

федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Новосибирский научно-исследовательский институт патологии  
кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Заманов Дмитрий Анатольевич**

**Ренальная абляция у пациентов с фибрилляцией предсердий и  
артериальной гипертензией**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

**Диссертация**

**на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:**

д.м.н. Романов А.Б.

**Новосибирск - 2016**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Список условных сокращений</b> .....	4
<b>Введение</b> .....	6
<b>Глава 1. (обзор литературы)</b> .....	16
1.1. Артериальная гипертензия и роль симпатической нервной системы для контроля АД.....	16
1.2. Роль симпатической нервной системы в развитии и поддержании ФП.....	21
1.3. Воздействие на симпатическую нервную систему как метод лечения резистентной артериальной гипертензии.....	24
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования</b> .....	31
2.1. Дизайн исследования.....	31
2.2. Общая характеристика клинического материала.....	36
2.3. Технологии оперативного вмешательства.....	38
2.4. Методики статистического анализа.....	43
<b>Глава 3. Абляция фибрилляции предсердий и ренальная денервация у пациентов с резистентной АГ</b> .....	45
3.1. Общая характеристика пациентов.....	45
3.2. Интраоперационные данные .....	47
3.3. Отдаленные результаты .....	49

3.4. Клинические примеры.....	52
<b>Глава 4. Абляция фибрилляции предсердий и ренальная денервация у пациентов с различной степенью АГ и различными формами ФП.....</b>	<b>61</b>
4.1. Общая характеристика пациентов.....	61
4.2. Интраоперационные данные.....	63
4.3. Отдаленные результаты.....	64
4.4. Анализ подгрупп и мета-анализ.....	65
<b>Обсуждение полученных результатов.....</b>	<b>72</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>89</b>
<b>Практические рекомендации.....</b>	<b>91</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>92</b>

## 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

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 [1,2,95,23,128,129]. Наличие ФП удваивает показатели смертности и приводит к значимому увеличению заболеваемости, а главное, снижает качество жизни пациентов [13, 16, 23, 52, 62,66, 91, 124, 133, 143,].

Самым частым сопутствующим заболеванием у пациентов с ФП является артериальная гипертензия (АГ) [62]. Так же, известно, АГ является фактором риска развития ФП и в ряде случаев при “изолированной” ФП, АГ может служить пусковым механизмом аритмии [16, 23, 62, 66].

Участие вегетативной нервной системы (ВНС) в патофизиологии АГ было продемонстрировано в ряде исследований по лечению пациентов с данным заболеванием [46,76]. 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 [118]. Многие из этих сопутствующих заболеваний или последствий АГ могут предрасполагать к развитию резистентной АГ [22].

Денервация почечных артерий или ренальная денервация (РДН) является новым методом лечения резистентной АГ, который позволяет улучшить контроль над артериальным давлением (АД) [51] за счет уменьшения гиперактивации симпатической нервной системы, что было продемонстрировано в ряде клинических исследований [88, 116, 117,120].

Существуют данные, что кроме гипотензивного эффекта, почечная денервация может также увеличивать антиаритмический эффект как при ФП,

так и при желудочковых тахикардиях [3,110, 135].

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 аблация 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 выполнений 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 выполнений ренальной денервации в сочетании с изоляцией легочных вен.

#### Новизна исследования

В ходе исследования впервые:

1. 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;
2. Проведена оценка эффективности подгрупп пациентов с пароксизмальной/персистирующей фибрилляцией предсердий и резистентной/умеренно-резистентной артериальной гипертензией после выполнений ренальной денервации в сочетании с изоляцией легочных вен;
3. Дана сравнительная оценка динамики артериального давления у пациентов с пароксизмальной/персистирующей фибрилляцией предсердий и резистентной/умеренно-резистентной артериальной гипертензией после выполнений 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 [110, 139].

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.

## 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.

## Краткая характеристика клинического материала (объекта исследования) и научных методов исследования

В основе выполненной диссертационной работы лежит материал обследования 110 пациентов с ФП и АГ за период с 2012 по 2015 год.

Средний возраст пациентов составил  $58,5 \pm 10$  лет. Основные критерии включения были следующие: 1) пациенты с симптоматичной пароксизмальной или персистирующей, медикаментозно-рефрактерной ФП (неэффективность I C или III класса антиаритмических препаратов), направленные на катетерную абляцию ФП; 2) АД  $\geq 160/100$  мм. рт. ст., несмотря на лечение тремя или более антигипертензивными препаратами, включая один диуретический препарат (резистентная АГ) или 3) АД  $\geq 140/90$  мм.рт.ст. и  $< 160/100$  мм.рт.ст. (умеренно-резистентная АГ)

Пациенты со вторичными причинами гипертензии, выраженным стенозом или удвоением почечных артерий, аблацией ФП в анамнезе, стентированием почечных артерий в анамнезе были исключены из исследования.

Согласно поставленным задачам, все пациенты были разделены на 2 исследования:

1) Первое исследование включало в себя 50 пациентов с пароксизмальной или персистирующей формами ФП и резистентной АГ с АД  $\geq 160/100$  мм.рт.ст.;

2) Далее к ним была добавлена группа из 60 пациентов с пароксизмальной или персистирующей формами ФП и с умеренной резистентной АГ ( $AD \geq 140/90$  и  $\leq 160/100$  мм.рт.ст.) и проводился общий анализ данных путем метаанализа;

Всем пациентам до операции выполнялось стандартное диагностическое обследование, включающее в себя сбор анамнеза, осмотр, лабораторные анализы, рентгенографию органов грудной клетки, 12-канальное поверхностное ЭКГ, 24-часовое ХМЭКГ, трансторакальное ЭХОКГ для оценки систолической функции ПЖ и ЛЖ. Контрольное обследование пациентов выполнялось через 3, 6, 12, 18 после начала исследования.

Первичной конечной точкой исследования явилось отсутствие рецидивов предсердных тахиаритмий (фибрилляции предсердий/трепетания предсердий/предсердных тахикардий) через 18 месяцев после оперативного вмешательства.

Вторичные конечные точки включали в себя: осложнения процедур оперативного вмешательства, изменение показателей АД через 18 месяцев после операции по сравнению с дооперационными значениями, анализ подгрупп пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП и резистентной/умеренно-резистентной АГ.

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.

#### 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)

## 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.

## Апробация работы и 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 тахиаритмий 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».

Апробация диссертации проведена 27 сентября 2016г. на заседании Экспертного совета ФГБУ Новосибирского НИИПК им. академика Е.Н. Мешалкина Министерства Здравоохранения Российской Федерации

## 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.

## ГЛАВА 1

## Обзор литературы

### 1.1 Артериальная гипертензия и роль симпатической нервной системы для контроля АД

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний по всему миру. Прогноз на следующее десятилетие предполагает, что до 50% взрослого населения будут иметь гипертензию, согласно определению гипертензии в рекомендациях [70]. До 30% пациентов имеют так называемую резистентную гипертензию [4,5, 9, 34, 42]. Резистентная артериальная гипертензия по этиологии является мультифакториальным заболеванием. Значимыми клиническими признаками, ассоциированными с неконтролируемой АГ являются мужской пол, пожилой возраст, ожирение, высокое потребление соли, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, высокое систолическое давление и гипертрофия левого желудочка [22].

Данные из исследования National Health and Nutrition, а так же ряда других крупных рандомизированных клинических исследованиях показывают, что от 20% до 30% пациентов с АГ требуют приема 3 или более антигипертензивных препаратов для достижения целевого АД. Кроме того, последние данные демонстрируют, что 12,8% населения получающего антигипертензивные препараты подходит к критериям резистентной АГ [106]. Так же, анализ данных крупного многоцентрового регистра показал, что устойчивая гипертония присутствует в 12% случаев от всех пациентов с АГ, но среди них, более чем одна треть имеют нормальное амбулаторное АД [36]. Результаты обследования 205750 пациентов с первичной АГ показали, что у 1,9% развивается резистентная АГ в среднем через 1,5 года после начала лечения (0,7 случаев на 100 человек-лет наблюдения) [34]. Невозможность достижения целевого уровня АД от терапии приводит к высокому риску развития сердечно-сосудистых событий [34].

Необходимо обратить внимание на истинную резистентность и псевдо-резистентность, которая связана с нерегулярным приемом антигипертензивных препаратов, ситуационным подъемом давления (например, гипертензия белого халата) или не оптимально подобранной комбинацией антигипертензивных препаратов [85].

Участие ВНС, в том числе почечной симпатической системы, в патофизиологии АГ было недавно продемонстрировано в ряде исследований по лечению пациентов с резистентной АГ [46,76]. Почечная вегетативная нервная система состоит из эфферентных симпатических путей, которые идут от вегетативных центров гипоталамуса к почке через симпатические ганглии в D12 и L1 и афферентные пути, которые отходят от почек и идут к вегетативным центрам [38, 118]. Обе эфферентные и афферентные нервные волокна следуют за почечной артерией к почке и лежат в основном в адвентиции сосудов.

Эфферентная почечная симпатическая система играет важную роль в регуляции АД, стимулируя реабсорбцию натрия эпителиальными клетками трубочек нефрона, освобождая ренин из юкстагломерулярных клеток и сокращая гладкомышечный слой почечной артерии, снижая почечный кровоток [38]. Афферентные вегетативные нервные волокна, отходящие от почек, действуют как механорецепторы или хеморецепторы, чувствительные к травме почек (растяжения и ишемии). Но они также регулируют АД путем модуляции деятельности заднего гипоталамуса, влияя тем самым на общую симпатическую активность почек, сердца и периферических кровеносных сосудов. Повышения активности симпатической нервной системы может привести к гипертонии, не только посредством своих почечных эффектов, но и за счет увеличения сердечного выброса и сопротивления периферических артерий [38].

Гипертоники имеют повышенную центральную симпатическую активность, как показано при оценке симпатической нервной активности мышц (MSNA) [125]. Повышенный спilloвер норэпинефрина также показал

активацию симпатической нервной системы почек и сердца. Уровни спиловеранорэпинефрина в почке высоки как у пациентов с нормальным весом и с гипертонической болезнью, так и у пациентов с гипертензией связанной с ожирением [38]. Степень симпатической активации коррелируется со степенью тяжести гипертензии и является более значительным, у пациентов с сахарным диабетом, ожирением или метаболическим синдромом. Это также было связано с гипертоническим повреждением органов-мишеней, сердечной недостаточностью, хроническим заболеванием почек и терминальной стадией почечных заболеваний. У различных грызунов и собак, хирургическое денервация почечной симпатической нервной системы показало отсрочки или предотвращения возникновения гипертензии в большинстве случаев [38].

В экспериментальных исследованиях было показано, что активация симпатического нерва усиливает выработку норадреналина и его спиловер, в то время как почечная денервация приводит к значительному снижению концентрации норадреналина до 95% [37, 43, 44]. Во время активации почечных симпатических нервов, бэта 1 адренергические рецепторы секретируют ренин, при этом реабсорбция натрия происходит через альфа1 адренорецепторы, так же как и вазоконстрикция почечных сосудов, что приводит к снижению почечного кровотока. Частотно-зависимый эффект стимуляции почечных симпатических нервов был продемонстрирован в экспериментальных работах на животных [37]. При слабой стимуляции нерва происходит секреция ренина. При сильной стимуляции наблюдается реабсорбция натрия. Применение более сильной стимуляции почечных симпатических нервов приводит к снижению почечного кровотока. В попытке воспроизвести этот частотно-зависимый эффект на людях применялось создание отрицательного давления на нижней части тела на различных уровнях для постепенной активации симпатической нервной системы (СНС). Первым наблюдалось увеличение концентрации норадреналина и ренина плазмы, снижение экскреции натрия обнаружено

только при увеличенной активности СНС [145]. Эти эффекты наблюдались, в то время как почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оставались неизменными, это предполагает, что функциональные эффекты могут проявляться даже при отсутствии гемодинамических изменений.

Существуют доказательства влияния активации почечной симпатической системы на значительное снижение почечного кровотока [37, 148]. Активация почечной симпатической системы приводит к сокращению гладкомышечных клеток резистентных сосудов, тем самым уменьшая кровоток через почки. Вазоконстрикция, опосредованная симпатической системой наиболее выражена в преклубочковых, нежели постклубочковых микрососудах. Этот дисбаланс вазоконстриктивных эффектов почечной микроциркуляции вносит основной вклад в снижение почечного кровотока. Эффекты почечной денервации на почечный кровоток были четко продемонстрированы в исследовании на кроликах, где почечный кровоток был на 50% выше в денервированной почке по сравнению с иннервируемой почкой через 1 неделю после денервации [89]. Исследования на людях с помощью психологической стимуляции (невертебральный IQ тест), которая активирует СНС, объясняет эффекты активации почечной симпатической системы на почечный кровоток. С помощью этих тестов было показано, что почечный кровоток существенно снизился у пациентов с гипертензией, в то время как он остался неизменным у пациентов без гипертензии [58]. Хотя эффекты активации почечной симпатической системы на почечный кровоток и СКФ однонаправлены, величина снижения различна. Экспериментальные исследования на нескольких моделях животных показали, что снижение почечного кровотока намного существеннее (15% to 20%) чем снижение СКФ (2% - 5%) [20, 53, 57, 64].

Другой важный аспект относится к структурным изменениям при активации почечной симпатической системы или влияния денервации на микро и макрососуды. Активность почечной симпатической системы влияет на структуру почечных сосудов. Стимуляция альфа1 адренергических

рецепторов норадреналином вызывает активацию митоген активируемой протеинкиназы, что подразумевает участие почечных симпатических нервов в росте и гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов [142]. Экспериментальные данные предполагают, что соотношение стенки почечного сосуда к его просвету выше у крыс с гипертензией, это указывает на трофический эффект от активации почечной симпатической системы на сосудистую стенку [146]. Химическая деструкция периферических симпатических нервов 6-гидрокси-допамином, значительно уменьшает соотношение стенка/просвет у животных, указывая на благоприятное ремоделирование сосудов после почечной денервации [146].

Афферентные симпатические нервы берут начало из стенки почечной лоханки [74,72,83]. Механорецепторы отвечают на растяжение, хеморецепторы улавливают ишемию почки [20, 37]. Тела клеток почечных афферентных нервов залегают в ипсилатеральных дорсальных ганглиях (Т6-Л4). Оттуда восходящие сигналы направляются к центрам в центральной нервной системе, преимущественно в зону гипоталамуса, вызывая функциональные изменения [21,25,29]. Гипоталамические паравентрикулярные ядра играют важную роль в автономном контроле сердечно-сосудистой системы [32,47,150]. Почечные афферентные волокна функционируют как датчик повреждения почки и стимулируют симпатические центры в мозге, таким образом, увеличивая активность симпатической нервной системы и следовательно уровень артериального давления. На самом деле экспериментальные исследования на нескольких моделях повреждения почки указывают на важную роль почечных афферентных нервов; увеличение симпатической активности в заднем гипоталамусе и повышение артериального давления были полностью предотвращены путем перерезки почечных афферентных нервов [15,147,104]. Напротив, афферентная почечная денервация путем дорсальной ризотомии либо не предотвращает начало и развитие гипертензии у крыс со спонтанной гипертензией, либо приводит к значительному увеличению

среднего артериального давления на диете с высоким содержанием соли [61,73]. Похожие данные солезависимой гипертензии наблюдались при химической денервации, индуцированной капсаицином[140]. Однако, эти результаты несут небольшую клиническую значимость, потому что конечным результатом почечной денервации является значимое снижение артериального давления. Эффекты низко- и высоко-солевой диеты после почечной денервации требуют изучения.

## **1.2 Роль симпатической нервной системы в развитии и поддержании ФП**

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из самых распространенных аритмий, приводящая к ухудшению качества жизни, снижению толерантности к физической нагрузке, и в ряде случаев, при возникновении осложнений к инвалидизации населения. По результатам Фрамингемского исследования, распространенность ФП составляет около 0,5% у людей в возрасте 50–59 лет, 4% у людей старше 60 лет и до 15% - у населения старше 70 лет [94].

Наиболее частыми осложнениями ФП являются инсульты, в результате тромбоэмболии, возникающей, в большинстве случаев из ушка левого предсердия. Частота развития инсульта может достигать до 10 % в год, даже у пациентов принимающих антитромбоцитарную терапию [50]. Наряду с инсультами, при ФП возрастает риск развития сердечной недостаточности (СН), что тоже может служить причиной смерти. Наличие ФП увеличивает риск развития хронической СН с 3,2% до 20,6% у мужчин и с 2,9% до 26,0% у женщин.

В настоящее время лечение ФП включает использование антиаритмических препаратов, радиочастотную катетерную абляцию (РЧА), имплантацию ЭКС с антитахикардитическими режимами и несколько модификаций хирургической абляции, в основе которой лежат принципы процедуры «Лабиринт» [1,2].

