

RDN临床试验的特殊性和临床应用的实操性

王捷，MD, PhD

江苏省人民医院/Jiangsu Province Hospital

美国哥伦比亚大学/Columbia University

Disclosure

**J Wang is a co-founder of SyMap Medical Ltd
consultant to Coridea, Eolo, NeuroInvent, Ming Capital
Axon, Zidan**

Solid Growing Body of Evidence

Prospectively Powered
2018-Current

OFF MED Pivotal Trial
LBCT at ACC 2020

ON MED Pivotal Trial
340 patients
ACC/April 2022

U.S. Patient Preference Study
Enrolling

SPYRAL DYSTAL Study
Start-up Phase

SPYRAL AF Study
USA Pivotal

GLOBAL SYMPLICITY REGISTRY – Up to 5,000 patients
Safety and Efficacy in Real – World Patients/Follow Up for 5 years

- ✓ 诊室收缩压降低约10mmHg
- ✓ 24小时动态收缩压降低约5mmHg
- ✓ RDN降低血压的“全天候”作用/TTR
- ✓ 无不良事件发生

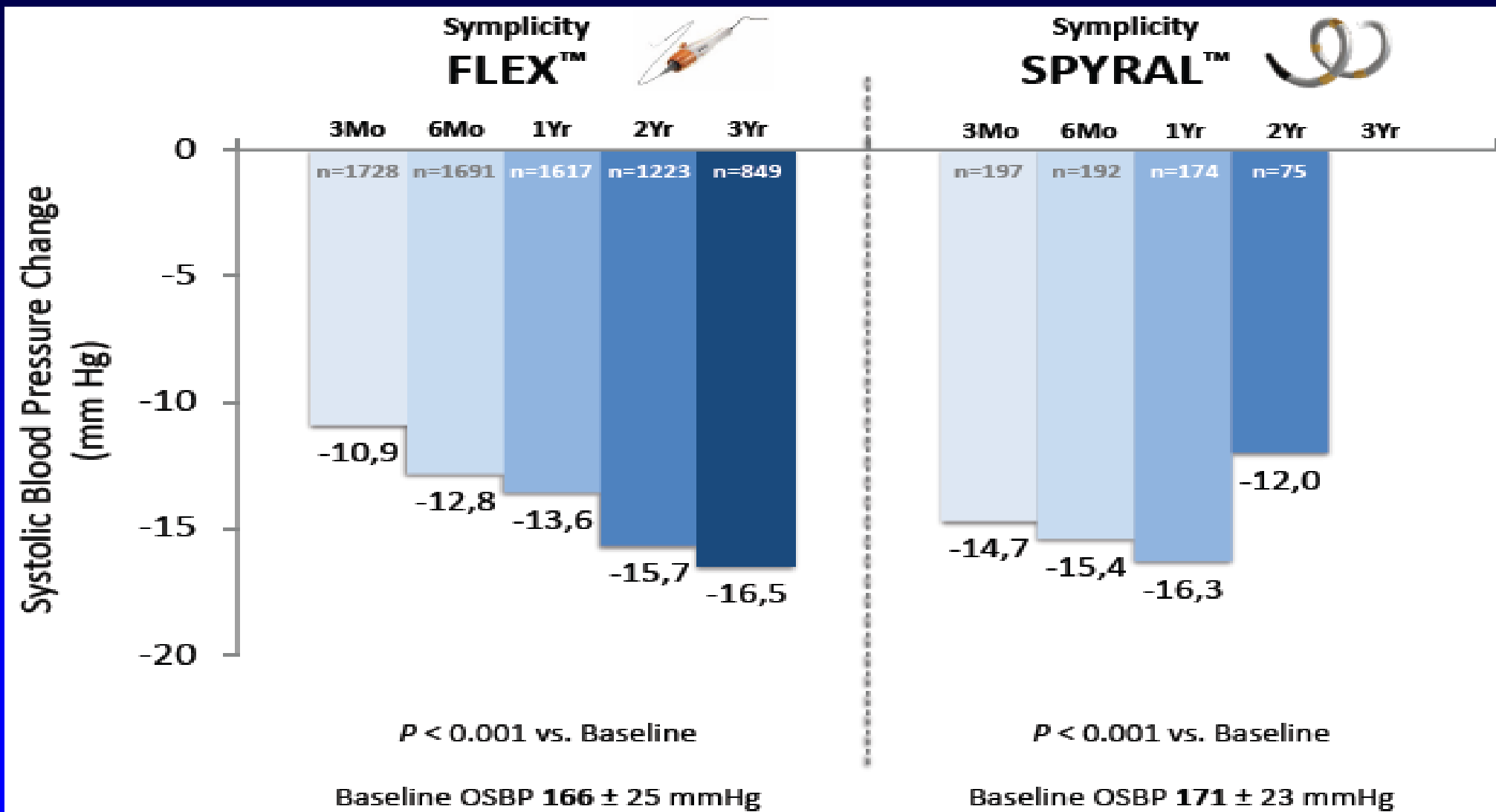
适应症：难治性高血压

↓
控制不佳高血压

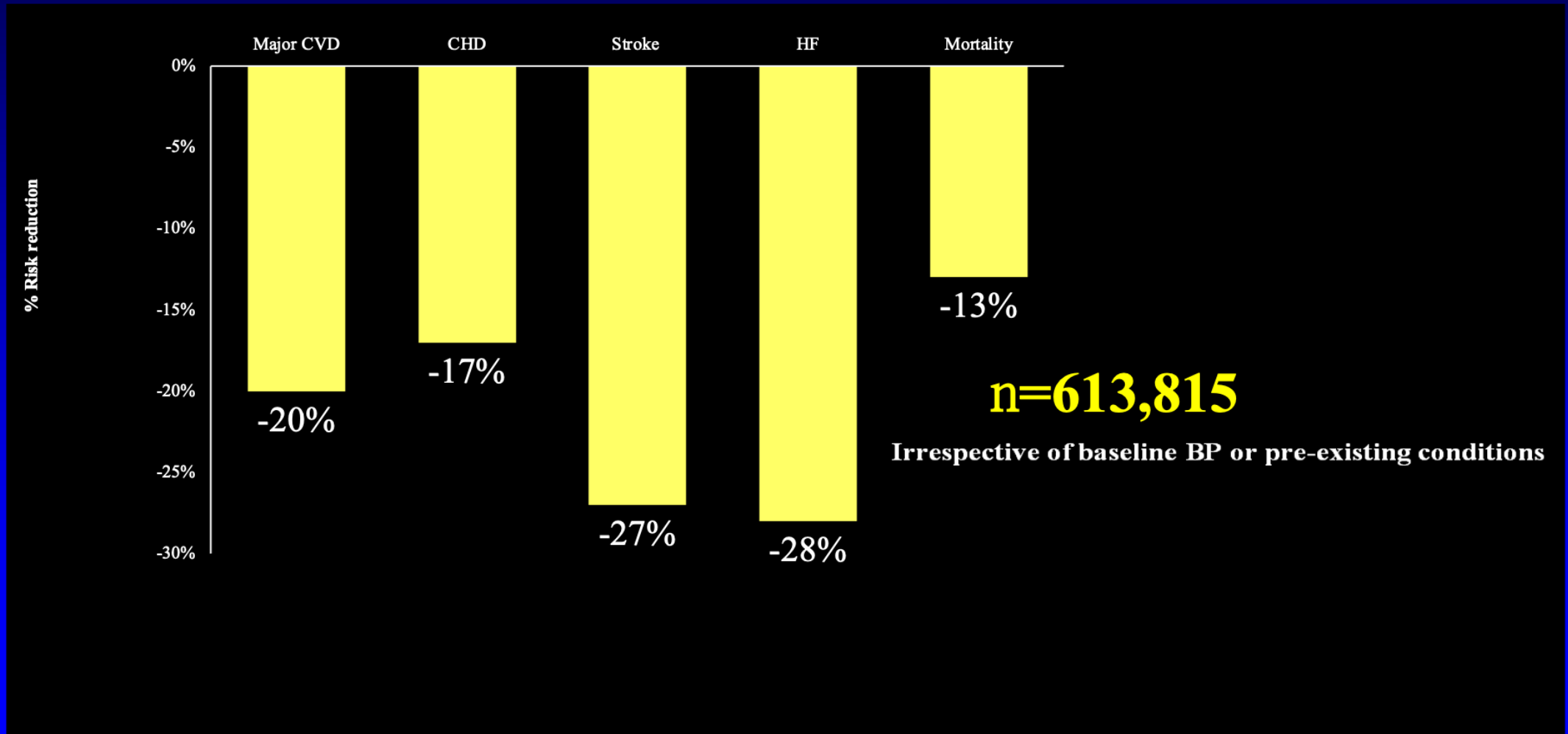
↓
高血压

肾动脉消融降压的中长期效果 (3000病人)

手术3年后诊室收缩压较术前仍降低16.5mmHg

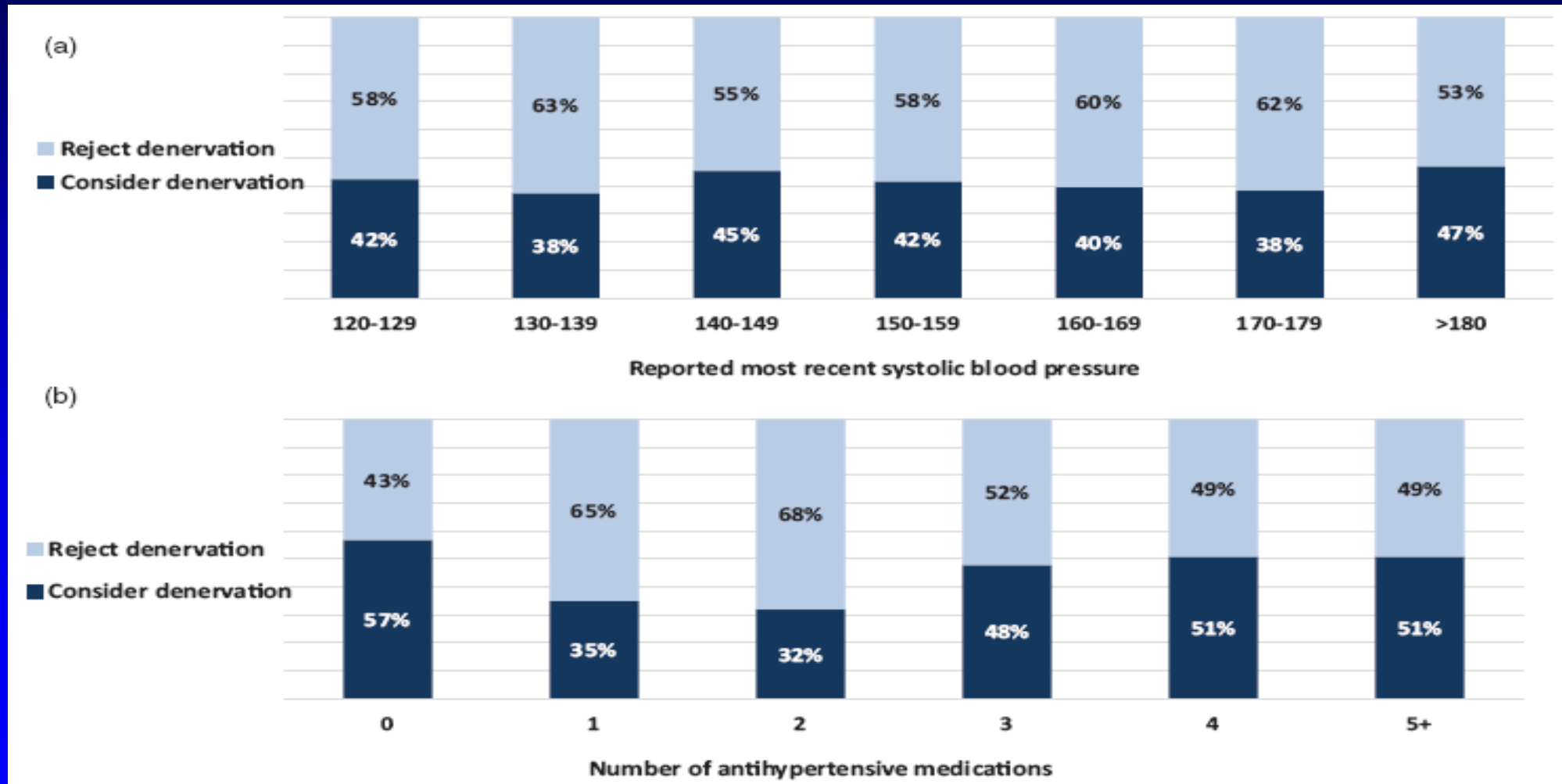


诊室收缩压降低10mmHg 对心脑血管意外事件等的获益



希望通过高血压手术 来控制血压的高血压病人比例数

从未服用抗高血压药物首次就诊病人愿意手术治疗的比率高达57%!



