

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Arterinė hipertenzija ir simpatinės nervų sistemos modifikavimas. Naujausių klinikinių tyrimų literatūros apžvalga**

**Arterial Hypertension and Modification of the Sympathetic Nervous System. Literature Review on Recent Clinical Researches**

Kamilė Tiškutė VI kursas, 15 gr.

**Klinikinės medicinos institutas  
Širdies ir kraujagyslių ligų klinika**

Darbo vadovas

Doc. dr. Andrius Berūkštis

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Sigita Glaveckaitė

2024-05-09

Studento elektroninio pašto adresas [kamile.tiskute@mf.stud.vu.lt](mailto:kamile.tiskute@mf.stud.vu.lt)

## SANTRAUKA

**IVADAS:** Arterinės hipertenzijos gydymas yra didelis iššūkis sveikatos sistemai, nes nepaisant išvystyto medikamentinio gydymo, vis tiek yra daug nekontroliuojamos arterinės hipertenzijos atvejų. Šiuo metu atliekami tyrimai su naujais intervenciniais gydymo būdais, kurie modifikuoja simpatinę nervų sistemą.

**REZULTATAI:** Baroreflekso aktyvacijos terapija ir endovaskulinė baroreflekso amplifikacija veikia barorefleksą per baroreceptorių aktyvumo didinimą. Klinikiniai tyrimai rodo šių gydymo būdų efektyvumą, tačiau trūksta tai įrodančių placebo kontroliuojamų tyrimų. Inkstų arterijos denervacija yra nukreipta į nervus, išsidėsčiusius palei išorinį inkstų arterijos dangalą, ir sukelią jų aktyvumo sumažėjimą. Ši procedūra turi kelis efektyvumą ir saugumą įrodančius placebo kontroliuojamus klinikinius tyrimus ir yra pripažinta kaip arterinės hipertenzijos gydymo galimybė gydymui atsparios hipertenzijos atveju. Miego kūnelio rezekcija arba abliacija veikia chemorefleksą pašalinant miego kūnelyje esančias chemoreceptorines ląsteles. Pirmieji klinikiniai tyrimai, kurie tyrė šias dvi intervencines procedūras, neįrodė jų efektyvumo gydant arterinę hipertenziją.

**IŠVADOS:** Efektyviais arterinės hipertenzijos gydymo būdais laikoma baroreceptorių aktyvacijos terapija, endovaskulinė baroreflekso amplifikacija ir inkstų arterijos denervacija. Naujausi arterinės hipertenzijos intervenciniai gydymo būdai reikalauja jų efektyvumą ir saugumą pagrindžiančių tolimesnių ilgalaikių placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų.

**RAKTAŽODŽIAI:** arterinė hipertenzija, simpatinė nervų sistema, baroreflekso aktyvacijos terapija, endovaskulinė baroreflekso amplifikacija, inkstų arterijos denervacija, miego kūnelio rezekcija, miego kūnelio abliacija.

## SUMMARY

**INTRODUCTION:** Arterial hypertension management is a major challenge to the healthcare system as despite developed drug therapies there are many cases of uncontrolled arterial hypertension. Novel interventional therapies are being researched which modify the sympathetic nervous system.

**RESULTS:** Baroreflex activation therapy and endovascular baroreflex amplification are targeting baroreflex by enhancing the activity of baroreceptors. Clinical trials show the effectiveness of these treatment methods, however further randomised trials are necessary.

Renal artery denervation is targeting the nerves near the adventitial layer of the renal arteries and causes reduction in the nerve activity. This procedure is proved to be effective and safe by several randomised clinical trials and is approved as a treatment option in patients with drug resistant arterial hypertension. Carotid body resection and ablation are targeting chemoreflex by eliminating chemoreceptor cells in a carotid body. First clinical trials researching these interventional procedures did not prove their effectiveness in treating arterial hypertension.

**CONCLUSIONS:** Baroreflex activation therapy, endovascular baroreflex amplification and renal artery denervation are considered as effective treatment methods of arterial hypertension. Before any of these new technologies can be integrated as a standard of arterial hypertension management, there is a need of an efficacy and safety data from long-term randomized controlled trials.

**KEYWORDS:** arterial hypertension, sympathetic nervous system, baroreflex activation therapy, endovascular baroreflex amplification, renal artery denervation, carotid body resection, carotid body ablation.

## SANTRUMPOS

AH – arterinė hipertenzija;

AKS – arterinis kraujo spaudimas;

BAT – baroreflekso aktyvacijos terapija;

EVBA – endovaskulinė baroreflekso amplifikacija;

PSIP – praeinantis smegenų išemijos priepuolis;

IAD – inkstų arterijos denervacija;

GFG – glomerulų filtracijos greitis.

## IVADAS

Arterinė hipertenzija (AH) yra vienas pagrindinių širdies ir kraujagyslių ligų rizikos faktorių. Įvairūs tyrimai rodo, jog AH yra svarbus ne tik koronarinės širdies ligos ir insulto rizikos veiksnys (1), bet gali sukelti ir ilgalaikes pasekmes, kaip širdies nepakankamumas (2), prieširdžių virpėjimas (3), lėtinė inkstų liga (4), širdies vožtuvų ligos (5,6), periferinių arterijų ir aortos ligos (7), demencija (8). Padidėjęs arterinis kraujo spaudimas (AKS) yra rizikos

faktorius, kurį galima koreguoti, todėl įvairių kardiovaskulinių būklių gydymas įtraukia normalaus ir stabilaus AKS palaikymą, nes tai prisideda prie sumažėjusio mirštamumo (9).

Net ir esant dideliame antihipertenzinių vaistų pasirinkimui ir pasiekiamumui, dėl įvairių priežasčių didelė pacientų dalis turi nekontroliuojamą AKS (10). Maždaug 10 – 15 proc. dėl AH gydomų pacientų turi gydymui atsparią jos formą (11). Gydymui atspari AH yra apibrėžiama kaip netinkama AKS kontrolė (sistolinis AKS  $\geq 140$  mmHg ir/arba diastolinis AKS  $\geq 90$  mmHg) pacientui nuolat taikant rekomenduojamą gydymo strategiją: tinkami gyvenimo būdo pokyčiai ir trijų arba daugiau vaistų optimaliomis arba didžiausiomis toleruojamomis dozėmis vartojimas (tarp vaistų turėtų būti diuretikas, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius arba angiotenzino receptorių blokatorius, ir kalcio kanalų blokatorius) (12). Taip pat vienas iš veiksnių, apsunkinančių sunkiai kontroliuojamos AH gydymą yra tai, jog skiriant vis daugiau vaistų sumažėja vaistų vartojimo režimo laikymasis (13). Farmakologinės intervencijos gali būti efektyvios tik tuo atveju, jei pacientai atsakingai laikosi paskirto gydymo režimo. Daugėjant paskirtų vaistų, didėja jų tarpusavio sąveika ir nepageidaujami efektai, kas taip pat turi neigiamą įtaką vaistų vartojimo režimo laikymuisi (14). Visa tai įrodo naujų AH gydymo būdų, papildančių farmakologinius, poreikį.

Dėl didelės naštos sveikatos sistemai ir didėjančio mirštamumo nuo kardiovaskulinių ligų, siekiama vystyti AH gydymą, pralenkiantį standartinius farmakologinius gydymo būdus – tiriami gydymo metodai, pasitelkiantys medicininės intervencinės procedūras ir prietaisus (15). Teigiama, jog yra keturi pagrindiniai veiksniai, prisidedantys prie gydymui atsparios AH išsivystymo: natrio perteklius organizme, padidėjęs organizmo arterijų standumas, endotelio disfunkcija ir padidėjęs simpatinės nervų sistemos aktyvumas (16). Ne visi, bet dauguma naujai sukurtų medicininių prietaisų, skirtų gydyti AH, veikia modifikuodami būtent simpatinę nervų sistemą (17). Simpatinės nervų sistemos svarbus vaidmuo AH išsivystymui, progresavimui ir patofiziologijai yra įrodytas tiek preklinikuose, tiek klinikuose tyrimuose (18). Vienos klinikinės studijos metu buvo iširtas simpatinės nervų sistemos aktyvumas, atlikus ties šėiviniu nervu esančių postganglinių simpatinių nervinių skaidulų raumenyse aktyvumo matavimą, ir gauti rezultatai, jog simpatinės nervų sistemos suaktyvėjimas būdingas jau net ir prehipertenzijos metu (19).

Naujausi simpatinę nervų sistemą modifikuojantys AH gydymo būdai kaip gydymo taikinius naudoja miego arterijose esančius baroreceptorius, miego kūneliuose lokalizuotus chemoreceptorius ir palei inkstų arteriją einančius simpatinius nervus.

