

Симпатическая денервация почек: устранение эффекта «белого халата»

С.Е. Пекарский, А.В. Баев, В.Ф. Мордовин, Т.М. Рипп, Г.В. Семке, А.Ю. Фальковская, Е.С. Ситкова, В.А. Личикаки, А.Л. Крылов, С.В. Попов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск, Россия

Пекарский С.Е. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН; Баев А.Е. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенхирургических методов лечения ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН; Мордовин В.Ф. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения артериальных гипертензий ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН; Рипп Т.М. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН; Семке Г.В. — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН; Фальковская А.Ю. — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН; Ситкова Е.С. — научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН; Личикаки В.А. — аспирант отделения артериальных гипертензий ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН; Крылов А.Л. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН; Попов С.В. — доктор медицинских наук, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН.

Контактная информация: ФГБУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» СО РАМН, ул. Киевская, д. 111А, Томск, Россия, 634012. Тел.: + 7 (3822) 55–81–22. Факс: + 7 (3822) 55–82–25. E-mail: pekarski@cardio.tsu.ru, spekarski@mail.ru (Пекарский Станислав Евгеньевич).

Резюме

Цель исследования — проверить гипотезу о том, что ренальная денервация (РД) способна устранять эффект «белого халата» (ЭБХ). **Материалы и методы.** Были изучены различия между офисными и среднесуточными значениями артериального давления (АД) (по данным 24-часового мониторинга) до и после РД в рамках проспективного исследования эффективности и безопасности данного метода лечения у пациентов с резистентной эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) (регистрационный номер NCT01499810 ClinicalTrials.gov). Критерии исключения были: среднесуточное систолическое АД < 135 мм рт. ст., скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/м², симптоматическая АГ, тяжелая сопутствующая патология. РД выполнялась в виде серии из 4–10 аппликаций радиочастотной энергии в каждой почечной артерии, в режиме контроля температуры (целевое значение — 60 °С, максимальная мощность — 8 Ватт, длительность — 2 минуты). **Результаты.** РД выполнена у 53 пациентов (53,8 ± 9,6 года, 28 мужчин). Все пациенты обследованы через 1 неделю, 46 (87 %) пациентов — через 6 месяцев и 39 (74 %) — через 12 месяцев после РД. Ни в одном случае не выявлено серьезных осложнений вмешательства. Исходно выявлена существенная разница между офисным и среднесуточным АД (176,3/102,4 против 158,2/93,3 мм рт. ст. соответственно), то есть выраженный ЭБХ: 18,2/9,2 мм рт. ст. Через неделю после вмешательства этот эффект полностью отсутствовал: 143,6/86,9 и 145,9/87,3 мм рт. ст. Впоследствии уровни офисного и среднесуточного АД также оставались практически равными: 149,1/88,2 и 148,5/87,2 мм рт. ст. через 6 месяцев, 146,4/87,3 и 145,7/85,6 мм рт. ст. через 12 месяцев соответственно. **Выводы.** В дополнение к снижению АД симпатическая РД также приводит к стойкому устранению ЭБХ у пациентов с резистентной АГ, что может иметь дополнительный независимый благоприятный эффект. Устранение ЭБХ может объяснить разницу между абсолютным снижением офисного и амбулаторного АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, симпатическая система.

Sympathetic renal denervation: elimination of «white coat» effect

S.E. Pekarskiy, A.E. Baev, V.F. Mordovin, T.M. Ripp, G.V. Semke, A.Y. Falkovskaya, E.S. Sitkova, V.A. Lichikaki, A.L. Krylov, S.V. Popov
Research Institute of Cardiology SB RAMS, Tomsk, Russia

Corresponding author: Research Institute of Cardiology SB RAMS, 111A Kievskaya st., Tomsk, Russia, 634012. Phone: + 7 (3822) 55–81–22. Fax: + 7 (3822) 55–82–25. E-mail: pekarski@cardio.tsu.ru, spekarski@mail.ru (Stanislav E. Pekarskiy, MD, PhD, Senior Researcher at the Research Institute of Cardiology SB RAMS).

