

Симпатическая нервная система и артериальная гипертензия: новые данные, дальнейшие перспективы

Дагмара Херинг, Кшиштоф Наркевич

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Опубликовано с разрешения редакции журнала «Кардиология в Польше»,
2013; 71, 5: 441–446; DOI: 10.5603/RH.2013.0089

Контактная информация: (Dagmara Hering, MD, PhD, Department of Hypertension and Diabetology, Hypertension Unit, Medical University of Gdansk), Medical University of Gdansk ul. Dębinki 7c, 80–952 Gdańsk, Poland. Tel.: + 48 58 349–2527. Fax: + 48 58 349–2601, e-mail: hering@gumed.edu.pl.

Sympathetic nervous system and arterial hypertension: new perspectives, new data

Dagmara Hering, Krzysztof Narkiewicz

Republished with permission from: *Kardiologia Polska* 2013; 71, 5: 441–446.

Corresponding author: (Dagmara Hering, MD, PhD, Department of Hypertension and Diabetology, Hypertension Unit, Medical University of Gdansk), Medical University of Gdansk ul. Dębinki 7c, 80–952 Gdańsk, Poland. Phone: + 48 58 349–2527. Fax: + 48 58 349–2601, e-mail: hering@gumed.edu.pl.

Перевод: Л.С. Коростовцева, Н.Э. Звартау

Эпидемиология артериальной гипертензии

В последнее десятилетие пришло понимание, что именно артериальная гипертензия (АГ) является основной причиной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, что позволило признать АГ одним из самых главных «убийц». Несмотря на научные и практические достижения в профилактике и лечении АГ [1], повышенный уровень артериального давления (АД) выявляется у каждого третьего взрослого человека, и частота возникновения и распространенность АГ постоянно возрастают во всем мире [2]. Согласно недавно опубликованным результатам кросс-секционного анализа данных анкетирования в рамках Национального исследования здоровья и питания Соединенных штатов Америки у 150 миллионов (32 %) американцев диагностирована АГ в соответствии с целевыми значениями АД, установленными специальной комиссией Американской ассоциации сердца в 2007 году. При этом у наибольшей доли лиц с неконтролируемым АД отмечено наличие сахарного диабета, на следующем месте стоят такие состояния, как хроническая болезнь почек (ХБП) и

сердечно-сосудистые заболевания [3]. Несмотря на повышение информированности об АГ и увеличение частоты применения антигипертензивных препаратов, у больных с высоким сердечно-сосудистым риском реже достигаются целевые уровни АД по сравнению с пациентами со средним риском [3]. Общая распространенность АГ сопоставима у мужчин (33,6 %) и женщин (33,4 %), при этом наиболее высокие показатели встречаемости АГ регистрируются среди взрослого афро-американского населения (44 %) [4]. Пациенты с истинной резистентностью к проводимой антигипертензивной терапии [5] характеризуются очень высоким риском развития сердечно-сосудистых событий [6]. Оценка распространенности резистентной АГ (РАГ) представляется сложной. Согласно сведениям из США и Европы РАГ встречается у 13 % пациентов, уже получающих лечение по поводу высокого уровня АД [5]. Сходные данные получены и в Польше: у 12–13 % взрослых пациентов не отмечается эффекта от антигипертензивных препаратов [7]. Согласно результатам недавно опубликованного метаанализа у одного из 50 пациентов с впервые

диагностированной АГ не удается достичь контроля на терапии при медиане срока лечения 1,5 года [8]. Ретроспективно у 205 750 пациентов со случайно выявленной АГ было оценено течение заболевания за 4-летний период; в течение 18 месяцев после назначения первоначального лечения у 3960 больных из этой когорты развилась РАГ. Резистентность к проводимой терапии чаще встречается у мужчин, лиц пожилого возраста и у больных сахарным диабетом по сравнению с пациентами, достигшими контроля АД [8]. Кроме того, у больных РАГ отмечается двукратное увеличение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, исходно ассоциированных с ХБП, по сравнению с пациентами с контролируемым уровнем АД. В дальнейшем при ретроспективной оценке взаимосвязей между приверженностью к лечению, усилением терапии и контролем АД [9] установлено, что только усиление терапии, но не приверженность к ней, было ассоциировано с контролем АД через 1 год наблюдения. Необходимо отметить, что частота применения нескольких антигипертензивных препаратов разных классов снизилась через 12 месяцев лечения, при этом большинство пациентов прежде всего прекращали прием диуретиков (> 90 % больных принимали диуретики исходно и 78 % через год наблюдения) [9]. Хотя усиление терапии можно считать многообещающим подходом для повышения контроля АД, необходимо проведение дальнейших клинических исследований для определения отдаленных преимуществ подобной тактики в отношении сердечно-сосудистых заболеваний.

Достижение контроля АД — это наиболее эффективный по затратам путь снижения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с АГ, включая поражение сердца и нарушения мозгового кровообращения [4]. Так как при каждом эпизоде повышения АД возрастает риск развития почечных и сердечно-сосудистых осложнений, в пользу чего говорят все новые и новые доказательства [10], для улучшения прогноза при АГ необходима разработка фармакологических подходов в комбинации с альтернативными вариантами терапевтического воздействия, включая интервенционные вмешательства.

