



Опыт применения ренальной денервации в клинической практике

Руденко Б.А.* , Шаноян А.С., Ахадова А.Ш., Власов В.Ю.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Минздрава России. Москва, Россия

Авторы:

Руденко Борис Александрович, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва, Россия;

Шаноян Артем Сергеевич, к.м.н., заведующий отделением рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва, Россия;

Ахадова Анна Шакюровна, врач 1-го кардиологического отделения; ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва, Россия;

Власов Всеволод Юрьевич, м.н.с., лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения; ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва, Россия.

Резюме

В статье представлены обзор и анализ результатов различных исследований, в т.ч. рандомизированных — Symplicity HTN-1, 2, 3, в которых изучали клиническую эффективность метода в лечении различных заболеваний сердечно-сосудистой системы: артериальной гипертензии, недостаточности кровообращения, нарушений ритма сердца и др.

Ключевые слова

Артериальная гипертензия, почечная денервация, Symplicity.

Experience of using renal denervation in clinical practice

Rudenko B.A., Shanoyan A.S., Akhadova A.S., Vlasov V.Yu.

Autors:

Boris A. Rudenko, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia;

* Автор, ответственный за переписку. Тел. + 79166 732797. E-mail: borisrudenko@inbox.ru

Artem S. Shanoyan, Candidate of Medical Sciences, Head, Department of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia;

Anna S. Akhadova, Doctor, 1st Cardiology Department, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia;

Vsevolod Yu. Vlasov, Junior Researcher, Laboratory of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Abstract

In this article we present an overview and analysis of the results of various trials (including randomized – Simplicity I, II, III), studying clinical effectiveness of a method in the treatment of various pathologies of the cardiovascular system: hypertension, circulatory insufficiency, heart rhythm disorders, etc.

Keywords

Hypertension, renal denervation, Simplicity.

Список сокращений

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
ГБ	гипертоническая болезнь
ГЛЖ	гипертрофия миокарда левого желудочка
ДАД	диастолическое артериальное давление
РЧА	радиочастотная абляция

САД	систолическое артериальное давление;
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ФП	фибрилляция предсердий
Symplcity HTN-1, HTN-2, HTN-3	trials, conducted with Medtronic's Symplcity RDN System

Патологическая активация симпатической нервной системы, как следствие хронических стрессовых воздействий на человека, является одним из основных провоцирующих факторов развития артериальной гипертензии (АГ). Механизм развития гипертонической болезни (ГБ) включает три главных компонента: повышение сердечного выброса, повышение периферического сосудистого сопротивления за счет вазоконстрикции и увеличение объема циркулирующей крови [1].

Современная фармакотерапия ГБ представлена различными препаратами центрального и периферического действия, блокирующими звенья патологической цепочки развития АГ на различных уровнях. Тем не менее, хорошо известно, что определенный класс лекарственных препаратов действует преимущественно на один из механизмов АГ, потому монотерапия ГБ столь редко бывает эффективна в современной клинической практике. В реальной жизни для достижения надежного и стойкого антигипертензивного эффекта врач-кардиолог назначает комбинированную терапию, где количество антигипертензивных препаратов и их дозировка зависят от множества клинических факторов.

Немедикаментозное воздействие на симпатическую нервную систему как один из видов лечеб-

ной тактики рассматривалось еще до появления современной антигипертензивной фармакотерапии. Радикальные хирургические методы грудной, брюшной и тазовой симпатической денервации относительно успешно применялись для снижения артериального давления (АД) у пациентов со злокачественной АГ. Однако эти операции были сопряжены с высоким риском осложнений, как непосредственно после вмешательства, так и в отдаленном периоде, включая дисфункцию желудочно-кишечного тракта и расстройства тазовых органов [2]. В связи с этим интересы исследователей были направлены на разработку и внедрение малоинвазивных методов симпатической денервации, наиболее изученным и перспективным из которых в настоящее время является селективная катетерная абляция почечных симпатических нервов.

Суть метода заключается в селективной деструкции симпатических нервных сплетений, расположенных вдоль почечной артерии, используя радиочастотную абляцию (РЧА). После серии экспериментальных и первых клинических работ [3–6], свидетельствующих о стойком антигипертензивном эффекте почечной денервации, в конце 2011 г. были представлены результаты двух многоцентровых исследований, подтверждающих безопасность

данного метода и ее отдаленную клиническую эффективность.

