

Ренальная денервация за пределами лечения резистентной артериальной гипертензии: перспективы применения

В. А. Сулимов, А. В. Родионов, А. А. Светанкова

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Родионов Антон Владимирович,
ГБОУ ВПО «ПМГМУ им. И. М. Сечено-
ва» Минздрава России,
ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1, Москва,
Россия, 119991.
E-mail: rodionov@mma.ru

*Статья поступила в редакцию
16.06.15 и принята к печати 04.08.15.*

Резюме

Ренальная денервация — новый перспективный метод лечения резистентной артериальной гипертензии, получающий всё более широкое распространение. В последние годы эта процедура представляет интерес не только как метод дополнительного снижения артериального давления у пациентов, не отвечающих на стандартную антигипертензивную терапию, но и как способ воздействия на другие синдромы и заболевания, патогенетически связанные с гиперактивностью симпатической нервной системы. В статье представлен обзор клинических исследований ренальной денервации при инсулинорезистентности и сахарном диабете, гипертрофии левого желудочка, хронической сердечной недостаточности, синдроме обструктивного апноэ во время сна, фибрилляции предсердий и хронической болезни почек. Несмотря на противоречивые результаты исследований ренальной денервации у больных артериальной гипертензией, накапливается всё больше данных о положительном влиянии процедуры на углеводный обмен, динамику гипертрофии левого желудочка и фракции выброса. Весьма интересны, хотя и ограничены, результаты исследований ренальной денервации у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во время сна, а также у лиц с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Появляется всё больше данных о безопасности ренальной денервации при хронической болезни почек. В настоящее время продолжается изучение ренальной денервации в различных когортах пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация, сахарный диабет, инсулинорезистентность, синдром обструктивного апноэ во время сна, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Сулимов В. А., Родионов А. В., Светанкова А. А. Ренальная денервация за пределами лечения резистентной артериальной гипертензии: перспективы применения. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):468–476. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-468-476.

Renal denervation beyond resistant hypertension treatment: current perspectives

V. A. Sulimov, A. V. Rodionov, A. A. Svetankova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Moscow, Russia

Corresponding author:

Anton V. Rodionov,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical
University, 6/1 B. Pirogovskaya street,
Moscow, 119991 Russia.
E-mail: rodionov@mma.ru

Received 16 June 2015;
accepted 4 August 2015.

Abstract

Renal denervation is a novel promising approach for resistant hypertension management and it is getting more widespread. In recent years, this procedure has been studied not only as a method of additional reduction of blood pressure in non-responders to standard antihypertensive therapy, but also as a way of influencing other syndromes and diseases, which are related to sympathetic hyperactivity. The article provides a review of clinical trials of renal denervation in patients with insulin resistance and diabetes mellitus, left ventricular hypertrophy, heart failure, obstructive sleep apnea syndrome, atrial fibrillation and chronic kidney disease. Despite the controversial results of studies of renal denervation in patients with hypertension, there are more clinical data on the positive effect of the procedure on carbohydrate metabolism, left ventricular hypertrophy reduction and ejection fraction. The results of studies of renal denervation in patients with obstructive sleep apnea syndrome, as well as in patients with paroxysmal atrial fibrillation, are very interesting, though limited. There are more data on the safety of renal denervation in patients with chronic kidney disease. There are a lot of ongoing trials of renal denervation in different cohorts.

Key words: hypertension, resistant hypertension, renal denervation, diabetes mellitus, insulin resistance, sleep obstructive apnea syndrome, atrial fibrillation, chronic kidney disease

For citation: Sulimov VA, Rodionov AV, Svetankova AA. Renal denervation beyond resistant hypertension treatment: current perspectives. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(5):468–476. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-468-476.

Ренальная денервация (РДН) — один из новейших методов интервенционного лечения резистентной артериальной гипертензии (АГ), внедренный в клиническую практику в 2007 году. Суть метода заключается в термическом повреждении афферентных и эфферентных симпатических почечных нервов с помощью катетерной радиочастотной абляции (РЧА) [1]. На сегодняшний день в мире при помощи РДН пролечено свыше 5000 пациентов, активно проводятся клинические исследования. Так, на момент написания статьи на портале <http://clinicaltrials.gov> зарегистрировано около 150 продолжающихся и завершенных клинических исследований вышеупомянутой тематики.

