

Радиочастотная денервация почечных артерий. Миф или реальность?

В.А.Григин, Н.М.Данилов[✉], Ю.Г.Матчин, И.Е.Чазова

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Рефрактерная артериальная гипертензия в современной кардиологии является актуальной проблемой, приводящей к развитию таких осложнений, как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, и, как следствие, к ранней инвалидизации больных. Появление такого немедикаментозного метода, как радиочастотная денервация почечных артерий, в комплексной гипотензивной терапии позволяет рассчитывать на достижение контроля над артериальным давлением и, соответственно, снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В данной статье представлено актуальное состояние вопроса об использовании данного метода в клинической практике.

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертензия, радиочастотная денервация почечных артерий, симпатическая нервная система, артериальное давление.

[✉]ndanilov1@gmail.com

Для цитирования: Григин В.А., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Радиочастотная денервация почечных артерий. Миф или реальность? Системные гипертензии. 2015; 12 (3): 39–44.

Radiofrequency denervation of renal arteries. Myth or reality?

V.A. Grigin, N.M. Danilov[✉], Yu.G. Matchin, I.E. Chazova

Russian Cardiologica Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

Resistant hypertension is an urgent problem in modern cardiology, leading to myocardial infarction, stroke, and, as a consequence, early disability of patients. The emergence of such a method as radiofrequency denervation of the renal arteries in the complex antihypertensive therapy can expect to achieve control of blood pressure and thus reduce the risk of cardiovascular complications. This article presents the current state of the use of this method in clinical practice.

Key words: resistant hypertension, renal denervation, sympathetic nervous system, blood pressure.

[✉]ndanilov1@gmail.com

For citation: Grigin V.A., Danilov N.M., Matchin Yu.G., Chazova I.E. Radiofrequency denervation of renal arteries. Myth or reality? Systemic Hypertension. 2015; 12 (3): 39–44.

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из самых распространенных хронических заболеваний в развитых странах и один из главных факторов развития таких сердечно-сосудистых осложнений, как ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и инсульт. По некоторым оценкам распространенность АГ среди взрослого населения составляет более 25%. Несмотря на существование разных схем комбинированной гипотензивной терапии, в значительном количестве случаев достичь целевых уровней артериального давления (АД) не удается, это может указывать на наличие у больных рефрактерной АГ (РАГ). В национальных рекомендациях РАГ называется АГ, при которой лечение, включающее изменение образа жизни и рациональную комбинированную гипотензивную терапию с применением адекватных доз не менее 3 препаратов, в числе которых диуретик, не приводит к достаточному снижению АД и достижение его целевого уровня [1].

Точная распространенность РАГ в настоящее время неизвестна и требует дальнейшего изучения, однако, по данным разных клинических исследований, частота встречаемости данного состояния колеблется от 9 до 40% [2–4].

Почечные нервы в патогенезе АГ

Почечные нервы представлены нервными волокнами, которые формируются из аортально-почечных узлов, нижних отделов чревного сплетения, ветвей верхних узлов поясничного отдела симпатического ствола, а также преганглионарных парасимпатических волокон правого блуждающего нерва. В состав почечных нервных сплетений, которые проходят в толще адвентиции почечных артерий, входят как эфферентные симпатические волокна, отвечающие за реабсорбцию натрия и выработку ренина, так и афферентные нервные сплетения, которые передают импульсы от механо- и хеморецепторов почек в центральную нервную систему, а также участвуют в регуляции гомеостаза сердечно-сосудистой системы.

Влияние почечных нервов на функцию почек начали изучать еще в середине XIX в., когда в 1859 г. К.Бернард пер-

вым продемонстрировал в опыте на собаке увеличение мочевыделения той почкой, чревной нерв к которой пересекли [5]. Ряд последующих исследований подтвердил увеличение диуреза и натрийуреза после почечной денервации на подопытных животных [6, 7]. В одном из исследований изучался непосредственный эффект односторонней почечной денервации на реабсорбцию натрия у крыс. В этой работе было показано, что увеличение диуреза и экскреции натрия после денервации не сопровождалось изменением почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. Исследователи пришли к выводу, что данные наблюдения вызваны уменьшением реабсорбции натрия и воды в проксимальных почечных канальцах [8].

В других работах оценивался противоположный эффект – стимуляция почечных нервов приводила к повышенной выработке ренина у животных [9–11].

Одно из первых исследований, показавших роль почечных нервов в регуляции системного АД, было проведено в 1945 г. В нем авторы продемонстрировали, что при длительной стимуляции нервных волокон почечных артерий у собак отмечалось стойкое повышение АД [12]. Важность почечных нервов в регуляции АД была продемонстрирована также в другом исследовании: после денервации почечных артерий у свиней отмечалось стойкое снижение АД [13]. В аналогичной работе двухсторонняя денервация почечных артерий у крыс приводила к последующему снижению АД [14]. Основываясь на результатах этих и других исследований, ряд авторов высказали гипотезу, что гиперактивация симпатической нервной системы (СНС), в частности активация почечных нервов, вызывает повышение АД [15].

