RH do not achieve satisfactory BP control. In a retrospective analysis of 304 patients with RH, Acelajado et al. found that 29 (9.5%) remained refractory to treatment despite

към лечението, въпреки максимална комбинирана антихипертензивна терапия [3]. По същия начин, проспективен анализ на 559 пациенти с РХ показва, че 15 (2,6%) от пациентите са имали неконтролирано АН, въпреки лечението с повече от 5 класа антихипертензивни средства [18].

В опит да се идентифицира механизмът, отговорен за голямата пропорция на пациентите в проучванията, които остават с неконтролирано високо АН, Kjeldsen и кол. използват непубликувана преди това информация от мониторинга на клиничните изпитвания за РХ [39]. Те установяват, че “терапевтична инерция” (невъзможност или нежелание да се започне, засили или промени терапията при пациенти с хипертония) е една от основните причини за недостигане на целите на АН в проучванията. По същия начин диагностичната инерция (неуспех или нежелание за търсене и установяване на основната причина за резистентна хипертония) може да бъде отговорна за по-лошия контрол на АН, тъй като лечението на РХ е по-ефективно, ако е проведено правилно таргетно лечение относно основния механизъм, по който възниква хипертонията [61].

Именно фактът, че значителна част от пациентите не успяват да постигнат прицелното АН с установените антихипертензивни медикаменти и усилията за подобряване на начина на живот и намаляване на риска при пациентите с РХ, подкрепя потенциална роля за въвеждане на нови терапии и стратегии (фармакологични и интервенционални) в клиничната практика (диаграма 1).

Терапиите за хипертония, базирани на устройства (каротидна барорецепторна стимулация – пейсмейкър и стент; ренална денервация; създаване на артериовенозна фистула; устройства за ендоваскуларна модификация на каротидното телце), имат все още нисък клас на индикация поради това, че повечето от тях са все още във фаза на изпитвания и не са доказали напълно предвидим ефект при широк кръг от пациенти. Основанията за ренална денервация са свързани със значението на влиянията на симпатиковата нервна система върху бъбречно-съдовата резистентност, освобождаването на ренин и натриевата реабсорбция, повишения симпатиков тонус в бъбреците и други органи при хипертензивни пациенти и пресорния ефект на аферентните бъбречни влакна, документиран при експериментални животни. Бъбречната денервация на базата на перкутанно въведен катетър, използващ радиофреквентен ток, ултразвук или периваскуларно инжектиране на невротоксични средства, като алкохол, е въведена като вариант на минимално инвазивно лечение при пациенти с резистентна хипертония. Няколко обсервационни проучвания и национални и международни регистри подкрепиха

maximum combination antihypertensive therapy [3]. Similarly, a prospective analysis of 559 patients with RH indicated that 15 (2.6%) of the patients had uncontrolled BP despite treatment with more than 5 classes of antihypertensive agents [18].

In an attempt to identify the mechanism responsible for the large proportion of patients in studies that remain with uncontrolled high BP, Kjeldsen, and colleagues used previously unpublished data from the monitoring of clinical trials on RH [39]. They found that “therapeutic inertia” (inability or unwillingness to initiate, intensify, or change therapy in patients with hypertension) was one of the main reasons for the lack of BP goals in the studies. Similarly, diagnostic inertia (failure or unwillingness to search for and identify the underlying cause of RH) may be responsible for the poorer control of BP, since the treatment of it is more effective if properly targeted treatment is performed on the main mechanism by which hypertension occurs [61].

It is the fact that a significant proportion of patients fail to achieve the targeted BP with established antihypertensive drugs and efforts to improve lifestyles and reduce risk in patients with RH support a potential role for the introduction of new therapies and strategies (pharmacological and interventional) in clinical practice (see Diagram 1).

Device-based hypertension therapies (carotid baroreceptor stimulation – pacemaker and stent; renal denervation; arteriovenous fistula formation; devices for endovascular modification of the carotid body) still have a low class of indication because most of them are still under investigation and have not shown a fully predictable effect in a wide range of patients. The reasons to include renal sympathetic denervation are based on the proven effects of the sympathetic nervous system on renal vascular resistance, renin release and sodium reabsorption, increased sympathetic tone in the kidney and other organs in hypertensive patients, and the pressor effect of afferent fibers documented in experimental animals. Renal denervation based on a percutaneously inserted catheter using radiofrequency, ultrasound, or perivascular injection of neurotoxic agents, such as alcohol, has been used as a minimally invasive treatment option in patients with RH. Several observational studies and national and international registries have supported the antihypertensive efficacy of renal denervation

антихипертензивната ефикасност на реналната денервация, докладвана първоначално в проучванията Symplicity HTN-1 и HTN-2. Наблюдавана е редуция на симпатиковата активност след ренална денервация. Въпреки това две RCTs с контролна група, включваща имитационна процедура (sham), не са успели да потвърдят превъзходството на реналната денервация в сравнение с имитационната процедура по отношение на понижаването на АН, но са потвърдили безопасността на процедурата. Друго RCT, изпитването DENERHTN (Renal Denervation for Hypertension), показва превъзходство на реналната денервация в комбинация с оптимизирана фармакотерапия спрямо изолираната фармакотерапия. Оценката на ефикасността на реналната денервация представлява предизвикателство, защото процедурата трябва да бъде прилагана сред популация с висока вероятност за отговор на АН, т.е. съвременно предизвикателство е да се открие групата на потенциалните „респондери“. Има свидетелства, показващи, че изолираната систолна хипертония, характеризираща се с повишена аортна ригидност, е свързана с ограничен отговор към ренална денервация и барорецепторна стимулация.

Базиращата се на устройства терапия при хипертония, към която се отнася реналната денервация (RDN), е бързо развиваща се област. Необходими са още проучвания с имитационни контролни групи, преди да може да бъде препоръчано за рутинно лечение на хипертонията. Въпреки че настоящото, от 2018 г., клинично ръководство за поведение при АХ намалява индикациите за приложение на RDN в клиничната практика, има нови данни, които демонстрират ползата от нея, и могат да доведат до повишаване на индикациите за приложението ѝ [9].

НОВИ ФАРМАКОЛОГИЧНИ СТРАТЕГИИ

Агонисти на натриуретични пептиди

Натриуретичната пептидна система, която се състои от неврохормони, синтезирани от сърцето, мозъка и други органи, играе важна роля в регулацията на АН и баланса течности-електролити. Човешки рекомбинантен атриален и мозъчен натриуретичен пептид (ANP и BNP, съответно) са одобрени в няколко страни за лечение на сърдечна недостатъчност въз основа на тяхната полза и хемодинамични ефекти, включително артериална и венозна дилатация, повишена екскреция на натрий и потискане на ренин-ангиотензин-алдостерон и симпатиковата нервна система. Важен е фактът, че тези пептиди регулират АН и течния електролитен баланс и те могат да играят роля като терапевтичен агент в бъдеще.

reported initially in the Simplicity HTN-1 and HTN-2 studies. The reduction of sympathetic activity after renal denervation has been observed. After the above mentioned two positive trials with a control group incorporating the sham procedure failed to confirm the superiority of renal denervation compared to the simulation procedure for lowering BP but confirmed the safety of the procedure. Soon after the HTN-3, another RCT, the DENERHTN (Renal Denervation for Hypertension) trial, demonstrated the superiority of renal denervation in combination with optimized pharmacotherapy over isolated pharmacotherapy. Assessing the efficacy of renal denervation is challenging because the procedure should be applied to a population with a high probability of BP response, i.e. it is a modern challenge to find a group of potential “responders”. There is evidence to suggest that isolated systolic hypertension, characterized by increased aortic rigidity, is associated with a limited response to renal denervation and baroreceptor stimulation.

Device-based therapy for hypertension, and especially renal denervation (RDN) is a rapidly developing area. More studies with sham control groups and using second-generation devices for RDN were recently conducted and published with very positive results. Although the current ESC guideline does not recommend to use routinely RDN in clinical practice, there is new evidence that demonstrates its usefulness and may lead to upgrading the indications for RDN [9].

NOVEL PHARMACOLOGICAL STRATEGIES

Natriuretic peptide agonists

The natriuretic peptide system, which consists of neurohormones synthesized by the heart, brain, and other organs, plays an important role in the regulation of BP and fluid-electrolyte balance. Human recombinant atrial and brain natriuretic peptides (ANP and BNP, respectively) have been approved in several countries for the treatment of heart failure based on their benefit and hemodynamic effects, including arterial and venous dilation, increased sodium excretion, and renin suppression of renin-aldosterone and the sympathetic nervous system. Important is the fact that these peptides regulate BP and electrolyte balance and they may play a role as a therapeutic agent in the future.

Антихипертензивен ефект на сакубитрил/валсартан (Ентресто)

Сакубитрил/валсартан е първият представител от класа – ангиотензин-рецепторен неприлизинов инхибитор (ARNI), който получава одобрение от US Food and Drug Administration (FDA) и European Medicines Agency (EMA) като медикамент на първи избор за лечение на сърдечна недостатъчност (CH) с ниска помпена функция на лявата камера. По време на клиничните изпитвания при пациентите със CH, както и при независимите проучвания при пациенти с АХ, сакубитрил/валсартан демонстрира безопасност и ефикасност по отношение на понижаване стойностите на АН, което го прави обещаващ антихипертензивен медикамент.

Когато се изисква употреба на повече от един медикамент, използваните антихипертензивни агенти трябва да имат допълващ се механизъм на действие [24]. Сакубитрил/валсартан е комбиниран нов медикамент, който съдържа АРБ (валсартан) и неприлизинов инхибитор (сакубитрил), одобрен от FDA и EMA за лечение на пациенти със CH и намалена систолна функция на лявата камера (HFpEF) [19, 21]. Все още не одобрен за лечение на АХ, сакубитрил/валсартан се изследва в множество клинични проучвания за антихипертензивния му ефект, като демонстрира както безопасност, така и ефикасност при АХ. Благоприятните ефекти на сакубитрил/валсартан за лечение на АХ са свързани с инхибирането на катаболизма на натриуретичните пептиди от неприлизин и блокиране на ангиотензин – II, водещи до системна вазодилатация, натриуреза и диуреза [26].

