

Материал поступил в редакцию: 17-09-2015
Материал принят к печати: 09-11-2015
УДК 616; 616.43; 616-008.9; 616.39



This work is licensed under a
[Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Impact of renal artery denervation on insulin resistance in patients with resistant hypertension

Abdurashid Mussayev^{1,2}, Marat Aripov¹, Serik Alimbayev¹, Gulnara Zhussupova²

¹«National research cardiac surgery center», Astana, Kazakhstan

²Astana Medical University, кафедра кардиологии, Astana, Kazakhstan

Abstract

The aim: To study the effect of renal artery denervation on blood pressure and insulin resistance in patients with resistant hypertension

Methods: Sixty-three patients underwent denervation of the renal arteries with resistant hypertension. We investigate blood pressure, glucose tolerant test, HOMA-IR and the level of glucose in blood.

Results: It showed a significant reduction in office systolic ($-36,1 \pm 22,2$ mm Hg; $P < 0.0001$) and diastolic ($-22,3 \pm 14,2$ mm Hg; $P < 0.0001$) blood pressure; no statistically significant reduction in glucose tolerant test ($6,7 \pm 2,5$ to $6,1 \pm 1,9$; $P = 0,25$). Insulin resistance index fell from an average of $3,0 \pm 4,6$ baseline to $2,5 \pm 3,7$ ($p = 0.007$) at 12 months after denervation of the renal arteries.

Conclusions: renal artery denervation is a safe and effective method of treatment for resistant hypertension, which also has a positive effect on glucose metabolism

Keywords: resistant hypertension - renal artery denervation - insulin resistance.

J Clin Med Kaz 2015; 4(38):25-29

Автор для корреспонденции: Абдурашид Мусаев, АО «Национальный научный кардиохирургический центр», Астана, Казахстан, E-mail: abdu5@mail.ru.

РЕЗИСТЕНТТІ АРТЕРИАЛДЫ ГИПЕРТЕНЗИЯСЫ БАР ЕМДЕЛУШІЛЕРДІҢ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТТІЛІГІНЕ БҮЙРЕК АРТЕРИЯСЫ ДЕНЕРВАЦИЯСЫНЫҢ ӘСЕРІ

Мұсаев А.А.^{1,2}, Әріпов М.А.¹, Әлімбаев С.А.¹, Жүсіпова Г.Қ.²

¹ «Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы» АҚ, Астана, Қазақстан

² «Астана медицина университеті» АҚ, кардиология кафедрасы Астана, Қазақстан

Тұжырымдама

Мақсаты: Резистентті артериалды гипертензиясы бар емделушілердің инсулинге резистенттілігіне бүйрек артериясы денервациясының әсерін меңгеру.

Әдістері: Резистентті артериалды гипертензиясы бар бүйрек артериясы денервациясы 63 емделушіге орнатылды. Артериалды қысым, глюкозотолерантты тесті, НОМА-IR индексі, қандағы глюкоза құрамының зерттеуі жүргізілді.

Нәтижесі: офистік систоликалық ($-36,1 \pm 22,2$ мм рт.ст.; $P < 0.0001$) және диастоликалық ($-22,3 \pm 14,2$ мм сын. бағ.; $P < 0.0001$) артериалды қысымның мәні төмендеуі байқалады; глюкозаға толерантты тесттің статистикалық мәнді төмендеуі байқалмайды ($6,7 \pm 2,5$ на $6,1 \pm 1,9$; $P = 0,25$). Инсулинге резистенттілік индексі орташа $3,0 \pm 4,6$ түсті және бүйрек артериясы денервациясының 12 айдан кейін $2,5 \pm 3,7$ ($p = 0.007$) түсті.

Қорытынды: Бүйрек артериясының денервациясы тиімді және резистентті артериалды гипертензия барысында қауіпсіз емдеу әдісі болып табылады. Ол глюкоза алмасуына оң әсерін тигізеді.

Маңызды сөздер: резистентті артериалды гипертензия – бүйрек артериясының денервациясы - инсулинорезистенттілік.

ВЛИЯНИЕ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ НА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Мусаев А.А.^{1,2}, Арипов М.А.¹, Алимбаев С.А.¹, Жусупова Г.Қ.²

¹ АО «Национальный научный кардиохирургический центр», Астана, Казахстан

² АО «Медицинский университет Астана», кафедра кардиологии Астана, Казахстан

Резюме

Цель: изучить влияние денервации почечных артерий на артериальное давление и инсулинорезистентность у пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

Методы: Шестидесяти трем пациентам выполнена денервация почечных артерий с резистентной артериальной гипертензией. Проведено исследование артериального давления, глюкозотолерантного теста, индекса НОМА-IR, уровня глюкозы в крови.