Немаловажная роль в развитии АГ принадлежит афферентным нервным волокнам, активность которых увеличивается при увеличении внутрипочечного кровотока, что приводит к раздражению механо- и хеморецепторов [16]. В некоторых исследованиях на животных было показано, что раздражение афферентных нервных волокон одной почки приводило к гиперактивности эфферентных нервных волокон и вазоконстрикции в контра-

латеральной почке. Разрушение спинного мозга способствовало исчезновению данного рено-ренального рефлекса, который осуществляется через супраспинальные нервы [17]. Ряд исследований показал взаимосвязь афферентных почечных нервов с центральной нервной системой. В одной работе после денервации почек у крыс определялось повышение уровня норадреналина в гипоталамусе без значительного изменения АД, это позволило авторам предположить, что афферентные почечные нервы могут стимулировать гипоталамическую норадренергическую активность [18]. Более явные доказательства взаимосвязи почечных нервов с центральной нервной системой были получены в другом исследовании, в котором регистрировалась электрическая активность продолговатого мозга и гипоталамуса в ответ на раздражение афферентных почечных нервов у кошек [19].

Дальнейшие исследования с участием людей показали, что больные АГ, а также с гипертрофией левого желудочка на фоне длительного течения АГ имеют повышенный уровень норадреналина плазмы почек [20]. При оценке общей симпатической активности у больных АГ выявлено увеличение мышечной симпатической активности по сравнению со здоровыми добровольцами [21].

Таким образом, накопленный опыт многочисленных экспериментальных исследований, активно проводившихся во 2-й половине XX в., показал важность симпатических почечных нервов в регуляции системного АД и развитии АГ.

Хирургическая симпатэктомия в лечении РАГ

В 1-й половине XX в., задолго до появления современных гипотензивных препаратов и накопления научной доказательной базы, в клинической практике появился хирургический метод лечения больных с тяжелым течением АГ.

В 1928 г. N.Keith и соавт. [22] опубликовали статью, в которой указывали, что средняя продолжительность жизни на поздних этапах злокачественной АГ составляет не более 8 мес. Эти данные явились предпосылкой для поиска новых методов лечения больных с рефрактерным течением АГ. В 1931 г. в одном из исследований на собаках был показан выраженный гипотензивный эффект после последовательного иссечения *nervi splanchnici*, а также груднопоясничных паравerteбральных симпатических ганглиев [23].

С 1933 г. начали применяться разные методики симпатэктомии у человека. В течение последующих 10–15 лет было выполнено значительное количество данных операций у пациентов с неконтролируемой АГ [24]. Во всех работах отмечался значительный гипотензивный эффект [25–27], однако высокий процент смертности, инвалидизации и осложнений (ортостатическая гипотензия, нарушение мочеиспускания, аритмии и т.д.), неоднозначное мнение медицинского сообщества в отношении данной операции [28] не позволили использовать эту методику в повседневной клинической практике.

Радиочастотная денервация почечных артерий

В последнее 10-летие в мировом медицинском сообществе возобновился интерес к изучению РАГ, что связано с широким распространением АГ, особенно в развитых странах, где ее распространенность достигает 40% [29]. Развитие науки способствовало появлению новых методов исследования и созданию современного медицинского оборудования, что позволило более объективно взглянуть на патогенез АГ.

Концепция эндоваскулярной денервации предложена в 2003 г. инженерами фирмы Ardian Inc. (США) Howard Levin и Mark Gelfand, которые рассматривали эту методику как безопасный аналог хирургической симпатэктомии, применявшейся в 1930–1960-х годах для лечения больных злокачественной АГ [30].

В 2005–2007 гг. в серии доклинических исследований более чем на 300 животных была показана безопасность методики радиочастотной катетерной денервации почечных артерий и усовершенствован алгоритм работы

радиочастотного генератора. В декабре 2007 г. в одном из исследований 7 домашних свиней получили в общей сложности 32 радиочастотные аппликации при помощи радиочастотного катетера Symplicity Catheter System. В качестве методов для исследования безопасности процедуры выполнялась ангиография почечных артерий до, сразу после и через 6 мес после денервации, а также проводилось гистологическое исследование срезов почечных артерий. Проведенные исследования продемонстрировали отсутствие осложнений в местах радиочастотных воздействий. По данным гистологии, основные изменения наблюдались в адвентициальном слое в виде фиброза нервных волокон, выявленного в 10–25% исследуемого материала, а также отмечалось утолщение эпинеурия и перинеурия. Значимой гиперплазии или воспаления в мышечной оболочке артерий, признаков тромбоза и повреждения близко прилегающих тканей по данным гистологии не наблюдалось [31].