**DARBO TIKSLAS.** Šio darbo tikslas yra įvertinti ir aptarti naujausių klinikinių tyrimų, nagrinėjančių arterinės hipertenzijos gydymą naudojant simpatinės nervų sistemos modifikaciją, rezultatus ir naujai atrastų gydymo metodų perspektyvas.

## LITERATŪROS PAIEŠKOS STRATEGIJA

Literatūros paieška vykdyta naudojant *PubMed* ir *ClinicalKey* paieškos sistemas. Naudoti paieškos raktažodžiai „*arterial hypertension*“, „*sympathetic nervous system*“, ir į literatūros apžvalgą įtraukti klinikiniai tyrimai, atitinkantys visus šiuos kriterijus: klinikiniai tyrimai, publikacijos ne senesnės nei 10 metų, straipsniai parašyti anglų kalba, straipsniai susiję su arterinės hipertenzijos gydymu modifikuojant simpatinę nervų sistemą, klinikiniuose tyrimuose vertinamas tiriamo arterinės hipertenzijos gydymo būdo efektyvumas ir saugumas. Pirminė atranka atlikta perskaičius publikacijų santraukas. Detali atranka atlikta perskaičius visų publikacijų tekstus. Aptarimų skiltyse naudotos mokslinės publikacijos atrinktos taikant raktažodžius: „*arterial hypertension*“, „*sympathetic nervous system*“, „*baroreflex activation therapy*“, „*endovascular baroreflex amplification*“, „*renal artery denervation*“, „*carotid body resection*“, „*carotid body ablation*“. Atrinkti naudingi straipsniai pagal pavadinimą ir pagal pilno teksto prieinamumą. Pirmenybė teikta ne senesniems kaip 5 metų straipsniams, tačiau, pritrūkus informacijos tam tikra poteme, remtasi senesniais straipsniais.

## REZULTATAI

### BARORECEPTORIŲ AKTYVACIJA. KLINIKINIAI TYRIMAI

Klinikiniai tyrimai, kuriuose yra tiriamas AH gydymas taikant baroreceptorų aktyvaciją, pateikti 1 lentelėje.

**1 lentelė. Baroreceptorų aktyvacijos klinikiniai tyrimai**

<b>Pavadinimas</b>	<i>Effects of Baroreflex Activation Therapy on Ambulatory Blood Pressure in Patients With Resistant Hypertension (20,21)</i>	<i>Controlling and Lowering Blood Pressure With The MobiusHD CALM-FIM_EUR, CALM-FIM_US (22)</i>
<b>Autoriai</b>	M. Wallbach <i>et al.</i>	M. E. A. M. van Kleef <i>et al.</i>

<b>Naujausių rezultatų publikacijos metai</b>	2019 m.	2022 m.
<b>Dizainas</b>	Prospektyvinis, atviras, daugiacentris tyrimas.	Prospektyvinis, atviras, daugiacentris tyrimas.
<b>Tikslas</b>	Įvertinti ilgalaikį baroreflekso aktyvacijos terapijos (BAT) efektą AKS naudojant <i>Barostim Neo</i> (II kartos BAT technologija) sistemą.	Įvertinti endovaskulinės baroreflekso amplifikacijos (EVBA) saugumą ir efektyvumą, ją taikant pacientams su gydymui atsparia AH.
<b>Imtis</b>	60 pacientų.	30 pacientų.
<b>Metodai</b>	Visiems 60 tiriamųjų buvo atlikta BAT naudojant <i>Barostim Neo</i> sistemą.	Visiems 47 tiriamiesiems buvo atlikta <i>MobiusHD</i> implantacija, 33 (70 proc.) pacientams dešiniojoje miego arterijoje ir 14 (30 proc.) pacientų kairiojoje miego arterijoje.
<b>Rezultatai</b>	<p>Su procedūra susiję nepageidaujami įvykiai:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kontralateralinės pusės insultas (1 atvejis).</li> </ul> <p>Gydymo įstaigoje išmatuoto sistolinio AKS pokytis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 6 mėnesių: nuo 172 (<math>\pm</math>25) mmHg iki 148 (<math>\pm</math>28) mmHg;</li> <li>po 24 mėnesių iki 145 (<math>\pm</math>24) mmHg (<math>p &lt; 0,01</math>).</li> </ul> <p>Gydymo įstaigoje išmatuoto diastolinio AKS pokytis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 24 mėnesių: nuo 90 (<math>\pm</math>17) mmHg iki 81 (<math>\pm</math>17) mmHg (<math>p &lt; 0,01</math>).</li> </ul>	<p>Su procedūra susiję nepageidaujami įvykiai:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>insultas (2 atvejai);</li> <li>praeinantis smegenų išemijos priepuolis (PSIP) (3 atvejai);</li> <li>hipotenzija (4 atvejai);</li> <li>hipertenzinė krizė (2 atvejai);</li> <li>ūmi apatinės galūnės išemija dėl komplikacijos operacijos prieigos vietoje (1 atvejis);</li> <li>kirkšnies hematoma (1 atvejis).</li> </ul> <p>Gydymo įstaigoje išmatuoto sistolinio ir diastolinio AKS pokytis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 6 mėnesių: per 25/12 (<math>\pm</math>8/5) mmHg;</li> </ul>

	Ambulatoriškai 24 valandas matuojamo sistolinio AKS pokytis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• po 6 mėnesių: nuo 150 (<math>\pm 16</math>) mmHg iki 141 (<math>\pm 22</math>) mmHg;</li> <li>• po 24 mėnesių iki 140 (<math>\pm 17</math>) mmHg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• po 1 metų: per 24/12 (<math>\pm 8/5</math>) mmHg;</li> <li>• po 2 metų: per 19/11 (<math>\pm 8/5</math>) mmHg;</li> <li>• po 3 metų: per 30/12 (<math>\pm 9/5</math>) mmHg.</li> </ul> Ambulatoriškai 24 valandas matuojamo AKS pokytis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• po 6 mėnesių: per 20/11 (<math>\pm 6/4</math>) mmHg.</li> </ul>
--	--	--

### BARORECEPTORIŲ AKTYVACIJA. APTARIMAS

Baroreceptoriai sudaryti iš tempimui jautrių skaidulų ir yra lokalizuoti aortos lanke ir abiejuose miego ančiuose šalia miego arterijos bifurkacijos. Atsiradus kraujagyslės sienelės tempimui dėl padidėjusio AKS sukeltos pulsinės bangos, aktyvuojasi baroreceptoriai ir skleidžia aferentinį signalą į pailgąsias smegenis, kurios neigiamo grįžtamojo ryšio principu slopina simpatinės nervų sistemos aktyvumą širdyje ir periferinėse kraujagyslėse, ir taip sumažina AKS (23). Studija su laboratoriniais šunimis parodė, jog implantavus prietaisą, kuris aktyvuotų miego arterijos baroreflexą, galima sumažinti vidutinį AKS per 20 mmHg. Buvo padaryta išvada, jog elektrinė baroreflexo aferentinė stimuliacija pašalina baroreceptorių lėtinės adaptacijos prie padidėjusio AKS komponentą, nes veikia aplenkdamą baroreceptorių jautrumą į AKS (24).

Pirmoji klinikinė studija su žmonėmis, kuri tyrė ilgalaikio implantuojamo prietaiso miego antyje stimuliacijos baroreceptoriams poveikį, 2010 m. savo rezultatuose gavo gana didelį AKS sumažėjimą tarp tirtų 45 pacientų: po 3 mėnesių AKS sumažėjo per 21/12 mmHg ir sumažėjimas išliko iki 2 metų po procedūros – po 2 metų AKS buvo vidutiniškai sumažėjęs per 33/22 mmHg. Taip pat šio tyrimo metu prietaiso efektyvumą tyrėjai įrodė rutininių pacientų patikrinimų metu: trumpam išjungdavo prietaisą ir tuojau pat AKS vertės padidėdavo iki buvusių bazinių, o atnaujinus terapiją – atsinaujindavo ir antihipertenzinis poveikis (25). Sekančiais metais pradėtas pacientų iš skirtingų klinikinių tyrimų, kuriuose naudota ta pati pirmos kartos BAT sistema, sekimas 6 metus ir visoje kohortoje stebėtas ilgalaikis statistiškai reikšmingas terapijos efektyvumas. Didžiausias AKS sumažėjimas įvyko per pirmus metus po prietaiso implantacijos ir vėliau iki 6 metų po procedūros išliko stabiliai sumažėjęs. Tik 7 proc. į analizę įtrauktų pacientų AKS sumažėjo per mažiau nei 10 mmHg. Nedidelę procentinę dalį visų nepageidaujamų įvykių, kurie buvo susieti su procedūra, buvo siekiama pašalinti sukūrus

antros kartos barorefleksio aktyvacijos sistemą *Barostim Neo*, kurią sudaro mažesnis kiekis ir mažesnio dydžio elektrodai, o implantacijai užtenka mažiau invazinės, bet vis tiek atviros kaklo disekcijos (26).