Результаты: отмечается значительное снижение офисного систолического ($-36,1 \pm 22,2$ мм рт.ст.; $P < 0.0001$) и диастолического ($-22,3 \pm 14,2$ мм рт.ст.; $P < 0.0001$) артериального давления; не отмечается статистически значимого снижения глюкозотолерантного теста ($6,7 \pm 2,5$ на $6,1 \pm 1,9$; $P = 0,25$). Индекс инсулинорезистентности снизился в среднем с $3,0 \pm 4,6$ исходно до $2,5 \pm 3,7$ ($p = 0.007$) через 12 месяцев после денервации почечных артерий.

Выводы: денервация почечных артерий эффективный и безопасный метод лечения при резистентной артериальной гипертензии, которая также положительно влияет на метаболизм глюкозы.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия - денервация почечных артерий - инсулинорезистентность.

Введение

Резистентная артериальная гипертензия (РГ) является одной из социально-значимых проблем как в Казахстане, так и во всем мире, так как находится в ряду наиболее частых причин потери трудоспособности и стойкой инвалидизации [1-3]. В развитых странах почти у 30% взрослого населения отмечается повышенное систолическое (более 140 мм рт.ст.) и/или диастолическое (более 90 мм рт.ст.) артериального давления. Из них 10% - 15 % составляет РГ [4,5]. Симпатическая нервная система играет большую роль в регуляции артериального давления. У лиц с РГ нередко встречается нарушенная толерантность к инсулину. Постоянно повышенная активность симпатoadренальной системы может еще больше усугублять метаболизм глюкозы и инсулинорезистентность [6,7]. Именно инсулинорезистентность является одним из основных механизмов артериальной гипертензии [8]. Целью данной работы является изучение эффекта денервации почечных артерий на уровень глюкозы и инсулинорезистентность, а также на артериальное давление у пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

Материалы и методы

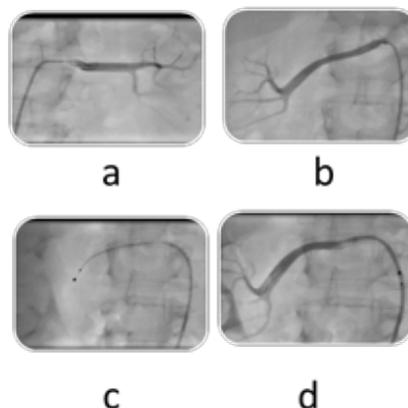
С февраля 2012 года по июнь 2014 год было выполнено 63 денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, с наблюдением в послеоперационном периоде 12 месяцев. Проводился проспективный анализ артериального давления, креатинина, инсулина, тощаковой глюкозы в крови, глюкозотолерантный тест, одобренный этическим комитетом АО ННКЦ. Со всеми пациентами предварительно проводилась беседа на участие в исследовании и подписывалось письменное согласие. Всем пациентам проводилось лечение согласно Хельсинкской Декларации.

Критерием включения в исследование было офисное артериальное давление ≥ 160 мм рт.ст. (≥ 145 мм рт.ст. у пациентов с сахарным диабетом второго типа), несмотря на прием трех и более антигипертензивных препаратов на максимальных дозах, одним из которых был диуретик; возраст более 19 лет; скорость клубочковой фильтрации более 40 мл/мин. Критерием исключения были гемодинамически значимый стеноз почечных артерий; сахарный диабет 1-го типа; беременность; интервенционные вмешательства на почечные артерии в анамнезе (стентирование почечных артерий, баллонная ангиопластика почечных артерий); инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия; гемодинамически значимые поражения клапанного аппарата сердца; перенесенный инсульт за последние 5 месяцев; скорость клубочковой фильтрации менее 40 мл/мин. Пациенты поступали в АО ННКЦ со всех областей Казахстана, основная доля пациентов приходилась на Северо-Казахстанскую область. Большая часть пациентов проходили амбулаторную консультацию в АО ННКЦ для верификации диагноза и корректировки лечения. При подтверждении резистентной артериальной гипертензии в плановом порядке госпитализировались в отделение интервенционной кардиологии, где после обследования проводилась денервация почечных артерий.