Первую процедуру радиочастотной денервации (РДН) у человека выполнили 6 июня 2007 г. доктор Rob Whitbourn с коллегами из Мельбурна, а в 2009 г. в журнале «Lancet» были опубликованы первые результаты многоцентрового когортного исследования по безопасности и эффективности данной методики [32]. В это исследование были включены 50 пациентов с систолическим АД (САД) ≥ 160 мм рт. ст. на фоне приема 3 и более гипотензивных препаратов, включающих диуретик в максимально переносимых дозировках. Пятеро больных были исключены из исследования из-за двойного кровоснабжения почек. В период с июня 2007 по ноябрь 2008 г. пациентам были проведены процедуры РДН. Первичные конечные точки оценки эффективности и безопасности выполнялись через 1, 2, 6, 9 и 12 мес после РДН. Среднее значение АД до процедуры при офисном измерении составило 177/101 мм рт. ст., к 12 мес наблюдения АД снизилось до 150/84 мм рт. ст. Уровень норадреналина уменьшился на 47%. Одна из процедур осложнилась диссекцией почечной артерии, которая не потребовала дополнительных вмешательств. Других осложнений зарегистрировано не было.

Первые в России процедуры РДН были выполнены в середине декабря 2011 г. в Институте клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова. Осложнений как со стороны области манипуляции, так и со стороны места пункции зарегистрировано не было. По данным суточного мониторинга АД (СМАД) отмечалось выраженное снижение САД со 174 \pm 12 до 145 \pm 10 мм рт. ст. через 3 сут после вмешательства. Устойчивый гипотензивный эффект был подтвержден результатами СМАД через 1 мес после денервации – уровень САД в среднем составил 131 \pm 6 мм рт. ст. Эти данные оказались сопоставимыми с данными исследования Symplicity HTN-1 [33]. Через 12 мес наблюдения (n=14) отмечалось снижение показателей САД/диастолического АД (ДАД) при офисном измерении на 30/14 мм рт. ст. ($p < 0,01$) и по данным СМАД – на 13/13 мм рт. ст. [34].

После публикации первых результатов по РДН у больных с рефрактерным течением АГ в 19 центрах Австралии, Европы и США инициирована серия пилотных исследований Symplicity HTN-1, главной задачей которых являлось изучение эффективности и безопасности данной процедуры. Результаты этого исследования были доложены 3 сентября 2013 г. на конгрессе Европейского общества кардиологов в Амстердаме. В Symplicity HTN-1 были включены 153 пациента с САД ≥ 160 мм рт. ст. на фоне приема 3 и более гипотензивных препаратов, в том числе диуретика в максимально переносимых дозировках. У 88 пациентов через 3 года после РДН среднее снижение офисного АД составило 32/14 мм рт. ст. Около 50% больных достигли целевого уровня АД, сохраняющегося у них в течение года наблюдения. Эффективной считалась процедура, если снижение офисного САД через 6 мес после РДН составляло не менее 10 мм рт. ст. Число пациентов, у которых процедура была эффективной в течение 36 мес наблюдения, оставалось стабильным и составляло 93%, при этом у

83% больных, которые изначально были в группе «неответчиков», в дальнейшем отмечалось снижение офисного САД >10 мм рт. ст. У каждого 10-го пациента не отмечалось значимого снижения АД. Возможно, причинами неэффективности РДН являлись отсутствие гиперактивности СНС как основного механизма развития РАГ у этих больных, глубокое расположение нервных волокон, недоступных для радиочастотного воздействия, а также технические погрешности в ходе выполнения самой процедуры. При анализе предикторов хорошего ответа четкой связи в отношении возраста, скорости клубочковой фильтрации, наличия сахарного диабета, типа используемого радиочастотного катетера не было получено. Лишь у 2 больных в наблюдаемые сроки определялись гипотония и признаки почечной недостаточности, не связанные с РДН, которые были успешно излечены. В 13 случаях потребовалась госпитализация в связи с развитием гипертонического криза. У 4 больных через 2 года наблюдения выявлены стенозы почечных артерий: в 2 случаях прогрессирование ранее диагностированных стенозов, не связанных с РДН, которые были успешно стентированы, еще в 2 случаях стенозы были незначимы [35]. В исследовании было отмечено 3 летальных исхода, но ни одна из смертей не была связана с процедурой [36].

