

КОВАЛЕНКО В.Н., СОКОЛОВ Ю.Н., СИРЕНКО Ю.Н., СОКОЛОВ М.Ю.,  
РЕКОВЕЦ О.Л., ДОБРОХОД А.С.

ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

## ПРИМЕНЕНИЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛЯЦИИ ДЛЯ ПОЧЕЧНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В УКРАИНЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ И СЕРТИФИЦИРОВАННОГО ОБОРУДОВАНИЯ

**Резюме.** Недавно завершённые контролируемые исследования показали эффективность и безопасность процедуры катетерной радиочастотной денервации у больных с резистентной артериальной гипертензией (АГ). Нами для проведения почечной денервации были отобраны 3 пациента, которые соответствовали всем требованиям международного протокола. Средний возраст этих больных составлял 63 года (58–66 лет), средняя продолжительность АГ — 17 (15–20) лет. При поступлении в клинику института уровень артериального давления (АД) составлял  $173,3/105,0 \pm 3,7/5,5$  (160–180/85–120) мм рт.ст. Оптимизация терапии в условиях стационара у этих больных привела к достоверному снижению уровня АД до  $155,0/92,7 \pm 2,1/2,0$  (150–165/90–95) мм рт.ст. Число антигипертензивных препаратов составило в среднем 4,7 на 1 пациента. При суточном мониторинге АД на этом этапе среднесуточное систолическое АД (САД<sub>24</sub>) —  $154,6 \pm 4,9$ , а диастолическое (ДАД<sub>24</sub>) — 79,9 мм рт.ст. Все пациенты хорошо перенесли процедуру. Через 30 дней после процедуры уровень офисного АД снизился у всех пациентов на 5–30/0–20 мм рт.ст. и в среднем составлял  $142,0/83,3$  мм рт.ст. Средняя величина САД<sub>24</sub> —  $136,69 \pm 6,42$ , а ДАД<sub>24</sub> —  $70,81 \pm 3,04$ . Расчетный уровень клиренса креатинина, определенный по формуле Кокрофта — Гаулта, достоверно не изменился ни у одного пациента. Таким образом, почечная денервация является перспективным методом лечения отобранных пациентов с резистентной АГ.

**Ключевые слова:** резистентная гипертензия, почечная денервация, радиочастотная абляция почечных артерий.

### Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается самым распространенным хроническим заболеванием — более 25 % взрослого населения в мире имеет повышенное артериальное давление (АД). АГ является главным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений: инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и др. Даже на фоне адекватно проводимой антигипертензивной терапии достижение целевых уровней АД остается очень низким, особенно при резистентной артериальной гипертензии. Резистентная АГ определяется как стойкое повышение АД выше целевого уровня, несмотря на одновременное использование трех и более антигипертензивных препаратов в адекватных дозах различных классов, включая диуретик [2, 8, 5, 29]. Распространенность резистентной АГ составляет 5–30 % [1, 13]. Даже незначительное снижение АД сопровождается уменьшением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [4, 6, 7, 12]. Избыточная активация симпатической нервной системы является неотъемлемой

частью развития и прогрессирования АГ различной этиологии. Степень активации симпатической нервной системы коррелирует с тяжестью повышения артериального давления и более выражена при наличии сопутствующих метаболических расстройств, включая сахарный диабет, ожирение и метаболический синдром. Наиболее ярко гиперактивность симпатической нервной системы выражена в почках и прямо пропорционально возрастает с увеличением степени АГ [3, 40, 45]. Симпатическая иннервация почек происходит за счет сети постганглионарных нейронов, которые идут вдоль почечных артерий и приводят к воротам почек, проникая в корковый и юкстагломерулярный слои. Ветви симпатических нервов проходят в толще стенки почечной артерии (ПА) (рис. 1), точнее — в ее адвентициальной оболочке (рис. 2). Почечная симпатическая активация увеличивает продукцию норадреналина, что приводит к почечной вазоконстрикции, следствием которой является снижение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации [22, 27, 31, 34].

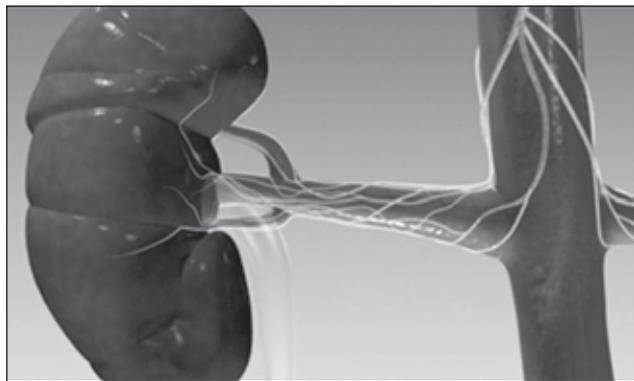


Рисунок 1

Разработка дополнительных подходов к лечению резистентной АГ является приоритетной задачей в клинической практике. В последние годы накоплены данные по использованию такого немедикаментозного метода лечения резистентной АГ, как радиочастотная катетерная почечная абляция (почечная денервация — ПДН). Эта процедура характеризуется коротким временем восстановления, отсутствием значительных системных побочных эффектов [24, 32, 33, 43]. Недавно завершены многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования, которые показали эффективность и безопасность процедуры катетерной радиочастотной денервации у больных с резистентной АГ. При этом в исследования включались только пациенты, которые соответствовали международным критериям резистентной АГ. Это исследования Symplicity HTN-1 и Symplicity HTN-2, результаты которых были недавно опубликованы [36, 37, 39, 41].

Целью нашего исследования было проведение почечной денервации пациентам с резистентной АГ в Украине впервые с помощью аппарата Symplicity производства компании Medtronic, Inc., США.

## Материалы и методы

Крайне важным является тот факт, что для проведения абляции ПА (почечной денервации) необходимо использовать специальное оборудование. Однако разрушение проводников симпатической иннервации — процесс деликатный и может быть связан с повреждением других структурных компонентов стенки ПА. С этой целью оборудование для абляции ПА имеет свои особенности, а методика абляции существенно отличается от привычных для кардиологов абляций при лечении нарушений ритма и проводимости.

Прежде всего генератор, который обеспечивает радиочастотный импульс именно той мощности, которая будет достаточно эффективна с точки зрения прерывания симпатической иннервации почки и достаточно безопасна, чтобы не нанести дополнительных повреждений стенки артерии (вплоть до диссекции стенки сосуда). С этой целью в нашей группе пациентов использовался радиочастотный генератор Symplicity (производство компании Medtronic, Inc., США) (рис. 3).