Проспективно сравняване на ARNI с АРБ в проучването PARAMOUNT показва, че при 301 пациенти със CH и запазена ФИЛК (heart failure with preserved ejection fraction – HFpEF), дефинирана като систолна функция на лявата камера над 45%, сакубитрил/валсартан понижаване АН в по-голяма степен, отколкото валсартан. Авторите на проучването заключават, че способността на сакубитрил/валсартан значително да намалява стойностите на АН при пациенти с HFpEF може да помогне да се нормализира хемодинамичният отговор и да подобри признаците и симптомите на сърдечна недостатъчност [31, 60].

Пациентите с HFpEF също имат сигнификантно намаляване на АХ при използване на сакубитрил/валсартан. Проспективното сравняване на ARNI с АРБ в проучването PARADIGM-HF, в което са включени 8442 пациенти с HFpEF, дефинирана като систолна функция на лявата камера под 40%, показва, че сакубитрил/валсартан намалява систолното артериално налягане значително повече от еналаприл. Авторите заключават, че пациентите с HFpEF и изходно ниско систолно АН ще имат ползи от приложението на сакубитрил/валсартан независимо от увеличаване риска от хипотония [10].

An antihypertensive effect of Sacubitril/Valsartan (Entresto)

Sacubitril/Valsartan is the first-class Angiotensin-Receptor NePrilazine Inhibitor (ARNI), which has received approval from the US Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) as the first-choice drug for the treatment of heart failure with reduced function of the left ventricle. In clinical trials in patients with heart failure, as well as in independent studies in patients with AH, sacubitril/valsartan has demonstrated safety and efficacy in reducing BP, making it a promising antihypertensive drug.

When more than one drug is required, the used antihypertensive agents must have a complementary mechanism of action [24]. Sacubitril/valsartan is a combined new drug that contains ARB (valsartan) and a neprilysin inhibitor (sacubitril) approved by the FDA and EMA for the treatment of patients with heart failure and reduced left ventricular systolic function (HFpEF) [19, 21]. Not yet approved for the treatment of AH, sacubitril/valsartan has been studied in several clinical studies for its antihypertensive effect, demonstrating both the safety and efficacy of treatment. The beneficial effects of sacubitril/valsartan for the treatment of AH have been associated with the inhibition of catabolism of natriuretic peptides by neprilysin and the blocking of angiotensin-II leading to systemic vasodilation, natriuresis and diuresis [26].

A prospective comparison of ARNI with ARB in the PARAMOUNT study shows that in 301 patients with heart failure and preserved ejection fraction (HFpEF), defined as left ventricular systolic function over 45%, sacubitril/valsartan lowers BP more than valsartan. The study's investigators concluded that the ability of sacubitril/valsartan to significantly reduce BP levels in patients with HFpEF might help to normalize the hemodynamic response and improve the signs and symptoms of heart failure [31, 60].

Patients with HFpEF and AH also have a significant decrease in BP using sacubitril/valsartan. A prospective comparison of ARNI with ARB in the PARADIGM-HF study, which included 8442 patients with HFpEF, defined as left ventricular systolic function under 40%, showed that sacubitril/valsartan reduced systolic BP more significantly than enalapril. [10].

Понижаващите артериалното налягане ефекти на сакубитрил/валсартан при пациенти с АХ са изследвани както самостоятелно, така и в комбинация с други антихипертензивни медикаменти. Наскоро публикувано изследване по тази тема на Cheung и съавт. описва 376 пациенти със систолно АН ≥ 145 mm Hg и < 180 mm Hg, които получават или сакубитрил/валсартан в доза 200 mg еднократно дневно или олмесартан 20 mg еднократно дневно. Сакубитрил/валсартан показва превъзходство по отношение на понижаване както на 24 часа амбулаторно измереното систолно АН, така и на офисното систолно АН от изходното за срок от 8 седмици в сравнение с олмесартан. Честотата на странични нежелани ефекти е сходна в двете групи с преобладаване основно на главоболие и главозамайване [15]. Проучването на Supasyndh и кол. също изследва понижавашите АН ефекти на сакубитрил/валсартан 200 mg еднократно дневно ($n = 296$), като ги сравнява с тези на олмесартан 20 mg еднократно дневно, ($N = 292$) в продължение на 14 седмици, само че при по-възрастна популация (изходна средна възраст 70.7 години). На 10-ата седмица от проследяването, пациентите с АН $> 140/90$ mm Hg получават титриране на дозата на сакубитрил/валсартан до 400 mg дневно или съответно 40 mg олмесартан дневно. На 10-та седмица, сакубитрил/валсартан демонстрира превъзходство по отношение на понижаване на систолното АН в сравнение с олмесартан (-22.71 mm Hg спрямо -16.11 mm Hg; $p < 0.001$). Този ефект се запазва до 14-ата седмица, въпреки че повечето пациенти в групата с олмесартан са получили повишаващо титриране на дозата в течение на проучването. Нежеланите странични ефекти са били еднакви в двете групи [63].

Проучването на Schmieder и кол. сравнява по-високи дози на сакубитрил/валсартан (400 mg еднократно дневно) и на олмесартан (40 mg еднократно дневно) при 114 пациенти с АХ (средно изходно систолно АН около 155 mm Hg). В допълнение към оценката на понижаване на АН са проследявани и промените в левокамерната маса. Намаляването на левокамерната маса е в по-голяма степен в групата на сакубитрил/валсартан в сравнение с групата на олмесартан дори след приравняване на систолното АН. Резултатите не били статистически значими на 12-ата и 52-рата седмица от проучването. Авторите отбелязват, че сакубитрил/валсартан може да има благоприятен ефект върху понижаването на левокамерната маса, който е независим от понижаването на систолното АН [58].

Izzo и кол. сравняват сакубитрил/валсартан 400 mg еднократно дневно с валсартан 320 mg еднократно дневно с покачващи се дози на свободния сакубитрил (50, 100, 200 или 400 mg еднократно дневно)

Blood pressure-lowering effects of sacubitrile/valsartan in patients with AH have been studied both alone and in combination with other antihypertensive drugs. A recently published study on this topic by Cheung et al described 376 patients with systolic BP ≥ 145 mm Hg and < 180 mm Hg receiving either 200 mg once daily sacubitrile/valsartan or 20 mg once daily olmesartan. Sacubitrile/valsartan showed superiority over olmesartan in reducing both 24-hour outpatient systolic BP and office measured systolic BP from baseline to 8 weeks follow-up. The incidence of side effects was similar in the two groups with a predominance of headache and dizziness [15]. The study by Supasyndh and colleagues also tested the BP-lowering effects of sacubitrile/valsartan 200mg once daily ($n = 296$) by comparing them to those of olmesartan 20mg once daily ($N = 292$) over 14 weeks, although in an older population (baseline mean age 70.7 years). At 10 weeks of follow-up, patients with BP $> 140/90$ mm Hg received titration of the dose of sacubitrile/valsartan up to 400 mg daily or 40 mg olmesartan daily respectively. At week 10, sacubitrile/valsartan showed superiority in reducing systolic BP over olmesartan (-22.71 mm Hg versus -16.11 mm Hg; $p < 0.001$). This effect persisted until 14 weeks, although most patients in the olmesartan group received increasing dose titration during the study. Adverse side effects were the same in both groups [63].

The study by Schmieder and colleagues compared higher doses of sacubitrile/valsartan (400mg once daily) and olmesartan (40 mg once daily) in 114 patients with AH (mean baseline systolic BP of about 155 mm Hg). Changes in left ventricular mass were also observed. The decrease in left ventricular mass was more significant in the sacubitrile/valsartan group than in the olmesartan group even after the equalization of systolic BP. The results were not statistically significant at 12 and 52 weeks of the study. The authors note that sacubitrile/valsartan may have a beneficial effect on lowering left ventricular mass, which is independent of lowering systolic BP [58].

Izzo and colleagues compared sacubitrile/valsartan 400mg once daily with valsartan 320 mg once daily with increasing doses of free sacubitrile (50, 100, 200 or 400 mg once daily) or placebo. At the end of 8 weeks, sacubitrile/valsartan 400 mg once

или плацебо. На края на 8-ата седмица, сакубитрил/валсартан 400 mg еднократно дневно демонстрира превъзходство по отношение на понижаване на систолното офисно измереното АН и систолното 24-часово амбулаторно измерено АН в сравнение с валсартан 320 mg еднократно дневно [30].

Друго проучване от 2017 г. сравнява сакубитрил/валсартан 200 mg еднократно дневно с добавен към него амлодипин 5 mg еднократно дневно с монотерапия с амлодипин 5 mg еднократно дневно при 251 азиатски пациенти с АХ в продължение на 12 седмици. Амбулаторно мониторираното АН (АМАН) демонстрира понижаване на систолното АН с 13.9 mm Hg в групата на сакубитрил/валсартан и амлодипин в сравнение с групата на монотерапия с амлодипин – 0.8 mm Hg ($p < 0.001$) [68].

По-ранни проучвания върху сакубитрил/валсартан за лечение на АХ сравняват различни комбинирани фиксирани дози помежду тях и с монотерапия с валсартан [28, 36, 37, 54]. Във всеко едно от тях, колкото по-висока е дозата на сакубитрил/валсартан, толкова по-изразено е понижаването на АН. Проучвания със сакубитрил/валсартан 400 mg еднократно дневно отчитат понижаване на систолното АН между 12.5 и 23.1 mm Hg [28, 36, 37, 54]. Има две нови клинични проучвания, сравняващи сакубитрил/валсартан с олмесартан при лечението на АХ, с продължителност 8 седмици, подобно на другите публикувани до момента проучвания. Демонстрират средна промяна в систолното АН в покой със сакубитрил/валсартан в диапазона -18/-20 mm Hg [48, 49].

Докато сакубитрил/валсартан все още не е одобрен от FDA и EMA за лечение на АХ, наличната до момента информация показва, че медикаментът предизвиква клинично значимо понижаване на АН при пациенти с АХ. Комбинацията с ARNI е нова в медицинския арсенал за лечение на АХ и предлага комплементарен механизъм на действие, когато е добавен към някой от останалите антихипертензивни медикаменти, които са първа линия на избор при лечението на АХ (като ACEI/ARB, калциевите анатагонисти, тиазидните диуретици).