Вслед за серией пилотных исследований в середине 2009 г. стартовало многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование по изучению эффективности и безопасности РДН. Исследование проводилось в 24 центрах Европы, Австралии и Новой Зеландии. Критериями включения были наличие РАГ и возраст от 18 до 85 лет. Перед включением обследованы 190 больных, 84 из которых не были включены в исследование: у 36 пациентов после нескольких недель медикаментозной терапии отмечалось снижение САД <160 мм рт. ст.; в 30 случаях была выявлена неподходящая анатомия почечных артерий; 10 больных отказались от проведения процедуры. Затем 106 пациентов были рандомизированы для проведения процедуры РДН и группы контроля терапии. Первичной конечной точкой являлась оценка эффективности и безопасности процедуры через 6 мес. В группе пациентов после РДН через 6 мес отмечено снижение АД на $32/12$ мм рт. ст., более 80% больных отметили снижение САД >10 мм рт. ст., у 5 пациентов снижение САД составило 5 мм рт. ст. и менее. В контрольной группе отмечено увеличение САД на 1 мм рт. ст. Затем была выполнена РДН в группе контроля. Через 30 мес наблюдения при оценке объединенной группы отмечались уменьшение АД на $34/13$ мм рт. ст., незначительное уменьшение частоты сердечных сокращений. При оценке безопасности в течение 1-го года после РДН было зарегистрировано 9 гипертонических кризов и 2 эпизода гипотензии, потребовавших госпитализации, в течение последующих 18 мес наблюдения – 3 гипертонических криза с госпитализацией, 1 эпизод острой транзиторной почечной недостаточности и 2 смерти, не связанные с процедурой [37].

В сентябре 2011 г. стартовало многоцентровое проспективное рандомизированное простое слепое контролируемое исследование Symplicity HTN-3, целью которого было оценить эффективность и безопасность РДН у больных неконтролируемой АГ. В исследование были включены 535 больных РАГ, которые были рандомизированы в пропорции 2:1 на группу с РДН и группу с имитацией РДН, в которой радиочастотный катетер позиционировался в просвете почечных артерий, но аппликации не проводились. Через 6 мес после процедуры при офисном измерении АД различие в снижении САД между этими группами было недостоверно и составило $2,39$ мм рт. ст. ($p=0,26$). По данным СМАД отмечалось уменьшение САД на $6,75 \pm 15,11$ мм рт. ст. в группе с РДН и на $4,79 \pm 17,25$ мм рт. ст. в группе, где проводилась имитация процедуры. Разница изменения САД между группами составила $1,96$ мм рт. ст. и была незначимой ($p=0,98$). Различий в профиле безопасности между группами выявлено

не было. Таким образом, это исследование не показало значимого снижения АД у больных РАГ, перенесших процедуру, по сравнению с больными, которым РДН не проводилась. К возможным причинам неудачи Symplicity HTN-3 эксперты относят неудачный дизайн исследования, недостаточный опыт интервенционных хирургов, неправильный отбор кандидатов для процедуры, а также невозможность контролировать режим приема лекарственных препаратов у пациентов в послеоперационном периоде наблюдения [38, 39]. Учитывая недостижение первичной конечной точки эффективности в этом исследовании, исследование Symplicity HTN-4 было отменено.

В январе 2012 г. появился проспективный многоцентровой глобальный регистр по почечной денервации – Global SYMPPLICITY Registry (prospective registry for Sympathetic renal denervation in selected indications Through 3–5 Years), целью которого является долгосрочная оценка безопасности и эффективности РДН у больных РАГ, а также у больных с другими заболеваниями, характеризующимися гиперактивацией СНС. В исследовании используется система для денервации SymplicityTM. В регистре принимают участие более 200 исследовательских центров во всем мире, некоторые из них находятся в России. В настоящее время в регистр включены более 1500 пациентов со средним АД $164/89 \pm 24/16$ мм рт. ст. и средним количеством принимаемых гипотензивных препаратов $4,39 \pm 1,33$. Предварительные результаты показали снижение офисного АД на $22/11$ и $37/23$ мм рт. ст. в группах больных с исходным САД менее и более 180 мм рт. ст. соответственно. По данным СМАД через 6 мес наблюдения отмечалось снижение САД на 7 мм рт. ст., а также повышение ДАД [40]. В течение года наблюдения зарегистрировано 6 госпитализаций по поводу гипертонического криза, у 6 больных диагностирован инсульт. У 4 пациентов был диагностирован инфаркт миокарда. В нескольких случаях госпитализации были связаны с развитием фибрилляции предсердий, сердечной и почечной недостаточностью. Четыре процедуры осложнились развитием псевдоаневризмы и одна – гематомой на периферических сосудах. В исследовании отмечено 5 летальных исходов после РДН, не связанных с процедурой.

РДН при сопутствующих состояниях, сопровождающихся гиперактивацией СНС

В настоящее время, по данным ресурса clinicaltrials.gov, зарегистрировано более 100 исследований, связанных с процедурой РДН. Значительная часть работ посвящена изучению влияния РДН на клиническое течение заболеваний, сопровождающихся гиперактивностью СНС (сердечная недостаточность, синдром обструктивного апноэ сна, ожирение и инсулинорезистентность).