Все вышеперечисленные методы лечения имеют ряд недостатков:

1) антиаритмические препараты обладают проаритмогенной активностью даже в средних терапевтических дозах (примерно 10% для каждого препарата, из которых 2% составляют тахиаритмии типа torsadesdepointes) [94];

2) имплантация ЭКС с созданием искусственной атриовентрикулярной блокады является не физиологичной процедурой и применяется только у пациентов с медикаментозно рефрактерной, симптоматической, хронической тахиформой ФП. Подобная тактика является паллиативной и не устраняет ФП. В связи с этим сохраняются все негативные последствия ФП (инсульты, кровотечения, ХСН);

3) Эффективность радиочастотной катетерной абляции ФП варьирует от 45% до 80% с учетом большого количества повторных процедур от 25% до 40% [99,100,103]. Наибольшая эффективность достигается при пароксизмальной форме ФП, однако, отдаленная эффективность снижается со временем;

4) хирургический подход, в ряде случаев является высокоэффективным, однако, сопровождается достоверно значимым процентом осложнений.

На клеточном уровне норадреналин, нейромедиатор симпатической нервной системы, выделяется из постганглионарных нейронов в ответ на симпатическую стимуляцию, активирующую бета-рецепторы. Ответ бета-2 адренорецепторов на стимуляцию запускается с помощью  $G_{\alpha s}$ , что приводит к активации аденилатциклазы и последующего опосредованного протеинкиназой А фосфорилирования L-типа кальциевых каналов L-типа, тропонина I и фосфоламбана, что приводит к увеличению притока кальция. Кальциевые каналы саркоплазматического ретикулума (так называемые рецепторы рианодина) высвобождают кальций в ответ на вход кальция через мембрану [82]. Рецепторы рианодина в норме закрыты во время диастолы, но могут открыться, если есть их функциональное повреждение или если саркоплазматический ретикулум перегружен кальцием [48,122].

Кальций частично выдавливается во внеклеточное пространство с помощью  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обмена (НКО). НКО имеет электрогенный характер в связи со стехиометрией 3:1 (3 иона  $\text{Na}^+$  в обмен на 1 ион  $\text{Ca}^{2+}$ ) и запускает поток внутрь клетки, лежащий в основе поздней деполяризации, связанной с залповой эктопической активностью. Повышенный симпатический тонус запускает фокальные разряды в лёгочных венах, которые имеют высокую концентрацию адренергических и вагусных нервных окончаний [26]. Вдобавок альфа-адренергическая стимуляция подавляет направленный из клетки поток  $I_{\text{to}}$ . В противоположность этому, активация бета-адренорецепторов усиливает различные реполяризующие ионные токи. В конечном итоге симпатической стимуляции плато-потенциал потенциала действия увеличивается [122], в то время как общая продолжительность потенциала действия остаётся без изменений или даже снижается [151]. К тому же, активация симпатической системы приводит к нейрогуморальным реакциям, включающим, например, профибротический путь активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что ведёт к структурным изменениям предсердий [122]. Сокращение предсердного рефрактерного периода во время ФП (электрическое ремоделирование) совместно с локальными нарушениями проводимости могут способствовать возникновению циклов риентри.

Несколько наблюдений *in vivo* показывают, что ВНС играет важную роль в инициации и поддержания ФП. Существуют данные о повышенной симпатической иннервации в предсердиях у собак при частой предсердной стимуляции [63]. Так, Ogawa и соавторы [97] показали увеличение симпатической и вагусной активности до начала предсердной аритмии у собак в модели сердечной недостаточности, вызванной стимуляцией. В экспериментальных моделях на животных бета-адренергические агонисты (т.е. изопротеренол) при частой предсердной стимуляции успешно использовались для запуска ФП [123]. Интересно, что послеоперационная ФП чаще встречается у пациентов, перенёсших трансплантацию лёгких, по

сравнению с реципиентами сердца. В обеих группах имеется функциональная изоляция лёгочных вен, но сердечная вагусная денервация возникает только после пересадки сердца и может оказывать антиаритмический эффект [40]. Бета-блокаторы, а именно метопролол, эффективно предупреждал рецидив ФП после успешной электроимпульсной терапии [78].

Таким образом, модуляция ВНС может стать перспективной целью вмешательств у пациентов с ФП. На сегодняшний день доступно несколько стратегий для модуляции сложных взаимоотношений между повышенной симпатической активностью и сердцем. Раньше, с переменным успехом, у пациентов и с пароксизмальной и персистирующей ФП использовалась абляция ганглионарных сплетений (ГС), самостоятельно или совместно с ИЛВ [69,92,108].

### **1.3 Воздействие на симпатическую нервную систему как метод лечения резистентной АГ**

#### *- Симпатэктомия*

До открытия эффективного медикаментозного лечения, злокачественная гипертензия оставалась грозным заболеванием с 5 летней летальностью 100% [71]. Таким образом, был разработан интервенционный подход к ее лечению. Симпатэктомия применялась преимущественно у пациентов с тяжелой или злокачественной гипертензией, также у пациентов с ухудшением состояния, несмотря на удовлетворительное снижение артериального давления другими способами [7,60,126,137,138,141]. После введения антигипертензивных препаратов симпатэктомия осталась резервом для пациентов, не ответивших на медикаментозное лечение или при плохой переносимости терапии.

Тотальная симпатэктомия оказалась непрактичной и плохо переносимой. Симпатэктомия должна была затрагивать органы брюшной полости для того, чтобы считаться эффективной и тем самым был введен

термин спланхнэктомия. В ранние годы симпатэктомии выполнялись объемные операции, которые затем были заменены на консервативные вмешательства с 8 по 12 дорсальный позвонок. Симпатэктомия выполнялась в один или два этапа, что требовало длительного пребывания в стационаре (от 2 до 4 недель) и долгого восстановительного периода (от 1 до 2 месяцев) и что важнее требовало опытного хирурга. Операции выполнялись в нескольких центрах США и Европы [7,141,138].

Несколько исследований у пациентов с тяжелой или злокачественной гипертензией подтвердили, что спланхнэктомия ассоциировалась с более высокой выживаемостью чем «примитивная» лекарственная терапия, в то время как выживаемость по сравнению с пациентами не получавшими лечения была значительно выше. В крупном наблюдательном исследовании, в которое было включено 2000 пациентов (1506 пациентам была выполнена спланхэктомия), выживаемость увеличилась более чем в два раза у пациентов, которым была выполнена симпатэктомия и польза была видимой на всех стадиях гипертензии [127]. Удовлетворительный ответ АД наблюдался у половины пациентов, подвергшихся спланхнэктомии. В дополнение, симпатэктомия делает АД чувствительным к антигипертензивным препаратам, тем самым снижая дозировку и количество назначаемых препаратов.

Неблагоприятные эффекты включали ортостатическую гипотензию, ортостатическую тахикардию, сердцебиение, одышку, расстройства кишечника, задержку эякуляции, сексуальную неудовлетворенность, повреждение грудного протока и ателектаз. С появлением эффективной антигипертензивной терапии, впечатляющими результатами исследования VeteranAffairs и значимыми нежелательными эффектами спланхнэктомии изменилась стратегия лечения, что оставило спланхнэктомию в тени [137,138].

Несмотря на развитие нескольких классов антигипертензивных препаратов в течение последних 40 лет, улучшения в их эффективности и

толерантности, и использования комбинированной терапии, целевое АД не достигается в значительной части пациентов с гипертонической болезнью. Было зарегистрировано увеличение уровня АД на 30-50% от контрольных цифр у пациентов с гипертонической болезнью в Соединенных Штатах и Европы [42,111]. Этот плохой контроль гипертонии остается одной из основных проблем общественного здравоохранения, поскольку она непосредственно влияет на прогноз, повреждение органов-мишеней и заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [17]. Однако, неконтролируемые темпы гипертонии переоценивают распространенность резистентной гипертонии. Действительно, международные рекомендации определяют резистентную АГ как недостижения целевого АД ( $> 140$  и / или  $90$  мм рт.ст. или  $> 130$  и / или  $80$  мм рт.ст. в случаях диабета или почечной недостаточности) у пациентов, получавших соответствующую схему из трех препаратов, в том числе диуретиков, со всеми препаратами, вводимыми в оптимальных дозах [22,27,90]. В специализированных центрах, распространенность резистентной АГ составляет от 5% до 30% пациентов с гипертонической болезнью [22,49]. Распространенность резистентной АГ среди населения в целом менее известно. В исследовании NHANES, распространенность резистентной АГ было 13% у лечащихся пациентов с гипертонической болезнью [106]. Тем не менее, распространенность резистентной АГ, как это определено в офисном измерении АД, вероятно, также трудно переоценить. Только 63% из 8295 пациентов, включенных в испанский реестр, которые имели стойкую гипертензию, определенную на основе офисного измерения АД имели подлинную устойчивую гипертензию, подтвержденную 24-часовым мониторингом АД (СМАД). Общая распространенность действительно резистентной АГ в этом реестре было, таким образом, 7%. Поэтому настоятельно рекомендуется использование СМАД или домашнего измерения АД, для подтверждения резистентной АГ и исключения псевдо-резистентности [22,114].

Контроль АД может быть низким по нескольким причинам. Это включает отсутствие соблюдения режима лечения и клиническую инертность, неадекватный контроль за факторами образа жизни, использования других веществ которые имеют потенциальное влияние на АД и присутствии не выявленных причин вторичной гипертензии [22]. После того, как были приняты меры для обнаружения и исправления этих факторов, большинство международных руководств рекомендуют уменьшение потребления соли и увеличения интенсивности диуретиков у пациентов с резистентной АГ. А также упрощение и усиление лечения и последующее введение пациентов в специализированных центрах. [22,27,28,90,114]. Это усиление контроля за АД считается необходимым, поскольку устойчивая гипертензия связана с повреждением органов-мишеней [33] и неблагоприятным прогнозом [17], даже в краткосрочной перспективе [65].

Тем не менее, несмотря на «оптимальный» контроль АД в специализированных центрах, многие пациенты продолжают показывать стойкую гипертензию, даже на комбинации нескольких антигипертензивных препаратов. В этой ситуации фармакологической неудачи, подходы к лечению на основе инвазивных методов развились как новый вариант терапии. Недавний технологический прогресс позволил развитие инвазивных видов терапии, таких как почечная денервация [46,76].

#### *- Ренальная денервация*

Радиочастотная катетерная абляция эфферентных и афферентных почечных нервных сплетений недавно была введена в клиническую медицину после демонстрации значительного снижения систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД). Данные клинических исследований в настоящее время были собраны в основном у пациентов с резистентной АГ, с систолическим АД >160 мм.рт.ст. или >150 мм.рт.ст. у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, и с неэффективной фармакологической терапией, по крайней

мере тремя антигипертензивными препаратами, в том числе мочегонными средствами.

Метод ренальной денервации был впервые продемонстрирован у 50 пациентов с резистентной АГ [76]. Далее многочисленные исследования продемонстрировали безопасность и эффективность РДН в отдаленные периоды наблюдения [46,131]. Однако, исследование Simplicity HNT-3 не выявило значимых преимуществ в эффективности РДН по сравнению с “sham” группой в отношении снижения АД[14]. Тем не менее, у данного исследования имелся ряд недостатков[112].

В свою очередь, АГ является одним из основных факторов риска развития ФП. Чем выше АД, тем выше риск ФП [30,132]. Частота возникновения ФП также возрастает при гипертрофии левого желудочка, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности [12,13,75,136], а также вследствие плохого контроля АГ. В исследовании ARIC было продемонстрировано, что 57% случаев возникновения ФП может быть связано с увеличением факторов риска ФП, включающих в себя повышенное АД, избыточный вес или ожирение, сахарный диабет, курение и сердечную патологию[59].

Кроме того, АГ влияет на гемодинамику предсердий, поскольку как резкое, так и хроническое повышение АД может приводить к растяжению ткани предсердий, что ведёт к дилатации, которая является основой для развития предсердных аритмий. В недавних публикациях Lau и соавторы [80] сообщали об экспериментах на овцах, в которых группа с АГ демонстрировала прогрессирующее увеличение среднего АД, гипертрофию обоих предсердий, воспаление ткани предсердий и повышенную индуцируемость ФП, в то время как средние значения эффективного рефрактерного периода возросли [80]. Кроме того, была показана повышенная активация РААС при АГ [105], которая, к тому же, способствует формированию аритмий. В исследованиях на крысах было доказано, что альдостерон приводит к развитию субстрата для предсердных аритмий,

характеризующихся фиброзом предсердий, гипертрофией миоцитов и нарушением проводимости [113].

В ряде исследований было продемонстрировано позитивное влияние РДН на уменьшение гипертрофии левого желудочка и улучшение диастолической функции независимо от изменений АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с резистентной АГ [115], что позволяет предположить, что это может быть связано с прямым модулирующим действием на вегетативную нервную систему. Снижение АД заодно с предупреждением ремоделирования желудочков и предсердий за счёт РДН может привести к торможению прогрессирования ФП, также как продемонстрированный ранее регресс левожелудочковой гипертрофии у пациентов с АГ связан со снижением заболеваемости фибрилляцией предсердий [98].

Несмотря на недавние успехи, терапия ФП и АГ остаётся сложной задачей. ФП характеризуется повышенной активностью симпатической нервной системы, изменениями предсердной симпатической иннервации и структурным ремоделированием. РДН является перспективной стратегией для модулирования вегетативной нервной системы, которая приводит к снижению симпатической активности. Модулирование тонуса симпатической нервной системы посредством РДН может предотвратить прогрессирование ФП и улучшить исход ИЛВ благодаря прямыми электрофизиологическим эффектам, а также эффекту обратного ремоделирования, в частности, в состояниях повышенной симпатической активности, таких как артериальная гипертензия, апноэ во сне и сердечная недостаточность. Кроме того, предварительные результаты говорят о перспективных антиаритмических эффектах РДН в лечение желудочковых нарушений ритма сердца (НРС).

Тем не менее, не известно влияет ли снижение АД на частоту возникновения аритмии у пациентов с ФП. Несколько проведенных исследований по применению ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов

ангиотензина II продемонстрировали, что подавление РААС, как антигипертензивной терапии, может уменьшить возникновение ФП. Однако, последние исследования, включающие в себя пациентов с ФП, продемонстрировали, что изолированное снижение АД недостаточно для предотвращения рецидивов ФП [39,149].

Мы предположили, что денервация почечных артерий может снизить процент возникновения ФП у пациентов с резистентной АГ за счет снижения АД и уменьшения активации симпатической нервной системы. Целью данного проспективного, рандомизированного, двойного-слепого, пилотного исследования явилась оценка влияния денервации почечных артерий в сочетании с циркулярной изоляцией легочных вен у пациентов с ФП и резистентной АГ.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 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**).

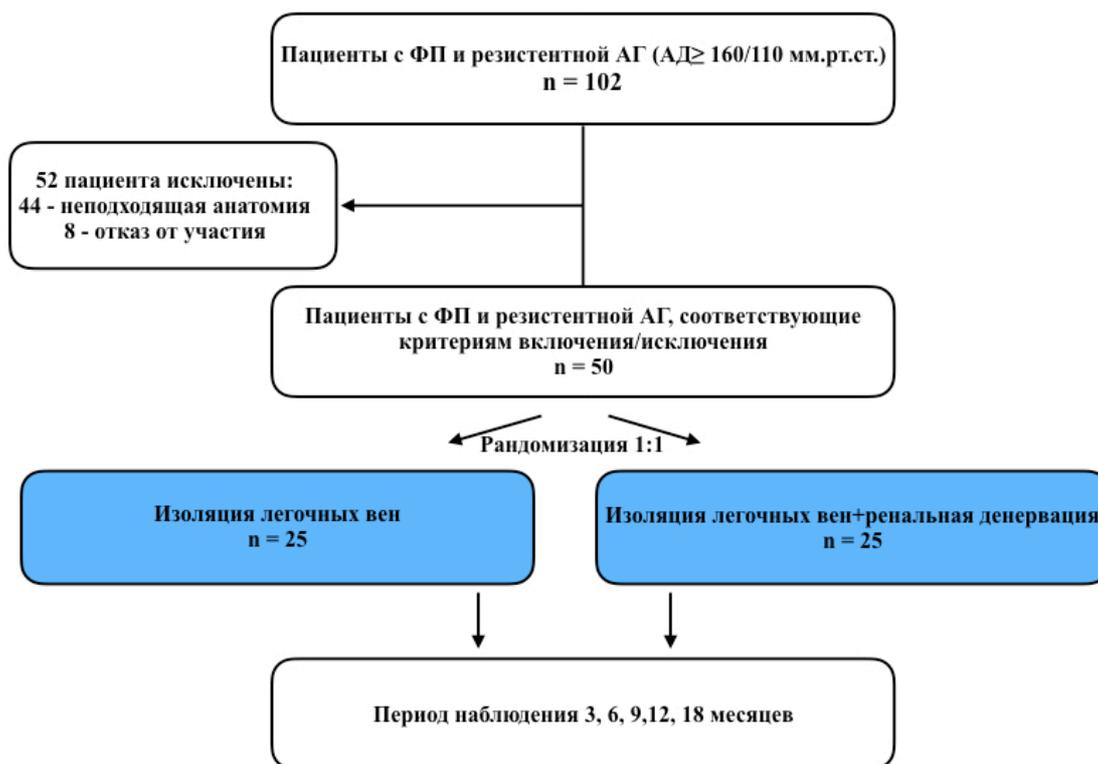
#### Критерии включения

- 1) Пациенты с симптоматичной пароксизмальной или персистирующей, медикаментозно-рефрактерной ФП (неэффективность I C 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.

