

Радиочастотная денервация почечных артерий в лечении рефрактерной артериальной гипертонии — результаты годичного наблюдения

*Ю.Г. Матчин, В.А. Григин, Н.М. Данилов,
Г.В. Щелкова, И.Е. Чазова*

Трудности в достижении целевых значений артериального давления, во многом обусловленные наличием истинной рефрактерной артериальной гипертонии, влекут за собой разработку новых, более эффективных методов лечения. В статье описывается собственный успешный 12-месячный опыт авторов, применявших у больных рефрактерной артериальной гипертонией эндоваскулярную радиочастотную денервацию почечных артерий – новую методику, в сочетании с медикаментозным лечением позволяющую эффективно воздействовать на избыточную активность симпатической нервной системы и значимо снизить уровень артериального давления.

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертония, эндоваскулярная радиочастотная денервация, почечные артерии, система для ренальной денервации Symplicity, нормализация артериального давления.

Введение

В настоящее время артериальная гипертония (АГ) является одним из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы в мире и одним из главных факторов риска развития таких грозных осложнений, как инфаркт миокарда и инсульт [1, 2]. Несмотря на широкую доступность различных схем медикаментозного лечения, только у 32% мужчин и 37% женщин на фоне гипотензивной терапии удается достигнуть целевых значений артериального давления (АД) [3]. Такие невысокие показатели обусловлены, в частности, наличием истинной рефрактерной АГ (РАГ) и низкой приверженностью пациентов к лечению. По определению Всероссийского научного общества кардиологов, рефрактерной к терапии считают АГ, при которой назначенное лечение – изменение образа жизни и рациональная комбинированная терапия с применением адекватных доз не менее трех препаратов, включающих диуретик, – не приводит к достижению целевых уровней АД

[4]. Установленная при обследовании больных в специализированных клинических центрах частота РАГ на сегодняшний день составляет от 10 до 20% среди всех случаев АГ [5, 6]. Данные международных исследований показывают, что у больных РАГ риск развития сердечно-сосудистых осложнений примерно в 3 раза выше, чем у пациентов с контролируемой АГ [7]. Хотя до конца патогенез развития РАГ не ясен, в настоящее время известно, что гиперактивация симпатической нервной системы (СНС) является важным фактором ее развития и прогрессирования [8]. Почки, обладающие мощной иннервацией, являются одним из главных регуляторных органов, посредством которых избыточная активация СНС приводит к повышению АД [9]. Почечные нервные сплетения, расположенные в толще адвентиции почечных артерий, включают в себя как эфферентные, так и афферентные нервные волокна, что с недавних пор позволило рассматривать почечные сосуды как область для устранения избыточной иннервации с последующим развитием гипотензивного эффекта. Одним из новых методов, позволяющим воздействовать на избыточную активность СНС, в настоящее время является эндоваскулярная радиочастотная денервация (РДН) почечных артерий. При этой процедуре в почечные артерии под рентгеноскопическим контролем вводится специальный катетер-электрод. Затем через катетер генератором подается радиочастотная энергия мощностью 5–8 Вт, которая приводит к разрушению нервных сплетений в адвентициальном слое почечных артерий. Первые исследования этого метода показали хороший отдаленный результат у больных РАГ [10]. В Российской Федерации методика применяется с мая 2012 г. В на-

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” Министерства здравоохранения РФ, Москва.

Юрий Георгиевич Матчин – докт. мед. наук, рук. лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях.

Владимир Алексеевич Григин – ассистент отдела гипертонии.

Николай Михайлович Данилов – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела гипертонии.

Галина Владимировна Щелкова – ассистент отдела гипертонии.

Ирина Евгеньевна Чазова – профессор, рук. отдела гипертонии.