В нескольких работах отмечено снижение уровня глюкозы и инсулина после РДН [41, 42]. В другом исследовании в послеоперационном периоде отмечается снижение индекса апноэ/гипоапноэ у пациентов с сопутствующим наличием синдрома обструктивного апноэ сна [43]. Однако механизм данного эффекта в настоящее время неизвестен и требует дальнейших исследований.

Отдельно стоит отметить влияние РДН на состояние проводящей системы сердца. В одном из исследований установлено, что после РДН у пациентов несколько уменьшается частота сердечных сокращений, а также интервал PR – показатели сердечной вегетативной активности [44]. В работе Е.Покушалова был показан лучший контроль синусового ритма после РДН в сочетании с абляцией устьев легочных вен у больных с мерцательной аритмией, чем в случае, если бы проводилась только абляция легочных вен [45].

Типы катетеров для денервации, первые результаты

В настоящее время в распоряжении медицинского сообщества имеется несколько типов устройств для

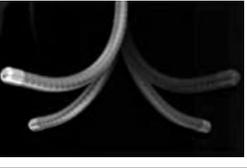
Сравнение разных типов радиочастотных катетеров			
Устройство	Тип катетера	Технические детали	Клинические данные
Symplcity™, Medtronic Inc, Миннеаполис, США. CE: февраль 2008 г. 	6 Fr, монополярный, моноэлектродный; диаметр артерии >4 мм	8 Ватт, 2 мин на абляцию, >4 абляций в артерии, без ирригации	Рандомизированное слепое исследование Symplcity HTN-3 (n=535) не показало значимого различия в снижении САД между группой РДН и группой контроля через 6 мес после процедуры [38]. Исследование Symplcity HTN-4 отменено. Ведется международный регистр – Global SYMPLICITY Registry
Symplcity Spyrall™, Medtronic Inc, Миннеаполис, США. CE: нет данных 	4–6 Fr, монополярный, 4 электрода на катетере; диаметр артерии 3–8 мм	8 Ватт, 1 мин на абляцию, 1 абляция в артерии, без ирригации	В небольшом пилотном исследовании (n=40) через 1 мес наблюдения при офисном измерении отмечается снижение АД на 16±20/7±12 мм рт. ст. (n=40), через 3 мес – на 15±23/7±10 мм рт. ст. (n=29) по сравнению с исходными показателями (p<0,01) [47]
EnligHTN™, St. Jude Medical, Сент-Пол, США. CE: декабрь 2011 г. 	8 Fr, монополярный, 4 электрода размещены на корзине; диаметр артерии 4–8 мм	6 Ватт, 90 с на абляцию, 2 абляции в артерии, без ирригации	Исследование EnligHTN I, 46 больных в 4 центрах в Австралии и Греции. Значимое снижение АД при офисном измерении -29/-13 мм рт. ст. (p<0,0001) и по результатам СМАД -13/-7 мм рт. ст. через 24 мес после процедуры [48]. Исследования EnligHTN II и III продолжаются. Исследование EnligHTN IV отменено
Celsius ThermoCool RD, Biosense Webster, Даймонд-Бар, США. CE: май 2012 г. 	8 Fr, монополярный, 4 электрода на катетере; диаметр артерии >4 мм	10–20 Ватт, 30 с на абляцию, 4–6 абляций в артерии. Охлаждение – ирригация	В небольшом пилотном исследовании (n=10) через 6 мес наблюдения по данным СМАД отмечается значимое снижение САД на 21 мм рт. ст. (p=0,003) и ДАД на 11 мм рт. ст. (p=0,005) по сравнению с исходными показателями [49]. Проводятся исследования RENABLATE I и II
One-Shot™, Covidien Ltd, Дублин, Ирландия. CE: февраль 2012 г. Отозван – январь 2014 г. 	7–8 Fr, монополярный, спиралевидный электрод вмонтирован в баллон низкого давления (<1 атмосферы), диаметр артерии 4–7 мм	25 Ватт, 2 мин на абляцию, 1 абляция в артерии. Охлаждение – ирригация	Исследование RAPID – 50 больных в 11 центрах в Европе и Новой Зеландии. Значимое снижение АД при офисном измерении -22/-8 мм рт. ст. (p<0,0001/p=0,0014) и по результатам СМАД -11/-6 мм рт. ст. через 12 мес после процедуры [50]. Исследование RAPID II отменено
Vessix™, Boston Scientific, Натик, США. CE: май 2012 г. 	8 Fr, биполярный, 8 электродов на баллоне; давление 3 атмосферы; диаметр артерии 3–7 мм	1 Ватт, 30 с на абляцию, 1–2 абляции в артерии, без ирригации	Исследование REDUCE-HTN – 146 больных в 23 центрах в Европе, Австралии и Новой Зеландии. Через 6 мес после процедуры отмечено значимое снижение САД при офисном измерении на 24,6 мм рт. ст. и ДАД на 10,3 мм рт. ст. (p<0,0001). Через 12 мес АД снизилось на 29,6 мм рт. ст. и 13,6 для САД и ДАД соответственно [51]
Iberis™, Terumo Corp., Токио, Япония. CE: апрель 2013 г. 	4 Fr, монополярный, моноэлектродный; лучевой доступ; диаметр артерии >4 мм	8 Ватт, 2 мин, >4 абляций в артерии, без ирригации	Клинический случай (n=1). Через 2 нед после процедуры отмечается снижение офисного АД на 15/10 мм рт. ст. Iberis-HTN Registry – минимум 30 больных в нескольких центрах Европы (на этапе набора кандидатов) [52]
Verve™, Verve Medical, Санта-Барбара, США. CE: нет данных 	9 Fr, монополярный, мультиэлектродный; доступ – ретроградно по мочеточнику в лоханку	Низкое напряжение; 1 абляция на лоханке; без ирригации	В доклиническом исследовании на свиньях (n=16) через 30 дней после РДН осложнений и изменений со стороны лоханки и почечных артерий не выявлено. Отмечено уменьшение почечного норадреналина на 60% [53]

