

Возможности лечения больных резистентной артериальной гипертензией

З.Х.Шугушев, Д.А.Максимкин, А.С.Рюмина[✉]

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

[✉]ryumina.anna@gmail.com

В литературном обзоре представлен анализ современных инвазивных методов лечения резистентной артериальной гипертензии. Обозначены перспективы использования данных методов, а также их эффективность и безопасность.

Ключевые слова: симпатическая ренальная денервация, резистентная артериальная гипертензия, артериальная гипертензия.

Для цитирования: Шугушев З.Х., Максимкин Д.А., Рюмина А.С. Возможности лечения больных резистентной артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2018; 15 (2): 14–22. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.2.14-22

Possibilities of treatment of patients with resistant arterial hypertension

[Review]

Z.Kh.Shugushev, D.A.Maximkin, A.S.Ryumina[✉]

People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6

[✉]ryumina.anna@gmail.com

For citation: Shugushev Z.Kh., Maximkin D.A., Ryumina A.S. Possibilities of treatment of patients with resistant arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2018; 15 (2): 14–22. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.2.14-22

Abstract

The literature review provides an analysis of various modern invasive methods of treatment of patients with resistant arterial hypertension. Future of the method is sketched, as well as their efficacy and safety.

Key words: sympathetic renal denervation, resistant arterial hypertension, arterial hypertension.

Эпидемиологические аспекты резистентной артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из самых распространенных хронических заболеваний, поражающее более 1/3 взрослого населения. Неоднократно доказано наличие линейной взаимосвязи между уровнем артериального давления (АД) и риском развития необратимых осложнений и таких сердечно-сосудистых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, а также цереброваскулярных заболеваний (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и хронической болезни почек [1–3]. Так, при каждом повышении систолического АД (САД) на 20 мм рт. ст., а диастолического АД (ДАД) – на 10 мм рт. ст. в 2 раза увеличивается возможность возникновения тяжелых осложнений [4, 5].

По данным Росстата, за период 2015 г. по причине АГ в России умерли 1 337 000 человек, из них 62 тыс. по причине ишемической болезни сердца и 26,7 тыс. от цереброваскулярных заболеваний. Из всех пациентов с АГ 73% осведомлены о наличии у них заболевания и лишь 50% принимают антигипертензивные препараты (АГП) [6].

Отдельное внимание заслуживают больные с резистентной АГ, у которых на фоне приема нескольких АГП цифры АД остаются выше целевых ($\leq 140/90$ мм рт. ст.), что приводит к увеличению кардиоваскулярного риска в несколько раз и более значимому раннему поражению органов-мишеней. Учитывая, что главными факторами риска, приводящими к развитию резистентной АГ, являются пожилой возраст, курение и ожирение, с ростом числа людей с повышенным индексом массы тела заболеваемость резистентной АГ неуклонно растет. А учитывая возможное наличие вторичной АГ, которая часто бывает резистентной, постановка диагноза «резистентная артериальная гипертензия» является значительной проблемой в клинической практике врача [7].

До сих пор крупных рандомизированных исследований, оценивающих распространенность резистентной АГ и ее влияние на кардиоваскулярную заболеваемость и смертность, не проводилось. Лишь единственное широкомасштабное исследование – Национальное обследование состояния здоровья и питания в США (The National Health and Nutrition Examination Survey,

NHANES) – специально изучило распространенность и частоту резистентной АГ и связанные с ней факторы риска. Полученные данные свидетельствуют о том, что распространенность резистентной АГ составляет 20,7% взрослых пациентов от общего числа гипертоников, по сравнению с 8–12% в 2003–2004 гг., и эти цифры продолжают неуклонно расти [8].

В последнее время было использовано много определений резистентной АГ, но в соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов, Европейского общества по артериальной гипертензии, Европейского общества кардиологов, а также Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца, рефрактерной, или резистентной к лечению считают АГ, при которой назначенное лечение – изменение образа жизни и рациональная комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ) с применением адекватных доз не менее 3 препаратов, принадлежащих к различным классам, включая диуретики, – не приводит к достаточному снижению АД и достижению его целевого уровня ($\leq 140/90$ мм рт. ст. и $\leq 130/80$ мм рт. ст. у пациентов с сахарным диабетом) [9, 10].

Патофизиологические механизмы возникновения артериальной гипертензии

К настоящему времени хорошо известны механизмы возникновения АД, которые подразделяются на краткосрочные, среднесрочные и долгосрочные. Они связаны между собой, и при необходимости более короткие способны активировать более длительные.

1. Краткосрочный механизм (рефлексы вегетативной нервной системы):

- **Барорецепторные рефлексы** – рефлексы на растяжение рецепторов давления. В основном они располагаются в дуге аорты и каротидном синусе и возбуждаются при растяжении стенки сосуда под действием давления. Далее сигнал поступает в сосудодвигательный центр в продолговатом мозге и далее к нейронам гипоталамуса, секретирующим антидиуретический гормон, и преганглионарным симпатическим и парасимпатическим нейронам. При повышении АД происходит тормозное влияние на симпатические центры, вы-

зывая снижение тонуса сосудов, чистоты и силы сокращения сердца, что приводит к понижению АД [11].

- *Хеморецепторные рефлексы* – располагаются в основном в аортальных и синокаротидных рецепторных зонах и чувствительны к недостатку кислорода и повышению углекислого газа с ионами водорода.
- *Реакция на ишемию центральной нервной системы* – возникает при недостаточном кровоснабжении головного мозга вследствие замедления кровотока (при снижении САД ниже 60 мм рт. ст.). Происходит возбуждение сосудов двигательного центра продолговатого мозга, это приводит к вазоконстрикции, увеличению сердечного выброса и повышению АД [12].

2. Среднесрочный механизм (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – РААС):

- *Изменение транскапиллярного обмена* – при повышении внутрикапиллярного давления возрастает фильтрация жидкости в интерстициальное пространство и снижение внутрисосудистого объема крови, что приводит к снижению АД. И, наоборот, при падении АД происходит реабсорбция жидкости из тканей, что приводит к повышению давления.
- *Релаксация напряжения стенок сосудов* – миогенная регуляция тонуса сосудов. При повышенном давлении в кровеносном русле происходит расслабление гладкомышечных сосудистых стенок и снижение АД.
- *Ренин-ангиотензиновая система (РАС)* – при снижении кровоснабжения почек увеличивается выделение ренина клетками почки. Ренин расщепляет печеночный фермент ангиотензиноген, образуя пептид ангиотензин I. Далее под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ангиотензин I превращается в ангиотензин II (сильный вазоконстриктор и стимулятор выработки альдостерона в коре надпочечников). Ангиотензин II вызывает спазм артериол, вследствие чего происходит повышение АД. Также происходит спазм почечных артериол, что приводит к снижению фильтрации и повышению реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах [13].

3. Долгосрочный механизм (почечный механизм регуляции). В основном влияет на соотношение между внутрисосудистым объемом крови и емкостью сосудов и направлен на постоянное поддержание АД. В этом процессе участвуют следующие механизмы регуляции:

- *Почечная система контроля объема жидкости* – при повышении АД увеличивается выведение жидкости почками, что приводит к снижению объема внеклеточной жидкости, объема циркулирующей крови и снижению АД. В свою очередь падение АД запускает обратный механизм – экскреция жидкости уменьшается, объем циркулирующей крови и сердечный выброс увеличиваются, что вновь приводит к повышению АД.
- *Система альдостерона* – альдостерон (гормон коркового вещества надпочечников) повышает реабсорбцию натрия и воды в почечных канальцах, приводя к задержке жидкости в организме, повышению объема циркулирующей крови и АД.
- *Вазопрессинный механизм* – вазопрессин (антидиуретический гормон) – гормон гипоталамуса, который секретируется в зависимости от уровня АД и влияет на регуляцию реабсорбции воды в дистальных канальцах почек, оказывает сосудосуживающий эффект на уровне артериол [14].