На протяжении трех лет основное внимание исследователей привлекала антигипертензивная эффективность РДН, которую изучали в серии исследований Symplicity HTN [2–5]. По данным первого когортного нерандомизированного многоцентрового исследования Symplicity HTN-1 (n = 153), через 6 и 12 месяцев после РЧА почечных нервов артериальное давление (АД) снизилось соответственно на 25/11 и 25/15 мм рт. ст. [2]. В рамках 3-летнего наблюдения когорты Symplicity HTN-1 показано, что с течением времени после денервации снижение АД происходит даже у пациентов, которые исходно не реагировали на вмешательство [3].

В рандомизированное исследование Symplicity HTN-2 включено 106 пациентов: в первой группе

(52 пациента) планировалось выполнение РДН, больные второй (контрольной) группы (54 пациента) получали только медикаментозную терапию. Исследование завершили 49/52 (94%) пациентов из группы, в которой проводили РДН, и 51/54 (94%) пациент из контрольной группы. В основной группе через 6 месяцев отмечено снижение АД на 32/12 мм рт. ст. при исходном среднем АД 178/96 мм рт. ст. В группе контроля динамики АД по сравнению с исходным средним АД отмечено не было. Общее количество «респондеров» (достижение целевого АД или снижение АД ≥ 10 мм рт. ст.) в основной группе достигло 84% [4]. Согласно последним результатам наблюдения за пациентами из основной группы Symplicity HTN-2, на протяжении 3-летнего периода сохраняется устойчивое снижение АД, достигающее 33/14 мм рт. ст. [5].

На основании результатов Symplicity HTN-1 и Symplicity HTN-2, согласно Европейским рекомендациям по лечению АГ 2013 года, выполнение РДН показано пациентам в следующей клинической ситуации: резистентная АГ (неэффективность 3 и более антигипертензивных препаратов), исключение симптоматической АГ, нормальная анатомия почечных артерий, а также расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) > 45 мл/мин/1,73 м² (класс рекомендаций I C) [6, 7].

Неожиданными стали результаты слепого контролируемого исследования Symplicity HTN-3, в котором пациентов с резистентной АГ распределяли в отношении 2:1: в первой группе проводили РДН ($n = 364$), во второй — симуляцию инвазивного вмешательства ($n = 171$). Первичной конечной точкой была динамика офисного систолического АД (САД) через 6 месяцев. В основной группе снижение АД составило $14,1 \pm 23,9$ мм рт. ст., в группе контроля (фальш-процедура) — $11,7 \pm 25,9$ мм рт. ст., то есть различия были статистически незначимыми [8]. В качестве причин неуспешности терапии эксперты назвали преимущественное воздействие на проксимальные отделы почечных артерий, значительную долю афроамериканцев в исследуемой популяции, недостаточный опыт операторов и недоучет исходной комплаентности пациентов [9]. Отмечено, что чем больше РЧ-воздействий было нанесено, тем лучше были результаты процедуры [8]. В исследовании Symplicity HTN-3 подтверждена безопасность РДН и намечены возможные причины низкого ответа на вмешательство; результаты также подчеркивают необходимость разработки надежных практических методов для определения эффективности абляции почечных нервов [9].

Дальнейшие исследования РДН при резистентной АГ ориентированы на изучение новых

поколений катетерных технологий, в частности, мультиэлектродных катетеров Symplicity Spyrat (Medtronic) и EnligHTN (St. Jude Medical), в том числе в условиях рандомизированных контролируемых исследований с фальш-процедурой [10].

В ходе клинических исследований стало очевидно, что РДН не только снижает АД, но и оказывает благоприятное воздействие на течение других патофизиологических процессов, вызванных хронической симпатической гиперактивностью. В настоящее время опубликован ряд ограниченных пилотных исследований, посвященных эффективности РДН за пределами ее антигипертензивного действия.

Сахарный диабет и инсулинорезистентность

Одной из наиболее перспективных ниш применения РДН представляется воздействие на углеводный обмен у пациентов с сахарным диабетом и инсулинорезистентностью. В исследовании Mahfoud с соавторами (2013) изучено влияние РДН на метаболизм глюкозы и динамику АД у пациентов с резистентной АГ. В анализ включено 50 больных: 37 выполнена двухсторонняя РДН, 13 пациентов составили контрольную группу. Показатели глюкозы, инсулина, С-пептида, гликированного гемоглобина, резистентность к инсулину (модель оценки гомеостаза НОМА-IR) были исследованы до процедуры и через 1 и 3 месяца. Через 3 месяца после РДН уровень глюкозы натощак снизился с $118 \pm 3,4$ до $108 \pm 3,8$ мг/дл ($p = 0,039$). Показатель инсулина натощак снизился с $20,8 \pm 3,0$ до $9,3 \pm 2,5$ мМЕ/мл ($p = 0,006$), уровень С-пептида — с $5,3 \pm 0,6$ до $3,0 \pm 0,9$ нг/мл ($p = 0,002$). Через 3 месяца индекс НОМА-IR снизился с $6,0 \pm 0,9$ до $2,4 \pm 0,8$ ($p = 0,001$). В контрольной группе существенных изменений АД и метаболических маркеров не отмечалось. Таким образом, в исследовании показано, что РДН не только снижает АД, но и улучшает метаболизм глюкозы и чувствительность к инсулину [11]. Механизм влияния РДН на углеводный метаболизм заключается, по-видимому, в первичном уменьшении симпатической активации, снижении высвобождения катехоламинов и, как следствие, уменьшении их контринсулярной активности [12].