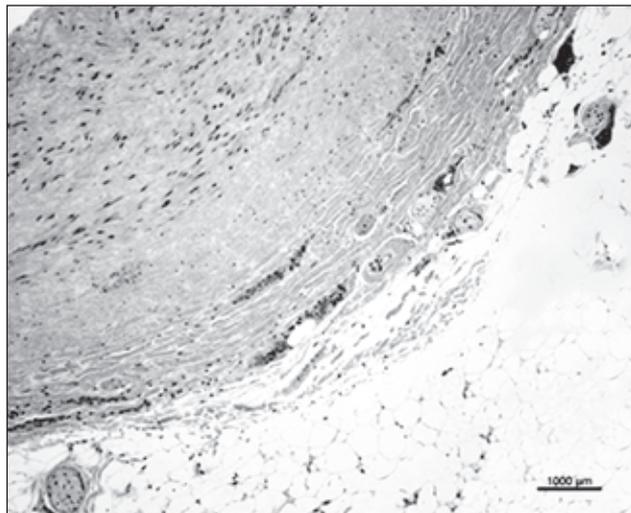


Рисунок 2

Генератор Symplicity обеспечивает выработку безопасного объема энергии и контролирует передачу этой энергии к месту абляции. Кроме того, генератор получает информацию о том, какая температура ткани в месте процедуры, и автоматически прекращает абляцию в случае избыточного нагрева ткани (охлаждение верхушки катетера происходит естественным током крови). Нагрев верхушки катетера в используемой методике не превышает 70 °С (если нагрев превышает указанную температуру, генератор автоматически выключается). Мощность той энергии, которая доставляется в место абляции, не превышает 8 W, что практически безопасно для стенки артерии. А если учесть контроль температуры и автоматическое отключение генератора в ситуации, когда возможно излишнее повреждение стенки, то этим фактом можно объяснить малое количество осложнений при правильном проведении процедуры с использованием специального оборудования.

Следующей особенностью абляции ПА является определение эффективного контакта «активной» верхушки катетера со стенкой сосуда в зоне абляции (абляция эффективна при полном контакте со стенкой), избегая зоны выраженного кальциноза и атеросклеротических бляшек в ПА. Для определения эффективного контакта используются показатели импеданса (импеданс — это полное эклектрическое сопротивление). Это физическое понятие, которое определяет электрическое сопротивление ткани (кровь, стенка артерии



Рисунок 3



**А**

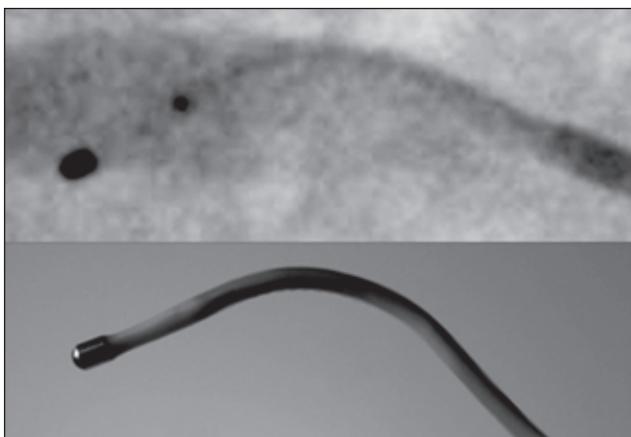


**Б**

**Рисунок 4**

и т.д.). У каждой ткани человека этот показатель различен, более того, индивидуален, поэтому не существует нормального показателя импеданса. Он определяется у пациента при первом прикосновении катетера к стенке артерии. Более важен процент изменения импеданса (т.е. изменение показателей импеданса во время 120-секундного процесса абляции), который рассчитывается генератором в процентах и показан на экране во время проведения абляции ПА (рис. 4А). Это изменение должно колебаться в пределах 10–20 %. Изменение импеданса в этих пределах свидетельствует о том, что под воздействием радиочастотной абляции ткань изменила свои физические свойства (свое сопротивление), т.е. проведена безопасная и адекватная деструкция ткани. С клинической точки зрения этот процесс проявляется в виде симптоматических болей в момент деструкции нерва (болевые ощущения у пациента в поясничной области свидетельствуют об эффективной денервации почечной артерии в момент абляции, 120 с).

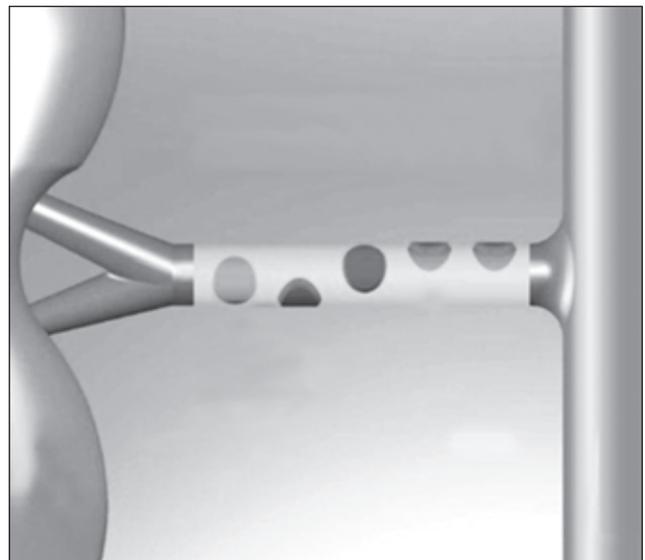
Для того, чтобы достичь эффективного прижатия «активной» верхушки катетера в точке абляции, необходимо иметь специальный катетер-электрод (рис. 5), который способен изменять свою форму. Первые 5 мм дистальной части катетера способны изменять свою прямолинейную форму под контролем врача с той целью, чтобы верхушка катетера с «активной» частью электрода плотно соприкасалась с точкой абляции, а место изгиба катетера фиксировалось у противоположной стенки артерии, создавая, таким образом, жесткую позицию катетера для абляции. Именно по этой при-



**Рисунок 5**

чине при отборе пациентов необходимо следить за тем, чтобы внутренний просвет ПА был не менее 4 мм.

