

*На правах рукописи*

**ЗАМАНОВ Дмитрий Анатольевич**

**РЕНАЛЬНАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ  
ПРЕДСЕРДИЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

**14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия**

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Подпись  
соискателя

Новосибирск – 2017

**Работа выполнена в центре интервенционной кардиологии федеральном государственном бюджетном учреждении «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России**

*Научный руководитель:*

**доктор медицинских наук РОМАНОВ Александр Борисович**

*Официальные оппоненты:*

**МАМЧУР Сергей Евгеньевич, доктор медицинских наук**  
(Отдел диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения "Кемеровский кардиологический диспансер". Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; Заведующий отделом)

**ЗЕНИН Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук**  
(Областной Центр по хирургической и интервенционной аритмологии сердца ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер». Адрес: 630047, г.Новосибирск, ул. Залесского, 6, корпус 8; Руководитель центра)

*Ведущая организация:*

**Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (634012, Томск, Киевская, 111а)**

**Защита состоится 26.04. 2017 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.063.01 при ФГБУ «СФБМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.**  
Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;  
**e-mail:** Lenko@meshalkin.ru  
[http://meshalkin.ru/nauchnaya\\_deyatelnost/dissertatsionnyy\\_sovet/soiskateli](http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli)

**С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «СФБМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России и на сайте [http://meshalkin.ru/nauchnaya\\_deyatelnost/dissertatsionnyy\\_sovet/soiskateli](http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli)**

**Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года**

Ученый секретарь совета по защите докторских и кандидатских диссертаций  
д-р мед. наук, профессор

Ленько Евгений Владимирович

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

|       |   |
|-------|---|
| ААТ   | - антиаритмическая терапия                        |
| АГ    | - артериальная гипертензия                        |
| АД    | - артериальное давление                           |
| ВНС   | - вегетативная нервная система                    |
| ВЧС   | - высокочастотная стимуляция                      |
| ГС    | - ганглионарные сплетения                         |
| ДАД   | - диастолическое артериальное давление            |
| ИЛВ   | - изоляция легочных вен                           |
| ЛП    | - левое предсердие                                |
| МРТ   | - магнитно-резонансная томография                 |
| НРС   | - нарушение ритма сердца                          |
| ПП    | - правое предсердие                               |
| ПТ    | - предсердная тахикардия                          |
| РААС  | - ренин-ангиотензин-альдостероновая система       |
| РДН   | - ренальная денервация                            |
| РЧА   | - радиочастотная абляция                          |
| САД   | - систолическое артериальное давление             |
| СКФ   | - скорость клубочковой фильтрации                 |
| СМАД  | - суточное мониторирование артериального давления |
| СН    | - сердечная недостаточность                       |
| СНС   | - симпатическая нервная система                   |
| СР    | - синусовый ритм                                  |
| ТП    | - трепетание предсердий                           |
| ФВ ЛЖ | - фракция выброса левого желудочка                |
| ФК    | - функциональный класс                            |
| ФП    | - фибрилляция предсердий                          |
| ХМ    | - холтеровское мониторирование                    |
| ЧСС   | - частота сердечных сокращений                    |
| ЭКГ   | - электрокардиография                             |
| ЭХОКГ | - эхокардиография                                 |

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Фибрилляция предсердий (ФП) встречается у 1–2% населения и число людей, страдающих данным заболеванием, удвоится или даже утроится за следующие 20–30 лет по причине старения населения. Наличие ФП удваивает показатели смертности и приводит к значимому увеличению заболеваемости, а главное, снижает качество жизни пациентов.

Самым частым сопутствующим заболеванием у пациентов с ФП является артериальная гипертензия (АГ). Так же, известно, АГ является фактором риска развития ФП и в ряде случаев при “изолированной” ФП, АГ может служить пусковым механизмом аритмии.

Участие вегетативной нервной системы (ВНС) в патофизиологии АГ было продемонстрировано в ряде исследований по лечению пациентов с данным заболеванием. При гиперактивации симпатической нервной системы происходит воздействие на органы мишени, приводящие к развитию устойчивой гипертензии, что наиболее выражено проявляется у пациентов с сердечной недостаточностью, хроническими заболеваниями почек и терминальной стадией почечной недостаточности. Многие из этих сопутствующих заболеваний или последствий АГ могут предрасполагать к развитию резистентной.

Денервация почечных артерий или ренальная денервация (РДН) является новым методом лечения резистентной АГ, который позволяет улучшить контроль над артериальным давлением (АД) за счет уменьшения гиперактивации симпатической нервной системы, что было продемонстрировано в ряде клинических исследований.

Существуют данные, что кроме гипотензивного эффекта, почечная денервация может также увеличивать антиаритмический эффект как при ФП, так и при желудочковых тахиаритмиях.

Однако, эти данные были получены на небольшой когорте пациентов с периодом наблюдения 12 месяцев. Таким образом, данное исследование направлено на оценку роли ренальной денервации в сочетании с аблацией ФП у пациентов с пароксизмальной/персистирующей ФП и умеренно-резистентной/резистентной АГ.

Решение перечисленных вопросов определяет актуальность выполненного исследования.

### **Гипотеза исследования**

Ренальная абляция в сочетании с изоляцией легочных вен (ИЛВ) у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией превосходит по эффективности (снижение рецидивов ФП, снижение АД) стандартную процедуру изоляции легочных вен у пациентов с различными формами ФП и артериальной гипертензией

### **Цель исследования**

Оценить эффективность метода ренальной аблации в сочетании с радиочастотной катетерной изоляцией легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией

### **Задачи исследования:**

- 1) Провести сравнительную оценку эффективности ренальной аблации в сочетании с изоляцией легочных вен и изоляции легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией;
- 2) Дать оценку эффективности подгрупп пациентов с пароксизмальной/персистирующей фибрилляцией предсердий и резистентной/умеренно-резистентной артериальной гипертензией после выполнения ренальной денервации в сочетании с изоляцией легочных вен;
- 3) Провести оценку безопасности ренальной денервации у пациентов с фибрилляции предсердий и артериальной гипертензией;
- 4) Оценить динамику артериального давления у пациентов с пароксизмальной/персистирующей фибрилляцией предсердий и резистентной/умеренно-резистентной артериальной гипертензией после выполнения ренальной денервации в сочетании с изоляцией легочных вен.

### **Новизна исследования**

В ходе исследования впервые:

- На основании большого количества пациентов и длительного периода наблюдения проведена оценка эффективности и безопасности ренальной денервации в дополнение к изоляции легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией;
- Проведена оценка эффективности подгрупп пациентов с пароксизмальной/персистирующей фибрилляцией предсердий и резистентной/умеренно-резистентной артериальной гипертензией после выполнения ренальной денервации в сочетании с изоляцией легочных вен;
- Дана сравнительная оценка динамики артериального давления у пациентов с пароксизмальной/персистирующей фибрилляцией предсердий и резистентной/умеренно-резистентной артериальной гипертензией после выполнения ренальной денервации в сочетании с изоляцией легочных вен.

### **Отличие полученных новых научных результатов от данных, полученных другими авторами.**

Эффективность ренальной денервации в сочетании с ИЛВ ранее была продемонстрирована в ряде клинических случаев или небольших исследований, которые включали в себя небольшое количество пациентов и непродолжительный срок наблюдения.

Результатами настоящего исследования установлено, что РДН в сочетании с ИЛВ у пациентов с ФП и АГ является безопасной процедурой и значимо

превосходит стандартную процедуру изоляции легочных вен в отношении сохранения синусового ритма. Наибольшая эффективность РДН в отношении сохранения синусового ритма наблюдается у пациентов с резистентной АГ и персистирующей формой ФП.

Кроме того, РДН у пациентов с резистентной и умеренно-резистентной АГ приводит к стойкому, снижению систолического/диастолического АД в течение периода наблюдения 18 месяцев. Подобных комплексных сведений о интервенционном лечении данной категории пациентов в доступной литературе нам найти не удалось, что позволяет отнести этот феномен к новым научным данным.

Впервые разработано и внедрено использование 3D навигационных систем для выполнения РДН, а так же использования метода высокочастотной стимуляции (ВЧС) для интраоперационной оценки динамики изменения прямого АД до и после процедуры денервации почечных артерий, что продемонстрировало свою безопасность и эффективность.

### **Практическая значимость полученных новых научных знаний**

В результате проведенного исследования продемонстрирована необходимость применения РДН в сочетании с ИЛВ у пациентов с ФП и АГ. На основе анализа данных в отдаленном периоде наблюдения продемонстрирована эффективность и безопасность сочетанной методики интервенционного вмешательства у данной категории пациентов.

В результате исследования получены новые знания относительно влияния ренальной денервации у различных подгрупп пациентов, а именно: пароксизмальная ФП, персистирующая ФП, резистентная АГ, умеренно-резистентная АГ и различные сочетания данных подгрупп.

Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм ведения пациентов с различными формами ФП и степенью АГ, позволяющий повысить эффективность оперативного вмешательства. Полученные результаты позволяют оптимизировать тактику оказания медицинской помощи у данной категории пациентов и могут быть использованы в кардиохирургических клиниках.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием клинического материала и методов исследования, 2 главы собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 106 страницах машинописного текста. Указатель литературы содержит 9 отечественных и 142 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 8 таблицами и 18 рисунками.

### **Основные положения выносимые на защиту:**

- 1) Сочетание ренальной денервации и изоляции легочных вен превосходит стандартную процедуру изоляции легочных вен в отношении сохранения синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией;
- 2) Ренальная денервация приводит к значимому стойкому снижению артериального давления у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией;
- 3) Ренальная денервация в сочетании с изоляцией легочных вен является безопасной методикой сопоставимой по проценту осложнений со стандартной процедурой изоляции легочных вен;
- 4) Эффективность ренальной денервации в сочетании с изоляцией легочных вен более выражено у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий и резистентной артериальной гипертензией.

### **Достоверность выводов и рекомендаций**

Достаточное количество клинических наблюдений (110), использование высокоинформативных и современных методик, комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки и современного программного компьютерного обеспечения, является свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

### **Использованное оснащение, оборудование и аппаратура**

При обследовании пациентов использовалась следующая аппаратура: Электрокардиограф «Кардиовит» АТ-10 (Швейцария, № Государственной регистрации 96/924), ангиограф Toshiba Infinix (Япония, № Государственной регистрации 1824), ангиограф GE Medical Systems S.A. Innova 2000 (Франция, № Государственной регистрации 48861), мобильная цифровая рентгеновская система «GE Medical Systems OEC 9900 ELITE, USA». Навигационная система Carto 3 (Biosense-Webster, № Государственной регистрации 540400). Навигационная система Carto XP (Biosense-Webster, № Государственной регистрации 406600). Радиочастотные генераторы Stockert (Германия, № Государственной регистрации 2458 и 1272). Электрофизиологический комплекс EP LAB Systems BARD, GmbH, USA, Germany (государственный номер регистрации 2005/1390. Электрофизиологический комплекс CardioLab Version 6.0 Pruka Engineering, Inc. (США, № Государственной регистрации 1005). Стимулятор MicroPace (США, № Государственной регистрации 2959 и

0713). Ультразвуковой аппарат Vivid 7 (США, № Государственной регистрации 00001469). Simplicity генератор (Medtronic, USA)

### **Статистическая обработка результатов исследования**

Проводилась с помощью статистического пакета «STATA. Statistics. Версия 12.1».