В исследовании Томского Научно-исследовательского института кардиологии (Фальковская А. Ю. и соавторы, 2014) включено 25 пациентов, к концу 6-месячного периода наблюдения исследование завершили 14. В результате отмечалось не только значимое снижение офисного АД ($-22,7/-9,2$ мм рт. ст., $p = 0,0005/0,01$), и средне-

суточного АД ($-10,4/-5,2$ мм рт. ст., $p = 0,01/0,02$), но и существенное снижение уровня базальной гликемии (с $9,3 \pm 3,1$ до $7,2 \pm 1,4$ ммоль/л, $p = 0,04$), в среднем на $2,0$ ммоль/л [13].

Имеющиеся результаты открытых исследований свидетельствуют о благоприятном влиянии РДН на уровень гликемии, однако эти данные нуждаются в проверке в крупномасштабных контролируемых исследованиях.

В настоящее время продолжается открытое контролируемое исследование Tsioufis С. с соавторами, в рамках которого изучают влияние РДН на инсулинорезистентность и мышечную симпатическую нервную активность у пациентов с метаболическим синдромом. Продолжается набор больных, авторы планируют включить в исследование 60 пациентов. Показатели резистентности к инсулину (модель оценки гомеостаза НОМА-IR) и мышечной симпатической нервной активности будут оценивать через 3 и 12 месяцев после РДН [14].

Гипертрофия левого желудочка

Как известно, гипертрофия левого желудочка является одним из независимых предикторов сердечно-сосудистой смертности. В связи с этим до получения данных о влиянии РДН на так называемые твердые конечные точки кардиоваскулярных осложнений весьма интересно оценить роль РДН в снижении суррогатных маркеров сердечно-сосудистого риска.

В исследовании Brandt М.С. и соавторов (2012) включено 46 пациентов, которым была проведена двухсторонняя РДН; 18 пациентов составили контрольную группу. Всем пациентам исходно, а также через 1 и 6 месяцев после РДН, выполняли трансторакальную эхокардиографию. Снижение АД через 1 и 6 месяцев после процедуры составило $22,5/7,2$ и $27,8/8,8$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$). Толщина межжелудочковой перегородки после РДН существенно уменьшилась: исходно — $14,1 \pm 1,9$ мм, через 1 месяц — $13,4 \pm 2,1$ мм, через 6 месяцев — $12,5 \pm 1,4$ мм ($p = 0,007$), индекс массы миокарда левого желудочка уменьшился со $112,4 \pm 33,9$ до $103,6 \pm 30,5$ и $94,9 \pm 29,8$ г/м² соответственно ($p < 0,001$). Также снизилось время изоволюмического расслабления (исходно — $109,1 \pm 21,7$ мс, через 6 месяцев — $85,6 \pm 24,4$ мс, $p = 0,006$), при этом фракция выброса существенно увеличилась ($63,1 \pm 8,1\%$ по сравнению с $70,1 \pm 11,5\%$ через 6 месяцев, $p < 0,001$). В контрольной группе значительных изменений по данным эхокардиографии не выявлено [15].

В исследовании Schirmer S.H. с соавторами (2014) показано влияние РДН на снижение АД,