Роль симпатической нервной системы при артериальной гипертензии

Вклад симпатической нервной системы в развитие и течение АГ и возникновение ее осложнений разносторонне изучался в последние 40 лет. Повышение симпатической активности является центральным патогенетическим механизмом развития АГ у человека, и хорошо известны его не-

благоприятные сердечно-сосудистые последствия [11–14]. У пациентов с гипертонической болезнью отмечается повышенная мышечная симпатическая активность периферических нервов (МСАПН) [15] и увеличение высвобождения норадреналина симпатическими нервными окончаниями сердца и почек [11, 16, 17]. Повышение активности симпатической нервной системы выявляется у пациентов с высоконормальным АД и очень низким сердечно-сосудистым риском [13]. Недавно нами были получены данные, не только подтвердившие повышение МСАПН у лиц с высоконормальным уровнем АД, но также продемонстрировавшие, что повышение симпатической активности в покое может предшествовать развитию клинически выраженной АГ, в то время как реакция симпатической нервной системы, АД и сердца на стрессовый тест остается неизменной [18]. Степень повышения активности симпатической нервной системы тесно связана с терминальным поражением органов-мишеней, ассоциированным с АГ [4, 19, 20]. Более того, активность симпатической нервной системы является предиктором летальных и сердечно-сосудистых исходов [21].

Несмотря на полученные данные, свидетельствующие о повышенной встречаемости ожирения, сахарного диабета, апноэ во сне и ХБП у больных РАГ [3, 5], механизмы, приводящие к развитию резистентности к терапии, остаются неясными. Ключевую роль в развитии РАГ принято отводить нейрогуморальной активации. Согласно недавно полученным данным, гиперактивация симпатической нервной системы у больных РАГ была подтверждена путем выявления повышенной МСАПН и увеличенной почечной секреции норадреналина [22, 23]. Эти данные представляют особый интерес, так как усиленная симпатическая активация одиночных вазоконстрикторных волокон и мультиунитарных нервных волокон является характерной особенностью пациентов с РАГ, даже при приеме в среднем 5 антигипертензивных препаратов [23], направленных на подавление эфферентной симпатической стимуляции.

Активация симпатической нервной системы при АГ возникает вследствие нарушения периферических регуляторных механизмов или вследствие первичного повышения симпатической стимуляции в центральной нервной системе [24]. Периферические модуляторы активности симпатической нервной системы и функционирования сердечно-сосудистой системы вовлекают артериальные барорецепторы, кардиопульмональные механорецепторы и артериальные хеморецепторы. Дисфункция барорецепторов была выявлена не только у больных

АГ, но и у пациентов с нормальными показателями АД и отягощенной по АГ наследственностью [25]. Аналогичным образом у больных АГ отмечается более высокий вклад в регуляцию симпатической активности со стороны кардиопульмональных барорецепторов, по сравнению с сопоставимыми лицами с нормальными показателями АД, а повышение активности симпатической нервной системы не сопровождается снижением артериальной барорефлекторной активности [26]. В качестве возможного механизма, способствующего повышению симпатической активности, обсуждается повышенная чувствительность артериальных хеморецепторов. В исследованиях, проведенных Trzebski с соавторами [27], было впервые показано, что измененная хеморецепторная чувствительность вносит существенный вклад в развитие АГ у человека. На основании микронейрографических исследований была подтверждена симпатическая гиперактивность у лиц с АГ [28], в то время как блокирование периферических хеморецепторов сопровождалось снижением АД и МСАПН у пациентов с гипертонической болезнью [27, 29]. В исследованиях с применением методов оценки региональной секреции норадреналина выявлено повышение высвобождения нейротрансмиттеров в стволе мозга [30], что подтверждает гипотезу о высокой роли центральной нервной системы в эфферентной симпатической стимуляции.

Персистирующая генерализованная симпатическая активация, наблюдаемая при АГ, играет ключевую роль в прогрессировании заболевания, способствуя повышению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В частности, хорошо известна важная роль почек в длительной регуляции АД. Существенное значение для возникновения, развития и поддержания повышенного АД имеют и эфферентные симпатические почечные нервы, и афферентные чувствительные почечные волокна [31]. Активация эфферентных симпатических почечных нервов приводит к задержке натрия, снижению почечного кровотока и повышению секреции ренина с последующей активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Сигналы от афферентных чувствительных почечных волокон в ответ на интратенальную ишемию и/или повреждение почки оказывают прямое влияние, в большой степени способствуя повышению центральной симпатической стимуляции периферических тканей и органов с развитием неблагоприятных последствий со стороны последних [31]. В этом контексте интерес представляют стратегии, включающие различные виды воздействия на хроническую гиперактивность симпатической нервной системы путем влияния

на тесно взаимосвязанные патогенетические механизмы, что обеспечит достижение контроля АД, восстановление баланса автономной регуляции в сердечно-сосудистой системе, замедление прогрессирования заболевания и достижение более выраженных клинических результатов у больных с неконтролируемым АД.