Когортное исследование Symplicity HTN-1 не являлось рандомизированным, его задачей была оценка безопасности процедуры и сравнительный анализ показателей АД давления до и после денервации почечных артерий у пациентов с медикаментозно-резистентной АГ [7]. В исследовании были включены 153 пациента в 5 центрах, находящихся в Европе и Австралии. Критериями включения являлись: возраст ≥ 18 лет, систолическое АД (САД) > 160 мм рт. ст. (> 150 мм рт. ст. у больных сахарным диабетом 2 типа), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD > 45 мл/мин/1,73 м², терапия ≥ 3 антигипертензивными препаратами, в т. ч. 1 диуретик, отсутствие вторичной АГ. Конечными точками служили величина снижения АД и безопасность проведения денервации почечных артерий; оценка этих показателей проводилась до вмешательства и спустя 1, 3, 6, 9 и 12 мес. после процедуры.

Всем пациентам была проведена двусторонняя денервация через бедренный доступ, длительность процедуры составила в среднем 40 мин. Из 153 больных у 149 (97%) операция прошла без осложнений. В 1 случае развилась диссекция почечной артерии во время установки катетера до подачи энергии радиоволн в эту артерию, нарушение успешно устранили стентированием. В 3 случаях отмечены локальные осложнения в области бедренного доступа (гематома, псевдоаневризма), были назначены антибиотики и анальгетики. После выполнения абляции симпатических нервов почечных артерий АД снизилось на $-19/-9$,

$-21/-10$, $-22/-10$, $-26/-13$, $-26/-12$, $-33/-15$, $-33/-14$ и $-33/-19$ мм рт. ст. спустя 1, 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 мес., соответственно (рис. 1). Никаких отдаленных нежелательных явлений после вмешательства не отмечали: не зафиксированы случаи аневризмы или стеноза почечной артерии, что было подтверждено многократными исследованиями, включая ангиографию почечных сосудов через 14–30 сут. после вмешательства и магнитно-резонансную томографию-ангиографию через 6 мес.

Также положительные результаты были получены в многоцентровом исследовании Symplicity HTN-2, которое, в отличие от Symplicity HTN-1, было рандомизированным [8]. В исследовании участвовали 24 центра в Европе, Австралии и Новой Зеландии. Критерии включения и исключения были аналогичны таковым в исследовании Symplicity HTN-1.

106 пациентов были рандомизированы на 2 группы: в I (основной) группе (n=52) была выполнена абляция почечных нервов, пациенты II (контрольной) группы (n=54) получали только медикаментозную терапию.

Первичной конечной точкой служила динамика «офисного» систолического АД через 6 мес. — средняя величина по результатам трехкратного измерения АД в кабинете врача. Вторичными конечными точками были: непосредственная периоперационная безопасность, частота отсроченных осложнений — снижение СКФ $> 25\%$ от исходного уровня или возникновение стеноза почечной артерии $> 60\%$, подтвержденное ангиограммой спустя 6 мес., комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка: инфаркт миокарда, инсульт, внезапная сердечная смерть и др., а также изменение 24-ча-

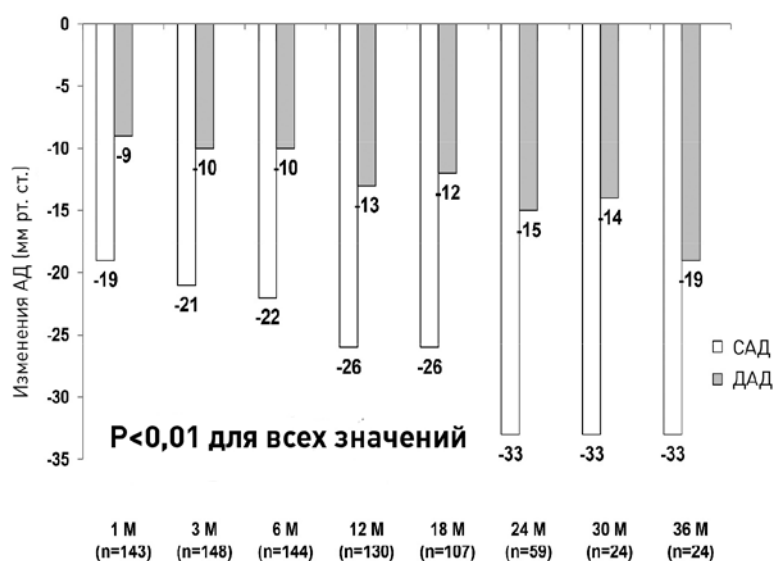


Рис. 1. Результаты исследования Symplicity HTN-1.