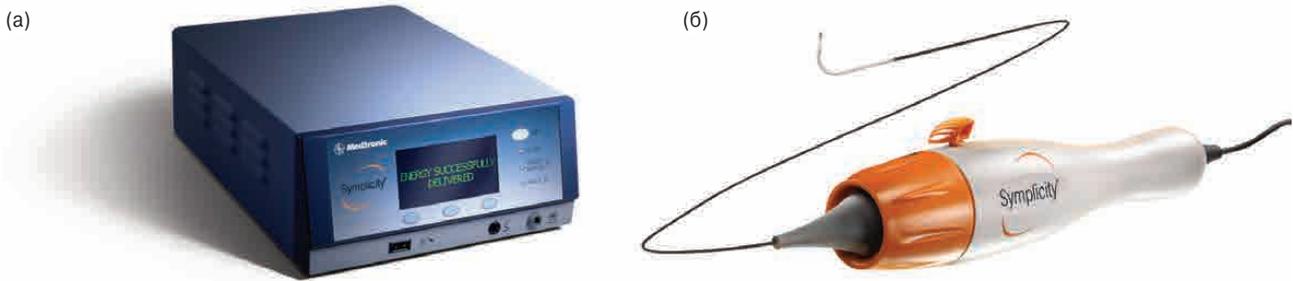


Рис. 1. Система для денервации почечных артерий Symplicity (Medtronic, США): а – генератор радиочастотных волн, б – одноразовый катетер-электрод с управляемым наконечником.

стоящей работе представлены результаты РДН у больных РАГ по данным 12-месячного наблюдения.

Материал и методы

В исследование было включено 37 больных, которые были направлены в Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” (“РКНПК”) для проведения РДН почечных артерий с предварительным диагнозом РАГ. Возраст больных составил 58,5 (48,5–63,5) года (медиана и интерквартильный размах); 21 женщина; 22 больных страдали гиперлипидемией, у 8 пациентов отмечалось абдоминальное ожирение, у 14 – сахарный диабет 2-го типа, у 32 – гипертрофия миокарда левого желудочка. У 7 и 4 больных в анамнезе имелись острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда соответственно (таблица). Показатели АД при офисном измерении составляли более 160 мм рт. ст. на фоне приема многокомпонентной гипотензивной терапии, включающей ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов альдостерона, диуретики, антагонисты кальция, β-блокаторы и препараты центрального действия в максимальных либо максимально переносимых дозах. На базе отдела гипертонии помимо стандартных методов обследования для исключения вторичной АГ использовалось дуплексное сканирование почечных артерий, компьютерная томография почек и надпочечников, пульсоксиметрия, оценка уровней катехоламинов плазмы крови и гормонов щитовидной железы. В качестве кандидатов для РДН не рассматривались больные с сахарным диабетом 1-го типа, острым коронарным синдромом или нестабильной стенокардией менее чем 6-месячной давности, больные с гемодинамически значимым поражением клапанного аппарата сердца и имплантированным кардиостимулятором или другими устройствами. Также исключались больные с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин/1,73 м²). Необходимыми условиями для проведения денервации являлись диаметр почечных артерий не менее 4 мм и протяженность участка до первой бифуркации не менее 20 мм. Для оценки анатомических особенностей аорты и почечных артерий всем больным предварительно выполнялась мультиспиральная компьютерная томогра-

фия или магнитно-резонансная томография почечных артерий. Процедура РДН проводилась в условиях рентгенооперационной, феморальным доступом, при помощи системы для денервации почечных артерий Symplicity (Medtronic, США), которая состоит из генератора радиочастотных волн и одноразового катетера с механизмом вращения и управления кончиком (для правильного позиционирования и достижения его хорошего контакта со стенкой почечной артерии) (рис. 1). В начале процедуры внутривенно вводили раствор гепарина из расчета 70 ЕД/кг массы тела под контролем активированного времени свертывания крови (поддерживалось на уровне >250 с). Всем больным сначала выполняли обзорную брюшную аортографию, после чего в устье почечной артерии устанавливали направляющий катетер. Далее под ангиографическим контролем катетер-электрод для денервации проводили в почечную артерию и позиционировали на 5 мм проксимальнее бифуркации сосуда