Важным этапом процедуры является определение количества и локализации точек абляции в ПА. По предлагаемой методике необходимо провести радиочастотную деструкцию в пяти точках (рис. 6). Первая точка абляции расположена на 5 мм от первой бифуркации почечной артерии и далее по спирали в пяти точках, которые расположены не менее 5 мм друг от друга. Каждая абляция проводится в течение 120 с, часто вызывая болевые ощущения в поясничной области у пациента (что свидетельствует об эффективной деструкции ветвей симпатического нерва), которые проходят сразу же после прекращения абляции. При каждой абляции необходимо максимально точно определять эффективность контакта «активной» верхушки абляционного катетера со стенкой артерии по данным импеданса на экране генератора (рис. 4Б). Точка абляции определяется под ангиографическим контролем (ангиографию почечной артерии рекомендовано проводить раствором контрастного вещества с физиологическим раствором, 1 : 1) (рис. 7А, 7Б). Степень поворота катетера по спирали можно контролировать и без введения контрастного вещества под рентгеноскопией (рис. 7В). В результате проведения абляции возможен транзиторный спазм ПА, который эффективно купи-



**Рисунок 6**

рується стандартними дозами нітроглицерина, який вводиться через катетер в ПА.

На контрольній ангиограммі після процедури абляції ПА визначаються мінімальні зміни на внутрішній поверхні артерії (кратерообразні зміни — точки абляції) (рис. 8). Места абляції заживають і вже не визначаються на ангиограммі через кілька днів.

Основною задачею кардіолога є правильний відбір пацієнтів для абляції ПА. Критеріями відбору пацієнтів з АГ для проведення ім катетерної денервації ниркових артерій є рівень офісного систолічного АД не менше 160 мм рт.ст. (і не менше 150 мм рт.ст. при наявності цукрового діабета 2-го типу) на фоні трьох і більше антигіпертензивних препаратів в адекватних дозах, при умові, що один з них — діуретик [3, 4, 8, 12]. Пацієнти повинні пройти повний курс клінічного дослідження для підтвердження резистентної АГ, абсолютно виключаючи вторичну АГ, АГ «білого халата», неприхильність пацієнта до терапії, невдачі стосунки «пацієнт — лікар». Обов'язковим є проведення суточного моніторингу АД (СМАД). Рекомендовано візуалізація ниркових артерій з допомогою комп'ютерної або магнітно-резонансної ангиографії для уточнення анатомії ниркових артерій перед проведенням процедури ПДН. Критерії виключення для проведення ПДН: діаметр основної ниркової артерії менше 4 мм або довжина менше 20 мм, попередні втручання на ниркових артеріях (балонна ангиопластика або стентування), ознаки атеросклеротичного ураження ниркової артерії (стеноз ПА більше 50%), наявність декількох основних ниркових артерій, швидкість клубочкової фільтрації менше 45 мл/хв, пацієнти, перенесли інсульт, інфаркт міокарда або нестабільну стенокардію на протязі останніх 3–6 місяців. Пацієнти повинні перебувати в стабільному клінічному стані, проведення катетерної денервації ПА не є екстреною процедурою швидкої допомоги.

При первинному відборі для проведення ниркової денервації були відібрані 8 пацієнтів з резистентною до медикаментозного лікування АГ. Критерії резистентності для даного відбору: рівень офісного АД 150/90 і більше мм рт.ст., незважаючи на прийом раціональної комбінації трьох і більше антигіпертензивних препаратів в адекватних дозах, яка включала діуретик. При наступному дообстеженні у 5 пацієнтів були виявлені наступні патології, які не дозволили їм провести процедуру: недостатній діаметр ниркових артерій (2,85 мм) — у 1 хворого, виражений атеросклероз/кальциноз аорти, переходящий на устя ниркових артерій, — у 1 хворого; додаткові ниркові артерії, порівнянні за розміром з основними, — у 1 хворого, гемодинамічно значимий стеноз ниркових артерій — у 1 хворого і гормонально активне новоутворення лівого наднирничка — у 1 хворого. Таким чином, для проведення процедури було відібрано 3 пацієнта, які

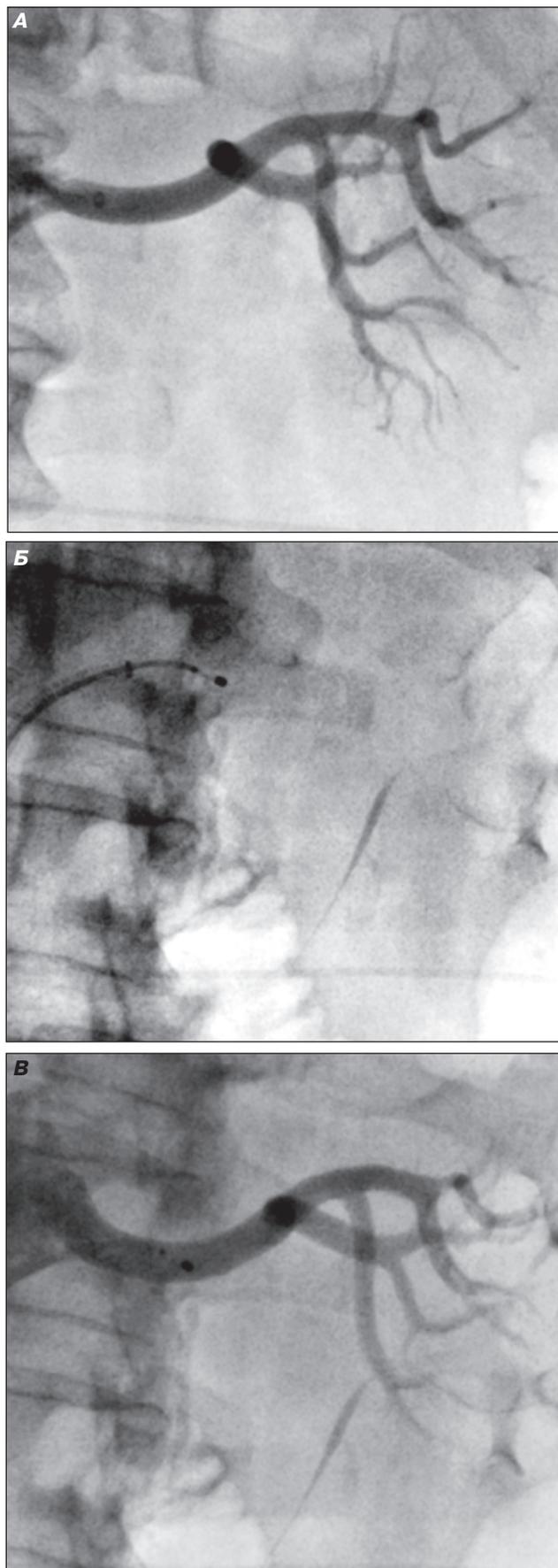
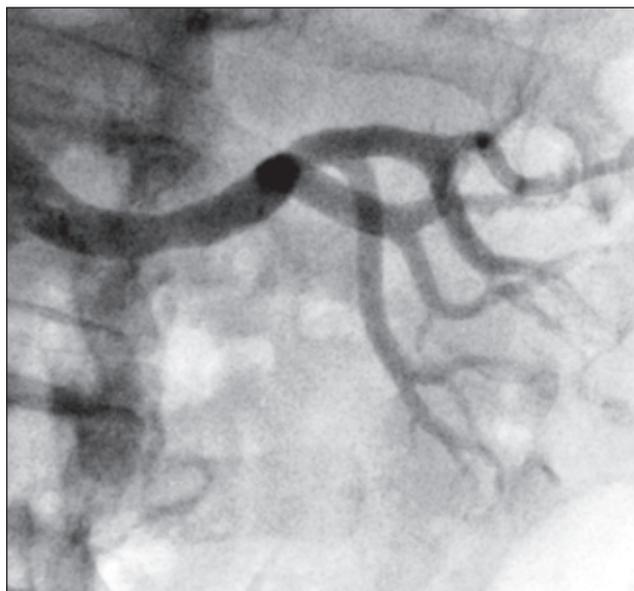