Эндотелиальная дисфункция является еще одним не менее важным фактором в патогенезе развития АГ. Сосудистый эндотелий выстилает внутреннюю поверхность всех кровеносных и лимфатических сосудов и его главная функция – поддержание гомеостаза, регуляция гемостаза и проницаемость сосудов. Именно при помощи эндотелия происходит регуляция транспорта всех активных веществ через стенку сосуда. Эти функции происходят благодаря синтезу ряда биологически активных веществ эндотелием: про- и противовоспалительные факторы, вазодилатирующие и вазоконстриктивные вещества, про- и антиагреганты, антикоагулянты, факторы проли-

ферации и ингибиторы роста [15]. К вазодилататорам и антиагрегантам продуцируемыми эндотелием относятся: окись азота, брадикинин, простаглицлин, простагландин E₂, эндотелиальный фактор гиперполяризации; к вазоконстрикторам и проагрегантам – эндотелин-1, ангиотензин II, серотонин, простагландин, лейкотриены C₄, D₄, тромбосан A₂ [16].

Неблагоприятные факторы (курение, ожирение, алкоголь, высокий уровень холестерина, диабет, гиподинамия, гемодинамическая перегрузка, интоксикация, восталение и др.) приводят к повреждению эндотелия с нарушением его функций и дисбалансу прессорных и депрессорных соединений, что приводит к запуску патогенетического механизма АГ [17]. При длительном воздействии повреждающих факторов функции эндотелия извращаются и в результате на обычные стимулы возникают вазоконстрикция, пролиферация и тромбообразование (рис. 1).

Механизмы развития резистентной АГ к настоящему времени остаются малоизученными. Есть предположение, что в развитии резистентной АГ большую роль играет наследственность [18] и различные экзогенные факторы, такие как ожирение, инсулиновая резистентность, чрезмерное употребление алкоголя и поваренной соли, курение, малоподвижный образ жизни, стресс, недостаточное потребление калия, кальция и магния с пищей и водой [4].

Часто резистентная АГ возникает у больных с нефрогенными заболеваниями – 2,5–6% (поликистоз почек, хроническое заболевание почек, обструкция мочевых путей, опухоли, продуцирующие ренин, синдром Лиддла) [19], эндокринными заболеваниями – 1–2% (феохромоцитома, первичный гиперальдостеронизм, синдром Иценко–Кушинга, гиперпаратиреоз, гипертиреозе), гемодинамическими (коарктация аорты, васкулиты, коллагеновые болезни, открытый аортальный проток, недостаточность аортального клапана, полная атриовентрикулярная блокада, застойная сердечная недостаточность, легочное сердце), неврологических (опухоль головного мозга, инсульты, травмы и повышение внутричерепного давления), стрессовыми (психоэмоциональные потрясения, ожоговая болезнь, послеоперационные состояния), лекарственными заболеваниями, связанными с приемом содержащих эстрогены контрацептивов, глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), катехоламинов, амфетаминов, симпатомиметиков и т.д., при АГ беременных, синдроме ночного апноэ, и когда повышение давления крови является одним из симптомов основного заболевания [20].

Учитывая изложенные причины, резистентная АГ может быть подразделена на истинную и «псевдорезистентную» (ложную) АГ, при которой, устранив причины резистентности, удастся достичь целевого уровня АД. Причинами псевдорезистентности являются: назначение лекарственных препаратов в неоптимальных дозах, низкая приверженность пациента к лечению, некорректное измерение АД, ранее не выявленные вторичные АГ, гипертензия «белого халата», отсутствие изменения образа жизни [21].

Роль симпатической нервной системы в развитии резистентной артериальной гипертензии

Другим важным аспектом в развитии АГ является дисбаланс симпатической нервной системы (СНС) в механизме регуляции развития АГ (рис. 2).

СНС является главным нейрогуморальным фактором регуляции развития 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

Рис. 1. Типы АГ и факторы риска, влияющие на ее развитие.

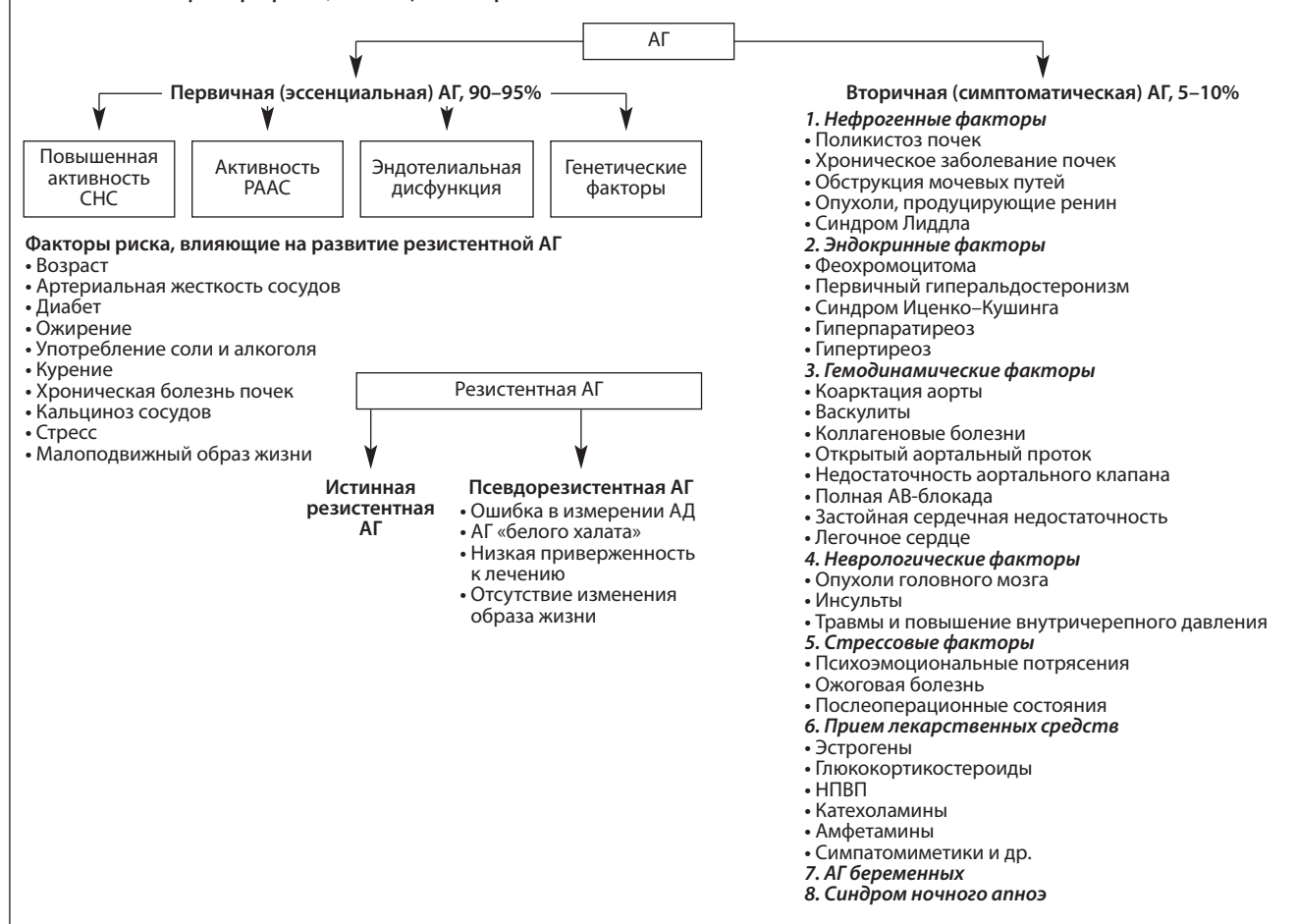
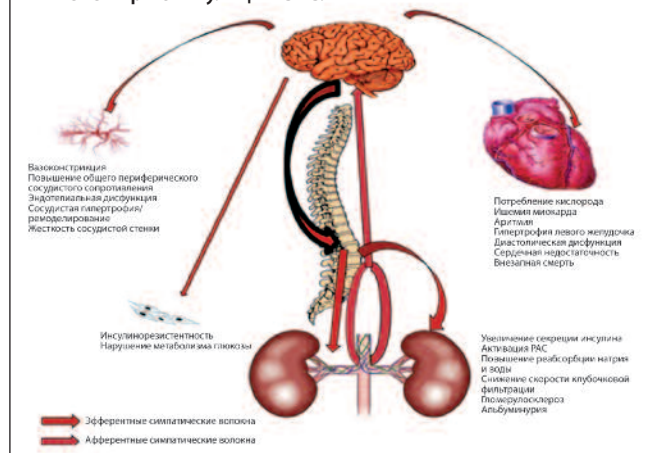