Результаты представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение или выражены в цифры и процентах. Метод  $\chi^2$  использовался для сравнения качественных признаков. Эффективность лечения в группах наблюдения определялась с помощью лог-рангового критерия, что графически выражалось методом Каплан-Майера. Регрессионный анализ Кокса использовался для оценки вероятности риска возникновения ФП. Поскольку эти два исследования были похожи по дизайну и популяции, было принято решение применить метод мета-анализа для оценки результатов. Для этих целей мы использовали регрессионную модель пропорциональных рисков с типом исследования в качестве дополнительного фактора. Для оценки гетерогенности мы оценивали взаимосвязь между лечением и типом исследования и между типом лечения и фомой ФП. Результаты представлены в виде Форест плота (Forest plot) с вероятностью риска (ВР) и 95 % ДИ ВР для основного эффекта. Предопределенный анализ подгрупп (пароксизмальная/персистирующая ФП, резистентная/умеренно-резистентная АГ) представлен в виде Форест плота (Forest plot). Все значения  $p$  были основаны на двустороннем тесте и значение  $<0,05$  считалось статистически достоверным.

### **Личный вклад автора в получении новых научных результатов данного исследования**

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах работы и включало: анализ источников литературы, обследование и отбор пациентов с ФП и АГ для процедуры радиочастотной катетерной аблации, пред- и послеоперационное ведение больных, самостоятельное выполнение радиочастотной катетерной аблации, диспансерное обследование и лечение в отдаленном послеоперационном периоде. Провел анализ клинических, лабораторных, инструментальных, электрофизиологических данных 110 пациентов, статистический анализ и интерпретацию полученных данных. Личное участие автора в получении научных результатов, приведенных в диссертации, подтверждается соавторством в публикациях по теме диссертации.

# СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

## Дизайн исследования

Клиническая часть исследования включает анализ данных 110 пациентов, оперированных в федеральном Государственном бюджетном учреждении «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» и в Краевом государственном бюджетном учреждении «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск) по поводу фибрилляции предсердий в сочетании с артериальной гипертензией за период с 2012 по 2015 годы, у которых проводимая антиаритмическая (ААТ) и антигипертензивная терапия была не эффективна.

Данная работа состояла из двух проспективных рандомизированных исследований.

194 пациента с ФП и эссенциальной гипертензией были скринированы для включения в исследование. 84 пациента были исключены до рандомизации из-за неподходящей анатомии почечных артерий или из-за отказа участвовать в исследовании. Первое исследование включало в себя 50 пациентов с пароксизмальной или персистирующей формами ФП и резистентной АГ с АД  $\geq 160/100$  мм.рт.ст (**Рисунок 1**). Далее к ним была добавлена группа из 60 пациентов с умеренной резистентной АГ (АД  $\geq 140/90$  и  $\leq 160/100$  мм.рт.ст.) и проводился общий анализ данных путем метаанализа (**Рисунок 2**).

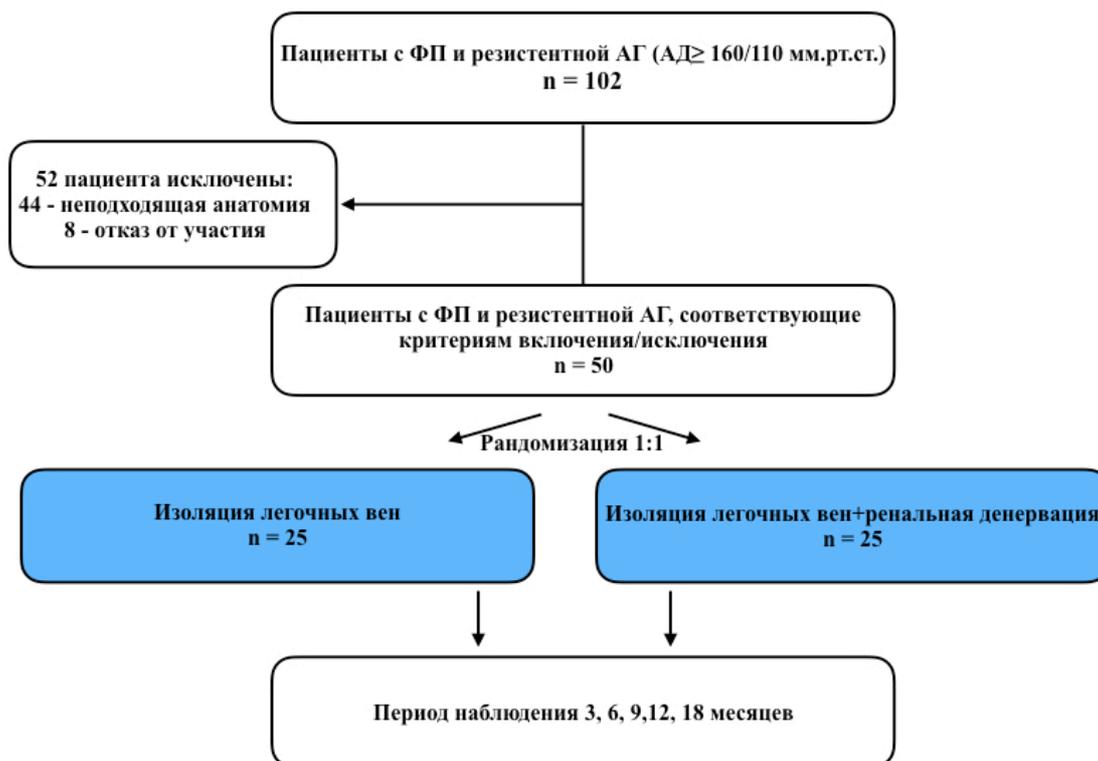
### Критерии включения

- 1) Пациенты с симптоматичной пароксизмальной или персистирующей, медикаментозно-рефрактерной ФП (неэффективность I С или III класса ААП), направленные на катетерную абляцию ФП. [2,23];
- 2) Артериальное давление  $\geq 160/100$  мм. рт. ст., несмотря на лечение тремя или более антигипертензивными препаратами, включая один диуретический препарат (первое исследование, резистентная АГ) или
- 3) Артериальное давление  $\geq 140/90$  мм.рт.ст. и  $< 160/100$  мм.рт.ст. (второе исследование, умеренно-резистентная АГ);
- 4) Скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $\geq 45$  мл/мин/1.73м<sup>2</sup>.

### Критерии исключения:

- 1) Вторичные причины гипертензии;
- 2) Выраженный стеноз или удвоение почечных артерий;

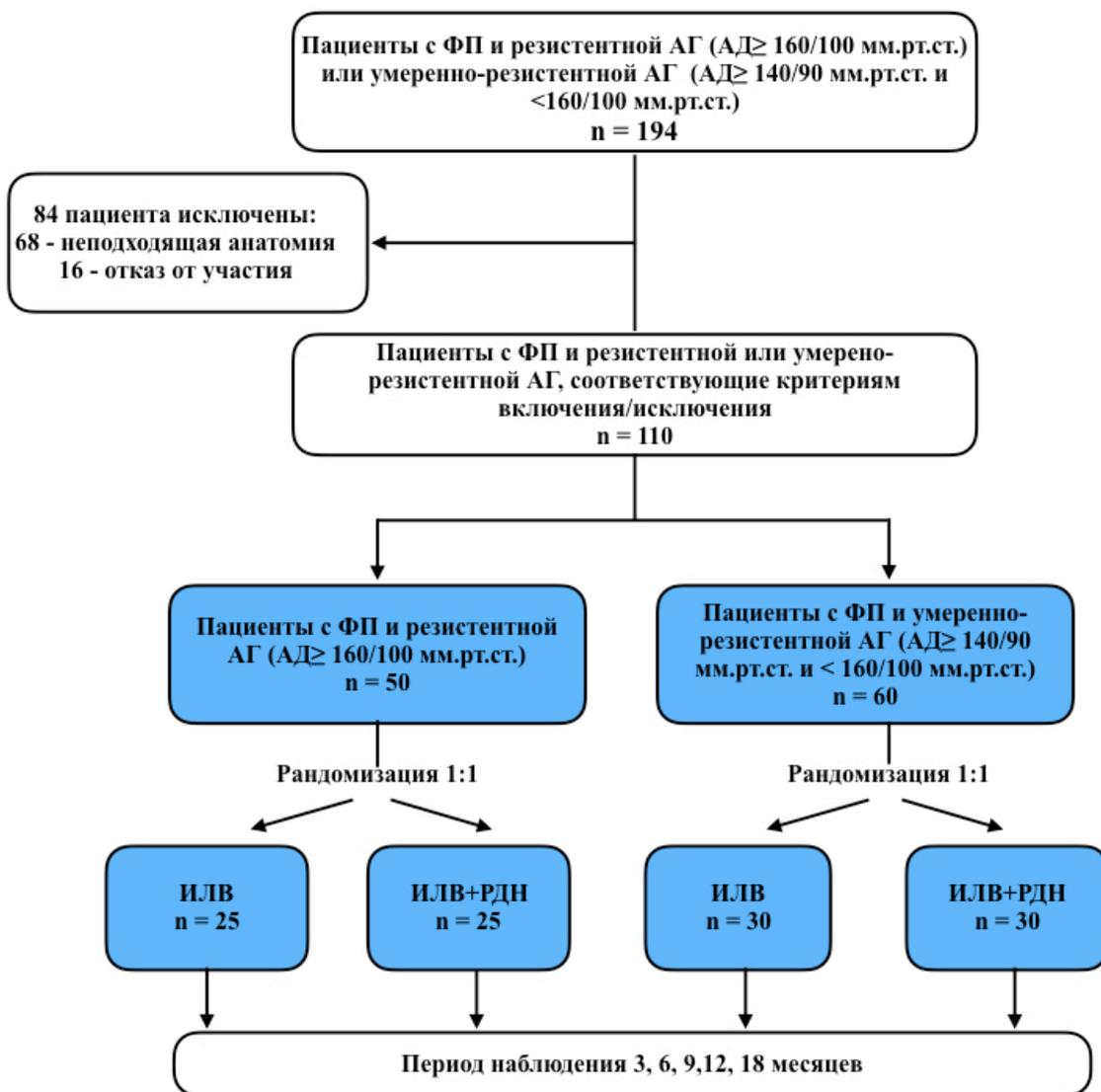
- 3) Застойная сердечная недостаточность III – IV ФК по NYHA;
- 4) Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) < 35%;
- 5) Диаметр левого предсердия (ЛП) > 60 мм по данным трансторакальной ЭХОКГ;
- 6) Абляция ФП в анамнезе;
- 7) Ангиопластика или стентирование почечных артерий в анамнезе;
- 8) Сахарный диабет первого типа.



**Рисунок 1. Схема дизайна исследования у пациентов с резистентной АГ**  
**Примечание:** ФП – фибрилляция предсердий; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление

Измерение АД осуществлялось соответственно рекомендациям Нормативного Объединенного национального комитета VII, Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. В нашем анализе мы использовали среднее значение трех измерений [5,90].

Оба исследования были рандомизированные и носили двойной слепой характер. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим Комитетом и исследование проводилось в соответствии со стандартами оперативного лечения и Хельсинской Декларации.



**Рисунок 2. Общая схема дизайна 2-х исследований**

**Примечание:** ФП – фибрилляция предсердий; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ИЛВ- циркулярная изоляция легочных вен; РДН – ренальная денервация

**Первичной конечной точкой исследования являлся**

Рецидив любой предсердной тахикардии (ФП/ТП/ПТ) продолжительностью более 30 секунд через 3 месяца после одной процедуры аблации без антиаритмической терапии (ААТ). «Слепой» период (первые три месяца после аблации) был исключен из анализа [2,23].

**Вторичные конечные точки:**

- 1) Анализ подгрупп пациентов;
- 2) Оценка осложнений;

- 3) Изменение показателей АД через 3, 6, 9, 12, 18 месяцев после операции.