частоты сердечных сокращений и массы миокарда левого желудочка, а также на улучшение его диастолической функции. РДН выполнена 66 пациентам с резистентной АГ, результаты оценивали через 6 месяцев после процедуры. Через 6 месяцев после РДН САД и диастолическое АД (ДАД) снизилось со $172,9 \pm 3,0 / 92,5 \pm 2,3$ до $151,3 \pm 3,2 / 85,5 \pm 1,6$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), что соответствует снижению на $18,8 \pm 2,9$ мм рт. ст. Пульсовое давление снизилось с $81,8 \pm 2,9$ до $69,0 \pm 2,7$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Индекс массы миокарда левого желудочка в течение 6 месяцев уменьшился с $61,5 \pm 2,0$ до $53,4 \pm 1,5$ г/м² ($p < 0,001$). Параметр E/A, определяющий диастолическую функцию, увеличился с $0,84 \pm 0,04$ до $1,01 \pm 0,06$ ($p = 0,001$). За 6 месяцев отмечено снижение значения волны E с $252,0 \pm 8,5$ до $227,6 \pm 5,7$ мс ($p = 0,010$). При тканевой доплерографии отмечено увеличение скорости раннего наполнения, E' (среднее септальное и латеральное E'), с $6,73 \pm 0,25$ см/с перед проведением РДН до $7,47 \pm 0,26$ см/с за время наблюдения ($p = 0,013$), что свидетельствует о восстановлении движения митрального клапана в диастолу. Максимальное значение скорости раннего наполнения, E, увеличилось с $66,9 \pm 2,6$ до $72,9 \pm 2,1$ см/с ($p = 0,013$). Учитывая одновременное повышение E и E', соотношение E/E' среднее (показатель скорости наполнения левого желудочка) не изменилось ($10,6 \pm 0,5$ до процедуры, $10,4 \pm 0,4$ при последующем наблюдении) [16].

Имеющиеся данные свидетельствуют об уменьшении толщины стенки левого желудочка у пациентов после РДН, однако остается открытым вопрос, является это просто результатом снижения АД или собственным плейотропным действием денервации.

Хроническая сердечная недостаточность

Двадцать лет назад идея применения бета-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности совершила серьезный прорыв в фармакотерапии, опровергая устои классической фармакологии. Попытку применения РДН с целью снижения симпатической активности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью можно рассматривать как продолжение этого направления. Надо отдать должное смелости исследователей: в отличие от назначения бета-блокаторов, эффект от которых прекращается через несколько часов, авторы использовали методику, действие которой продолжается годы; при этом исходно многие пациенты с хронической сердечной недостаточностью отнюдь не страдают повышенным АД.

В пилотное исследование REACH-Pilot, оценивающее влияние РДН у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, включено 7 больных (средний возраст — 69 лет). Важно отметить, что среднее АД составило 112/65 мм рт. ст., и через 6 месяцев не было отмечено значимой тенденции к снижению АД (Δ САД $-7,1 \pm 6,9$ мм рт. ст., $p = 0,35$; Δ ДАД $-0,6 \pm 4,0$ мм рт. ст., $p = 0,88$). За время наблюдения не отмечалось эпизодов симптомной гипотензии и синкопальных состояний. Функция почек оставалась стабильной (динамика уровня креатинина $-5,7 \pm 8,4$ мкмоль/л, $p = 0,52$; мочевины $-1,0 \pm 1,0$ ммоль/л, $p = 0,33$). У всех больных значительно возросли показатели теста с 6-минутной ходьбой (средний прирост — $27,1 \pm 9,7$ м). На протяжении 6 месяцев после РНД у пациентов с хронической сердечной недостаточностью осложнений не отмечено; более того, результаты исследования продемонстрировали улучшение общего самочувствия и увеличение толерантности к физической нагрузке [17].

Хроническая болезнь почек

Пожалуй, одним из самых непростых вопросов, связанных с перспективами применения РДН, является возможность выполнения процедуры у пациентов с хронической болезнью почек. С одной стороны, этот вопрос касается безопасности вмешательства: не ухудшит ли РДН функцию почек как за счет собственно денервации, так и за счет развития рентгеноконтрастной нефропатии? С другой стороны, возникает вопрос, может ли сама по себе хроническая болезнь почек стать в перспективе показанием к проведению РДН.

Прежде всего, показатели функции почек оценивались в основных исследованиях Symplicity. При 3-летнем наблюдении за когортой больных Symplicity HTN-1 не выявлено диагностически значимого снижения функции почек. Через 36 месяцев показатели сывороточного креатинина составили $99,9 \pm 35,8$ мкмоль/л по сравнению с исходными значениями $84,0 \pm 20,2$ мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации составила $78,0 \pm 26,2$ по сравнению с $83,5 \pm 19,8$ мл/мин/1,73 м² соответственно [3]. Аналогично в исследовании Symplicity HTN-2 негативной динамики со стороны функции почек выявлено не было [4, 5].

Изучению почечной гемодинамики и состоянию функции почек было посвящено отдельное исследование Mahfoud F. с соавторами (2012), в которое включено 88 пациентов, подвергнутых РДН, и 12 человек в группе контроля. Отмечено снижение индекса резистентности почечных артерий с $0,691 \pm 0,01$ исходно до $0,674 \pm 0,01$ и $0,670 \pm 0,01$

($p = 0,037/0,017$) через 3 и 6 месяцев соответственно. Средние показатели цистатина С и скорости клубочковой фильтрации, а также экскреция альбумина с мочой после РДН, не изменялись, однако количество пациентов с микроальбуминурией и макроальбуминурией уменьшилось [18].