Dauguma klinikinių tyrimų šiuo metu labiau teikia dėmesį BAT naudai gerinant širdies išstūmimo frakciją širdies nepakankamumo atveju, todėl tarp naujausių klinikinių tyrimų galima rasti tik M. Wallbach *et al.* klinikinę studiją, kuri pateikia duomenis apie ilgalaikį ambulatoriškai 24 valandas matuojamo AKS sumažėjimą naudojant *Barostim Neo* sistemą. Tyrime buvo stebėtas ilgalaikis efektyvus AKS sumažėjimas per 2 metus taikant BAT. Pusei pacientų pavyko pasiekti tikslinį sistolinį AKS  $\leq 140$  mmHg ir taip pat maždaug pusei pacientų – tikslinį ambulatoriškai 24 valandas matuojamo AKS sumažėjimą  $\geq 5$  mmHg. Stebėtas mažesnis BAT efektas pacientams su izoliuota AH, kas galėtų būti paaiškinta tuo, jog izoliuota AH sergančių pacientų buvo mažesnis ir bazinis AKS, todėl stebimas mažesnis pokytis, arba izoliuota AH yra paplitusi labiau tarp senyvo amžiaus žmonių, kurių sumažėjęs baroreceptorių jautrumas ir mažiau išreikštas simpatinės nervų sistemos suaktyvėjimas (21). Pagrindinis nepageidaujamas poveikis, kuriuo pacientai skundėsi po prietaiso implantacijos, buvo parestezijos, tačiau tai nėra netikėta žinant gausią miego ančio inervaciją (27). Stebėtas tik vienas su procedūra susijęs rimtas nepageidaujamas įvykis per pirmus 6 mėnesius po BAT – kontralateralinės pusės insultas, tačiau buvo pilnai išgydytas ir nebuvo reikalingas prietaiso pašalinimas (20).

Stebint sėkmingą gydymo BAT atsaką buvo sukurtas *MobiusHD* prietaisas, kuris tą pačią barorefleksą veikia per šiek tiek kitą mechanizmą. EVBA metu baroreceptoriai aktyvuojami ne elektrine stimuliacija, bet keičiant miego ančio geometriją – jį plečiant ir sukuriant tempimą, kuriam ir yra jautrūs baroreceptoriai. Kol kas turimi tik pirmojo EVBA klinikinio tyrimo su žmonėmis rezultatai. Vertinant bendrus Europos ir Jungtinių Amerikos Valstijų *CALM-FIM* klinikinės studijos rezultatus, galima matyti, jog buvo pasiektas ir bent 3 metus stabiliai išliko kliniškai reikšmingas AKS sumažėjimas. Vertinant *MobiusHD* implantavimo miego arterijoje saugumą, svarbiausias faktorius yra galimi cerebrovaskuliniai įvykiai, sukelti procedūros. Kaip matoma, per pirmąsias 30 dienų po implantavimo įvyko du PSIP. Abu atvejai įvyko tame pačiame gydymo centre, naudojant tokią pačią techniką. Ar tai galėtų būti susiję, nėra žinoma. Taip pat negalima atmesti, jog šiuos atvejus galėjo sukelti staigios hipotenzijos sukelta hipoperfuzija, trombas ar kitos su operacija susijusios priežastys. Kraujagyslinė komplikacija operacijos prieigos vietoje galėtų būti išspręsta sekantį kartą renkant prieigą per radialinę arteriją. Kiek vėlyvieji nepageidaujami įvykiai yra susiję su procedūra ir prietaisu, o kiek yra sukelti natūralios eigos, (svarbu atkreipti dėmesį, jog pacientai yra didelės kardiovaskulinės



rizikos grupėje), sunku vertinti, kadangi šiame klinikiniame tyrime nėra kontrolinės grupės (22).

BAT įrodė, jog barorefleksą moduliuojantys prietaisai gali būti naujas AH gydymo būdas. Nors ir aktyvuota *Barostim Neo* sistema iškart efektyviai sumažina AKS, tačiau reikalauja papildomų procedūrų - kas 3-5 metus turi būti keičiama baterija, gali būti reikalingi papildomi prietaiso reguliavimai. Taip pat papildomą riziką ir nepageidaujamus reiškinius sukelia implantacijos metu atliekama atvira operacija - kaklo disekcija (28). EVBA galėtų būti gera alternatyva, kuriai reikalinga mažiau invazyvi procedūra – *MobiusHD* implantuojamas perkutaniškai kateterio pagalba. Tam, jog būtų galima tikrai teigti, kad šis gydymo metodas yra efektyvus ir saugus, reikalingi rezultatai iš klinikinių tyrimų, kurie būtų atsitiktinių imčių, dvigubai akli, placebo kontroliuojami. Būtent toks klinikinis tyrimas yra šiuo metu atliekamas *CALM-2*. Juo siekiama įvertinti EVBA saugumą ir efektyvumą išlaikant nekintantį antihipertenzinių vaistų režimą (29). Šį tyrimą planuojama užbaigti 2025 m.

## INKSTŲ SIMPATINĖ DENERVACIJA. KLINIKINIAI TYRIMAI

Klinikiniai tyrimai, kuriuose yra tiriamas AH gydymas taikant inkstų simpatinę denervaciją, pateikti 2 ir 3 lentelėje.

**2 lentelė. Inkstų simpatinės denervacijos klinikiniai tyrimai (I)**

<b>Pavadinimas</b>	<i>SYMPPLICITY HTN-3 Renal Denervation in Patients With Uncontrolled Hypertension (30,31)</i>	<i>SPYRAL HTN-OFF MED Study (32)</i>	<i>SPYRAL HTN-ON MED Study (33)</i>
<b>Autoriai</b>	D. L. Bhatt <i>et al.</i>	M. Böhm <i>et al.</i>	D. E. Kandzari <i>et al.</i>
<b>Naujausių rezultatų publikacijos metai</b>	2022 m.	2020 m.	2022 m.
<b>Dizainas</b>	Prospektyvinis, viengubai aklas, daugiacentris, placebo	Prospektyvinis, viengubai aklas,	Prospektyvinis, viengubai aklas,

	kontroliuojamas, atsitiktinių imčių tyrimas.	daugiacentris, placebo kontroliuojamas, atsitiktinių imčių tyrimas.	daugiacentris, placebo kontroliuojamas, atsitiktinių imčių tyrimas.
<b>Tikslas</b>	Įvertinti inkstų arterijos denervacijos (IAD), naudojant <i>Symplicity</i> kateterį, efektyvumą ir saugumą nekontroliuojamos AH gydymui.	Įvertinti IAD efektyvumą gydant pacientus, kurie nevartoja antihipertenzinių vaistų.	Įvertinti IAD efektyvumą gydant pacientus, kurie vartoja antihipertenzinius vaistus.
<b>Imtis</b>	535 pacientai.	331 pacientas.	80 pacientų.
<b>Metodai</b>	Pacientai buvo atsitiktinai priskirti tiriamajai ir kontrolinei grupėms santykiu 2:1. Tiriamajai grupei, kurią sudarė 364 (68 proc.) pacientai, buvo atlikta radiodažnuminė pagrindinės inkstų arterijų abliacija naudojant <i>Symplicity</i> sistemą, o placebo grupei tik inkstų angiografija. Po 6 mėnesių panaikintas tyrimo aklumas ir pacientams iš placebo grupės, kurie atitiko įtraukimo kriterijus, galėjo būti atlikta IAD ir tai buvo padaryta 101 (59 proc.) pacientui.	Pacientai buvo atsitiktinai priskirti tiriamajai ir kontrolinei grupėms santykiu 1:1, prieš priskirimą nutrauktas antihipertenzinių vaistų vartojimas. Tiriamajai grupei, kurią sudarė 166 pacientai, buvo atlikta radiodažnuminė pagrindinių inkstų arterijų abliacija naudojant <i>Symplicity</i> sistemą, o placebo grupei tik inkstų angiografija.	Pacientai buvo atsitiktinai priskirti tiriamajai ir kontrolinei grupėms santykiu 1:1. Tiriamajai grupei, kurią sudarė 38 pacientai, buvo atlikta radiodažnuminė pagrindinių inkstų arterijų abliacija naudojant <i>Symplicity</i> sistemą, o placebo grupei tik inkstų angiografija.
<b>Rezultatai</b>	Nepageidaujamų įvykių dažnis tarp grupių nebuvo	Su procedūra susiję nepageidaujami	Su procedūra susiję nepageidaujami