RDN临床试验的特殊性

RDN治疗高血压临床试验主要终点的设定

- ✓ 术后血压的获益？ 诊室收缩/舒张压； 24小时动态血压
- ✓ 术后用药的获益？ 药物复合指数； 药物负荷指数
- ✓ 单终点： 血压
- ✓ 双终点： 血压/药物复合指数

RDN术中交感神经点的确定/反馈， 临床试验中变量控制

- ✓ 肾动脉主干/分支全部盲消： Medtronic(RF)， ReCor(超声)， Ablative Solution(酒精)
- ✓ 肾神经标测/选择性消融： 信迈医疗(电刺激/RF)
- ✓ 设定入组患者的治疗目标血压/可储存溯源的血压测量
- ✓ 抗高血压药物依从性管控： Off-Med, 固定供药/处方， 尿/血样LC-M/M

SMART研究：已完成入组！

肾交感神经标测/消融治疗高血压研究

**Sympathetic Mapping/Ablation Renal nerves Trial to Treat
Uncontrolled Hypertension**

(ClinicalTrials.gov ID: NCT02761811)

- 前瞻性、多中心、随机、盲法对照验证试验

- ✓ 病例数：入组220例，脱落率控制在20%以内

- 肾动脉消融组（110例）

- 肾动脉造影组（110例）

参加中心

全国总负责人：北京大学第一医院 霍勇教授

北京大学第一医院（组长单位）

南京医科大学第一附属医院

武汉大学人民医院

重庆医科大学附属第二医院

北京大学人民医院

解放军总医院

复旦大学附属中山医院

太原市中心医院

四川大学华西医院

河北省人民医院

天津市第一中心医院

白求恩国际和平医院

南京市第一医院

大庆石油总院

徐州医学院附院

深圳人民医院

上海东方医院

适应症（符合以下4个条件）

经①药物治疗病程仍至少六个月，

再经②标准化药物治疗至少28天（至少两种药物如厄贝坦+络活喜，安博诺+络活喜）

③诊室收缩压仍 ≥ 150 mmHg，且 ≤ 180 mmHg的

④原发性高血压患者人群

双主要研究终点

- 受试者术后6 个月时诊室收缩压 (Office SBP) 达标率 【SBP<140mmHg】
- 受试者术后6 个月时抗高血压药物用药种类、药物剂量复合指标 (权重X剂量)

“复合指标” = 权重 x (剂量参数之和)。定义：以药物种类为权重（由于降压药物的协同作用，故对给药种类进行加权，权重，下表所示），剂量参数为药物标准剂量。

	权重
1种药物	1
2种药物	2
3种药物	3
4种药物	4
5种药物	5

药物的一个标准剂量定义为1，半剂量为0.5，双倍剂量为2，依此类推。

举例：如受试者使用三种药物，其中两种药物使用为标准剂量另一种药物使用半剂量药物，则复合指标评分=3* (1+1+0.5) =7.5

**研究要求在术后三个月对病人的抗高血压药物进行调整使其
诊室收缩压 $\leq 140\text{mmHg}$**

Prioritised endpoints for device-based hypertension trials: the win ratio methodology



David E. Kandzari^{1*}, MD; Graeme L. Hickey², PhD; Stuart J. Pocock³, PhD; Michael A. Weber⁴, MD; Michael Böhm⁵, MD; Sidney A. Cohen², MD, PhD; Martin Fahy², MS; Giuseppina Lamberti², PhD; Felix Mahfoud⁵, MD

1. Δ_{ASBP} = 24-hr mean ambulatory systolic blood pressure change from baseline to follow-up;
2. Δ_{OSBP} = Office systolic blood pressure change from baseline to follow-up;
3. Δ_{Index} = Prescribed medication burden change from baseline to follow-up.