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Все больные (n = 37)	Исключенные (n = 23)	Группа РДН (n = 14)
Средний возраст, годы	53	54	52
Женщины, абс. (%)	21 (57)	13 (57)	8 (67)
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	14 (38)	10 (43)	4 (29)
Гиперлипидемия, абс. (%)	22 (60)	13 (57)	9 (64)
Ожирение, абс. (%)	8 (22)	5 (22)	3 (21)
НМК в анамнезе, абс. (%)	7 (19)	4 (17)	3 (21)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	4 (10)	3 (13)	1 (7)
Гипертрофия миокарда левого желудочка, абс. (%)	32 (87)	20 (87)	12 (86)
Количество принимаемых гипотензивных препаратов	5,4 ± 1	4 ± 1	5 ± 1
СКФ >60 мл/мин/1,73 м ² (по формуле MDRD), абс. (%)	31 (89)	19 (83)	14 (100)
Офисное АД, мм рт. ст.			
САД	174 ± 14	171 ± 12	178 ± 15
ДАД	100 ± 9	100 ± 8	100 ± 9

Обозначения: НМК – нарушение мозгового кровообращения, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

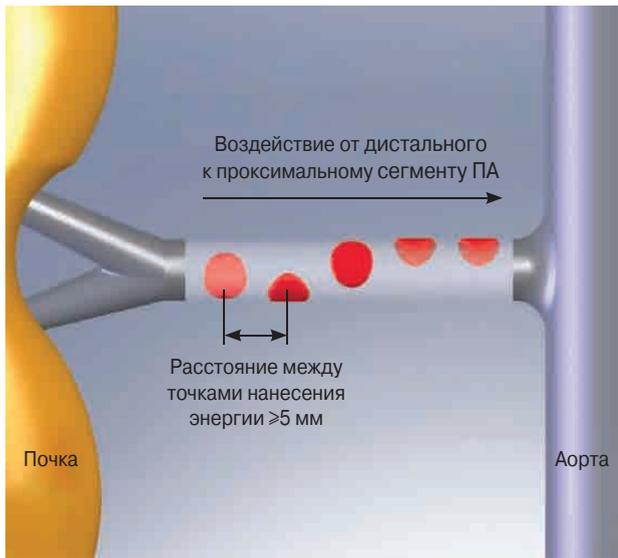


Рис. 2. Последовательность РДН. Красным цветом обозначены точки радиочастотных аппликаций. Здесь и на рис. 3: ПА – почечные артерии.

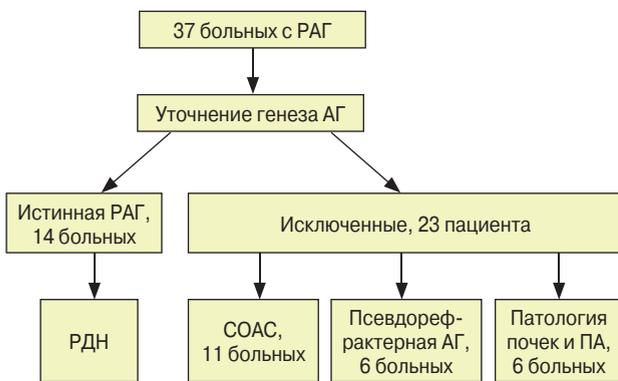


Рис. 3. Характеристика больных, направленных на проведение РДН.

для первой аппликации. Затем, продвигая и вращая кончик катетера-электрода проксимально по спирали около 45°, последовательно выполняли от 4 до 8 радиочастотных воздействий в каждой из артерий шагом 4–5 мм, в зависимости от длины сосуда (рис. 2). Длительность каждой аппликации составляла 2 мин, критериями эффективности были достижение оптимальных показателей температуры и импеданса, автоматически регистрируемых с кончика катетера. В случае автоматического прерывания радиочастотного воздействия по причине плохого контакта зонда-электрода со стенкой артерии аппликация проводилась повторно. Сразу после процедуры катетеры и интродьюсер удаляли и выполняли гемостаз мануальным способом в течение 15–20 мин, после чего накладывали давящую асептическую повязку.

Во время процедуры использовались неионные рентгеноконтрастные препараты (оптирей, Tyco Healthcare, Канада, и ультравист, Schering AG, Германия), разбавленные физиологическим раствором в соотношении 1 : 1.