Рис. 2. Влияние эфферентных и афферентных симпатических волокон на формирование ответных реакций органов-мишеней при стимуляции СНС.



механо- и хеморецепторов почек в центральной нервной системе, а также участвуют в регуляции гомеостаза сердечно-сосудистой системы [22].

Одно из первых исследований, показавших роль почечных нервов в регуляции системного АД, было проведено в середине XIX в. Клодом Барнардом, который продемонстрировал увеличение реабсорбции натрия и воды в ответ на стимуляцию нервных волокон почечных артерий [23]. А физиолог Дж.Р.Брэдфорд из Университетского Колледжа в Лондоне показал, что при длительной стимуляции нервных волокон почечных артерий у собак отмечалось увеличение секреции ре-

нина и стойкое повышение АД, а при денервации почечных артерий происходило его снижение [24]. Клиническое применение этих знаний было осуществлено лишь через 30 лет (в 1924 г.) в виде хирургической симпатэктомии для лечения злокачественной гипертензии. Но из-за большого количества послеоперационных осложнений, а также в связи с развитием медикаментозной АГ с середины 1950-х годов хирургическое лечение гипертензии сошло на нет [25].

Повышенная активация СНС с избыточным образованием катехоламинов и повышенная адренергичность ведет к сосудосуживающему эффекту и увеличению периферического сопротивления. В свою очередь спазм почечных артерий активирует РААС, высвобождая ренин и образуя ангиотензин II, который усиливает секрецию альдостерона. Альдостерон усиливает реабсорбцию ионов натрия и задержку воды в тканях, что приводит к стойкому повышению АГ.

Таким образом, длительная активация СНС является главным звеном в патогенезе развития резистентной АГ. А такие факторы, как ожирение, курение, синдром обструктивного апноэ сна, гиперальдостеронизм и гиперинсулинемия способствуют причине ее возникновения.

Методы диагностики и лечения резистентной артериальной гипертензии

Прежде чем начать лечение резистентной АГ, необходимо правильно поставить диагноз и исключить псевдорезистентность. Для этого необходимо оценить приверженность пациента к лечению и проверить правильность измерения АД в амбулаторных условиях. Так как резистентная АГ многофакторное заболевание, то неперемненными условиями успешного лечения являются изменение образа жизни, снижение массы тела, ограничение потребления соли и алкоголя, регулярные

физические нагрузки умеренной интенсивности, диета с ограничением животных жиров и употреблением большого количества полиненасыщенных жиров, грубой клетчатки, овощей, фруктов, отмена препаратов, способствующих повышению АД или уменьшающих эффективность гипотензивной терапии (НПВП, симпатомиметики, стероиды и др.), а также проведение обследования на наличие вторичных формы АГ и их исключение.

Принципы фармакотерапии резистентной артериальной гипертензии

Несмотря на наличие большого количества АГП медикаментозная терапия резистентной АГ является затруднительной. Терапия должна быть не только индивидуальной, учитывающей сопутствующие заболевания и предшествующее лечение, но и направленной на разные звенья патогенеза АГ. При этом рациональная комбинированная терапия должна оставаться безопасной за счет уменьшения доз препаратов в комбинациях и снижения дозозависимых побочных реакций, иметь взаимодополняющий механизм действия, органопротективные свойства со снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений и оставаться сбалансированной по продолжительности действия и биодоступности. А также должны использоваться препараты пролонгированного действия, что повысит приверженность пациента к лечению. Очень часто АГ признана резистентной при неадекватном использовании различных доз и комбинаций гипотензивных средств.

В настоящее время используется 5 классов АГП в качестве средств 1-го ряда: ингибиторы АПФ (ИАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (БРА), антагонисты кальция (АК, они же блокаторы кальциевых каналов – БКК), β-адреноблокаторы (β-АБ) и диуретики [9, 43]. При отсутствии достижения целевого уровня АД могут использоваться 3 дополнительных класса АГП: α-АБ, агонисты имидазолиновых рецепторов и прямые ингибиторы ренина.

Результатами многоцентровых рандомизированных исследований доказано, что уменьшение риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений на фоне АГ зависит от величины, на которую снижается АД, а не от используемого класса АГП. Учитывая это, невозможно предсказать, какой класс препарата будет наиболее эффективен для конкретного пациента, и в зависимости от каждой клинической ситуации необходимо индивидуально подходить к подбору адекватной АГТ [79].

Эффективность двухкомпонентной терапии при лечении АГ была неоднократно доказана в крупных многоцентровых исследованиях, таких как ADVANCE, FEVER и ACCOMPLISH.

В то же время эффективность трехкомпонентной терапии практически не изучена. Тем не менее эмпирическим путем подобрано несколько комбинаций трех АГП, учитывая их разный механизм действия и сопутствующие заболевания пациента: ИАПФ+дигидропиридиновый АК+β-АБ; БРА+дигидропиридиновый АК+β-АБ; ИАПФ+АК+диуретик; БРА+АК+диуретик; ИАПФ+диуретик+β-АБ; БРА+диуретик+β-АБ; дигидропиридиновый АК+диуретик+β-АБ [78].

Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании рекомендует начинать лечение с диуретика и ИАПФ для пациентов моложе 55 лет или БКК дигидропиридинового ряда у пациентов старше 55 и темнокожих пациентов любого возраста. У людей с непереносимостью или противопоказанием к ИАПФ лечение начинают с БРА, учитывая, что одним из основных факторов патогенеза развития резистентной АГ является задержка жидкости в организме. ИАПФ и БРА не должны использоваться вместе из-за риска развития острой почечной недостаточности. Вторым этапом присоединяют БКК [45].

Несмотря на наличие огромного количества АГП и их эффективность, взаимодействие АГП друг с другом в различных комбинациях до конца еще не изучено.

