

# РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ: ВОЗМОЖЕН ЛИ КОНСЕНСУС МЕЖДУ КОНСЕРВАТИВНОЙ И ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ ТЕРАПИЕЙ?

Ю.И. Гринштейн\*, В.В. Шабалин

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого  
660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Резистентная гипертония (РГ) представляет собой артериальную гипертонию, не контролируемую комбинацией оптимальных доз трех гипотензивных препаратов, одним из которых является диуретик. Обсуждаются современные подходы к оптимальной медикаментозной и интервенционной терапии. Особое внимание уделено освещению спорных моментов в применении новых интервенционных методик коррекции РГ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, резистентная гипертония, ренальная денервация.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(2):182–189**

**Resistant arterial hypertension: is the consensus between conservative and interventional therapy possible?**

Yu.I. Grinshtein\*, V.V. Shabalin

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

Resistant hypertension is defined as hypertension uncontrolled with optimal doses of three antihypertensive agents, one of which is a diuretic. The up-to-date approaches to optimal pharmacologic and interventional treatment are discussed. Special emphasis is placed on some controversial aspects of new interventional procedures for resistant hypertension correction.

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

**Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(2):182–189**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): grinshtein.yi@mail.ru

## Введение

Согласно общепринятому определению, артериальная гипертония (АГ) может считаться резистентной к терапии, если, несмотря на назначение не менее трех лекарственных препаратов в оптимальных дозах, один из которых диуретик, и изменение пациентом образа жизни, у него не достигается целевое артериальное давление (АД) (применительно к офисному измерению, при сохранении уровня АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст.) [1]. Суммарные данные, основанные на анализе >600 тыс. лиц с АГ, свидетельствуют о распространенности резистентной гипертонии (РГ) на уровне 14,8% среди леченых пациентов и 12,5% – среди общего количества больных АГ [2]. Вместе с тем, накопленные к настоящему времени убедительные доказательства того, что результаты суточного мониторирования АД (СМАД) имеют более высокую прогностическую ценность по сравнению с офисными показателями АД, привели к необходимости введения понятия «истинная РГ», подразумевающее отсутствие достижения целевого уровня АД как по данным офисного, так и 24-часового амбулаторного измерения АД при условии подтвержденной приверженности терапии.

Суммарные данные менее крупных исследований позволили Judd E. и соавт. высказаться в пользу распространенности истинной РГ в 10,1% у леченых боль-

ных, и 7,9% – среди общего количества пациентов с АГ (то есть, примерно половина от тех показателей, которые получены на основании одного лишь офисного измерения АД) [2].

После исключения псевдорезистентности (низкая приверженность терапии, технические погрешности измерения АД, гипертония «белого халата», «псевдогипертония»), воздействия на корригируемые факторы образа жизни (избыточное потребление соли, алкоголя, малоподвижный образ жизни, ожирение), анализа возможного влияния сопутствующей терапии или приема субстанций химического или растительного происхождения с доказанным гипертензивным эффектом (с последующей их отменой или минимизацией дозы), скрининга на вторичный генез гипертонии, требуется оптимизация медикаментозной антигипертензивной терапии. В случае рефрактерности к проводимой терапии необходимо решение вопроса о применении инвазивных вмешательств (ренальная денервация [РДН], и, возможно, стимуляция каротидных барорецепторов; рис. 1) [4-6].

Касаясь вопроса выявления и контроля вторичной природы АГ, следует отметить, что в публикациях последних лет одним из наиболее частых выявляемых факторов среди больных с РГ оказывается синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС). Патологически, с учетом повышенной продукции альдостерона при СОАС, оправданным представляется включение в схему медикаментозной терапии антагонистов альдостерона, однако на сегодняшний день доказательная база такого подхода минимальна, если вообще имеется. Лишь в одном опубликованном неконтролируемом ис-

*Сведения об авторах:*

**Гринштейн Юрий Исаевич** – д.м.н., профессор,  
зав. кафедрой терапии Института последипломного  
образования КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