Рисунок 7


**Рисунок 8**

соответствовали всем требованиям международного протокола. Средний возраст этих больных составил 63 года (58–66 лет), средняя продолжительность АГ — 17 (15–20) лет. Ни у одного из больных не было в анамнезе инфаркта миокарда, инсульта, сердечной или почечной недостаточности. У всех больных имелись эхокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка. У одного пациента был сахарный диабет 2-го типа, контролируемый пероральными сахароснижающими препаратами.

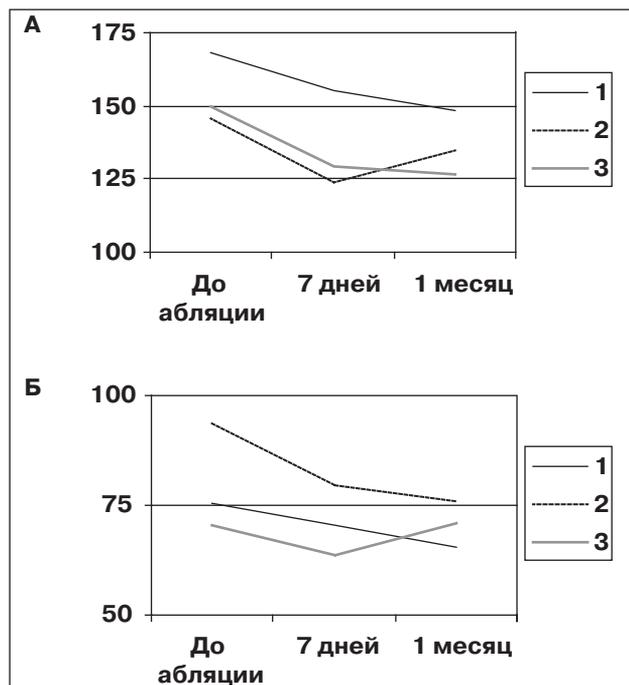
Всем больным, кроме общеклинического обследования, до процедуры, через 7 дней и через 1 месяц после было проведено исследование общего анализа крови, мочи, биохимического состава крови, СМАД по стандартной методике аппаратом АВРМ-04 (производство «Медитек», Венгрия).

Уровень АД измеряли дважды согласно стандартам Американского общества гипертензии (ASH) в утренние часы (с 8 до 9 ч) до приема медикаментозных препаратов ртутным сфигмоманометром в положении больного сидя. При наличии разницы более чем 5 мм рт.ст. производили третье измерение и вычисляли среднее арифметическое значение. Частоту сердечных сокращений определяли по пульсу между 1-м и 2-м измерениями АД.

Статистическая обработка данных проведена на персональном компьютере в пакете Statistica при программной оболочке Windows XP. Для сравнения использовали критерий Стьюдента. Данные приведены в формате  $M \pm m$ .

## Результаты

Исходно пациенты, включенные в исследование, имели следующие характеристики. Средний возраст составил  $63,00 \pm 2,52$  года, 2 мужчин, 1 женщина. Один пациент курил, у одного был сахарный диабет 2-го типа. Средний индекс массы тела составил  $27,4 \pm 1,2$  кг/м<sup>2</sup>. Уровень общего холестерина крови —  $6,00 \pm 1,21$  ммоль/л, уро-



**Рисунок 9. Индивидуальная динамика среднесуточного систолического (А) и диастолического (Б) АД до проведения почечной денервации и через 7 суток после нее. Цифрами (1, 2, 3) указаны порядковые номера пациентов при выполнении процедуры**

вень триглицеридов —  $2,3 \pm 0,6$  ммоль/л. Пациенты были обследованы исходно, через 1 неделю после проведения почечной денервации и через 1 месяц после процедуры. При поступлении в клинику института уровень офисного АД у 3 отобранных пациентов составил  $173,3/105,0 \pm 3,7/5,5$  (160–180/85–120) мм рт.ст. Оптимизация терапии в условиях стационара у этих больных привела к достоверному снижению уровня АД до  $155,0/92,7 \pm 2,1/2,0$  (150–165/90–95) мм рт.ст. ( $p < 0,05$  для обоих). На этот момент число принимаемых антигипертензивных препаратов составило в среднем 4,7 на 1 пациента. При СМАД на этом этапе среднесуточное систолическое АД (САД<sub>24</sub>) составило  $154,6 \pm 4,9$  мм рт.ст., а диастолическое (ДАД<sub>24</sub>) —  $79,9 \pm 5,0$  мм рт.ст. Среднесуточная частота сердечных сокращений (ЧСС<sub>24</sub>) составила  $65,2 \pm 4,8$  уд/минуту. Двое из 3 пациентов принимали большие дозы бета-адреноблокаторов.

Все пациенты хорошо перенесли процедуру и продолжали принимать подобранную до проведения почечной денервации антигипертензивную терапию без изменения дозы и числа препаратов. Со 2-го дня после проведения процедуры абляции почечных артерий пациенты субъективно отметили улучшение состояния: уменьшение головных болей, болей в области сердца, улучшение зрения, повышение работоспособности. Через 7 дней после процедуры уровень офисного АД снизился у всех пациентов на 5–30/0–20 мм рт.ст. и в среднем составил  $140,0/83,3 \pm 7,4/3,3$  мм рт.ст. [1]. Уровень офисного АД через 1 месяц продолжал удерживаться в пределах 7-дневного снижения и составил

Таблица 1. Динамика показателей суточного мониторирования АД и ЧСС ( $M \pm m$ ),  $n = 3$ 