美敦力Spyral导管

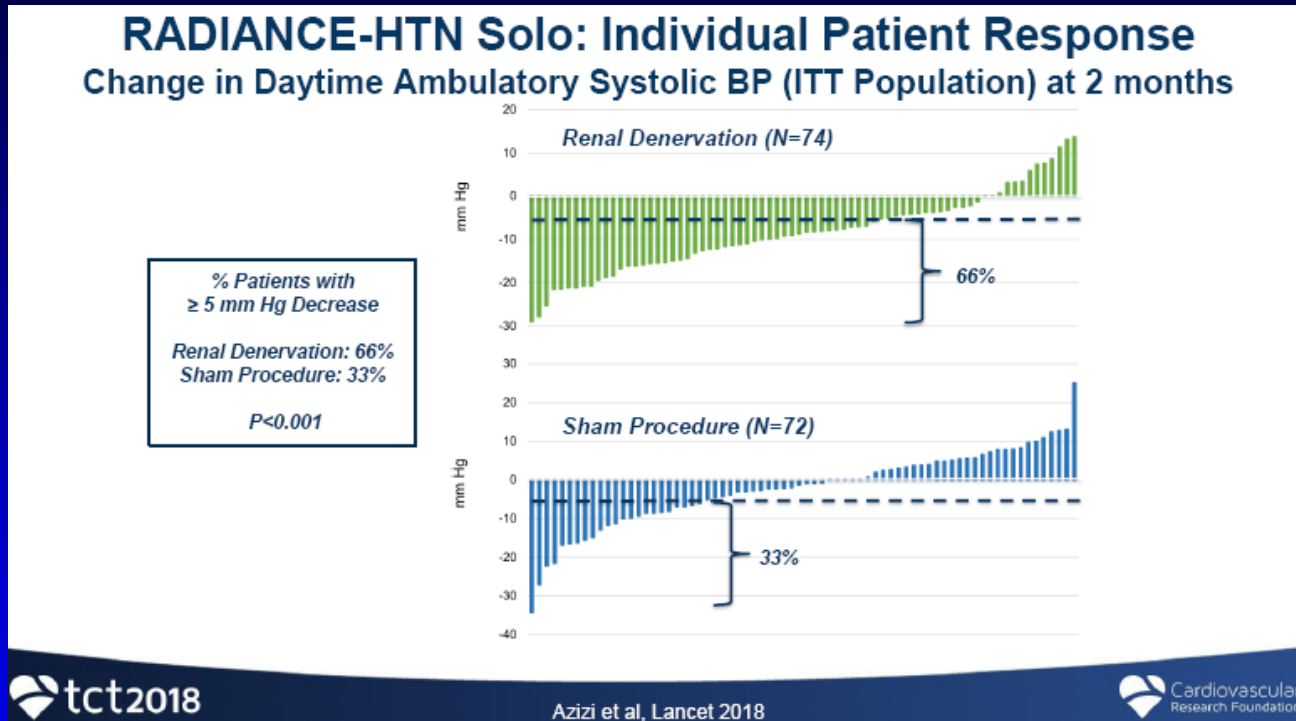
不能标测肾交感神经的精确位置，必须以量取胜



Spyral导管: 4F
A More is Better Device

- ✓ 消融数多: 46.9/每病人
- ✓ 两侧肾动脉主干/每病人: 18.3消融点
- ✓ 5.8分支/病人: 28.6消融点

Spyral研究中有29%的病人是Non-Responder



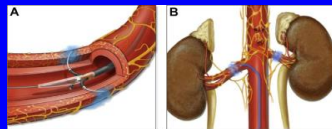
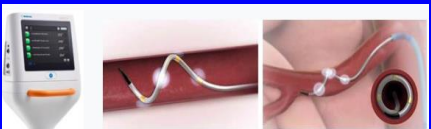
降压效果大致与一个药物相当的原因:

✓ 无法确定肾交感神经的位置

✓ 盲目消融的结果

✓ 致使一部分患者术后效果不佳抵消了整体降压效果

无论是RF、超声、酒精RDN,
Response Rate 60-70%!



**为什么有效率总是~60-70%?
肾动脉周围有什么神经? 如何鉴别/确认?**

**肾神经标测/选择性消融
Is An Unmet Clinical Need**

肾神经标测/选择性消融的解剖/生理基础

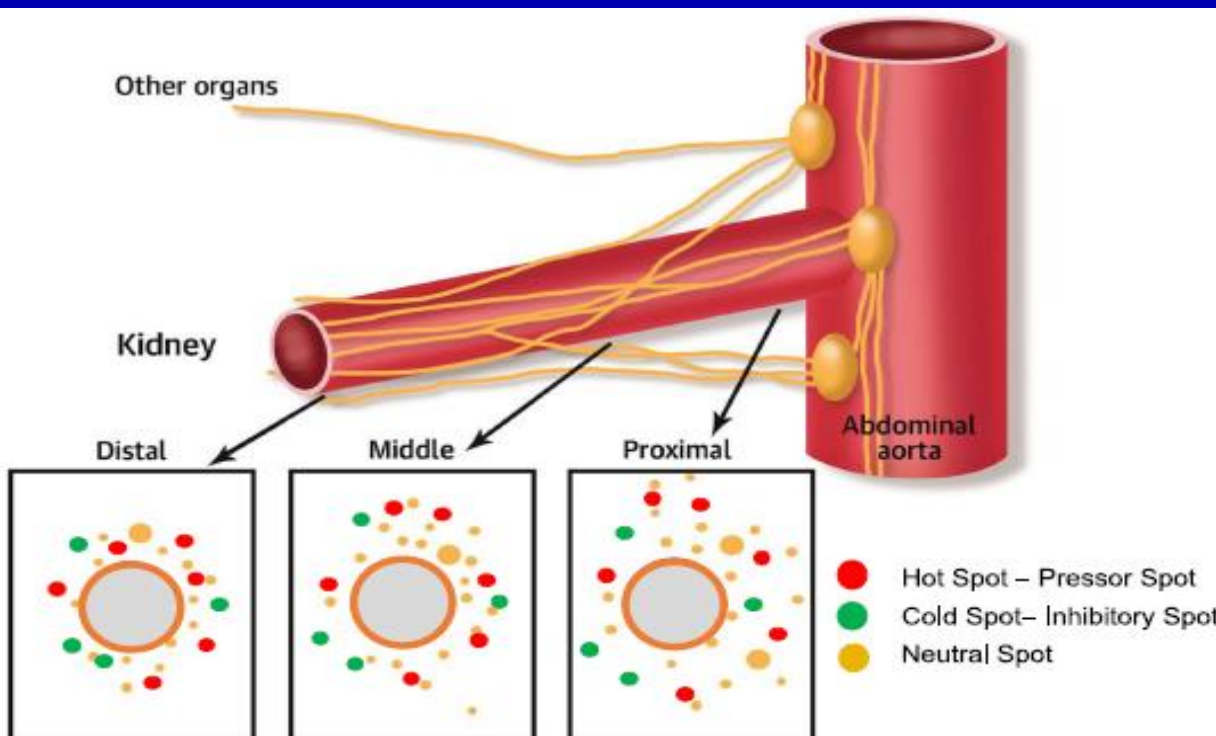
Current Hypertension Reports (2018) 20: 37
<https://doi.org/10.1007/s11906-018-0838-2>

BLOOD PRESSURE MONITORING AND MANAGEMENT (J COCKCROFT, SECTION EDITOR)



Selective vs. Global Renal Denervation: a Case for Less Is More

Marat Fudim^{1,2} · Asher A. Sobotka³ · Yue-Hui Yin⁴ · Joanne W. Wang⁵ · Howard Levin⁶ · Murray Esler⁷ · Jie Wang^{8,9} · Paul A. Sobotka¹⁰



- ✓ Sympathetic(73.5%): 电刺激时血压升高/热点
- ✓ Parasympathetic(17.9%): 电刺激时血压降低/冷点
- ✓ Afferent(8.7%): 电刺激时血压不变/中性点

(J Am Coll Cardiol 2019;73:3006-17)

精准确认肾交感/副交感神经位点

刺激/标测、消融、验证：

在肾动脉中逐点实施：电刺激→消融→电刺激的手术步骤；同步监测血压/心率；标测肾动脉上的肾交感和副交感神经的分布

1. **热点**/交感神经点：血压/心率升高： 消融
2. **冷点**/副交感神经点，或**无关点**：血压/心率升高降低或不变： 不消融
3. 消融后，重复电刺激，若血压/心率不再变化或升高幅度显著减低，可判定是否施行了有效的去肾交感神经术