Рис. 1. Устройство для ультразвуковой денервации ReCor Percutaneous Renal Denervation System (PARADISE).

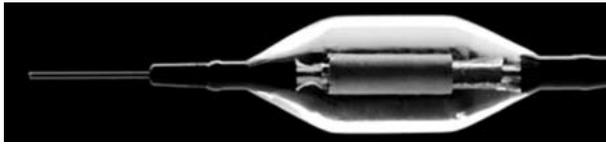
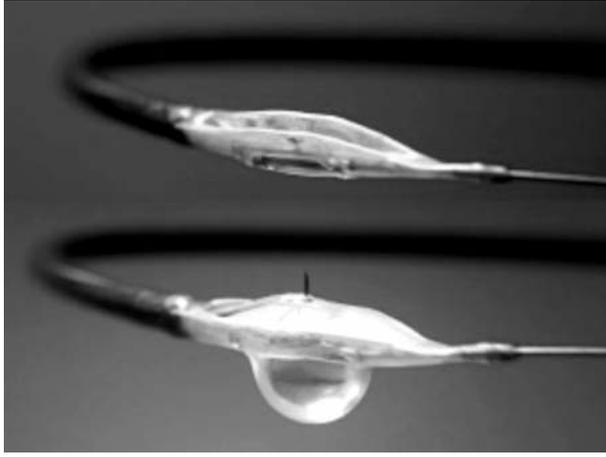


Рис. 2. Катетер для химической денервации Bullfrog™ Mercator MedSystems Inc.



денервации почечных артерий. Самые распространенные – радиочастотные системы. Устройства для РДН состоят из генератора радиочастотных волн и радиочастотного катетера – одноэлектродного или многоэлектродного. На конце катетера находятся зонды-электроды для абляции стенки почечной артерии. Генерируемая радиочастотная энергия, которая подается на кончик катетера, имеет мощность от 1 до 25 Вт, что приводит к разогреву окружающей зонд-электрод ткани и абляции нервных волокон. К таким типам устройств относятся одноэлектродное устройство I поколения Medtronic Symplicity™, которое использовалось в исследованиях Symplicity HTN 1–3,

а также разработанное для лучевого доступа Iberis™ Terumo Corp. Кроме того, в настоящее время существует несколько видов мультиэлектродных систем. Сравнительная характеристика радиочастотных катетеров представлена в таблице. Основными преимуществами мультиэлектродных устройств являются достижение полноты охвата радиочастотными аппликациями и существенное сокращение времени проведения процедуры за счет одновременной работы нескольких электродов. Кроме электромагнитной энергии существуют устройства для ультразвуковой денервации почек, например ReCor Gen-2 PARADISE (рис. 1), а также устройства для химической денервации, в частности Bullfrog™ Mercator MedSystems Inc (рис. 2). В настоящее время безопасность использования подобных устройств изучается в ряде доклинических исследований.

Недавно опубликован метаанализ 12 исследований по РДН с 2008 по 2012 г., в который вошли более 500 пациентов с РАГ [46]. Метаанализ включает 2 рандомизированных контролируемых исследования, 1 наблюдательное исследование с контрольной группой и 9 исследований без контрольной группы. В исследованиях были использованы 5 разных типов радиочастотных катетеров. Период наблюдения составлял от 1 до 24 мес. По результатам метаанализа установлено, что ни один из типов используемых катетеров не был эффективнее, чем другие.