Всем пациентам за 30 минут до процедуры выполнялась премедикация. Денервация почечных артерий проводилась под местной анестезией в условиях рентгеноперационной. Болюсно вводился гепарин из расчета 80 Ед/кг (АСТ более 250 сек). Пунктировалась общая бедренная артерия

справа или слева по методике Сельдингера, в одном случае через лучевую артерию. Устанавливался интрадьюсер 6 Fg, по показаниям выполнялась коронароангиография. Далее с помощью диагностического катетера проводилась аортография на уровне брюшной аорты для визуализации анатомии почечных артерий. После этого в устье почечной артерии устанавливался гайд катетер 6 Fg, через который проводился абляционный катетер Symplicity (Medtronic, Inc.). Проводилась билатеральная почечная денервация (рисунок 1).

Количество абляционных точек зависело от диаметра и длины почечной артерии. Также абляция проводилась при гемодинамически незначимых стенозах почечных артерий,



- a- Ангиография левой почечной артерии
- b- Ангиография правой почечной артерии
- c- Абляция дистальной части правой почечной артерии
- d- Контрольная ангиография

Рисунок 1 - Распределение больных с ВГА по клиническим формам, РКИБ, 2002-2003 годы и 2012-2013 годы

добавочной почечной артерии при диаметре более 2,5 мм. При диаметре почечной артерии более 5 мм количество абляции было 6 и более. Соответственно меньший диаметр почечной артерии меньшее количество абляционных точек. После каждой абляции выполнялась ангиография почечных артерий для исключения повреждения сосуда. Каждая абляция длилась около двух минут с мощностью до 8 Вт. Абляции выполнялись с дистальной части почечной артерии по направлению к устью и позиционировали в циркулярной плоскости на все стенки почечной артерии. Средняя продолжительность процедуры составило 50 минут. После процедуры проводилась мануальная компрессия места пункции до полного гемостаза и накладывалась давящая повязка на 24 часа.

Всем пациентам до процедуры проводилась комплексная скрининг диагностика (анализы крови, мочи, эхокардиография, тест 6 минутной ходьбы, УЗИ органов брюшной полости, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления). Пациентам с индексом масс тела более 27 кг/м² проводился глюкоз толерантный тест (ГТТ). Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR рассчитывали по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$ [9]. Измерение офисного артериального давления проводили в сидячем положении через 5 минут отдыха, согласно рекомендациям JNCVII [10]. Выполнялось трехкратное измерение офисного АД и принималось среднее их значение.

В послеоперационном периоде повторный осмотр проводилина 3, 6, 12 месяце, далее ежегодно. Объем исследований в этом случае включал: измерение офисного и амбулаторного артериального давления, оценку общеклинических анализов крови, мочи, определения индекса НОМА-IR, выполнение ЭКГ, Холтера, ЭхоКГ, УЗИ почек, и оценку качества жизни пациентов с помощью опросника SF-36. При невозможности пациентами посещения клиники, информация о состоянии обследуемого передавалась участковыми кардиологами. Изменения в гипотензивной терапии проводили независимо от схемы запланированных осмотров.

Применялся дескриптивный анализ с использованием среднего стандартного отклонения. Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения Excel 2013, SPSS (версия 17.0, Chicago, IL).

Результаты исследования

Денервация почечных артерий выполнена 63 пациентам с подтвержденной резистентной артериальной гипертензией. Медиана антигипертензивных препаратов составила 4. В таблице 1 представлены исходные данные и общая характеристика пациентов.

Основная часть пациентов были мужчины n=56%.

Таблица 1 Исходная общая характеристика пациентов

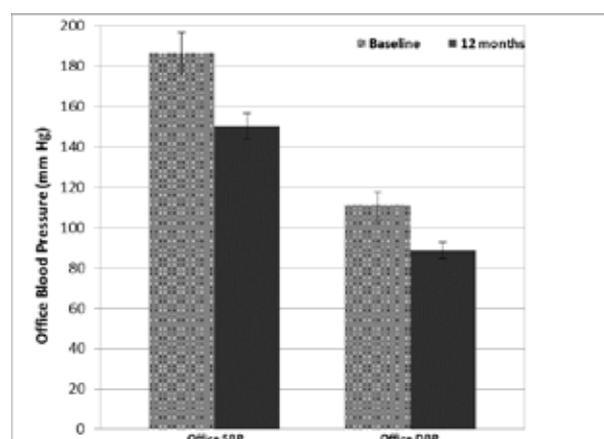
Характеристика пациентов	Единицы измерения (%), ± стандартное отклонение, n - количество
Общее количество пациентов, n	63
Возраст, года	54,4±9,4
Пол (женский), n (%)	28 (44%)
Индекс массы тела, кг/м ²	30,8±4,4
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	100,2±33,6
Сахарный диабет II типа, n (%)	20 (32%)
Инсулин резистентность, n (%)	6 (9%)
ГТТ ммоль/л*	6,8±2,5
НОМА-IR †	3.0±4.6
Глюкоза в крови, ммоль/л	6,2±2,3
Медиана количества антигипертензивных препаратов	4 (4-5)
Пациенты с добавочной почечной артерий	7 (11%)
Офисное систолическое артериальное давление, (мм рт.ст.)	186,5±20,7
Офисное диастолическое артериальное давление, (мм ст.рт.)	110,9±13,9
Инсульт в анамнезе, n (%)	18