### Общая характеристика клинического материала

110 пациентам с ФП и эссенциальной гипертензией было выполнена изоляция легочных вен (n=55) или изоляция легочных вен в сочетании с ренальной денервацией (n=55). Все пациенты наблюдались в течении 18 после оперативного лечения.

Средний возраст пациентов составил  $58,5 \pm 10$  лет. 73 (66,4%) пациентов были мужчины. Пароксизмальная форма ФП была выявлена у 51 (46,4%) пациента, 59 (53,6%) пациентов имели персистирующую ФП. Средний размер ЛП составил  $48 \pm 6$  мм. Среднее САД составило  $163 \pm 8$  мм.рт.ст, ДАД –  $88 \pm 5$  мм.рт.ст. ААТ и антигипертензивная терапия была неэффективна у всех пациентов. Общая характеристика представлена в **таблице 1 и 2.**

| Параметры                | Все пациенты<br>n= 110 |                 | P *  |
|--------------------------|------------------------|-----------------|------|
|                          | ИЛВ<br>n=55            | ИЛВ+РДН<br>n=55 |      |
| Возраст                  | 59±10                  | 58±10           | 0,74 |
| Пол (М/Ж)                | 37/18                  | 36/19           | 0,72 |
| Пар/Перс ФП, n           | 27/28                  | 24/31           | 0,6  |
| Длительность ФП,<br>годы | 4.8±3.2                | 5.1±3.5         | 0,24 |
| СД 2 типа, n (%)         | 8 (15)                 | 7 (13)          | 0,63 |

|                          |          |          |      |
|--------------------------|----------|----------|------|
| <b>ФВЛЖ, %</b>           | 64±5     | 65±5     | 0,54 |
| <b>ЛП, мм</b>            | 48±5     | 48±6     | 0,84 |
| <b>СКФ,мл/мин/1,73м2</b> | 77,6±5,1 | 76,4±6,2 | 0,51 |
| <b>САД, мм.рт.ст</b>     | 162±7    | 164±8    | 0,79 |
| <b>ДАД, мм.рт.ст</b>     | 87±5     | 88±5     | 0,81 |

**Таблица 1. Дооперационные характеристики пациентов**

Примечание: ИЛВ- циркулярная изоляция легочных вен; РДН – ренальная денервация, Пар ФП - пароксизмальная форма фибрилляции предсердий; Перс ФП - персистирующая форма фибрилляции предсердий; СД - сахарный диабет; ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка; ЛП - левое предсердие; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; \*р –сравнение между группами ИЛВ и ИЛВ+РДН для всех пациентов

**Таблица 2. Антигипертензивная и антиаритмическая терапия у пациентов до операционного лечения.**

| <b>Препараты</b>                 | <b>ИЛВ<br/>n=55</b> | <b>ИЛВ+РДН<br/>n=55</b> | <b>Р*</b> |
|----------------------------------|---------------------|-------------------------|-----------|
| <b>Диуретики, n (%)</b>          | 54 (98)             | 55 (100)                | 0,7       |
| <b>ИАПФ/АРАП, n (%)</b>          | 55 (100)            | 54 (98)                 | 0,7       |
| <b>Бета-<br/>блокаторы, n(%)</b> | 30 (55)             | 28 (51)                 | 0,68      |
| <b>БКК, n (%)</b>                | 37 (67)             | 38 (69)                 | 0,87      |
| <b>ААП, n (макс-мин)</b>         | 3,4±1,1(2-5)        | 3,5±1,1(2-5)            | 0,95      |

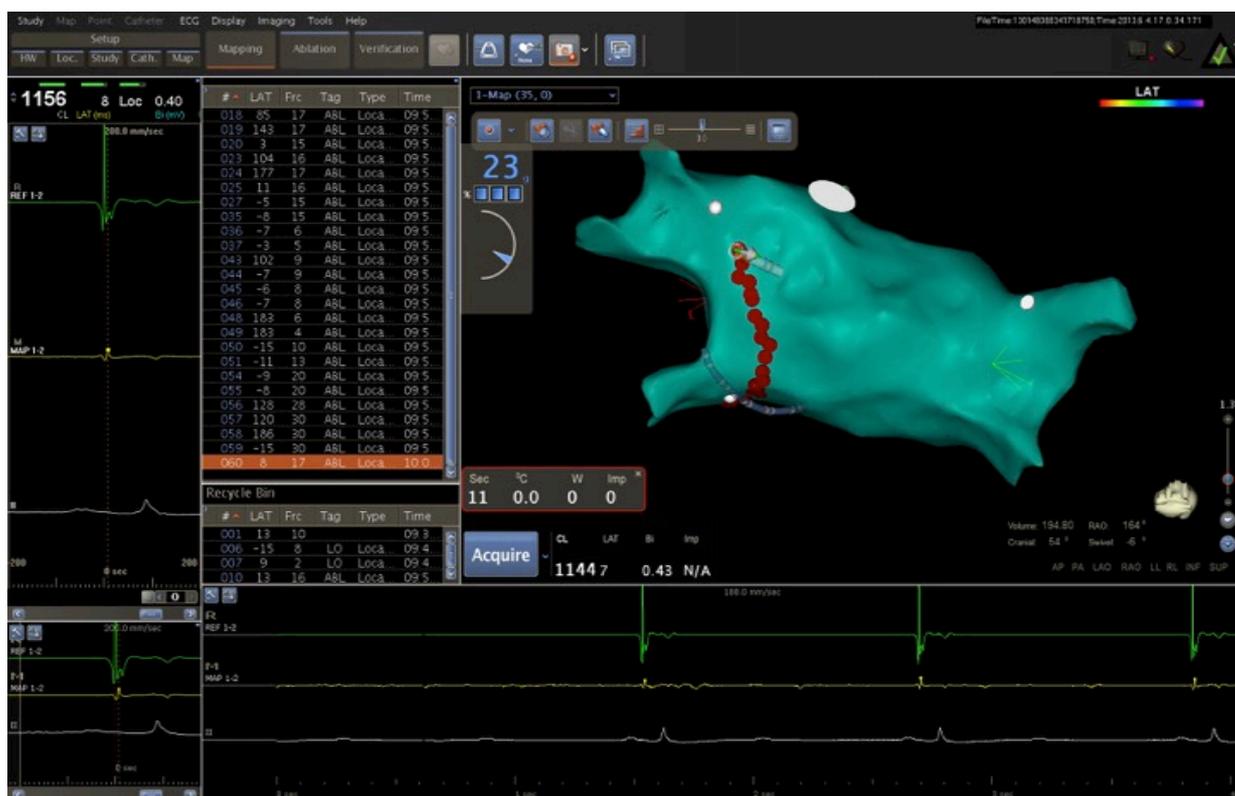
Примечание: ИЛВ- циркулярная изоляция легочных вен; РДН –

ренальная денервация; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента АРА II - антагонист рецепторов ангиотензина II; БКК - блокаторы кальциевых каналов; ААП – антиаритмическая терапия; \*р – сравнение между группами ИЛВ и ИЛВ+РДН для всех пациентов

### **Технологии оперативного вмешательства**

#### **Изоляция легочных вен**

Процедура радиочастотной ИЛВ было подробно описана ранее [2,6,23]. Всем пациентам выполнялась антральная изоляция устьев легочных вен едиными коллекторами без создания как-либо дополнительных линейных воздействий. Картирование ЛП осуществлялось с помощью навигационной системы (CARTO, Biosense-Webster Inc.). Абляция выполнялась катетером с открытым ирригационным контуром (7,5 Fr, NaviStar Thermo-Cool или Smart Touch 7,5Fr, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA). Серией точечных радиочастотных воздействий создавались линии изолирующие правые и левые легочные вены едиными коллекторами на расстоянии 4-5 мм от их анатомических устьев (**Рисунок 3**). Радиочастотное воздействие выполнялось с параметрами 45°C, 35W при скорости орошения 17 мл/мин. Электрическая кардиоверсия выполнялась при сохранение ФП в конце процедуры абляции. Блок входа и выхода был подтвержден с помощью катетера Lasso (Biosense-Webster Inc.). При документированном или выявленном во время операции типичном трепетании предсердий была проведена абляция cavo-трикуспидального перешейка.



**Рисунок 3.** Радиочастотная антральная изоляция устьев легочных вен. На рисунке представлена 3D реконструкция ЛП с помощью навигационной системы. Коричневые точки – места абляционных воздействий с помощью электрода Smart Touch

### Ренальная денервация

В группе РДН всем пациентам сразу после ИЛВ выполнялась билатеральная ренальная денервация. Для этого использовалась техника ренальной денервации, описанной ранее Krum и соавторами [76]. Детальное описание процедуры также было представлено ранее [76,110]. Анатомия почечных артерий оценивалась посредством ангиографии (**Рисунок 4**). Доступ осуществлялся через бедренную артерию. 84 пациентам 3D модель почечных артерий и аорты была построена с помощью навигационной системы Carto (Biosense Webster, US) (**Рисунок 5**). Почечная денервация осуществлялась с помощью абляционного катетера NaviStar ThermoCool (Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA) сразу после ИЛВ 25 пациентам ренальная денервация была выполнена с помощью катетера Symplicity (Medtronic Inc, Mountain View, CA). Радиочастотное воздействие мощностью 8-10 Вт осуществлялось по спирали от дистальной части почечной артерии (от бифуркации) к устью. Продолжительность каждого воздействия составило 2 минуты. Максимальное количество воздействий не

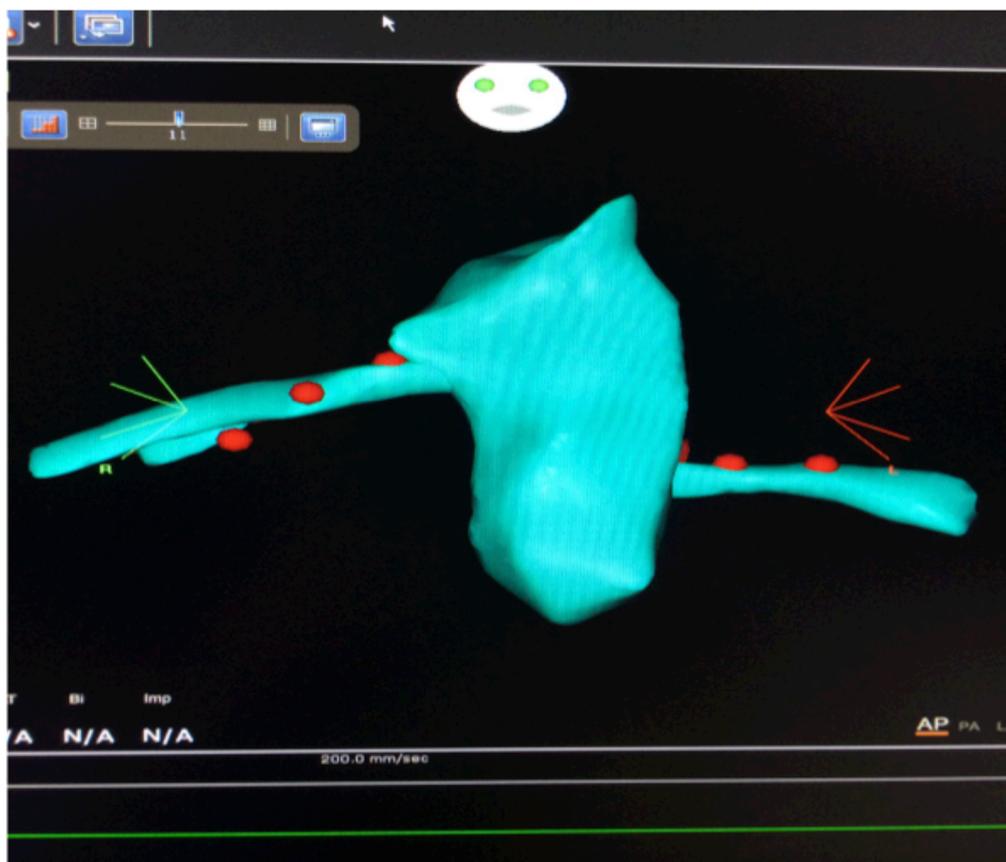
превышало 6 и каждое воздействие выполнялось на расстоянии более 5 мм друг от друга в продольно-вращательном направлении. Воздействия проводились в почечных артериях с обеих сторон.