Показатель	Единицы измерения	Исходный уровень	Через 7 дней	Через 30 дней
САД <sub>24</sub>	мм рт.ст.	154,55 ± 6,93	136,07 ± 9,70	136,69 ± 6,42
ДАД <sub>24</sub>	мм рт.ст.	79,87 ± 7,13	76,45 ± 0,80	70,81 ± 3,04
ЧСС <sub>24</sub>	уд/мин	65,21 ± 6,81	66,40 ± 2,62	63,86 ± 2,51
ДСАД	мм рт.ст.	157,60 ± 8,85	141,71 ± 10,05	140,28 ± 8,09
ДАД	мм рт.ст.	81,54 ± 7,21	75,12 ± 5,12	74,29 ± 3,04
ДЧСС	уд/мин	67,27 ± 6,99	69,73 ± 2,70	67,46 ± 2,02
НСАД	мм рт.ст.	149,89 ± 4,36	126,17 ± 9,92	131,00 ± 4,39
НДАД	мм рт.ст.	77,19 ± 7,77	63,86 ± 3,47	65,02 ± 2,77
НЧСС	уд/мин	62,64 ± 6,43	60,99 ± 3,79	58,18 ± 4,88

Примечания: \* — динамика показателя достоверна,  $p < 0,05$ ; Д — значение показателя за дневной период; Н — значение показателя за ночной период.

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей крови ( $n = 3$ )

Показатель	Единицы измерения	Исход	30-й день
Калий	ммоль/л	4,47 ± 0,09	4,47 ± 0,19
Натрий	ммоль/л	143,00 ± 1,00	143,50 ± 1,22
Креатинин	мкмоль/л	91,67 ± 4,18	99,00 ± 6,53
Клиренс креатинина	мл/мин	82,83 ± 2,95	84,33 ± 1,86
АСТ	Ед/л	18,67 ± 1,76	15,00 ± 1,63
Билирубин	мкмоль/л	12,0 ± 1,0	10,00 ± 0,82
Холестерин	ммоль/л	6,00 ± 1,21	5,20 ± 1,47
Триглицериды	ммоль/л	2,28 ± 0,64	2,89 ± 1,23
Глюкоза	ммоль/л	9,93 ± 4,78	4,97 ± 0,08

для САД  $142,0 \pm 6,8$  мм рт.ст., для ДАД —  $83,3 \pm 3,3$  мм рт.ст. Офисная ЧСС не изменилась. На этапе 1-го месяца снижение офисного АД составило  $-13/-10$  мм рт.ст. соответственно. Индивидуальная динамика АД при суточном мониторировании представлена на рис. 9, где видно, что уровень САД и ДАД снизился у всех пациентов: САД<sub>24</sub> — на  $13-21$ , а ДАД<sub>24</sub> — на  $5-14$  мм рт.ст. Средняя величина САД<sub>24</sub> составила  $136,1 \pm 9,7$  ( $t = 2,19$ ,  $p > 0,2$  при сравнении с величиной до процедуры), а ДАД<sub>24</sub> —  $71,1 \pm 4,6$  ( $t = 1,47$ ,  $p > 0,2$  при сравнении с величиной до процедуры). Через 1 месяц уровень АД при суточном мониторировании продолжал удерживаться на уровне 7-дневного снижения после абляции и составил для САД  $136,7 \pm 6,4$  мм рт.ст., для ДАД —  $70,8 \pm 3,0$  мм рт.ст. ( $t = 1,87$ ,  $p > 0,2$  при сравнении с величиной до процедуры). Среднее снижение среднесуточного АД составило  $-18,4/-8,8$  и  $-17,8/-9,1$  мм рт.ст. через 7 дней и через 1 месяц соответственно. Динамика представлена в табл. 1. Отсутствие достоверности может быть объяснено малым числом наблюдения при значительной величине индивидуального разброса показателей. Величина ЧСС<sub>24</sub> достоверно не изменилась и составила  $66,4 \pm 2,6$  уд/мин через 7 дней и  $63,9 \pm 2,5$  уд/мин через 1 месяц.

Расчетный уровень клиренса креатинина, определенный по формуле Кокрофта — Гаулта, достоверно не изменился ни у одного пациента и в среднем составил

$82,8 \pm 3,3$  мл/мин до процедуры,  $79,8 \pm 6,41$  мл/мин через 7 дней после процедуры и  $84,3 \pm 1,86$  мл/мин через 1 месяц. Отмеченное снижение уровня глюкозы в сыроворотке крови через 30 дней после процедуры обусловлено значительным уменьшением этого показателя у больной с сахарным диабетом. У двух других пациентов уровень глюкозы не изменился. Других изменений в лабораторных показателях крови не было (табл. 2). Осложнений при выполнении почечной абляции, а также через 7 дней и 1 месяц после процедуры не было.

Таким образом, процедура почечной денервации привела к снижению как офисного АД, так и АД при суточном мониторировании через 7 дней после проведения процедуры, и эта положительная динамика продолжала сохраняться на протяжении последующего месяца. При этом пациенты не меняли образ жизни и сопутствующую антигипертензивную терапию.

## Обсуждение

В мировой практике, как уже упоминалось, было проведено два исследования, по результатам которых и началась новая эра в истории лечения пациентов с АГ, — Symplicity HTN-1 и Symplicity HTN-2.

Исследование Symplicity HTN-1 — первое доказательство эффективности и безопасности почечной денервации у людей, а не у животных. В исследование было включено 50 пациентов (средний возраст

58 ± 9 лет) (в нашем исследовании средний возраст пациентов — 63,0 ± 2,5 года) со стойкой резистентной гипертензией (офисное АД ≥ 160 мм рт.ст. на фоне приема трех или более антигипертензивных препаратов, один из них — диуретик). В среднем исходные цифры офисного АД составили САД/ДАД 177/101 мм рт.ст. на фоне приема в среднем 5,1 антигипертензивного препарата (в нашем исследовании цифры офисного АД составили САД/ДАД 173,3/105 мм рт.ст. на фоне 4,7 антигипертензивного препарата). ПДН проводилась с помощью радиочастотной абляции специальным катетером (Symplicity, Ardian Inc., Пало-Альто, Калифорния, США) доступом через бедренную артерию. Офисное САД/ДАД после двусторонней ПДН снизилось на -14/-10, -21/-10, -22/-11, -24/-11 и -27/-17 мм рт.ст. на 1, 3, 6, 9 и 12-м месяцах после проведения процедуры соответственно. При более долгосрочном наблюдении за 153 пациентами, в том числе 45 пациентами с ПДН, офисное САД/ДАД снизилось на 20/10, 24/11, 25/11, 23/11, 26/14 и 32/14 мм рт.ст. на этапах 1, 3, 6, 12, 18 и 24-го месяцев после процедуры ПДН соответственно. В нашем исследовании на этапе 1-го месяца снижение офисного АД составило -13/-10 мм рт.ст. соответственно.