Интервенционные аппаратные вмешательства

Недавно были разработаны новые подходы к лечению РАГ, направленные на регуляцию симпатической нервной системы. Наряду с медикаментозной терапией, интервенционные стратегии оказывают благоприятный эффект на контроль АД. С учетом накапливающихся данных, свидетельствующих об улучшении контроля АД после проведения абляции почечных симпатических нервов, выполнение этой процедуры рекомендовано пациентам, резистентным к проводимой терапии, с офисным уровнем систолического АД (САД) ≥ 160 мм рт. ст. (≥ 150 мм рт. ст. при наличии сахарного диабета 2-го типа) и расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 45 мл/мин/1,73 м², несмотря на прием по крайней мере трех антигипертензивных препаратов, включая диуретик, в адекватных дозах, что отражено в ныне действующем положении Европейского общества по артериальной гипертензии [32]. Кроме того, показана эффективность стимуляции барорецепторов каротидных синусов и стимуляции глубинных структур головного мозга при РАГ. Принимая во внимание обширный объем доказательств роли повышенной симпатической активности в развитии всех фенотипов гипертензии [32], сердечно-сосудистых заболеваний и патологии почек, любые терапевтические подходы, направленные на снижение симпатической стимуляции, представляются крайне важными.

Далее приводится обзор последних данных, касающихся преимуществ использования интервенционных вмешательств, включающих немедикаментозные методы лечения АГ.

Техника медленного дыхания

Немедикаментозные методы лечения показаны всем пациентам, независимо от лекарственной терапии. Наряду с методами, направленными на изменение поведения, было предложено использование аппаратной техники медленного дыхания с помощью прибора RESPeRATE (Intercure, Ltd., Северный индустриальный регион, Израиль) с целью профилактики и лечения повышенного АД. Согласно выдвинутой гипотезе, уменьшение частоты дыхания может оказывать благоприятный эффект на АД и автономную регуляцию сердечно-

сосудистой системы путем воздействия на центры в стволе головного мозга, включая кардиопульмональные рецепторы, артериальные барорецепторы и пути эфферентной симпатической стимуляции [33]. Методика RESPeRATE направлена на понижение АД с помощью *ad hoc* регулируемого терапевтического дыхания (медленное и глубокое дыхание) с частотой менее 10 дыхательных движений в минуту, общей продолжительностью тренировок ≥ 40 минут в неделю. В отличие от ранее полученных результатов, показавших, что данная методика приводит к резкому снижению АД и МСАПН [34], нам не удалось выявить изменения симпатической активности при снижении частоты дыхания при тренировках, длившихся более 8 недель [35]. В настоящем исследовании десяти пациентам с нелеченой, впервые выявленной АГ был выдан прибор RESPeRATE, и было рекомендовано проводить дыхательные тренировки без усилий и постепенно в домашних условиях в течение 8 недель и более. В то время как применение техники медленного дыхания сопровождалось снижением МСАПН в острой фазе, при длительном использовании метода в домашних условиях влияние на симпатическую активность выявлено не было [35]. Хотя отмечено снижение офисных показателей АД (САД: 155 ± 3 против 137 ± 3 мм рт. ст., $p < 0,001$) после 8 недель применения техники медленного дыхания в домашних условиях, среднедневные (САД: 145 ± 2 против 145 ± 3 мм рт. ст., $p = 0,92$; ДАД: 86 ± 3 против 89 ± 3 мм рт. ст., $p = 0,13$) и средненочные показатели (САД: 122 ± 3 против 125 ± 3 мм рт. ст., $p = 0,27$; ДАД: 62 ± 4 против 64 ± 4 мм рт. ст., $p = 0,56$) остались неизменными [35]. Помимо снижения офисных показателей АД, применение техники медленного дыхания в домашних условиях приводило к избирательному уменьшению ответа на умственное напряжение в виде повышения АД и частоты сердечных сокращений, что может оказывать благоприятный эффект на снижение физиологического стресса. Однако для получения ответа на вопрос о том, можно ли аппаратный метод управляемого дыхания рассматривать в качестве дополнительного вида лечения по отношению к современной антигипертензивной медикаментозной терапии, требуется проведение дальнейших клинических исследований в больших когортах больных. Однако с учетом данных об отсутствии изменений амбулаторных показателей АД и симпатической активности спустя 8 недель после начала применения техники медленного дыхания представляется маловероятным использование этого подхода в качестве единственного метода с целью длительного снижения симпатической активности.

Ренальная денервация

Среди интервенционных методов, направленных на лечение РАГ, наибольшее внимание в последнее время было уделено симпатической денервации почек, или ренальной денервации (РД). Согласно полученным данным, двухсторонняя симпатическая РД с помощью катетера Symplicity™ обладает благоприятным профилем безопасности и приводит к существенному и длительному снижению АД у больных РАГ [36–38]. Обновленные результаты исследования SYMPPLICITY HTN-1, включившего 153 пациента в 19 центрах в Австралии, Европе и Соединенных Штатах Америки, были представлены на Ежегодной конференции Американской коллегии кардиологов 2012 года. Согласно представленным данным, снижение АД к 36 месяцам после выполнения процедуры составило в среднем $-33/-19$ мм рт. ст. по сравнению с исходным ($p < 0,001$) при отсутствии ухудшения функции почек.