Для подтверждения почечной денервации использовалась высокочастотная стимуляция (ВЧС) перед первым и после каждого воздействия в почечных артериях. Электрическая стимуляция проводилась в области устья почечной артерий с частотой 20Гц, амплитудой 15В, длительностью стимула 10 мс и продолжительностью 10 секунд (стимулятор В-53, Биоток, Россия).

Достижение почечной симпатической денервации расценивалось как отсутствие повышения АД (более чем на 15 мм. рт. ст. по данным прямого измерения АД) при ВЧС после воздействия.



**Рисунок 4.** Ангиография правой почечной артерии перед выполнением ренальной денервации для оценки анатомии почечной артерии



**Рисунок 5.** 3D реконструкция брюшной аорты и почечных артерий с помощью навигационной системы. Коричневые точки – места выполнения абляционного воздействия в почечных артериях

### **Контрольное наблюдение**

В течение первого месяца после оперативного вмешательства еженедельно проводилась запись ЭКГ. Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ) осуществлялось через 3, 6, 9 и 12, 18 месяцев после операции (**Таблица 3**). Анализ данных ЭКГ и ХМЭКГ производилась двумя докторами, которые не знали результатов рандомизации и периода обследования (первоначальные данные или данные контрольного обследования), т.е. эти доктора были «ослеплены» относительно данных исследования. Пациенты были проинструктированы о документации симптомов предполагаемой ФП и своевременной записи ЭКГ

Измерение АД (средние данные из трех измерений) проводилось стандартно у всех пациентов согласно рекомендациям [5,90] и врачи, проводившие измерения не знали о данных исследования. Антигипертензивная терапия оставалась неизменной у всех пациентов, включенных в исследование, за исключением появившихся показаний для отмены или увеличения/уменьшения дозировки препарата.

Все пациенты принимали ААТ в течение 6-8 недель после аблации. Отмена ААТ проводилась, несмотря на наличие или отсутствие ФП, для того, чтобы предотвратить его возможное влияние на сердечный ритм после «слепого» периода. Для исключения послеоперационных осложнений всем пациентам выполнялась магнитно-резонансная ангиография и измерение скорости клубочковой фильтрации через шесть месяцев после процедуры аблации.

|   | <b>исходно</b> | <b>3<br/>месяца<br/>п/о</b> | <b>6<br/>месяцев<br/>п/о</b> | <b>9<br/>месяцев<br/>п/о</b> | <b>12<br/>месяцев<br/>п/о</b> | <b>18<br/>месяцев<br/>п/о</b> |
|---|----------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>История болезни</b>                          | *              | *                           | *                            | *                            | *                             | *                             |
| <b>Осмотр</b>                                   | *              | *                           | *                            | *                            | *                             | *                             |
| <b>Измерение АД</b>                             | *              | *                           | *                            | *                            | *                             | *                             |
| <b>Стандартные<br/>лабораторные<br/>анализы</b> | *              |                             |                              |                              |                               |                               |
| <b>СКФ</b>                                      | *              |                             | *                            |                              |                               |                               |

|   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|
| <b>ЭКГ</b>                                  | * | * | * | * | * | * |
| <b>ЭХОКГ</b>                                | * |   |   |   |   | * |
| <b>24-часовое<br/>ХМЭКГ</b>                 | * | * | * | * | * | * |
| <b>Коронарография</b>                       | * |   |   |   |   |   |
| <b>Ангиография<br/>почечных<br/>артерий</b> | * |   |   |   |   |   |
| <b>МРТ</b>                                  |   |   | * |   |   |   |

**Таблица 3.** Методы обследования пациентов в течение периода наблюдения

#### **Методики статистического анализа**

В доступной литературе существует только одно пилотное исследование оценивающее эффективность РДН в сочетании с ИЛВ у пациентов с ФП и резистентной АГ [110]. На основании его результатов объем выборки составил 50 пациентов с альфа 0,05, мощностью 0,8, потерей пациентов 5%, с разницей исходов по первичной конечной точке в 40% и вероятностью риска (HR) 0.29(3,2) (log-rank test, Freedman method; STATA 12.1, StataCorp LP, US). Исследование пациентов с умеренно-резистентной АГ носило пилотный характер, так как отсутствуют относительно

эффективности у данной категории пациентов. В данное исследование было включено 60 пациентов.

Поскольку эти два исследования были похожи по дизайну и популяции, было принято решение применить метод мета-анализа для оценки результатов. Для этих целей мы использовали регрессионную модель пропорциональных рисков с типом исследования в качестве дополнительного фактора. Для оценки гетерогенности мы оценивали взаимосвязь между лечением и типом исследования и между типом лечения и формой ФП. Результаты представлены в виде Форест плота (Forest plot) с вероятностью риска (ВР) и 95 % ДИ ВР для основного эффекта. Предопределенный анализ подгрупп (пароксизмальная/персистирующая ФП, резистентная/умеренно-резистентная АГ) представлен в виде Форест плота (Forest plot).

Результаты представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение или выражены в цифры и процентах. Метод  $\chi^2$  использовался для сравнения качественных признаков. Эффективность лечения в группах наблюдения определялась с помощью лог-рангового критерия, что графически выражалось методом Каплан-Майера. Регрессионный анализ Кокса использовался для оценки вероятности риска возникновения ФП. Все значения  $p$  были основаны на двустороннем тесте и значение  $<0,05$  считалось статистически значимым. Все статистические расчеты проводились с использованием программного обеспечения STATA 12,1 (STATA 12.1, StataCorp LP, US).

Таким образом, для решения поставленных задач проведено тщательное кардиологическое и электрофизиологическое обследование 110 пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией. Симптомность аритмии, отсутствие эффекта от антиаритмической и антигипертензивной медикаментозной терапии и риск развития осложнений (сердечная недостаточность, тромбоэмболии) явились показаниями к интервенционному лечению.

# АБЛАЦИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И РЕНАЛЬНАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

## Общая характеристика пациентов

Основными критериями включения пациентов в данное исследование явились следующие:

1) Пациенты с симптоматичной пароксизмальной или персистирующей, медикаментозно-рефрактерной ФП (неэффективность I С или III класса антиаритмических препаратов), направленные на катетерную аблацию ФП.

2) Систолическое АД  $\geq 160$  мм. рт. ст, несмотря на лечение тремя или более антигипертензионными препаратами, включая один диуретический препарат).

Другие критерии включения и исключения, а так же дизайн исследования и конечные точки представлены в главе «Материалы и методы».

После соответствия критериям включения/исключения пациенты были рандомизированы на 2 группы: циркулярная изоляция устьев легочных вен (ЛВ; n=25) и циркулярная изоляция устьев ЛВ в сочетании с денервацией почечных артерий (n=25). Период наблюдения пациентов в исследовании составил 18 месяцев в течение которых проводился мониторинг ритма и давления.

Средний возраст пациентов составил  $59 \pm 10$  лет. 35 (70%) пациентов были мужчины. Пароксизмальная форма ФП была выявлена у 18 (36%) пациентов, 32 (64%) пациентов имели персистирующую ФП. Средний размер ЛП составил  $49 \pm 6$  мм. Среднее САД составило  $180 \pm 9$  мм.рт.ст, ДАД –  $95 \pm 4$  мм.рт.ст. ААТ и антигипертензивная терапия была неэффективна у всех пациентов. Общая характеристика представлена в **таблицах 4 и 5**

| Параметры | Все пациенты (n=50) | ИЛВ (n=25)  | ИЛВ+РДН (n=25) | P*  |
|-----------|---------------------|-------------|----------------|-----|
| Возраст   | $59 \pm 10$         | $59 \pm 11$ | $58 \pm 9$     | 0,4 |

|                              |          |          |          |      |
|------------------------------|----------|----------|----------|------|
| <b>Пол (М/Ж)</b>             | 35/15    | 17/8     | 18/7     | 0,46 |
| <b>Пар/Перс ФП, n</b>        | 18/32    | 10/15    | 8/17     | 0,74 |
| <b>Длительность ФП, годы</b> | 5.6±3.9  | 5.5±3.4  | 5.7±4.2  | 0,67 |
| <b>СД 2 типа, n (%)</b>      | 7 (14)   | 3 (12)   | 4 (16)   | 0,74 |
| <b>ФВЛЖ, %</b>               | 66±5     | 65±6     | 67±5     | 0,51 |
| <b>ЛП, мм</b>                | 49±6     | 50±6     | 48±7     | 0,42 |
| <b>СКФ, мл/мин/1,73 м2</b>   | 80,2±5,4 | 81,2±4,8 | 79,2±5,9 | 0,48 |
| <b>САД, мм.рт.ст</b>         | 180±9    | 179±10   | 182±8    | 0,61 |
| <b>ДАД, мм.рт.ст</b>         | 95±4     | 95±4     | 96±5     | 0,58 |

**Таблица 4.** Дооперационные характеристики пациентов с ФП и резистентной АГ. *Примечание:* ИЛВ- циркулярная изоляция легочных вен; РДН – ренальная денервация, Пар ФП - пароксизмальная форма фибрилляции предсердий; Перс ФП - персистирующая форма фибрилляции предсердий; СД - сахарный диабет; ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка; ЛП - левое предсердие; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АРА II - антагонист рецепторов ангиотензина II; БКК - блокаторы кальциевых каналов; ААП - антиаритмическая терапия; \*р –сравнение между группами

|                  |              |             |                 |   |
|------------------|--------------|-------------|-----------------|---|
| <b>Препараты</b> | Все пациенты | ИЛВ<br>n=25 | ИЛВ+РДН<br>n=25 | Р |
|------------------|--------------|-------------|-----------------|---|