У всех пациентов определяли концентрацию креатинина в крови, а также клиренс креатинина на 2-й день после процедуры и перед выпиской. Через 3, 6 и 12 мес после процедуры проводили мониторинг показателей офисного измерения АД, суточного мониторирования АД – СМАД (степень дневного и ночного снижения систолического и диастолического АД (САД и ДАД), вариабельность дневного и ночного АД), оценивали СКФ по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study), уровни ренина и альдостерона плазмы крови.

Премедикация и ведение больного после процедуры. Перед переводом в рентгенооперационную выполняли премедикацию диазепамом 10 мг и супрастином 1% 1,0 внутримышечно. Непосредственно в операционной перед первой аппликацией с целью обезболивания вводили морфин 1% 1,0 или фентанил 0,1 мг внутривенно струйно медленно. В случае необходимости во время процедуры дополнительно вводили диазепам 5–10 мг. Всем больным в течение 1 мес после выписки назначали ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг/сут.

Результаты

Процедура РДН была выполнена 14 из 37 обследованных. Для лечения АГ каждый больной принимал в среднем 4 ± 1 гипотензивных препарата. У 23 больных РДН не была выполнена по следующим причинам: у 11 больных была диагностирована тяжелая степень синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), в связи с чем была назначена СИПАП-терапия (от англ. CPAP – continuous positive airway pressure (постоянное положительное давление на выдохе)); у 4 больных был выявлен гемодинамически значимый стеноз почечной артерии, что потребовало проведения стентирования; у 1 больного при компьютерной томографии был обнаружен выраженный поликистоз обеих почек; у 1 больного был выявлен малый диаметр (<3 мм) добавочной левой почечной артерии, кровоснабжающей более 25% паренхимы органа; у 6 больных оказалось, что АГ носила псевдорезистентный характер (во всех случаях целевой уровень АД был достигнут после коррекции медикаментозной терапии) (рис. 3).

В 4 случаях были обнаружены добавочные почечные артерии. У 3 из 14 больных, которым проводилась РДН, при рентгеноконтрастной ангиографии было обнаружено по одной дополнительной артерии диаметром >3 мм, кровоснабжающей почку, во всех случаях проводилась денервация этих артерий. По другим клиническим характеристикам группы больных, отобранных для РДН, и тех, у которых процедура РДН не проводилась, достоверно не различались (см. таблицу). Средняя продолжительность процедуры РДН составила 47 ± 5 мин, средний объем использованного контрастного вещества – 170 ± 25 мл. Было выполнено 6 ± 2 аппликаций на каждой почечной артерии. У 1 больного во время процедуры дополнительно вводились наркотические анальгетики в связи с выраженным

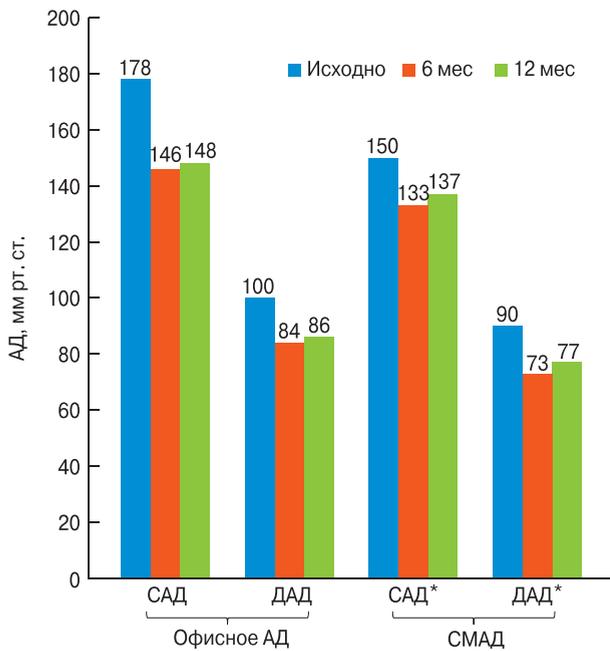


Рис. 4. Динамика показателей АД в течение 12 мес после РДН. * Среднесуточные показатели.