Каротидна барорефлекс-активационна терапия

Ролята на барорецепторите на каротидния синус е да откриват повишеното АН и да изпращат импулси на аферентни нерви към централната нервна система, която увеличава парасимпатиковия тонус и намалява еферентната симпатикова активация на сърцето, кръвоносните съдове и бъбреците, като в крайна сметка намалява АН. Преди повече от 50 години Carlsen et al. демонстрират, че електрическата стимулация на каротидния синусов нерв понижава АН при мъже, подложени на хирургична резекция на тумори на шията [14]. Последващите проучвания

daily demonstrated superiority in reducing systolic office-measured BP and systolic 24-hour ambulatory measured BP compared with valsartan 320 mg once daily [30].

Another 2017 study compared for 12-week sacubitrile/valsartan 200mg once daily with added amlodipine 5mg once daily and amlodipine 5mg once daily in 251 Asian patients with AH. Outpatient monitored BP (AMBП) showed a decrease in systolic BP of 13.9 mm Hg in the sacubitrile/valsartan and amlodipine group compared to the amlodipine monotherapy group - 0.8 mm Hg ($p < 0.001$) [68].

Earlier studies on sacubitrile/valsartan for the treatment of AH compared different combined fixed doses between them and with valsartan monotherapy [28, 36, 37, 54]. In each of them, the higher the dose of sacubitrile /valsartan was, the more pronounced the decrease in BP. Studies with sacubitrile/valsartan 400mg once daily reported a decrease in systolic BP between 12.5 and 23.1 mm Hg [28, 36, 37, 54]. There are two novel clinical trials comparing sacubitrile/valsartan with olmesartan in the treatment of AH that last 8 weeks, similar to the other studies published so far. Demonstrated an average change in systolic BP at rest with sacubitrile/valsartan in the range -18/-20 mm Hg [48, 49]. While sacubitrile/valsartan has not yet been approved by the FDA and EMA for the treatment of AH, the information available to date indicates that the drug causes a clinically significant decrease in BP in patients with AH. The combination with ARNI is new to the medical armamentarium for the treatment of AH and offers a complementary mechanism of action when added to any of the other antihypertensive drugs that are the first line of choice in the treatment of AH (such as ACEI/ARB, calcium antagonists, thiazide diuretics).

Carotid baroreflex activation therapy

The role of the carotid sinus baroreceptors is to detect elevated BP and to send impulses through afferent nerves to the central nervous system, which increases parasympathetic tone and decreases efferent sympathetic activation of the heart, blood vessels, and kidney and therefore reducing BP. More than 50 years ago, Carlsen et al. demonstrated that electrical stimulation of the carotid sinus nerve reduced BP in men undergoing surgical resection

потвърждават ефикасността на барорефлексната активация на каротидната система при пациенти с РХ. През 2001 г. двустранното хирургично имплантиране на каротиден барорецепторен стимулатор (Rheos®) се появи като нов подход за лечение на пациенти с РХ. Клинични изпитвания в ранна фаза демонстрираха намаление на АН при пациенти с тежка РХ чрез симпатиковагална модулация [57]. Обаче, пилотното двойносляпо, рандомизирано, проспективно, многоцентрово, плацебо-контролирано проучване фаза III Rheos, при 265 пациенти с РХ, не изпълни крайните точки за ефикасност и безопасност на лечението при пациенти с РХ, 6 месеца след имплантирането, тъй като 9% от пациентите са развили увреждане на лицевия нерв [8], което изключва одобрението му от FDA за лечение на РХ. Разработката на второ поколение унилатерален каротиден стимулатор (Barostim-neo™) предлага няколко предимства в сравнение със системата Rheos®, включително по-малки хирургични разрези, по-малък риск от увреждане на цервикалните и лицевия нервни, по-кратко време за възстановяване и по-дълъг живот на батерията, с подобна антихипертензивна ефикасност [25].

ТРАНСКАТЕТЪРНА БЪБРЕЧНА СИМПАТИКУСОВА ДЕНЕРВАЦИЯ. ЗАРАЖДАНЕ НА ИДЕЯТА И РАЗВИТИЕ ВЪВ ВРЕМЕТО

Бъбречната симпатикусова нервна система е терапевтична цел за антихипертензивно лечение от десетилетия насам, откакто хирургичната симпатектомия е била единствената ефикасна терапевтична възможност за пациенти с екстремно високо артериално налягане. Редица доказателства сочат, че хиперактивирането на симпатикусовата нервна система играе важна роля в иницирането и поддържането на АХ и е една от причините за поддържане на високо АН въпреки приложението на адекватна антихипертензивна терапия [22].

Проучвания върху животни и хора показват, че увеличаването на симпатикусовите еферентни сигнали (т.е. от мозъка към бъбреците) води до бъбречна вазоконстрикция и намаляване на бъбречния кръвоток, увеличено освобождаване на ренин и задържане на натрий [40, 70]. Аферентните сигнали (т.е. от бъбреците към централната нервна система), които се увеличават в условия на бъбречна исхемия, увреда на бъбречния паренхим и хипоксия, въздействат върху вазомоторния център (nucleus tractus solitarius) в централната нервна система, което води до увеличаване на еферентните сигнали към бъбреци, сърце и периферни кръвоносни съдове [13]. Повишената симпатикусова активност при пациенти с хипертония играе роля в повишена честота на увреждане на таргетни

of neck tumors [14]. Subsequent studies confirm the efficacy of baroreflex activation of the carotid system in patients with RH. In 2001 bilateral surgical implantation of a carotid baroreceptor stimulator (Rheos®) has emerged as a new approach for the treatment of patients with RH. Early phase clinical trials have demonstrated a decrease in BP in patients with severe RH by sympathetic oscillatory modulation [57]. However, the pilot double-blind, randomized, prospective, multicenter, placebo-controlled Phase III Rheos trial in 265 patients with RH did not meet the endpoints for treatment efficacy and safety in patients with RH, 6 months after implantation, as 9% of patients have developed facial nerve damage [8], which precludes FDA approval for treatment. The development of a second-generation Unilateral Carotid Stimulator (Barostim-neo™) offers several advantages over the Rheos® system, including smaller surgical incisions, less risk of cervical and facial nerve damage, shorter recovery time, and longer battery life with similar antihypertensive efficacy [25].

TRANSCATHETER RENAL SYMPATHETIC DENERVATION. RISE, FALL AND RESURRECTION OF RDN

The renal sympathetic nervous system has been a therapeutic target for antihypertensive treatment for decades since surgical sympathectomy has been the only effective therapeutic option for patients with extremely high blood pressure. Shred of evidence indicate that hyperactivation of the sympathetic nervous system plays an important role in the initiation and maintenance of AH and is one of the reasons for maintaining high BP despite the use of adequate antihypertensive therapy [22].

Animal and human studies have shown that an increase in sympathetic efferent signals (ie from the brain to the kidney) leads to renal vasoconstriction and a decrease in renal blood flow, increased release of renin and sodium retention [40, 70]. Afferent signals (ie from the kidney to the central nervous system), which increase in conditions of renal ischemia, renal parenchyma damage and hypoxia, affect the vasomotor center (Nucleus tractus solitarius) in the central nervous system, leading to an increase in efferents signals to the kidneys, heart and peripheral blood vessels [13]. Increased sympathetic activity in patients with hypertension

органи, а именно: развитие на левокамерна хипертрофия, застойна СН и прогресивно бъбречно увреждане [45]. Последващите проучвания за ренална денервация при животни, използващи хирургични и химични техники, помогна по-нататък да се установи ролята на свръхактивирането на бъбречните симпатикови нерви при хипертония [12, 38]. Преди много години, когато не бяха налични много, или въобще никакви, особено безопасни медикаменти за понижаване на АН, бяха разгледани възможности за приложение на колоидална сяра и натриев тиоцианат [64]. Преди повече от половин век, една от малкото възможности за понижаване на наистина рисковото високото АН била хирургичната процедура – извършването на тораколумбална симпатектомия (при която симпатиковите нервни стволоче и спланхниковите нерви биват премахнати), за първи път предложена от Brüning през 1923 г. [23]. Adson и Brown, през 1934 г., са първите, които извършват операцията, както е описана. С тази процедура се надяват да премахнат симпатиковата инервация на достатъчно артерии, модифицирайки по този начин артериалните отговори, внимавайки да не засегнат нервите на надбъбречните жлези и да се отстранят ефектите на интраабдоминално напрежение [27]. Те правят двустранно вентрална лапаротомия, от ниво Т6 до ниво L2, при млада жена на 29 години с ранна злокачествена хипертония, която е имала високо АН за най-малко 18 месеца. АН спада от 250/180 mm Hg до 170/120 mm Hg.

Няколко години по-късно започват да се появяват лекарства за понижаване на АН, като резерпин през 1949 г., а в средата на 60-те години Sir James Black открива първия бета-блокатор (пропранолол). С развитието на блокаторите на калциевите канали през 70-те години и АСЕ инхибиторите (каптоприл) през 80-те години на миналия век, се дава ход на ефикасните медикаментозни стратегии за контрол на АХ и описаните високорискови хирургични интервенции са изоставени.

И така, през 1950 г., хирургичната бъбречна денервация се оказва високоефективно лечение за резистентна хипертония, но процедурата беше изоставена поради неприемливо високи честоти на странични ефекти като периперативна смъртност, дисфункция на пикочния мехур и ортостатизъм. Напоследък, каротидната барорецепторна хирургия за РХ показва окуражителни резултати, но това понастоящем остава хирургична процедура с лимитирано приложение при единични случаи с екстремна РХ [16]. Един от най-обещаващите методи в лечението на резистентна хипертония е развитието на перкутанна RDN, за първи път докладвана през 2009 г. от Murray Esler, Markus Schlaich и кол. от Института Бейкър в Мелбърн. Пациентът, за когото се докладва, е имал тежка РХ с полиорганна увреда.

plays a role in the increased incidence of target organ damage: development of left ventricular hypertrophy, congestive heart failure, and progressive renal impairment [45]. Subsequent studies of renal denervation in animals using surgical and chemical techniques have helped to further establish the role of deactivation of the renal sympathetic nerves in hypertension [12, 38]. Many years ago, when not many, or even any, particularly safe medications for lowering BP were available, options were considered for the administration of colloidal sulfur and sodium thiocyanate [64]. More than half a century ago, one of the few options for lowering the truly risky high BP was the surgical procedure – performing a thoracolumbar sympathectomy (in which the sympathetic nerve trunks and the splanchnic nerves are removed), first proposed by Brüning in 1923 [23]. Adson and Brown, in 1934, were the first to carry out the operation as described. With this procedure, they hoped to eliminate the sympathetic innervation of renal arteries, thereby modifying the arterial responses, taking care not to affect the nerves of the adrenal glands and to eliminate the effects of intrabdominal tension [27]. They perform bilateral ventral laparotomy, from T6 to L2 level, in a young 29 years old woman with early malignant hypertension who has had high blood pressure for at least 18 months. Her blood pressure drops from 250/180 mmHg to 170/120 mm Hg.