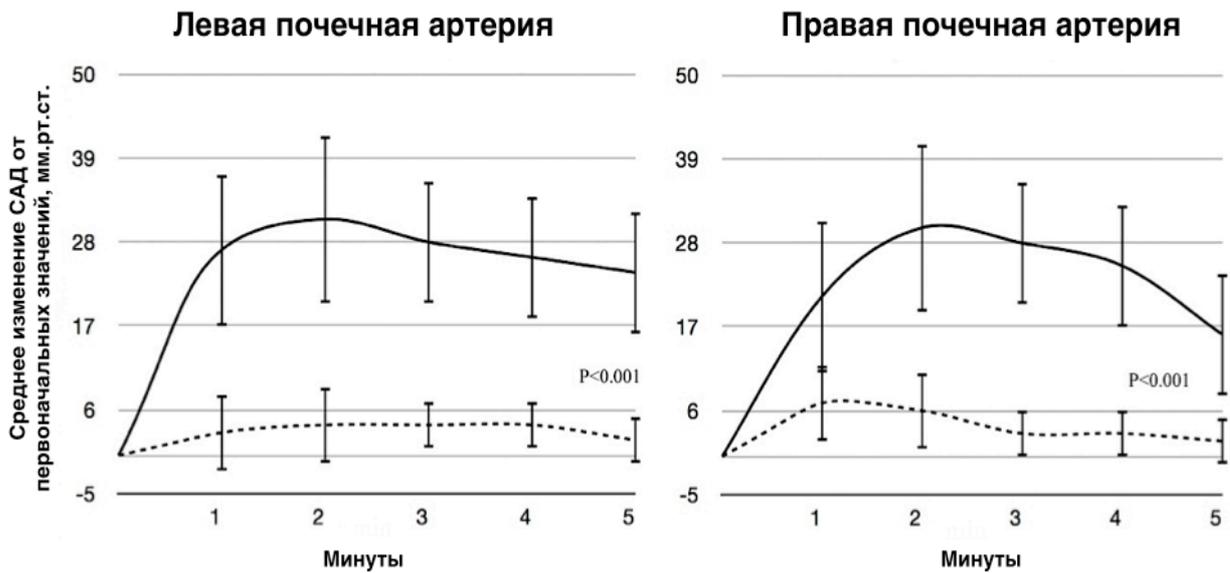
|                              | n =50    |          |          |      |
|------------------------------|----------|----------|----------|------|
| <b>Диуретики, n (%)</b>      | 49 (98)  | 24 (96)  | 25 (100) | 0,84 |
| <b>ИАПФ/АРАП, n (%)</b>      | 49 (98)  | 25 (100) | 24 (96)  | 0,84 |
| <b>Бета-блокаторы, n (%)</b> | 43 (86)  | 22 (88)  | 21 (84)  | 0,62 |
| <b>БКК, n (%)</b>            | 35 (70)  | 18 (72)  | 17 (68)  | 0,58 |
| <b>ААП, n (макс-мин)</b>     | 3,7(2-5) | 3,7(2-5) | 3,8(2-5) | 0,36 |

**Таблица 5.** Антигипертензивная и антиаритмическая терапия у пациентов с ФП и резистентной АГ. *Примечание:* ИЛВ- циркулярная изоляция легочных вен; РДН – ренальная денервация; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АРА II - антагонист рецепторов ангиотензина II; БКК - блокаторы кальциевых каналов; ААП - антиаритмическая терапия; \*р –сравнение между группами

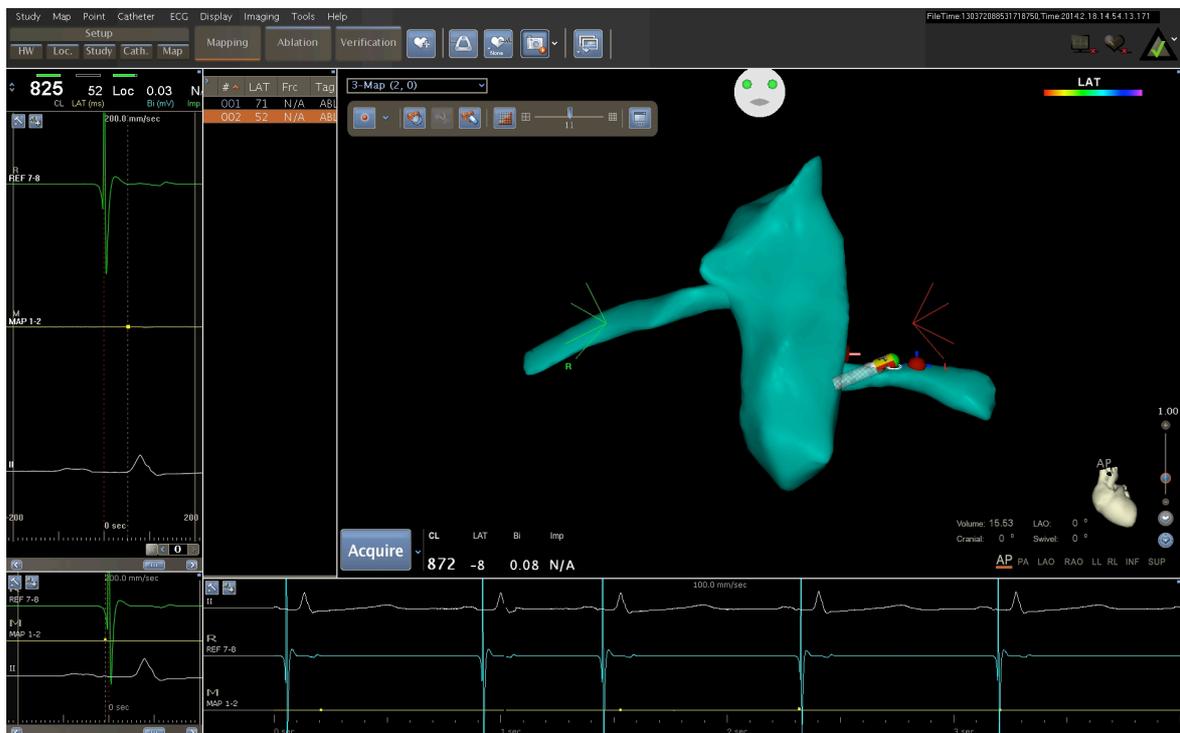
#### **Интраоперационные данные**

ИЛВ с подтверждением блока входа и выхода была достигнута у всех 50 (100%) пациентов. 26 (52%) пациентам с наличием типичного трепетания предсердий выполнялась абляция каво-трикуспидального перешейка (12 пациентам из группы изоляции ЛВ, и 14 пациентам из группы изоляции ЛВ + денервация почечных артерий).

Повышение САД на 15 мм. рт. ст. в ответ на ВЧС было выявлено у всех пациентов из группы изоляции ЛВ + денервации почечных артерий (**Рисунок 6**). РДН также была успешно выполнена у всех 25 пациентов с отсутствием повышения АД на ВЧС после абляции ( $p < 0.001$  по сравнению с дооперационными значениями). Общее количество воздействий в каждой почечной артерии составило  $4.6 \pm 0.7$  (от 4 до 6, медиана 5) (**Рисунок 7**)



**Рисунок 6.** Среднее изменение систолического артериального давления после выполнения высокочастотной стимуляции до (цельная линия) и после ренальной денервации (пунктирная линия)



**Рисунок 7.** Выполнение абляционных воздействий в левой почечной артерии после построения 3D-реконструкции брюшной аорты и почечных артерий

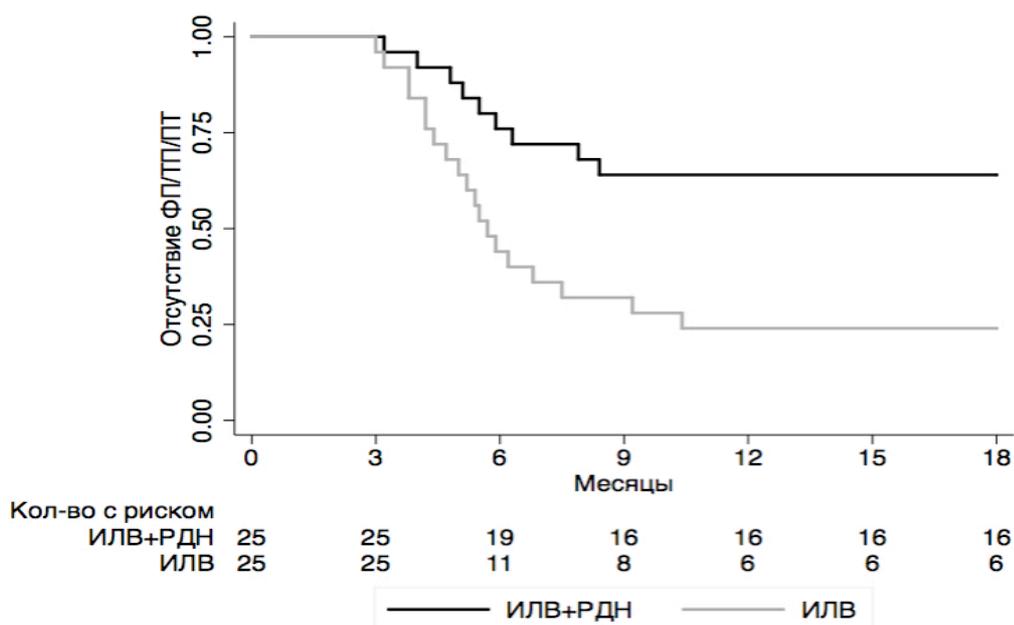
Средняя продолжительность процедуры составила  $157 \pm 32$  минуты для группы с ИЛВ и  $198 \pm 41$  минуты для группы с ИЛВ + денервация почечных артерий (в том числе  $34 \pm 9$  минуты для аблации почечных артерий;  $p=0.1$ ). Среднее время рентгеноскопии составило  $24 \pm 17$  минут для группы с ИЛВ и  $29 \pm 16$  минут для группы с ИЛВ+ денервацией почечных артерий (включая  $10 \pm 2$  минуты для аблации почечных артерий;  $p=0.2$ ).

Во время ИЛВ, так же как и при процедуре ренальной денервации не было выявлено каких-либо осложнений. СКФ так же не изменилась по сравнению с дооперационными значениями у пациентов, которым была выполнена ренальная денервация и составила  $77,4 \pm 6,5$  и  $81 \pm 5,8$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, соответственно ( $p=0,51$ ). Кроме того, в группе пациентов с ренальной денервацией, не было выявлено ни одного случая стеноза почечных по данным МРТ через 6 месяцев после оперативного вмешательства.

### Отдаленные результаты

Отсутствие предсердных тахикардий (ФП/ТП/ПТ) через 18 месяцев после оперативного лечения (первичная конечная точка)

Через 18 месяцев после оперативного лечения у 16 (64%) из 25 пациентов в группе ИЛВ + денервация почечных артерий отсутствовали пароксизмы ФП/ТП/ПТ. В группе изоляции ЛВ только 6 (24%) из 25 пациентов не имели пароксизмы ФП/ТП/ПТ ( $p=0,004$ ; лог-ранк тест; ВР 3,07, 95% ДИ [1,38-6,83],  $p=0,006$ , регрессионный анализ Кокса) (**Рисунок 8**)



**Рисунок 8.** Эффективность ренальной денервации в сочетании с изоляцией

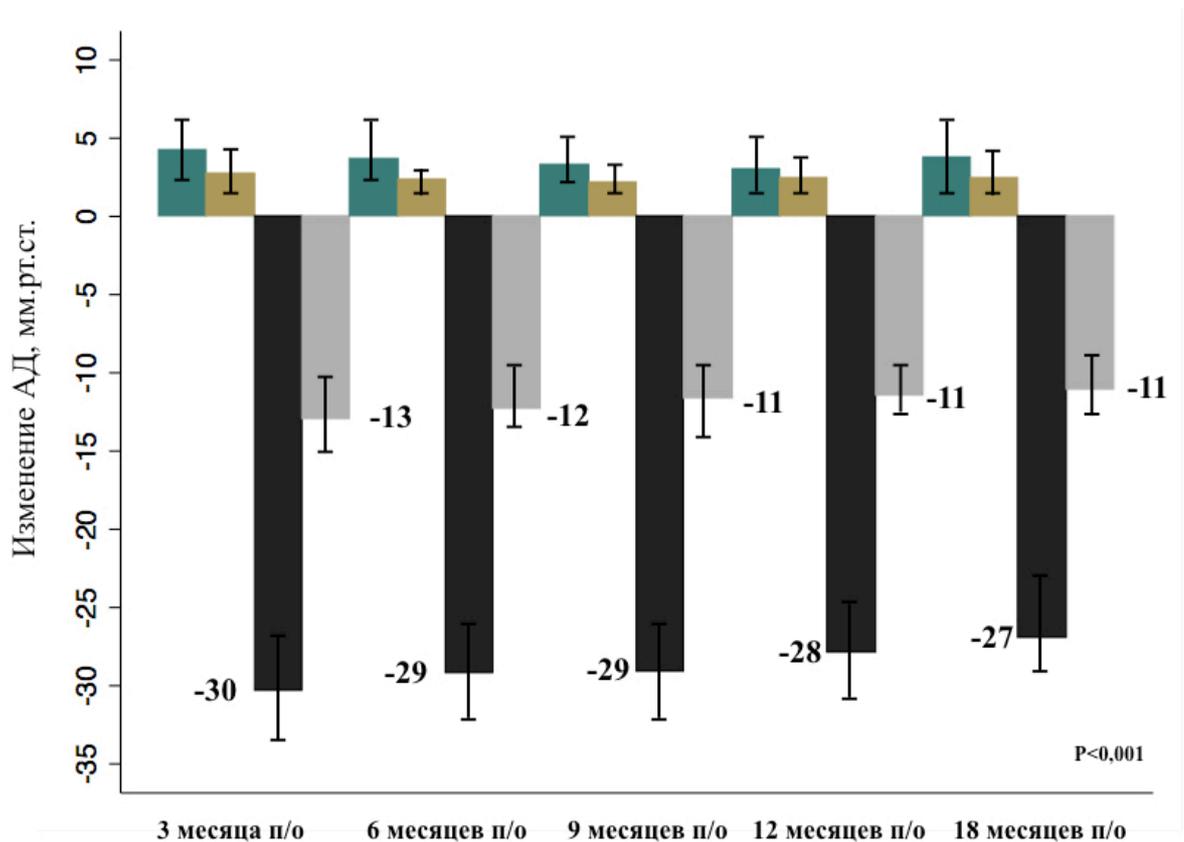
легочных вен и стандартной изоляции легочных вен в течение периода наблюдения