Помимо снижения АД, проведение РД может сопровождаться улучшением состояния органов-мишеней, изменение которого связано с АГ. В соответствии с недавно опубликованными результатами исследования у 46 пациентов с РАГ, подвергнувшихся процедуре двухсторонней ренальной денервации, через 6 месяцев отмечено не только снижение АД в интервенционной группе ($-27,8/-8,8$ мм рт. ст., $p < 0,001$), но также и быстрое и существенное улучшение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). Выполнение РД сопровождалось уменьшением толщины межжелудочковой перегородки (с $14,1 \pm 1,9$ до $13,4 \pm 2,1$ и $12,5 \pm 1,4$ мм, $p = 0,007$) с соответствующим улучшением показателя индекса массы миокарда ЛЖ (с $112,4 \pm 33,9$ до $103,6 \pm 30,5$ и $94,9 \pm 29,8$ г/м², $p < 0,001$) и отношению максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к максимальной скорости движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана E/E' (с $9,9 \pm 4,0$ до $7,9 \pm 2,2$ и $7,4 \pm 2,7$, $p < 0,001$) через 1 и 6 месяцев после проведения процедуры соответственно. Отмечено уменьшение времени изоволюмического расслабления ($109,1 \pm 21,7$ против $85,6 \pm 24,4$ мсек, $p = 0,006$) и повышение фракции выброса ($63,1 \pm 8,1$ против $70,1 \pm 11,5$ %) через 6 месяцев наблюдения [39]. Как и ожидалось, у 18 пациентов, не перенесших интервенционное вмешательство, при повторных исследованиях не было выявлено изменения эхокардиографических параметров [39].

В исследовании с участием 21 пациента с РАГ был показан благоприятный эффект РД в отношении функции крупных артерий [40]. После выполнения процедуры отмечено не только снижение перифери-

ческого САД на 6,1 % ($p < 0,05$), но и одновременное уменьшение показателей центрального САД на 7,0 % ($p < 0,05$), аортального индекса аугментации (ИА) на 9,5% ($p < 0,05$) и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) на 10,4 % ($p < 0,05$). В этом исследовании при анализе подгруппы пациентов с хорошим ответом на вмешательство периферическое САД снизилось на 16,1 % ($p < 0,01$), центральное САД — на 18,3 % ($p < 0,01$), аортальный ИА — на 19,2 % ($p < 0,02$), а СРПВ — на 13,7 % ($p < 0,05$) [40]. Если принимать во внимание наличие причинно-следственной связи между поражением органов-мишеней при АГ и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, эти результаты представляются убедительными и обнадеживающими, особенно с учетом значительного улучшения со стороны гипертрофии ЛЖ, центральной гемодинамики и артериальной жесткости спустя 6 месяцев после выполнения РД. В то же время для получения ответа на вопрос, сохраняются ли выявленные улучшения с течением времени и обладают ли эти изменения прогностической значимостью, необходимо дальнейшее изучение данной когорты пациентов.

Были получены дополнительные данные о снижении АД после выполнения РД у пациента с реноваскулярной АГ, резистентной к антигипертензивной терапии, и перенесенной чрескожной ангиопластикой со стентированием по поводу стеноза левой почечной артерии [41]. После проведения абляции симпатических почечных нервов офисные показатели САД и ДАД снизились со 174/67 до 155/68, 148/75, 143/70 и 144/73 мм рт. ст. через 1 неделю и спустя 1, 3 и 6 месяцев соответственно. Этот случай свидетельствует об исключительно важной роли активности симпатической нервной системы в развитии реноваскулярной гипертензии и значительном вкладе почечных афферентных чувствительных волокон и эфферентных симпатических нервов. Однако вопрос о том, может ли РД являться дополнительным терапевтическим подходом при реноваскулярной гипертензии, пока еще остается открытым.

Недавно были получены свидетельства благоприятного эффекта РД в группе пациентов с часто встречающимся патологическим состоянием — у больных РАГ с обструктивным апноэ во время сна [42]. Помимо снижения АД через 6 месяцев после выполнения процедуры ($-34/-13$ мм рт. ст., $p < 0,01$), выявлено снижение индекса апноэ-гипопноэ (16,3 против 4,5 эпизода в час сна, $p = 0,059$), что подтверждает роль симпатической импульсации как наиболее важного фактора, влияющего на тяжесть апноэ. В этой же когорте больных проведение РД

было ассоциировано с улучшением показателей обмена глюкозы [42].

В недавно опубликованном обзоре были представлены предварительные данные по влиянию катетерной РД на показатели углеводного обмена у больных РАГ [43].