Альтернативные методы лечения резистентной артериальной гипертензии

В 1920–50-е годы, до появления адекватной фармакотерапии, R.Smithwick в качестве лечения резистентной АГ проводил двухстороннюю тораколомбальную симпатэктомию, при этом всегда отмечался значительный гипотензивный эффект. Однако из-за высокого процента послеоперационных осложнений (ортостатическая гипотензия, нарушение мочеиспускания, аритмии, эректильная дисфункция и т.д.) метод не приобрел широкого применения в клинической практике [18]. Но исследование роли СНС в почечной регуляции и развитии резистентной АГ продолжилось.

Применение радиочастотной энергии для разрушения тканей началось в 1970-х годах и с 1980-х годов стало методом выбора для лечения аритмий, с 1990-х годов – злокачественного поражения печени, а в 2003 г. H.Levin и M.Gelfand впервые применили радиочастотную абляцию в качестве симпатической денервации [4].

Симпатическая денервация почечных артерий

Симпатическая денервация почечных артерий – это эндоваскулярное миниинвазивное чрескожное вмешательство, основанное на термическом повреждении симпатических нервных волокон почек с помощью радиочастотной или ультразвуковой абляции [26].

Впервые метод был предложен H.Levin и M.Gelfand, инженерами фирмы Ardian Inc (США), в 2003 г. взамен травмоопасной симпатэктомии, применявшейся в 1930–60-е годы [19].

В различных исследованиях уже было доказано, что максимальная концентрация нервных окончаний выявлена в проксимальных и средних сегментах, а наименьшее расстояние от эндотелия до симпатических нервов – в дистальном сегменте (2,6±0,8 мм против 3,4±0,8 мм в проксимальном). Поэтому в настоящее время используют две методики для денервации – проксимальную и дистальную. Существует несколько технологий денервации почечных артерий: радиочастотная, ультразвуковая и химическая [21].

В основе радиочастотного метода лежит термическое повреждение афферентных и эфферентных симпатических нервных волокон, которые расположены в адвентиции почечных артерий на расстоянии 2–10 мм от эндотелия. Воздействие радиочастотной энергии приводит к нагреванию стенки почечной артерии до 60–75°C в глубину, что приводит к повреждению симпатических нервных сплетений [20]. Существует большое количество инструментов для радиочастотной симпатической денервации почечных артерий. К наиболее востребованным устройствам относятся: Symplicity (Medtronic Inc, Миннеаполис, США), Vessix V2 (Boston Scientific, Мальборо, США), One-Shot (Covidien, Дублин, Ирландия), Enlig HTN (St. Jude, Сент-Пол, США), Iberis (Terumo, Токио, Япония), Celsius Thermo Cool RD (Biosense Webster, Даймонд-Бар, США).

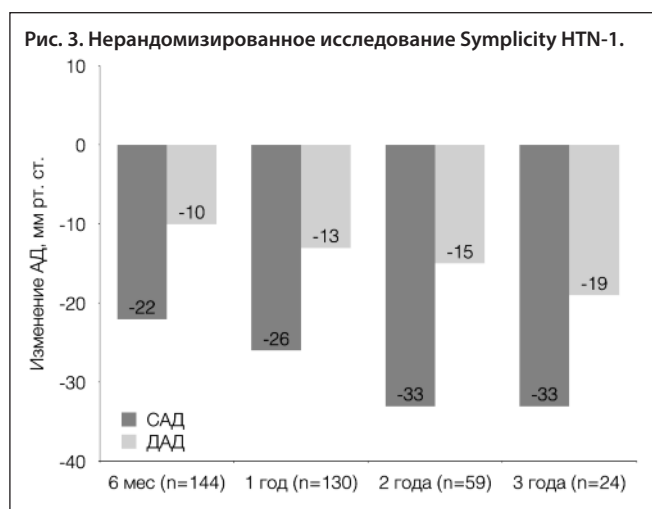
При ультразвуковой денервации используется высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук. Ультразвуковой датчик располагается на конце катетера и генерирует ультразвуковые волны по окружности в 360°, не соприкасаясь с интимой артерии, не вызывая повреждения эндотелия и обладая более значительной глубиной воздействия (до 6–8 мм). Самые распространенные ультразвуковые системы для денервации симпатических нервов – это Paradise ReCor's (Калифорния, USA) и TIVUS System (Cardiosonic, Тель-Авив, Израиль).

В катетерах, основанных на химической абляции, воздействие на симпатические нервы производится непосредственно путем введения препарата этанола в периваскулярное пространство почечной артерии. Такой тип абляции используется в системе Peregrine System (Мичиган, США) и Bullfrog Micro-Infusion Device (Эмервилл, США).

Сравнение различных типов катетеров для денервации почечных артерий приведено в таблице.

В большинство исследований не включались пациенты с псевдорезистентной или вторичной резистентной АГ, когда

Сравнение различных типов радиочастотных катетеров для выполнения ренальной денервации		
Устройство	Технические характеристики	Клиническое исследование
Symplicity (Medtronic Inc, Миннеаполис, США), февраль 2008 г.	Радиочастотный, 6 F, моноэлектродный, униполярный, диаметр артерии ≥ 4 мм, 8 Ватт, 2 мин на абляцию при 40–75°C, 4–6 абляций в артерии, без ирригации, длина катетера 90 см	Symplicity HTN-1 (n=153), Symplicity HTN-2 (n=106), Symplicity HTN-3 (n=535), Symplicity Global Registry (n=932)
Symplicity Spyril (Medtronic Inc, Миннеаполис, США)	Радиочастотный, 4–6 F, мультиэлектродный, униполярный, спиралевидный, диаметр артерии 3–8 мм, 8 Ватт, 4 электрода по 1 мин на абляцию, 1 абляция в артерии, без ирригации	SPYRAL HTN-off med Study (n=120), SPYRAL HTN-on med Study (n=100), SPYRAL HTN-off med Study (n=120)
Vessix V2 (Boston Scientific, Натик, США), май 2012 г.	Радиочастотный, 8 F, биполярный, 8 электродов на баллонном катетере (3 атм), диаметр артерии >3 –7 мм, менее 2 Ватт, 30 с на абляцию при 68°C, 1–2 абляции в артерии, без ирригации, длина катетера 90 см	REDUCE-HTN (n=139)
Enlig HTN (St. Jude Medical, Сент-Пол, США), 2012 г.	Радиочастотный, 8 F, монополярный, 4 электрода на складной корзинке, диаметр артерии 4–8 мм, 6 Ватт, 90 с на абляцию при 70–75°C, 2 абляции в артерии, без ирригации, длина катетера 115 см	Enlig HTN-I (n=46)
One-Shot, (Covidien Ltd, Дублин, Ирландия), февраль 2012 г.	Радиочастотный, 7–8 F, монополярный, спиралевидный на баллоне низкого давления (1 атм) с ирригационной системой охлаждения, диаметр артерии 4–7 мм, 25 Ватт, 2 мин на абляцию, по одной в каждой артерии	RAPID I (n=50), RAPID II (n=260), исследование продолжается
Iberis (Terumo Corp., Токио, Япония), апрель 2013 г.	Радиочастотный, 4 F, монополярный, радиальный доступ, диаметр артерии ≥ 4 мм, 8 Ватт, 2 мин на абляцию при 60°C, без ирригации	Iberis-HTN Registry (n=30), исследование продолжается
Celsius ThermoCool RD (Biosense Webster, Даймонд-Бар, США), май 2012 г.	Радиочастотный, 7–8 F, монополярный, 4 электрода на катетере, диаметр артерии ≥ 4 мм, 10–20 Ватт, 30 с на абляцию в артерии, с системой ирригации	RENABLATE II (n=157), SAVE (около n=500), исследование продолжается
PARADISE ReCor Percutaneous Renal Denervation System (ReCor Medical, Калифорния, США), 2012	Ультразвуковой, 6–7 F, цилиндрический датчик на баллоне низкого давления с системой орошения для охлаждения эндотелия, 20–30 Ватт, 50–150 с на абляцию в артерии, по одной в каждой артерии	RADIANCE-HTN (n=15), исследование продолжается
The multidirectional TIVUS System therapeutic intravascular ultrasound (Cardiosonic, Израиль), апрель 2014 г.	Ультразвуковой, 6 F, мультинаправленный, 3 УЗ-элемента на катетере вызывают нервную абляцию в диапазоне глубин от 0,5 мм до 10 мм, диаметр артерии >4 мм, 10 мин на абляцию одной артерии	TIVUS-II (n=25), исследование продолжается
Peregrine System Infusion Catheter (Мичиган, США), май 2015 г.	Химическая абляция, 7 F, катетер с 3 инъекционными микроиглами для спиртовой абляции периваскулярного пространства почечной артерии микрообъемом менее 1 мл этанола, диаметр артерии 5–7 мм	The Peregrine First-In-Human Study (n=18), исследование продолжается
Bullfrog Micro-Infusion Device (Эмеривилл, США), февраль 2016 г.	Химическая абляция, 5–7 F, инфузионный баллонный катетер (до 2 атм) с инъекционной микроиглой для введения агента непосредственно в адвентицию почечных артерий. Диаметр артерии 2–8 мм	DANCE trial (Dexamethasone to the Adventitia to enhance Clinical Efficacy), n=281, исследование продолжается