В конце периода наблюдения, 16 пациентов с рецидивом ФП (11 из группы ИЛВ, и 5 из группы ИЛВ + ренальная денервация) принимали ААП, остальным 12 пациентам (8 из группы ИЛВ и 4 из группы ИЛВ + ренальная денервация) была проведена повторная абляция по поводу рецидива ФП.

Динамика артериального давления через 18 месяцев после оперативного лечения (вторичная конечная точка)

Пациенты из группы ИЛВ в сочетании с РДН показали значительное снижение систолического и диастолического АД на протяжении 3, 6, 9, 12, 18 месяцев после оперативного вмешательства. Напротив, пациенты из группы ИЛВ не показали существенных изменений систолического и диастолического АД в течение периода наблюдения.

Все пациенты из группы ИЛВ + денервация почечных артерий показали снижение систолического АД более чем на 10 мм. рт. ст. после процедуры ренальной денервации процедуры и этот эффект наблюдался во время всего периода наблюдения. Диастолическое АД снизилось более чем на 5 мм. рт. ст. в данной группе пациентов. Динамика снижения АД после оперативного лечения показана на **рисунке 9**. В конце периода наблюдения в группе ИЛВ + ренальная денервация среднее снижение систолического и диастолического АД составило  $27 \pm 4$  мм. рт. ст. и  $11 \pm 2$  мм. рт. ст., соответственно (по сравнению с исходными значениями), что было статистически значимо по сравнению с группой изоляции ЛВ ( $P < 0.001$ ).



**Рисунок 9.** Динамика изменений артериального давления в двух группах в течение периода наблюдения.

*Примечание:* черные столбцы- изменение систолического АД в группе ИЛВ + ренальная денервация, серые столбцы- изменение диастолического АД в группе ИЛВ + ренальная денервация, зеленые столбцы – изменение систолического АД в группе ИЛВ, коричневые столбцы – изменение диастолического АД в группе ИЛВ. P – изменение между группами в течение периода наблюдения

#### Антигипертензивная терапия

Врачи и пациенты были проинструктированы не менять антигипертензивные препараты, кроме выявленных показаний для отмены или увеличения/уменьшения дозировки препарата. У шести пациентов из группы ИЛВ + ренальная денервация доза антигипертензионных препаратов была снижена в следствии симптоматичной гипотонии. У четырех пациентов из группы ИЛВ доза антигипертензивного препарата была увеличена из-за симптоматически устойчивой гипертензии. Пациенты из группы ИЛВ получали в среднем  $3,4 \pm 0,6$  (от 3 до 5, медиана 4) антигипертензивных препаратов, а в группе ИЛВ + денервация почечных артерий -  $3,7 \pm 0,4$  (от 3 до 5, медиана 4) в начале исследования и  $3,6 \pm 0,5$  (от 3 до 5, медиана 4) по сравнению с  $3,3 \pm 0,7$  (от

2 до 4, медиана 4), соответственно, через 18 месяцев после оперативного вмешательства ( $p=0,34$ ).

## **АБЛАЦИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И РЕНАЛЬНАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

### **Общая характеристика**

Данные для этого исследования были получены от двух проспективных рандомизированных исследований, включающих в себя 60 пациентов с умеренно-резистентной АГ (АД  $\geq 140/90$  и  $\leq 160/100$  мм.рт.ст.) и 50 пациентов с резистентной АГ (АД  $\geq 160/100$  мм.рт.ст). Данные были объединены и проанализированы с помощью мета-анализа для оценки общего эффекта ренальной денервации у пациентов с ФП и различной степенью АГ, а так же для выявления подгрупп пациентов, у которых данная процедура является более эффективной. Другие критерии включения и исключения, а так же дизайн исследования и конечные точки представлены в главе «Материалы и методы».

Средний возраст пациентов с умеренно-резистентной АГ составил  $58 \pm 10$  лет. 38 (63%) пациентов были мужчины. Пароксизмальная форма ФП была выявлена у 33 (55%) пациентов, 27 (45%) пациентов имели персистирующую ФП. Средний размер ЛП составил  $48 \pm 6$  мм. Среднее САД составило  $151 \pm 5$  мм.рт.ст, ДАД –  $83 \pm 6$  мм.рт.ст. ААТ и антигипертензивная терапия была неэффективна у всех пациентов. Общая характеристика представлена в **таблицах 6 и 7**.

| Параметры | Резистентная | Умеренно- |  |  |
|-----------|--------------|-----------|--|--|
|-----------|--------------|-----------|--|--|

|                                  | АГn=50       |                     | P*   | резистентная АГ<br>n=60 |                     | P#       |
|----------------------------------|--------------|---------------------|------|-------------------------|---------------------|----------|
|                                  | ИЛВ<br>n=25  | ИЛВ+<br>РДН<br>n=25 |      | ИЛВ<br>n=30             | ИЛВ+<br>РДН<br>n=30 |          |
| <b>Возраст</b>                   | 59±11        | 58±9                | 0,4  | 58±9                    | 57±10               | 0,8      |
| <b>Пол (М/Ж)</b>                 | 17/8         | 18/7                | 0,46 | 20/10                   | 18/12               | 0,7      |
| <b>Пар/Перс ФП, n</b>            | 10/15        | 8/17                | 0,74 | 17/13                   | 16/14               | 0,6      |
| <b>Длительность<br/>ФП, годы</b> | 5.5±3.4      | 5.7±4.2             | 0,67 | 4.2±2.9                 | 4.4±3.1             | 0,4      |
| <b>СД 2 типа, n<br/>(%)</b>      | 3 (12)       | 4 (16)              | 0,74 | 5 (17)                  | 3 (10)              | 0,3      |
| <b>ФВЛЖ, %</b>                   | 65±6         | 67±5                | 0,51 | 63±4                    | 62±5                | 0,5<br>2 |
| <b>ЛП, мм</b>                    | 50±6         | 48±7                | 0,42 | 47±5                    | 48±6                | 0,6<br>2 |
| <b>СКФ,<br/>мл/мин/1,73 м2</b>   | 81,2±4,<br>8 | 79,2±5,<br>9        | 0,48 | 76,2±5,<br>2            | 74,4±6,<br>5        | 0,4<br>2 |
| <b>САД, мм.рт.ст</b>             | 179±10       | 182±8               | 0,61 | 151±5                   | 150±5               | 0,8      |
| <b>ДАД, мм.рт.ст</b>             | 95±4         | 96±5                | 0,58 | 83±6                    | 82±6                | 0,7      |

**Таблица 6.** Предоперационная характеристика пациентов с резистентной и умеренно-резистентной артериальной гипертензией и ФП.  
*Примечание:* ИЛВ- циркулярная изоляция легочных вен; РДН – ренальная

денервация, Пар ФП - пароксизмальная форма фибрилляции предсердий; Перс ФП - персистирующая форма фибрилляции предсердий; СД - сахарный диабет; ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка; ЛП - левое предсердие; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление

| <b>Препараты</b>             | ИЛВ<br>n=25      | ИЛВ+Р<br>ДН<br>n=25 | Р*   | ИЛВ<br>n=30      | ИЛВ+Р<br>ДН<br>n=30 | Р#       |
|------------------------------|------------------|---------------------|------|------------------|---------------------|----------|
| <b>Диуретики, n (%)</b>      | 24 (96)          | 25 (100)            | 0,84 | 30 (100)         | 30(100)             | 1        |
| <b>ИАПФ/АРА II, n (%)</b>    | 25 (100)         | 24 (96)             | 0,84 | 30 (100)         | 30 (100)            | 1        |
| <b>Бета-блокаторы, n (%)</b> | 22 (88)          | 21 (84)             | 0,62 | 8 (27)           | 7 (23)              | 0,6      |
| <b>БКК, n (%)</b>            | 18 (72)          | 17 (68)             | 0,58 | 19 (63)          | 21 (70)             | 0.7<br>4 |
| <b>ААП, n (макс-мин)</b>     | 3,7±1,1<br>(2-5) | 3,8±1,2<br>(2-5)    | 0,36 | 3,1±1,1<br>(2-5) | 3,2±0,9<br>(2-5)    | 0.7<br>2 |

**Таблица 7.** Антигипертензивная и антиаритмическая терапия у пациентов с ФП и резистентной/умеренно-резистентной АГ. *Примечание:* ИЛВ-циркулярная изоляция легочных вен; РДН – ренальная денервация; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин- превращающего фермента; АРА II - антагонист рецепторов ангиотензина II; БКК - блокаторы кальциевых каналов; ААП - антиаритмическая терапия; \*р –сравнение между группами ИЛВ и ИЛВ+РДН для пациентов с резистентной АГ; #р –сравнение между

группами ИЛВ и ИЛВ+РДН для пациентов с умеренно-резистентной АГ

### **Интраоперационные данные**

Блока входа и выхода после ИЛВ был подтвержден у всех 110 (100%) пациентов. 49 (44,5%) пациентам с наличием типичного трепетания предсердий выполнялась абляция каво-трикуспидального перешейка (23 пациентам из группы изоляции ЛВ, и 26 пациентам из группы изоляции ЛВ + денервация почечных артерий).

Средняя продолжительность процедуры составила  $154 \pm 28$  минуты для группы с ИЛВ и  $189 \pm 32$  минуты для группы с ИЛВ + денервация почечных артерий (в том числе  $32 \pm 8$  минуты для ренальной абляции;  $p=0,1$ ). Среднее время рентгеноскопии составило  $26 \pm 15$  минут для группы с ИЛВ и  $29 \pm 14$  минут для группы с ИЛВ+ денервацией почечных артерий (включая  $8 \pm 2$  минуты для абляции почечных артерий;  $p=0,14$ ). В группе ренальной абляции, общее количество воздействий в каждой почечной артерии составило  $4.4 \pm 0.7$  (от 4 до 6, медиана 5).