Abstract

Objective. To test the hypothesis that sympathetic renal denervation (RD) may eliminate «white coat» effect (WCE). **Design and methods.** The office and ambulatory blood pressure (BP) were assessed at baseline, 1 week, 6 and 12 months after RD in patients with resistant essential hypertension who underwent bilateral transcatheter radiofrequency RD in single-arm prospective clinical study (ClinicalTrials.gov, NCT01499810). **Results.** Fifty three patients were included (aged $53,8 \pm 9,6$ years, 28 males), 46 (87 %) and 39 (74 %) patients completed 6 and 12 months follow-up, respectively. Office BP at baseline was significantly higher than mean 24-h BP: 176,3/102,4 vs 158,2/93,3 mmHg, for systolic and diastolic BP, respectively, but rapidly decreased to its level 1 week after RD: 143,6/86,9 vs 145,9/87,3 mmHg. During the rest of follow-up period the office and ambulatory BP remained almost equal: 149,1/88,2 vs 148,5/87,2 mmHg at 6 months and 146,4/87,3 vs 145,7/85,6 mmHg at 12 months follow-up. Both office and ambulatory BP decreased significantly after RD, however, the effects were substantially different: -32,7/-15,5 vs -12,9/-7,0 mm Hg (office vs mean 24-h BP) at 1 week, -27,1/-13,3 vs -10,3/-6,2 mmHg at 6 months and -30,9/-15,1 vs -12,2/-7,8 mm Hg at 12 months after RD. At all follow up assessments the difference was almost equal to the baseline WCE. **Conclusions.** Besides true BP reduction sympathetic RD also leads to the inhibition of WCE in patients with resistant hypertension. The difference between the decreases of office and ambulatory BP after RD may be totally explained by the elimination of significant baseline WCE. Inhibition of excessive BP reactivity to psychoemotional stress may have additional benefits.

Key words: arterial hypertension, daily monitoring of blood pressure, sympathetic system.

Статья поступила в редакцию: 27.12.13. и принята к печати: 29.01.14.

Введение

Эффект «белого халата» (ЭБХ) — более высокие значения артериального давления (АД) при офисных измерениях по сравнению со значениями, измеряемыми в привычной обстановке — отражает повышенную реактивность сердечно-сосудистой системы на психоэмоциональный стресс и по некоторым данным может дополнительно увеличивать риск поражения органов-мишеней и клинических осложнений у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [1, 2]. Для количественной оценки данного феномена предложено несколько методов, представляющих собой определение разности между офисным АД и различными референсными значениями, отражающими уровень АД в отсутствие психоэмоционального стресса: а) средним значением АД по данным домашнего мониторинга, б) среднедневным и в) среднесуточным значениям АД по данным суточного мониторинга АД (СМАД). Результат домашних измерений АД в значительной мере зависит от субъективной способности пациента понимать и соблюдать правила и условия таких измерений, вследствие этого среднее значение таких измерений подвержено значительной случайной ошибке. Среднедневное АД по данным СМАД рассчитывается на основе измерений, большая часть которых выполнена во время физической и психоэмоциональной активности, характерной для дневного периода, например, профессиональной деятельности, то есть в усло-

виях значительного стресса, который может быть даже больше, чем стресс, испытываемый во время врачебного приема. Это может приводить к существенной систематической ошибке в оценке ЭБХ. Среднесуточное АД представляет собой сбалансированный показатель, в котором влияние дневного стресса компенсировано эффектом ночного отдыха. Данный показатель наиболее точно отражает индивидуальный уровень АД и обеспечивает оптимальную оценку ЭБХ с наименьшей ошибкой.

По своему механизму ЭБХ — это проявление стресс-индуцированной активации симпатической нервной системы с целью мобилизации кровообращения. Из всех прессорных механизмов только симпатически обусловленная системная вазоконстрикция, вызываемая активацией альфа 1 адренорецепторов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, способна обеспечить быстрый прирост и такое же быстрое последующее снижение АД, характерные для ЭБХ. Новый метод симпатической денервации почек по данным специальных исследований снижает не только региональную, но и общую симпатическую активность [3] и, следовательно, теоретически должен уменьшать или даже полностью устранять данный эффект, что может обеспечить дополнительное снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ независимо от снижения АД. Косвенным подтверждением этого предположения может служить тот факт, что по данным клинических испытаний симпатическая

денервация почек вызывает намного более выраженное снижение офисного АД по сравнению с амбулаторным [4, 5].

Цель исследования — проверить гипотезу о том, что транскатетерная симпатическая денервация почек может устранять симпатически обусловленный ЭБХ у пациентов с резистентной эссенциальной АГ.