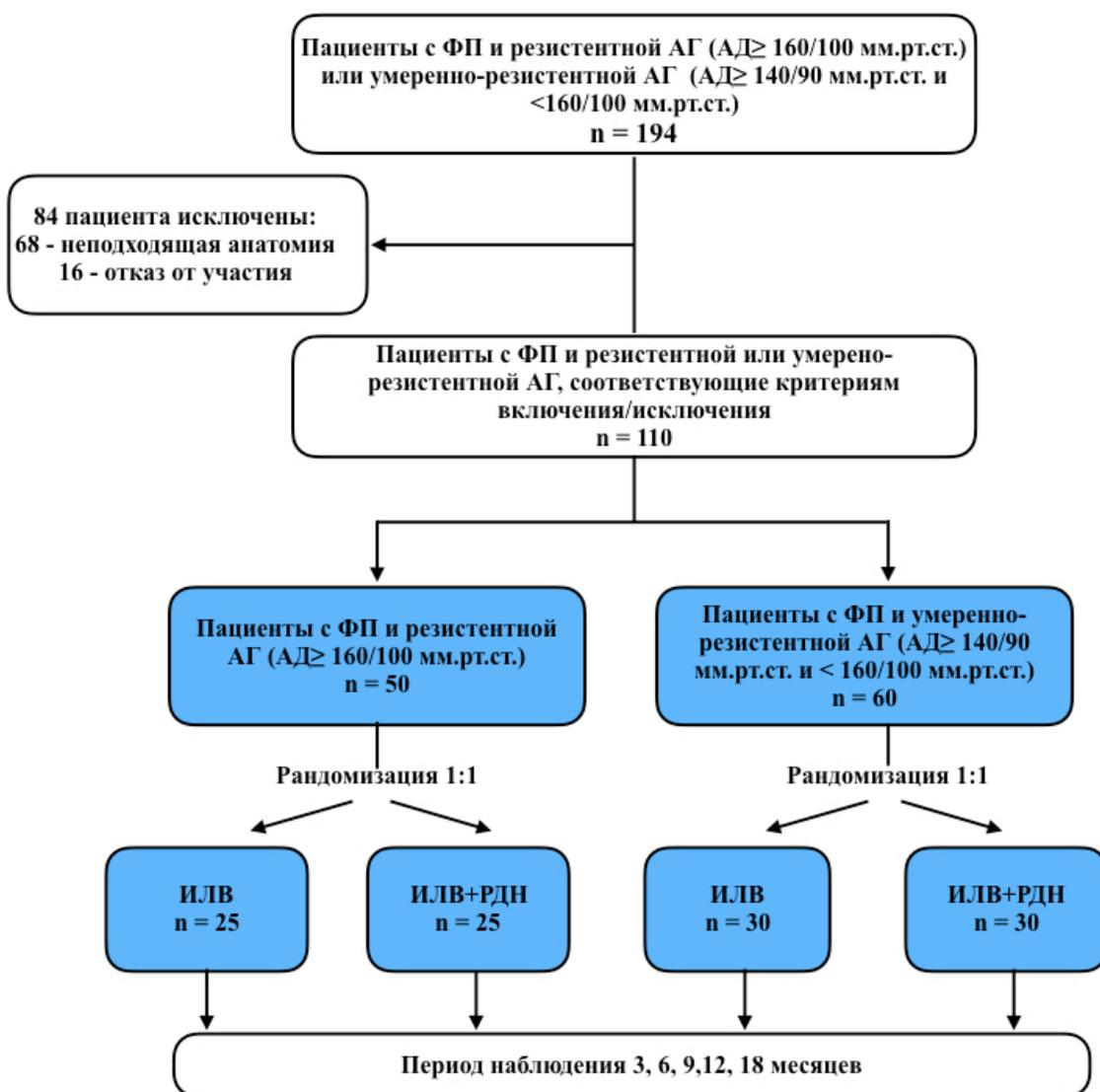


**Рисунок 1. Схема дизайна исследования у пациентов с резистентной АГ**

**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.

### **Определение пароксизмальной и персистирующей формы ФП**

Пароксизмальная ФП определялась как ФП, возникающая в предыдущие 6 месяцев с продолжительностью приступов менее 7 дней и их спонтанным завершением [2,23].

Персистирующая ФП была определена при наличии 2 и более пароксизмов ФП в течение предыдущих 12 месяцев. Каждый из пароксизмов длился более 7 дней до восстановления синусового ритма (СР) с помощью фармакологической или электрической кардиоверсии, или менее 7 дней, но с выполнением ранней кардиоверсии вследствие непереносимости симптомов или ухудшением гемодинамики, с удержанием СР в течение 60 минут и более. [2,23].

### **Определение гипертензии**

Гипертензия считалась резистентной к лечению, когда при адекватной

терапевтической стратегии (коррекция образа жизни, два гипотензивных препарата, относящихся к разным классам в адекватных дозах и один диуретик,) АД не снижалось менее 160/100 мм.рт.ст. В тех случаях, когда пациент принимал адекватную гипотензивную терапию, но прием ее был не постоянный и цифры АД были в пределах от 140/90 мм.рт.ст. до 160/100 мм.рт.ст. гипертензия считалась умеренно-резистентной [5,90].

## 2.2 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 n= 110		P *
	ИЛВ n=55	ИЛВ+РДН n=55	
Возраст	59±10	58±10	0,74
Пол (М/Ж)	37/18	36/19	0,72

<b>Пар/Перс ФП, n</b>	27/28	24/31	0,6
<b>Длительность ФП, годы</b>	4.8±3.2	5.1±3.5	0,24
<b>СД 2 типа, n (%)</b>	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**

<b>Препараты</b>	<b>ИЛВ n=55</b>	<b>ИЛВ+РДН n=55</b>	<b>P*</b>
<b>Диуретики, n (%)</b>	54 (98)	55 (100)	0,7

<b>ИАПФ/АРАП, n (%)</b>	55 (100)	54 (98)	0,7
<b>Бета-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, 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.**

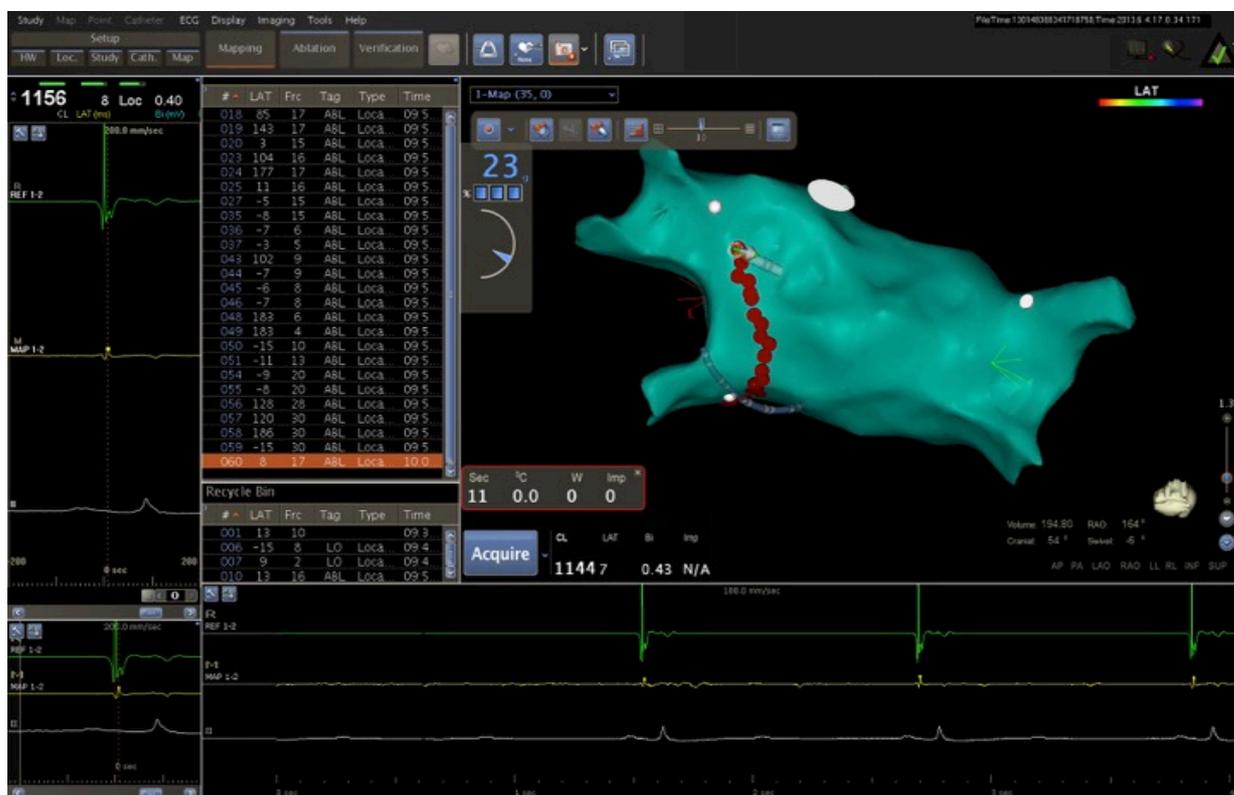
*Примечание:* ИЛВ- циркулярная изоляция легочных вен; РДН – ренальная денервация; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента АРА II - антагонист рецепторов ангиотензина II; БКК - блокаторы кальциевых каналов; ААП –антиаритмическая терапия; \*р –сравнение между группами ИЛВ и ИЛВ+РДН для всех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

### **2.3 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 аблационных 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].

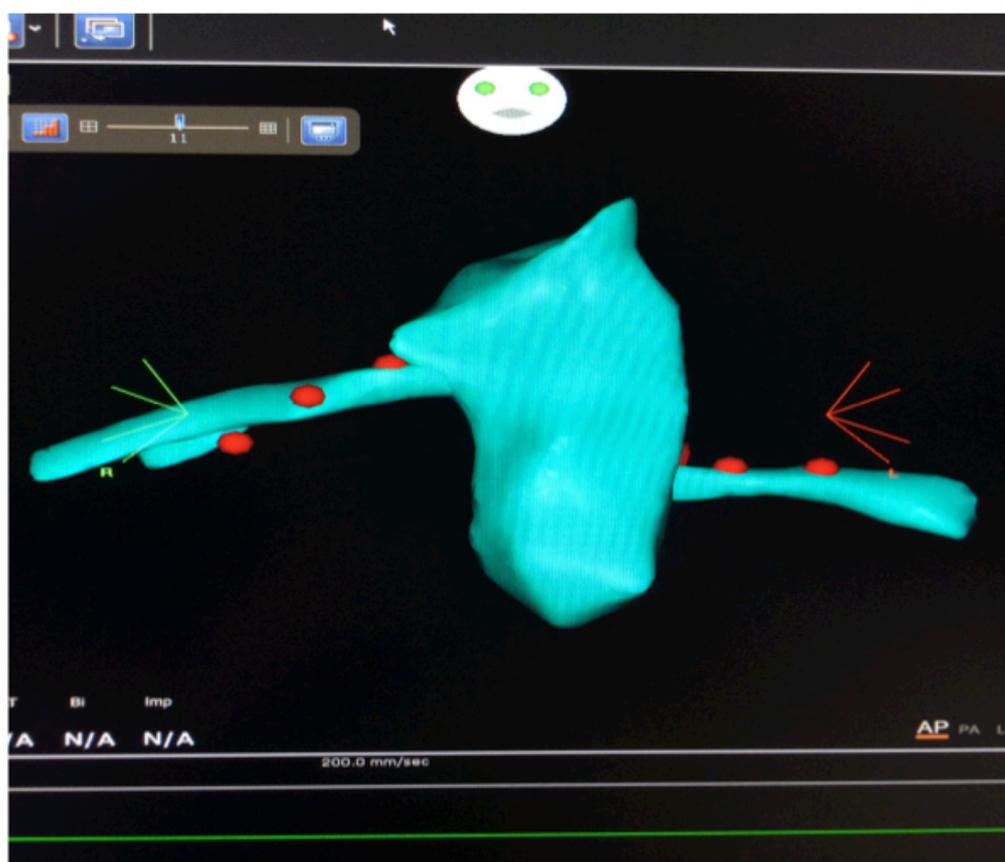
Анатомия почечных артерий оценивалась посредством ангиографии (**Рисунок 4**). Доступ осуществлялся через бедренную артерию. 84 пациентам 3D модель почечных артерий и аорты была построена с помощью навигационной системы Carto (Biosense Webster, US) (**Рисунок 5**). Почечная денервация осуществлялась с помощью аблационного 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 абляции. 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 абляции.

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

<b>24-часовое ХМЭКГ</b>	*	*	*	*	*	*
<b>Коронарография</b>	*					
<b>Ангиография почечных артерий</b>	*					
<b>МРТ</b>			*			

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

#### **2.4 Методики статистического анализа**

В доступной литературе существует только одно пилотное исследование оценивающие 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.

## ГЛАВА 3

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

### 3.1 Общая характеристика пациентов

Основными критериями включения пациентов в данное исследование явились следующие:

- 1) Пациенты с симптоматичной пароксизмальной или персистирующей, медикаментозно-рефрактерной ФП (неэффективность I C 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**

<b>Параметры</b>	<b>Все пациенты (n=50)</b>	<b>ИЛВ (n=25)</b>	<b>ИЛВ+РДН (n=25)</b>	<b>P*</b>
<b>Возраст</b>	59±10	59±11	58±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; \*p –сравнение между группами

<b>Препараты</b>	<b>Все пациенты n =50</b>	<b>ИЛВ n=25</b>	<b>ИЛВ+РДН n=25</b>	<b>P</b>
<b>Диуретики, n (%)</b>	49 (98)	24 (96)	25 (100)	0,84

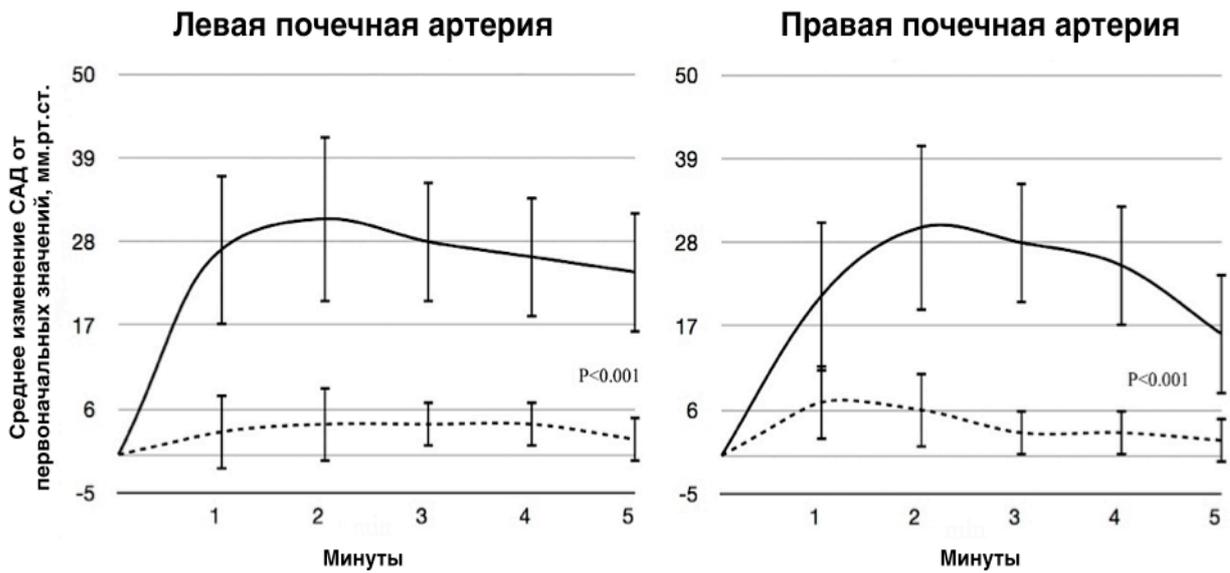
<b>ИАПФ/АРАП, n (%)</b>	49 (98)	25 (100)	24 (96)	0,84
<b>Бета-блокаторы, n (%)</b>	43 (86)	22 (88)	21 (84)	0,62
<b>БКК, n (%)</b>	35 (70)	18 (72)	17 (68)	0,58
<b>ААП, n (макс-мин)</b>	3,7(2-5)	3,7(2-5)	3,8(2-5)	0,36