Если в первых клинических исследованиях у всех пациентов, прошедших процедуру РД, рСКФ составляла ≥ 45 мл/мин/1,73 м², то к настоящему моменту получены данные, свидетельствующие о благоприятном эффекте вмешательства еще в одной группе больных высокого риска. Так, показано, что РД является безопасным и эффективным методом лечения у пациентов с тяжелой ХБП, в первое подобное клиническое исследование было включено 15 больных тяжелой ХБП [44]. Зарегистрировано значительное снижение офисных показателей САД и ДАД на $-34 \pm 13/-14 \pm 13$, $-25 \pm 20/-11 \pm 10$, $-32 \pm 18/-15 \pm 12$, $-33 \pm 20/-10 \pm 20$ мм рт. ст. через один, три, шесть и 12 месяцев после выполнения РД соответственно ($p < 0,001$). После вмешательства отмечено снижение ночных показателей АД при суточном мониторинге в амбулаторных условиях ($p = 0,01$) через 3 месяца после выполнения процедуры, что сопровождалось улучшением суточного профиля АД. Необходимо отметить, что не были выявлены ни ухудшение функции почек, ни снижение показателей рСКФ, ни электролитные нарушения в течение 12 месяцев наблюдения независимо от проведения СО₂-ангиографии во время РД с целью минимизации нагрузки контрастными веществами. Более того, клинически важным может быть наблюдаемое улучшение показателя ИА, ассоциированное с РД, у больных ХБП [44]. Все вышесказанное убедительно свидетельствует о том, что абляция симпатических почечных нервов является перспективным подходом, способствующим замедлению прогрессирования заболевания, который может напрямую оказывать влияние на механизмы, связывающие симпатическую активность с высокой сердечно-сосудистой смертностью и заболеваемостью.

Также недавно было показано, что РД приводит к существенному снижению общей и почечной секреции норадреналина, а также постганглионарной эфферентной МСАПН, помимо снижения АД при РАГ [22, 23, 36]. Более того, после выполнения РД отмечается быстрое и длительное снижение всех показателей работы отдельных активных нейронов, отвечающих за вазоконстрикцию, включая долю активных работающих нейронов, возможность нейронного разряда и частоту множественных спайков в течение сердечного цикла, что может иметь клиническое значение в отношении снижения симпатической активности и контроля АД [23].

Важность оценки других исходов, таких как качество жизни после перенесенной процедуры РД, была также недавно продемонстрирована у пациентов с РАГ [45]. Спустя три месяца после вмешательства отмечено значительное улучшение когнитивных показателей, включая бодрость, социальное функционирование, роль эмоций и психического здоровья. Кроме того, после РД значительно снизилось проявление симптомов, ассоциированных с депрессией, таких как печаль, усталость и потеря/снижение либидо. Улучшение показателей качества жизни не зависело от выраженности антигипертензивного эффекта.

Дизайн продолжающегося в настоящее время исследования Symplicity HTN-3 (NCT01418261 на сайте <http://www.clinicaltrials.gov>), включающего 530 больных из 87 центров Соединенных Штатов Америки, существенно отличается от предшествующих исследований. В данном исследовании проводится рандомизация пациентов в соотношении 2:1 в группу выполнения РД или симуляционной процедуры с обязательной 24-часовой регистрацией АД для дальнейшей оценки безопасности и эффективности РД у больных с неконтролируемым АД на фоне трехкомпонентной антигипертензивной терапии в максимально переносимых дозах. Сбор данных по первичным конечным точкам в данном исследовании должен был быть проведен в марте 2013 года.

Несмотря на то, что традиционно используемый одноэлектродный катетер Symplicity™ за один раз позволяет наносить разряды высокочастотной энергией только в одной зоне, при выполнении РД производится множество точечных воздействий в каждой артерии, подвергающейся процедуре радиочастотной абляции. Каждое воздействие длится 120 секунд, при этом увеличивается общая продолжительность вмешательства и экспозиции контрастного вещества. В то же время недавно впервые в клинических условиях для выполнения РД был использован многоэлектродный катетер нового поколения (Medtronic, Inc.) с усовершенствованным генератором радиочастотной (РЧ) энергии (<http://wwwp.medtronic.com>). Всего 9 пациентов с РАГ успешно прошли процедуру двухсторонней РД с использованием изучаемого катетера с 4 униполярными электродами на спиральном катетере, который высвобождает РЧ энергию через 6 французских проводников. Однократное 60-секундное вмешательство в каждой артерии, безусловно, снизит продолжительность абляции и, вероятно, позволит проводить процедуру в почечных артериях с различными анатомическими особенностями. Безопасность и эффективность вмешательства с

использованием многоэлектродного катетера в настоящее время изучается в проспективном нерандомизированном открытом исследовании с одной ветвью (NCT01699529 на сайте <http://www.clinicaltrials.gov/>).

За последний год на Конференции транскатетерных методов лечения 2012 года было представлено небольшое число данных клинических исследований по изучению преимуществ применения альтернативных приборов для выполнения РД, включая систему St. Jude Medical's EnligHTN™, систему для РД Vessix's V2™, систему Covidien's OneShot™, систему Recor's Paradise™ и систему KONA с направленным внешним ультразвуковым воздействием. В настоящее время все эти технологии активно изучаются, однако данных рандомизированных контролируемых исследований и по отдаленным исходам еще не получено.