Материалы и методы

Были изучены различия между офисными и среднесуточными значениями АД (по данным 24-часового амбулаторного мониторинга) до и после процедуры симпатической денервации почек в рамках проспективного исследования эффективности и безопасности данного метода лечения у пациентов с резистентной АГ (регистрационный номер NCT01499810 ClinicalTrials.gov). Исследование проводилось на базе ФГБУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» СО РАМН по решению Ученого Совета в соответствии с национальными и международными нормативными актами, регулирующими клинические испытания новых методов лечения: Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации в действующей редакции 2004 года, Национальным Стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (GCP) ГОСТ Р 52379–2005 и Федеральным Законом об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации (№ 323-ФЗ от 21 ноября 2011 года). В исследование включались пациенты в возрасте 18–80 лет с эссенциальной АГ и АД > 160/100 мм рт. ст. на фоне приема трех препаратов и более, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения

были: среднесуточное АД < 135 мм рт. ст., скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/м², симптоматическая АГ, высокий риск осложнений из-за сопутствующей патологии. Всем пациентам, отвечавшим условиям включения, выполнялась транскатетерная симпатическая денервация почек в виде серии из 4–10 аппликаций радиочастотной энергии в каждой почечной артерии, распределенных по длине и периметру в режиме контроля температуры (целевое значение — 60 °С, максимальная мощность — 8 Ватт, длительность — 2 минуты). Офисные измерения и СМАД проводились исходно, через 1 неделю, 6 и 12 месяцев после вмешательства. Всем пациентам было рекомендовано продолжать ранее назначенную фармакотерапию в полном объеме.

Результаты

В исследование было включено 53 пациента (в возрасте $53,8 \pm 9,6$ года, 28 мужчин, 25 женщин). Клиническая характеристика представлена в таблице 1.

Пациенты были обследованы через 1 неделю, 46 (87 %) пациентов — через 6 месяцев и 39 (74 %) — через 12 месяцев после процедуры симпатической денервации почек. Ни в одном случае не было выявлено серьезных осложнений вмешательства.

Офисные и среднесуточные значения АД до и после лечения представлены в таблице 2. Исходно были выявлены существенные различия между офисным и среднесуточным АД, то есть выраженный ЭБХ: $18,2/9,2$ мм рт. ст. Через неделю после вмешательства этот эффект полностью отсутствовал. Впоследствии при обследовании через 6 и 12 месяцев уровни офисного и среднесуточного АД также оставались практически равными.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, УЧАСТВОВАВШИХ В ИССЛЕДОВАНИИ

Показатель	Значение
Количество пациентов, n	53
Возраст, годы	$53,8 \pm 9,6$
Пол, мужчины	28 (53 %)
ИБС, n (%)	14 (26 %)
Сахарный диабет, n (%)	14 (26 %)
рСКФ, мл/мин/м ²	$80,3 (\pm 15,6)$
Офисное АД, мм рт. ст.	$176,3/102,4 (\pm 19,2/14,4)$
Среднесуточное АД, мм рт. ст.	$158,2/93,3 (\pm 14,5/12,9)$
Количество препаратов, n	$4,1 \pm 1,2$
Лечение диуретиками, %	88,7 %

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; рСКФ — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD; АД — артериальное давление.

Таблица 2

АБСОЛЮТНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ОФИСНОГО И СРЕДНЕСУТОЧНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Период	Значение	Офисное АД, мм рт. ст.	Среднесуточное АД, мм рт. ст.
Исходно	M SD	176,3/102,4 ($\pm 19,2/14,4$)	158,2/93,3 ($\pm 14,5/12,9$)
1-я неделя	M SD	143,6/86,9 ($\pm 25,5/12,9$)	145,9/87,3 ($\pm 14,6/10,5$)
6 месяцев	M SD	149,1/88,2 ($\pm 18,6/12,6$)	148,5/87,2 ($\pm 16,8/13,2$)
12 месяцев	M SD	146,4/87,3 ($\pm 17,5/12,4$)	145,7/85,6 ($\pm 15,7/11,5$)

Примечание: АД — артериальное давление; M — среднее значение; SD — стандартное отклонение.