В 2013 году Bött O. (2013) с соавторами сообщили о серии наблюдений за пациентами после РДН ($n = 64$), среди которых было 8 больных с расчетной СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², при этом показатели функции почек (креатинин, СКФ, цистатин С, нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин [NGAL]) через 3 месяца наблюдения оставались неизменными [19].

Как известно, у пациентов с хронической почечной недостаточностью наблюдается снижение почечного кровотока. Адекватное охлаждение в почечной артерии во время РЧА возможно только при удовлетворительном кровотоке; при недостаточном возможно повышение температуры, что приведет к автоматической остановке процедуры или повреждению почечной артерии. Кроме того, у больных со сниженной СКФ существенно возрастает риск рентгеноконтрастной нефропатии.

В пилотное исследование Hering D. с соавторами (2012) включено 15 пациентов с хронической болезнью почек 3–4 стадии (средняя СКФ 31 мл/мин/1,73 м²) и средним АД $174 \pm 22 / 91 \pm 16$ мм рт. ст., несмотря на комбинированную антигипертензивную терапию (в среднем $5,6 \pm 1,3$ препарата). У 6 пациентов для снижения экспозиции контрастного вещества выполнена СО₂-ангиография. Через 12 месяцев снижение АД составило 33/19 мм рт. ст., что соответствует результатам исследований у больных с сохраненной функцией почек. Независимо от типа контрастирования показатели СКФ, креатинина плазмы и цистатина С на протяжении 6 месяцев значимо не изменялись ($31,2 \pm 8,9$ по сравнению с $29,04 \pm 7,3$ мл/мин/1,73 м², $p = 0,22$; $186,7 \pm 57,3$ по сравнению с $217,4 \pm 60,0$ мкмоль/л, $p = 0,28$; $2,14 \pm 0,15$ по сравнению с $1,99 \pm 0,67$ мг/л, $p = 0,74$ соответственно). Кроме того, отмечалась незначимая тенденция к уменьшению микроальбуминурии. На основании анализа данных суточного мониторинга АД у этих пациентов авторы также отметили улучшение суточного профиля АД [20].

В еще одном пилотном исследовании Ott C. и соавторы (2015) показали эффективность и безопасность РДН у 27 пациентов с 3–4 стадией хронической болезни почек. Через 12 месяцев после РДН офисное АД снизилось на 20 ± 20 ($p < 0,001$) / 8 ± 14 мм рт. ст. ($p = 0,005$), среднесуточное АД — на 9 ± 14 ($p = 0,009$) / 4 ± 7 мм рт. ст. ($p = 0,019$), СКФ повысилась на $1,5 \pm 10$ мл/мин / 1,73 м² ($p = 0,009$) [21].

Несмотря на то, что на сегодняшний день пока рано говорить об активном улучшении функции почек на фоне РДН, имеющиеся данные определенно свидетельствуют о том, что эта процедура безопасна даже у пациентов с достаточно тяжелой хронической болезнью почек.

Синдром обструктивного апноэ во время сна

Согласно современным классификациям, синдром обструктивного апноэ во время сна рассматривается как самостоятельная, причем весьма распространенная причина вторичной АГ. По некоторым данным, до 64% случаев резистентной АГ ассоциированы с синдромом обструктивного апноэ во время сна [22]. Несмотря на то, что традиционно лечение синдрома обструктивного апноэ во время сна подразумевает назначение CPAP-терапии (от англ. *continuous positive airway pressure* — лечение путем создания положительного давления в верхних дыхательных путях), тем не менее влияние гиперсимпатикотонии в патогенезе синдрома обструктивного апноэ во время сна и его осложнений стало предпосылкой к изучению роли РДН в лечении этого заболевания.

В работе Witkowski A. с соавторами (2011) показано, что РДН приводит не только к улучшению метаболических показателей и снижению инсулинорезистентности, но и к положительной динамике результатов полисомнографии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во время сна. У 8 из 10 пациентов с синдромом обструктивного апноэ во время сна была отмечена положительная динамика в виде существенного уменьшения индекса апноэ-гипопноэ по данным полисомнографии. Лишь 2 больным после процедуры потребовалось назначение CPAP-терапии. Эти результаты представляются чрезвычайно интересными и перспективными, так как, в отличие от однократно проводимой процедуры РДН, CPAP-терапия представляет собой хронический метод лечения, существенно снижающий качество жизни многих пациентов, особенно в начале лечения [23].