**Шабалин Владимир Викторович** – к.м.н.,  
доцент той же кафедры

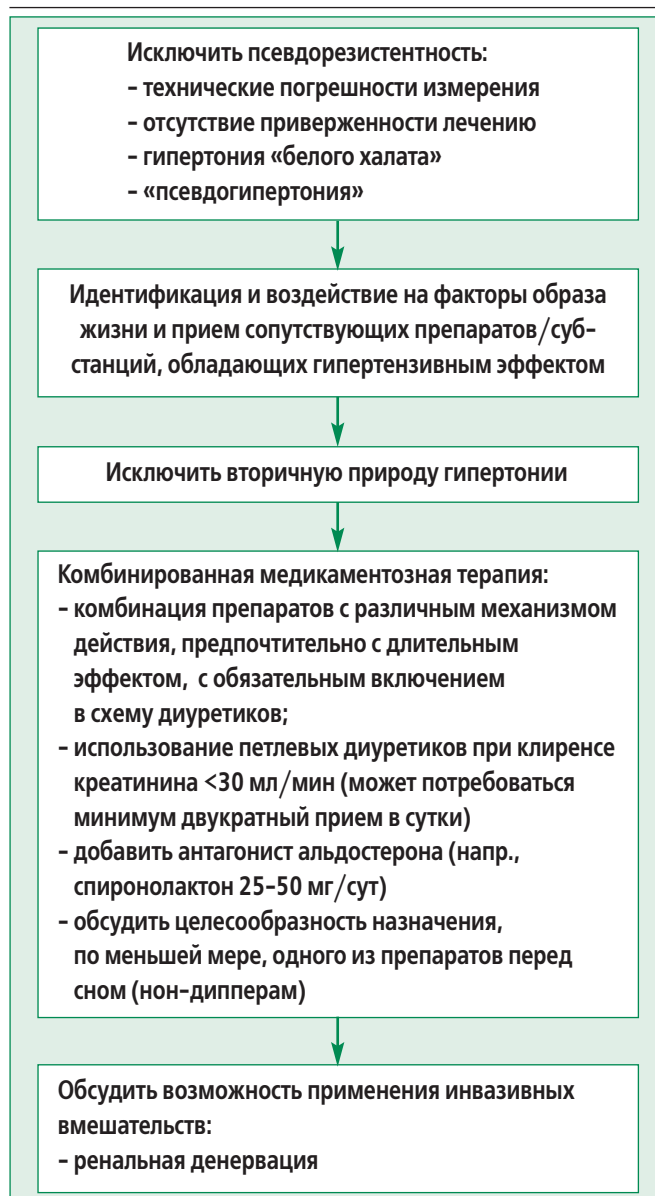


Рисунок 1. Алгоритм ведения резистентной артериальной гипертонии (по [1-3] с изменениями и дополнениями)

следовании у 12 пациентов с РГ и СОАС удалось обнаружить положительную динамику как со стороны АД, так и в отношении тяжести СОАС через 8 нед терапии 25-50 мг спиронолактоном [7,8]. Гораздо более убедителен эффект аппаратного метода создания длительного положительного давления в дыхательных путях (ДПДДП), являющийся терапией выбора при СОАС. На сегодняшний день зарегистрировано, по меньшей мере, 19 рандомизированных исследований (более 1600 пациентов) по влиянию терапии СОАС на показатели АД. В большинстве, но не во всех исследованиях продемонстрировано достоверное снижение АД по сравнению с плацебо, достаточно скромное по своей величине (порядка 1,5-3,9 мм рт.ст.). При этом наибольший антигипертензивный эффект применения ДПДДП отмечен у лиц с комплаенсом >5 часов и при-

Таблица 1. Клинические показания для стентирования почечных артерий (по [9])

Гемодинамически значимый стеноз в сочетании с:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Асимптомным двусторонним стенозом или стенозом почечной артерии единственной жизнеспособной почки</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• АГ, характеризующейся:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Внезапным развитием тяжелой гипертонии или усилением тяжести предшествующей АГ</li> <li>- Резистентным к терапии характером АГ</li> <li>- Злокачественным характером АГ</li> <li>- Разницей в размерах почек &gt;1,5 см</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прогрессирующей почечной недостаточностью с двусторонним стенозом или стенозом почечной артерии единственной функционирующей почки</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рецидивирующей необъяснимой сердечной недостаточностью или внезапным необъяснимым развитием отека легких или нестабильной стенокардии</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вновь развившейся азотемией или ухудшением функции почек после терапии ИАПФ или БРА</li> </ul>

знаками тяжелого СОАС [7]. Важнейшим недостатком применения ДПДДП является обременительность для больного, вследствие чего отмечается недостаточная приверженность лечению.

### Вазоренальная гипертония

При диагностировании односторонней вазоренальной гипертонии, в основе которой в 90% случаев лежит стеноз почечных артерий атеросклеротического генеза, показана комбинированная гипотензивная терапия, обязательно включающая в себя ингибиторы АПФ (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Одними из наиболее противоречивых являются имеющиеся на сегодняшний день данные в отношении подходов к реваскуляризации у больных с вазоренальной гипертонией. Многочисленные данные observationalных и сравнительных исследований хирургического и катетерного вмешательства на почечных артериях, отдельные случаи значительного улучшения состояния пациентов после ангиопластики/стентирования почечных артерий у больных с гемодинамически значимым стенозом и соответствующей клиникой позволили сформулировать следующие показания для стентирования почечных артерий, среди которых фигурирует и РГ (табл. 1) [9].