	<p>statistiškai reikšmingas (p=0,8). Ambulatoriškai 24 valandas matuojamo sistolinio AKS pokytis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• po 6 mėnesių: per 6,75 (±15,11) mmHg denervacijos grupėje ir per 4,79 (±17,25) mmHg placebo grupėje, skirtumas tarp grupių AKS pokyčių 1,96 mmHg (p=0,98);</li> <li>• po 36 mėnesių per 15,6 (±20,8) mmHg denervacijos grupėje ir per 0,3 (±15,1) mmHg kontrolinėje grupėje, skirtumas tarp grupių AKS pokyčių statistiškai reikšmingas <math>p \leq 0,0001</math>.</li> </ul>	<p>įvykiai nebuvo fiksuoti. Ambulatoriškai 24 valandas matuojamo sistolinio AKS pokytis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• po 3 mėnesių: per 4,7 (±1,8) mmHg denervacijos grupėje ir per 0,6 (±1,5) mmHg placebo grupėje, skirtumas tarp grupių AKS pokyčių 4 mmHg (p=0,0005).</li> </ul>	<p>įvykiai nebuvo fiksuoti. Ambulatoriškai 24 valandas matuojamo sistolinio AKS pokytis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• po 36 mėnesių: per 18,7 (±12,4) mmHg denervacijos grupėje ir per 8,6 (±14,6) mmHg placebo grupėje, skirtumas tarp grupių AKS pokyčių 10 mmHg (p=0,0039).</li> </ul>
--	---	--	---

**3 lentelė. Inkstų simpatinės denervacijos klinikiniai tyrimai (II)**

<b>Pavadinimas</b>	<i>RADIANCE-HTN A Study of the ReCor Medical Paradise System in Clinical Hypertension (34,35)</i>	<i>The RADIANCE II Pivotal Study: A Study of the ReCor Medical Paradise System in Stage II Hypertension (36)</i>
<b>Autoriai</b>	M. Azizi <i>et al.</i>	M. Azizi <i>et al.</i>
<b>Naujausių rezultatų</b>	2023 m.	2023 m.

<b>publikacijos metai</b>		
<b>Dizainas</b>	Prospektyvinis, atsitiktinių imčių, viengubai aklas, placebo kontroliuojamas, dviejų kohortų tyrimas.	Prospektyvinis, viengubai aklas, daugiacentris, placebo kontroliuojamas, atsitiktinių imčių tyrimas.
<b>Tikslas</b>	Įvertinti IAD, naudojant <i>Paradise</i> ultragarso sistemą, efektyvumą ir saugumą AH gydymui dviejose skirtingose populiacijose.	Įvertinti IAD, naudojant <i>Paradise</i> ultragarso sistemą, efektyvumą ir saugumą II stadijos AH gydymui nevartojant papildomai jokių antihipertenzinių vaistų.
<b>Imtis</b>	1 – 2 antihipertenzinius vaistus vartojanti kohorta ( <i>SOLO</i> ): 146 pacientai; 3 ir daugiau antihipertenzinių vaistų vartojanti kohorta ( <i>TRIO</i> ): 136 pacientai.	224 pacientai.
<b>Metodai</b>	Abiejose kohortose pacientai buvo atsitiktinai priskirti tiriamajai ir kontrolinei grupėms santykiu 1:1. Tiriamajai grupei, kurią sudarė 74 pacientai <i>SOLO</i> ir 69 pacientai <i>TRIO</i> kohortoje, buvo atlikta pagrindinių inkstų arterijų abliacija naudojant <i>Paradise</i> endovaskulinę ultragarso sistemą, o placebo grupei tik inkstų angiografija.	Pacientai buvo atsitiktinai priskirti tiriamajai ir kontrolinei grupėms santykiu 2:1. Tiriamajai grupei, kurią sudarė 150 pacientų, buvo atlikta pagrindinių inkstų arterijų abliacija naudojant <i>Paradise</i> endovaskulinę ultragarso sistemą, o placebo grupei tik inkstų angiografija. Pacientams įvertinimų metu buvo matuojamas ne tik kraujospūdis, bet ir imami kraujo ir šlapimo tyrimai tam, jog būtų galima įvertinti antihipertenzinių vaistų nevartojamumą.

<p><b>Rezultatai</b></p>	<p>Su procedūra susiję nepageidaujami įvykiai:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pseudoaneurizma prieigos vietoje (1 atvejis <i>TRIO</i> kohorteje).</li> </ul> <p><i>SOLO</i> kohorteje:</p> <p>Ambulatoriškai 24 valandas matuojamo sistolinio AKS pokytis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• po 2 mėnesių: per 7 (<math>\pm 8,6</math>) mmHg denervacijos grupėje ir per 3,1 (<math>\pm 9,1</math>) mmHg placebo grupėje, skirtumas tarp grupių AKS pokyčių 4,1 mmHg (<math>p=0,006</math>).</li> </ul> <p><i>TRIO</i> kohorteje:</p> <p>Ambulatoriškai 24 valandas matuojamo sistolinio AKS pokytis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• po 2 mėnesių: per 8,5 (<math>\pm 8,5</math>) mmHg denervacijos grupėje ir per 2,9 (<math>\pm 9,7</math>) mmHg placebo grupėje, skirtumas tarp grupių AKS pokyčių 4,2 mmHg (<math>p=0,016</math>).</li> </ul>	<p>Su procedūra susiję nepageidaujami įvykiai nebuvo fiksuoti.</p> <p>Ambulatoriškai 24 valandas matuojamo sistolinio AKS pokytis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• po 2 mėnesių: per 7,9 (<math>\pm 11,6</math>) mmHg denervacijos grupėje ir per 1,8 (<math>\pm 9,5</math>) mmHg placebo grupėje, skirtumas tarp grupių AKS pokyčių 6,3 mmHg (<math>p&lt;0,001</math>).</li> </ul>
--------------------------	--	--

## INKSTŲ SIMPATINĖ DENERVACIJA. APTARIMAS

Inkstų simpatinės aferentinės ir eferentinės nervinės skaidulos išsidėsčiusios prie inkstų arterijos ir jos šakų išorinio dangalo. Padidėjęs inkstų simpatinių nervinių skaidulų aktyvumas sukelia glomerulų filtracijos greičio (GFG) sumažėjimą ir natrio reabsorbcijos padidėjimą, taip pat aktyvuoja renino-angiotenzino-aldosterono sistemą, kuri ne tik didina natrio reabsorbciją, bet ir sukelia periferinių kraujagyslių vazokonstrikciją (37). Pagrindinis mechanizmas, kuriuo inkstai reguliuoja ilgalaikius AKS pokyčius yra per inkstų ekskreciją ir taip sukeliamus cirkuliuojančio kraujo tūrio pokyčius – tai pagrindžia teoriją, jog inkstų simpatinių nervų suaktyvėjimas gali sukelti AH (38). Taip pat inkstų simpatinės inervacijos modifikavimą atspindinčiuose gyvūnų modeliuose buvo matomas inkstų simpatinių nervų ir AKS ryšys. Vienas iš pavyzdžių yra Kottke *et al.* tyrime stebėtas padidėjęs AKS laboratoriniams šunims

taikant ilgalaikę inkstų arterijos – nervo stimuliaciją (39). Kitas pavyzdys yra Abramczyk *et al.* bandyme laboratorinėms žiurkėms atlikta IAD, atidėjusi ir sumažinusi AH išsivystymą ir pagrindusi svarbų inkstų simpatinių nervų vaidmenį palaikant padidėjusį AKS (40).

Simpatinė IAD yra perkaterinė procedūra, kurios metu pasitelkiant intraarterinį kateterį abliuojami eferentiniai ir aferentiniai inkstų nervai ir taip siekiama sumažinti simpatinės nervų sistemos aktyvumą. Remiantis preklinikiniais tyrimais prieš kiek daugiau nei dešimtmetį buvo pradėti pirmieji klinikiniai IAD tyrimai su žmonėmis – *SYMPPLICITY HTN-1* ir *SYMPPLICITY HTN-2*. Nors šie tyrimai ir demonstravo teigiamus saugumo ir efektyvumo rezultatus, jiems trūko maskavimo, pastovios kontrolinės grupės, didesnio tiriamųjų kiekio ir vienodo vaistų vartojimo režimo (41,42).