肾神经标测/选择性消融的概念 被国际学术界所接受/TCT、CRT专题报告

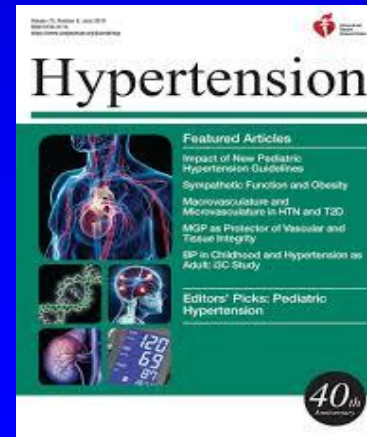
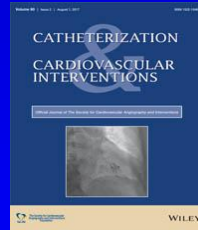
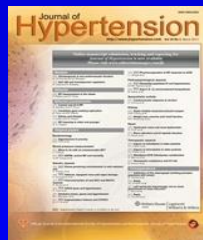
Current Hypertension Reports (2018) 20: 37
<https://doi.org/10.1007/s11906-018-0838-2>

BLOOD PRESSURE MONITORING AND MANAGEMENT (J COCKCROFT, SECTION EDITOR)

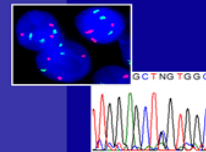


Selective vs. Global Renal Denervation: a Case for Less Is More

Marat Fudim^{1,2} · Asher A. Sobotka³ · Yue-Hui Yin⁴ · Joanne W. Wang⁵ · Howard Levin⁶ · Murray Esler⁷ · Jie Wang^{8,9} · Paul A. Sobotka¹⁰



American Journal of
Translational Research



SCIENTIFIC REPORTS

OPEN Renal Artery Vasodilation May Be An Indicator of Successful Sympathetic Nerve Damage During Renal Denervation Procedure

Wenqiang Chen¹, Shuang Du², Jing-Lin Chen³, Yilang Yang⁴, Peng-Kun Li⁵, Lianxin Gao⁶, Xiangming Wu⁷, Yanhui Xu⁸ & Bernhard Dörner⁹

Autonomic nervous system plays a crucial role in maintaining and regulating renal function. Renal denervation (RDN) may reduce mortality by alleviating renal sympathetic activity. The objective of this study is to evaluate whether renal artery vasodilation could be a good indicator of successful RDN. Twenty-eight Chinese Han subjects were randomly assigned into three groups and underwent RDN using temporary catheter ablation group (n = 12) or radiofrequency catheter ablation group (n = 12) or sham procedure group (n = 4). Renal artery vasodilation, blood pressure (BP) and renal artery vasodilation measurements were performed at baseline, 24 months, 3 months, and 6 months after intervention. Plasma renin activity concentrations were tested at baseline and 3 months after intervention. Results showed that, in addition to significant BP reduction, RDN induced significant renal artery vasodilation. Correlation analysis revealed that the renal artery vasodilation was significantly correlated with BP reduction and plasma renin activity reduction over 3 months after ablation. Further analysis showed that radiofrequency catheter was superior to TC catheter in renal artery vasodilation, especially for the acute dilation of renal artery at 30-minute after RDN. In conclusion, renal artery vasodilation, induced by RDN, may be a possible indicator of successful renal nerve damage and a predictor of blood pressure response to RDN.

“信迈”具有标测肾神经/选择性 去除肾交感神经双重功能的肾动脉消融系统

消融仪

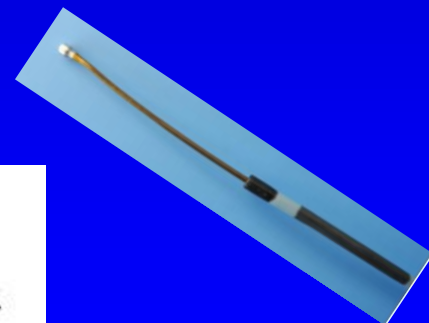
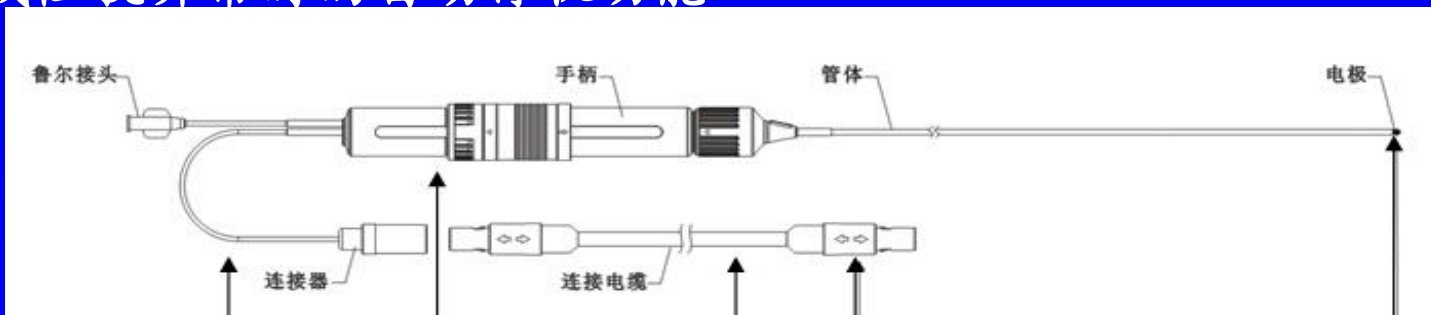


- 内设8台CPU, 相互反馈保证刺激/消融参数的准确无误
- 精确的低能温控, 自动调节消融能量以保证所设置的消融温度
- 具有自动保护所设置各类参数的功能
- 具有温度或阻抗异常时的自动停机功能

“五合一”导管



- 集五种功能为一体, 操作简便
 - ✓ 引导
 - ✓ 造影
 - ✓ 标测
 - ✓ 温控消融
 - ✓ 手动灌注



RDN临床试验中必须使抗高血压药物方案标准化

标准药物、剂量、生产厂家

	类型	通用名	商品名	生产企业	标准剂量	最高剂量
1	血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂	厄贝沙坦片	安博维	赛诺菲(杭州)	150mg/天	300mg/天
2	钙拮抗剂	苯磺酸氨氯地平	络活喜	辉瑞(大连)	5mg/天	10mg/天
3	β受体阻滞剂	美托洛尔缓释片	倍他乐克缓释片	阿斯利康	47.5mg/天	95mg/天
4	利尿剂	氢氯噻嗪	氢氯噻嗪片	常州制药	25mg/天	50mg/天
5	α受体阻滞剂	盐酸特拉唑嗪	高特灵	雅培(上海)	2mg/天	4mg/天
6	联合用药	厄贝沙坦+氢氯噻嗪	安博诺	赛诺菲(杭州)	厄贝沙坦 150mg+ 氢氯噻嗪 12.5mg/天	厄贝沙坦 300mg+ 氢氯噻嗪 25mg/天