В опубликованных в 2011 г. Рекомендациях ESC по диагностике и ведению заболеваний периферических артерий показания к стентированию (предпочтительнее) или ангиопластике при стенозе почечных артерий представлены более лаконично:

1) ангиопластика, предпочтительнее со стентированием, может обсуждаться в случаях симптомного атеросклеротического стеноза почечных артерий >60% (Класс IIb, Уровень доказательства – А);

2) в случае наличия показаний для ангиопластики стентирование рекомендуется при устьевом атеросклеротическом стенозе почечных артерий (I, B);

3) эндоваскулярное лечение стеноза почечных артерий может обсуждаться у пациентов с нарушенной функцией почек (IIb, B);

4) баллонная ангиопластика, со стентированием или без, может обсуждаться для пациентов со стенозом почечных артерий и необъяснимой рецидивирующей застойной сердечной недостаточностью (СН) или внезапным развитием отека легких и сохраненной функцией левого желудочка (ЛЖ) (IIb, C) [10].

Следует иметь в виду, что изолированная ангиопластика почечных артерий чревата высоким процентом рестенозов, поэтому предпочтение отдается стентированию.

Данные рандомизированных клинических исследований (STAR, ASTRAL, CORAL) свидетельствуют об отсутствии статистически значимой клинической эффективности стентирования почечных артерий по сравнению с медикаментозной терапией (по влиянию на уровень АД в первых двух исследованиях, по влиянию на сердечно-сосудистые и почечные исходы – в последнем, правда, при очень скромном благоприятном эффекте на уровень АД). Однако в блестящей аналитической и безупречной по аргументации статье Mann S.J. и Sos T.A. вскрываются причины отрицательного результата выше перечисленных работ [9]. В самом деле, во все три исследования по этическим соображениям (и это оправданно) не включались (или почти не включались) пациенты высокого риска с тяжелой неконтролируемой гипертонией и/или существенным нарушением почечной функции, а именно они получают максимальную пользу от реваскуляризации. Поэтому неправомерно делать вывод об отсутствии преимущества инвазивной тактики по сравнению с медикаментозной у больных, перечисленных в табл. 1. Кроме того, около половины (или даже больше) пациентов во всех трех исследованиях могли в реальности иметь гемодинамически незначимый стеноз. К примеру, в исследовании STAR, в которое включались больные с хорошо контролируемой гипертонией и стенозом >50%, более чем у половины стеноз составлял <70%. В исследовании ASTRAL стеноз <70% определялся в 41% случаев. Первоначально более жесткие критерии отбора пациентов в исследовании CORAL (систолическое АД >155 мм рт.ст. на фоне приема, по меньшей мере, 2-х гипотензивных препаратов, либо стеноз от 60% до 79% при градиенте давления в почечной артерии >20 мм рт.ст. вскоре получили существенное послабление (удален пункт порогового систолического давления в 155 мм рт.ст, исчез обязательный критерий градиента давления в почечной артерии) [11]. Это неизбежно привело к тому, что при наборе исчезли па-

циенты с неконтролируемой АГ, средняя величина стеноза составила по данным центральной катетеризационной лаборатории 67% (на этапе скрининга в местных условиях результат оказался завышенным – 73%). В результате у большинства пациентов стеноз составлял <70% (а у части – даже <60%). Но самое главное, не использовался показатель систолического градиента давления в почечных артериях (с пороговым уровнем >20 мм рт.ст.), который измеряется с помощью катетера и который обладает большей чувствительностью и специфичностью, чем ангиографический процент стеноза для прогнозирования снижения АД после стентирования [12]). На основании математических выкладок Mann S.J. и Sos T.A. делают вывод о том, что значительная часть больных в исследовании CORAL едва ли имела гемодинамически значимый стеноз почечных артерий, а в этих условиях ожидать иного результата и не приходилось.

Следовательно, на сегодняшний день можно констатировать, что стентирование почечных артерий атеросклеротического генеза показано при гемодинамически значимом стенозе, подтвержденном наличием градиента давления >20 мм рт.ст., в сочетании с клиническими показаниями (табл. 1). Вопрос же о целесообразности реваскуляризации при гемодинамически значимом стенозе почечных артерий, но стабильном АД и стабильной функции почек, с учетом наличия современных эффективных лекарственных препаратов, остается открытым.

### Возможности медикаментозной коррекции истинной резистентной гипертензии

Оптимизация медикаментозной терапии является важнейшим подходом в попытке достижения целевого уровня АД при РГ, превращении ее в контролируемую РГ. Исходя из определения РГ, для достижения должного снижения АД требуется комбинация из 4 и более препаратов. Помимо ингибиторов ИАПФ или БРА обычно в схему антигипертензивной терапии включают антагонисты кальция (АК), диуретики, бета-адреноблокаторы. В одном из крупнейших ретроспективных когортных исследований Hanselin M.R. и соавт. [13] среди 140126 пациентов с РГ наиболее часто назначаемыми группами препаратов за период 2008-2009 гг. оказались ИАПФ/БРА (96,2%), диуретики (93,2%), АК (83%) и бета-адреноблокаторы (80%).