При анализе промежуточных данных регистра Symplicity, представленных в мае 2015 года, показано, что РДН одинаково эффективна в подгруппах пациентов с синдромом обструктивного апноэ во время сна и без него, причем в группе лиц с синдромом обструктивного апноэ во время сна применение CPAP/BiPAP-терапии (от англ. *bilevel positive airway pressure* — создание двухуровневого положительного давления в верхних дыхательных путях) существенно не влияло на выраженность гипотензивного действия РДН [24].

Фибрилляция предсердий

Одним из самых интересных и перспективных направлений изучения РДН может стать ее антиаритмическая эффективность. В настоящее время данные о влиянии РДН на частоту нарушений ритма крайне ограничены. Наиболее значимым представляется исследование Е. А. Покушалова и соавторов (2012), в котором изучали частоту рецидивов фибрилляции предсердий у больных, которым одновременно выполнялись РЧА устьев легочных вен и РДН: 14 пациентов были распределены в группу, где проводили только РЧА устьев легочных вен, а 13 пациентам выполняли комбинированное вмешательство. Доля больных с рецидивами фибрилляции предсердий в группе РДН + РЧА устьев легочных вен на протяжении 12 месяцев была меньше по сравнению с контрольной группой, в которой выполняли только РЧА устьев легочных вен (9/13 по сравнению с 4/14, или 69 против 29%) [25].

В настоящее время исследования в этом направлении продолжают. Е. А. Покушалов и Steinberg J. S. планируют набрать 300 пациентов для изучения рецидивов фибрилляции предсердий. Пациенты будут распределены в 2 группы по такому же принципу, что и в предыдущем исследовании. По окончании исследования авторы планируют оценить не только частоту рецидивов фибрилляции предсердий, но и динамику АД, гипертрофии левого желудочка, а также норадреналина и мозгового натрийуретического пептида через 6 и 12 месяцев после РДН [26].

«Мягкая резистентная» артериальная гипертензия

Согласно современным клиническим рекомендациям, в настоящее время показания к РДН ограничены резистентной АГ с АД > 160/90 мм рт. ст. при неэффективности консервативной терапии, что соответствует критериям включения в исследования Symplicity HTN-1 и 2, а сама процедура позиционируется не как замена традиционной терапии, а как ее усиление. Однако возникает вопрос: будет ли столь же эффективна РДН у пациентов с более доброкачественным течением АГ? Клиническую ситуацию, при которой на фоне приема 3 и более антигипертензивных препаратов САД сохраняется на уровне 140–160 мм рт. ст., авторы назвали «мягкой резистентной» АГ.

Kaltenbach В. с соавторами (2013) выполнили РДН 20 пациентам с «мягкой резистентной» АГ. Исходное офисное АД составляло 148,4/83,0 ± 6,6/11,0 мм рт. ст. Через 3 месяца офисное АД снизилось на 5,7/0,6 ± 20,0/8,3 мм рт. ст. ($p = 0,2$),

а через 6 месяцев — на $13,1/5,0 \pm 13,6/8,3$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). Динамика среднесуточного АД по данным мониторинга через 6 месяцев составила $11,3/4,1 \pm 8,6/7,3$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). Четверым пациентам в течение первых трех месяцев после РДН удалось снизить дозу и/или количество антигипертензивных препаратов [27].

В исследование аналогичного дизайна Ott С. с соавторами (2013) включено 54 пациента. Через 6 месяцев после РДН офисное АД снизилось в среднем на $13/7$ мм рт. ст. (САД: 151 ± 6 по сравнению с 138 ± 21 мм рт. ст., $p < 0,001$; ДАД: 83 ± 11 по сравнению с 75 ± 11 мм рт. ст., $p < 0,001$). Из них 36 пациентам через 6 месяцев выполнено суточное мониторирование АД. Снижение среднесуточного АД составило $14/7$ мм рт. ст. (САД: 150 ± 16 по сравнению с 136 ± 16 мм рт. ст., $p < 0,001$; ДАД: 83 ± 10 по сравнению с 76 ± 10 мм рт. ст., $p < 0,001$). В результате РДН у 51% пациентов офисное АД достигло целевых значений $< 140/90$ мм рт. ст. [28].

Таким образом, у пациентов с «мягкой резистентной» АГ процедура РДН оказалась эффективна, однако при непрямом сравнении различных клинических исследований складывается впечатление, что чем выше исходное АД, тем больше относительная эффективность РДН. В эту же гипотезу укладываются данные об очень небольшом снижении АД у лиц с хронической сердечной недостаточностью и исходной нормотензией.