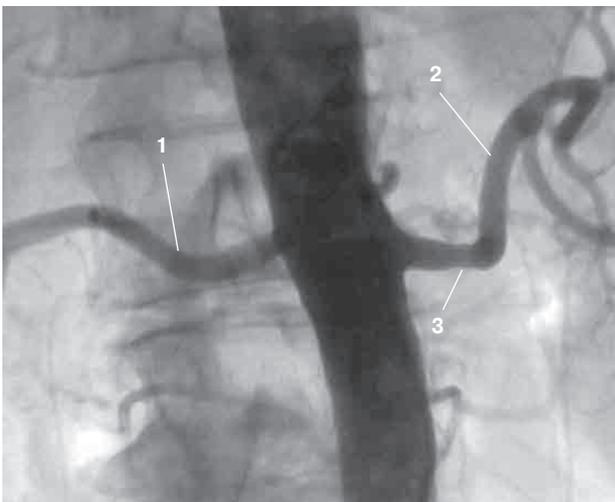


Рис. 5. Обзорная брюшная аортография больной М., 57 лет. Стрелками помечены правая (1) и левая (2) почечные артерии, левая почечная артерия имеет неровности контуров (3).

болевым синдромом в поясничной области. Осложнений со стороны почек и места пункции не наблюдалось. По данным офисного измерения исходно среднее значение АД составило $178/100 \pm 15/9$ мм рт. ст. По данным СМАД исходно средние показатели САД и ДАД составили 150 ± 12 и 90 ± 10 мм рт. ст. соответственно. В дневные часы САД превышало целевой уровень в среднем в 81% измерений, а ДАД – в 65%. В ночные часы частота превышения целевых уровней САД и ДАД составляла 88 и 69% соответственно. Через 12 мес наблюдения отмечалось снижение показателей САД /ДАД при офисном измерении на 30/14 мм рт. ст.

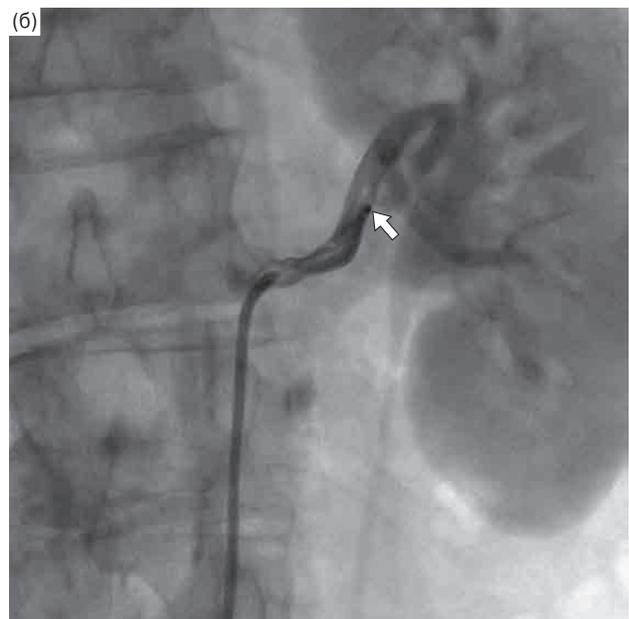
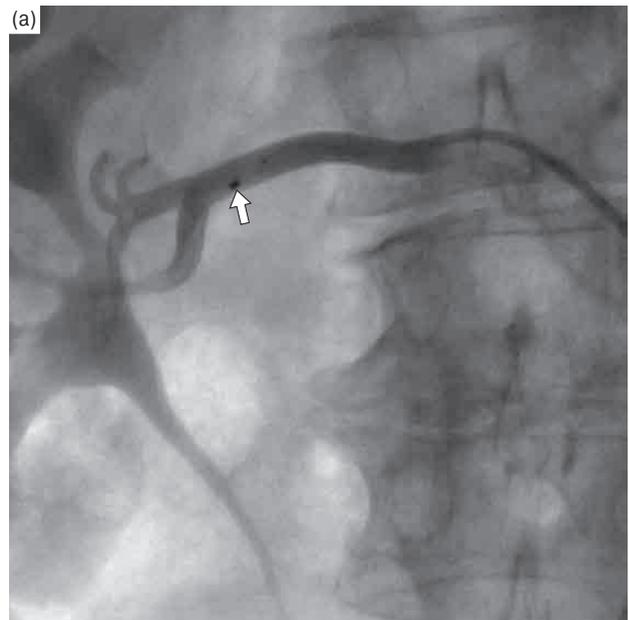


Рис. 6. Эпизоды радиочастотных аппликаций на правой (а) и левой (б) почечных артериях у той же больной. Стрелками указано место радиочастотного воздействия катетера-электрода на сосудистую стенку.