Стимуляция барорецепторов

Хорошо известна роль барорефлекторных механизмов в краткосрочной регуляции АД. В то же время при повышении АД в течение длительного времени артериальные барорецепторы становятся менее чувствительными к изменениям симпатической активности, в связи с чем роль барорефлексов в долгосрочной регуляции АД остается спорной, и исследования в этом направлении продолжают в настоящее время. Появление недавно разработанного имплантируемого прибора для электрической стимуляции барорецепторов каротидного синуса дало возможность по-новому посмотреть на физиологию барорефлексов у человека. Безопасность и эффективность аппаратной хронической электрической стимуляции барорецепторов с помощью системы CVRs Rheos (исследование DEBuT-HT) были доказаны в многоцентровом, нерандомизированном исследовании, включившем 45 больных РАГ высокого сердечно-сосудистого риска. Снижение среднего АД составило -21/12 мм рт. ст. спустя 3 месяца после имплантации прибора и -33/-22 мм рт. ст. при завершении двухлетнего наблюдения (n = 17). Несмотря на безопасность процедуры и сохраняющийся антигипертензивный эффект, выявленный в обследованной когорте больных, у восьми пациентов отмечено развитие серьезных побочных явлений, связанных с выполнением вмешательства [46]. Согласно недавно опубликованным результатам длительного проспективного исследования Rheos Pivotal Study, у 244 (76 %) из 322 включенных пациентов был отмечен клинический ответ на вмешательство, и среднее снижение АД после проведения стимуляции барорецепторов составило -35/-16 мм рт. ст., из них у 55 % больных удалось

достичь целевого уровня АД (< 140 мм рт. ст. или < 130 мм рт. ст. при наличии сахарного диабета или заболевания почек) [47]. В отношении симпатической активности необходимо отметить, что острые эффекты стимуляции барорецепторов каротидного синуса были выявлены в группе 12 больных РАГ, у которых продемонстрировано немедленное снижение АД и МСАНП в то время, когда стимулятор был включен, однако показатели возвращались к исходному уровню при выключении прибора [48]. С учетом важнейшей роли почек в длительной регуляции АД и данных о потенциальном прямом влиянии РД на периферические ткани необходимо проведение дальнейших исследований для оценки возможности применения стимуляции барорецепторов у лиц с АГ и коморбидными состояниями.

Стимуляция глубинных структур головного мозга

Стимуляция глубинных структур мозга (СГСМ) — это перспективная интервенционная процедура, направленная на регуляцию патологической активности симпатической нервной системы. Данный метод, относительно недавно внедренный в клиническую практику, получил заслуженное признание в лечении пациентов с болезнью Паркинсона. Помимо многообещающих эффектов данного метода при широком спектре различных неврологических заболеваний, СГСМ вентролатерального околотоводопроводного/околожелудочкового серого вещества головного мозга оказывала благоприятное влияние при резистентной гипертензии [49, 50]. В то время как исходно метод был предназначен для лечения хронического болевого синдрома центрального генеза, рефрактерного к обезболивающим препаратам, при его применении неожиданно был установлен длительный антигипертензивный эффект. Так, у пациента 55 лет с симптомами левосторонней слабости вследствие ишемического инсульта и офисными показателями АД 145/69 мм рт. ст. при приеме 4 антигипертензивных препаратов развился выраженный болевой синдром центрального генеза, вовлекающий всю левую половину тела, который не поддавался медикаментозной терапии в течение трех лет. Пациенту была выполнена СГСМ с целью лечения болевого синдрома. После выполнения процедуры выраженность болевого синдрома в течение 4 месяцев была существенно меньше, однако в дальнейшем отмечено нарастание выраженности боли до исходного уровня. В то же время отмечалось постепенное снижение АД примерно до 80/53 мм рт. ст., что потребовало отмены антигипертензивной терапии. Спустя 33 месяца АД в среднем составило 118/70 мм рт. ст.

на фоне отмены антигипертензивной терапии после вмешательства. В подтверждение благоприятного эффекта СГСМ на уровень АД можно привести еще один случай 58-летнего мужчины, которому СГСМ была выполнена в связи с нейропатической лицевой болью, резистентной к другим видам терапии. Как и в предыдущем случае, стимуляция околотоводопроводного серого вещества головного мозга привела к длительному снижению дневного АД по данным 24-часового мониторинга через 12 месяцев наблюдения (-12,6 мм рт. ст. для САД и -11,0 мм рт. ст. для ДАД), а также к снижению вариабельности сердечного ритма и пульсового давления. В обоих случаях наиболее выраженный антигипертензивный эффект наблюдался во время проведения СГСМ, по сравнению с периодом отмены данной процедуры. Несмотря на высокую стоимость и 1-процентный риск развития острого нарушения мозгового кровообращения, СГСМ может рассматриваться как стратегия лечения тяжелых форм неконтролируемой АГ и, в частности, у пациентов с отсутствием эффекта после выполнения интервенционных вмешательств. Безусловно, для получения ответа на вопрос о возможности широкого применения СГСМ с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза у больных РАГ необходимо проведение дальнейших исследований. Влияние СГСМ на симпатическую активность неизвестно.