**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

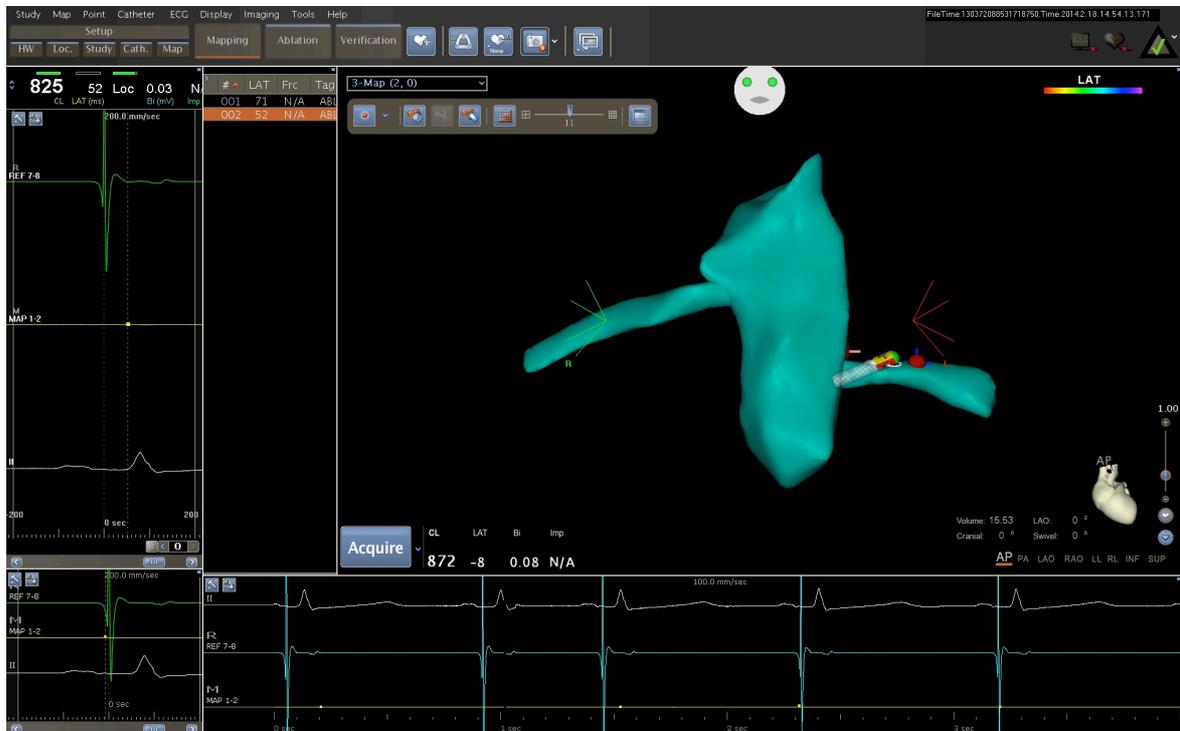
### 3.2 Интраоперационные данные

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

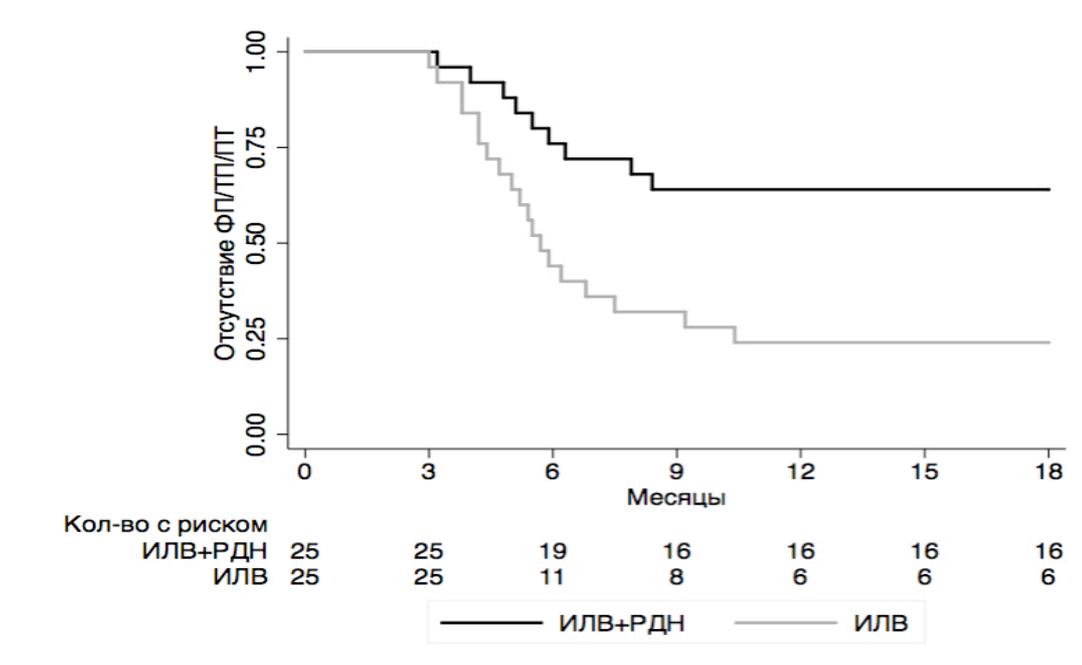
Средняя продолжительность процедуры составила  $157 \pm 32$  минуты для группы с ИЛВ и  $198 \pm 41$  минуты для группы с ИЛВ + денервация почечных артерий (в том числе  $34 \pm 9$  минуты для аблации почечных артерий;  $p=0.1$ ). Среднее время рентгеноскопии составило  $24 \pm 17$  минут для группы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

### 3.3 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

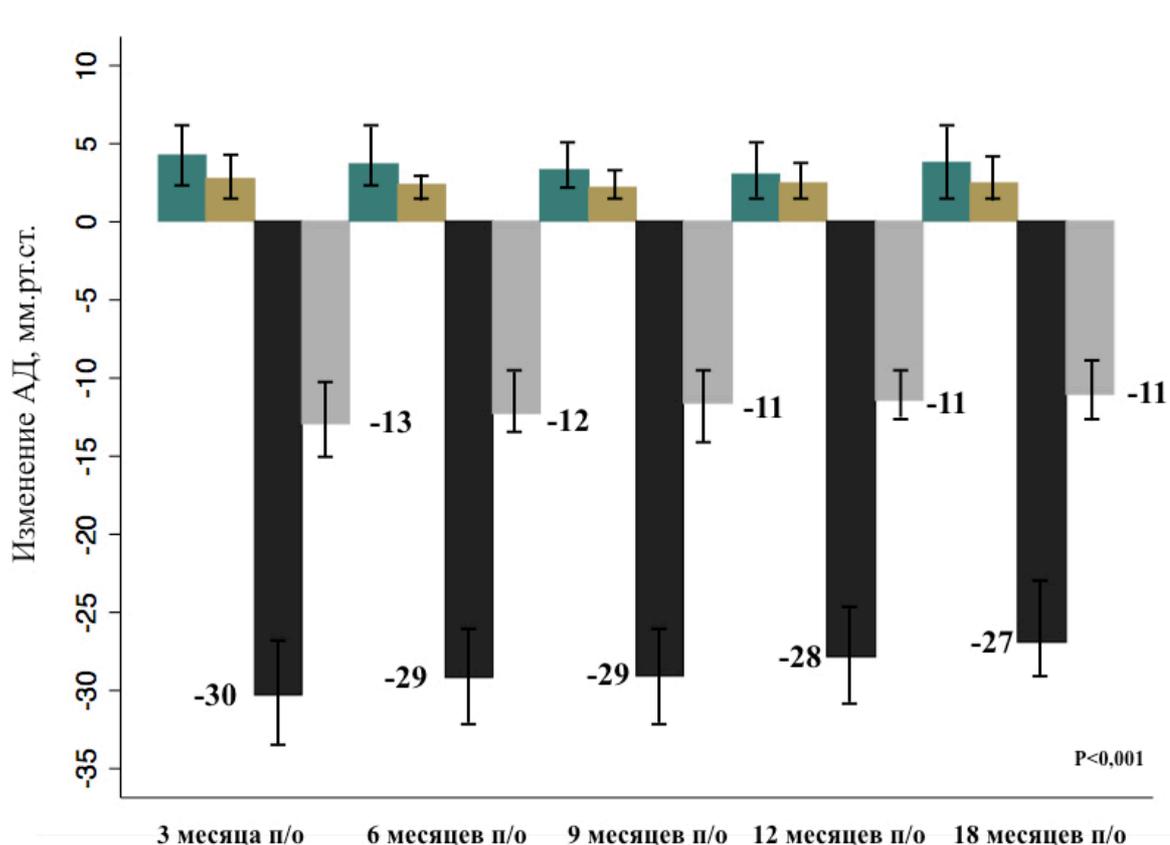
В конце периода наблюдения, 16 пациентов с рецидивом ФП (11 из группы ИЛВ, и 5 из группы ИЛВ + ренальная денервация) принимали ААП, остальным 12 пациентам (8 из группы ИЛВ и 4 из группы ИЛВ + ренальная денервация) была проведена повторная абляция по поводу рецидива ФП.

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 ( $p=0,34$ ).

### 3.4. Клинические примеры

#### Пример №1

Пациент С, 65 лет. Основной клинический диагноз: Резистентная артериальная гипертензия, риск 4. Персистирующая форма фибрилляции предсердий. Сердечная недостаточность II ФК по NYHA.

Перебои в работе сердца беспокоят в течение 8 лет. В 2005 г. впервые был документирован пароксизм фибрилляции предсердий. Пациенту была назначена антиаритмическая терапия (кордарон). Однако, аритмия прогрессировала, приступы были симптоматичные, возникали чаще и продолжительнее, требовали вызова скорой помощи для купирования ФП. Была произведена неоднократная смена антиаритмической терапии, но приступы ФП продолжались. В 2010 и 2011 г. пациенту выполнялась электрическая кардиоверсия для купирования ФП. Тем не менее, приступы фибрилляции предсердий продолжали возникать (более 7 дней) и не купировались медикаментозно, и с 2012 г фибрилляция предсердий стала

носить персистирующий характер (7 месяцев). Кроме того, с 2008 г пациент отмечает подъемы артериального давления до 180/100 мм.рт.ст. Антигипертензивная терапия не позволяла снизить АД до целевых значений. Пациенту назначались бэта-блокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, диуретики. Несмотря на это АД (при постоянной антигипертензивной терапии из 3 препаратов) остается на уровне 175/100 мм.рт.ст.

На момент поступления: ритм фибрилляция предсердий с ЧСС для желудочков -94-112 в минуту QRS=100 мс. АД – 180/95 мм.рт.ст. По данным ЭХОКГ – ЛП -54 мм, ПП – 48 мм, ФВЛЖ 58%.СКФ - 79 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. ЧПЭХОКГ – отсутствие тромбов в полостях сердца и ушке ЛП. По результатам коронарографии - значимого поражения коронарного русла не выявлено. По результатам ангиографии– нормальной анатомия почечных артерий без наличия стенозов (**Рисунок 10**).



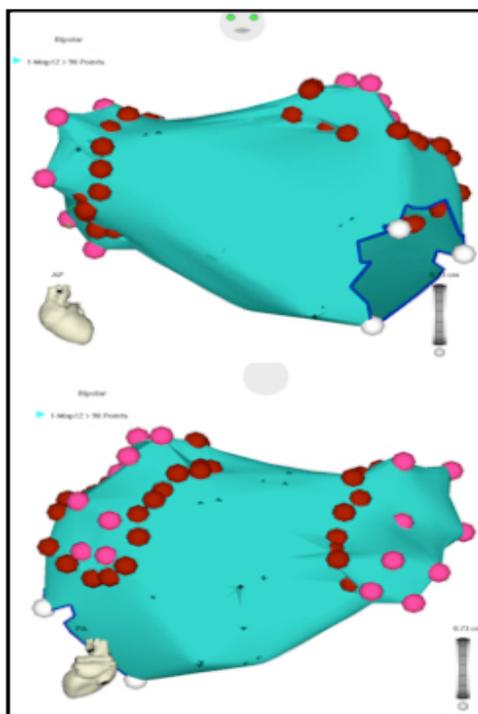
## **Рисунок 10.** Ангиография почечных артерий для оценки возможности выполнения РДН

По всем параметрам пациент подходил для включения в исследование. После подписания информированного согласия, пациент был рандомизирован в группу выполнения изоляции легочных вен в сочетании с ренальной денервацией.

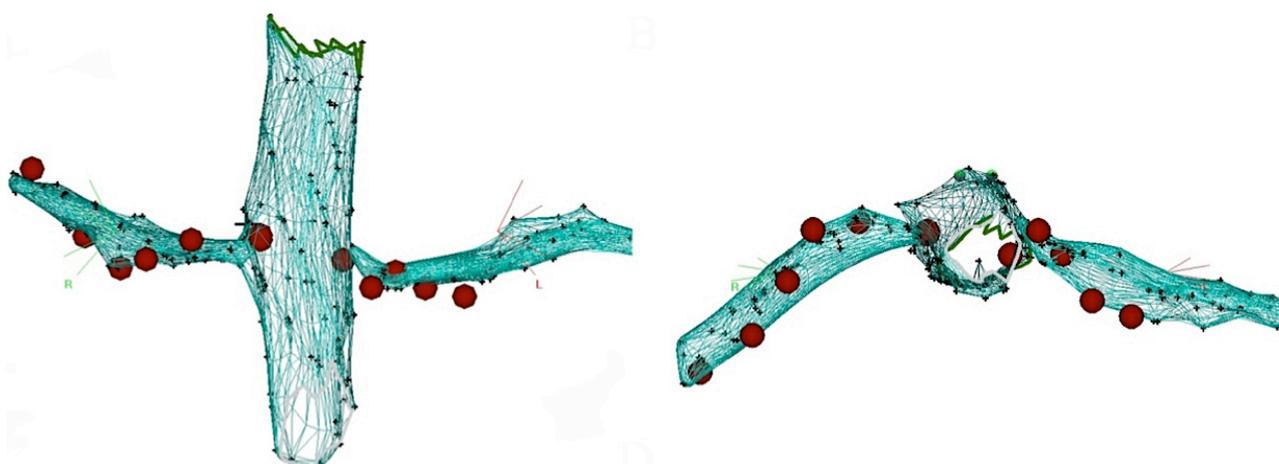
Пациенту была выполнена циркулярная изоляция устьев правых и левых легочных вен отдельными коллекторами с помощью навигационной системы. (Рисунок 11). Синусовый ритм восстановлен с помощью кардиоверсии. Блок входа и выхода подтвержден с помощью катетера Lasso и стимуляционно. При учащающей стимуляции индуцирован пароксизм типичного трепетания предсердий, после чего выполнена абляция каво-трикуспидального перешейка с подтверждением двунаправленного блока.

Далее построена 3D реконструкция брюшной аорты и почечных артерий с выполнением аблационных воздействий в левой и правой почечных артериях. ВЧС выполнялось до и после РДН со снижением цифр АД после РДН (Рисунок 12). Количество радиочастотных воздействий составило 6 и 5 в левой и правой почечных артериях, соответственно. Общее время рентгеноскопии и продолжительности процедуры составило 29 и 152 минуты, соответственно. Операция протекала без осложнений.

Пациент был выписан из отделения через 4 дня после оперативного вмешательства. В течение данного периода у пациента сохранялся синусовый ритм по данным ЭКГ и 24-часового ХМЭКГ. Цифры АД снизились до 160/90 мм.рт.ст. на фоне трех антигипертензивных препаратов. Пациенту была назначена ААТ (пропанорм), антикоагулянтная терапия (дабигатран) и антигипертензивная трехкомпонентная терапия.



**Рисунок 11.** Циркулярная изоляция ЛВ. Выполнена 3D – реконструкция левого предсердия (представлена передняя и задняя поверхность ЛП). Розовые точки – устья легочных вен. Коричневые точки – радиочастотное воздействие. Белые точки – границы митрального клапана



**Рисунок 12.** Ренальная денервация. Выполнена 3D – реконструкция брюшной аорты и почечных артерий. Коричневые точки – радиочастотное воздействие.

Пациент проходил контрольное обследование согласно плану

исследования. Оценка СКФ и МРТ была выполнена через 6 месяцев после оперативного вмешательства для оценки функции почек и диаметра почечных артерий. Не было выявлено каких-либо стенозов почечных артерий и нарушения СКФ (СКФ - 75мл/мин/1,73 м2.) (**Рисунок 13**)



**Рисунок 13.** МРТ брюшной аорты и почечных артерий через 6 месяцев после оперативного лечения. Стенозы почечных артерий отсутствуют.