($p < 0,01$) и по данным СМАД – на $13/13$ мм рт. ст. (различия недостоверны) (рис. 4). Также при оценке степени ночного снижения АД у 8 больных через 3, 6 и 12 мес отмечался постепенный переход из группы нон-дипперов в группу дипперов. Через 12 мес наблюдения частота превышения целевых уровней САД и ДАД в ночные часы составляла 42 и 28% соответственно ($p \leq 0,05$). Вариабельность САД и ДАД после РДН не имела достоверных различий с исходными показателями. У 3 больных через 12 мес субъективно отмечалось улучшение качества жизни в виде снижения интенсивности и уменьшения количества эпизодов головной

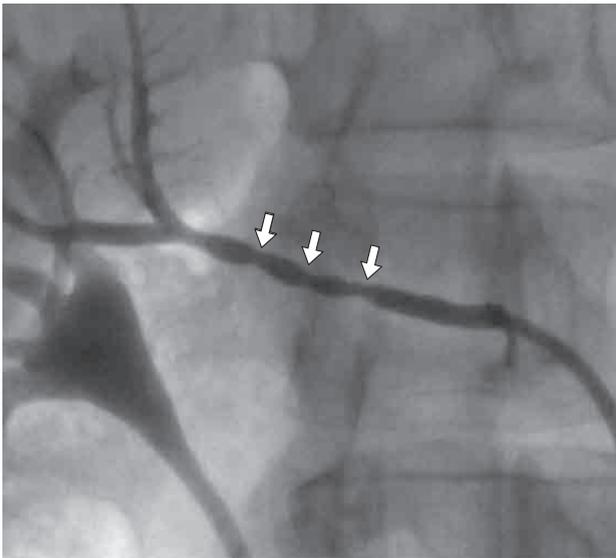


Рис. 7. Контрольная ангиография правой почечной артерии сразу после РДН у той же больной. Стрелками указаны «кратерообразные» углубления – места воздействия радиочастотной энергии.

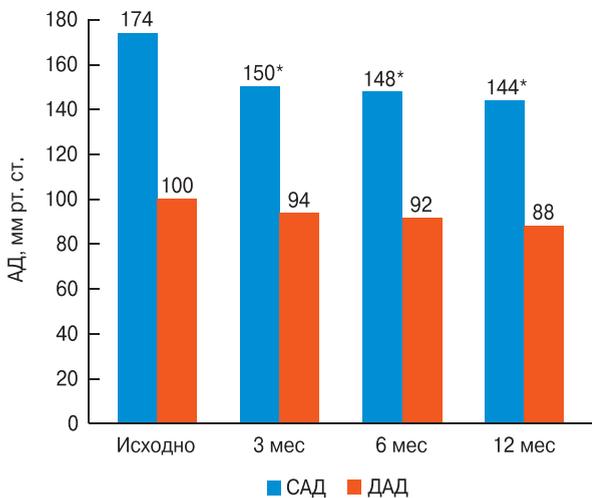


Рис. 8. Динамика показателей офисного АД у той же больной в течение 12 мес наблюдения. * $p < 0,01$.

боли и головокружения, а также улучшение сна. Средние показатели креатинина исходно и через 12 мес оставались в пределах нормальных значений – 81,5 (71–87) и 83,5 (78–86) мкмоль/л соответственно (различия недостоверны). Средние показатели СКФ также достоверно не изменились – 74 (65,5–83) и 69 (62,5–81) мл/мин/1,73 м² исходно и через 12 мес соответственно. Уровни ренина и альдостерона плазмы крови по сравнению с исходными показателями также не изменились.