Важным и, более того, обязательным компонентом комбинированной терапии РГ являются диуретики. При этом наряду с точкой зрения ряда последних рекомендаций, что предпочтение среди тиазидных и тиазидоподобных препаратов следует отдавать хлорталидону или индапамиду (Британские Рекомендации по гипертонии 2011 г., Рекомендации Американского

Общества по Гипертонии и Международного Общества по Гипертонии 2014 г.) [14, 15], более взвешенным представляется мнение экспертов Европейского Общества по Гипертонии ESC 2013 г., которые на основании отсутствия крупных рандомизированных исследований, напрямую сравнивающих гидрохлортиазид и хлорталидон в сопоставимых дозах при АГ, считают недостаточно обоснованным делать вывод о более низкой эффективности гидрохлортиазида [5]. В случаях наличия хронической болезни почек (ХБП) 4-5 стадии, т.е. при расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, более оправдано применение петлевых диуретиков (фуросемид, торасемид), при этом, в отличие от фуросемида, требующего минимум двукратного назначения в сутки, явными преимуществами обладает торасемид, особенно пролонгированные его формы, в силу не только большей продолжительности действия последнего, но и способности оказывать антиальдостероновый эффект, а также более благоприятным профилем безопасности [16].

Общепринятым подходом, получившим отражение практически во всех последних рекомендациях, становится включение в схему лечения РГ антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) – спиронолактона или эплеренона (наибольшая доказательная база при этом имеется у спиронолактона в дозе 25-50 мг/сут) [16]. Достаточно высокая эффективность данной группы препаратов (в исследовании ASCOT, например, назначение спиронолактона четвертым препаратом в дозе 25 мг/сут приводило к дополнительному снижению АД на 22/10 мм рт.ст. после среднего периода наблюдения 1,3 года) объясняется тем, что у весьма внушительной части больных с РГ выявляется повышенный уровень альдостерона крови (и не только в рамках нераспознанного первичного гиперальдостеронизма) [17].

Успешность довольно необычной комбинации нескольких диуретиков и АМКР в лечении РГ была продемонстрирована французскими авторами, которые назвали свой подход «последовательной блокадой нефрона»: в рандомизированном исследовании одной из групп пациентов с неэффективностью комбинации ирбесартан+гидрохлортиазид+амлодипин последовательно добавлялись спиронолактон, затем фуросемид (20 мг, 40 мг), а на заключительном этапе, при отсутствии желаемого снижения АД – амилорид. Эффективность, оцениваемая по данным СМАД через 12 нед наблюдения, оказалась довольно высокой (достижение целевого уровня АД у 58% по сравнению с 20% в контрольной группе), с предельно малым количеством случаев прерывания лечения вследствие побочных эффектов (лишь 1 из 85 пациентов).

Препаратами резерва из имеющихся в распоряжении практического врача на сегодняшний день в схему антигипертензивной терапии могут быть последо-

вательно включены альфа-адреноблокаторы, препараты центрального действия, периферические вазодилататоры.

### Возможности хронотерапии в лечении истинной резистентной гипертензии

Крайне интригующими представляются накапливающиеся данные о возможных преимуществах назначения хотя бы одного или части антигипертензивных препаратов не в утренние часы, а на ночь. Теоретической предпосылкой такого подхода является то обстоятельство, что показатели ночного АД имеют большую прогностическую значимость в отношении кардиоваскулярных исходов, нежели дневные [18]. Назначение всех или хотя бы части антигипертензивных препаратов способно снизить ночной уровень АД и способствовать нормализации суточного ритма АД у нондипперов, в том числе и при РГ [19, 20]. Существенно меньше доказательств (но они все же имеются) в отношении способности вечернего приема антигипертензивных препаратов улучшать кардиоваскулярные исходы [3, 21]. Примечательно, что в ставшем уже классическим исследовании HOPE, позволившем заговорить о плейотропных эффектах ИАПФ у больных высокого сердечно-сосудистого риска, рамиприл назначался в вечерние, а не в утренние часы. Это привело к тому, что при сравнительно скромном снижении дневного АД – 3/2 мм рт.ст. разница по ночному уровню составила куда более внушительные показатели по сравнению с плацебо – 17/8 мм рт.ст. Данное обстоятельство заставляет предположить, что именно этот факт мог оказать решающее значение во впечатляющих результатах исследования [22]. В свете вышеизложенного становится логичным, что эксперты Американской Диабетической Ассоциации внесли в свои стандарты медицинской помощи при диабете 2013 г. пункт о необходимости назначения одного или более антигипертензивного препарата на ночь [23].

Не у всех больных вечерний прием антигипертензивных препаратов приводил к достоверному снижению ночного уровня АД. Так, Rahman M. и соавт. [24] у 147 афроамериканцев с ХБП с исходно достигнутым целевым офисным, но повышенным ночным АД (средняя расчетная СКФ=44,9 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>; среднее ночное систолическое АД 124±18,1 мм рт. ст.), применив сложный дизайн, в перекрестном исследовании (каждый период по 6 нед) поочередно оценивали эффективность 3-х режимов терапии: 1) однократный прием антигипертензивных средств утром; 2) однократный прием вечером; 3) добавление к утреннему приему дилтиазема 60-120 мг или гидралазина 25 мг или рамиприла 5 мг на ночь). Достоверных отличий по уровню ночного систолического АД получено не было.