A few years later, blood pressure-lowering drugs began to appear, such as reserpine in 1949, and in the mid-1960s, Sir James Black discovered the first beta-blocker (propranolol). With the development of calcium channel blockers in the 1970s and ACE inhibitors (captopril) in the 1980s, effective drug strategies for the control of arterial hypertension came out and the high-risk surgical interventions described earlier were abandoned.

So, in 1950, despite surgical renal denervation proved to be a highly effective treatment for resistant hypertension, the procedure was abandoned due to unacceptably high rates of side effects such as perioperative mortality, bladder dysfunction, and orthostatism. Recently, carotid baroreceptor surgery for RH has shown encouraging results, but this currently remains a limited-surgical procedure in isolated cases with extreme RH [16]. One of the most promising methods in the treatment of RH is the development of percutaneous renal denervation (RDN), first reported in 2009 by Murray Esler, Markus Schlaich and colleagues at the Baker Institute in Melbourne. The patient reported having severe RH with multiple organ lesions

Той се подлага на перкутанна радиочестотна аблация на симпатикусови нерви около двете бъбречни артерии, което довежда до намаляване нивото на норепинефрин както в бъбреците, така и в цялото тяло и отслабване на мускулната симпатикусова активност [64].

През последното десетилетие катетър-базирана ренална артериална денервация придоби бързо подкрепа за лечение на РХ. RDN представлява инвазивна процедура, която в първоначалните протоколи включва 4-6 радиочестотни аблационни точки в проксималната или средната част на двете основни бъбречни артерии, като се използват единични електродни катетри (Symplicity™) под флуороскопски контрол - приложена за първи път серийно при хора през 2007 г. като част от проучването SYMPPLICITY HTN-1 [41]. Това открито изследване и последващото рандомизирано проучване SYMPPLICITY HTN-2 демонстрираха безопасността и ефикасността на тази интервенция при пациенти с РХ [20]. Въпреки това, sham-контролираното рандомизирано проучване SYMPPLICITY HTN-3, което използва ААНМ, не успя да потвърди значителното намаляване на АН, охлаждайки ентузиазма за тази процедура [7]. По същото време няколко други рандомизирани контролирани проучвания не показаха значимо редуциране на АН при пациенти с РХ лекувани с бъбречна денервация, в сравнение с фиктивни процедури (sham) [17]. Post-hoc анализ на анатомични и процедурни характеристики в SYMPPLICITY HTN-3 и метаанализ на множество по-малки проучвания показаха, че денервацията на дисталните сегменти на бъбречната артерия и приложението на повече денервационни точки води до повишаване на успеваемостта и броя на пациентите с успешен контрол на хипертонията в сравнение с началната консервативна стратегия, без да се интензифицира медикаментозната терапия. Такива бяха и нашите резултати, доказани в сравнително проучване между две методики, а именно: ранната методика, при която се извършва симпатикусова денервация посредством приложение на радиочестотна аблация на до 5 точки, и то само в обсега на проксималната основна бъбречна артерия преди бифуркацията и иновативната методика, заключаваща се в приложението на по-голям брой аблационни точки (между 10 и 12), при това задължително включващи аблация на разклоненията на основната бъбречна артерия. Сравнението показва, че радиочестотна денервация на дисталния аспект и сегментните разклонения на бъбречната артерия може да бъде по-ефективен метод от стандартната денервация, което може да обясни неговия неуспех в SYMPPLICITYHTN-3 проучване [50]. Френското проучване DENERHTN показва умерено по-добър контрол

undergoing percutaneous radiofrequency ablation of the sympathetic nerves around both renal arteries, resulting in a decrease in norepinephrine levels both in the body and throughout the body and decreasing of the muscle sympathetic activity [64].

Over the last decade, catheter-based RDN has gained rapid support for the treatment of RH. RDN is a minimally invasive procedure, that in the original protocols included 4-6 radiofrequency ablation points in the proximal or middle part of the two major renal arteries using single electrode catheters (Symplicity™) under fluoroscopic control – first introduced in humans in 2007 as part of the SYMPPLICITY HTN-1 study [41]. This open-label, non-controlled trial, and subsequent randomized SYMPPLICITY HTN-2 trial demonstrated the safety and efficacy of this intervention in patients with RH [20]. However, the SYMPPLICITY HTN-3 sham-controlled randomized trial using AANM failed to confirm a significant decrease in BP, cooling the enthusiasm for this procedure [7]. At the same time, several other randomized controlled trials have shown no significant reduction in BP in patients with AH treated with renal denervation compared with sham procedures [17]. A posthoc analysis of anatomical and procedural features in SYMPPLICITY HTN-3 and a meta-analysis of numerous smaller studies have shown that denervation of the distal segments of the renal artery and the use of more denervation points leads to an increase in the success rate and the number of patients with successful control of hypertension compared to the initial conservative strategy without intensifying drug therapy. Our team conducted a comparative study between two methods: the early technique of performing sympathetic denervation by applying radiofrequency ablation of up to 5 points, and only within the proximal main renal artery before the bifurcation and the innovative technique in the application of a greater number of ablation points (between 10 and 12), and involving ablation both of the main artery and its branches (Y-pattern). The comparison showed that radiofrequency denervation of the distal aspect and segmental branchings of the renal artery may be more effective than standard denervation, which may explain its failure in the SYMPPLICITYHTN-3 study [50]. The French DENERHTN study showed moderately better

на АН при добавяне на бъбречна денервация към стандартизирано антихипертензивно лечение [5].

Въвеждането на второ поколение мултиделектроден катетър (Symplicity Spyral catheter) в новите проучвания за радиочестотна аблация премахва недостатъците, като гарантира извършване на 4-квадрантна аблация [35]. Първоначалните виждания са били водени от идеята, че колкото по-проксимално се извършва аблацията в реналната артерия (по-близо до аортата), толкова по-добра денервация би се получила, тъй като от там минават нервите в тяхната пълна цялост (т.е. всички влакна, като сноп). Това принципно е вярно, но следващи проучвания показват, че в проксималната част на бъбречната артерия нервните влакна са разположени относително по-далеч и радиочестотният импулс не може да ги достигне, докато в по-дисталните участъци и разклоненията нервните окончания буквално са включени в структурата на адвентицията и са значително по-вулнерабилни по тази причина. Именно тази комбинация от аблация на главната артерия и нейните клонове впоследствие се въвежда в аблационните протоколи на радиочестотната аблация с катетър Spyral в САЩ, Европа, Австралия и Азия [35].

В настоящите изследвания за RDN, каквито са HTN OFF-MED и HTN ON-MED, се извършва изследване на урина и кръв за концентрация на антихипертензивните медикаменти, за да не се позволява изкривяване на резултатите поради непридържане към терапията [35]. В HTN OFF-MED са включени пациенти, които не са приемали антихипертензивна терапия преди включването и остават без такава в 3-месечния период на проследяване, в който са рандомизирани в съотношение 1:1 в две групи – пациенти, при които се извършва денервация, и имитационна контролна група [66]. В HTN ON-MED пациентите преди включването и по време на 6-месечния период на проследяване са на минимум 1 и максимум 3 антихипертензивни медикамента и също са рандомизирани в съотношение 1:1 – група с провеждане на денервация и имитационна („sham”) контролна група [34]. Резултатите от HTN OFF-MED, HTN ON-MED, както и в базираното на ултразвук денервация проучване RADIANCE-HTN SOLO, показват статистически значимо по-голяма редукция на средните стойности на 24-часовото амбулаторно измерено систолно АН в третираните с RDN пациенти в сравнение с пациентите в имитационните групи [6]. При участниците в HTN-3, които са имали по-голямо пулсово налягане, съответно по-ниски стойности на диастолното АН, се отчита по-малко понижаване на стойностите на систолното АН след денервация [43]. Това се обяснява с факта, че при тази група пациенти с ригидност на

control of AH with the addition of RDN to standard antihypertensive treatment [5].

The introduction of a second-generation multi-electrode catheter (Symplicity Spyral catheter) in the new radiofrequency ablation studies eliminates the disadvantages of the early generation catheters and ensuring 4-quadrant ablation, and in multiple circumferential denervation points [35]. Initial thoughts were driven by the idea that the more proximal the ablation in the renal artery (the closer to the aorta), the better the denervation would be, since the nerves in their entirety (i.e. all fibers as a bundle). This is true in principle, but subsequent studies showed that in the proximal part of the renal artery, the nerve fibers are located relatively farther away and the radiofrequency impulse cannot reach them, whereas in the more distal regions and branches the nerve endings are included in the structure of the adventitia and are significantly more vulnerable for this reason. It is this combination of ablation of the main artery and its branches that is subsequently introduced into the radiofrequency ablation protocols with the Spyral catheter in the USA, Europe, Australia and Asia [35].

In the present radiofrequency ablation studies, such as HTN OFF-MED and HTN ON-MED, urine and blood tests are conducted for the concentration of antihypertensive drugs to avoid distortion of results due to non-adherence to therapy [35]. HTN OFF-MED includes patients who did not receive antihypertensive therapy before enrollment and remained unavailable for a 3-month follow-up period in which they were randomized to a 1:1 ratio in two groups- patients who received denervation and a sham control group [66]. At HTN ON-MED, patients were enrolled in a minimum of 1 and a maximum of 3 antihypertensive medications before the enrollment and during the 6-month follow-up period and were also randomized to a 1:1 ratio – denervation and sham control group [34]. The results of HTN OFF-MED, HTN ON-MED, as well as the ultrasound-based denervation study RADIANCE-HTN SOLO, show a statistically significant greater reduction in mean 24-hour ambulatory measured systolic BP in patients treated with renal denervation compared to patients in imitation groups [6]. Participants in HTN-3 who had higher pulse pressure, respectively, lower diastolic BP values, reported a smaller decrease in systolic BP values after denervation [43]. This is explained by the fact that, in this group of patients

артериалните съдове, проявяваща се клинично с по-голямо пулсово налягане, е налице механизъм на покачване на АН, който по-слабо се повлиява от денервацията [55]. По-новите протоколи за радиочестотна и ултразвукова аблация са заложили индикация за приложение при офисно измерено диастолично налягане минимум 90 mm Hg или минимум 85 mm Hg при 24 часа амбулаторно измерено АН [46]. Докладите от тези последни клинични проучвания за RDN показват статистически значимо по-голямо намаление при третираните пациенти в сравнение с sham групата по всички изследвани показатели за контрол на АН.