Клинический пример

Больная М., 57 лет, диагноз: гипертоническая болезнь III степени. Страдает АГ в течение 12 лет, с максимальным значением АД 220/120 мм рт. ст. Постоянно принимает лозартан

100 мг/сут, нифедипин ретард 60 мг/сут, индапамид 1,5 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут. При поступлении в стационар офисное АД составило 174/100 мм рт. ст., среднесуточное АД по данным СМАД – 168/94 мм рт. ст. Поступила для проведения РДН почечных артерий в связи с неэффективностью многокомпонентной гипотензивной терапии.

На рис. 5 представлена обзорная брюшная аортография, выполненная непосредственно перед РДН, на которой визуализируются интактные почечные артерии. Выполнено 6 радиочастотных аппликаций на правой почечной артерии и 5 аппликаций на левой почечной артерии. На рис. 6 представлены моменты аппликаций на почечных артериях.

При контрольной ангиографии почечных артерий признаков диссекции нет. Визуализируются локальные «кратерообразные» углубления в местах воздействия катетера-электрода на сосудистую стенку. Эти признаки косвенно свидетельствуют об эффективной локальной денервации почечной артерии (рис. 7), обратимы и через 1 мес не визуализируются.

Через 12 мес после процедуры у больной М. был отмечен стойкий гипотензивный эффект со средними значениями АД при офисном измерении 148/90 мм рт. ст. и среднесуточными значениями АД по данным СМАД 144/88 мм рт. ст. (рис. 8).

Пациентка продолжает постоянный прием исходной гипотензивной терапии.

Обсуждение

По данным проведенного нами исследования, процедура РДН является эффективным немедикаментозным методом лечения больных РАГ. Отмечается стойкий гипотензивный эффект в течение 12 мес наблюдения у больных после РДН со средними показателями офисного АД 148/86 мм рт. ст. ($p < 0,01$), что на 30/14 мм рт. ст. меньше по сравнению с исходными показателями. При этом осложнений как со стороны почечных артерий, так и стороны места пункции не отмечалось. Полученные результаты соответствуют данным исследования Symplicity HTN-2, в котором через 30 мес наблюдения у 37 больных отмечалось снижение САД и ДАД на 35 и 13 мм рт. ст. соответственно [11]. В 23 случаях по разным причинам в ФГБУ «РКНПК» процедуру РДН решено было не проводить, что соответствует частоте отказов по данным литературы. Для более строгого следования разработанному алгоритму отбора больных для проведения РДН в настоящее время необходим мультидисциплинарный подход с участием эндокринолога, нефролога, невролога, кардиолога [12, 13]. В нашем центре в отборе больных принимают участие помимо вышеперечисленных специалист по интервенционным вмешательствам, специалист по томографическим методам исследования, а также врач-сомнолог.

В нашей работе использовалась система для ренальной денервации Symplicity, процедура выполнялась одноразовым монополярным катетером-электродом с управляемым наконечником I поколения. Время одного радиочастотного воздействия составляет 2 мин, таким образом, средняя продолжительность процедуры РДН колебалась в пределах 40–50 мин. В настоящее время в клиническую практику активно внедряются мультиэлектродные катетеры для денервации различных форм и конфигураций (в виде баллонов,

спиралей, корзинок), что способствует уменьшению времени воздействия до 2 мин на каждую почечную артерию и позволяет значительно сократить общую продолжительность вмешательства [14, 15]. Однако в большинстве случаев требуется подбор размера катетеров-электродов, кроме того, необходимы дальнейшие исследования по оценке эффективности и безопасности данных устройств.

Несмотря на оптимистичные результаты, получаемые в проводимых исследованиях, существует группа больных, у которых достичь целевых уровней АД не удастся. Так, по данным исследования Symplicity HTN-1, доля таких больных составила 7%, по данным исследования Symplicity HTN-2 – 10%, по данным Гейдельбергского регистра – 24% [16]. При этом эффективность проведенной процедуры определялась как снижение САД ≥ 10 мм рт. ст. через 6 мес после РДН [12]. В нашей работе эффективность процедуры отмечена во всех случаях, вероятно, за счет правильного соблюдения критериев отбора больных.