ВЧС была выполнена у 72 (65%) пациентов (у 34 пациентов в группе ИЛВ и у 38 – в группе ИЛВ + ренальная денервация). Повышение АД на 15 мм. рт. ст. в ответ на ВЧС было выявлено у всех пациентов. Ренальная денервация после проведения ВЧС была успешно выполнена у всех 38 пациентов с отсутствием повышения АД на ВЧС после абляции ( $p < 0.001$  по сравнению с дооперационными значениями).

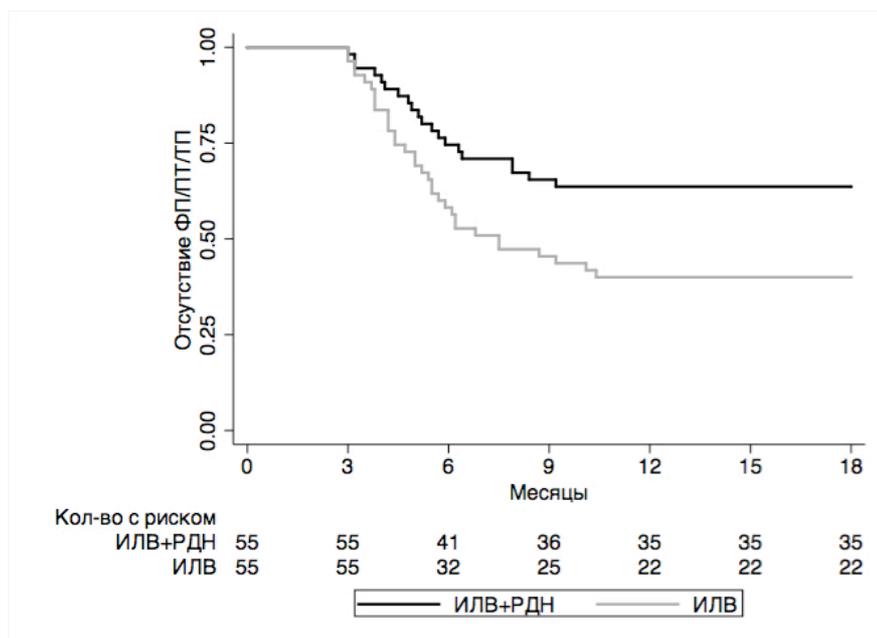
### **Осложнения оперативного вмешательства**

Осложнения во время операционного вмешательства были выявлены у двух пациентов (1,8%; по одному из каждой группы). Во время процедуры ИЛВ возник гемоперикард, который был успешно ликвидирован путем пункции перикарда по Марфану. Осложнений, связанных с процедурой ренальной абляции не наблюдалось. СКФ так же не изменилась по сравнению с дооперационными значениями у пациентов, которым была выполнена ренальная денервация и составила  $76,4 \pm 6,2$  и  $79,2 \pm 5,7$  мл/мин/1\*73м<sup>2</sup>, соответственно ( $p=0,45$ ).

### **Отдаленные результаты**

Отсутствие предсердных тахиаритмий (ФП/ТП/ПТ) через 18 месяцев после оперативного лечения (первичная конечная точка).

Для всей когорты пациентов, через 18 месяцев после оперативного лечения у 35 (63,6%) из 55 пациентов в группе ИЛВ + денервация почечных артерий отсутствовали пароксизмы ФП/ТП/ПТ. В группе изоляции ЛВ только 22 (40%) из 55 пациентов не имели пароксизмы ФП/ТП/ПТ ( $p=0,013$ ; лог-ранк тест; ВР 1,98, 95% ДИ [1,13-3,46],  $p=0,016$ , регрессионный анализ Кокса) (**Рисунок 15**). Все пациенты не принимали ААП.



**Рисунок 15.** Частота развития ФП/ТП/ПТ у всех пациентов после изоляции легочных вен и изоляции легочных вен в сочетании с ренальной денервацией

*Примечание:* ИЛВ- изоляция легочных вен; РДН – ренальная денервация

Осложнения в отдаленный период наблюдения (вторичная конечная точка)

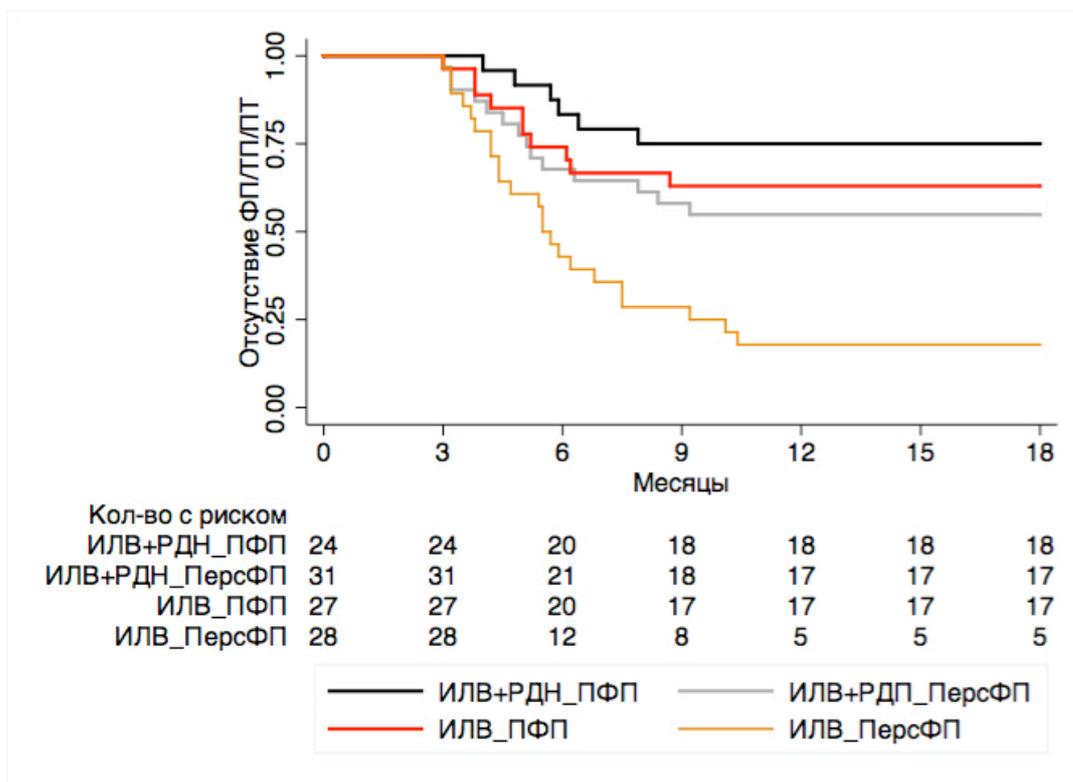
По данным МРТ через 6 месяцев после оперативного, в группе пациентов с ренальной денервацией, не было выявлено ни одного случая стеноза почечных. В отдаленный период наблюдения также не было выявлено каких-либо осложнений. Таким образом, общий процент осложнений в группе ИЛВ и ИЛВ в сочетании с ренальной денервацией составил 1,8% ( $p=1$ )

## Анализ подгрупп и мета-анализ

### Анализ подгрупп (вторичная конечная точка)

У 18 из 24 (75%) пациентов с пароксизмальной формой ФП в группе ИЛВ в сочетании с ренальной денервацией отсутствовали пароксизмы ФП/ТП/ПТ через 18 месяцев после оперативного лечения по сравнению с 17 из 27 (62,9%) пациентов, которым выполнялась только ИЛВ (лог-ранк тест,  $p=0,31$ ). Напротив, у пациентов с персистирующей формой ФП, выполнение ренальной денервации значимо увеличивало эффективность оперативного лечения. Так, 17 из 31 пациента (54,8%) с ИЛВ и ренальной денервацией не имели пароксизмов предсердных тахиаритмий в конце периода наблюдения по сравнению с 5 из 28 (17,9%) пациентами в группе ИЛВ (лог-ранк тест,  $p=0,006$ ) (**рисунок 16**). Все пациенты не принимали ААП.

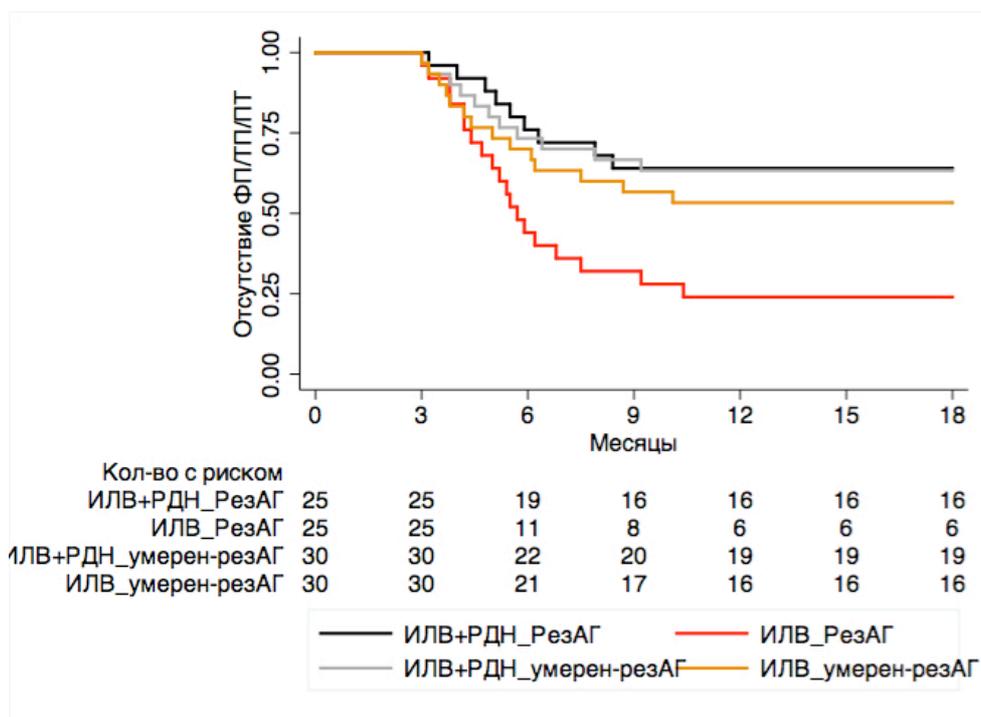
Выполнение ренальной денервации значимо не увеличивало эффективность у пациентов с пароксизмальной ФП (ВР 0,48; 95% ДИ [0,17-1,8];  $p=0,26$ ). Наиболее выраженный эффект ренальной денервации наблюдался у пациентов с персистирующей ФП (ВР 0,36; 95% ДИ [0,21-0,84];  $p=0,017$ ), резистентной АГ (ВР 0,37; 95% ДИ [0,15-0,89];  $p=0,026$ ) и у пациентов с персистирующей ФП и резистентной АГ (ВР 0,24; 95% ДИ [0,08-0,69];  $p=0,01$ ),



**Рисунок 16.** Частота развития ФП/ТП/ПТ у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП.

*Примечание:* ИЛВ- изоляция легочных вен; РДН – ренальная денервация; ПФП – пароксизмальная фибрилляция предсердий; ПерсФП – персистирующая фибрилляция предсердий

У 16 (64%) из 25 пациентов с резистентной гипертензией, которым выполнялась ИЛВ + ренальная денервация отсутствовали пароксизмы предсердных тахикардий по сравнению с 6 (24%) из 25 пациентов, которым выполнялась только ИЛВ ( $p=0,004$ ; лог-ранк тест). При умеренно-резистентной гипертензии у 19 (63,3%) из 30 пациентов, которым выполнялась ИЛВ + ренальная денервация отсутствовали пароксизмы предсердных тахикардий по сравнению с 16 (53,3%) из 30 пациентов, которым выполнялась только ИЛВ ( $p=0,43$ ; лог-ранк тест) (**рисунок 17**).