Эти результаты показывают, что снижение АД подерживается до 2 лет после операции. Более длительных наблюдений не было.

Определяющими критериями любого метода лечения являются безопасность и продолжительность достигнутого эффекта. Следует подчеркнуть, что при длительном наблюдении в исследовании Symplicity HTN-1 не наблюдалось ослабления антигипертензивного эффекта в течение 24 месяцев, и это позволяет предположить, что в течение этого периода времени функциональной реиннервации не происходило [16].

Относительно долгосрочной безопасности процедуры катетерной ПДН, она была исследована при длительном наблюдении за группой больных (n = 153) после окончания исследования Symplicity HTN-1. В этой группе у 97 % пациентов не было осложнений. Четыре острые процедурные осложнения включали 3 псевдоаневризмы бедренной артерии и 1 диссекцию почечной артерии, которая в дальнейшем прошла без осложнений. У одного пациента через 6 месяцев после процедуры по данным компьютерной томографии, ангиографии выявлено прогрессирование существующего стеноза в устье одной почечной артерии, который был успешно устранен с помощью стентирования. Место стеноза не было в области, где проводилась абляция. Оценка функции почек показала, что в течение первого года наблюдения уровень скорости клубочковой фильтрации оставался стабильным, а после 2 лет не было случаев удвоения уровня креатинина сыворотки или случаев развития хронического заболевания почек в стадии 4 или 5 (хроническая почечная недостаточность). В нашем исследовании через 1 месяц скорость клубочковой фильтрации составила 84,3 мл/мин.

В исследование Symplicity HTN-2 были включены пациенты с резистентной АГ и уровнем офисного

САД ≥ 160 мм рт.ст. (или ≥ 150 мм рт.ст. для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа) [9–11, 17]. Участники были рандомизированы на ПДН сразу или после 6 месяцев, без каких-либо изменений к предыдущей схеме приема антигипертензивных препаратов. Первичной конечной точкой было изменение уровня АД на этапе наблюдения 6 месяцев. После первичного скрининга из 190 пациентов 106 были рандомизированы либо на немедленное проведение ПДН (n = 52), либо с задержкой выполнения процедуры (контрольная группа) (n = 54). Обе группы имели схожие базовые характеристики и режим приема антигипертензивных препаратов, за исключением расчетной величины скорости клубочковой фильтрации.

Результаты исследования Symplicity HTN-2, в которое вошли пациенты из Европы, Австралии и Новой Зеландии, показали, что пациенты с резистентной АГ (исходный уровень офисного АД составил 178/96 мм рт.ст.), которым проводилась почечная денервация, достигали снижения АД в среднем на 32/12 мм рт.ст. (p < 0,0001) в течение 6 мес., в то время как у пациентов из контрольной группы, получавших только медикаментозную терапию без почечной денервации, артериальное давление не снижалось (1/0 мм рт.ст.). Амбулаторное мониторирование АД в течение 24 часов, которое было выполнено у 20 пациентов, показало аналогичный, хотя и менее выраженный характер изменений АД через 6 месяцев после ПДН (-11/-7 мм рт.ст., p = 0,006 для уровня САД, p = 0,014 для уровня ДАД) по сравнению с -3/-1 мм рт.ст. в контрольной группе. В результате применения ПДН удовлетворительный контроль АД был достигнут в 39 % (САД менее 140 мм рт.ст.) или в 82 % (САД менее 160 мм рт.ст.) случаев, тогда как аналогичные показатели в контрольной группе составили 3 и 24 % соответственно. У 10 из 49 пациентов (20 %), которым было проведено ПДН в течение следующих 6 месяцев, был уменьшен прием антигипертензивных препаратов, тогда как в группе контроля — только у 3 из 51 (6 %, p = 0,04). Общее количество побочных явлений было одинаковым в обеих группах. По данным наблюдения за пациентами, в течение 3 лет сохранялся стабильный эффект снижения артериального давления.

На симпозиумах EuroPCR 2012 были представлены отдаленные результаты почечной денервации. Помимо снижения АД, почечная денервация позволяет достичь уменьшения гипертрофии миокарда. Данный параметр оценивался по индексу массы левого желудочка. У пациентов, которым была выполнена почечная денервация, этот индекс снизился с 53,9 до 44,7 г/м<sup>2</sup>. Авторы исследования связывают такой эффект с нормализацией АД.

На данный момент ПДН была проведена небольшому количеству больных и срок последующего наблюдения за ними достаточно короткий. Поэтому ряд вопросов остается открытым и требует дальнейшего изучения. Что касается эффективности, в проведенных исследованиях не было группы фиктивного вмешательства (плацебо). Фиктивные вмешательства стали

выполнять только в исследовании Symplicity HTN-3, которое в настоящее время проводится в США, а также в исследованиях долгосрочного эффекта почечной симпатической активации при гипертензии, начатых в странах Европы и Канаде. Не всем пациентам проводили суточное мониторирование артериального давления, по результатам которого степень снижения среднесуточного АД была значительно меньше, чем при офисном и домашнем измерении [14, 21, 24, 28].

Необходимо исследовать долгосрочную продолжительность антигипертензивного эффекта после ПДН, поскольку нервные волокна могут регенерировать [16, 18, 23]. Нет опыта проведения ПДН пациентам с удвоением почечных артерий и дополнительными артериями, а также систематических данных относительно эффекта односторонней ПДН [15, 17, 19, 20].

Сложности составляет отсутствие перед процедурой маркеров ответа на ПДН (за исключением начального уровня АД) и клинической методики определения успешности абляции почечных симпатических волокон непосредственно во время процедуры. В этом направлении ведутся работы над оценкой адренергической функции путем выполнения микронейрографии и определения органоспецифического выброса норадреналина [25, 26, 31, 40]. Учитывая, что до сих пор ПДН проводилась у больных с тяжелой резистентной АГ, неизвестны ее эффекты при менее тяжелых формах АГ.

Продолжаются дальнейшие многообещающие экспериментальные исследования по усовершенствованию процедуры поиска и определения эффективности новых методик почечной симпатической денервации, с использованием локальной доставки нейротоксических препаратов, криодеструкции, деструкции ультразвуком, а также ведутся клинические испытания с использованием других типов радиочастотных катетеров. Например, испытание с катетером в форме корзины (Ablation Induced Renal Sympathetic Denervation Trial study) [30, 38, 42, 44].

Таким образом, первый опыт в Украине применения радиочастотной почечной денервации с использованием радиочастотного генератора Symplicity (производство компании Medtronic, Inc., США) показывает, что данный метод является перспективным для лечения пациентов с резистентной гипертензией.