В конце периода наблюдения (через 18 месяцев после оперативного вмешательства) у пациента сохранялся синусовый ритм. Пароксизмов предсердных тахикардий за весь период наблюдения выявлено не было. Пропанорм был отменен через 3 месяца после оперативного вмешательства. Пациент принимал антикоагулянтную терапию в прежнем объеме. АД сохранялось на уровне 145-150/85 мм.рт.ст. Дозировка антигипертензивных препаратов была уменьшена. Количество принимаемых препаратов не изменилось.

### **Пример №2**

Пациентка П, 60 лет. Основной клинический диагноз: Резистентная артериальная гипертензия, риск 4. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Сердечная недостаточность II ФК по NYHA.

Нарушения ритма сердца в работе сердца беспокоят в течение 5 лет. В 2007 г. впервые был документирован пароксизм фибрилляции предсердий. Пациентке была назначена антиаритмическая терапия (кордарон, пропанорм,

соталекс), однако, проводимое лечение было неэффективным. Дважды пациентка находилась в стационаре для купирования пароксизма ФП. Впервые повышение АД (до 170/100 мм.рт.ст.) было зафиксировано 7 лет назад. Назначена антигипертензивная терапия. Однако, в дальнейшем подъемы АД участились и проводимая терапия (бета-блокаторы, антагонист рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, диуретики) была неэффективной. АД сохранялось на уровне 170-175/100 мм.рт.ст.

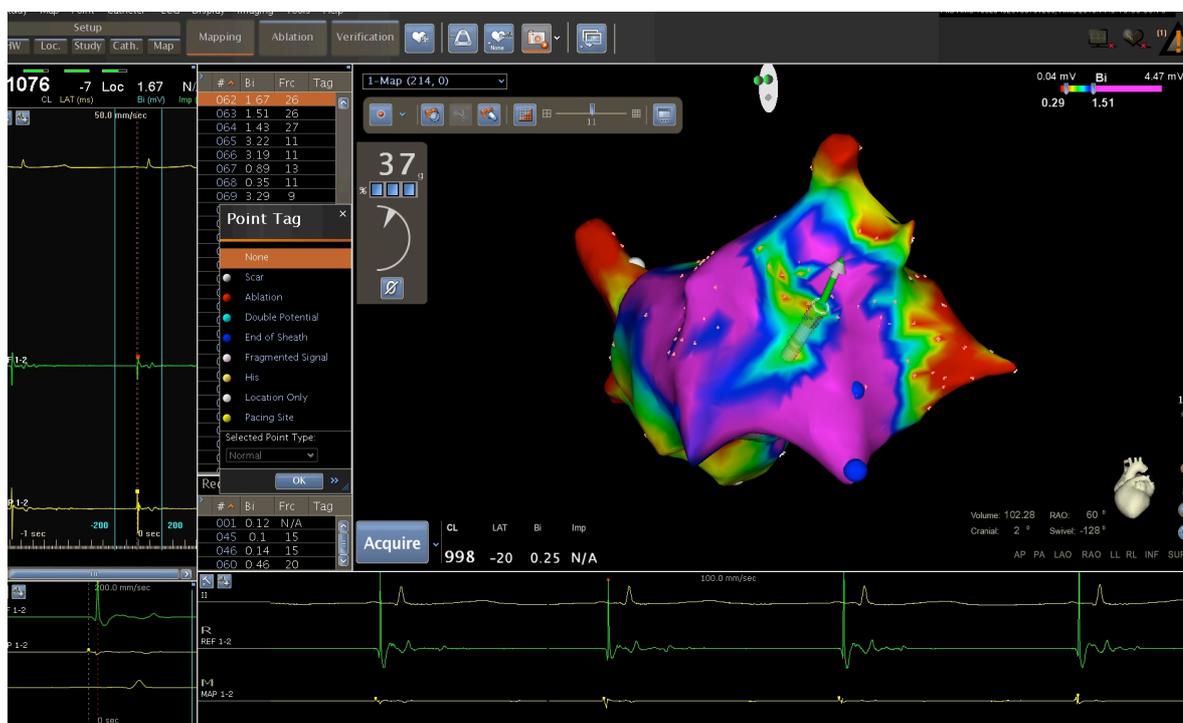
На момент поступления: ритм синусовый с ЧСС -72 в минуту. АД – 170/95 мм.рт.ст. По данным ЭХОКГ – ЛП -52 мм, ПП – 48 мм, ФВЛЖ 59%. СКФ - 76мл/мин/1,73 м2. ЧПЭХОКГ – отсутствие тромбов в полостях сердца и ушке ЛП. По результатам коронарографии - значимого поражения коронарного русла не выявлено. По результатам ангиографии– нормальной анатомия почечных артерий без наличия стенозов.

По критериям включения и исключения пациентка подходила для участия в исследовании. После подписания информированного согласия, пациентка был рандомизирована в группу выполнения изоляции легочных вен. Во время оперативного вмешательства возник стойкий пароксизм ФП. Циркулярная изоляция устьев правых и левых легочных вен отдельными коллекторами была выполнена с помощью навигационной системы по стандартной технологии с восстановлением синусового ритма в момент аблации. Блок входа и выхода подтвержден с помощью катетера Lasso и стимуляционно. При учащающей стимуляции индуцирован пароксизм типичного трепетания предсердий, после чего выполнена аблация каво-трикуспидальной перешейки с подтверждением двунаправленного блока. Операция прошла без осложнений.

Пациентка был выписана из отделения через 5 дней после оперативного вмешательства. В течение данного периода наблюдался короткий пароксизм ФП со спонтанным восстановлением синусового ритма по данным 24-часового ХМЭКГ. Цифры АД при выписке составили снизились до 175/90

мм.рт.ст. на фоне трех антигипертензивных препаратов. Пациентке была назначена ААТ (пропанорм), антикоагулянтная терапия (дабигатран) и антигипертензивная трехкомпонентная терапия.

Через 6 месяцев после оперативного вмешательства у пациентки сохранялись частые пароксизмы ФП. Пароксизмы стали учащаться через 3 месяца после операции. ААТ(дважды смена препаратов) была неэффективна. АД оставалось на прежнем уровне. Пациентка была взята на повторное вмешательство через 8 месяцев после первичной процедуры абляции (**Рисунок 14**).



**Рисунок 14.** Активационная карта левого предсердия у пациентки после неэффективной первичной ИЛВ

## Резюме

Таким образом, выполнение РДН с использованием 3D навигации и интраоперационной оценкой оперативного вмешательства с помощью ВЧС

является безопасной и эффективной процедурой.

Полученные отдаленные результаты показывают преимущество комбинированного лечения (ИЛВ+РДН) в сравнении со стандартной ИЛВ в плане сохранения синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий и резистентной АГ. Кроме того, РДН приводит к стойкому, снижению систолического/диастолического артериального давления в течение периода наблюдения.

## ГЛАВА 4

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

### 4.1 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 АГ n=50		P*	Умеренно- резистентная АГ n=60		P#
	ИЛВ n=25	ИЛВ+ РДН n=25		ИЛВ n=30	ИЛВ+ РДН 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 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 (%)</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 2
<b>ЛП, мм</b>	50±6	48±7	0,42	47±5	48±6	0,6 2
<b>СКФ, мл/мин/1,73 м2</b>	81,2±4, 8	79,2±5, 9	0,48	76,2±5, 2	74,4±6, 5	0,4 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>	<b>ИЛВ n=25</b>	<b>ИЛВ+Р ДН n=25</b>	<b>P*</b>	<b>ИЛВ n=30</b>	<b>ИЛВ+Р ДН n=30</b>	<b>P#</b>
<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 4
<b>ААП, n (макс-мин)</b>	3,7±1,1 (2-5)	3,8±1,2 (2-5)	0,36	3,1±1,1 (2-5)	3,2±0,9 (2-5)	0.7 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

#### 4.2 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).

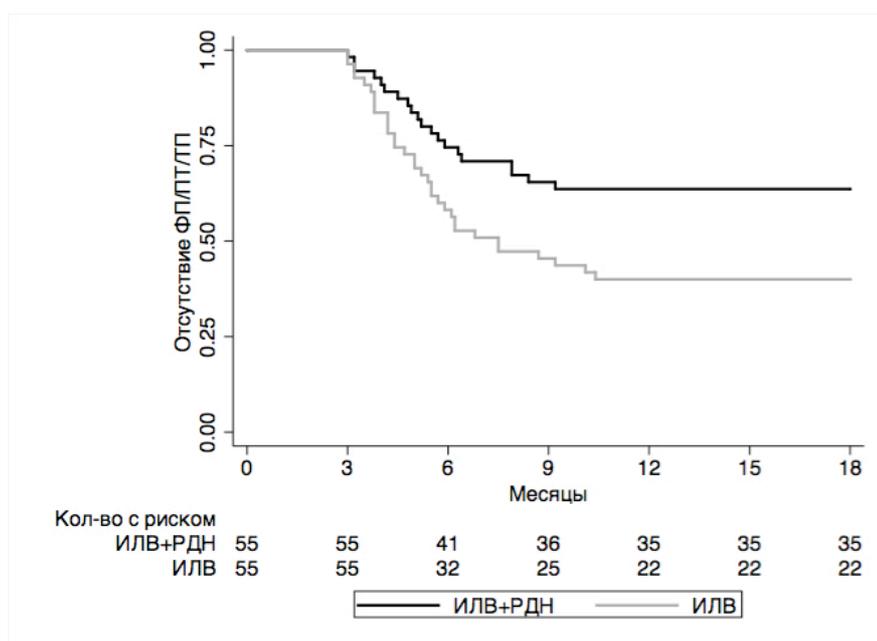
## Осложнения оперативного вмешательства

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 аблации 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 ( $p=0,45$ ).

### 4.3 Отдаленные результаты

Отсутствие предсердных тахикардий (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% ( $p=1$ )

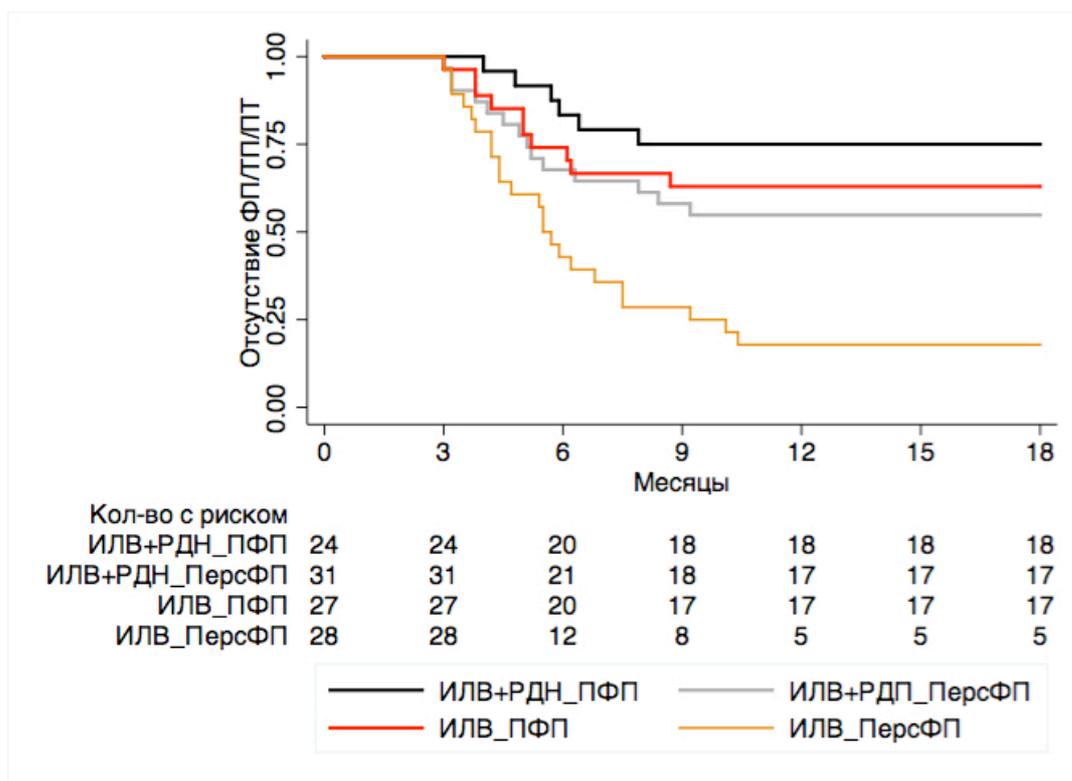
#### **4.4 Анализ подгрупп и мета-анализ**

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 тахикардий 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];  $p=0,01$ ),

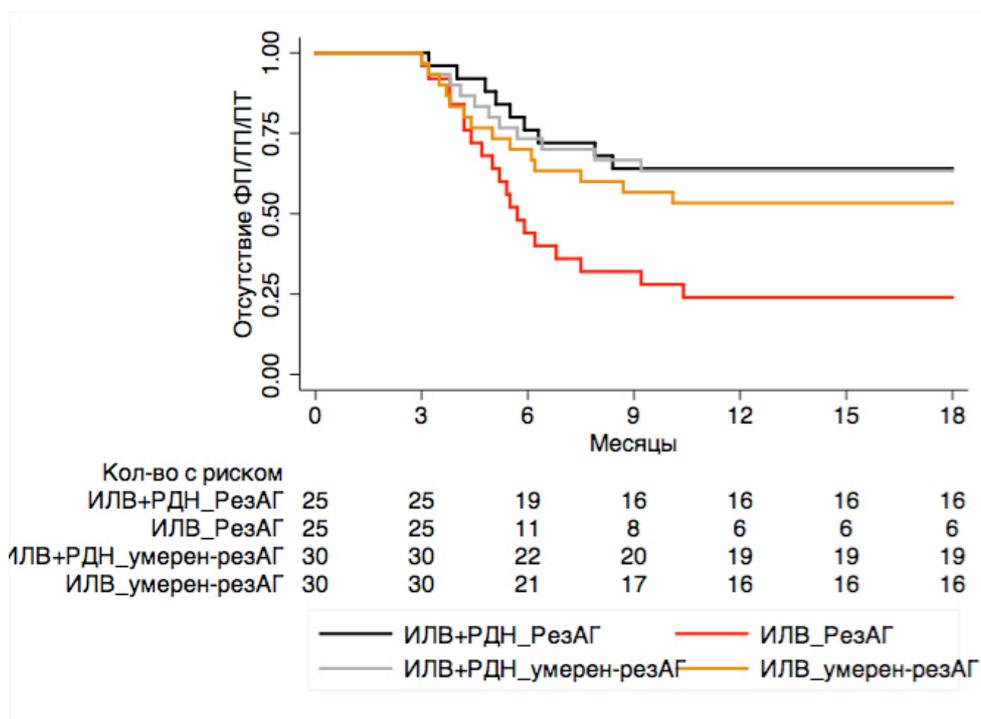


**Рисунок 16.** Частота развития ФП/ТП/ПТ у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП.

*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 тахиаритмий 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\_Р 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%).

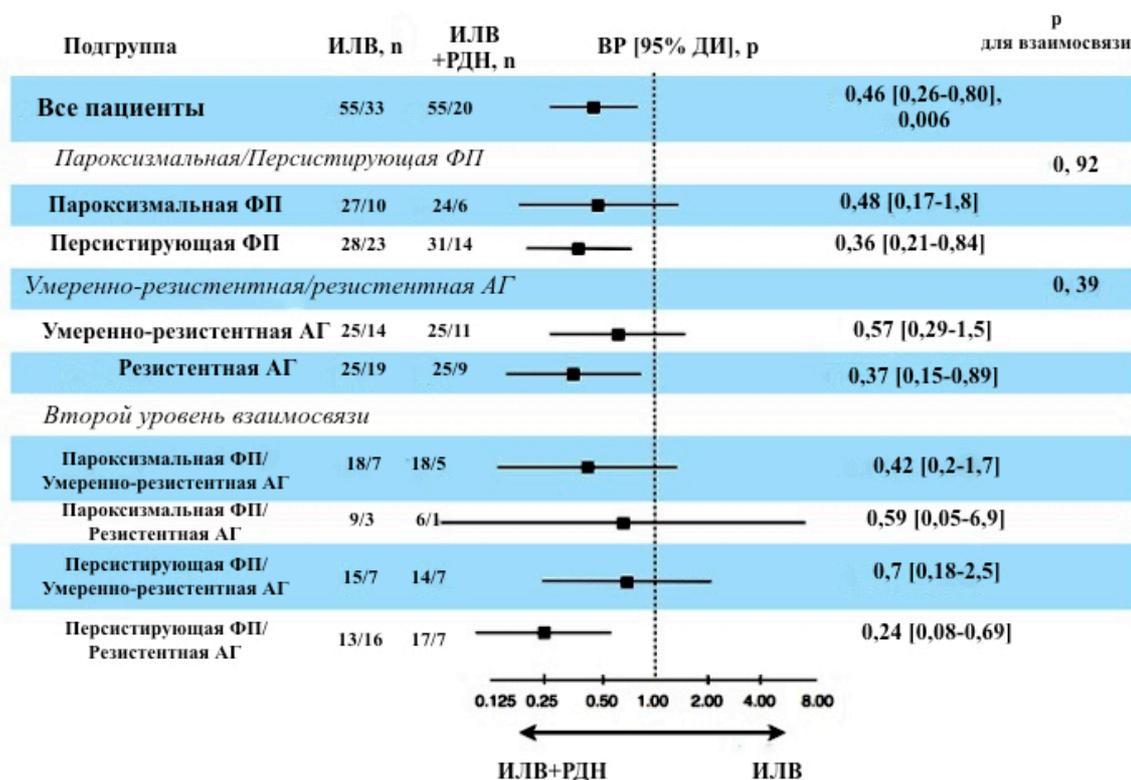
Пациентам с резистентной АГ в периоде наблюдения были снижены дозы гипотензивных препаратов, связи с выраженным гипотензивным эффектом. После ренальной денервации ни у одного пациента не была увеличена доза АГП.