标准抗高血压药物

- 严格管控研究过程中加减药物顺序
先调整剂量再调整种类

加药顺序

厄贝沙坦

氨氯地平

美托洛尔

双氢克尿噻

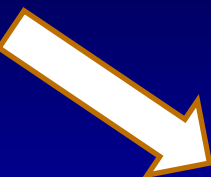
特拉唑嗪

减药顺序

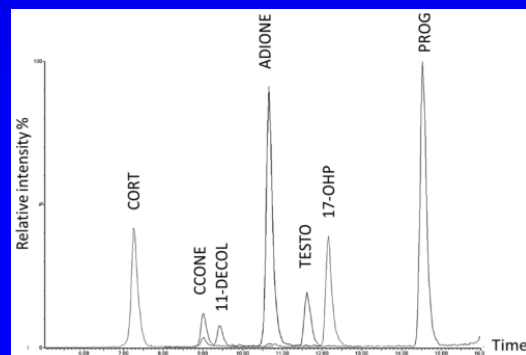
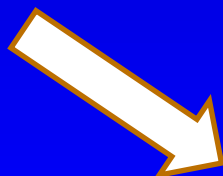
硬指标: 高压液相-质谱/质谱联用检测服药依从性



尿液



在术前、术后1个月、3个月、6个月、9个月、12个月时采集尿液标本检测抗高血压药物的服药依从性。（一个样本可同时检测62种抗高血压药物）



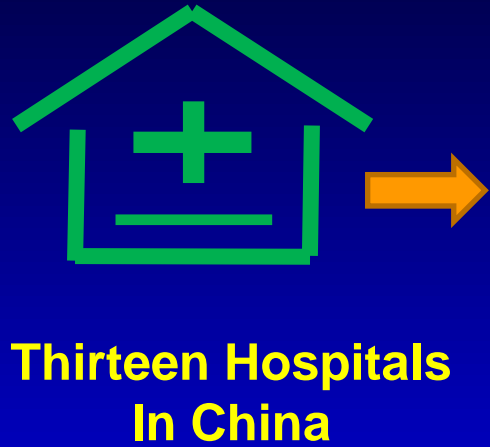
Chinese Physicians Use 172 Antihypertensive Drugs in Clinical Practice How To Ensure Drug Adherence in Clinical Trials? By LC Mass/Mass!

172 Antihypertensive Drugs

- ACEI: 18 (Generic 12; Proprietary 6)
- ARB: 29 (Generic 23; Proprietary 6)
- CCB: 38 (Generic 29; Proprietary 9)
- β -blockers: 14 (Generic 9; Proprietary 5)
- α -blockers: 15 (Generic 10; Proprietary 5)
- Diuretics: 17 (Generic 16; Proprietary 1)
- Vasodilators/ Nitrates: 7 (Generic 6; Proprietary 1)
- Other Agents: 3 (Generic 2; Proprietary 1)
- Compound Drugs: 31 (Generic 22; Proprietary 9)

55 Chemical Entities

No.	Chemical Entity	No.	Chemical Entity	No.	Chemical Entity
1	Benazeprilat	20	Diltiazem	39	Methyldopa
2	Captopril	21	Flunarizine	40	Phentolamine
3	Enalapril	22	Lacidipine	41	Prazosin
4	Fosinopril	23	Lercanidipine	42	Terazosin
5	Imidapril	24	Nicardipine	43	Urapidil
6	Lisinopril	25	Nimodipine	44	Amiloride
7	Perindopril	26	Nitrendipine	45	Bendroflumethiazide
8	Quinapril	27	Verapamil	46	Bumetanide
9	Ramipril	28	Arotinolol	47	Canrenone
10	Candesartan	29	Atenolol	48	Chlorthalidone
11	Irbesartan	30	Bisoprolol	49	Furosemide
12	Losartan	31	Carvedilol	50	Hydrochlorothiazide
13	Olmesartan	32	Esmolol	51	Indapamide
14	Telmisartan glucuronide	33	Labetolol	52	Torsemide
15	Valsartan	34	Metoprolol	53	Aliskiren
16	Amlodipine	35	Propranolol	54	Hydralazine
17	Benidipine	36	Sotalol	55	Moxonidine
18	Dehydrofelo-dipine	37	Alfuzosin		
19	Dehydronifedipine	38	Doxazosin		

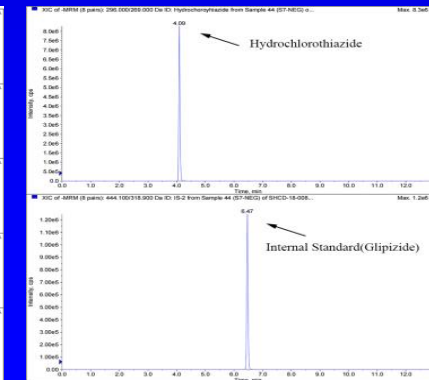
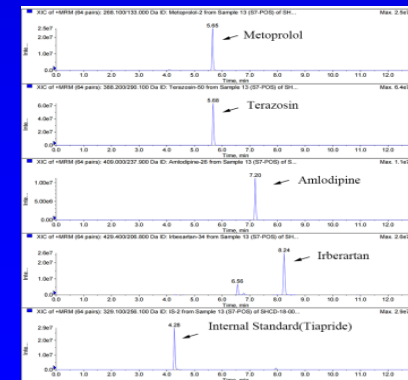


Monitoring Antihypertensive Medication Adherence by Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry: Method Establishment and Clinical Application

Yue Wang, MS,* Joanne W. Wang,† Yanbin Wang, MM,‡ Bing Yang, MD,§ Alicia Yinghua Du, PhD,¶
Ziqing Kong, PhD,|| Minglong Chen, MD,* and Jie Wang, MD, PhD***

(J Cardiovasc Pharmacol™ 2021;78:581–596)