## Выводы

1. При правильном отборе пациентов метод радиочастотной почечной денервации у больных с резистентной артериальной гипертензией является безопасным и процедура хорошо переносится.

2. Снижение офисного артериального давления через 1 месяц после почечной денервации составило 13 мм рт.ст. для систолического и 10 мм рт.ст. для диастолического АД.

3. Снижение артериального давления при суточном мониторировании через 1 месяц после почечной денервации составило 18 мм рт.ст. для систолического и 9 мм рт.ст. для диастолического АД.

## Список литературы

1. Коваленко В.Н., Соколов Ю.Н., Сиренко Ю.Н., Соколов М.Ю. Первый опыт применения радиочастотной абляции для почечной денервации у пациентов с резистентной гипертензией в Украине с использованием международных рекомендаций и сертифицированного оборудования // Украинский кардиологический журнал. — 2012. — № 4. — С. I-VI.
2. Anderson E.A., Sinkey C.A., Lawton W.J., Mark A.L. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings // *Hypertension*. — 1989. — 14. — 177-183.
3. Banegas J.R., Messerli F.H., Waeber B., Rodriguez-Artalejo F., de la Sierra A., Segura J. et al. Discrepancies between office and ambulatory blood pressure: clinical implications // *Am. J. Med.* — 2009. — 122. — 1136-1141.
4. Barajas L., Liu L., Powers K. Anatomy of the renal innervation: intrarenal aspects and ganglia of origin // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1992. — 70. — 735-749.
5. Calaresu F.R., Stella A., Zanchetti A. Haemodynamic responses and rennin release during stimulation of afferent renal nerves in the cat // *J. Physiol.* — 1976. — 255. — 687-700.
6. Calhoun D.A., Jones D., Textor S., Goff D.C., Murphy T.P., Toto R.D. 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. — 1403-1419.
7. Cuspidi C., Macca G., Sampieri L., Michev I., Salerno M., Fusi V. et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension // *J. Hypertens.* — 2001. — 19. — 2063-2070.
8. Czernichow S., Zanchetti A., Turnbull F., Barzi F., Ninomiya T., Kengne A.P. et al. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials // *J. Hypertens.* — 2011. — 29. — 4-16.
9. De la Sierra A., Segura J., Banegas J.R., Gorostidi M., de la Cruz J.J., Armario P. et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring // *Hypertension*. — 2011. — 57. — 898-902.
10. DiBona G.F., Esler M. Translational medicine: the anti-hypertensive effect of renal denervation // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2010. — 298. — R245-R253.
11. DiBona G.F., Kopp U.C. Neural control of renal function // *Physiol. Rev.* — 1997. — 77. — 75-197.
12. Ditting T., Freisinger W., Siegel K., Fiedler C., Small L., Neuhuber W. et al. Tonic postganglionic sympathetic inhibition induced by afferent renal nerves? // *Hypertension*. — 2012. — 59. — 467-476.
13. Doumas M., Papademetriou V., Douma S., Faselis C., Tsioufis K., Gkaliagkousi E. et al. Benefits from treatment and control of patients with resistant hypertension // *Int. J. Hypertens.* — 2010. — 2011. — 318549.
14. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N., Brzezinski W.A., Ferdinand K.C. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008 // *Circulation*. — 2011. — 124. — 1046-1058.
15. Esler M., Lambert G., Jennings G. Regional norepinephrine turnover in human hypertension // *Clin. Exp. Hypertens.* — 1989. — 11(Suppl. 1). — 75-89.

16. Flaa A., Eide I.K., Kjeldsen S.E., Rostrup M. Sympathoadrenal stress reactivity is a predictor of future blood pressure: an 18-year followup study // *Hypertension*. — 2008. — 52. — 336-341.
17. Gazdar A.F., Dammin G.J. Neural degeneration and regeneration in human renal transplants // *N. Engl. J. Med.* — 1970. — 283. — 222-224.
18. Grassi G., Cattaneo B.M., Seravalle G., Lanfranchi A., Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension // *Hypertension*. — 1998. — 31. — 68-72.
19. Grassi G., Seravalle G., Bertinieri G., Turri C., Dell’Oro R., Stella M.L. et al. Sympathetic and reflex alterations in systo-diastolic and systolic hypertension of the elderly // *J. Hypertens.* — 2000. — 18. — 587-593.
20. Grassi G., Seravalle G., Quarti-Treviso F., Dell’Oro R., Bombelli M., Cuspidi C. et al. Adrenergic, metabolic, and reflex abnormalities in reverse and extreme dipper hypertensives // *Hypertension*. — 2008. — 52. — 925-931.
21. Grassi G., Seravalle G., Treviso F.Q., Dell’oro R., Bolla G., Cuspidi C. et al. Neurogenic abnormalities in masked hypertension // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 50. — P. 537-542.
22. Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives // *Hypertension*. — 2009. — 54. — 690-697.
23. Hansen J.M., Abildgaard U., Fogh-Andersen N., Kanstrup I.L., Bratholm P., Plum I. et al. The transplanted human kidney does not achieve functional reinnervation // *Clin. Sci. (Lond.)*. — 1994. — 87. — 13-20.
24. Hausberg M., Kosch M., Harmelink P., Barenbrock M., Hohage H., Kisters K. et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease // *Circulation*. — 2002. — 106. — 1974-1979.
25. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R., Sobotka P.A., Sadowski J., Bartus K. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study // *Lancet*. — 2009. — 373. — 1275-1281.
26. Lawes C.M., Vander Hoorn S., Rodgers A. Global burden of blood pressure-related disease, 2001 // *Lancet*. — 2008. — 371. — 1513-1518.
27. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. 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. — 1903-1913.
28. Luff S.E., Hengstberger S.G., McLachlan E.M., Anderson W.P. Distribution of sympathetic neuroeffector junctions in the juxtaglomerular region of the rabbit kidney // *J. Auton. Nerv. Syst.* — 1992. — 40. — 239-253.
29. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* — 2007. — 25. — 1105-1187.
30. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Burnier M., Caulfield M.J. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J. Hypertens.* — 2009. — 27. — 2121-2158.
31. Meredith I.T., Friberg P., Jennings G.L. et al. Regular exercise lowers renal but not cardiac sympathetic activity in man // *Hypertension*. — 1991. — Vol. 18. — P. 575-582.
32. Prugger C., Keil U., Wellmann J., de Bacquer D., de Backer G., Ambrosio G.B. et al. Blood pressure control and knowledge of target blood pressure in coronary patients across Europe: results from the EUROASPIRE III survey // *J. Hypertens.* — 2011. — 29. — 1641-1648.
33. Safety and Efficacy Study of Renal Artery Ablation in Resistant Hypertension Patients (ARSENAL) // *ClinicalTrials.gov*. NCT01438229.
34. Schlaich M.P., Sobotka P.A., Krum H., Whitbourn R., Walton A., Esler M.D. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept // *Hypertension*. — 2009. — 54. — 1195-1201.
35. Schlaich M.P., Socratous F., Hennebry S., Eikelis N., Lambert E.A., Straznicki N. et al. Sympathetic activation in chronic renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2009. — 20. — 933-939.
36. Schobel H.P., Fischer T., Heuszer K., Geiger H., Schmieder R.E. Preeclampsia: a state of sympathetic overactivity // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — 335. — 1480-1485.
37. Simplicity HTN-1 Investigators 2011. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months // *Hypertension*. — 2011. — 57. — 911-917.
38. Simplicity HTN-2 Investigators, Esler M.D., Krum H., Sobotka P.A., Schlaich M.P., Schmieder R.E., Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Simplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial // *Lancet*. — 2010. — 376. — 1903-1909.
39. Smithwick R.H., Thompson J.E. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1266 cases // *JAMA*. — 1953. — 152. — 1501-1504.
40. Stella A., Zanchetti A. Functional role of renal afferents // *Physiol. Rev.* — 1991. — 71. — 659-682.
41. Tsioufis C., Kordalis A., Flessas D., Anastasopoulos I., Tsiachris D., Papademetriou V. et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system // *Int. J. Hypertens.* — 2011. — 2011. — 642416.
42. Turnbull F., Neal B., Ninomiya T., Algert C., Arima H., Barzi F. 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. — 1121-1123.
43. Ukena C., Mahfoud F., Kindermann I., Barth C., Lenksi M., Kindermann M. et al. Cardiorespiratory response to exercise after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — 58. — 1176-1182.
44. Vaclavik J., Sedlak R., Plachy M., Navratil K., Plasek J., Jarkovsky J. et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Hypertension*. — 2011. — 57. — 1069-1075.
45. Zhang Y., Zhang X., Liu L., Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target < 140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial // *Eur. Heart J.* — 2011. — 32. — 1500-1508.