Эти результаты идут вразрез с рандомизированным исследованием Crespo J.J. и соавт. [25], в котором показано убедительное преимущество схемы антигипертензивной терапии с назначением  $\geq 1$  препарата на ночь по сравнению с приемом всех препаратов утром по снижению уровня АД в ночные часы у 2659 пациентов белой расы с АГ и ХБП. Можно предположить, что афроамериканцы оказываются менее чувствительными к смене времени приема антигипертензивных средств. С другой стороны, прежде чем назначить часть медикаментов на ночь, требуется тщательная оценка суточного ритма АД с применением СМАД, а в дальнейшем необходимо проконтролировать, не происходит ли избыточного ночного снижения АД, также чреватого своими неблагоприятными последствиями. Однако перспективность такого подхода, при условии его аккуратности и взвешенности, с нашей точки зрения, не вызывает сомнений.

### Ренальная денервация

Теоретической предпосылкой применения РДН является тот факт, что активация эфферентных симпатических почечных нервов способно приводить к снижению почечного кровотока (путем воздействия на  $\alpha 1A$ -адренорецепторы), увеличению реабсорбции натрия и воды на уровне канальцев (вследствие воздействия на  $\alpha 1B$ -адренорецепторы), а также стимулировать продукцию ренина (через  $\beta 1$ -адренорецепторы), и в итоге – вызывать повышение АД. Вместе с тем, афферентные нервные волокна связывают почки с центральной нервной системой, при их активации происходит повышение центрального симпатического тонуса, оказывающего свое воздействие на сосуды, сердце и другие периферические органы [26]. Поэтому естественным образом возникла идея малотравматичной катетерной деструкции почечных нервов радиочастотным методом, которая первоначально подтвердила свою эффективность в экспериментальных работах, а затем начала активно изучаться и в клинических условиях.

Первое клиническое исследование по оценке чрескожной ренальной симпатической денервации, известное как Symplicity HTN-1, было опубликовано в 2009 г., носило неконтролируемый характер и включало в себя 45 пациентов с резистентной гипертензией. В результате процедуры среднее снижение офисного АД составило 14/10 мм рт.ст. через 1 мес, 24/11 через 6 мес и 27/18 мм рт.ст. через 12 мес по сравнению с исходным уровнем, при лишь одном случае значимого осложнения – диссекции почечной артерии [27]. В настоящее время уже имеются данные о сохраняющемся гипотензивном эффекте и через 3 года наблюдения за этой когортой больных (32/14 мм рт.ст.), при очень хорошем профиле безопасности процедуры [28]. Вторым важным исследованием, носившим уже рандо-

мизированный характер (но без ослепления), явилось Symplicity HTN-2, в котором приняло участие 106 пациентов с РГ [29]. Уровень офисного АД в группе РСД снизился на 20/7 мм рт.ст. через 1 мес и на 32/12 мм рт.ст. через 6 мес после процедуры по сравнению с исходными показателями (в группе контроля динамика отсутствовала – 1/0 мм рт.ст.). Достигнутые впечатляющие результаты сохранялись и через 3 года наблюдения, более того, в контрольной группе изначально консервативной терапии, в которой через 6 мес наблюдения было также произведена РСД, систолическое АД снижалось аналогичным и сопоставимым по величине образом [30]. Результатом полученных данных явилось то, что указанная процедура к 2014 г. получила одобрение более чем в 80 странах мира (следует отметить, что экспертами FDA РДН так и не была одобрена к применению в широкой клинической практике), а количество осуществленных вмешательств к настоящему времени уже превысило 10000 [31]. В июле 2013 г. были опубликованы систематический обзор и мета-анализ, включавшие 2 рандомизированных и 10 обсервационных исследований, демонстрирующих высокую эффективность и безопасность РДН при РГ [32]. В том же 2013 г. метод нашел отражение в Консенсусе экспертов ESC по катетерной ренальной денервации и Международном Консенсусе экспертов по чрескожной транслюминальной ренальной денервации [33-35].

Были сформулированы важнейшие показания и противопоказания к проведению РДН.

*Показания к РДН:* тяжелая РГ – офисное систолическое АД  $\geq 160$  мм рт.ст. ( $\geq 150$  мм рт.ст. при сахарном диабете 2 типа), несмотря на лечение  $\geq 3$  антигипертензивными препаратами в адекватных дозах, один из которых – диуретик, при этом у пациента должны быть исключены псевдорезистентность (с применением СМАД), а также вторичные причины АГ. На предварительном этапе рекомендуется также тщательное выявление и, по возможности, устранение утяжеляющих течение гипертонии факторов образа жизни, сопутствующей терапии, верификация адекватной приверженности медикаментозной терапии, оптимизация схем лечения, в том числе назначение АМКР, если нет противопоказаний.