Po sėkmingų pirmųjų tyrimų buvo siekiama papildyti naująjį gydymo būdą trūkstamais įrodymais atliekant atsitiktinių imčių, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą – *SYMPPLICITY HTN-3*. Deja, per pirmąjį efektyvumo patikrinimą po 6 mėnesių nebuvo stebėtas reikšmingas AKS sumažėjimo skirtumas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupės, bet buvo gauti teigiami rezultatai saugumo atžvilgiu – nebuvo reikšmingo skirtumo tarp nepageidaujamų įvykių abiejose grupėse (31). Buvo spėjama, jog nesėkmingų efektyvumo rezultatų priežastimi galėtų būti pasikeitusi tiriamųjų etninė sudėtis (tarp afroamerikiečių stebėtas mažesnis AKS pokytis), neužtikrintas vaistų vartojimo ir gyvenimo būdo (ypač druskos vartojimo) stabilumas, intervencinių kardiologų patirties trūkumas (43). Vėliau ir iki pat tyrimo pabaigos po 36 mėnesių skirtumai tarp grupių išryškėjo: nepaisant vienodo antihipertenzinių vaistų vartojimo pacientų, buvusių denervacijos grupėje, AKS iki 36 mėnesio sumažėjo žymiai labiau nuo bazinio nei pacientų kontrolinėje grupėje. AKS buvo stabiliai sumažėjęs tiek nakties metu, tiek ryte, tiek dienos metu matuojant 24 valandų AKS. Taip pat denervacijos grupė praleido du kartus daugiau laiko terapiniame AKS intervale nei pacientai kontrolinėje grupėje. Pacientų, likusių kontrolinėje grupėje iki 36 mėnesio, AKS vidurkis padidėjo, bet pacientų, kurie iš placebo grupės perėjo į denervacijos grupę, pradėjo stabiliai mažėti atlikus procedūrą, nors iki tol nebuvo žymaus AKS sumažėjimo. Nemaža dalis pacientų kontrolinėje grupėje turėjo sumažėjusį AKS per patikrinimą po 6 mėnesių, todėl nebuvo tinkami IAD procedūrai, tačiau per sekančius patikrinimus jų AKS jau buvo padidėjęs, todėl pirmojo patikrinimo rezultatus galimai galėjo paveikti placebo arba *Hawthorne* efektas, nes pacientai buvo reguliariai prižiūrimi, o tai galėjo turėti įtakos jų atsakingumui vartojant antihipertenzinius vaistus. Taip pat iki paskutinio patikrinimo po 36 mėnesių nebuvo saugumo problemų ar komplikacijų, susijusių su procedūra (30,44).

Sekantys IAD klinikiniai tyrimai jau naudojo patobulintą antros kartos IAD sistemą – ji galėjo atlikti abliaciją vienu metu keliose vietose. *SPYRAL HTN-OFF MED* tyrimo rezultatai parodė kateterinės IAD pranašumą mažinant AKS prieš placebo grupei taikytą procedūrą ir šie rezultatai buvo gauti pacientams nevartojant jokių antihipertenzinių vaistų (32). *SPYRAL HTN-ON MED* rezultatuose stebėtas kliniškai ir statistiškai labiau sumažėjęs AKS po IAD lyginant su placebo grupe. Rezultatai gauti integruojant antihipertenzinių vaistų vartojimą į visų įtrauktų pacientų gydymą (33). Abiejų *SPYRAL HTN* klinikinių tyrimų rezultatuose gautas pastovus AKS sumažėjimas visas 24 valandas per parą ir kaip ir ankstesniuose tyrimuose įrodyta, jog procedūra yra saugi. Tiesa, *SPYRAL HTN-OFF MED* galutiniai 3 metų rezultatai dar nėra publikuoti, todėl nėra žinoma ar pirminiai rezultatai atitiks galutinius rezultatus (32,33).

Išvysčius naują abliacijos technologiją *Paradise*, kuri vietoje radiodažnuminės energijos naudoja ultragarsinę energiją, buvo atliekamos klinikinės studijos, tiriančios jos efektyvumą ir saugumą: *RADIANCE HTN-SOLO*, *RADIANCE HTN-TRIO* ir *RADIANCE II*. Visuose trijuose tyrimuose pirminis efektyvumo įvertinimas buvo po 2 mėnesių ir apibendrinus publikuotus rezultatus galima matyti, jog per 2 mėnesius nuo procedūros, tiriamosios grupės pacientų AKS sumažėjo kliniškai ir statistiškai labiau nei kontrolinės grupės pacientų AKS. Pagrindinis rodiklis, kuris buvo vertinamas – ambulatoriškai 24 valandas matuojamas AKS. Gydymo efektas mažinant AKS buvo nuolatinis viso cirkadinio ciklo metu. Taip pat tyrimų metu per 2 mėnesius be *TRIO* kohortoje stebėtos ir sėkmingai pagydytos procedūros vietoje susiformavusios pseudoaneurizmos neįvyko jokių kitų rimtų nepageidaujamų įvykių, susijusių su procedūra. Kol kas pirminiai rezultatai rodo bent 2 mėnesius trunkantį saugų ir efektyvų ultragarsinės IAD sistemos poveikį AKS mažinimui, o ateityje paskelbtuose rezultatuose bus galima įvertinti ilgalaikį šios naujos sistemos veikimą (34–36).

Teigiamus IAD rezultatus pagrindžia ir pasaulinis *SYMPPLICITY* registras. Tai didžiausias tiriamasis projektas, rinkęs ir analizavęs duomenis apie pacientus, gydytus IAD naudojant *Symplcity* sistemą. Į šį registrą buvo įtraukta virš 2500 pacientų ir jo duomenys parodė progresuojantį AKS sumažėjimą iki 3 metų po IAD, kartu nedidėjant antihipertenzinių vaistų poreikiui (45). Taip pat gautos ir kitos svarbios išvados iš pacientų poprocedūrinio stebėjimo. Baiminantis, jog IAD procedūra gali pažeisti inkstų funkciją, ji buvo vertinama matuojant pacientų GFG: per 3 metus stebėtas GFG sumažėjimas neviršijo ribų, kuriose tikėtina, jog GFG gali sumažėti turint nekontroliuojamą AH (46). Tačiau poprocedūrinis inkstų funkcijos sekimas yra labai svarbus, nes IAD metu gali būti sunaudojama iki 270 ml kontrastinės medžiagos, kas gali turėti didesnę neigiamą poveikį inkstams nei kol kas teigiama (47). Taip pat registro duomenys parodė, jog tiek inkstų arterijos stenozės, kurios pasireiškė

0,03% pacientų, tiek kiti nepageidaujami įvykiai neviršijo intervalo, kuris tikėtinas pacientams, turintiems AH (46).

IAD panaudojimas gydant AH yra įtrauktas į ne vienas gaires, sudarytas profesionalų asociacijų ir darbo grupių. 2018 m. Europos hipertenzijos draugijos (angl. *European Society of Hypertension*) ir Europos kardiologijos draugijos (angl. *European Society of Cardiology*) jungtinėse AH gydymo gairėse teigiama, jog klinikiniai įrodymai, remiantys IAD, kaip efektyvios AKS mažinančios gydymo technikos, panaudojimą, yra prieštaringi ir šis gydymo būdas nėra rekomenduojamas, nebent jis taikomas klinikinių studijų metu (12). Tais metais buvo žinomi tik *SYMPPLICITY HTN-1* ir *HTN-2* tyrimų rezultatai, todėl šioms gairėms pritrūko įrodymų, kurie pagrįstų IAD pranašumą prieš konservatyvius AH gydymo būdus. 2021 m., jau esant užbaigtam placebo kontroliuojamam IAD tyrimui *SIMPLICITY HTN-3*, kuris pademonstravo reikšmingą IAD efektą gydant AH, Europos hipertenzijos draugija publikavo savo atnaujintą poziciją, kurioje buvo teigiama, jog IAD yra saugus ir efektyvus įrodymais pagrįstas AH gydymo būdas, galintis papildyti vaistus ir gyvenimo būdo pokyčius (48). 2021 m. paskelbtas Tarptautinio inkstų fondo (angl. *National Kidney Foundation*) ir Kardiovaskulinės angiografijos ir intervencijos draugijos (angl. *Society of Cardiovascular Angiography and Intervention*) ekspertų sutarimas taip pat pripažino IAD įrodymais pagrįstą efektyvumą ir saugumą, bei rekomendavo šį gydymą pacientams su gydymui atsparia AH, nesilaikantiems vaistų režimo ir su padidėjusia kardiovaskuline rizika. Be to, paminėjo naujausių tyrimų aptartą IAD pranašumą prieš farmakologinius gydymo būdus, nes IAD būdingas nuolatinis poveikis, o vaistams dėl farmakokinetikos dėsnių ir pacientų nenuolatinio vartojimo tai nėra visada įmanoma (49). 2022 m. Europos kardiologijos draugija ir Europos perkutaninių kardiovaskulinių intervencijų asociacija (angl. *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions*) paskelbė klinikinį sutarimą, kuriame pateikiamos šios rekomendacijos: IAD gali būti taikoma suaugusiems pacientams su nekontroliuojama rezistencine AH (sistolinis AKS  $\geq 140$  mmHg, diastolinis AKS  $\geq 90$  mmHg, 24h sistolinis AKS  $\geq 130$  mmHg ir pacientas vartoja 3 ar daugiau antihipertenzinių vaistų, tarp kurių yra diuretikas) ir kai GFG  $\geq 40$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>; IAD gali būti taikoma pacientams, kurie netoleruoja antihipertenzinių vaistų ir išreiškia norą šiai procedūrai (50). 2023 m. Europos hipertenzijos draugijos gairėse nurodoma svarstyti IAD panaudojimą pacientams, kurių GFG  $\geq 40$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ir AKS yra nekontroliuojamas nepaisant kombinuotos vaistų terapijos ar vaistai sukelia rimtus nepageidaujamus poveikius, blogina gyvenimo kokybę (51).