Таблица 3

СНИЖЕНИЕ ОФИСНОГО И СРЕДНЕСУТОЧНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Период	Значение	Офисное АД, мм рт. ст.	Среднесуточное АД, мм рт. ст.
1-я неделя	M SD	-32,7*/-15,5* ($\pm 22,8/15,3$)	-12,9*/-7,0* ($\pm 14,6/10,5$)
6 месяцев	M SD	-27,1*/-13,3* ($\pm 24,8/15,7$)	-10,3*/-6,2* ($\pm 15,3/9,0$)
12 месяцев	M SD	-30,9*/-15,1* ($\pm 24,5/15,9$)	-12,2*/-7,8* ($\pm 16,0/10,1$)

Примечание: АД — артериальное давление; M — среднее значение; SD — стандартное отклонение, * — $p < 0,001$.

И офисное, и среднесуточное АД снизилось значительно после ренальной денервации (РД). Однако эти эффекты существенно отличались по величине — снижение офисного АД более чем в 2 раза превышало снижение среднесуточного АД (табл. 3).

На всех этапах наблюдения различие между абсолютным снижением офисного и среднесуточного АД оказалось приблизительно равным величине исходного ЭБХ. Через 6 месяцев гипотензивный эффект был несколько меньше, чем сразу после вмешательства (что может объясняться более высоким уровнем активности, чем в первые дни после процедуры). Однако к концу года снижение как офисного, так и среднесуточного АД увеличилось, что свидетельствует о стойкости гипотензивного эффекта.

Обсуждение

Несмотря на то, что из исследования были исключены пациенты с гипертензией «белого халата» (среднесуточное АД < 135 мм рт. ст.), у оставшихся, тем не менее, наблюдался выраженный ЭБХ при высоком среднем уровне АД. Так как ЭБХ обусловлен

избыточной симпатической вазоконстрикцией, это вполне соответствует представлениям о патогенезе резистентной АГ как состоянию повышенной активности симпатической нервной системы. Таким образом, симпатическая денервация почек, способная снижать общую активность симпатической нервной системы, естественным образом влияет на оба последствия повышенной симпатической активности: высокий средний уровень АД и повышенную реактивность АД в ответ на стресс.

Наличие выраженного ЭБХ и способность симпатической денервации почек устранять данный эффект также объясняют непропорциональность снижения офисного и амбулаторного АД, типично наблюдаемую в результате данного вмешательства. Абсолютное снижение офисного АД после симпатической денервации почек в большей своей части является устранением ЭБХ и, таким образом, переоценивает реальную эффективность данного метода лечения, которая более точно отражается в степени снижения амбулаторного АД. Для адекватной оценки эффективности РД по снижению офисного АД необходимо из его величины вычесть компонент, обусловленный устранением

избыточной психоэмоциональной реактивности, количественно равный величине исходного ЭБХ. Учитывая вышеупомянутые данные о связи ЭБХ с поражением органов-мишеней и развитием сердечно-сосудистых осложнений, его устранение может иметь собственный независимый благоприятный эффект.

Выводы

1. Для пациентов с резистентной АГ характерен выраженный ЭБХ.

2. В дополнение к стабильному и значительному снижению АД транскатетерная симпатическая денервация почек также устраняет ЭБХ у пациентов с резистентной АГ, что может иметь дополнительный независимый благоприятный эффект в виде снижения риска поражений органов-мишеней и клинических осложнений.

3. Устранение ЭБХ может объяснить значительную разницу между абсолютным снижением АД по данным офисных измерений и СМАД в результате симпатической денервации почек.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Mancia G., Bombelli M., Facchetti R. et al. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27, № 8. — P. 1672–1678.
2. Mancia G., Facchetti R., Bombelli M., Grassi G., Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home and ambulatory blood pressure // *Hypertension.* — 2006. — Vol. 47, № 5. — P. 846–853.
3. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study // *Lancet.* — 2009. — Vol. 373, № 9671. — P. 1275–1281.
4. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial // *Lancet.* — 2010. — Vol. 376, № 9756. — P. 1903–1909.
5. Пекарский С.Е., Мордовин В.Ф., Варваренко В.И. и др. Транскатетерная денервация почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: проспективное исследование эффективности и безопасности // *Артериальная гипертензия.* — 2012. — Т. 18, № 5. — С. 429–434. / Pekarskiy S.E., Mordovin V.F., Varvarenko V.I. et al. Transcatheter renal denervation in patients with resistant arterial hypertension: follow-up study of efficiency and safety // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya].* — 2012. — Vol. 18, № 5. — P. 429–434 [Russian].