В метаанализ от 2019 год. Sardar [56] предоставя данните от 8 мащабни проучвания за RDN, включващи както технология от първа генерация (включително и изключително критикуваното неутрално проучване HTN-3), така и данните от проучвания с технология от втора генерация. Обобщените резултати показаха статистически значима разлика в полза на RDN в сравнение с контролните групи, независимо от наличието или отсъствието на интензифицирана медикаментозна терапия.

Тези резултати дават надежда за ефективно лечение не само на пациенти с доказана РХ, но и на пациенти с упорито непридържане към предписаната медикаментозна терапия.

Българският опит с ренална артериална денервация

Първата процедура по ренална денервация при пациент с РХ в България бе извършена на 15 март 2012 г. от екип на Иво Петров [51]. От първите пациенти, третирани през 2012 г. до 2014 г. в България, беше натрупан не малък позитивен опит с извършване на RDN с различни видове катетри [2]. В нашия първоначален клиничен опит бе използван моноелектрод за радиочестотна катетърна аблация (Symplicity Flex, Medtronic). През следващите 5 години с този модел аблационен катетър ние извършихме повече от 200 процедури без нито едно голямо съдово или клинично усложнение. Резултатите от серията проучвания Symplicity (1 до 3) ни накараха да оптимизираме процедурата по ренална денервация с приложението на повече от 5 денервационни точки за всяка една ренална артерия и включвайки разклоненията на реналната артерия, а не само основния съд (Y-модел за ренална денервация, така наречения модел "Y pattern" за приложение на радиочестотните лезии), и да започнем да използваме щадящ съдов достъп (нископрофилен 5 Fr интродюсер с дължина 90 cm от радиален или брахиален достъп) рутинно и да сравним тази иновативна методика с началната прилагана в споменатите 3 проучвания. Извърши-

with arterial vessel rigidity, manifesting clinically with higher pulse pressure, there is a mechanism for raising BP, which is less affected by denervation [55]. Newer radiofrequency and ultrasound ablation protocols have indicated an indication for administration at an office-measured diastolic pressure of at least 90 mm Hg or at least 85mmHg at 24-hour outpatient BP [46]. The report from these recent clinical studies on renal denervation shows a statistically significant greater reduction in treated patients compared to the sham group in all of the BP control measures studied.

In a 2019 meta-analysis Sardar [56] provides data from 8 large renal denervation studies including both first-generation technology (including the highly-criticized neutral HTN-3 trial) and second-generation studies. Summary results showed a statistically significant difference in favor of renal denervation compared to controls, regardless of the presence or absence of intensified drug therapy.

These results provide hope for effective treatment not only of patients with proven RH but also for patients with persistent non-adherence to prescribed medication.

The Bulgarian experience with RDN

The first procedure for RDN in a patient with resistant hypertension in Bulgaria was performed on March 15, 2012, by a team of Ivo Petrov [51]. From the first patients treated in 2012 to 2014, there has been a small positive experience in RDN with different types of catheters in Bulgaria [2]. In our initial clinical experience, a mono-electrode for radiofrequency catheter ablation (Symplicity Flex, Medtronic) was used. Over the next 5 years, with this first generation radiofrequency ablation catheter, we performed more than 200 procedures without any major vascular or clinical complications. The results of the Symplicity series of studies (HTN-1 to 3) have led us to optimize the renal denervation procedure by applying more than 5 denervation points for each renal artery and including the branches of the renal artery, not just the primary vessel (representing so-called "Y pattern" model for the application of radiofrequency lesions) and to start using sparing vascular access (low profile 5 Fr radial or brachial access 90 cm) routinely and compare this innovative technique with the initial early technique typical with lower number ablation

хме проспективна регистрация на перипроцедурните резултати и клиничния ефект, като ги сравнихме с историческа контрола от пациенти, третирани от същия екип по стандартната процедура (до 5 денервационни точки само на основната ренална артерия и предимно с феморален достъп). По този нов протокол, споменатият по-горе катетър беше използван при 39 пациенти с РХ, приети в УМБАЛ „Аджибадем Сити Клиник – Сърдечно-съдов център“ – София, за периода януари 2013 г. и юни 2016 г. и резултатите при тях бяха сравнени с резултатите при стандартната група. Ендоваскуларната методика включва изцяло перкутанен съдов достъп (5 до 7 Fr) със селективно канюлиране на бъбречната артерия последователно вдясно и вляво и извършването на серия от 2-минутни радиофреквентни аблации.

Общо 80 (67%) от пациентите получават стандартна аблация, като при 39 (33%) е извършена модифицирана Y-образна аблация. Класическият съдов достъп през а. феморалис се използва при 68 (57%) пациенти, докато при 51 (43%) се използва а. брахиалис. Денервация през брахиален достъп се извърши при 20 пациенти (25%) от стандартната аблационна група и при 31 (79%) от групата с модифицирана Y-образна аблация (табл. 1).

Въпреки липсата на рандомизация, двете сравнявани групи не се различават демографски помежду си (табл. 2).

При всички пациенти е постигната „технически успешна“ ренална денервация, дефинирана като най-малко три лезии (положителни за критерии импеданс-температура) в двете бъбречни артерии. Групата с модифицирана Y-образна аблация получава значително повече лезии от стандартната група (табл. 3).

points (up to 5) per artery and involving only the main branch, applied in these 3 early studies. We performed prospective registration of the peri-procedural results and the clinical effect, comparing them with historical control of patients treated by the same team by the standard procedure (up to 5 denervation points only on the main renal artery and with femoral access). According to this new protocol, the aforementioned catheter was used in 39 patients with RH admitted to the Hospital of Acibadem City Clinic - Cardiovascular Center, Sofia for the period January 2013 and June 2016 and their results were compared with those of the standard group. The endovascular technique involves fully percutaneous vascular access (5 to 7 Fr.) with selective cannulation of the renal artery sequentially to the right and left, and performing a series of 2-minute radiofrequency ablation per point.

A total of 80 (67%) patients received standard ablation and 39 (33%) received a modified Y-pattern ablation. Classic vascular access, through the femoral artery, was used in 68 (57%) patients, while in 51 (43%) brachial approach was used. Brachial access denervation was performed in 20 patients (25%) of the standard ablation group and in 31 (79%) of the modified Y-pattern ablation group (Table 1).

Despite the lack of randomization, the two compared groups did not differ demographically from each other (Table 2).

In all patients, “technically successful” RDN, defined as at least three lesions (positive for impedance-temperature criteria) in both renal arteries, was achieved. The modified Y-pattern ablation group received significantly more lesions than the standard group (Table 3).

Таблица 1. Съдов достъп при провеждане на денервацията

Table 1 Patient procedural characteristics

	Феморален достъп Femoral access	Брахиален достъп Brachial access	Общо Total
Стандартна денервация Standard denervation	60	20	80
Y-образна денервация “Y-Pattern” denervation	8	31	39
Общо Total	68	51	119

Таблица 2. Изходни демографски данни на популацията

Table 2. Baseline population demographics

	Всички All N = 119	Стандартна аблация Standard ablation N = 80	Y-образна аблация Y-pattern ablation N = 39
Възраст / Age	60 ± 13	60 ± 14	60 ± 14
Пол (мъже) / Gender (male)	61 (51.3%)	37 (46.3%)	20 (51.3%)
Пол (жени) / Gender (female)	58 (48.7%)	43 (53.7%)	19 (48.7%)
BMI (kg/m ²)	28 ± 4	28 ± 4	27 ± 5
Антихипертензивни медикаменти Antihypertensive medication classes	5.6 ± 0.9	5.7 ± 0.91	5.6 ± 1.0
Серумен креатинин (mmol/L) / Serum creatinine (μmol/L)	158 ± 173	167 ± 193	140 ± 121
АН (mm Hg) / BP (mm Hg)			
Офисно систолно АН / Office systolic BP	170 ± 16	70 ± 17	169 ± 13
Офисно диастолно АН / Office diastolic BP	94 ± 10	93 ± 10	96 ± 91
24 часа систолно АН / 24-Hour systolic BP	163 ± 18	162 ± 19	168 ± 18
24 часа диастолно АН / 24-Hour diastolic BP	88 ± 8	88 ± 8	88 ± 8
Дневно систолно АН / Daytime systolic BP	167 ± 18	166 ± 18	168 ± 18
Дневно диастолно АН / Daytime diastolic BP	92 ± 8	92 ± 8	92 ± 9
Нощно систолно АН / Night time systolic BP	160 ± 19	159 ± 21	161 ± 13
Нощно диастолно АН / Night time diastolic BP	84 ± 11	84 ± 11	83 ± 10
Анамнеза за сърдечно-съдово заболяване (N %) Cardiovascular disease history (N %)			
Коронарна артериална болест / Coronary artery disease	54 (45)	34 (33)	51
Инсулт/ТИА / Stroke/TIA	9 (8)	7 (9)	5
Хиперхолестеролемия / Hypercholesterolemia	66 (55)	47 (59)	49
Настоящо тютюнопушене / Current smoking	17 (14)	9 (11)	21
Хронично бъбречно заболяване / CKD	24 (20)	18 (23)	15

Таблица 3. Сравнение между двете групи в промяната на съответните параметри при проследяване

Table 3. Between Group comparison of blood pressure and other parameters at follow-up

Промяна в офисно измереното диастолно артериално налягане (mm Hg) Change in office diastolic BP (mm Hg)	Стандартна аблация Standart	Y-образна аблация Y-pattern	P (Стандартна vs Y-образна аблация) (Standart vs Y-pattern ablation)
1 месец / 1 Month	-8.0 ± 13.2	-9.8 ± 8.5	0.49
3 месеца / 3 Months	-6.3 ± 6.9	-6.4 ± 9.0	0.96
6 месеца / 6 Months	-5.0 ± 9.0	-9.9 ± 10.8	0.01
Промяна в амбулаторно измереното диастолно артериално налягане (mm Hg) Change in ambulatory diastolic pressure (mm Hg)			
24-Часа / 24-Hour	-5.2 ± 8.4	-6.2 ± 10.0	0.61
Дневно / Daytime	-3.2 ± 9.4	-5.6 ± 10.0	0.24
Нощно / Night time	-7.6 ± 8.4	-6.5 ± 11.5	0.56
Класове антихипертензивни медикаменти Antihypertensive medication classes	4.9 ± 1.1	5.3 ± 0.8	0.07
Общ брой лезии Total number of lesions	12.0 ± 3.0	20.4 ± 3.9	< 0.001

Няма големи нежелани събития по време на процедурата или в постпроцедурния период по време на хоспитализацията. Реналната денервация доведе до значително намаляване на систолното и диастолното офисно измерено АН на 1-вия, 3-тия и 6-ия месец на проследяване и в двете групи (табл. 3, фиг. 1).