Получено 27.08.12 □

Коваленко В.Н., Соколов Ю.Н., Сиренко Ю.Н.,  
Соколов М.Ю., Рековець О.Л., Доброход А.С.  
ДУ ННЦ «Інститут кардіології  
ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України,  
м. Київ

**ЗАСТОСУВАННЯ РАДІОЧАСТОТНОЇ АБЛЯЦІЇ  
ДЛЯ НИРКОВОЇ ДЕНЕРВАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ  
ІЗ РЕЗИСТЕНТНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В УКРАЇНІ  
З ВИКОРИСТАННЯМ МІЖНАРОДНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ  
І СЕРТИФІКОВАНОГО УСТАТКУВАННЯ**

**Резюме.** Нещодавно завершені контрольовані дослідження показали ефективність і безпеку процедури катетерної радіочастотної денервації у хворих із резистентною артеріальною гіпертензією (АГ). Нами для проведення ниркової денервації були відібрані 3 пацієнти, які відповідали всім вимогам міжнародного протоколу. Середній вік цих хворих становив 63 роки (58–66 років), середня тривалість АГ — 17 (15–20) років. При надходженні до клініки інституту рівень артеріального тиску (АТ) становив  $173,3/105,0 \pm 3,7/5,5$  (160–180/85–120) мм рт.ст. Оптимізація терапії в умовах стаціонару у цих хворих привела до достовірного зниження рівня АТ до  $155,0/92,7 \pm 2,1/2,0$  (150–165/90–95) мм рт.ст. Число антигіпертензивних препаратів становило в середньому 4,7 на 1 пацієнта. При добовому моніторингу АТ на цьому етапі середньодобовий систолічний АТ (САТ24) —  $154,6 \pm 4,9$ , а діастолічний (ДАТ24) —  $79,9$  мм рт.ст. Усі пацієнти добре перенесли процедуру. Через 30 днів після процедури рівень офісного АТ знизився в усіх пацієнтів на 5–30/0–20 мм рт.ст. і в середньому становив  $142,0/83,3$  мм рт.ст. Середня величина САТ24 —  $136,69 \pm 6,42$ , а ДАТ24 —  $70,81 \pm 3,04$ . Розрахунковий рівень кліренсу креатиніну, визначений за формулою Кокрофта — Гаулта, достовірно не змінився ні в одного пацієнта. Таким чином, ниркова денервація являється перспективним методом лікування відібраних пацієнтів із резистентною АГ.

**Ключові слова:** резистентна гіпертензія, ниркова денервація, радіочастотна абляція ниркових артерій.

Kovalenko V.N., Sokolov Yu.N., Sirenko Yu.N.,  
Sokolov M.Yu., Rekovets O.L., Dobrokhod A.S.  
State Institution National Scientific Center «Institute  
of Cardiology named after N.D. Strazhesko» of National  
Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**EXPERIENCE OF RADIOFREQUENCY ABLATION  
USE FOR RENAL DENERVATION IN PATIENTS  
WITH RESISTANT HYPERTENSION IN UKRAINE  
USING INTERNATIONAL GUIDELINES  
AND CERTIFIED EQUIPMENT**

**Summary.** Recently completed controlled trials have shown efficacy and safety of radiofrequency catheter-based denervation in patients with resistant hypertension (AH). We have selected for renal denervation 3 patients who meet all requirements of the protocol. The average age of these patients was 63 years (58–66 years), mean duration of hypertension in them was 17 (15–20) years. On admission to institute clinic average blood pressure (BP) was  $173,3/105,0 \pm 3,7/5,5$  (160–180/85–120) mmHg. Optimization of therapy in a hospital in these patients led to significant reduction of blood pressure to  $154,0/92,7 \pm 2,1/2,0$  (150–165/90–95) mmHg. The number of antihypertensive drugs was on average 4.7 per patient. In daily monitoring of blood pressure at this stage average systolic blood pressure (SBP24) was  $154,6 \pm 6,9$  mmHg, and diastolic (DBP24) —  $79,9 \pm 7,1$  mmHg. All patients underwent the procedure well. In 30 days after procedure level of office BP decreased in all patients by 5–30/0–20 mmHg and the average was  $142,0/83,3$  mmHg. The average SBP24 was  $136,69 \pm 6,42$ , and DBP24 —  $70,81 \pm 3,04$ . Current levels of creatinine clearance calculated by Cockcroft — Gault equation, not significantly changed either in one patient. Thus, renal denervation is promising method for treating selected patients with resistant hypertension.

**Key words:** resistant hypertension, renal denervation, radiofrequency ablation of renal arteries.