*Противопоказания к РДН:* расчетная СКФ (по формуле MDRD)  $< 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; недавно ( $< 6$  мес) перенесенные острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, цереброваскулярные события; беременность, кормление грудью, женщины детородного возраста, признаки атеросклеротического стеноза почечной артерии  $> 50\%$ , аневризмы почечной артерии (в том числе вследствие фибромускулярной дисплазии), диаметр главной почечной артерии  $< 4$  мм, длина подлежащего радиочастотному воздействию участка почечной артерии  $< 20$  мм, наличие добавочных почечных артерий диаметром  $> 2$  мм.

Вместе с тем следует добавить, что появились сообщения об успешном применении РСД при ХБП 3 и 4 стадии – при этом АД снижалось не менее эффективно и без ухудшения функционального состояния почек даже у диализных больных [36], а также у больных с предшествующим стентированием почечной артерии по поводу вазоренальной гипертензии атеросклеротического генеза [37]. Общепринятым показателем успешности процедуры является снижение уровня офисного систолического АД через 6 мес не менее, чем на 10 мм рт.ст. от исходного, при этом количество респондеров составляет около 80% [35].

Настоящим «громом среди ясного неба» явились результаты первого рандомизированного контролируемого исследования SYMPPLICITY HTN-3, важнейшей характеристикой которого явилось применение в группе сравнения симуляции интервенционного вмешательства (под маской которой производилась ангиография почечных артерий) – аналог плацебо-группы. Оказалось, что при более скромной динамике через 6 мес после РСД как со стороны офисного систолического АД (-14,13 против -11,74 мм рт.ст.), так и среднесуточного систолического АД по данным СМАД (-6,75 против -4,79 мм рт.ст.), достоверной разницы по сравнению с контрольной группой выявлено не было [31]. Но значит ли это, что РДН лишена какой-либо эффективности и сама процедура оказывает лишь «плацебо-эффект»? Большинство экспертов сходится в том, что нет.

С одной стороны, будоражащие воображение результаты двух первых исследований (Symplicity HTN-1 и Symplicity HTN-2) критикуются за то, что СМАД не была обязательной процедурой на предварительном этапе скрининга (что могло явиться причиной попадания в исследуемую группу больных с гипертензией «белого халата»). Величина снижения АД также оценивалась главным образом по данным офисного измерения АД, а в той небольшой группе больных из Symplicity HTN-2, у которых определялись показатели суточного мониторинга, динамика оказалась существенно менее выраженной (11/7 мм рт.ст.). Напротив, дизайн SYMPPLICITY HTN-3 предполагал обязательное проведение СМАД, и одним из критериев включения являлось среднесуточное САД >135 мм рт.ст. Кроме того, сама процедура ренальной денервации способна уменьшать феномен «белого халата» у пациентов с истинной РГ, в связи с чем разница между данными офисного измерения и суточного мониторинга после РДН оказывается столь внушительной, по сравнению с чисто медикаментозными исследованиями [38].

По мнению одного из главных со-исследователей, D. Bhatt (2014), в качестве возможных причин отрицательного результата исследования называются высокая приверженность лечению в контрольной группе SYMPPLICITY HTN-3 (так называемый «эффект

Hawthorne», термин, пришедший в медицину из теории управления в бизнесе и получивший свое название от населенного пункта недалеко от Чикаго, а в медицине характеризующий благоприятные поведенческие сдвиги у пациентов при тщательном медицинском контроле), что способствовало более выраженному, чем в реальной жизни, эффекту консервативной антигипертензивной терапии. Кроме того, качество и количество назначенной медикаментозной терапии было очень высоким, что также превосходит аналогичные показатели в рутинной практике.

Среди других, еще более важных потенциальных причин разочаровывающих результатов исследования SYMPPLICITY HTN-3, эксперты называют высокую долю афроамериканцев (около четверти от включенных пациентов), у которых отмечается несколько иная патофизиология АГ, а также более выраженный ответ на симуляционные процедуры; высокий процент неопытных операторов (31% из них до начала исследования выполнили всего лишь по одному вмешательству), что неизбежно приводило к техническим погрешностям и неполноте симпатической денервации. И, хотя каких-либо специфических интраоперационных исследований биомаркеров успешности процедуры не проводилось, тот факт, что ЧСС после катетерного вмешательства оставалась неизменной, косвенно свидетельствует о неидеальном качестве денервации (принимая во внимание закономерное снижение ЧСС в большинстве публикаций по РДН, даже в тех из них, в которых гипотензивный эффект оказался ограниченным) [39].