диаметр артерии был менее 3 мм, с выраженным атеросклеротическим поражением почечной артерии на большой протяженности, фибромышечной дисплазией и хроническим заболеванием почек.

Несмотря на большое количество систем, они до сих пор малоизучены и лишь часть из них изучалась в рандомизированных клинических исследованиях. До сих пор нет единого критерия отбора пациентов для денервации почечных арте-

рий и нет единого критерия по выбору метода проведения денервации. По другим устройствам есть лишь единичные observational данные.

Доказательная база по эффективности ренальной денервации

Доказательная база эффективности ренальной денервации основывается лишь на нескольких крупных рандомизированных клинических исследованиях (уровень доказательности IC). Наиболее представительными в плане числа пациентов и длительности наблюдения после почечной денервации являются исследования Symplicity HTN-1, Symplicity HTN-2 и Symplicity HTN-3. Во всех трех исследованиях использовался катетер Symplicity (Medtronic, США) с униполярным моноэлектродом.

Клинические исследования Symplicity HTN-1 и Symplicity HTN-2

Symplicity HTN-1 было первым многоцентровым нерандомизированным исследованием, проведенным на человеке, которое началось в 2007 г., в него вошли 45 пациентов с САД ≥ 160 мм рт. ст. После анонсирования первых результатов исследование продолжили до 3 лет и расширили до 153 пациентов. В период наблюдения было отмечено снижение офисного АД на 20/10, 24/11, 25/11, 23/11, 26/14 и 32/14 мм рт. ст. через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 мес соответственно. Через 3 года после симпатической почечной денервации у 24 больных снижение офисного АД составило -33/-19 мм рт. ст. (рис. 3) [27].

Рис. 4. Symplicity HTN-2.

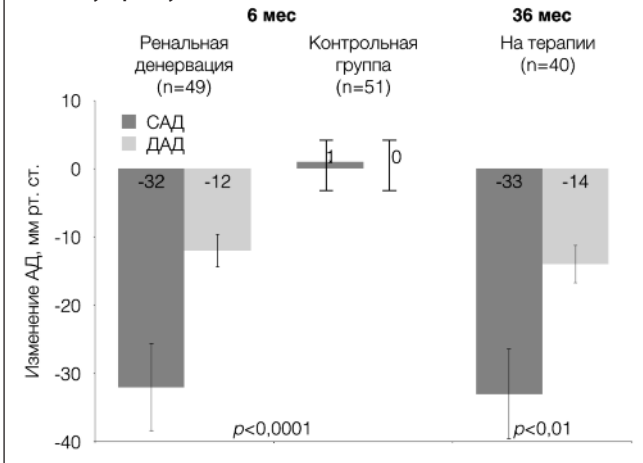
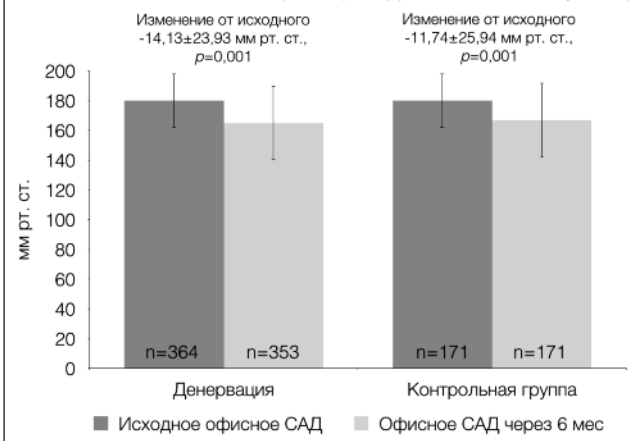


Рис. 5. Symplicity HTN-3.

Разница в изменении -2,39 мм рт. ст. (95% ДИ от -6,89 до -2,12, $p=0,26$)



В исследование Symplicity HTN-2, которое стартовало в середине 2009 г., были включены 106 пациентов. Пациенты 1-й группы получали гипотензивную медикаментозную терапию с последующей процедурой почечной денервации (n=52), а в контрольной группе пациенты (n=54) получали только медикаментозное лечение. Продолжительность наблюдения составила 6 мес. Через 6 мес снижение офисного АД в группе больных, подвергшихся почечной денервации, составило -32/-12 мм рт. ст. ($p<0,0001$), в контрольной же группе изменения в уровне АД не произошло. По результатам 3х летнего наблюдения так же отмечалось стойкое снижение артериального давления (-33/-14 мм рт.ст.), что доказало долгосрочную эффективность ренальной денервации (рис. 4) [28].

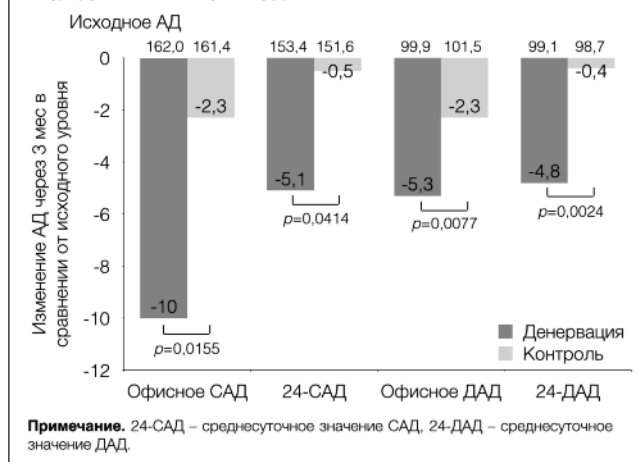
Symplicity HTN-3

Symplicity HTN-3 – это многоцентровое проспективное рандомизированное слепое контролируемое исследование (n=535), которое проходило между 2011 и 2013 г. Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й группе (n=364) проводили денервацию почечных артерий, а в контрольной группе (n=171) выполнили имитацию процедуры, при этом все пациенты продолжали принимать АГП. Первичной конечной точкой исследования было изменение в АД через 6 мес между рандомизированными группами. Через 6 мес было получено статистически недостоверное различие в 2,39 мм рт. ст. (95% доверительный интервал – ДИ: от 2,12 до 6,89, $p=0,26$), при этом в группе почечной денервации САД снизилось на 14,1 мм рт. ст., а в контрольной группе – на 11,7 мм рт. ст. (рис. 5) [29]. Несмотря на результаты, в исследовании Symplicity HTN-3 были выявлены слабые места: нечеткие критерии отбора пациентов

Рис. 6. Катетер Symplicity SPYRAL.