Lyginant skirtingas IAD abliavimo sistemas reikšmingų skirtumų nežvelgiama. Ultragarasinis kateteris pozicionuojamas pagrindinėje inkstų arterijoje prieš pirmąją bifurkaciją



ir abliacinė energija gali būti nutaikyta iki 1 mm už arterijos vidinio spindžio paviršiaus. Energija skleidžiama žiediška. Tuo tarpu radiodažnuminis kateteris, įvestas į inkstų arteriją, skleidžia radiodažnuminės energijos impulsus per endotelį. Kadangi kateteris turi kelis elektrodus, tai impulsai yra nukreipti į kelias vietas – pagrindinės inkstų arterijos distalinę dalį ir kitas iš jos išsišakojusias arterijas. Nepaisant skirtingo kateterių veikimo principo, klinikiniuose tyrimuose gauti AKS mažinimo rezultatai yra panašūs naudojant abi abliacijos sistemas (34).

Ankstyvi preklininiai tyrimai teigė, jog inkstų arterijų audiniai gali atsinaujinti po IAD (52). Tačiau ilgalaikis AKS sumažėjimas, stebimas aptartuose klinikiniuose tyrimuose, labiau koreliuoja su neseniai atliktu tyrimu naudojant gyvūnų modelius, kuris teigia, jog funkcinis nervo ataugimas po IAD yra mažai tikėtinas (53). Taip pat apibendrinant galima teigti, jog po IAD žymiai sumažėja ambulatoriškai 24 valandas matuojamas sistolinis AKS tiek dienos, tiek nakties metu, bei gydymo įstaigoje išmatuotas sistolinis ir diastolinis AKS. Nebuvo įrodymų, jog antihipertenzinių vaistų vartojimas turėtų įtakos IAD poveikiui. Taip pat nepageidaujami įvykiai buvo reti ir ne dažnesni nei placebo grupėje. Kol kas pacientai stebėti santykinai trumpą laiko periodą, todėl nėra žinoma, ar ilgesnėje nei 3 metų perspektyvoje vis dėlto neįvyks inkstų reinervacija ir AKS padidėjimo atsinaujinimas. Kol kas IAD didžiausia klinikinė nauda yra siejama su pacientais, netoleruojančiais antihipertenzinių vaistų arba nesugebančiais laikytis paskirto farmakologinio gydymo režimo (54).

## **MIEGO KŪNELIŲ CHEMORECEPTORIŲ INHIBICIJA. KLINIKINIAI TYRIMAI**

Klinikiniai tyrimai, kuriuose yra tiriamas AH gydymas taikant miego kūnelių chemoreceptorių inhibiciją, pateikti 4 lentelėje.

**4 lentelė. Miego kūnelių chemoreceptorių inhibicijos klinikiniai tyrimai**

<b>Pavadinimas</b>	<i>Carotid Body Removal for the Treatment of Resistant Hypertension (55)</i>	<i>Endovascular Carotid Body Ablation in Patients With Treatment-Resistant Hypertension: A Safety and Feasibility Study (56)</i>
--------------------	--	--

<b>Autoriai</b>	K. Narkiewicz <i>et al.</i>	M. Schlaich <i>et al.</i>
<b>Naujausių rezultatų publikacijos metai</b>	2016 m.	2017 m.
<b>Dizainas</b>	Prospektyvinis, atviras tyrimas.	Prospektyvinis, atviras tyrimas.
<b>Tikslas</b>	Įvertinti miego kūnelio pašalinimo efektyvumą, saugumą ir tinkamumą pacientams su gydymui atsparia AH.	Įvertinti kateterinės sistemos saugumą ir efektyvumą, ją panaudojant miego kūnelio abliacijai siekiant sumažinti kraujo spaudimą pacientams su gydymui atsparia hipertenzija.
<b>Imtis</b>	15 pacientų.	15 pacientų.
<b>Metodai</b>	Pacientams buvo chirurgiškai pašalintas vienos pusės miego kūnelis.	Pacientams buvo atlikta unilateralinė miego kūnelio abliacija naudojant <i>Cibiem</i> kateterinę abliacijos sistemą per jungo veną.
<b>Rezultatai</b>	<p>Su procedūra susiję nepageidaujami įvykiai:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipertenzinė krizė (2 atvejai);</li> <li>• obstrukcinės miego apnėjos pablogėjimas (1 atvejis).</li> </ul> <p>Ambulatoriškai 24 valandas matuojamo sistolinio AKS pokytis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• po 3 mėnesių: per 23 (<math>\pm 3</math>) mmHg (<math>p = 0.0005</math>);</li> <li>• po 6 mėnesių: per 26 (<math>\pm 4</math>) mmHg (<math>p = 0.0021</math>);</li> <li>• po 12 mėnesių: per 12 (<math>\pm 8</math>) mmHg (<math>p = 0.22</math>).</li> </ul>	<p>Su procedūra susiję nepageidaujami įvykiai:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSIP (1 atvejis);</li> <li>• hipertenzinė krizė (1 atvejis).</li> </ul> <p>Ambulatoriškai 24 valandas matuojamo AKS pokytis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• po 1 mėnesio: per 9 (<math>\pm 9</math>)/4 (<math>\pm 6</math>) mmHg;</li> <li>• po 6 mėnesių: per 7 (<math>\pm 19</math>)/5 (<math>\pm 7</math>) mmHg.</li> </ul>

## MIEGO KŪNELIŲ CHEMORECEPTORIŲ INHIBICIJA. APTARIMAS

Miego kūneliai yra periferiniai chemoreceptoriniai, lokalizuoti ties miego arterijų bifurkacijomis, reaguojantys į tokią stimuliaciją, kaip hipoksemija, hiperkapnija, hipoglikemija, acidozė. Padidėjęs miego kūnelių chemoreceptorių aktyvumas kartu sukelia ir sisteminių simpatinių hiperaktyvumą, kas prisideda prie AH vystymosi (57,58). Eksperimentiniuose tyrimuose su gyvūnais, atlikus karotidinio sinuso denervaciją, buvo stebėtas AKS sumažėjimas ir taip pat AH prevencija, kas paremia idėją, jog hiperaktyvių miego kūnelių chemoreceptorių pašalinimas gali padėti atstatyti ir palaikyti normalią kardiovaskulinę funkciją. Taip pat šiame eksperimente buvo pastebėtas po karotidinio sinuso denervacijos atsiradęs padidėjęs baroreflekso jautrumas, kas taip pat yra žinomas kaip antihipertenzinis faktorius (58). Ta pati tyrėjų grupė keleriais metais vėliau vėl atliko bandymus su gyvūnais, tik šįkart sukėlė jiems renovaskulinę hipertenziją ir tada atliko karotidinio sinuso denervaciją. Eksperimento rezultatai įrodė, jog miego kūnelių chemoreceptorių denervacija galėtų būti efektyvus ne tik pirminės, bet ir antrinės AH gydymo būdas (59).

Neseniai atlikti pirmieji du bandymai su žmonėmis, kurių metu buvo tiriamas AH gydymo, nukreipto į miego kūnelių aktyvumo inhibiciją, efektyvumas. Narkiewicz et al. klinikinis tyrimas yra pirmasis su žmonėmis atliktas prospektyvinis tyrimas, išbandęs miego kūnelių rezekcijos tinkamumą ir saugumą gydant pacientus su gydymui atsparia AH. Šio klinikinio tyrimo rezultatai teigiami procedūros saugumo atžvilgiu, nes buvo išsaugotas miego kūnelių atsakas reguliuojant kvėpavimo funkciją ir nebuvo pasikartojančių rimtų nepageidaujamų įvykių. Vienas nepageidaujamas įvykis išsiskyrė iš kitų: vienam pacientui po miego kūnelio rezekcijos pablogėjo naktinė oksigenacija. Pacientas dar prieš operaciją turėjo diagnozuotą obstrukcinę miego apnėją, tačiau praėjus 3 mėnesiams po operacijos apnėjos ir hipopnėjos indeksas padidėjo nuo 20 iki 74 per valandą. Tai rodo, jog miego kūnelių rezekcija didina naktinės oksigenacijos pablogėjimo riziką. Tyrimo metu buvo įrodyta, jog rezekuojuant miego kūnelį yra įmanoma pašalinti chemoreceptorius, nes 14 iš 15 pacientų pašalintuose audiniuose buvo histologiškai rastos chemoreceptorių ląstelės. Pacientų AKS atsakas į gydymą buvo tik dalinai sėkmingas: 8 pacientai iš 14 turėjo klinikinį atsaką –  $\geq 10$  mmHg sumažėjusį AKS po 3 mėnesių. Tuo metu, kai buvo sumažėjęs AKS, šiems pacientams kartu buvo fiksuotas ir sumažėjęs raumenų simpatinių nervų aktyvumas atlikus mikroneurografiją, kas dar kartą patvirtina, kad miego kūneliai reguliuoja AKS per simpatinę nervų sistemą. Gydymas buvo tik dalinai efektyvus ne tik dėl mažo kiekio tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas, bet ir dėl to, jog AKS sumažėjimas nebuvo stabilus ir pakartotiniame įvertinime po 12 mėnesių nuo

operacijos dar mažesnė pacientų dalis turėjo reikšmingai sumažėjusį AKS. Tai įrodo, jog likęs miego kūnelių audinys kompensavo pašalinto audinio funkciją ir dėl to sugebėjo palaikyti pakilusį AKS ilgalaikėje perspektyvoje. Šis tyrimas neturėjo kontrolinės grupės, tačiau pacientui, kurio rezekuotame audinyje nebuvo rasta chemoreptorių ląstelių, per sekančius įvertinimus nebuvo fiksuotas AKS sumažėjimas kaip kai kuriems kitiems tiriamiesiems (55).