В то же самое время о перспективности метода РДН свидетельствуют многочисленные данные реальной практики во всем мире, в том числе начальные результаты крупнейшего регистра Global SYMPPLICITY Registry, дизайн которого подразумевает включение в общей сложности до 5000 пациентов с длительностью наблюдения, по меньшей мере, 3 года (в идеале – до 5 лет) [40]. Предварительные результаты по 1000 последовательных пациентов через 6 мес после РДН указывают на достоверное снижение офисного систолического АД на 11,9 мм рт.ст. в общей группе и на 19,8 мм рт.ст. среди тех, у кого уровень базального систолического АД составил  $\geq 160$  мм рт.ст. (применительно к уровню домашнего САД снижение достигало 7,9 мм рт.ст. в общей группе с исходным уровнем САД  $\geq 140$  мм рт.ст. и 9,2 мм рт.ст. среди лиц с исходным САД  $\geq 160$  мм рт.ст.) [39].

Не вызывает сомнений тот факт, что благоприятный долгосрочный эффект РДН по снижению АД во многом определяется качеством проведенной денервации. Успешности и полноте последней может способствовать внедрение более совершенных катетерных систем новых поколений (в частности, мультиэлектродных), а также, возможно, применение иных механизмов денер-

вации – не только радиочастотных, но и ультразвуковых, посредством криоабляции и др. [41]. Как выясняется, наличие добавочных почечных артерий также представляет собой важную проблему, поскольку на долю таких пациентов может приходиться до 27% от всей популяции с РГ, а снижение АД после РДН в этой группе больных существенно меньше, если денервация в добавочных артериях не проводится [42]. Большей результативности РДН, несомненно, способствовал бы интраоперационный контроль полноты денервации, основанный на применении валидированных биомаркеров.

Следует добавить, что накапливаются клинические данные о способности РДН оказывать не только достоверный гипотензивный эффект, но и улучшать углеводный обмен, инсулиночувствительность тканей, снижать альбуминурию, тяжесть проявления СОАС, уменьшать степень выраженности гипертрофии левого желудочка и даже увеличивать фракцию выброса левого желудочка [41, 43, 44].

Таким образом, РДН представляет собой весьма перспективный инвазивный метод коррекции рефрактерной гипертонии, обладающий, помимо гипотензивного действия, целым рядом дополнительных благоприятных эффектов в отношении органов-мишеней, однако его широкое применение требует, с одной стороны, тщательного отбора пациентов с обязательным использованием СМАД на этапе скрининга, а с другой – скрупулезного соблюдения техники самой денервации и интенсивного поиска методов немедлен-

ного контроля полноты проведенной десимпатизации почек. Вместе с тем, разработка эффективных подходов РДН ни в коей мере не исключает оптимальной медикаментозной терапии РГ.

Что касается метода электрической стимуляции каротидных барорецепторов, то попытки его применения пока носят лишь исследовательский характер.

## Заключение

Подводя итог, следует отметить, что в настоящее время существенно расширились возможности комбинированной гипотензивной терапии, и именно она является ведущим в современном подходе лечения РГ. Появившиеся в последние годы методики, прежде всего, катетерная ренальная денервация, представляют собой резервный, относительно безопасный и весьма перспективный инвазивный метод преодоления лекарственной резистентности у малой части больных АГ, но при условии адекватной селекции больных и тщательного соблюдения техники проводимой процедуры. Разрабатываемые катетерные устройства новых поколений для РДН и поиск надежных биомаркеров полноты почечной денервации в сочетании с оптимальной антигипертензивной терапией дают надежду на гарантированный отдаленный эффект.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