## 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.

## Резюме

Таким образом, результаты проведенного исследования у пациентов с резистентной и умеренно-резистентной АГ и различными формами ФП продемонстрировали, что сочетание РДН с ИЛВ значимо превосходит стандартную процедуру ИЛВ в отношении сохранения синусового ритма.

При умеренно-резистентной АГ, выполнение РДН+ИЛВ приводит к более высокому проценту сохранения синусового ритма по сравнению со стандартной процедурой ИЛВ, однако статистически не отличается, что может быть связано с относительно небольшим количеством пациентов и сроком наблюдения. Наибольшая эффективность ренальной денервации в отношении сохранения синусового ритма наблюдается у пациентов с резистентной АГ и персистирующей формой ФП. Кроме того, процент осложнений при сочетанной процедуре (РДН+ИЛВ) не превышает процент осложнений после стандартной аблации ФП. Так же, РДН у пациентов с различной степенью АГ приводит к стойкому, снижению систолического/диастолического АД в течение периода наблюдения.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

**Основными результатами данной работы являются следующие**

1) Ренальная денервация в сочетании с изоляцией легочных вен у пациентов с ФП и АГ значительно превосходит стандартную процедуру изоляции легочных вен в отношении сохранения синусового ритма;

2) Сохранение синусового ритма у пациентов с ФП и умеренно резистентной АГ после выполнения ренальной денервации в сочетании с изоляцией легочных вен превышает, но статистически не отличается по сравнению со стандартной процедурой изоляции легочных вен;

3) Наибольшая эффективность ренальной денервации в отношении сохранения синусового ритма наблюдается у пациентов с резистентной АГ и персистирующей формой ФП;

4) процент осложнений при сочетанной процедуре ренальной денервации и изоляцией легочных вен не превышает процент осложнений после стандартной аблации ФП;

5) Ренальная денервация у пациентов с резистентной и умеренно-резистентной артериальной гипертензией приводит к стойкому, снижению систолического/диастолического артериального давления в течение периода наблюдения.

В нашем исследовании мы предполагали, что 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. А так же, что ренальная денервация приводит к значимому стойкому снижению артериального давления у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией.

«Острое» и «хроническое» повышение АД может вызвать растяжение стенок предсердия и увеличение его размеров, приводя к электрическому

ремоделированию и возникновению ФП. Тем не менее, мало вероятно, что устойчивое повышение АД будет влиять на триггерную активность из устьев ЛВ. После изоляции ЛВ триггерный фактор может быть устранен.

Однако, у пациентов с существенной патологией предсердий, может потребоваться дополнительные вмешательства для улучшения антиаритмического ответа. В нашем исследовании, в группе ИЛВ не было выявлено значимого антиаритмического эффекта после аблации. Поскольку, контроль АД может играть значительную роль в предотвращении развития или рецидива ФП после изоляции ЛВ, денервация почечных артерий может позитивно влиять на этот процесс. Кроме того, аблация афферентных нервных волокон способствует уменьшению центральной симпатической активности [117], что может понизить триггерное возникновение ФП в дополнение к улучшению контроля АД, приводя к потенциально большему антиаритмическому эффекту по сравнению с медикаментозной терапией. Высокий риск рецидивов ФП у пациентов с резистентной АГ после ИЛВ не удивителен [81,93]. Так, Lau и соавторы показали на моделях животных, что в группе с АГ развивалось прогрессивное увеличение среднего АД, удлинение эффективного предсердного рефрактерного периода, прогрессирование билатеральной гипертрофии, дисфункция ЛП и более выраженная индуцируемость ФП. Таким образом, результаты нашего исследования подчеркивают частичное обратимое влияние повышенного АД на частоту возникновения ФП, если пациенту также выполняется изоляция ЛВ [80].

Так же, мы предполагали, что эффективность ренальной денервации в сочетании с изоляцией легочных вен более выражено у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий и резистентной артериальной гипертензией. Результаты подтвердили данный факт. Вклад ренальной денервации при персистирующей ФП, причиной которой является не только триггерная активность легочных вен, но и процессы ремоделирования предсердий, а также при резистентной гипертензии более весомый, чем при

пароксизмальной ФП и умеренно-резистентной АГ.

## **Клинические исследования по ренальной денервации у пациентов с резистентной АГ**

### **Simplicity HTN-1**

Впервые, катетерная почечная денервация была выполнена у 50 пациентов с резистентной гипертензией, которые подходили по анатомическим критериям [76,131]. Почечная денервация была выполнялась с использованием специального катетера. В данном исследовании, пациенты принимали в среднем по 4.7 антигипертензивных препарата, тем не менее САД и ДАД в среднем составляли и 177/101 мм.рт.ст, соответственно. Главной конечной точкой являлась периоперационная и долгосрочная безопасность оперативного вмешательства [76].

Через 12 месяцев после операционного вмешательства отмечалось значительное снижение систолического и диастолического АД на 27 и 17 мм.рт.ст., соответственно ( $p=0.026$  по сравнению с первоначальными данными). Кроме того, по данным 36 месячного контрольного наблюдения эффект по снижению систолического и диастолического артериального давления сохранялся и составил 33 и 19 мм.рт.ст. ( $p<0.01$ , по сравнению с первоначальными данными). Эти результаты были получены на данных 24 пациентов, которые достигли период наблюдения равным 36 месяцев [46,77]. Произошли только два несерьезных осложнения, не связанных с радиочастотной аблацией. Эта первоначальная когорта пациентов была впоследствии расширена до 153 пациентов [131].

Данное клиническое исследование впервые продемонстрировало, что РДН является безопасной и эффективной технологией в течение длительного период времени. Однако, в данном исследовании оставался ряд вопросов. Во-первых, в исследовании не было контрольной группы, и оно не носило рандомизированный характер. Также число включенных в исследование

пациентов оказалось небольшим, что недостаточно для определения долгосрочных выводов. Другим основным опасением при катетерной абляции почечных симпатических нервов явилась потенциальная возможность повреждения тканей, что в свою очередь приведет к структурным изменениям почечной артерии.

В настоящее время степень почечной денервации после абляции не известна. Болезненные ощущения во время почечной денервации подразумевает повреждение афферентных нервных волокон. Однако, до сих пор не ясно имеет ли это клиническую значимость или нет.

### Simplicity HTN-2

Второе многоцентровое, проспективное, рандомизированное исследование (Simplicity HTN-2) включила в себя в общей сложности 106 пациентов в возрасте от 18 до 85 лет с систолическим АД >160 мм.рт.ст. (> 150 мм.рт.ст. у пациентов с диабетом 2 типа), несмотря на комбинированную терапию по крайней мере тремя антигипертензивными препаратами, клиренсом креатинина  $\geq 45$  мл мин и анатомией почечных артерий подходящей для оперативного вмешательства (т.е. наличие двух функционирующих почек с одной почечной артерией на каждой стороне, достаточной длины (20 мм) и диаметра (4 мм), без стеноза, которые ранее не подвергались пластической операции на сосудах или стентированию) [46]

Все пациенты были рандомизированы в отношении 1:1 на контрольную группу (медикаментозная терапия АГ, n=54) и группу ренальной денервации в сочетании с медикаментозной терапией АГ (n=52). Исходно среднее САД и ДАД составило 178/96 мм.рт.ст, несмотря на прием 5.3 антигипертензивных препаратов. Через 6 месяцев после почечной денервации, среднее АД в группе оперативного лечения значительно снизилось на 32/12 мм.рт.ст., ( $p < 0.0001$ ) без каких либо изменений АД в группе контроля. Кроме того, у десяти пациентов (20%) в группе ренальной денервации отмечалось уменьшение принимаемых препаратов в течение 6 месяцев после оперативного лечения. Ответ на лечение был определен как

снижение систолического артериального давления  $>10$  мм.рт.ст. после 6 месяцев и был обнаружен у 84% пациентов (респондеры) [46,76].

В данном исследовании также не отмечалось каких-либо серьезных осложнений. Сообщалось о небольшом количестве незначительных осложнений, которые не были связаны с процедурой ренальной аблации. Укена и соавторы также выполнили исследование, изучившее эффект почечной денервации на физиологический ответ во время теста с кардиореспираторной нагрузкой. Рабочая нагрузка увеличилась на 5W ( $p=0.029$ ) после почечной денервации, пиковое потребление кислорода осталось прежним. АД через 2 минуты после нагрузки было значительно снижено на 29/8 мм.рт.ст. ( $p<0.001$ ). Частота сердечных сокращений снизилась после почечной денервации на 4 удара в минуту ( $p=0.028$ ), в то время как максимальная частота и увеличение частоты при нагрузке не отличались. Восстановление частоты сердечных сокращений значительно улучшилось на 4 удара в минуту после почечной денервации ( $p=0.009$ )[82,85,135].

### Simplicity HTN-3

Исследование Symplicity HTN-3 было запланировано для устранения недостатков дизайна двух предыдущих исследований. Данное исследование было многоцентровым, проспективным, рандомизированным, ослепленным для оценки безопасности и эффективности ренальной денервации у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. Критерии включения были сходны с исследованием Symplicity HTN-2, но с тщательными требованиями соблюдения приема антигипертензивных препаратов [68]. В общей сложности 530 пациентов с резистентной АГ рандомизированы в соотношении 2:1, для выполнения процедуры ренальной денервации или «ложной» (sham) процедуры денервации.

Значимых осложнений при выполнении процедуры РДН не было выявлено, однако не было и значимого положительного эффекта в первичной

конечной точке. САД через 6 месяцев в среднем снижалось на  $14 \pm 24$  мм рт.ст. в группе РДН и  $12 \pm 26$  мм рт.ст. в группе плацебо, то есть разница в 2,4 мм рт.ст. была статистически недостоверной ( $p=0,26$ ) [14].

Безусловно данные результаты вызвали жаркую полемику и появилось множество предположений, почему результаты SYMPLICITY HTN-3 оказались отрицательными [8,112,134].

Дизайн исследования SYMPLICITY HTN-3 имел определённые проблемы. Первая заключалась в том, что АД могло не быть стабилизировано перед рандомизацией. По условиям протоколов исследований, изменения лекарственной терапии были невозможны за 2 недели до рандомизации, хотя многие исследования показали, что требуется до 8 недель для стабилизации состояния после начала лечения новыми препаратами или изменения дозировки. Однако только 31 пациенту (5,8%) были изменены препараты в этот период, не получив значимой разницы уровня АД между группами при скрининговых визитах [8]

В отличие от первых исследований по РДН, в которые были включены преимущественно люди европеоидной расы, SYMPLICITY HTN-3 стало первым исследованием, в которое было включено значительное количество (26%) чернокожих пациентов с АГ. Анализ АД в первоначальной группе исследования SYMPLICITY HTN-3 навёл на мысли о том, что РДН была неэффективна только у чернокожих пациентов, а эффективна становилась только при их исключении из анализа [14,112]. Тем не менее данные суточного мониторинга АД не продемонстрировали какой-нибудь зависимости между расой пациента и изменением АД, то не наблюдалось значимых различий колебания АД при его суточном мониторинге между группами чернокожих и белых пациентов ( $p = 0,643$ ) [8].

Кроме того, Bakris и соавторы высказали предположения о других возможных причинах негативных результатов данного исследования.

Так, например, 181 пациент был прооперирован хирургами, выполнившими менее 5 процедур РДН до начала Simplicity HTN-3. Кроме того,

отсутствовала roll-in фаза исследования, т.е. некоторые хирурги не имели опыта выполнения РДН, но сразу выполняли эту процедуру в Simplicity HTN-3 [8].

Среди других возможных объяснений недостаточной эффективности лечения являются: отсутствие проверки приверженности пациента к лечению, хоторнский эффект, плохая выборка пациентов и отсутствие связи между АГ и симпатической нервной системой. Однако, больше всего вызывает беспокойство невозможность определения интраоперационной эффективности ренальной денервации.

Для определения эффективности ренальной денервации Tzafiri и соавторами проводилась оценка зоны иннервации и расположения ганглиев по отношению к эффективной денервации [134]. Также они проводили преклинические исследования на свиньях, используя РЧА катетеры с несколькими электродами. Данное исследование показало, что количество и плотность расположения нервов и ганглиев была максимальна в проксимальном отделе почечной артерии. Однако, они отдалены от просвета артерии. В более дистальном отделе почечной артерии нервов не так много, но они ближе к просвету, делая процедуру аблации в этих участках проще и эффективнее. В данном исследовании было продемонстрировано, что аблация в устье артерии на глубину до 5 мм приводит к поражению <38% нервов.

Более того, эффективность лечения, определяемая как снижение уровня норадреналина, наблюдалась в 1 из 8 сосудов, где аблация проводилась во всех 4 круговых квадрантах с достижением глубины в 9,1 мм и поражением 50% нервов. Отмечалась корреляция между уровнем норадреналина и количеством нервов, аблация которых была эффективна. Уровень норадреналины оставался на начальном уровне в случаях, когда поражённые нервы составляли  $\leq 20\%$  от общего числа нервов в сегменте [134].

В нашем исследовании ренальная денервация приводила к значимому, стойкому снижению систолического и диастолического АД в течение периода наблюдения. Эти результаты сопоставимы с ранее проведенными исследованиями как у пациентов с резистентной АГ, так и при умеренно-резистентной АГ [101,102,76]. В отличие от исследования Simplicity HTN-3 [14] в нашей работе существуют два важных отличия в методологии выполнения РДН: 1) мы использовали ВЧС для подтверждения интраоперационной эффективности ренальной денервации, что не было проведено в исследовании Simplicity HTN-3. Это является очень важным моментом в оценке “острой” эффективности ренальной денервации. Мы продемонстрировали, что выполнение ВЧС в области устья почечной артерии приводило к внезапному повышению АД на 30 мм.рт.ст. и это может быть использовано для подтверждения интраоперационной эффективности ренальной денервации. Данные наблюдения схожи с анатомическими результатами Norvell и соавторов, которые показали, что аорто-ренальное ганглионарное сплетение находится около устья ренальной артерии в области отхождения от аорты [96]. 2) Для измерения АД мы использовали рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по лечению АГ [28,90]. При использовании 24-часового амбулаторного измерения АД, результаты могли быть иные

#### Другие исследования по процедуре ренальной денервации

Недавно проведенный анализ «офисного» и амбулаторного измерения АД у 73 пациентов с резистентной гипертензией из восьми европейских центров, продемонстрировал снижение систолического и диастолического АД на  $18,7 \pm 2,7$  мм.рт.ст. и  $7,5 \pm 1,7$  мм.рт.ст., соответственно через 6 месяцев после ренальной денервации. Доля больных со снижением систолического «офисного» АД более чем на 10 мм.рт.ст. составил 64% [107].