Primary Endpoint: 6-месячное снижение офисного САД и ДАД в группе денервации и группе контроля 33/12 mmHg разница между группой денервации и контроля ($p < 0.0001$)

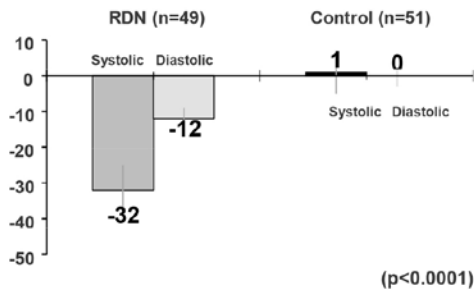


Рис. 2. Результаты исследования Symplicity HTN-2.

сового «амбулаторного» АД. Исследование завершили 49 (94 %) из 52 пациентов I группы и 51 (94 %) пациент из 54 больных II группы. В основной группе отмечено среднее снижение САД на 32/12 мм рт. ст. при исходном среднем АД 178/96 мм рт. ст. В контрольной группе изменений САД по сравнению с исходным средним АД не отмечено (рис. 2). Как показали результаты исследования, у больных после ренальной денервации достоверно снизилось общее количество потребляемых антигипертензивных препаратов (рис. 3). Из отдельных классов препаратов достоверно снизилось потребление ингибиторов ангиотензинопредваряющего фермента и симпатолитиков центрального типа действия. Препараты последней группы обладают угнетающим действием на центральную нервную систему, особенно у пожилых людей, поэтому их назначают, как правило, при неэффективности основных используемых в настоящее время медикаментов периферического воздействия (β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-преваряющего фермента и диуретики).

Результаты пилотного исследования Symplicity HTN-1 и рандомизированного исследования Symplicity HTN-2 во многом предопределили широкое

Изменения офисного САД через 6 мес.

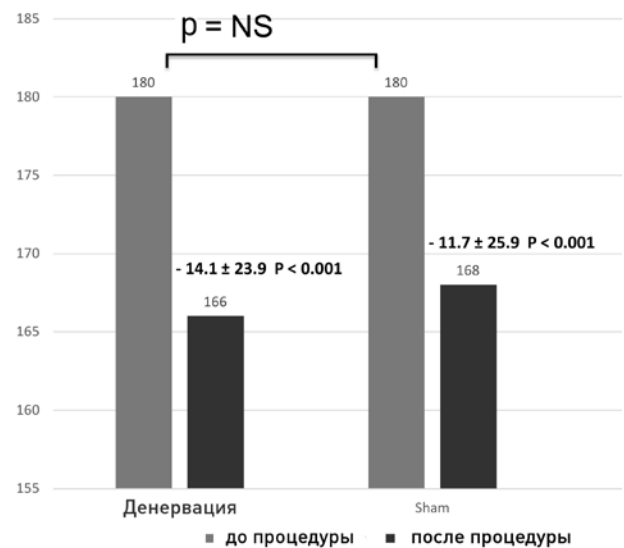


Рис. 4. Результаты исследования Symplicity HTN-3.

распространение метода почечной денервации, преимущественно в развитых странах Европы. Исследование Symplicity HTN-3 отличалось от предыдущих как по месту проведения, так и по дизайну [9]. В исследовании Symplicity HTN-3 принимали участие 88 центров медицинских центров США, общее количество пациентов, подвергшихся рандомизации, составило 535. Принцип рандомизации составил 2:1—364 пациентам выполнена процедура ренальной денервации, 171 пациенту — фиктивная процедура (sham procedure), при которой происходила всего лишь имитация инвазивного лечения: установка диагностического катетера и ангиография. Результаты I и II групп оценивались по двум критериям: клиническая эффективность и безопасность. Первичной конечной точкой эффективности являлась величина снижения «офисного» САД через 6 мес., вторичной конечной точкой эффективности являлась величина снижения САД через 6 мес. по данным суточного мониторинга