Намаляването на АН, измерено в лекарския кабинет (или „офисно АН“), на 1-вия месец е значително по-голямо в групата на модифицираната Y-образна аблация в сравнение със стандартната група и числено по-голямо на 3-тия и 6-ия месец (фиг. 1). По същия начин, намаляването на диастолното офисно измерено АН е по-голямо в групата на модифицираната Y-образна аблация, въпреки че разликата достига статистическа значимост само при 6-месечно проследяване (табл. 3).

На 6-ия месец от проследяването средното 24-часово амбулаторно АН, дневното и нощното систолно и диастолно АН, намаляват значително от изходните нива и в двете групи (табл. 3, фиг. 2).

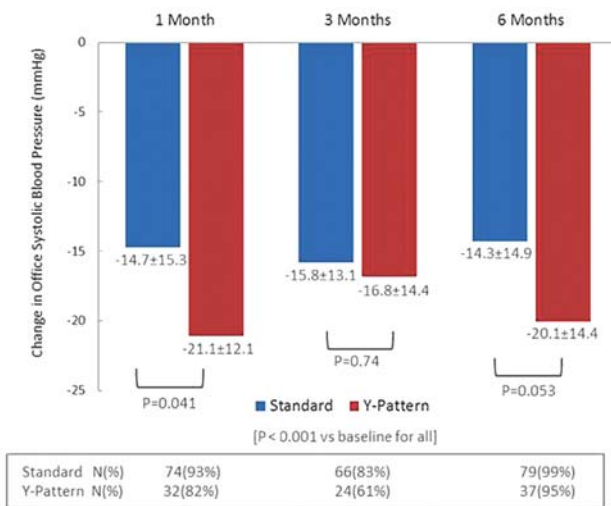
Както бе подчертано, стратегията за прилагане на RDN извън проксималната част на главната артерия произхожда от човешки хистологични и анатомични и животински предклинични проучвания, показващи, че разстоянието между лумена на съда и нишковидните ренални нервни влакна е по-малко в дисталните области, което предполага че дистал-

There were no major adverse events during the procedure or the post-procedure period during hospitalization. RDN resulted in a significant decrease in systolic and diastolic office measured BP at 1, 3 and 6 months of follow-up in both groups (Table 3; Figure 1).

The decrease in BP measured in the doctor's office (or "office BP") at month 1 was significantly greater in the modified Y-ablation group compared to the standard group and numerically greater on the 3rd and 6th. Month (Figure 1). Similarly, the decrease in diastolic office measured BP was greater in the modified Y-ablation group, although the difference reached statistical significance only a 6-month follow-up (Table 3).

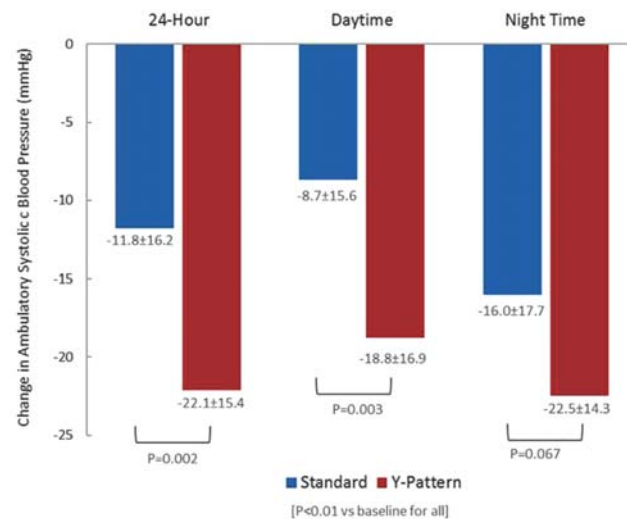
In the 6th month of follow-up, the mean 24-hour outpatient BP, day and night systolic and diastolic BP, decreased significantly from baseline levels in both groups (Table 3; Figure 2).

As emphasized, the strategy for the administration of RDN beyond the proximal portion of the main artery originates from human histological and anatomical and animal preclinical studies showing that the distance between the lumen of the vessel and the filamentous renal nerve fibers is less in the distal areas, suggesting



Фиг. 1. Промяна на изходното офисно измерено систолно артериално налягане на 1-ви, 3-ти и 6-и месец след аблация за групата със стандартна аблация и групата с Y-образна денервация. Таблицата показва броя на пациентите, налични за проследяване

Fig. 1 Change in Office Systolic Blood Pressure from baseline at 1, 3 and 6 months post-ablation for the Standard denervation subgroup and the Y-Pattern denervation group. The inlaid table indicates the number of patients available for follows up at the intermediate time points



Фиг. 2. Промяна в 24-часовото, дневното и нощното средно амбулаторно измерено систолно артериално налягане на 6-ия месец след аблация. Налична е информация за 80 пациенти (100%) от групата със стандартна аблация и за 33 пациенти (87%) от групата с Y-образна аблация

Fig. 2. Change in 24-Hour, daytime and nighttime mean ambulatory systolic blood pressure at 6 months post-ablation. Paired data were available for 80 (100%) of the Standard group and 33 (87%) of the Y-pattern group

ните нерви могат да бъдат по-уязвими към радиочестотна енергия (фиг. 3).

Настоящият анализ е най-големият единичен клиничен доклад до момента за приложението на модифицираната Y-образна методика на аблация при перкутанна бъбречна денервация, прилагана при хора (снимка 1).

Нашите резултати показват, че тази стратегия е безопасна и води до по-голямо намаляване на офисното систолно и 24 часа измереното АМАН в сравнение със стандартния подход (фиг. 1, фиг. 2), както и до подобрене в показателите за варибилност на АН. Достъпът до дисталната част на реналната артерия продължава да се усъвършенства чрез наскоро въведената система от следващо поколение с мултиелектродни катетри с надлъжно насочване и възможност за едновременно прилагане на четири геометрично циркуферентно диспергирани лезии (катетър за RDN Symplicity Spiral).

През 2019 г. бе публикувано клиничното ръководство за РХ на Тайванското дружество по кардиология, в което нашият опит бе цитиран и бе посочен като едно от основанията за повишаване на индикацията за RDN [67]. Тези нови препоръки предлагат прилагането на RDN, използваща технология за аблация от второ поколение, при някои подбрани групи пациенти, следвайки съкращението RDNi2: R за РХ (неконтролирано АН въпреки прилагането на максимално толерирани дози на повече от 3 класа антихипертензивни медикаменти за повече от

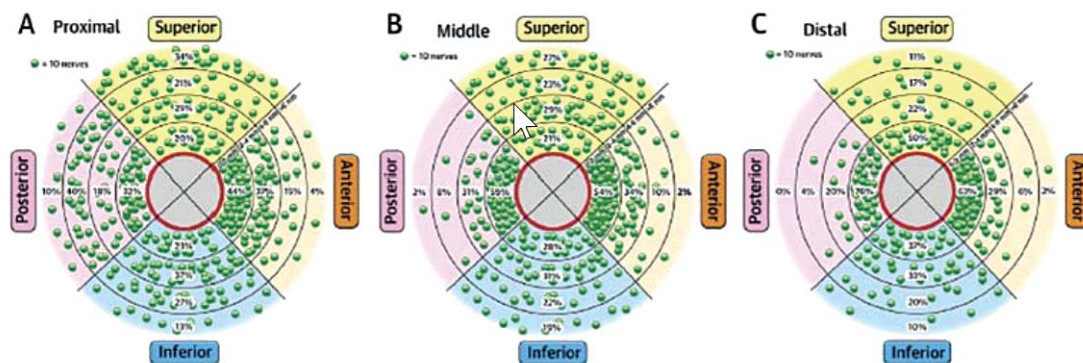
that distal nerves may be more vulnerable to RF energy (Figure 3).

This analysis is the largest single clinical report to date for the application of the modified Y-pattern ablation technique in percutaneous renal denervation in humans (Photo 1).

Our results show that this strategy is safe and leads to a greater reduction in office systolic and 24-hour measured AMBP compared to the standard approach (Fig. 1; Fig. 2), as well as an improvement in BP variability indicators. Access to the distal part of the renal artery continues to be enhanced by the recently introduced next-generation system with multi-electrode catheters with longitudinal guidance and the ability to simultaneously administer four geometrically circumferentially dispersed lesions (Symplicity Spiral renal denervation catheter).