1. Calhoun D.A., 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. *Circulation* 2008;117(25):e510-26.
2. Judd E., Calhoun D.A. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens* 2014;28(8):463-8.
3. Paiva L., Ayala D.E., Mojon A. et al. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010;27(8):1629-51.
4. Klemm M., Dhaniaraj S., DiFilippo W. Prevalence and characteristics of pseudohypertension in patients with "resistant hypertension". *J Am Soc Hypertens* 2013;7(6):467-70.
5. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013;31(10):1925-38.
6. Paiva L., Cachulo M.C., Providencia R. et al. Overview of resistant hypertension: a glimpse of the cardiologist's current standpoint. *World J Cardiol* 2012;4(9):275-83.
7. Phillips C.L., O'Driscoll D.M. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep* 2013;5:43-52.
8. Gaddam K., Pimenta E., Thomas S.J. et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens* 2010;24(8):532-8.
9. Mann S.J., Sos T.A. The cardiovascular outcomes in renal atherosclerotic lesions study and the future of renal artery stenting. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;6(3):162-5.
10. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(22):2851-906.
11. Cooper C.J., Murphy T.P., Cutlip D.E. et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014;370(1):13-22.
12. Leeser M.A., Varma J., Shapira A. et al. Prediction of hypertension improvement after stenting of renal artery stenosis: comparative accuracy of transluminal pressure gradients, intravascular ultrasound, and angiography. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(25):2363-71.
13. Hanselin M.R., Saseen J.J., Allen R.R. et al. Description of antihypertensive use in patients with resistant hypertension prescribed four or more agents. *Hypertension* 2011;58(6):1008-13.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. [www.nice.org.uk/guidance/CG127](http://www.nice.org.uk/guidance/CG127). Published date: August 2011. Accessed by: 19.10.2014.
15. Weber M.A., Schiffrin E.L., White W.B. et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American society of hypertension and the international society of hypertension. *J Hypertens* 2014;32(1):3-15.
16. Kumar N., Calhoun D.A., Dudenbostel T. Management of patients with resistant hypertension: current treatment options. *Integr Blood Press Control* 2013;22(6):139-51.
17. Guichard J.L., Clark D. 3rd, Calhoun D.A. et al. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. *Vasc Health Risk Manag* 2013;9:321-31.
18. Hansen T.W., Li Y., Boggia J. et al. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension* 2011;57(1):3-10.
19. Almirall J., Comas L., Martinez-Ocana J.C. et al. Effects of chronotherapy on blood pressure control in non-dipper patients with refractory hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(5):1855-59.
20. Zhao P., Xu P., Wan C. et al. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10: CD004184.
21. Hermida R.C., Ayala D.E., Smolensky M.H. et al. Chronotherapeutics of conventional blood pressure-lowering medications: simple, low-cost means of improving management and treatment outcomes of hypertensive-related disorders. *Curr Hypertens Rep* 2014;16(2):412.
22. Turgeon R., Allan G.M. Taking blood pressure-lowering medications at night. *Can Fam Physician* 2012;58(9):965.
23. Standards of medical care in diabetes – 2013. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):S11-66.
24. Rahman M., Greene T., Phillips R.F. et al. A trial of 2 strategies to reduce nocturnal blood pressure in blacks with chronic kidney disease. *Hypertension* 2013;61(1):82-8.
25. Crespo J.J., Pineiro L., Otero A. et al. Administration-time-dependent effects of hypertension treatment on ambulatory blood pressure in patients with chronic kidney disease. *Chronobiol Int* 2013;30(1-2):159-75.
26. Urban D., Ewen S., Ukena C. et al. Treating resistant hypertension: role of renal denervation. *Integr Blood Press Control* 2013;6:119-28.
27. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373(9671):1275-81.
28. Krum H., Schlaich M.P., Sobotka P.A. et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet* 2014;383(9917):622-29.
29. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler M.D., Krum H., Sobotka P.A. et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376(9756):1903-09.
30. Esler M.D., Bohm M., Sievert H. et al. Catheter-based renal denervation for the treatment of patients for the treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SIMPLICITYHTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2014; 35(26):1752-59.
31. Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W. et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370(15):1393-401.
32. Davis M.I., Filion K.B., Zhang D. et al. Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(3):231-41.
33. Mahfoud F., Luscher T.F., Andersson B. et al. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J* 2013;34(28):2149-57.
34. Schlaich M.P., Schmieder R.E., Bakris G. et al. International expert consensus statement: Percutaneous transluminal renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(22):2031-45.
35. Tsioufis C., Mahfoud F., Mancia G. et al. What the interventionalist should know about renal denervation in hypertensive patients: a position paper by the ESH WG on the interventional treatment of hypertension. *Euro Intervention* 2014;9(9):1027-35.
36. Hering D., Esler M.D., Schlaich M.P. et al. Chronic kidney disease: role of sympathetic nervous system activation and potential benefits of renal denervation. *Euro Intervention* 2013;9 Suppl R:R127-35.
37. Ziegler A.K., Franke J., Bertog S.C. Renal denervation in a patient with prior renal artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;81(2):342-45.
38. Schlaich M.P., Esler M.D., Fink G.D. et al. Targeting the sympathetic nervous system: critical issues in patient selection, efficacy, and safety of renal denervation. *Hypertension* 2014;63(3):426-32.
39. Pathak A., Ewen S., Fajadet J. et al. From Symplicity HTN-3 to the Renal Denervation Global Registry: where do we stand and where should we go? *Euro Intervention* 2014;10(1):21-3.
40. Bohm M., Mahfoud F., Ukena C. et al. Rationale and design of a large registry on renal denervation: the Global SYMPPLICITY registry. *Euro Intervention* 2013;9(4):484-92.
41. Ariyanon W., Mao H., Agybelli Z. et al. Renal denervation: intractable hypertension and beyond. *Cardio Renal Med* 2014;4(1):22-3.
42. Mendelsohn F.O. Does complete renal denervation translate into superior clinical outcomes? Lessons learned from denervation of accessory renal arteries. *Clin Res Cardiol* 2014;103(9):681-3.
43. Ott C., Mahfoud F., Schmid A. et al. Improvement of albuminuria after renal denervation. *Int J Cardiol* 2014;173(2):311-5.
44. Mahfoud F., Urban D., Teller D. et al. Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial. *Eur Heart J* 2014;35(33):2224-31.

Поступила: 22.12.2014

Принята в печать: 13.01.2015