Негативные результаты получены в исследовании ($n = 71$) Desch S. с соавторами (2015), особенностью которого является наличие группы слепого контроля, в которой проводили симуляцию инвазивного вмешательства. Исходно САД в дневное время в 1-й группе составило $144,4 \pm 4,8$ мм рт. ст., во 2-й группе — $143,0 \pm 4,7$ мм рт. ст. Через 6 месяцев по данным суточного мониторирования САД снизилось на $7,0$ (95% доверительный интервал, 95% ДИ: $-10,8; -3,2$) мм рт. ст. в группе, где проводилась РДН, и на $3,5$ (95% ДИ: $-6,7; -0,2$) мм рт. ст. в контрольной группе ($p = 0,15$). Таким образом, в этом исследовании так же, как и в Symplicity HTN-3, не выявлено значимой динамики САД между группами сравнения [29].

В настоящее время идет набор пациентов в нерандомизированное исследование Mahfoud F. и Böhm M., целью которого является изучение эффективности и безопасности РДН у больных АГ и другими заболеваниями, характеризующимися повышенной симпатической активностью. Важной особенностью этого исследования стала возможность использования разных систем РДН, таких как Symplicity Flex Medtronic/Ardian, EnligHTN

St. Jude Medical, Paradise Recor и V2 Vessix. В исследование, которое завершится в 2021 году, планируется включить 1000 пациентов с АГ, хронической сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек, сахарным диабетом и нарушениями ритма. За время наблюдения будут оценены показатели офисного АД, среднесуточного АД, домашнего мониторирования АД, функция почек, состояние миокарда по данным эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии, изменения частоты сердечных сокращений и динамика нарушений ритма, метаболизм глюкозы и инсулинорезистентность [30]. Эта работа представляется чрезвычайно интересной и актуальной, так как позволит оценить методику в целом в условиях реальной клинической практики, а также сравнить разные системы РДН.

Подводя итоги, стоит сказать следующее. Нам представляется, что будущее РДН выглядит довольно оптимистичным, причем не только при резистентной АГ, но и при других состояниях, патогенетически сопровождающихся гиперсимпатикотонией. Однако необходимы более крупные и длительные исследования, в первую очередь направленные на изучение прогноза. Создание и изучение новых катетерных технологий позволяет надеяться на активное внедрение РДН уже в ближайшие годы [31–33]. Однако уже сейчас можно полагать, что эра монополии консервативной терапии в области лечения АГ завершается.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Сулимов В. А. читал лекции и проводил исследовательскую работу для компаний Medtronic, Bayer, Sanofi-Aventis, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb;

Родионов А. В. читал лекции и проводил исследовательскую работу для компаний Medtronic, Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Sandoz;

Светанкова А. А. заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в этой статье. / V. A. Sulimov presented lectures and conducted research for the companies Medtronic, Bayer, Sanofi-Aventis, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb;

A. V. Rodionov presented lectures and conducted research for the companies Medtronic, Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Sandoz;