Результаты исследования Symplicity HTN-2

	6 мес		p
	Контроль	Денервация	
Количество препаратов (Mean ± SD)	5,1 ± 1,5	4,6 ± 1,6	0,023
Ингибиторы ангиотензин-преваряющего фермента	47,5%	35,0%	0,025
Симпатолитики центрального типа действия	57,5%	32,5%	0,002

Рис. 3. Медикаментозная терапия до и после денервации

АД. Конечной точкой безопасности являлась частота развития каких-либо клинических либо морфологических осложнений в исследуемых группах в течение 6-месячного периода наблюдения: летальность, появление или прогрессирование почечной недостаточности, возникновение кризового течения АГ, появление стеноза почечной артерии, вмешательства на почечной артерии.

Через 6 мес. в I группе отмечено достоверное снижение величины офисного САД (первичная конечная точка эффективности): разница до и после лечения составила $14,1 \pm 23,9$ ($p < 0,001$). Тем не менее, при анализе 6-месячных клинических результатов в группе sham-procedure выяснилось, что и у больных с имитацией почечной денервации произошло достоверное снижение АД после процедуры — $11,7 \pm 25,9$ ($p < 0,001$) (рис. 4). При этом достоверное различие в степени снижения АД между группами отсутствовало. Аналогичные данные были получены в отношении АД, регистрируемого при амбулаторном суточном мониторинге: в I группе лечение привело к достоверному снижению среднего амбулаторного САД — разница до и после составила $6,8 \pm 15,1$ ($p < 0,001$), во II группе АД также достоверно снижалось — $4,8 \pm 17,3$ ($p < 0,001$); значимых различий между группами также не получено.

Одна из важнейших находок исследования — то, что не всех больных с резистентной АГ целесообразно лечить симпатической денервацией, поскольку патологическая гиперсимпатикотония — важнейший, но не единственный механизм развития АГ. Подтверждением этому может служить субгрупповой анализ результатов в обеих группах в зависимости от исходных клинических и демографических характеристик. При оценке воздействия почечной денервации в различных возрастных группах выявлено, что достоверное положительное влияние метода на величину АД наблюдали у пациентов < 65 лет и американцев белой расы. Соответственно, у больных > 65 лет и афроамериканцев достоверных различий между почечной денервацией и sham-процедурой не выявлено. Если различия в возрастных подгруппах могут быть объяснены более высокой активностью симпатической нервной системы у молодых больных и ее инволюционными изменениями в пожилом возрасте, то отсутствие эффекта денервации у афроамериканцев требует дальнейшего исследования. По-видимому, значительная часть больных негроидной расы, включенных в Symplicity HTN-3,

могла существенно повлиять на результаты исследования. Эта особенность Symplicity HTN-3 является важным отличием от исследования Symplicity HTN-2, которое проводилось в Европе и процент больных негроидной расы, подвергшихся рандомизации, был незначительным.

Необходимо отметить, что разнообразие патофизиологических процессов, пусковым механизмом которых является гиперсимпатикотония, не исчерпывается АГ. Результаты крупных клинических исследований позволяют предположить, что денервация почечных артерий дает положительный эффект не только в отношении снижения АД, но и в отношении других патологий, вызванных хронической симпатической гиперактивностью.

В исследовании [10] были изучены клинические эффекты ренальной денервации у 10 пациентов с сочетанием резистентной АГ, нарушением толерантности к глюкозе и дыхательным апноэ. Были исследованы следующие клинические параметры: динамика АД после процедуры, тест толерантности к глюкозе, содержание гликированного гемоглобина, индекс апноэ-гипопноэ. Через 6 мес. после проведенного лечения среднее снижение САД и диастолического АД (ДАД) составило $-34/-13$ мм рт. ст. Достоверные изменения наблюдались в результатах теста толерантности к глюкозе и содержании гликированного гемоглобина: средняя концентрация глюкозы после нагрузки составила $7,0$ ммоль/л до проведения почечной абляции и $6,4$ ммоль/л через 6 мес. ($p = 0,05$), концентрация гликированного гемоглобина снизилась с $6,1\%$ до $5,6\%$ ($p < 0,05$). Индекс апноэ-гипопноэ также претерпел существенные изменения через 6 мес.: $16,3$ событий за час до лечения и $4,5$ событий после лечения ($p = 0,059$).