**Рисунок 17.** Частота развития ФП/ТП/ПТ у пациентов с резистентной и умеренно-резистентной артериальной гипертензией

*Примечание:* ИЛВ- изоляция легочных вен; РДН – ренальная денервация; РезАГ – резистентная артериальная гипертензия; умерен-резАГ

– умеренно-резистентная артериальная гипертензия; ИЛВ\_РезАГ по сравнению с ИЛВ\_умерен-рез АГ ( $p=0,09$ ); ИЛВ+РДН\_РезАГ по сравнению с ИЛВ+РДН\_умерен-резАГ ( $p=0,79$ ); ИЛВ\_РезАГ по сравнению с ИЛВ+РДН\_РезАГ ( $p=0,026$ ); ИЛВ\_умерен-резАГ по сравнению с ИЛВ+РДН\_умерен-резАГ (лог-ранк тест,  $p=0,43$ ; ВР 1,36 95% ДИ [0,62-3,01],  $p=0,43$ ). ИЛВ+РДН\_P vs ИЛВ\_умер Рез (лог-ранк тест,  $p=0,18$ )

#### Изменение артериального давления в течение периода наблюдения (вторичная конечная точка)

Пациенты которым выполнялась только ИЛВ не показали значительного изменения систолического или диастолического АД. Напротив, у пациентов которым выполнялась ренальная денервация в сочетании с ИЛВ наблюдалось значительное снижение систолического и диастолического АД в течение всего периода наблюдения.

Среднее снижение систолического и диастолического давления в конце периода наблюдения после выполнения ренальной денервации в группе пациентов с резистентной и умеренно-резистентной АГ составило  $27\pm 6/11,4\pm 5$  мм.рт.ст. и  $12,1\pm 4/7,9\pm 5$  мм.рт.ст., соответственно ( $p<0,001$ ). Так же в конце периода наблюдения в группе пациентов после ренальной денервации 22 пациента (5 пациентов с резистентной АГ и 17 с умеренно-резистентной АГ) имели систолическое давление ниже 140 мм.рт.ст.

Врачи и пациенты были проинструктированы не менять АГП, кроме выявленных показаний для отмены или увеличения/уменьшения дозировки препарата. 9 (30%) пациентам с умеренно-резистентной АГ и 4 (16%).

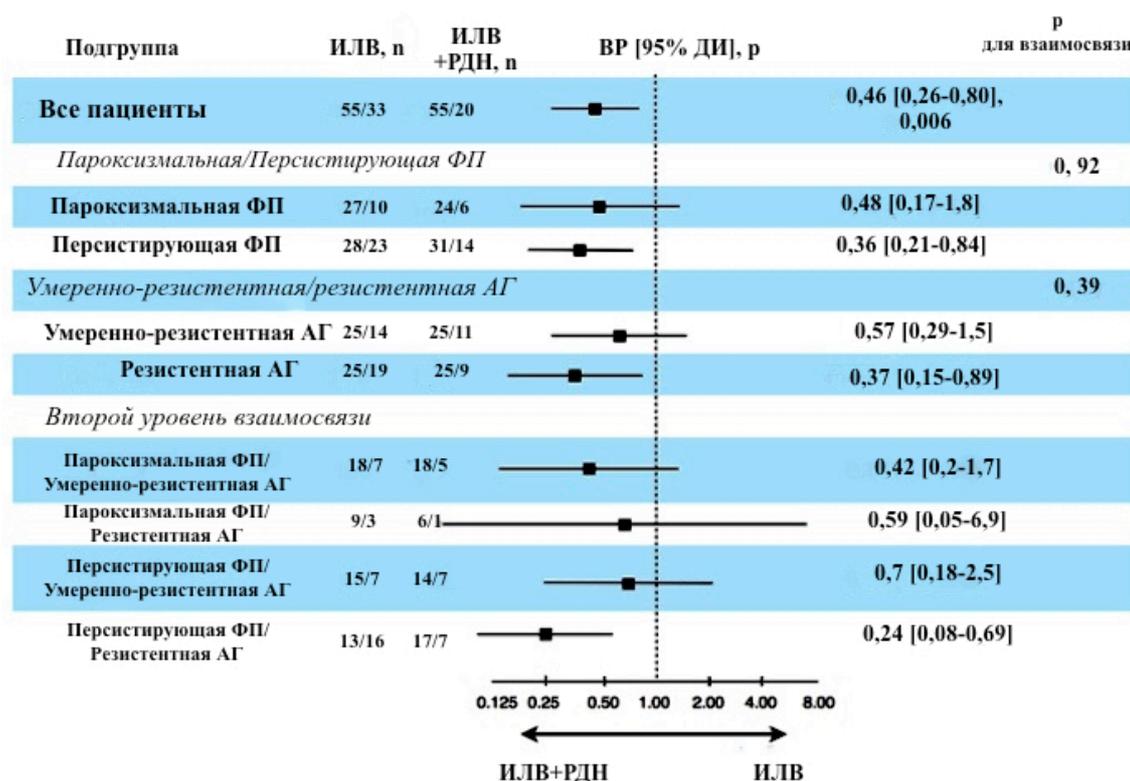
Пациентам с резистентной АГ в периоде наблюдения были снижены дозы гипотензивных препаратов, связи с выраженным гипотензивным эффектом. После ренальной денервации ни у одного пациента не была увеличена доза АГП.

#### Результаты мета-анализа

На **рисунке 18** представлен Форест плот (Forest plot) для двух исследований. Выполнение ренальной денервации в сочетании с ИЛВ сопровождалось снижением риска развития рецидивов ФП/ТП/ПТ на 54% (ВР 0.46; 95% ДИ [0,26-0,80],  $p=0,006$ ). Данный результат был скорректирован для типа исследования и формы ФП. Дальнейший анализ взаимосвязи данных факторов не продемонстрировал какого-либо влияния на эффективность лечения, что подтверждает однородность эффекта лечения

среди исследований и формы ФП.

Скорректированный результат лечения в подгруппах подтвержден мета-анализом. Среди подгрупп наблюдался схожий эффект. По причине ограничений в объеме выборки, мы не проводили измерений значимости результатов. Однако, доверительные интервалы для пациентов с персистирующей формой ФП и подгруппой пациентов с персистирующей ФП и резистентной гипертензией не пересекли единицу (линию идентичности). Результаты в данных подгруппах не были скорректированы для множественного статистического тестирования.



**Рисунок 18.** Вероятность риска развития рецидивов ФП/ТП/ПТ.

*Примечание:* ИЛВ- изоляция легочных вен; РДН – ренальная денервация; РезАГ – резистентная артериальная гипертензия; ФП – фибрилляция предсердий; АГ – артериальная гипертензия; ВР – вероятность риска; ДИ – доверительный интервал.

## ВЫВОДЫ

- Ренальная денервация в сочетании с изоляцией легочных вен у пациентов с фибрилляцией и артериальной гипертензией значительно превосходит стандартную процедуру изоляции легочных вен в отношении сохранения синусового ритма, что составляет 63,6% и 40%, соответственно;

1. У пациентов с фибрилляцией предсердий и резистентной артериальной гипертензией выполнение ренальной денервации в сочетании с изоляцией легочных вен значительно превышает процент сохранения синусового ритма по сравнению со стандартной процедурой изоляции легочных вен, что проявляется у 64% и 24% пациентов, соответственно;
2. Сохранение синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий и умеренно резистентной артериальной гипертензией после выполнения ренальной денервации в сочетании с изоляцией легочных вен превышает, но статистически не отличается по сравнению со стандартной процедурой изоляции легочных вен и составляет 63,3% и 53,3%, соответственно;
3. Наибольшая эффективность ренальной денервации в отношении сохранения синусового ритма наблюдается у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и персистирующей формой фибрилляции предсердий (ВР 0,24; 95% ДИ 0,08-0,69);
4. Процент осложнений при сочетанной процедуре ренальной денервации и изоляцией легочных вен не превышает процент осложнений после стандартной аблации ФП и составляет 1,8% и 1,8%, соответственно;
5. Ренальная денервация у пациентов с резистентной и умеренно-резистентной артериальной гипертензией приводит к стойкому, снижению систолического/диастолического артериального давления в течение периода наблюдения на  $27\pm 6/11,4\pm 5$  мм.рт.ст. и  $12,1\pm 4/7,9\pm 5$  мм.рт.ст., соответственно.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При наличии у пациента симптоматической, медикаментозно-рефрактерной пароксизмальной/персистирующей фибрилляции предсердий, и резистентной (АД  $\geq 160/100$  мм. рт. ст, несмотря на лечение тремя или более антигипертензионными препаратами, включая один диуретический препарат) или умеренно-резистентной АГ (АД  $\geq 140/90$  мм.рт.ст. и  $\leq 160/100$  мм.рт.ст.) показано выполнение изоляции легочных вен в сочетании с ренальной денервацией.
2. Ренальная денервация должна выполняться следующим образом:
  - для построения реконструкции аорты и почечных артерий целесообразно использовать навигационную систему;
  - радиочастотное воздействие следует выполнять с мощностью 8-10 Вт по спирали от дистальной части почечной артерии (от бифуркации) к устью;
  - продолжительность каждого воздействия - 2 минуты. Минимальное количество воздействий – 4 на каждую почечную артерию;
  - для подтверждения ренальной денервации необходимо использовать высокочастотную стимуляцию перед первым и после каждого воздействия в почечных артериях;
  - интраоперационными критериями ренальной денервации является отсутствие повышения артериального давления более чем на 15 мм. рт. ст.

(по данным прямого измерения АД) при высокочастотной стимуляции после воздействия).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 3 тезиса в центральных медицинских журналах и сборниках научных работ России, входящих в систему РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), в том числе 3 статьи в журнале ВАК:

1) «Патология кровообращения и кардиохирургия» (2014); №4, С.101-110): «Модуляция автономной нервной системы с помощью денервации почечных артерий для лечения фибрилляции предсердий»

Заманов Д.А., Шильников Н.В., Дмитриев А.Ю., Иваницкая Э.Э., Пустовойтов А.В., Романов А.Б., Покушалов Е.А.

2) «Патология кровообращения и кардиохирургия» (2015); №4, С.91-98): "Влияние ренальной денервации на рецидивы предсердных тахикардий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий"

Д. А. Заманов, А. Ю. Дмитриев, С. И. Антонов, Л. В. Пристромова, Э. Э. Иваницкая, А. В. Пустовойтов, Е. Е. Корчагин, С. Н. Артеменко, В. В. Шабанов, А.Б.Романов,Е.А.Покушалов.

3) «Патология кровообращения и кардиохирургия» (2015); №4, С.119-129): "Роль ренальной денервации в улучшении результатов катетерной абляции у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией"

Д. А. Заманов, А. Ю. Дмитриев, С. И. Антонов, Л. В. Пристромова, Э. Э. Иваницкая, А. В. Пустовойтов, Е. Е. Корчагин, С. Н. Артеменко, В. В. Шабанов, А. Б. Романов, Е. А. Покушалов

### **Основные положения диссертации доложены и опубликованы в виде тезисов на:**

1) Международном славянском конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим», (Санкт-Петербург, 2014), тема доклада «Сочетание ренальной денервации и изоляции легочных вен для улучшения эффективности оперативного вмешательства у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией»;

2) VI Всероссийском съезде аритмологов (Новосибирск, 2015), тема доклада «Ренальная денервация: результаты и перспективы развития технологии»;

3) X научно-практической конференции с международным участием «Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология» (г. Томск, 2016г.), тема доклада «Ренальная денервация и изоляция легочных вен для улучшения эффективности оперативного вмешательства у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией».

Соискатель:

Заманов Д.А.