Рис. 7. SPYRAL HTN off-med.



Примечание. 24-САД – среднесуточное значение САД, 24-ДАД – среднесуточное значение ДАД.

для денервации, использование нестандартизированной медикаментозной терапии, гетерогенность популяции пациентов, недостатки техники выполнения процедуры денервации (количество точек абляции, опыт оперирующего хирурга) [30].

SPYRAL HTN Global Clinical Trial

Главной целью клинического испытания SPYRAL HTN (Medtronic, США) было устранение недостатков конструкции катетеров предыдущих испытаний в отношении Symplicity. Катетер Symplicity SPYRAL имеет 4 радиочастотных электрода, установленных на спиральном катетере, который поставляет радиочастотную энергию одновременно с интервалом в 60 с и подходит под диаметр почечной артерии от 3 до 8 мм (рис. 6). Исследование SPYRAL HTN Global Clinical Trial включает в себя 2 глобальных перспективных рандомизированных контролируемых исследования и оценивает влияние денервации почечных артерий в присутствии АГП (on-med) и без (off-med), примерно в исследованиях участвуют по 100 пациентов. У пациентов SPYRAL HTN off-med через 3 мес наблюдения АД уменьшилось на 5,5/4,8 мм рт. ст. и осталось неизменным у группы сравнения от изначального уровня давления (рис. 7). Исследование продолжается [31].

One Shot

Система One Shot (Covidien, Дублин, Ирландия) является орошаемым катетером на основе баллона, который имеет один монополярный электрод, расположенный по спирали на 360°, выполняет абляцию в течение 2 мин при максимальной температуре 60°C (рис. 8). Подходит для почечных артерий диаметром от 4 до 7 мм. Промежуточные результаты проспективного исследования RAPID (n=50) показали стойкое снижение офисного АД от базового уровня 181,6/95,5 мм рт. ст. на 17/7 мм рт. ст. в течение 1 мес [32].

Рис. 8. Система One Shot (Covidien, Дублин, Ирландия).



Рис. 11. Vessix Vascular V2 (Boston Scientific, Мальборо, США).

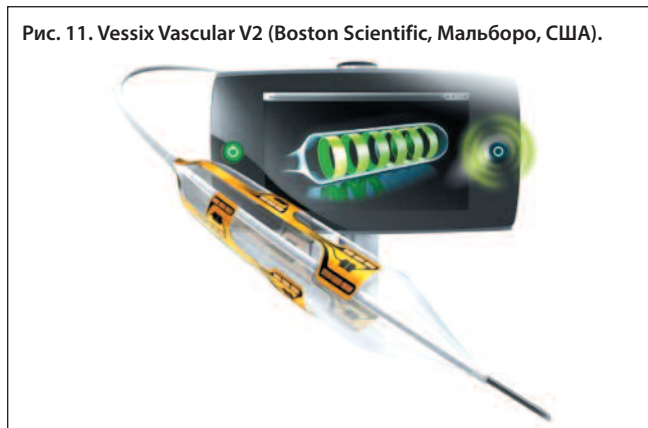


Рис. 9. Многоэлектродный радиочастотный катетер Enlig HTN (St. Jude Medical, Сент-Пол, США).



Рис. 12. Исследование REDUCE-HTN.

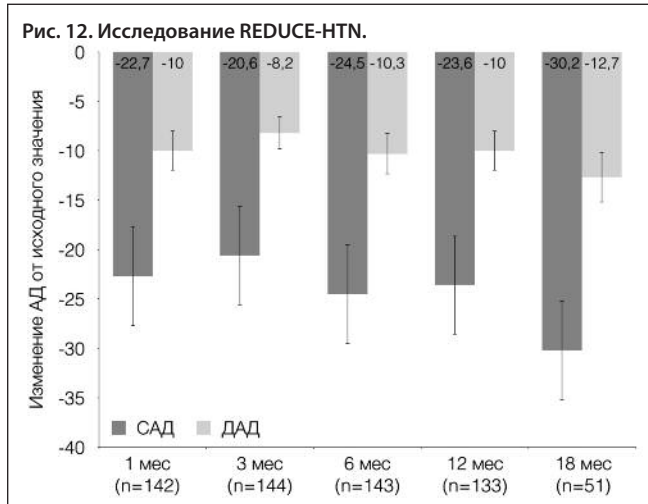
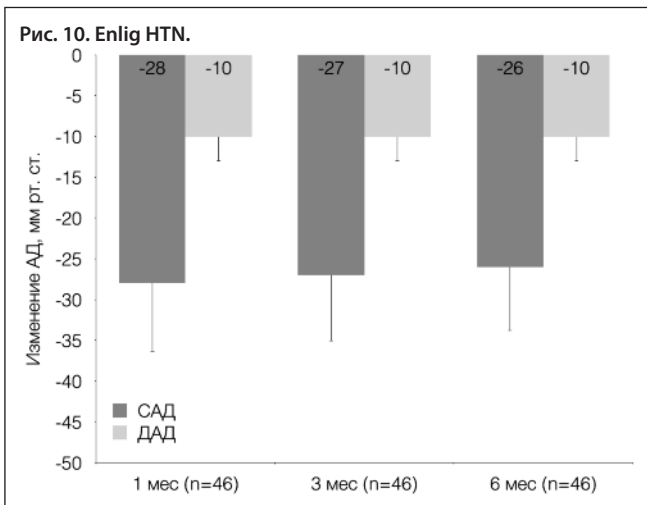


Рис. 10. Enlig HTN.



Enlig HTN

Enlig HTN – это первое проспективное нерандомизированное исследование для оценки безопасности и эффективности многоэлектродного радиочастотного катетера Enlig HTN, которое стартовало в 2014 г. Это катетер с нитиноловой корзиной на наконечнике и 4 униполярными электродами (рис. 9). В исследование были включены 46 пациентов со средним значением АД 176/96 мм рт. ст. Через 1, 3 и 6 мес наблюдения в среднем офисное АД снизилось на 28/10, 27/10 и 26/10 мм рт. ст. соответственно (рис. 10) [33].

Vessix Vascular V2

Система Vessix Vascular V2 (Boston Scientific, Мальборо, США) состоит из баллонного катетера низкого давления (3 атм) и 8 биполярных радиочастотных электродов (рис. 11), установленных на его поверхности, производит аб-

ляцию в течение 30 с при 68°C и подходит для почечных артерий размером 3–7 мм.

Проведившееся исследование REDUCE-HTN (n=146) показало снижение АД на 24,5/10,3 мм рт. ст. через 6 мес наблюдения и на 30,2/12,7 мм рт. ст. через 18 мес по сравнению с исходным уровнем АД 183,2/98,6 мм рт. ст. (рис. 12) [34]. В отдаленном периоде наблюдения (через 24 мес) офисное АД продолжало быть ниже изначального на 28,0/10,3 мм рт. ст. [35].