Другая перспективная область применения почечной денервации — лечение нарушений ритма сердца. Несмотря на небольшой объем клинических наблюдений, первые результаты исследований выглядят многообещающими. Одним из самых распространенных негативных последствий структурной перестройки сердца на фоне АГ является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Хорошо известно, что ГЛЖ ведет к нарушению диастолической функции, расширению полости левого предсердия, что, в свою очередь, является основным пусковым механизмом развития фибрилляции предсердий (ФП). Совершенно логичным является предположение, что уменьшение ГЛЖ и диастолической дисфункции после почечной денервации может

сопровождаться снижением частоты развития ФП. Подтверждение этому эффекту можно найти в клинических исследованиях. Ученые Колумбийского университета в Нью-Йорке провели РЧА устьев легочных вен у 27 пациентов с резистентной АГ и хронической формой ФП [11]. У 13 из этих пациентов радиочастотную изоляцию провели одновременно с почечной РЧА. На протяжении года наблюдения рецидивы ФП отсутствовали у 29% больных в группе РЧА устьев легочных вен и у 69% больных в группе комбинированного вмешательства (РЧА + почечная денервация) ($p=0,033$). В отечественном исследовании были изучены результаты комбинированного радиочастотного воздействия у 35 пациентов с АГ и ФП [12]. Комбинированное лечение — почечная денервация в сочетании с РЧА устьев легочных вен, приводила не только к снижению АД, но к достоверно большому снижению рецидивов ФП по сравнению с пациентами, где выполнялась только РЧА устьев почечных вен.

В заключение необходимо отметить, что, учитывая последние научные результаты, применение почечной денервации не ограничивается лечением резистентной АГ и ее осложнений, а возможно клинически эффективно при различных патологических состояниях, обусловленных патологической гиперсимпатикотонией. Учитывая относительную «молодость» метода, отдаленные наблюдения ограничены непродолжительным сроком и убедительные научные данные об улучшении отдаленного прогноза после почечной денервации отсутствуют. Все клинические исследования, включая рандомизированные, свидетельствуют о безопасности метода и отсутствии осложнений, связанных с техническими особенностями процедуры. Все это оправдывает целесообразность использования почечной РЧА наряду с медикаментозной терапией в комплексном лечении различных сердечно-сосудистых патологий.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

- Volobuev AN, Koshev VI, Petrov ES. Biophysical principles of hemodynamics. New York (USA): Nova Science Publishers; 2010. 215 p.
- Evelyn KA, Singh MM, Chapman WP, et al. Effect of thoracolumbar sympathectomy on the clinical course of primary (essential) hypertension. A ten-year study of 100 sympathectomized patients compared with individually matched, symptomatically treated control subjects. *Am J Med.* 1960;28:188–221.
- Takahashi H, Iyoda I, Yamasaki H, et al. Retardation of the development of hypertension in DOCA-salt rats by renal denervation. *Jpn Circ J.* 1984;48(6):567–74.
- Iversen BM, Kvam FI, Matre K, et al. Resetting of renal blood autoregulation during acute blood pressure reduction in hypertensive rats. *Am J Physiol.* 1998;275(2 Pt 2):R343–9.
- 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(1):62–4.
- Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med.* 2009;361:932–4.
- Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicenter safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373:1275–81.
- Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation.* 2012;126:2976–82.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1393–401.
- Witkowski A1, 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(4):559–65.
- Steinberg J, Mittal S, Arshad A, et al. Arrhythmia Institute publishes landmark study demonstrating renal denervation has dramatic antiarrhythmic effect for atrial fibrillation. *Arrhythmia.* 2012; 1 (3).
- Pokushalov YeA, Romanov AB, Artemenko SN. Circular isolation of the pulmonary veins in conjunction with denervation of the renal arteries in patients with atrial fibrillation and resistant hypertension. *Vestnik aritmologii.* 2013;71:19–25. Russian (Покушалов Е.А., Романов А.Б., Артеменко С.Н. Циркулярная изоляции легочных вен в сочетании с денервацией почечных артерий у пациентов с фибрилляцией предсердий и резистентной артериальной гипертензией. *Вестник аритмологии.* 2013;71:19–25).