В свою очередь, Mahfoud и соавторы представили опыт лечения 346 пациентов с неконтролируемой АГ из 10 центров Европы и Австралии [87]. Пациенты были разделены в соответствии с дневным значением амбулаторного измерения АД: 303 пациента с истинно-резистентной АГ («офисное» систолическое АД равно  $172,2 \pm 22$  мм.рт.ст., амбулаторное 24-часовое систолическое АД равно  $154 \pm 16,2$  мм.рт.ст.) и 43 пациента с псевдо-резистентной гипертензией («офисное» систолическое АД равно  $161,2 \pm 20,3$  мм.рт.ст., амбулаторное 24-часовое систолическое АД равно  $121,1 \pm 19,6$  мм.рт.ст.). Через 3, 6 и 12 месяцев после ренальной денервации «офисное» систолическое АД снизилось на 21,5, 23,7 и 27,3 мм.рт.ст. а диастолическое АД на 8,9, 9,5 и 11,7 мм.рт.ст., соответственно ( $p < 0,001$  для систолического и диастолического АД). В свою очередь, снижение систолического и диастолического АД по данным амбулаторного 24-часового измерения АД составило (10.1, 10.2, 11.7 мм.рт.ст;  $p < 0,001$ ) и (4.8, 4.9 и 7.4 мм.рт.ст.,  $p < 0,001$ ) через 3, 6 и 12 месяцев, соответственно

Так же, ряд работ был направлен на оценку эффекта ренальной денервации у пациентов с умеренно резистентной АД (т.е., «офисное» АД было более 140/90 мм рт.ст., несмотря на использование не менее 3 антигипертензивных препаратов в адекватных дозах) [101,102]. В данном исследовании, в общей сложности было включено 54 пациента с «офисным» АД более 140/90 мм.рт.ст. и подтвержденным диагнозом резистентной гипертензии по данным 24-часового амбулаторного мониторинга АД, которым была выполнена ренальная денервация. Через 6 месяцев после оперативного лечения, «офисное» систолическое и диастолическое АД снизилось на 13 и 7 мм.рт.ст., соответственно по сравнению с дооперационными значениями ( $p < 0,001$ ). Амбулаторное снижение систолического и диастолического АД составило  $14 \pm 7$  мм.рт.ст. по сравнению с дооперационными значениями ( $p < 0,001$ ).

С другой стороны, ряд исследований показал, что у пациентов с «мягкой» резистентной гипертензией снижение офисного и амбулаторного

АД через 3 и 6 месяцев после ренальной денервации было не столь выражено [19,67]. В этом контексте следует отметить, что снижение среднего АД после ренальной денервации по данным амбулаторного мониторинга РДН в целом было менее выраженным, чем снижение «офисного» АД.

В исследовании Reddy с соавторами было показано, что в независимости от использования различных катетеров и катетера Simplicity, эффективность ренальной денервации одинакова [112]. В нашем исследовании мы использовали катетер Simplicity в 20% случаев. Мы не сравнивали эффективность использования катетеров при технологии ренальной денервации в целом, но была показана общая эффективность технологии РДН по сравнению с группой пациентов, которым РДН не применялась.

#### Безопасность процедуры ренальной денервации

Оба исследования (Simplicity HTN1 и Simplicity HTN2) сообщили о низкой частоте непосредственных периоперационных осложнений и краткосрочных и средне-срочных почечных и сосудистых осложнений (на 6-12 месяцев). У четверых из 153 пациентов расширенной когорты в исследовании Simplicity HTN1 наблюдались следующие периоперационные осложнения: один случай диссекции почечной артерии и три псевдоаневризмы в месте пункции бедренной артерии [131]. Ни одно из этих осложнений не было связано непосредственно с процедурой аблации.

Во время отдаленного периода наблюдения, два пациента из этой когорты умерли от внезапной сердечной смерти и инфаркта миокарда. Комитет независимого мониторинга данных и безопасности оперативного вмешательства решил, что эти смерти не связаны с процедурой денервации. Так же осложнения в исследовании Simplicity HTN2 (52 процедур) не были серьезными и включали в себя псевдоаневризму на месте пункции бедренной артерии у одного пациента и один случай постоперационной гипотензии [46]. Кроме того, не отмечалось никаких существенных изменений в средней СКФ и функции почек. Таким образом, общая частота

ранних побочных эффектов, связанных с процедурой, составила 3,5%, на основе объединенных данных безопасности для двух исследований (205 пациентов, 18 из которых имели максимальный период наблюдения 24 месяцев).

В данных исследованиях почечная функция не была нарушена. Почечная функция, по оценке сывороточного креатинина, СКФ, и уровни цистатина С, остались без изменений по сравнению с исходным в обеих группах в течение 6 месяцев.

#### Механизм влияния ренальной денервации на изменение АД

Механизм снижения АД после ренальной денервации был исследован с помощью мышечной активности симпатической нервной системы (МАСНС) и измерениями сплювера норадреналина. У одного пациента, при проведении микронейрографии перонеального нерва, было установлено, что постганглионарный поток нервных импульсов снизилась за 1 месяц после почечной денервации и нормализовался через 12 месяцев после оперативного лечения, с улучшением барорефлекторной чувствительности [116].

Улучшение барорефлекторной чувствительности также было продемонстрировано в другом исследовании [11]. У 10 пациентов в ходе экспериментального исследования сплювер норадреналина снизился на 50%, в течение 15-30 дней после ренальной денервации. Этот эффект, вероятно, объясняется тем, что абляция афферентных почечных нервных волокон предотвращает стимуляцию вегетативных центров. Кроме того, эти данные подтверждают тот факт, что ренальная денервации частично уменьшает общую активность симпатической нервной системы.

#### Ограничение исследований по ренальной денервации.

В опубликованных исследованиях существует ряд ограничений, особенно это касается дизайна, которые в большинстве случаев носит открытый характер [45]. Кроме того, изменение АД после ренальной денервации основывается на измерении «офисного» АД, так же как и

отсутствие контроля соблюдения антигипертензивной медикаментозной терапии. Таким образом, пациенты, рандомизированные в группу контрольную, возможно, были разочарованы продолжающимся отсутствием улучшения контроля АД. Поскольку эти пациенты знали, что они потенциально могут подвергнуться почечной денервации если их АД остается высоким в течение 6 месяцев, и, возможно, не хотели строго соблюдать их антигипертензивную схему лечения и контроля образа жизни, для того, чтобы получить «новое лечение». Кроме того, исследователи могли также повлиять на «офисное» измерения АД в двух группах, зная результат рандомизации. Наконец, те, кто участвовали в анализе данных были осведомлены о результатах рандомизации по группам терапии. Все эти факторы могут частично объяснить большую разницу в офисном АД между двумя группами в исследовании Simplicity HTN2, отсутствию снижению цифр «офисного» АД в контрольной группе через 6 месяцев и существенных расхождений между амбулаторными и офисными результатами АД. Среднее снижение амбулаторного систолического АД у 20 из 52 пациентов с действительными 24-часовыми измерениями АД до и 6 месяцев после почечной денервации составило всего 11 мм. рт. ст, по сравнению со снижением на 32 мм рт.ст. «офисного» АД.

Среднее снижение АД в исследовании Simplicity HNT2 не демонстрирует неоднородность индивидуальных ответов изменения АД в ответ на ренальную денервацию. Это показывают большие стандартные отклонения 23 и 15 мм рт.ст. в снижении «офисного» и 24-часового амбулаторного систолического АД.

Другой вопрос касается, который остается пока открытым - это долгосрочная эффективность ренальной денервации.

#### Отдаленная эффективность процедуры ренальной денервации

Отдаленная эффективность почечной денервации остается важным вопросом. Недавно проведенный анализ пациентов с после ренальной

денервации в нерандомизированном исследовании продемонстрировал снижение среднего «офисного» систолического и диастолического АД на 23 и 11, 26 и 14, 32 и 14 мм.рт.ст через 12, 18 и 24 месяцев наблюдения, соответственно [131]. Кроме того, данные 24 пациентов через 3 года после ренальной аблации продемонстрировали снижение «офисного» систолического и диастолического АД на 33 и 19 мм. рт. ст., соответственно по сравнению с дооперационными значениями ( $p < 0,001$ ). Эти данные показывают, что процедура почечной денервации приводит к значительному и долгосрочному снижению систолического и диастолического АД у пациентов с резистентной гипертензией. Тем не менее, необходимо проведение дальнейших исследований с более длительным периодом наблюдения и большим количеством пациентов.

#### Перспектива использования ренальной аблации у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

Исследовательские перспективы и клиническое применение ренальной денервации открывает несколько новых возможностей лечения пациентов с сердечно-сосудистой патологией и сопутствующей АГ [41]. Различные исследования уже ведутся в направлениях, включающих в себя не только пациентов с изолированной резистентной АГ, но и пациентов с метаболическим синдромом, сердечной недостаточностью, синдромом апноэ во сне, почечной недостаточностью и диабетической нефропатией и нарушениями ритма сердца. Предварительные результаты показали, что почечная денервация может иметь благотворное влияние на резистентность к инсулину и синдром апноэ во сне [84, 144].

#### Метаболизм глюкозы

АГ часто связано с метаболическими изменениями. Симпатическая активация может вносить свой вклад в развитие метаболических изменений.

[79]. Поэтому можно было бы ожидать, что снижение активности симпатической нервной системы может улучшить гликемический контроль [130]. В субанализе исследования Symplicity HTN-2, пациенты после выполнения РДН (n = 37) так и контрольная группы (n =13) прошли детальную оценку метаболизма глюкозы. Уровни глюкозы натощак, инсулина, С-пептида, гликозилированного гемоглобина, и рассчитанной чувствительности к инсулину (модели оценки гомеостаза инсулинорезистентности) значительно улучшились через 3 месяца после выполнения РДН. Средний 2-х часовой уровень глюкозы (при определении толерантности) был значительно снижен на 27 мг / дл ( $p = 0,012$ ), в то время как не было никаких существенных изменений в АД или в любом из метаболических маркеров в контрольной группе [84].

Другой пилотный проект включал в себя анализ данных 50 пациентов с резистентной гипертензией для оценки изменений в метаболизме глюкозы после почечной денервации [84]. На 3 месяце контрольного наблюдения уровень глюкозы натощак снизился с 6.5 до 6 ммоль/л ( $p=0.039$ ), значения инсулина снизились с 20 до 9.3  $\mu\text{IU}/\text{мл}$  ( $p=0.006$ ), и уровень с-реактивного белка снизился с 5.3 до 3.0 нг/мл ( $p=0.002$ ), в то время как АД снизилось на 32/12 мм.рт.ст. ( $p<0.001$ ). Эти результаты были подтверждены на двух молодых пациентках с синдромом поликистозных яичников, у которых было описано увеличение чувствительности к инсулину [119].

Кроме того, Witkowski и соавторы выполнили пилотное исследование 10 пациентов с обструктивным ночным апное и резистентной гипертензией. Через 6 месяцев после почечной денервации, концентрация глюкозы плазмы во время теста на толерантность снизилась с 7.0 до 6.4 ммоль/л, со значительным снижением гликозилированного гемоглобина с 6.1% до 5.6% [144].

## Ремоделирование миокарда

Дополнительные факторы, которые могут перевести к лучшим результатам после РДН включают улучшение чувствительности сердечной барорефлекторной функции и снижение массы левого желудочка [116].

Эффект РДН на изменение массы миокарда левого желудочка и диастолическую функцию у 46 пациентов с резистентной гипертензией изучался в субанализе echo substudy [18]. Через 1 и 6 месяцев лечения средняя толщина межжелудочковой перегородки уменьшилась с  $14.1 \pm 1.9$  мм до  $13.4 \pm 2.1$  мм и  $12.5 \pm 1.4$  мм ( $p=0.007$ ), соответственно, что привело к снижению индекса массы левого желудочка с  $53.9 \pm 15.6$  г/м до  $47.0 \pm 14.2$  г/м и  $44.7 \pm 14.9$  г/м ( $p<0.001$ ). Отношение пиков  $E/E'$  на митральном клапане, как маркер диастолической функции снизился после почечной денервации с  $9.9 \pm 4.0$  до  $7.9 \pm 2.2$  через 1 месяц и  $7.4 \pm 2.7$  через 6 месяцев ( $p<0.001$ ), показывая снижение давления заполнения левого желудочка и улучшение диастолической функции. В контрольной группе не отмечалось каких либо значительных изменений.

## Сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность обычно характеризуется существенной нейрогормональной активацией, направленной в частности, на сердце и почки, что обеспечивает теоретическую основу для потенциальной положительной роли РДН. По результатам небольшого пилотного исследования на 7 пациентах с хронической сердечной недостаточностью и средней фракцией выброса ЛЖ  $43 \pm 15\%$ , РДН показала себя, как безопасная процедура, при отсутствии каких-либо периоперационных осложнений [35] или ухудшения функции почек. Кроме того, пациенты продемонстрировали умеренное улучшение в 6-минутной ходьбе, в то время как фракция выброса ЛЖ и другие сердечные структурные и функциональные изменения не претерпели существенных изменений после 6 месяцев.

В ряде клинических случаев описана позитивная роль РДН у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и развитием электрического шторма [135]. Необходимо проведение крупных клинических исследований чтобы определить потенциальную роль РДН при сердечной недостаточности.

### Заболевания почек

Симпатическая активация является отличительной чертой хронического заболевания почек [117]. Воздействие на эфферентные и афферентные нервные волокна с помощью РДН может принести потенциальную пользу для лечения хронических заболеваний почек. [24,38,55].

Недавно проведенное исследование у 15 пациентов с резистентной АГ и хронической болезнью почек (средняя СКФ  $31,2 \pm 8,9$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>), продемонстрировало, что выполнение РДН явилось безопасной процедурой без каких-либо повреждений почечных артерий на основании ангиографической оценки и сохраненной функцией почек до 12-месячного периода наблюдения [56]. Офисное САД и ДАД снизилось на  $32 \pm 18$  и  $15 \pm 12$  мм.рт.ст, соответственно через 6 месяцев после выполнения РДН ( $p < 0,001$ ). Хотя статус почечной гемодинамики не был оценен у данных пациентов, другое исследование, включавшее когорту из 100 пациентов с резистентной АГ и СКФ  $> 45$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> показало, что РДН, снижает почечный резистивный индекс в периоде наблюдения 3, 6 месяцев [86]. Несмотря на то что, циститин С, СКФ, и экскреции альбумина с мочой осталась неизменной после РДН, число пациентов с микроальбуминурией или макроальбуминурией снизилось [86].

Существенное повышение симпатического тонуса у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности может играть роль в связи с высоким уровнем сердечно-сосудистых событий у этих пациентов [31]. Нефрэктомия родной нефункционирующей почки у пациентов с или без трансплантации почки привело к снижению симпатического тонуса [54].

Предварительное доказательство правильности концепции изучения РДН, была изучена у 12 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и неконтролируемой гипертензией [121]. Среднее офисное АД составило  $170,8 \pm 89,2$  мм.рт.ст, несмотря на использование более 3 антигипертензивных препаратов. Трех из 12 пациентов не смогли выполнить РДН из-за атрофии почечных артерий. По сравнению с исходными данными АД снизилось до  $138 \pm 17$  мм.рт.ст., в то время как не было никаких изменений у пациентов, которым не была выполнена РДН. Эти первоначальные результаты показывают, что существует высокий симпатический эффект в терминальной стадии почечной недостаточности, и он может быть уменьшен с помощью РДН, что приводит к значительному снижению АД.

#### Ограничения проведенного исследования

Главным ограничением данного исследования является относительно небольшой объем выборки, поэтому результаты требуют дальнейшего подтверждения в более крупных исследованиях. Формальный расчет объема выборки для данных исследований, особенно у пациентов с умеренно-резистентной АГ сделать было невозможно, так как отсутствуют данные о влиянии ренальной денервации у исследуемой когорты пациентов. Однако, дизайн исследований был рандомизированным, проспективным и ослепленным. В данной работе мы использовали термин “умеренно-резистентная” АГ при АД  $\geq 140/90$  и  $\leq 160/100$  мм.рт.ст., что не является общепринятым. Нашей целью было также оценить влияние РДН при более “мягкой” АГ. Так как наши данные относятся к периоду наблюдения 18 месяцев, мы не можем экстраполировать наши результаты на долгосрочную вероятность поддержания синусового ритма или контроля артериального давления. Более того, использование имплантируемых мониторов для оценки сердечного ритма позволит более точно детектировать рецидивы ФП, чем запись ЭКГ и 24 часовое ХМЭКГ [6, 109].

## ВЫВОДЫ

- 1) 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;
- 2) 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;
- 3) 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;
- 4) Наибольшая эффективность ренальной денервации в отношении сохранения синусового ритма наблюдается у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и персистирующей формой фибрилляции предсердий (BP 0,24; 95% ДИ 0,08-0,69);
- 5) 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;
- 6) 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

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.