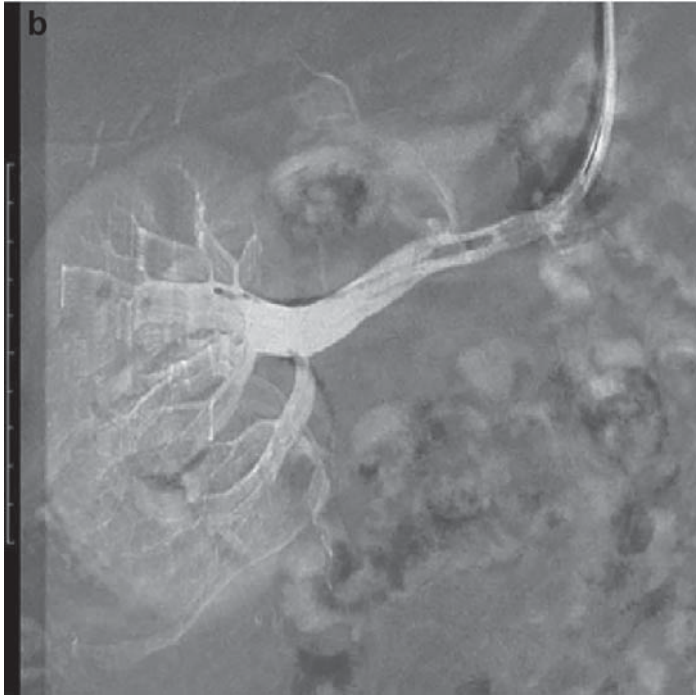
In 2019 The Clinical Guideline of the Taiwanese Society of Cardiology's Hypertension Resistance was published, citing our experience and cited it as one of the reasons for increasing the indication of renal denervation [67]. These new guidelines advocate the application of renal denervation strategy using second-generation ablation technology in some selective group of patients, following the acronym RDNi2: R for Resistant (BP uncontrolled under maximally tolerated doses of BP-lowering drugs of more than 3 classes

RENAL DENERVATION



Фиг. 3. Разпределение и плътност на бъбречните симпатикусови нерви. Разпределението на нервните влакна е стратифицирано според общия брой (всяка зелена точка представлява 10 нервни влакна), относителния брой като процент на сегмент и разстоянието от лумена в проксимална (А), средна (В) и дистална (С) област. Източник: Mahfoud F., Edelman ER, Bohn M; Catheter – based renal denervation is no simple matter: lessons to be learned from our anatomy?. J An Coll Cardiol. 2014 Aug 19; 64(7):644-6 [71]

Fig. 3. Distribution and density of renal sympathetic nerves. The nerve distribution was stratified according to the total number (each green dot represents 10 nerve fibers), the relative number as a percentage of the segment, and the distance from the lumen in the proximal (A), middle (B) and distal (C) regions. Source: Mahfoud F., Edelman ER, Bohn M; Catheter – based renal denervation is no simple matter: lessons to be learned from our anatomy?. J An Coll Cardiol. 2014 Aug 19; 64(7):644-6 [71]



Снимка 1. Y-образна аблация с катетър Simplicity

Photo 1. Y-pattern ablation with Simplicity catheter

месец); D за увреда (пациенти с доказана органна увреда, причинена от АХ (целели органи: мозък, сърце, очи, кръвоносни съдове, бъбреци); N за непридържане (пациенти, които не се придържат към терапията поради лични предпочитания или неудобство, забравяне, деменция и др.); I за нетолерантност (пациенти с доказана непоносимост към медикаменти за понижаване на АН или странични ефекти като еректилна дисфункция, астения, полиалергия); 2 за вторична причина (пациенти, лекувани повече от 3 месеца, при които все още не се постига контрол на АН, или наличие на необратими причини, като бъбречно паренхимно заболяване).

По-нататъшното усъвършенстване на методиката и средствата за денервация, по-предвидимият ефект и определянето на точните таргетни групи би трябвало да направя по-малко инвазивните и по-ефективни методи за RDN по-привлекателни и с по-висок клас индикация за приложение при пациенти с РХ [52].

В същото време, в множество проучвания се тества хипотезата за комплементарни позитивни ефекти от ренална симпатикусова денервация при патологични състояния като сънна апнея, захарен диабет, предсърдно мъждене, СН. През втората половина на 2020 год. се очакват резултатите от тези проучвания, както и резултатите от проучвания за RDN с други физични (ултразвук) и химични агенти (алкохол), приложени интралуменно или периадвентициално.

for more than 1 month); D for Damage (patients with proven hypertension-mediated target organ (brain, heart, eye, blood vessels, kidney) damage); N for Non-adherent (patients non-adherent to therapy because of personal preference or inconvenience, forgetfulness, dementia, etc.); I for Intolerance (patients with proven medication intolerance or adverse events of BP lowering like erectile dysfunction, asthenia, poliallergia); 2 for secondary cause (patients treated for more than 3 months with BP still uncontrolled, or irreversible causes, such like a renal parenchymal disease).

The further refinement of the denervation methodology, the more predictable effect and the identification of the exact target groups should make the less invasive and more effective denervation methods more attractive and with a higher indication for use in patients with RH [52].

At the same time, the hypothesis of complementary positive effects of RDN in pathological conditions such as sleep apnea, diabetes mellitus, atrial fibrillation, heart failure, has been tested in numerous studies. The results of these studies are expected in the second half of 2020, as well as the results of studies on renal sympathetic denervation with other physical (ultrasound) and chemical agents (alcohol) administered in the muscular layer of the artery or in the periadventitial space.

ДРУГИ ИНТЕРВЕНЦИОНАЛНИ МЕТОДИКИ

Перкутанно създаване на илиофеморален артериовенозен шънт с помощта на перкутанна система за създаване на А-В анастомоза (Anastomotic Coupler II; Rox Medical) може да доведе до продължително намаляване на системното АН при пациенти с хипертония и хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) [52]. Установено е недвусмислено, че хирургичното отстраняване на каротидното телце (glomus caroticum) при пациенти с респираторни заболявания, като бронхиална астма и ХОББ, води до значително намаляване на АН. Интересно е, че едно скорошно проучване показва, че освен поддържане на оптимални нива на АН, допълнителен ефект при двустранното отстраняване на каротидното телце се оказва последващата хипогликемия [42]. Предстоят допълнителни проучвания в тази посока.

Juan Carlos Parodi и кол. от Болница Тринидад в Буенос Айрес, Аржентина, през 2014 г., представят проспективно, рандомизирано, многоцентрово изследване, извършвайки по време на открита хирургична корекция на аневризма на абдоминалната аорта и илиачните артерии и хирургична денервация на реналните артерии, като се възползват от близостта на бъбречните артерии към хирургичното поле по време на открита операция за аортна аневризма и оклузивни заболявания на аортата и илиачните артерии. Резултатите показват, че методът може да помогне на пациентите да контролират хипертонията и глюкозния толеранс, без да добавя значителна заболяемост и време в операционната зала [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВИ

Установено е, че съществена част от хората с хипертония са резистентни на лечение, и това се превръща в значим медико-социален и фармако-икономически проблем. Непридържането към медикаментозната терапия, неуспешното разпознаване и „лекарската и пациентската инерция“ остават основни причини за недостигане на целите на терапията в клиничните проучвания при пациенти с РХ. Също така е важно да се оцени необходимостта от по-индивидуализиран мониторинг на АН и установяване наличието на съпътстващи заболявания като инсулт или преходни исхемични атаки, които могат допълнително да възпрепятстват ефикасното лечение на пациенти с РХ.

Първоначалната клинична оценка, включваща амбулаторно мониториране на АН, е от решаващо значение за потвърждаване на диагнозата РХ, както и идентифицирането и третирането на вторичните причини. Фармакологичната терапия трябва да се фокусира върху оптимизиране на дозите на антихипертензивните медикаменти и добавяне на медикаменти с

OTHER INTERVENTIONAL METHODS

Percutaneous creation of an iliofemoral arteriovenous shunt with the help of a percutaneous system for the creation of AV-anastomosis (Anastomotic Coupler II; Rox Medical) can lead to a prolonged reduction of systemic BP in patients with hypertension and chronic obstructive pulmonary disease [52]. It has been unequivocally established that surgical removal of the carotid body (glomus caroticum) in patients with respiratory diseases such as bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease results in a significant decrease in BP. Interestingly, a recent study indicates that, in addition to maintaining optimal BP levels, an additional effect on bilateral carotid body removal is subsequent hypoglycemia [42]. More studies are ahead in this direction.

Juan Carlos Parodi and colleagues at Trinidad Hospital in Buenos Aires, Argentina, in 2014, presented a prospective, randomized, multicenter study performed as part of open surgical correction of abdominal aortic aneurysm (AAA) and iliac arteries and surgical denervation of the renal arteries during the open surgery for AAA and occlusive diseases of the aorta and iliac arteries. The results show that the method can help patients control hypertension and glucose tolerance without adding significant morbidity and time in the operating room [32].

CONCLUSIONS AND PERSPECTIVES

A significant proportion of people with hypertension are resistant to treatment and this is becoming a significant medical, social and pharmacoeconomic problem. Failure to adhere to drug therapy, failure to recognize, and “physician and patient inertia” remain the main causes of underachievement of therapy goals in clinical trials in patients with RH. It is also important to assess the need for more individualized monitoring of BP and to identify the presence of comorbid conditions such as stroke or transient ischemic attacks that may further impede the effective treatment of patients with RH.

Initial clinical evaluation, including outpatient BP monitoring, is critical to confirm the diagnosis of RH as well as to identify and treat secondary causes. Pharmacological therapy should focus on optimizing

допълващи се механизми на действие, като крайтъглен камък в лечението остава първоначалното лечение с комбинирането на трите лекарствени средства, от първа линия за лечение, в максимално толерирана доза (А – С – D). Въпреки че интервенциите, базирани на устройствата, изглеждат ефективни за намаляване на АН при пациентите с РХ, тяхната инвазивност, зависимост от уменията и опита на оператора трябва да се разглеждат заедно с ефикасността, придържането към адювантната терапия и цената на лекарствената терапия през целия живот. На този етап, перкутанната RDN, приложена двустранно и едновременно върху основната ренална артерия и нейните разклонения, показва най-добри резултати. Необходими са допълнителни предклинични и клинични проучвания, за да се помогне при подбора на пациенти (потенциални «риспондери»), за които е обосновано да се използват базирани на устройствата методи, и големи рандомизирани проспективни клинични изпитвания, за да се потвърди тяхната ефикасност и безопасност при пациенти с РХ.