В большинстве крупных клинических исследований симпатическая почечная денервация выполнялась с использованием униполярного одноэлектродного катетера Symplicity, при помощи которого по спирали производилась абляция стенки почечной артерии. Недостатками такого катетера являются выраженный болевой эффект, время воздействия радиочастотной энергии на артерию, сложность прогнозирования эффективности абляции, небольшая глубина воздействия и возможный риск развития стеноза. Так, суммарная продолжительность всех аппликаций составляет около 15–30 мин на одну артерию и напрямую зависит от опыта оператора. Также остается открытым вопрос об использовании катетеров с радиочастотной энергией в почечных артериях с выраженным атеросклеротическим поражением, при фибромускулярной дисплазии, аневризмах и стентированных почечных артериях, а также в артериях малого диаметра (<4 мм). В связи с этим в настоящее время активно разрабатываются новые ультразвуковые и химические катетеры для абляции, которые минимизируют повреждение интимы, обеспечивая более глубокую и точную денервацию. Также интересны катетеры для «single-shot» абляции (однократная).

Ультразвуковая абляция

Разработку технологий ультразвуковой симпатической денервации почечной артерии начали для достижения более предсказуемой абляции симпатических нервных сплетений,

Рис. 13. Ультразвуковая система Tivus (Cardiosonic, Тель-Авив, Израиль).

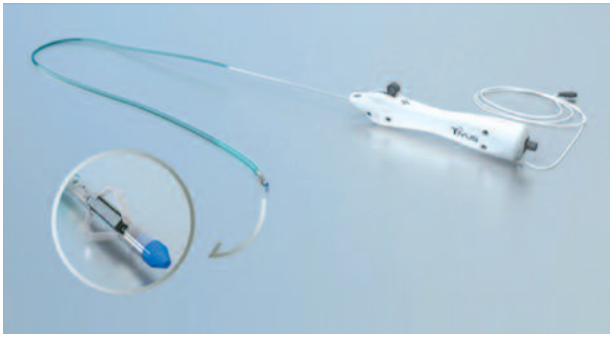


Рис. 14. Система Paradise (ReCor Medical, Ронконкома, США).

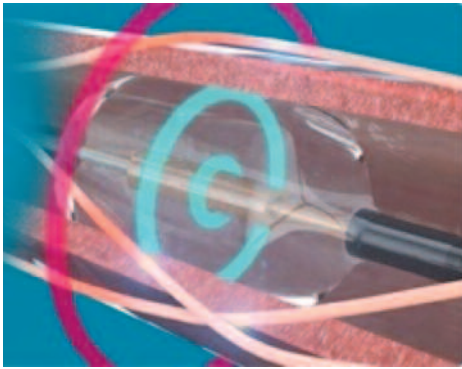
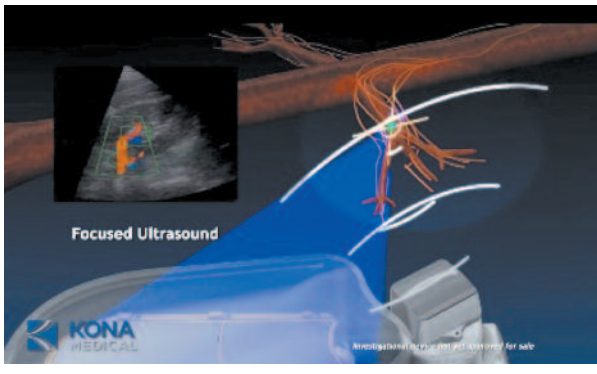


Рис. 15. Kona Surround Sound (Kona Medical, Белвилл, США).



минимизируя повреждение почечной артерии. Первыми технологиями ультразвуковой абляции, которые прошли испытания на людях, являются системы Tivus (Cardiosonic, Тель-Авив, Израиль), Paradise (ReCor Medical, Ронконкома, США) и Kona Surround Sound (Kona Medical, Белвилл, США).

Ультразвуковая система Tivus (Cardiosonic, Тель-Авив, Израиль) (рис. 13) – это мультинаправленный катетер с 3 ультразвуковыми датчиками на конце, при помощи которых осуществляется нервная абляция в диапазоне глубины от 0,5 до 10 мм, подходит для артерий диаметром более 4 мм. Первые результаты исследования TIVUS-I (n=18) через 3 мес наблюдения показали снижение АД на 25/10 мм рт. ст.

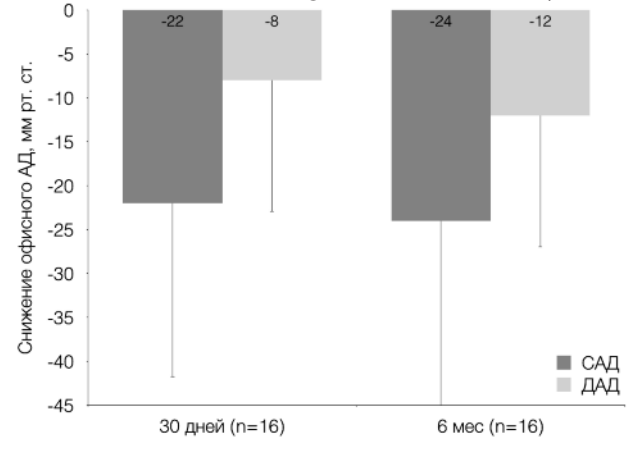
Система Paradise (ReCor Medical, Ронконкома, США) – это баллонный катетер с цилиндрическим преобразователем, который испускает ультразвуковую энергию по окружности (рис. 14).

Баллонный катетер имеет систему ирригации для одновременной денервации и охлаждения стенки почечной артерии. Баллонный катетер, расположенный в артерии, позволяет равномерно распределять энергию по ее окружности. Резуль-

Рис. 16. Система Peregrine System Infusion (Мичиган, США).



Рис. 17. Исследование The Peregrine First-In-Human Study.



таты исследования RADIANCE-HTN показали значительное снижение офисного АД на 30/15, 32/14 и 36/17 мм рт. ст. от базового уровня АД 180/109 мм рт. ст. через 1, 2 и 3 мес соответственно [36].

Ультразвуковая система Kona Surround Sound (Kona Medical, Белвилл, США) обеспечивает низкую интенсивную ультразвуковую энергию, ее датчик совмещен с устройством внешней визуализации (рис. 15).

Система Kona Surround Sound, благодаря неинвазивности используемого метода, позволяет регулярно повторять сеансы мониторинга реакции АД на терапию. Последнее исследование WAVE III показало не только безопасность системы Kona, но и эффективность, отметив снижение САД на 24,6 мм рт. ст. и ДАД на 9,0 мм рт. ст. через 6 мес наблюдения [37].

Фармакологическая абляция

Катетеры, основанные на химической абляции, нацелены на непосредственное воздействие на симпатические нервы путем введения препарата в периадвентициальное пространство. Такой способ денервации позволяет достичь почти полной абляции без ущерба интимы и без существенно болевого симптома. Преимущество состоит и в отсутствии генератора и дорогостоящего программного обеспечения. Система Peregrine System Infusion (Мичиган, США) (рис. 16) представлена катетером с 3 инъекционными микроиглами для спиртовой абляции периваскулярного пространства почечной артерии микрообъемом менее 1 мл этанола, подходит для артерий диаметром 5–7 мм. По результатам исследования The Peregrine First-In-Human Study (n=16) не наблюдалось неблагоприятных клинических событий, связанных с процедурой, а также стенозов почечной артерии, аневризм или других осложнений, что доказало безопасность процедуры. Через 6 мес наблюдения отмечалось уменьшение АД с 175±17 мм

рт. ст. до 151 ± 26 мм рт. ст. (-24 мм рт. ст.); рис. 17). И среднее количество принимаемых АГП уменьшилось с изначального уровня 3,4 до 2,0 на одного пациента [38].