Дальнейшие перспективы

С учетом роста распространенности АГ и ассоциированных состояний (ожирение, сахарный диабет и ХБП) во всем мире ожидается рост и встречаемости РАГ. Несмотря на широкий выбор немедикаментозных и медикаментозных методов для снижения АД, недостаточный контроль АГ играет существенную роль в заболеваемости и смертности в общемировом масштабе.

С учетом вышесказанного необходимы дополнительные методы, сочетаемые с принятыми в настоящее время подходами к лечению АГ. Хорошо известный вклад симпатической гиперактивности в развитие АГ у человека послужил обоснованием для разработки новых аппаратных методов интервенционных вмешательств с благоприятным влиянием на механизмы автономной регуляции, лежащие в основе патогенеза АГ. Еще одним подходом для достижения контроля АД у больных РАГ, который находится на стадии разработки и изучения, является удаление каротидного гломуса (NCT01729988 на сайте <http://www.clinicaltrials.gov/>). С учетом инвазивной техники, стоимости интервенционных вмешательств и различного ответа на процедуру у пациентов разных категорий

необходимо изучение маркеров перед выполнением вмешательства для стратификации пациентов с целью выбора наиболее подходящего метода воздействия. В настоящее время абляция симпатических почечных нервов уже внедрена в клиническую практику для лечения только РАГ, однако исследование методики проводилось и при других коморбидных состояниях и дало обнадеживающие результаты. Дальнейшие крупномасштабные клинические исследования позволят установить безопасность и эффективность различных стратегий лечения АГ в отдаленные сроки в отношении контроля АД, поражения органов-мишеней, ассоциированного с АГ, и жестких сердечно-сосудистых конечных точек, включая летальные исходы, инфаркт миокарда и нарушения мозгового кровообращения.

Конфликт интересов. Профессор Кшиштоф Наркевич получал гранты, а также вознаграждение за лекции и консультации от компании Medtronic, Inc. Доктору Дагмаре Херинг Фондом науки в Польше KOLUMB/2010-1 была предоставлена стипендия для выполнения научной работы.

Литература

- Hering D., Esler M.D., Krum H. et al. Recent advances in the treatment of hypertension // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2011. — Vol. 9. — P. 729–744.
- Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *Lancet.* — 2005. — Vol. 365. — P. 217–223.
- Bertoia M.L., Waring M.E., Gupta P.S. et al. Implications of new hypertension guidelines in the United States // *Hypertension.* — 2012. — Vol. 60. — P. 639–644.
- Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics: 2013 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* — 2013. — Vol. 127. — P. 143–152.
- 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 // *Hypertension.* — 2008. — Vol. 51. — P. 1403–1419.
- Pierdomenico S.D., Lapenna D., Bucci A. et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 18. — P. 1422–1428.
- Witkowski A., Januszewicz A., Imiela J. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for the treatment of resistant arterial hypertension in Poland: experts consensus statement. *Kardiol. Pol.* — 2011. — Vol. 69. — P. 1208–1211.
- Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J. et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients // *Circulation.* — 2012. — Vol. 125. — P. 1635–1642.
- Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J. et al. The association between medication adherence and treatment intensification with blood pressure control in resistant hypertension // *Hypertension.* — 2012. — Vol. 60. — P. 303–309.
- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 1903–1913.
- Esler M., Jennings G., Biviano B. et al. Mechanism of elevated plasma noradrenaline in the course of essential hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1986. — Vol. 8, suppl. 5. — P. S39–S43.
- Julius S., Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target // *Am. J. Hypertens.* — 1996. — Vol. 9. — P. 113S–120S.
- Greenwood J.P., Stoker J.B., Mary D.A. Single-unit sympathetic discharge: quantitative assessment in human hypertensive disease // *Circulation.* — 1999. — Vol. 100. — P. 1305–1310.
- Mancia G., Grassi G., Giannattasio C., Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage // *Hypertension.* — 1999. — Vol. 34. — P. 724–728.
- 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. — Vol. 14. — P. 177–183.
- Esler M., Lambert G., Jennings G. Regional norepinephrine turnover in human hypertension // *Clin. Exp. Hypertens. A.* — 1989. — Vol. 11, suppl. 1. — P. 75–89.
- Schlaich M.P., Lambert E., Kaye D.M. et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation // *Hypertension.* — 2004. — Vol. 43. — P. 169–175.
- Hering D., Kara T., Kucharska W. et al. High-normal blood pressure is associated with increased resting sympathetic activity but normal responses to stress tests // *Blood Press.* — 2013. — Jan 23 [Epub ahead of print].
- Schlaich M.P., Kaye D.M., Lambert E. et al. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108. — P. 560–565.
- Grassi G., Seravalle G., Quarti-Trevano F. et al. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction // *Hypertension.* — 2009. — Vol. 53. — P. 205–209.
- Zoccali C., Mallamaci F., Parlongo S. et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105. — P. 1354–1359.
- Schlaich M.P., Sobotka P.A., Krum H. et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 932–934.
- Hering D., Lambert E.A., Marusic P. et al. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension // *Hypertension.* — 2013. — Vol. 61. — P. 457–464.
- Narkiewicz K. Układ współczulny a nadciśnienie tętnicze. Via Medica, Gdańsk 2001.
- Parmer R.J., Cervenka J.H., Stone R.A. Baroreflex sensitivity and heredity in essential hypertension // *Circulation.* — 1992. — Vol. 85. — P. 497–503.
- Rea R.F., Hamdan M. Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in borderline hypertension // *Circulation.* — 1990. — Vol. 82. — P. 856–862.
- Trzebski A., Tafil M., Zoltowski M., Przybylski J. Increased sensitivity of the arterial chemoreceptor drive in young men with mild hypertension // *Cardiovasc. Res.* — 1982. — Vol. 16. — P. 163–172.