LC Mass/Mass



可储存溯源的诊室血压测量系统

血压数据

血压测量/管理系统

储存/导出/上传血
压数据



欧姆龙 HBP-1100U型 医用血压计

RDN术后血压变化

Spyral Off-Med Study

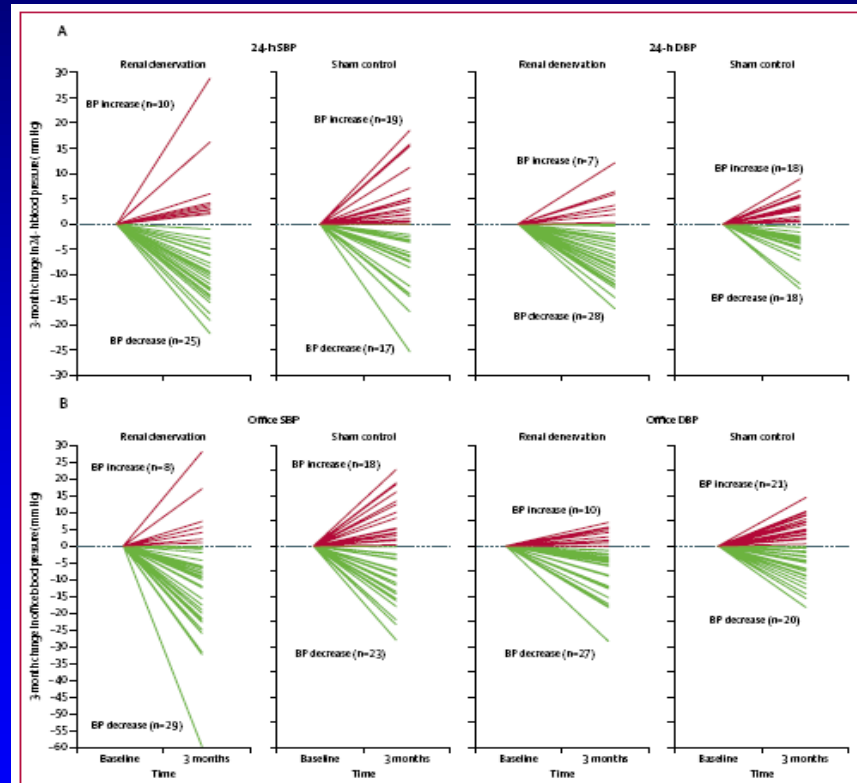
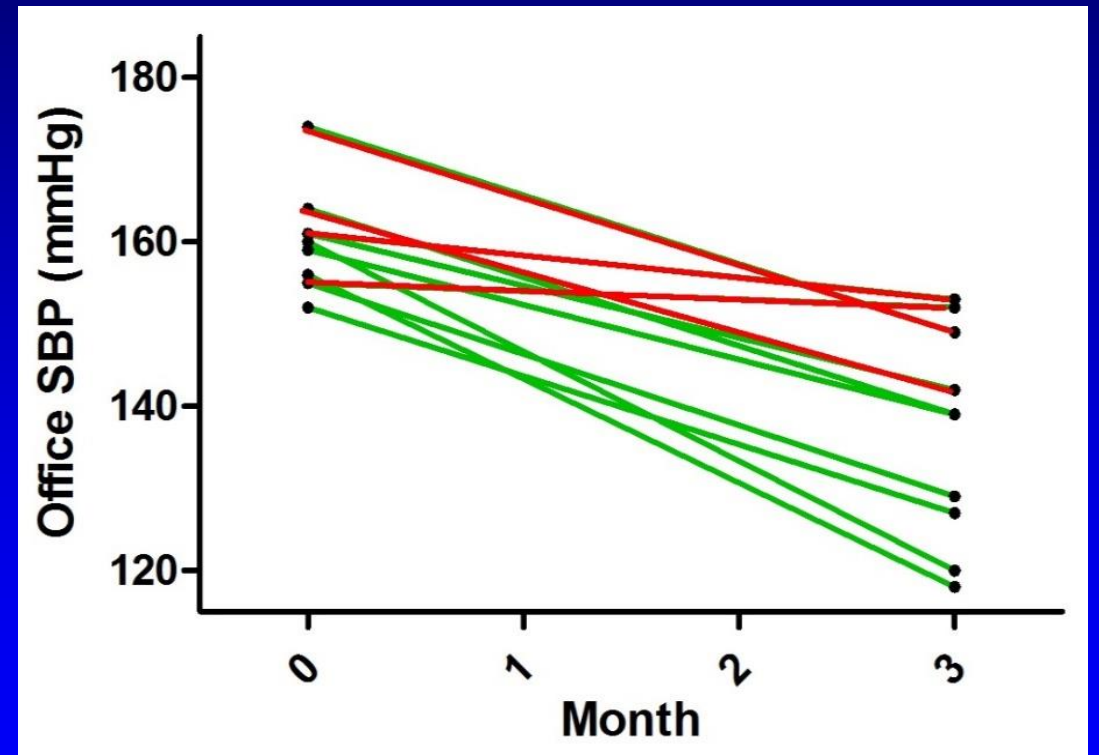


Figure 4: Changes at 3 months for individual patients in renal denervation and sham control groups (A) 24-h ambulatory SBP and DBP. (B) Office SBP and DBP. BP=Blood pressure, SBP=systolic blood pressure, DBP=diastolic blood pressure.

SMART Study



Office SBP < 140mmHg

Office SBP > 140mmHg

Preliminary Data: 术后药物复合指数变化

Office Systolic BP and Composite Drug Index

	Sham n=14	Selective RDN n=10
After Standard Anti-Hypertension Drug Therapy	159.9 ± 1.2 mmHg 10 ± 1.8	159.9 ± 1.7 mmHg 11 ± 1.7
Six Month	132.9 ± 1.5 mmHg 18.1 ± 2.2 (81%)	132.7 ± 1.9 mmHg 15.8 ± 2.0 (44%)

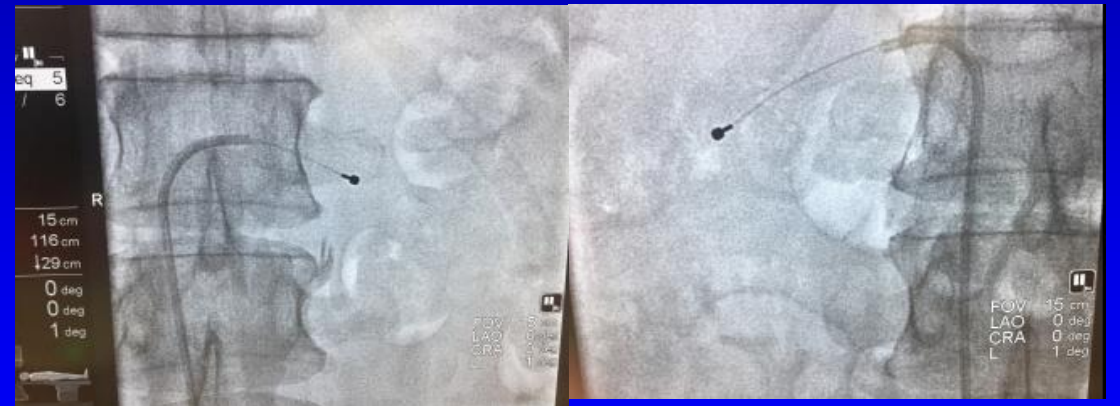
Safety: No SAE

SMART Study: Ablation Number

Spyral Off-Med Study
43.8/per Patient



Preliminary Result
8.5/per Patient



与其它RDN系统比较，信迈肾神经标测/ 选择性消融系统具有以下优势

- ✓ 选择性精准去除肾交感神经，保留付交感神经。术后鲜有患者血压上升，降压效果更为显著。
- ✓ 消融点数少，肾动脉主干只需消融4-5点，符合介入手术中“Less is More”的原则，提高安全性。
- ✓ 可在术中即时验证是否去除了肾交感神经，评价手术效果。
- ✓ 可以用来界定RDN的适应病人群