Библиография / Rerefences

1. Постаджиян А. Практически аспекти в поведението и терапията на пациентите с резистентна хипертония в условията на общата медицинска практика. *Обща Медицина* 2008; 10(3): 36-41.
2. Постаджиян А. Ренална денервация в лечението на пациенти с резистентна хипертония – подбор на пациенти и първоначални резултати; Профилактика, диагностика, терапия. Актуални проблеми 2014. Под ред. на чл. кор. проф. М. Власковска, проф. М. Цонзарова, проф. Г. Момеков и доц. Б. Георгиев. Хавитис, 2014, 157-166, ISBN 978-954-92936-7-8.
3. Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012, 14(1):7-12.
4. Agarwal R et al. Resistant hypertension and the neglected antihypertensive: sodium restriction. *Nephrol Dial Transplant* 2012, 27(11):4041-4045.
5. Azizi M, Sapoval M, Gosse P. et al. Optimum and stepped care standardized antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2015, 385(9981):1957-1965.
6. 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;391(10137):2335-2345.
7. 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):1393-1401.21
8. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled reos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2011, 58(7):765-773.
9. Bryan Williams et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension 2018; The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* 2018, 39, 3021-3104 ; p34-p48.

the doses of antihypertensive drugs and adding drugs with complementary mechanisms of action. A milestone in the treatment of RH remains the initial three-drug regimen at the maximum tolerated doses: A+C+D. Although device-based interventions appear to be effective in reducing BP in patients with RH, their invasiveness, skill dependency, and operator experience should be considered in conjunction with efficacy, adherence, and the cost of drug therapy throughout. life. At this stage, percutaneous RDN applied bilaterally and simultaneously to the main renal artery and its branches show the best results. Additional preclinical and clinical studies are needed to assist in the selection of patients (potential “responders”) for which it is justified to use device-based methods and large randomized prospective clinical trials to confirm their efficacy and safety in patients with RH.

10. Böhm M, Young R, Jhund PS, et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1132-1143.
11. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008, 51(6):1403-1419.
12. Campese VM, Ye S, Zhong H, et al. Reactive oxygen species stimulate central and peripheral sympathetic nervous system activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287:H695-H703.
13. Campese VM. Neurogenic factors and hypertension in renal disease. *Kidney Int Suppl* 2000; 75:S2-S6
14. Carlsten A, Folkow B, Grimby G, et al. Cardiovascular effects of direct stimulation of the carotid sinus nerve in man. *Acta Physiol Scand* 1958, 44(2):138-145.
15. Cheung DG, Aizenberg D, Gorbunov V, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in patients with essential hypertension uncontrolled by olmesartan: a randomized, double-blind, 8-week study. *J Clin Hypertens*. 2018;20(1):150-158.
16. Deepak L. Bhatt, et al. The promise of renal denervation. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2012 July;79(7):498-500.
17. Desch S, Okon T, Heinemann D, et al. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension* 2015, 65(6):1202-1208.
18. Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, et al. Refractory Hypertension: Evidence of Heightened Sympathetic Activity as a Cause of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension* 2015, 66(1):126-133.
19. Entresto (sacubitril/valsartan) East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp.; 2017. <https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/entresto.pdf>. Accessed May 29, 2018.
20. 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(9756):1903-1909.

21. European Medicines Agency: EMEA/H/C/004062 – EPAR summary for the public: Entresto (sacubitril/valsartan). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004062/WC500197538.pdf. Accessed July 26, 2018.
22. George Thomas, MD et al, Renal denervation to treat resistant hypertension: Guarded optimism. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2012 July;79(7):501-510.
23. George Thomas, MD et al. Renal denervation to treat resistant hypertension: Guarded optimism, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2012 July;79(7):501-510.
24. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines; *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127–e248. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006>
25. Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, et al. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial. *J Am Soc Hypertens* 2012, 6(4):270-276.
26. Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition. *Circulation*. 2016;133(11):1115-1124.
27. Irvine H, Page, George J, Heuer, et al; A surgical treatment of essential hypertension; *J Clin Invest* 1935;14(1):22-26.
28. Ito S, Satoh M, Tamaki Y, et al. Safety and efficacy of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Japanese patients with hypertension and renal dysfunction. *Hypertens Res*. 2015;38(4):269-275. <https://doi.org/10.1038/hr.2015.1>.
29. Petrov I, Tasheva I, Garvanski I, Marzyanov M, Adam G. Recanalization and stenting of total occlusions of the renal arteries for blood pressure control in resistant to treatment hypertension. *Carrev*, 2018, doi:10.1016/j.carrev.2018.06.026.
30. Izzo JL Jr, Zappe DH, Jia Y, et al. Efficacy and safety of crystalline valsartan/sacubitril (LCZ696) compared with placebo and combinations of free valsartan and sacubitril in patients with systolic hypertension: the RATIO study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2017;69(6):374-381.
31. Jhund PS, Claggett B, Packer M, et al. Independence of the blood pressure lowering effect and efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor, LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the PARAMOUNT trial. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(6):671-677.
32. Parodi J, Fernandez S, Alarcon A. Renal denervation during surgery for aortic aneurysms and occlusive disease. *VascularNews*, 10 January 2014.
33. Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013, 31(4):766-774.18.
34. Kandzari DE, Bohm 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;391(10137):2346-2355.
35. 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*. 2016;171(1):82-91.
36. Kario K, Sun N, Chiang FT, et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension*. 2014; 63(4): 698-705.
37. Kario K, Tamaki Y, Okino N, et al. LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor-neprilysin inhibitor: the first clinical experience in patients with severe hypertension. *J Clin Hypertens*. 2016;18(4):308–314. <https://doi.org/10.1111/jch.12667>.
38. Katholi RE. Renal nerves in the pathogenesis of hypertension in experimental animals and humans. *Am J Physiol* 1983; 245:F1-F14.
39. Kjeldsen SE, Julius S, Dahlof B, et al. Physician (investigator) inertia in apparent treatment-resistant hypertension - insights from large randomized clinical trials. Lennart Hansson Memorial Lecture. *Blood Press* 2015, 24(1):1-6.
40. Kon V. Neural control of renal circulation. *Miner Electrolyte Metab* 1989; 15:33-43.
41. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet* 2014, 383(9917):622-629.
42. Limberg JK, Taylor JL, Mozer MT, et al. Effect of bilateral carotid body resection on cardiac baroreflex control of blood pressure during hypoglycemia. *Hypertension* 2015, 65(6):1365-1371.
43. Mahfoud F, Bakris GL, Bhatt D, et al. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPPLICITY HTN-3 and the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2017;38(2):93-100.
44. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013, 34(28):2159-2219.
45. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, et al. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension* 1999; 34:724-728.
46. Mauri L, Kario K, Basile J, et al. A multinational clinical approach to assessing the effectiveness of catheter-based ultrasound renal denervation: the RADIANCE-HTN and REQUIRE clinical study designs. *Am Heart J*. 2018;195:115-129.
47. Muntner P, Davis BR, Cushman WC, et al. Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and endstage renal disease: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 2014, 64(5):1012-1021.
48. Novartis. Efficacy and safety of LCZ696 in comparison to olmesartan in Asian patients with essential hypertension. [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01785472?cond=NCT01785472&rank=1.NLM identifier: NCT01785472](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01785472?cond=NCT01785472&rank=1.NLM%20identifier%3A%20NCT01785472). Accessed July 26, 2018.
49. Novartis. Efficacy and safety of LCZ696 in comparison to olmesartan in Japanese patients with essential hypertension. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01599104>. NLM identifier: NCT01599104. Accessed May 28, 2018.
50. Pekarskiy S, Baev A, Mordovin V, et al. Failure of Renal Denervation in Symplicity Htn-3 Is a Predictable Result of Anatomically Inadequate Operative Technique and Not the True Limitations of the Technology. *J Hypertens* 2015, 33 Suppl 1:e108.
51. Petrov I, Stankov Z, Gravanski I, et al. Comparison of standard renal denervation procedure versus novel distal and branch vessel procedure with brachial arterial access; *Cardiovascular Revascularization Medicine* 20 (2019) 38–42; doi.org/10.1016/j.carrev.2018.05.011.
52. Petrov I. “Y-pattern, 4-quadrant, multiple points” is the answer. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. DOI: 10.1016/j.carrev.2018.12.005.
53. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009, 54(3):475-481.
54. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, et al. Blood-pressure reduction in LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin

II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet*. 2010;375(9722):1255-1266.

55. Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness and wave reflections (augmentation index) as cardiovascular risk factors in hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2008;2(1):13-24.

56. Sardar P, et al. J. Sham-Controlled Randomized Trials of Catheter-Based Renal Denervation in Patients With Hypertension. *Am Coll Cardiol*. 2019;73:1633-42.

57. Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 2010, 56(15):1254-1258.

58. Schmieder RE, Wagner F, Mayr M, et al. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodeling in subjects with essential hypertension: the results of a randomized, double-blind, active-controlled study. *Eur Heart J*. 2017;38(44):3308–3317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx525>.

59. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int* 2015, 88(3):622-632.

60. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387-1395. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61227-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61227-6)

61. Spence JD, Rayner BL. J Curve and Cuff Artefact, and Diagnostic Inertia in Resistant Hypertension. *Hypertension* 2016, 67(1):32-33.

62. Strauch B, Petrak O, Zelinka T, et al: Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens* 2013, 31(12):2455-2461.

63. Supasyndh O, Wang J, Hafeez K, et. al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with olmesartan in elderly Asian patients (≥ 65 Years) with systolic hypertension. *Am J Hypertens*. 2017;30(12):1163-1169.

64. Swapnil Hiremath, Renal Denervation: The story so far; *NephJC*, June 21, 2018.

65. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002, 39(5):982-988.

66. Townsend RR, Mahfoud F, Kanzari 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(10108):2160-2170.

67. Tzung-Dau Wang, et al. Consensus Statement of the Taiwan Hypertension Society and the Taiwan Society of Cardiology on Renal Denervation for the Management of Arterial Hypertension, 2019; *Acta Cardiol Sin* 2019;35:199-230.

68. Wang JG, Yukisada K, Sibulo A Jr, et. al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) add-on to amlodipine in Asian patients with systolic hypertension uncontrolled with amlodipine monotherapy. *J Hypertens*. 2017;35(4):877-885.

69. White WB, Turner JR, Sica DA, et al. Detection, evaluation, and treatment of severe and resistant hypertension: proceedings from an American Society of Hypertension Interactive forum held in Bethesda, MD, U.S.A., October 10th 2013. *J Am Soc Hypertens* 2014, 8(10):743-757.

70. Zanchetti AS. Neural regulation of renin release: experimental evidence and clinical implications in arterial hypertension. *Circulation* 1977; 56:691-698.

71. Mahfoud F., Edelman ER, Bohn M; Catheter – based renal denervation is no simple matter: lessons to be learned from our anatomy?. *J An Coll Cardiol*. 2014 Aug 19; 64(7):644-6