Naujausias klinikinis tyrimas su žmonėmis užbaigtas 2020 m., tačiau rezultatai publikuoti kol kas tik santraukos forma. Šios klinikinės studijos metu buvo tiriamas miego kūnelio transveninės kateterinės abliacijos saugumas ir efektyvumas, gydant pacientus su gydymui atsparia arterine hipertenzija. Pirminiai tyrimo rezultatai rodo, jog unilateralinė abliacija yra saugus gydymo būdas, kuris nesukėlė vėlyvų ir pasikartojančių nepageidaujamų įvykių. Tačiau rezultatuose matomas gana nedidelis ( $9 \pm 9/4 \pm 6$  mmHg) ambulatoriškai 24 valandas matuojamo AKS sumažėjimas po 1 mėnesio ir skirtumas nuo bazinio AKS buvo dar mažesnis po 6 mėnesių (56).

Apibendrinant abu klinikinius tyrimus galima pasakyti, jog miego kūnelio abliacija ar rezekcija nėra efektyvus gydymas siekiant stabiliai sumažinti AKS gydymui atsparios AH atveju. Abiejų tyrimų atvejais buvo pašalintas tik vienos pusės miego kūnelio audinys, todėl likęs audinys tikėtina, jog kompensavo pašalintų chemoreptorių funkciją, todėl nebuvo pasiektas ilgalaikis AKS sumažėjimas. Norint pasiekti nuolatinį AKS sumažėjimą galimai reikalingas bilateralinis miego kūnelių pašalinimas, kaip ir buvo atlikta sėkminguose tyrimuose su žiurkėmis (58). Tiesa, atlikus bilateralinį pašalinimą dar labiau išauga pablogėjusios oksigenacijos rizika, todėl būtų reikalinga į klinikinių tyrimų atmetimo kriterijus įtraukti obstrukcinius kvėpavimo sutrikimus miego metu. Taip pat miego kūnelio pašalinimo metu yra rizika pažeisti baroreceptorius, kraujagysles, nervus (60). Dėl šios priežasties tyrėjai siūlo prieš tolimesnius bilateralinio miego kūnelių pašalinimo klinikinius tyrimus atsakingai įvertinti šios procedūros saugumo ir efektyvumo balansą (61).

## **GYDYMO METODŲ PALYGINIMAS**

Perspektyviausias vaistams atsparios AH gydymo būdas yra IAD. Apie šios intervencinės procedūros efektyvumą ir saugumą turima daugiausia duomenų, todėl šio gydymo metodo panaudojimas gydant AH išimtiniais atvejais yra patvirtintas Europos hipertenzijos draugijos (51). BAT aktyvacijos terapija taip pat yra efektyvus ir saugus gydymo būdas, tačiau šios procedūros taikymas kol kas patvirtintas tik gydant širdies nepakankamumą, bet ateityje turi potencialo būti patvirtintas kaip oficialus AH gydymo metodas (62). Tuo tarpu

EVBA ir miego kūnelio pašalinimas yra dar santykinai nauji gydymo būdai, tik su pradiniais klinikiniais tyrimais, todėl nėra užtikrintas jų saugumas bei efektyvumas, ir jų panaudojimas bendrojoje visuomenėje kol kas dar nėra įmanomas. Siekiant geriau suprasti ir išgryninti visų aptartų AH gydymo būdų galimybes ir naudą perspektyvoje, reikalinga tęsti klinikinius tyrimus.

## IŠVADOS

Nustatytas ilgalaikis statistiškai reikšmingas baroreceptorių aktyvacijos efektyvumas gydant arterinę hipertenziją. Procedūra siejama su padidėjusia kraujagyslių pažeidimo ir dėl to kylančių komplikacijų rizika. Nustatytas ilgalaikis statistiškai reikšmingas inkstų simpatinės denervacijos efektyvumas gydant arterinę hipertenziją ir šios procedūros saugumas. Nenustatytas ilgalaikis statistiškai reikšmingas miego kūnelių chemoreceptorių inhibicijos efektyvumas gydant arterinę hipertenziją. Procedūra siejama su padidėjusia sutrikusios oksigenacijos rizika. Prieš integruojant visas šias naujas technologijas kaip standartinius arterinės hipertenzijos gydymo būdus, reikalingi jų efektyvumą ir saugumą pagrindžiančių ilgalaikių atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų tyrimų rezultatai.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. 2002 Dec;360(9349):1903–13.
2. Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, Kizer JR, Shah SJ, Psaty BM, et al. Predicting Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction: The International Collaboration on Heart Failure Subtypes. *Circ Heart Fail*. 2016 Jun;9(6).
3. Emdin CA, Anderson SG, Salimi-Khorshidi G, Woodward M, MacMahon S, Dwyer T, et al. Usual blood pressure, atrial fibrillation and vascular risk: evidence from 4.3 million adults. *Int J Epidemiol*. 2016 May 3;46(1):162–72.
4. Kanno A, Kikuya M, Ohkubo T, Hashimoto T, Satoh M, Hirose T, et al. Pre-hypertension as a significant predictor of chronic kidney disease in a general population: the Ohasama Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Aug;27(8):3218–23.

5. Rahimi K, Mohseni H, Kiran A, Tran J, Nazarzadeh M, Rahimian F, et al. Elevated blood pressure and risk of aortic valve disease: a cohort analysis of 5.4 million UK adults. *Eur Heart J*. 2018 Oct 14;39(39):3596–603.
6. Rahimi K, Mohseni H, Otto CM, Conrad N, Tran J, Nazarzadeh M, et al. Elevated blood pressure and risk of mitral regurgitation: A longitudinal cohort study of 5.5 million United Kingdom adults. Sheikh A, editor. *PLOS Med*. 2017 Oct 17;14(10).
7. Emdin CA, Anderson SG, Callender T, Conrad N, Salimi-Khorshidi G, Mohseni H, et al. Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: cohort study of 4.2 million adults. *BMJ*. 2015 Sep 29;351:h4865.
8. Walker KA, Sharrett AR, Wu A, Schneider ALC, Albert M, Lutsey PL, et al. Association of Midlife to Late-Life Blood Pressure Patterns With Incident Dementia. *JAMA*. 2019 Aug 13;322(6):535.
9. Vaduganathan M, Claggett BL, Juraschek SP, Solomon SD. Assessment of Long-term Benefit of Intensive Blood Pressure Control on Residual Life Span: Secondary Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *JAMA Cardiol*. 2020 May 1;5(5):576.
10. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021 Sep;398(10304):957–80.
11. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Sime PS, Francis I, Bigna JJ. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart*. 2019 Jan;105(2):98–105.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021–104.
13. Lawson AJ, Hameed MA, Brown R, Cappuccio FP, George S, Hinton T, et al. Nonadherence to antihypertensive medications is related to pill burden in apparent treatment-resistant hypertensive individuals. *J Hypertens*. 2020 Jun;38(6):1165–73.