В настоящее время рассматриваются патофизиологические, анатомические и ятрогенные причины неудовлетворительного результата РДН у этой группы больных. Одним из факторов, который может повлиять на эффективность процедуры, является полнота денервации артерии на всей ее протяженности, достаточное количество эффективных аппликаций, что не всегда достижимо, особенно у больных со сложной анатомией аорты и почечных артерий.

Не менее дискуссионным вопросом на сегодняшний день является проблема реиннервации почечных артерий, которая может со временем предотвратить или ослабить долгосрочный эффект РДН. В работах, в которых оценивали функциональную реиннервацию почечных артерий после трансплантации почек у человека, данных, свидетельствующих о восстановлении и функционировании нервных волокон, не получено [17]. Кроме того, при трехлетнем на-

блюдении пациентов после РДН в исследовании Symplicity HTN-1 было продемонстрировано выраженное устойчивое снижение АД [18].

Заключение

Радиочастотная денервация почечных артерий является безопасным и эффективным методом лечения у больных РАГ. Данная методика в сочетании с медикаментозным лечением позволяет значительно снизить уровень АД в течение 12 мес после вмешательства.

Список литературы

1. Kearney P.M. et al. // *Lancet*. 2005. V. 365. № 9455. P. 217.
2. Egan B.M. et al. // *JAMA*. 2010. V. 303. № 20. P. 2043.
3. Pereira M. et al. // *J. Hypertens*. 2009. V. 27. № 5. P. 963.
4. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). М., 2008.
5. Garg J.P. et al. // *Am. J. Hypertens*. 2005. V. 18. № 5. Pt. 1. P. 619.
6. Brown M.A. et al. // *Am. J. Hypertens*. 2001. V. 14. № 12. P. 1263.
7. Doumas M. et al. // *Int. J. Hypertens*. 2010. V. 2011. P. 318549.
8. Schlaich M.P. et al. // *Hypertension*. 2009. V. 54. № 6. P. 1195.
9. Siddiqi L. et al. // *J. Hypertens*. 2009. V. 27. № 7. P. 1341.
10. Krum H. et al. // *Lancet*. 2009. V. 373. № 9671. P. 1275.
11. Esler M.D. et al. Oral presentation at the American Society of Hypertension 28th Annual Scientific Meeting (May 15–18, 2013, San Francisco, California, USA).
12. Symplicity HTN-2 Investigators; Esler M.D. et al. // *Lancet*. 2010. V. 376. № 9756. P. 1903.
13. Verloop W.L. et al. // *J. Hypertens*. 2013. V. 31. № 8. P. 1662.
14. Worthley S.G. et al. // *Eur. Heart J*. 2013. V. 34. № 28. P. 2132.
15. Ormiston J.A. et al. // *EuroIntervention*. 2013. V. 8. № 9. P. 1090.
16. Blessing V. et al. Predictors of response for renal denervation. Oral presentation at the Resistance Hypertension Course 2013 (15–16th February 2013, Berlin, Germany).
17. Hansen J.M. et al. // *Clin. Sci. (Lond.)*. 1994. V. 87. № 1. P. 13.
18. Sobotka P. Symplicity HTN-1: long term follow-up of catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension confirms durable blood pressure reduction. Oral presentation at ACC. 61st Annual Scientific Session & Expo 2012 (March 24–27, 2012, Chicago).

Дорогие читатели!

Компания **Медтроник** в не столь отдаленном будущем представит систему нового поколения для ренальной денервации **Symplicity Spyril**. Уникальный генератор, созданный исключительно для денервации почечных артерий, и катетер со спиралевидной формой наконечника и четырьмя электродами позволяют легко проводить абляцию в почечных артериях различных размеров и с любой степенью извитости, существенно сократит время проведения процедуры и улучшит ее переносимость.

Мы обязательно расскажем вам о результатах клинических исследований и внедрении этого многообещающего устройства нового поколения в реальную клиническую практику европейских стран и России.