Таким образом, последние положительные клинические исследования безопасности и эффективности химической и ультразвуковой абляции создают прочную основу для продолжения исследований и разработки новых технологий для симпатической денервации почечных артерий.

В то же время до сих пор остаются нечеткими критерии отбора пациентов для денервации почечных артерий, нет единого критерия по выбору метода проведения денервации (проксимальная и дистальная абляция), не изучена эффективность различных систем для денервации. А также до сих пор мало изучены и не представлены отдаленные результаты и предикторы эффективности денервации, что требует дальнейшего изучения.

Литература/References

- Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003; 289 (18): 2363–9.
- Turnbull F, Neal B, Ninomiya T et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336 (7653): 1121–3.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360 (9349): 1903–13.
- Bruno RM. Sympathetic regulation of vascular function in health and disease. *Front Physiol* 2012; 61 (2): 284.
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN et al. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the U. S. 1988–2008. *Circulation* 2011; 124 (9): 1046–58.
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4–14. / Boitsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A. i dr. ot imeni uchastnikov issledovaniia ESSE-RF. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2014; 13 (4): 4–14. [in Russian]
- Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51: 1403–19.
- Roberie DR, Elliott WJ. What is the prevalence of resistant hypertension in the United States? *Curr Opin Cardiol* 2012; 27: 386–91.
- Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (пятый пересмотр), 2016 г.
- ESH-ESC Guidelines committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
- Алипов Н.Н. Основы медицинской физиологии. М., 2008. / Aliпов N.N. Osnovy meditsinskoi fiziologii. M., 2008. [in Russian]
- Prabhakar NR, Semenza GL. Gaseous messengers in oxygen sensing. *J Mol Med* 2012; 90: 265–72.
- Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical Physiology. 11 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006; p.216–28.
- Бобров В.А. и др. Резистентная артериальная гипертензия: механизмы возникновения, диагностика и подходы к лечению (методические рекомендации). Киев, 2009. / Bobrov V.A. i dr. Rezi-stentnaia arterial'naia gipertenzia: mekhanizmy vozniknoveniia, diagnostika i podkhoty k lecheniiu (metodicheskie rekomendatsii). Kiev, 2009. [in Russian]
- Маргиева Т.В., Сергеева Т.В. Участие маркеров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита. *Вопр. современной педиатрии*. 2006; 5 (3): 22–30. / Margieva T.V., Sergeeva T.V. Uchastie markerov endotelial'noi disfunktsii v patogeneze khronicheskogo glomerulonefrita. *Vopr. sovremennoi pediatrii*. 2006; 5 (3): 22–30. [in Russian]
- Ющук Е.Н., Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б. и др. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции. *Клин. фармакология и терапия*. 2005; 14 (3): 85–8. / Yushchuk E.N., Vasyuk Yu.A., Khadzegova A.B. i dr. Endotelial'naia disfunktsiia pri zabolevaniakh serdечно-сосудistoi sistema i metody ee korrektsii. *Klin. farmakologiya i terapiia*. 2005; 14 (3): 85–8. [in Russian]
- Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE et al. Abnormal endothelium dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *New Engl J Med* 1990; 323: 22–7.
- 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.
- Ueda H, Uchida Y, Kamisaka K. Mechanisms of the reflex depressor effect by kidney in dog. *Jpn Heart J* 1967; 8: 597.
- Calaresu FR, Kim P, Nakamura H et al. Electrophysiological characteristics of renorenal reflexes in the cat. *J Physiol* 1978; 283: 141.
- Mahfoud F., Elazer R., Edelman MD, Michael Böhm et al. Catheter-Based Renal Denervation Is No Simple Matter. *JACC* 64, No. 7, August 19; 2014: 644–646.
- 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.
- Bernard C. Leçons sur les propriétés physiologiques et les alterations pathologiques des liquides de l'organisme. Paris, Baillière, 1859.
- Bradford J. The innervation of the renal blood vessels. *J Physiol* 1889; 10: 358–432.
- Sen S. Some observations on decapsulation and denervation of the kidney. *Brit J Urol* 1936; 8: 319–28.
- 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.
- Symplcity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57: 911–7.
- Esler MD, Böhm M, Sievert H et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. // *Eur Heart J*. 2014 Jul;35(26):1752-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehu209. Epub 2014 Jun 4.
- Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the SYMPLICITY HTN-1 study. *Lancet* 2014; 383: 622–9.
- Mahfoud F, Böhm M, Azizi M et al. Proceedings from the European clinical consensus conference for renal denervation: considerations on future clinical trial design. *Eur Heart J* 2015; 36 (33): 2219–27.
- Whitbourn RJ, Walton T, Harding S. TCT-408: Renal artery denervation with a new simultaneous multi-electrode catheter for treatment of resistant hypertension: 12-month update from the SYMPLICITY Spyrax first-in-man study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64 (11_S). DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.458
- Verheye S. TCT-62: Preliminary Result of the Rapid Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension Using the Maya Medical OneShot™ Ablation System (RAPID) Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (18, suppl. 1): B20.
- Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI et al. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnligHTN I trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 2132–40.
- Marlborough MA. New data continue to show significant and sustained blood pressure reduction with Boston Scientific Vessix™ Renal Denervation System (press release). Boston Scientific: October 28, 2013.
- Sivert H, Schofer J, Ormiston J et al. Bipolar radiofrequency renal denervation with the Vessix catheter in patients with resistant hypertension: 2-years results from the REDUCE-HTN trial. *J Hum Hypertens* 2017; 31: 366–8.
- Mabin T, Sapoval M, Cabane V et al. First experience with endovascular ultrasound renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *Euro Intervention* 2012; 8: 57–61.
- Neuzil P1, Ormiston J2, Brinton TJ. Externally Delivered Focused Ultrasound for Renal Denervation. *JACC: Cardiovascular Interventions*. *J Am Coll Cardiol* 2016; 9 (12). DOI: 10.1016/j.jcin.2016.04.013
- Fischell TA, Vega F, Raju N et al. Ethanol-mediated perivascular renal sympathetic denervation: pre-clinical validation of safety and efficacy in a porcine model. *Euro Intervention* 2013; 9: 140–7.
- Allen EV. Sympathectomy for Essential Hypertension. *Circulation* 1952; 6: 131–40.
- Stuart M. Masterminds of Ardian: An Interview With Inventors Mark Gelfand and Howard Levin. *Start-Up*. 2011.
- Schmieder RE, Redon J, Grassi G et al. ESH Position Paper: renal denervation – an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012; 30 (5).
- Schlaich M, Sobotka P, Krum H et al. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension* 2009; 54: 1195–201.
- All thiazide-like diuretics are not chlorthalidone: putting the ACCOMPLISH study into perspective. *Ernst ME, Carter BL, Basile JNJ Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009 Jan; 11(1):5-10.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on the morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999; 341: 709–717.
- Review Beta-blockers for hypertension. *Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, Maroney R, Mbewu A, Opie LH, Volmink J. Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24; (1):CD002003.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шугушев Заурбек Хасанович – д-р мед. наук, зав. каф. сердечно-сосудистой хирургии ФПКМР ФГАОУ ВО РУДН

Максимкин Даниил Александрович – канд. мед. наук, доцент, доцент каф. сердечно-сосудистой хирургии ФПКМР ФГАОУ ВО РУДН

Рюмина Анна Сергеевна – аспирант каф. сердечно-сосудистой хирургии ФПКМР ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: ryumina.anna@gmail.com