14. Hameed MA, Tebbit L, Jacques N, Thomas M, Dasgupta I. Non-adherence to antihypertensive medication is very common among resistant hypertensives: results of a directly observed therapy clinic. *J Hum Hypertens*. 2016 Feb;30(2):83–9.
15. Lobo MD, Sobotka PA, Pathak A. Interventional procedures and future drug therapy for hypertension. *Eur Heart J*. 2016 Jul 11;38(15):1101–11.
16. Townsend RR. Pathogenesis of Drug-Resistant Hypertension. *Semin Nephrol*. 2014 Sep;34(5):506–13.
17. Jordan J. Device-Based Approaches for the Treatment of Arterial Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2017 Jul;19(7):59.
18. DiBona GF. Sympathetic Nervous System and Hypertension. *Hypertension*. 2013 Mar;61(3):556–60.
19. Smith P. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens*. 2004 Mar;17(3):217–22.
20. Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, Lüders S, Böhning E, Müller GA, et al. Effects of Baroreflex Activation Therapy on Ambulatory Blood Pressure in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2016 Apr;67(4):701–9.
21. Wallbach M, Born E, Kämpfer D, Lüders S, Müller GA, Wachter R, et al. Long-term effects of baroreflex activation therapy: 2-year follow-up data of the BAT Neo system. *Clin Res Cardiol*. 2020 Apr;109(4):513–22.
22. van Kleef MEAM, Devireddy CM, van der Heyden J, Bates MC, Bakris GL, Stone GW, et al. Treatment of Resistant Hypertension With Endovascular Baroreflex Amplification. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022 Feb;15(3):321–32.
23. Kougiyas P, Weakley SM, Yao Q, Lin PH, Chen C. Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2010 Jan;16(1):RA1–8.
24. Lohmeier TE, Irwin ED, Rossing MA, Serdar DJ, Kieval RS. Prolonged Activation of the Baroreflex Produces Sustained Hypotension. *Hypertension*. 2004 Feb;43(2):306–11.

25. Scheffers IJM, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJM, Mohaupt MG, et al. Novel Baroreflex Activation Therapy in Resistant Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Oct;56(15):1254–8.
26. De Leeuw PW, Bisognano JD, Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Kroon AA. Sustained Reduction of Blood Pressure With Baroreceptor Activation Therapy: Results of the 6-Year Open Follow-Up. *Hypertension*. 2017 May;69(5):836–43.
27. Wallbach M, Böhning E, Lehnig LY, Schroer C, Müller GA, Wachter R, et al. Safety profile of baroreflex activation therapy (NEO) in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2018 Aug;36(8):1762–9.
28. Dyrvig Kristensen AM, Pareek M, Olsen MH, Bhatt DL, Department of Cardiology, North Zealand Hospital, Hilleroed, Denmark. Baroreflex Activation Therapy for Resistant Hypertension and Heart Failure. *US Cardiol Rev*. 2020 Feb 7;13(2):83–7.
29. van Kleef MEAM, Bates MC, Spiering W. Endovascular Baroreflex Amplification for Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018 May;20(5):46.
30. Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, Leon MB, Rocha-Singh K, Townsend RR, et al. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *The Lancet*. 2022 Oct;400(10361):1405–16.
31. Bhatt DL, Kandzari DE, O’Neill WW, D’Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1393–401.
32. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *The Lancet*. 2020 May;395(10234):1444–51.
33. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Townsend RR, Weber MA, Schmieder RE, et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *The Lancet*. 2022 Apr;399(10333):1401–10.



34. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *The Lancet*. 2018 Jun;391(10137):2335–45.
35. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, Gosse P, Reilly JP, Levy T, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *The Lancet*. 2021 Jun;397(10293):2476–86.
36. Azizi M, Saxena M, Wang Y, Jenkins JS, Devireddy C, Rader F, et al. Endovascular Ultrasound Renal Denervation to Treat Hypertension: The RADIANCE II Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Feb 28;329(8):651.
37. Osborn JW, Tyshynsky R, Vulchanova L. Function of Renal Nerves in Kidney Physiology and Pathophysiology. *Annu Rev Physiol*. 2021 Feb 10;83(1):429–50.
38. Dampney R, Horiuchi J, Killinger S, Sheriff M, Tan P, McDowall L. LONG-TERM REGULATION OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE BY HYPOTHALAMIC NUCLEI: SOME CRITICAL QUESTIONS. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005 May;32(5–6):419–25.
39. Kottke FJ, Kubicek WG, Visscher MB. THE PRODUCTION OF ARTERIAL HYPERTENSION BY CHRONIC RENAL ARTERY-NERVE STIMULATION. *Am J Physiol-Leg Content*. 1945 Nov 1;145(1):38–47.
40. Abramczyk P, Zwolińska A, Oficjalski P, Przybylski J. KIDNEY DENERVATION COMBINED WITH ELIMINATION OF ADRENAL–RENAL PORTAL CIRCULATION PREVENTS THE DEVELOPMENT OF HYPERTENSION IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999 Jan;26(1):32–4.
41. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Böhm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *The Lancet*. 2014 Feb;383(9917):622–9.

42. Esler MD, Böhm M, Sievert H, Rump CL, Schmieder RE, Krum H, et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2014 Jul 7;35(26):1752–9.
43. Epstein M, De Marchena E. Is the failure of SYMPPLICITY HTN-3 trial to meet its efficacy endpoint the “end of the road” for renal denervation? *J Am Soc Hypertens*. 2015 Feb;9(2):140–9.
44. McCambridge J, Witton J, Elbourne DR. Systematic review of the Hawthorne effect: New concepts are needed to study research participation effects. *J Clin Epidemiol*. 2014 Mar;67(3):267–77.
45. Mahfoud F, Mancia G, Schmieder RE, Ruilope L, Narkiewicz K, Schlaich M, et al. Cardiovascular Risk Reduction After Renal Denervation According to Time in Therapeutic Systolic Blood Pressure Range. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Nov;80(20):1871–80.
46. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, Narkiewicz K, Ewen S, Ruilope L, et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2019 Nov 1;40(42):3474–82.
47. Roubsanthisuk W, Kunanon S, Chattranukulchai P, Panchavinnin P, Wongpraparut N, Chaipromprasit J, et al. 2022 Renal denervation therapy for the treatment of hypertension: a statement from the Thai Hypertension Society. *Hypertens Res*. 2023 Apr;46(4):898–912.
48. Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, Azizi M, Böhm M, Dimitriadis K, et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. *J Hypertens*. 2021 Sep;39(9):1733–41.
49. Kandzari DE, Townsend RR, Bakris G, Basile J, Bloch MJ, Cohen DL, et al. Renal denervation in hypertension patients: Proceedings from an expert consensus roundtable cosponsored by SCAI and NKF. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021 Sep;98(3):416–26.
50. Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, Lauder L, Böhm M, Brouwers S, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous

- Cardiovascular Interventions (EAPCI). *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2023 Mar 20;18(15):1227–43.
51. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec;41(12):1874–2071.
  52. Booth LC, Nishi EE, Yao ST, Ramchandra R, Lambert GW, Schlaich MP, et al. Reinnervation of Renal Afferent and Efferent Nerves at 5.5 and 11 Months After Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation In Sheep. *Hypertension*. 2015 Feb;65(2):393–400.
  53. Sharp ASP, Tunev S, Schlaich M, Lee DP, Finn AV, Trudel J, et al. Histological evidence supporting the durability of successful radiofrequency renal denervation in a normotensive porcine model. *J Hypertens*. 2022 Oct;40(10):2068–75.
  54. Ahmad Y, Francis DP, Bhatt DL, Howard JP. Renal Denervation for Hypertension. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Dec;14(23):2614–24.
  55. Narkiewicz K, Ratcliffe LEK, Hart EC, Briant LJB, Chrostowska M, Wolf J, et al. Unilateral Carotid Body Resection in Resistant Hypertension. *JACC Basic Transl Sci*. 2016 Aug;1(5):313–24.
  56. Schlaich M, Schultz C, Hering D, Shetty S, Worthley S, Sievert H, et al. First In-Human Evaluation of a Transvenous Carotid Body Ablation Device to Treat Patients with Resistant Hypertension. *Heart Lung Circ*. 2017;26(2):S57.
  57. Nurse CA. Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms at peripheral arterial chemoreceptors. *Exp Physiol*. 2010 Jun;95(6):657–67.
  58. Abdala AP, McBryde FD, Marina N, Hendy EB, Engelman ZJ, Fudim M, et al. Hypertension is critically dependent on the carotid body input in the spontaneously hypertensive rat. *J Physiol*. 2012 Sep;590(17):4269–77.

59. Pijacka W, McBryde FD, Marvar PJ, Lincevicius GS, Abdala APL, Woodward L, et al. Carotid sinus denervation ameliorates renovascular hypertension in adult Wistar rats. *J Physiol*. 2016 Nov;594(21):6255–66.
60. Paton JFR, Sobotka PA, Fudim M, Engelman ZJ, Hart ECJ, McBryde FD, et al. The Carotid Body as a Therapeutic Target for the Treatment of Sympathetically Mediated Diseases. *Hypertension*. 2013 Jan;61(1):5–13.
61. Niewinski P, Janczak D, Rucinski A, Tubek S, Engelman ZJ, Piesiak P, et al. Carotid body resection for sympathetic modulation in systolic heart failure: results from first-in-man study. *Eur J Heart Fail*. 2017 Mar;19(3):391–400.
62. Abraham WT, Zile MR, Lindenfeld JA, Weaver FA, Fudim M, Bauersachs J, et al. Baroreflex activation therapy with the Barostim™ device in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a patient level meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2022 Sep;24(9):1665–73.