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).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Ревешвили А.Ш. Фибрилляция предсердий: новые подходы к интервенционному лечению //Вестник Российской АМН.-2009.-№1-С.4-9.
2. Бокерия Л.А., Ревешвили А.Ш., Оганов Р.Г. и другие. Клинические рекомендации по диагностике и лечения пациентов с фибрилляцией предсердий. // Вестник Аритмологии 2010, 59, 53-77.
3. Покушалов ЕА, Романов АБ, Артеменко СНи другие. Циркулярная изоляция легочных вен в сочетании с денервацией почечных артерий у пациентов с фибрилляцией предсердий и резистентной артериальной гипертензией// Вестник Аритмологии 2013, 71, 19-26.
4. Фомин И. В. Артериальная гипертензия в Российской Федерации-последние 10 лет. Что дальше? Сердце. 2007;6 (3):1–6.
5. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., и другие. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3;5-26.
6. Шабанов ВВ, Романов АБ, Артеменко СН. И другие Определение оптимального подхода в лечении пациентов с ранними рецидивами фибрилляции предсердий после первой процедуры аблации //Патология кровообращения и кардиохирургия 2013, 1, 113-122.
7. Allen EV. Sympathectomy for essential hypertension. *Circulation* 1952;6:131–140.
8. Bakris GL, Townsend RR, Liu M, et al. For the SYMPLICITY HTN-3 Investigators. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPLICITY HTN-3. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1071–8.
9. Bangalore S, Fayyad R, Laskey R, et al. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. Prevalence, predictors, and outcomes in

- treatment-resistant hypertension in patients with coronary disease. *Am J Med* 2014;127:71–81.
10. Barajas L, Powers K, Wang P. Innervation of the renal cortical tubules: a quantitative study. *Am J Physiol* 1984;247:F50 –F60.
  11. Baudrie V, Frank M, Steichen O, et al. Influence of renal artery denervation on blood pressure variability and baroreflex sensitivity: a prospective consecutive case-series. *J Hypertens* 2011;29. e50.
  12. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271:840–844.
  13. Benjamin EJ, Wolf PA, D’Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946 –952
  14. Bhatt DL, Kandzari DE, O’Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *New Engl J Med* 2014;370: 1393–401.
  15. Bigazzi R, Kogosov E, Campese VM. Altered norepinephrine turnover in the brain of rats with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1901–1907.
  16. Bornstein NM, Aronovich BD, Karepov VG, et al. Stroke Registry. 3600 consecutive patients. *Stroke* 27:1770–1773.
  17. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, et al. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002;136:438-48.
  18. Brandt MC, 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;59:901–9.
  19. Brinkmann J, Heusser K, Schmidt BM, et al. Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult-to-control hypertensive patients: prospective case series. *Hypertension* 2012;60:1485–90.
  20. Brod J. Renal circulation. In: Brod J, ed. *The Kidney*. London, Butterworths, 1973:41–75.

21. Calaresu FR, Ciriello J. Renal afferent nerves affect discharge rate of medullary and hypothalamic single units in the cat. *J Auton Nerv Syst* 1981;3:311.
22. Calhoun DA, 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;51:1403-19.
23. Calkins H, Kuck KH, Cappato R et al. 2012HRS/EHRA/ECASExpertConsensus Statement on Catheter and SurgicalAblation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, proceduraltechniques, patientmanagement and follow-up, definitions, endpoints, and researchtrialdesign. *Europace*. 2012 Apr;14(4):528-606.
24. Campese VM, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension* 1995;25:878–82.
25. Caverson MM, Ciriello J. Effect of stimulation of afferent renal nerves on plasma levels of vasopressin. *Am J Physiol* 1987;252:R801–R807.
26. Chen PS, Douglas P (2006) Zipes Lecture. Neural mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 3:1373–137730.
27. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-52.
28. Chobanian AV-2, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report//*JAMA* 2003,289,2560-72.
29. Ciriello J. Afferent renal inputs to paraventricular nucleus vasopressin and oxytocin neurosecretory neurons. *Am J Physiol* 1998;275:R1745–R1754.
30. Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, et al. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation* 2009; 119:2146–2152.

31. Converse RL Jr., Jacobsen TN, Toto RD, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992;327: 1912–8.
32. Coote JH. A role for the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the autonomic control of heart and kidney. *Exp Physiol* 2004;90: 169–173.
33. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2063-70.
34. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012;125: 1635–42.
35. Davies JE, Manisty CH, Petraco R, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study. *Int J Cardiol* 2013;162:189–92.
36. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011;57:898–902.
37. Di Bona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997;77:75–197.
38. Di Bona GF. Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289:R633–41.
39. Disertori M, Latini R, Barlera S, et al. GISSI-AF Investigators, Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(16):1606-17.
40. Dizon JM, Chen K, Bacchetta M, et al. A comparison of atrial arrhythmias after heart or double-lung transplantation at a single center: insight into the mechanism of post-operative atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2043–2048.
41. Doumas M, Douma S. Renal sympathetic denervation: the jury is still out. *Lancet* 2010;376:1878-80.

42. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988 to 2008. *J Am Med Assoc* 2010;303:2043e50.
43. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens* 2000;13:S99 –S105.
44. Esler M, Rumantir M, Kaye D, et al. Sympathetic nerve biology in essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:986 –989.
45. Esler M, Schlaich M, Sobotka P, et al. Catheter-based renal denervation reduces total body and renal noradrenaline spillover and blood pressure in resistant hypertension. *J Hypertens* 2009;27. S167.
46. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903-9.
47. Ferguson AV, Latchford KJ, Samson WK. The paraventricular nucleus of the hypothalamus—a potential target for integrative treatment of autonomic dysfunction. *Expert Opin Ther Targets* 2008;12:717–727.
48. Flesch M, Maack C, Cremers B, et al. Effect of beta-blockers on free radical-induced cardiac contractile dysfunction. *Circulation* 1999; 100:346–353
49. Frank M, Bobrie G, Azizi M, et al. Clinical profile of patients referred to a tertiary hypertension unit in a city area. *J Hypertens* 2010;28. e264.
50. Gage BF, Waterman AD, Shannon W., et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation // *JAMA*. 2001 Jun 13;285(22):2864-70.
51. Gewirtz JR, Bisognano JD. Catheter-based renal sympathetic denervation: A targeted approach to resistant hypertension//*Cardiol J*. 2011,18,97-102.
52. Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 43:241–247.

53. Handa RK, Johns EJ. Interaction of the renin-angiotensin system and the renal nerves in the regulation of rat kidney function. *J Physiol* 1985;369:311–321.
54. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:1974–9.
55. Hering D, Esler MD, Schlaich MP. Chronic kidney disease: role of sympathetic nervous system activation and potential benefits of renal denervation. *Eurointervention* 2013;9 suppl:R127–35.
56. Hering D, Mahfoud F, Walton AS, et al. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1250–7.
57. Hesse IF, Johns EJ. The effect of graded renal nerve stimulation on renal function in the anaesthetized rabbit. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol* 1984;79:409–414.
58. Hollenberg NK, Williams GH, Adams GF. Essential hypertension: abnormal renal vascular and endocrine responses to a mild psychological stimulus. *Hypertension* 1981;3:11–17.
59. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011;123(14):1501-8.
60. Isberg EM, Peet MM. The influence of supradiaphragmatic splanchnicectomy on the heart in hypertension. *Am Heart J* 1948;35:567–583.
61. Janssen BJA, Van Essen H, Vervoort-Peters LHTM, et al. Role of afferent renal nerves in spontaneous hypertension in rats. *Hypertension* 1989;13:327–333
62. January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014AHA/ACC/HRSguideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):2071-104.

63. Jayachandran JV, Sih HJ, Winkle W, et al. Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation. *Circulation* 2000; 101:1185–1191.
64. Johns EJ, Lewis BA, Singer B. The sodium-retaining effect of renal nerve activity in the cat: role of angiotensin formation. *Clin Sci Mol Med* 1976;51:93–102.
65. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022e31.
66. Kaarisalo MM, Immonen-Raiha P, Marttila RJ, et al. Atrial fibrillation and stroke. Mortality and causes of death after the first acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28:311–315.
67. Kaltenbach B, Franke J, Bertog SC, et al. Renal sympathetic denervation as second-line therapy in mild resistant hypertension: a pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;81:335–9.
68. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the Symplicity HTN-3 trial. *Clin Cardiol* 2012;35:528–35.
69. Katriotis DG, Pokushalov E, Romanov A, et al. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:2318–2325.
70. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217–23.
71. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sc* 1939;197:332–353.
72. Kopp U-1, Cicha MZ, Smith LA, et al. Nitric oxide modulates renal sensory nerve fibers by mechanisms related to substance P receptor activation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281:R279–R290.
73. Kopp U, Cicha MZ, Smith LA. Dietary sodium loading increases arterial pressure in afferent renal-denervated rats. *Hypertension* 2003; 42:968 –973.

74. Kopp UC, Cicha MZ, Nakamura K, et al. Activation of EP4 receptors contributes to prostaglandin E2-mediated stimulation of renal sensory nerves. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;287:F1269–F1282.
75. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med.* 1995;98:476–484.
76. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275–81.
77. Krum, Barman N, Schlaich M, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57:911–7.
78. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:139–146.
79. Lambert E, Straznicky N, Schlaich M, et al. Differing pattern of sympathoexcitation in normal-weight and obesity-related hypertension. *Hypertension* 2007;50:862–8.
80. Lau DH, Mackenzie L, Kelly DJ, et al. Hypertension and atrial fibrillation: evidence of progressive atrial remodeling with electrostructural correlate in a conscious chronically instrumented ovine model// *Heart Rhythm.* 2010, 7(9), 1282-90.
81. Letsas KP, Weber R, Burkle G, et al. Preablative predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: the potential role of inflammation. *Europace.* 2009;11(2):158-63.
82. Linz D, van Hunnik A, Ukena C, et al. Renal denervation: effects on atrial electrophysiology and arrhythmias. *Clin Res Cardiol.* 2014 Oct;103(10):765-74.
83. Liu L, Barajas L. The rat renal nerves during development. *Anat Embryol (Berl)* 1993;188:345–361.

84. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011;123:1940–6.
85. Mahfoud F, Himmel F, Ukena C, et al. Treatment strategies for resistant arterial hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:725–31.
86. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2012;60:419–24.
87. Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, et al. Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Circulation* 2013;128:132–40.
88. Mahfoud F., Luscher T.F., Andersson B., et al. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2149-57.
89. Malpas SC, Evans RG. Do different levels and patterns of sympathetic activation all provoke renal vasoconstriction? *J Auton Nerv Syst* 1998; 69:72– 82.
90. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2159-219.
91. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005; 36:1115–1119.
92. Mikhaylov E, Kanidieva A, Sviridova N, et al. Outcome of anatomic ganglionated plexi ablation to treat paroxysmal atrial fibrillation: a 3-year follow-up study. *Europace* 2011; 13:362–370.
93. Miyazaki S, Kuwahara T, Kobori A, et al. Preprocedural predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein antrum isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: long-term follow-up results. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;22(6):621-5.

94. Moreira W., Timmermans C., Wellens Hein J.J., et al. Can Common-Type Atrial Flutter Be a Sign of an Arrhythmogenic Substrate in Paroxysmal Atrial Fibrillation? *Circulation*. 2007; 116:2786–2792.
95. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114:119–125.
96. Norvell JE. The aorticorenal ganglion and its role in renal innervation// *J Comp Neur* 1968,133,101-112.
97. Ogawa M, Zhou S, Tan AY, et al. Left stellate ganglion and vagal nerve activity and cardiac arrhythmias in ambulatory dogs with pacing-induced congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:335–343.
98. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006; 296:1242–1248.
99. Oral H., Scharf C., Chugh A. et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation*. 2003; 108: 2355-2360.
100. Oral H., Chugh A., Good E. et al. A Tailored Approach to Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2006; 113: 1824-1831.
101. Ott C, Mahfoud F, Schmid A, et al. Renal denervation in moderate treatment resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1880–6.
102. Ott C, Schneider MP, Schmieder RE. Ruling out secondary causes of hypertension. *Eurointervention* 2013;9 suppl:R21–8.
103. Pachon M J.C., Pachon M. E.I., Pachon M.J.C. et al. A new treatment for atrial fibrillation based on spectral analysis to guide the catheter RF-ablation. *Europace*. 2004; 6(6): 590-601.
104. Pan JY, Bishop VS, Ball NA, et al. Inability of dorsal spinal rhizotomy to prevent renal wrap hypertension in rats. *Hypertension* 1985;7:722–728.

105. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz, et al. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 86:747–803.
106. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States 2003 to 2008. *Hypertension* 2011;57:1076–80.
107. Persu A, Jin Y, Monge M, et al. Renal denervation in resistant hypertension: experience at 8 leading European Hypertension Centres. *J Hypertens* 2013;31 suppl:e47–8.
108. Pokushalov E, Romanov A, Shugayev P, et al. Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2009; 6:1257–1264
109. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. Ablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: 1-year follow-up through continuous subcutaneous monitoring//*J Cardiovasc Electrophysiol* 2011, 22,369-75.
110. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1163–70.
111. Prugger C, Keil U, Wellmann J, et al. Blood pressure control and knowledge of target blood pressure in coronary patients across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *J Hypertens* 2011;29:1641e8.
112. Reddy V., Jeffrey W. Olin, DO Renal Denervation for Resistant Hypertension Not Dead Yet? *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:11: 1088 – 9 1.
113. Reil JC, Hohl M, Selejan S, et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33:2098–2108.
114. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1749e57.
115. Schirmer SH, Sayed MM, Reil JC, et al. Improvements of left-ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: effects beyond blood pressure and heart rate reduction. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 13;63(18):1916-23.

116. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:932–4.
117. Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, et al. Sympathetic activation in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:933–9.
118. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension* 2009; 54:1195-201.
119. Schlaich MP, Straznicky N, Grima M, et al. Renal denervation: a potential new treatment modality for polycystic ovary syndrome? *J Hypertens* 2011;29:991–6.
120. Schlaich MP, Schmieder RE, Bakris G, et al. International expert consensus statement: Percutaneous transluminal renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013, 62(22), 2031-45.
121. Schlaich MP, Bart B, Hering D, et al. Feasibility of catheter-based renal nerve ablation and effects on sympathetic nerve activity and blood pressure in patients with end-stage renal disease. *Int J Cardiol* 2013;168:2214–20.
122. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011; 91:265–325.
123. Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, et al. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:483–490.
124. Singh SN, Tang XC, Singh BN, et al. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:721–730.
125. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, et al. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:217-22.
126. Smithwick RH. Surgical treatment of hypertension. *Am J Med* 1948; 4:744 – 759.

127. Smithwick RH-1. Hypertensive vascular disease: results of and indications for splanchnicectomy. *J Chron Dis* 1955;1:477–496.
128. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86:516–521.
129. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A populationbased study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113:359–364.
130. Straznicky NE, Grima MT, Eikelis N, et al. The effects of weight loss versus weight loss maintenance on sympathetic nervous system activity and metabolic syndrome components. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:E503–8.
131. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57:911–7.
132. Thomas MC, Dublin S, Kaplan RC, et al. Blood pressure control and risk of incident atrial fibrillation. *Am J Hypertens* 2008; 21:1111–1116.
133. Thrall G, Lane D, Carroll D, et al. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448e1–448e19.
134. Tzafriri AR, Mahfoud F, Keating JH, et al. Innervation patterns may limit response to endovascular renal denervation. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1079–87.
135. Ukena C, Bauer A, Mahfoud F, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of electrical storm: first-in-man experience. *Clin Res Cardiol* 2012;101:63–7.
136. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, et al.. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;89:724–730.
137. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129mmHg. *JAMA* 1967;202:1028–1034.

138. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970;213:1143–1152.
139. Vollmann D, Sossalla S, Schroeter MR Renal artery ablation instead of pulmonary vein ablation in a hypertensive patient with symptomatic, drug-resistant, persistent atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol.* 2013 Apr;102(4):315-8.
140. Wang DH, Li J, Qiu J. Salt-sensitive hypertension induced by sensory denervation: introduction of a new model. *Hypertension*1998;32:649–653.
141. Whitelaw GP, Kinsey D, Smithwick RH. Factors influencing the choice of treatment in essential hypertension: surgical, medical, or a combination of both. *Am J Surg*1964;107:220 –231.
142. Widmann C, Gibson S, Jarpe MB, et al. Mitogen-activated protein kinase: conservation of a three-kinase module from yeast to human. *Physiol Rev*1999;79:143–180.
143. Wilhelmsen L, Rosengren A, Lappas G Hospitalizations for atrial fibrillation in the general male population: morbidity and risk factors. *J Intern Med* 2001; 250:382–389.
144. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak 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;58:559–65.
145. Wurzner G, Chioloro A, Maillard M, et al. Renal and neurohormonal responses to increasing levels of lower body negative pressure in men. *Kidney Int* 2001;60: 1469–1476.
146. Wu W, Scholey JW, Sonnenberg H, et al. Renal vascular morphology and haemodynamics in Dahl salt-sensitive rats on high salt/low potassium diet: neural and genetic influences. *J Hypertens*2000; 18:783–793.

147. Ye S, Ozgur B, Campese VM. Renal afferent impulses, the posterior hypothalamus, and hypertension in rats with chronic renal failure. *Kidney Int*1997;51:722–727.
148. Yoshimoto M, Sakagami T, Nagura S, et al. Relationship between renal sympathetic nerve activity and renal blood flow during natural behavior in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286: R881–R887.
149. Yusuf S, Healey JS, Pogue J, et al. ACTIVE I Investigators, Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(10):928-38.
150. Zhong MK, Duan YC, Chen AD, et al. Paraventricular nucleus is involved in the central pathway of cardiac sympathetic afferent reflex in rats. *Exp Physiol*2008;93:746 –753.
151. Zipes DP, Mihalick MJ, Robbins GT Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness. *Cardiovasc Res* 1974; 8:647–655.