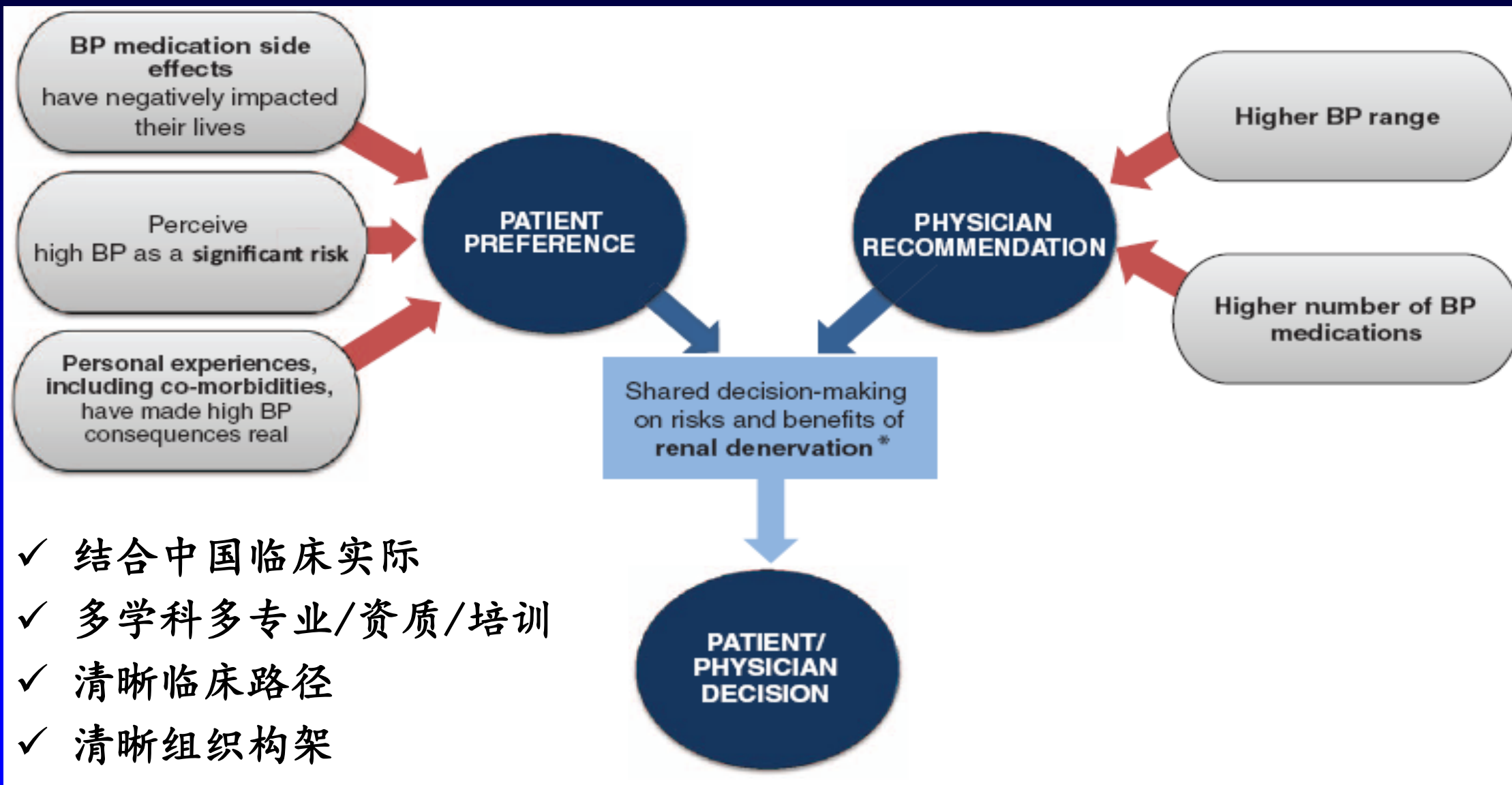
A Less Is Better Device

临床应用的实操性

RDN治疗高血压正在进入临床实用

- Medtronic Spyral System在欧洲已经获批CE认证
- Medtronic Spyral System 2023年将在美国获批
- 何时在中国获批：美敦力声称将在美国获批后的数月？
- 国产RDN系统：“信迈医疗”肾神经标测/选择性消融SMART试验2022年2月完成入组。预计在2023年获批
- 心内科高血压介入治疗亚专业：高血压介入门诊/高血压介入中心

建立高血压介入中心：施行RDN的临床路径



European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021

Roland E. Schmieder^a, Felix Mahfoud^b, Giuseppe Mancia^c, Michael Azizi^d, Michael Böhm^e, Kyriakos Dimitriadis^f, Kazuomi Kario^g, Abraham A. Kroon^h, Melvin D Loboⁱ, Christian Ott^{a,j}, Atul Pathak^k, Alexandre Persu^l, Filippo Scalise^m, Markus Schlaichⁿ, Reinhold Kreutz^o, Costas Tsioufis^p, on behalf of members of the ESH Working Group on Device-Based Treatment of Hypertension

2021 年 ESH 关于 RDN 立场文件的解读：RDN 真的要来了！

王捷，MD/PhD

江苏省人民医院，College of Physicians&Surgeons, Columbia University

《中国介入心脏病学杂志》

RDN 将不可避免的成为今后几年心血管界的一个重大话题，心血管学科的格局甚至都会因其而有所改变，但最后还是“实践是检验真理的标准”，RDN 能否在临床上成为一种高血压的疗法已无需质疑，但是否能够在临床实践中推广和存活还有待时间的考验。

Thank You