Заключение

РАГ, несмотря на наличие большого количества различных гипотензивных препаратов, является важной клинической проблемой в современных развитых странах. РДН почечных артерий в большинстве клинических исследований показала долгосрочную эффективность и безопасность использования в комбинированном лечении больных с рефрактерным течением АГ. Однако данные многоцентрового проспективного слепого рандомизированного контролируемого исследования Symplicity HTN-3 не показали значимого различия в снижении АД у больных группы контроля и группы денервации. Полученные противоречивые результаты требуют более детального изучения, однако уже сейчас можно с уверенностью сказать, что данная методика – не миф и для нее найдется место применения в повседневной клинической практике.

Литература/References

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии – Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). М., 2008. / Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertenzii – Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (tretii peresmotr). М., 2008. [in Russian]
2. Dam-Marx C, Ye X, Sung JC et al. Results of a retrospective, observational pilot study using electronic medical records to assess the prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension in an ambulatory care setting. *Clin Ther* 2009; 31 (5): 1116–23.
3. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003; 290: 199–206.
4. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA et al. For the ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering and Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens* 2002; 4: 393–404.
5. Garg JP, Elliott WJ, Folker A et al. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005; 18 (5): 619–26.
6. Marshall EK, Kolls AC. Studies on the nervous control of the kidney in relation to diuresis and urinary secretion. I. The effect of unilateral excision of the adrenal, section of the splanchnic nerve and section of the renal nerves on the secretion of the kidney. *Am J Physiol* 1919; 49: 302.
7. Blake WD, Jurf AN. Renal sodium reabsorption after acute renal denervation in the rabbit. *J Physiol (Lond)* 1968; 196: 65.
8. Bello-Reuss E, Colindres R, Pastoriza-Munoz E et al. Effects of acute unilateral renal denervation in the rat. *J Clin Invest* 1975; 56: 208.
9. Vander AJ. Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anesthetized dogs. *Am J Physiol* 1965; 209: 659.
10. Brown JJ, Davics DL, Lever AF et al. Plasma renin concentration in relation to changes in posture. *Clin Sci* 1966; 30: 279.
11. DiBona GE. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 197–200.
12. Kottke FJ, Kubicek WG, Visscher MB. The production of arterial hypertension by chronic renal artery-nerve stimulation. *Am J Physiol* 1945; 145: 38.
13. O'Hagan KP, Thomas GD, Zambraski EJ. Renal denervation decreases blood pressure in DOCA-treated miniature swine with established hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3: 62–4.
14. Liard JF. Renal denervation delays blood pressure increase in the spontaneously hypertensive rat. *Experientia (Basel)* 1977; 33: 339.
15. Winternitz SR, Katholi RE, Oparil S. Role of the renal sympathetic nerves in the development and maintenance of hypertension in the spontaneously hypertensive rat. *J Clin Invest* 1980; 66: 971.
16. Ueda H, Uchida Y, Kamisaka K. Mechanisms of the reflex depressor effect by kidney in dog. *Jpn Heart J* 1967; 8: 597.
17. Calaresu FR, Kim P, Nakamura H, Sato A. Electrophysiological characteristics of reno-renal reflexes in the cat. *J Physiol* 1978; 283: 141.
18. Francisco LL, Hoverstein LG, DiBona GE. Renal nerves in the compensatory adaptation to ureteral occlusion. *Am J Physiol* 1980; 238: F229.
19. Calaresu FR, Ciriello J. Renal afferent nerves affect discharge rate of medullary and hypothalamic single units in the cat. *J Autonomic Nervous System* 1981; 3: 311.
20. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004; 43: 169–75.
21. Kaye DM, Lambert GW, Lefkowitz J et al. Neurochemical evidence of cardiac sympathetic activation and increased central nervous system norepinephrine turnover in severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 570–8.