A. A. Svetankova declares no conflict of interest regarding this paper.

Список литературы / References

1. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler MD et al. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension*. 2009;54(6):1195–1201. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138610.
2. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275–1281. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3.
3. Krum H, Barman N, Schlaich M. Symplicity HTN-1 Investigators. Results presented at EuroPCR annual meeting 2013, 21–24 May 2013, Paris.
4. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich M, Schmieder RE, Böhm M et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903–1909. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
5. Kandzari DE. Device and Clinical Trial Update: Symplicity and Spyral. Results presented at TCT annual meeting 2013, 28 October 2013, San Francisco.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz R, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219. doi: 10.1093/eurheartj/ehf151.
7. Mahfoud F, Lüscher TF, Andersson B, Baumgartner I, Cifkova R, Dimario C et al. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J*. 2013;34(28):2149–2157. doi: 10.1093/eurheartj/ehf154.
8. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, Devireddy CM, Esler M, Fahy M et al. Predictors of blood pressure response in the Symplicity HTN-3 trial. *Eur Heart J*. 2015;36(4):219–227. doi: 10.1093/eurheartj/ehu441.
9. Warchol-Celinska E, Januszewicz A, Prejbisz A, Kądziała J. Renal denervation after the simplicity HTN-3 trial. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2014;10(2):75–77. doi: 10.5114/pwki.2014.43509.
10. Ott C, Schmieder RE. Renal denervation for resistant hypertension: past, present, and future. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(8):577. doi: 10.1007/s11906-015-0577-6.
11. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation*. 2011;123(18):1940–1946. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.991869.
12. Maraj S, Patel R, Oliveros R, Sanon S, Dao T, Hur S et al. Potential cardiometabolic benefits of renal artery denervation in diabetics. *J Diabetes Metab*. 2012; S3:007. doi: 10.4172/2155-6156.S3-007.
13. Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Баев А. Е., Семке Г. В., Рипп Т. М. и др. Дополнительные благоприятные эффекты симпатической денервации почек при лечении резистентной артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Артериальная гипертензия*. 2014;20(2):107–112. [Falkovskaya AY, Mordovin VF, Pekarskiy SE, Baev AE, Semke GV, Ripp TM et al. Transcatheter renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus has beneficial effects beyond blood pressure reduction. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2014;20(2):107–112. In Russian].
14. Tsioufs C. Renal sympathetic denervation in metabolic syndrome (Metabolic syndrome study) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01911078>
15. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Böhm M et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(10):901–909. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.034.
16. Schirmer SH, Sayed MM, Reil JC, Ukena C, Linz D, Kindermann M et al. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(18):1916–1923. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.073.
17. Davies JE, Manisty CH, Petraco R, Barron AJ, Unsworth B, Mayet J et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study. *Int J Cardiol*. 2013;162(3):189–192. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.019.
18. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60(2):419–424. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193870.
19. Dörr O, Liebetrau C, Möllmann H, Achenbach S, Sedding D, Szardien S et al. Renal sympathetic denervation does not aggravate functional or structure renal damage acutely. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):479–480. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.051.
20. Hering D, Mahfoud F, Walton AS, Krum H, Lambert GW, Lambert EA et al. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(7):1250–1257. doi: 10.1681/ASN.2011111062.
21. Ott C, Mahfoud F, Schmid A, Toennes SW, Ewen S, Ditting T et al. Renal denervation preserves renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension. *J Hypertens*. 2015;33(6):1261–1266. doi: 10.1097/HJH.0000000000000556.
22. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811–817. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788.
23. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kądziała J, Śliwiński P, Bieleń P et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension*. 2011;58(4):559–565. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173799.
24. Mahfoud F, Linz D, Mancia G, Narkiewicz K, Ruilope LM, Schlaich MP et al. Renal artery denervation for treatment of hypertensive patients with or without obstructive sleep apnea and resistant hypertension: Results from the Global SYMPPLICITY Registry. *J Hypertens*. 2015;33: e108. doi: 10.1097/01.hjh.0000467640.39623.b2.
25. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Baranova V, Turov A et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(13):1163–1170. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.036.
26. Pokushalov E, Steinberg JS. Renal artery denervation in addition to catheter ablation to eliminate atrial fibrillation (ERADICATE-AF) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01873352>.
27. Kaltenbach B, Franke J, Bertog SC, Steinberg DH, Hofmann I, Sievert H. Renal sympathetic denervation as second-line therapy in mild resistant hypertension: A pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;81(2):335–339. doi: 10.1002/ccd.24557.

28. Ott C, Mahfoud F, Schmied A, Ditting T, Sobotka PA, Veelken R et al. Renal denervation in moderate treatment resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(20):1880–1886. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.023.
29. Desch S, Okon T, Heinemann D, Kulle K, Röhnert K, Sonnabend M et al. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension*. 2015;65(6):1202–1208. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05283.
30. Mahfoud F, Böhm M. Influence of catheter-based renal denervation in diseases with increased sympathetic activity [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01888315>.
31. Daemen J, Van Mieghem N. First-in-man radial access renal denervation with the ReCor Radiance™ catheter. *EuroIntervention*. 2015;10(10):1209–1212. doi: 10.4244/EIJY14M12_03.
32. Sievert H, Schofer J, Ormiston J, Hoppe UC, Meredith IT, Walters DL et al. Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter in patients with resistant hypertension: 6-month results from the REDUCE-HTN clinical study. *EuroIntervention*. 2015;10(10):1213–1220. doi: 10.4244/EIJY14M12_01.
33. Verheye S, Ormiston J, Bergmann M, Sievert H, Schwandt A, Werner N et al. Twelve-month results of the Rapid Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension Using the OneShot™ Ablation System (RAPID) study. *EuroIntervention*. 2015;10(10):1221–1229. doi: 10.4244/EIJY14M12_02.

Информация об авторах:

Сулимов Виталий Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России;

Родионов Антон Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России;

Светанкова Анастасия Александровна — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России.

Author information:

Vitaliy A. Sulimov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Therapy № 1, Medical Faculty, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University;

Anton V. Rodionov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy № 1, Medical Faculty, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University;

Anastasiya A. Svetankova, MD, PhD Student, Department of Therapy № 1, Medical Faculty, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.