28. Somers V.K., Mark A.L., Abboud F.M. Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects // *Hypertension*. — 1988. — Vol. 11. — P. 608–612.
29. Sinski M., Lewandowski J., Przybylski J. et al. Tonic activity of carotid body chemoreceptors contributes to the increased sympathetic drive in essential hypertension // *Hypertens. Res.* — 2012. — Vol. 35. — P. 487–491.
30. Ferrier C., Esler M.D., Eisenhofer G. et al. Increased norepinephrine spillover into the jugular veins in essential hypertension // *Hypertension*. — 1992. — Vol. 19. — P. 62–69.
31. DiBona G.F. The sympathetic nervous system and hypertension: recent developments // *Hypertension*. — 2004. — Vol. 43. — P. 147–150.
32. Schmieder R.E., Redon J., Grassi G. et al. ESH position paper: renal denervation — an interventional therapy of resistant hypertension // *J. Hypertens.* — 2012. — Vol. 30. — P. 837–841.
33. Parati G.I.J.J., Gavish B. Respiration and blood pressure. Chapter A43. In: Izzo J.L., Sica D, Black H.R. eds. *Hypertension primer*. 4th ed. Lippincott, Williams, and Wilkins, Baltimore 2008. — P. 136–138.
34. Oneda B., Ortega K.C., Gusmao J.L., Araujo T.G., Mion D., Jr. Sympathetic nerve activity is decreased during device-guided slow breathing // *Hypertens. Res.* — 2010. — Vol. 33. — P. 708–712.
35. Hering D., Kucharska W., Kara T. et al. Effects of acute and long-term slow breathing exercise on muscle sympathetic nerve activity in untreated male patients with hypertension // *J. Hypertens.* — 2013. — Vol. 31. — P. 739–746.
36. 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. — Vol. 373. — P. 1275–1281.
37. 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 randomised controlled trial // *Lancet*. — 2010. — Vol. 376. — P. 1903–1909.
38. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months // *Hypertension*. — 2011. — Vol. 57. — P. 911–917.
39. Brandt M.C., Mahfoud F., Reda S. et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 59. — P. 901–909.
40. Mortensen K., Franzen K., Himmel F. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation improves central hemodynamics and arterial stiffness: a pilot study // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. — 2012. — Vol. 14. — P. 861–870.
41. Hering D., Walton A., Krum H. et al. Renal nerve ablation reduces blood pressure in a patient with renovascular hypertension resistant to drug and revascularisation therapies // *Int. J. Cardiol.* — 2012. — Vol. 159. — P. e35–e36.
42. Witkowski A., Prejbisz A., Florczyk 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. — Vol. 58. — P. 559–565.
43. Hering D., Esler M.D., Schlaich M.P. Effects of renal denervation on insulin resistance // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2012. — Vol. 10. — P. 1381–1386.
44. Hering D., Mahfoud F., Walton A.S. et al. Renal denervation in moderate to severe CKD // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2012. — Vol. 23. — P. 1250–1257.
45. Lambert G.W., Hering D., Esler M.D. et al. Health-related quality of life after renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension // *Hypertension*. — 2012. — Vol. 60. — P. 1479–1484.
46. Scheffers I.J., Kroon A.A., Schmidli J. et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 56. — P. 1254–1258.
47. Bakris G.L., Nadim M.K., Haller H. et al. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial // *J. Am. Soc. Hypertens.* — 2012. — Vol. 6. — P. 152–158.
48. Heusser K., Tank J., Engeli S. et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients // *Hypertension*. — 2010. — Vol. 55. — P. 619–626.
49. Pereira E.A., Wang S., Paterson D.J. et al. Sustained reduction of hypertension by deep brain stimulation // *J. Clin. Neurosci.* — 2010. — Vol. 17. — P. 124–127.
50. Patel N.K., Javed S., Khan S. et al. Deep brain stimulation relieves refractory hypertension // *Neurology*. — 2011. — Vol. 76. — P. 405–407.