22. Keith NM, Wagener HP, Kemohan JW. Arch Intern Med 1928; 41: 141.
23. Bradford C. The effects of progressive sympathectomy on blood pressure. Am J Physiol 1931; 592–6.
24. Hinton JW. Operative technique of thoracolumbar sympathectomy. Surg Gynec Obstet 1946; 84: 643.
25. Peet M, Woods W, Braden S. The surgical treatment of hypertension. JAMA 1940; 115: 1875.
26. Smithwick R. Technique for splanchnic resection for hypertension; preliminary report, Surgery 1940; 7: 10.
27. Page I, Heuer G. A surgical treatment of essential hypertension. J Clin Invest 1935; 14 (1): 22–6.
28. Allen EV. Sympathectomy for Essential Hypertension. Circulation 1952; 6: 131–40.
29. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005; 365: 217–23.
30. Stuart M. Masterminds of Ardan: An Interview With Inventors Mark Gelfand and Howard Levin. Start-Up. 2011.
31. Rippon M, Zarins D. Catheter-based renal sympathetic denervation: chronic preclinical evidence for renal artery safety. Clin Res Cardiol 2011.
32. 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; 373 (9671): 1275–81.
33. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Эндovasкулярная радиочастотная денервация почечных артерий – инновационный метод лечения рефрактерной артериальной гипертензии. Первый опыт в России. Ангиология и сосудистая хирургия. 2012; с. 51–3. / Danilov N.M., Matchin Yu.G., Chazova I.E. Endovascular radiofrequency denervation of renal arteries – innovative method of treatment of refractory arterial hypertension. First experience in Russia. Angiology and vascular surgery. 2012; s. 51–3. [in Russian]
34. Матчин Ю.Г., Григин В.А., Данилов Н.М. и др. Радиочастотная денервация почечных артерий в лечении рефрактерной артериальной гипертензии – результаты годичного наблюдения. Атмосфера. Новости кардиологии. 2013; 3: 12–8. / Matchin Yu.G., Grigin V.A., Danilov N.M. et al. Radiofrequency denervation of renal arteries in the treatment of refractory arterial hypertension – results of a one-year follow-up. Atmosfera. News of cardiology. 2013; 3: 12–8. [in Russian]
35. Schlaich M. Expanded results presented at the Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Annual Meeting. 2012.
36. Symplicity HTN-1 Investigators. Hypertension 2011; 57: 911–7.
37. Esler M, Krum H, Sobotka PA et al. Symplicity HTN-2 Investigators. Lancet 2010; 376: 1903–9.
38. Bhatt D, Kandzari D, O'Neill W et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med 2014; 370: 1393–401.
39. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q et al. Anatomical distribution of human renal sympathetic nerves: pathological study. J Am Coll Cardiol 2014; 63.
40. Böhm M, Mahfoud F, Ukena C et al. Rationale and design of a large registry on renal denervation: the Global SYMPPLICITY registry. EuroIntervention 2013; 9 (4): 484–92.
41. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I et al. Effect of Renal Sympathetic Denervation on Glucose Metabolism in Patients With Resistant Hypertension. Circulation 2011; 123: 1940–6.
42. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E 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: 559–65.
43. Tsioufis C, Papademetriou V et al. Renal denervation for sleep apnea and resistant hypertension: an alternative or complementary to effective CPAP treatment? Hypertension 2011; 58: e191.
44. Ukena C, Mahfoud F, Spies A et al. Effects of renal sympathetic denervation on heart rate and atrioventricular conduction in patients with resistant hypertension. Int J Cardiol 2013; 167 (6): 2846–51.
45. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G 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): 1163–70.
46. Davis MI, Filion KB, Zhang D et al. Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2013.
47. Whitbourn R, Harding S, Rothman M et al. Renal artery denervation with a new simultaneous multielectrode catheter for treatment of resistant hypertension: results from the Symplicity Spyral first-in-man study [abstract]. J Am Coll Cardiol 2013; 62: B150.
48. Worthley S. Longer term safety and efficacy of catheter-based renal sympathetic denervation using a multi-electrode renal artery denervation catheter in patients with drug resistant essential hypertension: 24 Month Results of a first-in-human, multicenter study – Enlighten I; Presented at EuroPCR, Paris, France, 2014.
49. Ahmed H, Neuzil P, Skoda J et al. Renal sympathetic denervation using an irrigated radiofrequency ablation catheter for the management of drug-resistant hypertension. JACC Cardiovasc Interv 2012; 5: 758–65.
50. Verheye S, Ormiston J, Bergmann M et al. Twelve-month results of the Rapid Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension Using the OneShot™ Ablation System (RAPID) study. EuroIntervention 2015; 10: 1221–9.
51. Mazor M, Baird R, Stanley J. Evaluation of acute, sub-acute, and chronic renal artery nerve morphological changes following bipolar radiofrequency renal denervation treatment in the porcine model [abstract]. J Am Coll Cardiol 2013; 62: B150.
51. Honton B, Pathak A, Sauguet A, Fajadet J. First report of transradial renal denervation with the dedicated radiofrequency Iberis™ catheter. EuroIntervention 2013; 9-online publish-ahead-of-print October 2013.
53. Heuser R, Mhatre A, Buelna T et al. A novel non-vascular system to treat resistant hypertension. EuroIntervention 2013; 9: 135–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Григин Владимир Алексеевич – аспирант отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Данилов Николай Михайлович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: ndanilov1@gmail.com

Матчин Юрий Георгиевич – д-р мед. наук, рук. лаб. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях научно-диспансерного отд. ФГБУ РКНПК

Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, рук. отд. системных гипертензий ФГБУ РКНПК, президент РМОАГ