* - глюкозотолерантный тест

† - индекс Хома

Средний возраст составил 54,4±9,4. Все пациенты принимали три и более антигипертензивных препарата разной группы. Сахарным диабетом II типа болели 32% пациентов, диагностированный более 12 месяцев назад. Диагноз был поставлен согласно рекомендациям ассоциации Американских диабетологов [11]. Все пациенты с сахарным диабетом II типа на протяжении всего исследования не меняли антидиабетическую терапию. В данной статье мы решили показать 12 месячный результат влияния денервации почечных артерий на артериальное давление и метаболизм глюкозы. Через 12 месяцев после денервации почечных артерий отмечается значительное снижение офисного систолического (-36,1±22,2 мм рт.ст.; P<0.0001) и диастолического (-22,3±14,2 мм рт.ст.; P<0.0001) артериального давления (рисунок 1).

У пятерых пациентов (8%) отмечается незначительное снижение систолическое артериальное давление (<10 мм рт.ст.) через 12 месяцев после денервации почечных артерий.



SBP – систолическое артериальное давление
DBP – диастолическое артериальное давление
Рисунок 2 - Изменения офисного артериального давления до и через 12 месяцев после денервации почечных артерий

Через 12 месяцев после процедуры медиана количества антигипертензивных препаратов уменьшилось до 3 (3-4). Также уменьшалась дозировка антигипертензивных препаратов в зависимости от клинической картины артериальной гипертензии.

Во время процедуры пациенты испытывали боль связанную непосредственной с аблацией, ни у одного пациента не отмечалось повреждение почечной артерии вовремя и после процедуры. У одного пациента (1,6%) была не пульсирующая гематома в паховой области в месте пункции, которая разрешилась без каких-либо хирургических вмешательств. Средний уровень креатинина вырос от $90,7 \pm 38,4$ ммоль/л исходно до $100,0 \pm 43,3$ ммоль/л через 12 месяцев ($P=0.051$).

Тридцать два процента всех пациентов имели сахарный диабет II типа. Шесть пациентов имели положительный глюкозотолерантный тест. Через 12 месяцев после процедуры не отмечается статистически значимого снижения ГТТ ($6,7 \pm 2,5$ на $6,1 \pm 1,9$; $P=0,25$). Индекс инсулинорезистентности, которая измерялась с помощью формулы НОМА-IR снизилась в среднем $3,0 \pm 4,6$ исходно до $2,5 \pm 3,7$ через 12 месяцев после процедуры ($p=0.007$).

Обсуждение

Денервация почечных артерий является первым чрескожным нефармакологическим методом лечения резистентной артериальной гипертензии [12]. Несмотря на разноречивые результаты различных международных исследований [12-15], данные нашего исследования показыва-

ют достоверно значимое снижение артериального давления через год после процедуры. Также можно предполагать, что симпатическая нервная система является важным регулятором в инсулинорезистентности, так как после денервации почечных артерий улучшается инсулинорезистентность и метаболизм глюкозы. Активация симпатoadrenalовой системы способствует инсулинорезистентности [16], метаболическому синдрому [17] и повышает риск развития сахарного диабета [6]. Повышенный уровень сахара в крови, сахарный диабет, нарушение толерантности глюкозы [18-20] - повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний, как результат воспалительных, окислительных процессов интимы сосудов, стресса и активации тромбообразования [21]. Около 50% пациентов с резистентной артериальной гипертензией могут страдать инсулинорезистентностью [22]. Полученные нами данные дополняют и расширяют понимание патофизиологии резистентной артериальной гипертензии и влияние денервации почечных артерий на инсулинорезистентность. Денервация почечных артерий относительно новая и безопасная методика лечения РГ. В настоящее время в мире проводятся множество исследований по ренальной денервации, результаты которых покажут место данной методики в клинической практике.

Выводы

Денервация почечных артерий эффективный и безопасный метод лечения резистентной артериальной гипертензии, которая также положительно влияет на метаболизм глюкозы, возможно за счет снижения активности симпатoadrenalовой системы.

Литература

1. Ram C.V.S. Hypertension: A Clinical Guide, 2014, CRC Press, pp. 12-29.
2. Lilly L.S., School H.M. Pathophysiology of Heart Disease: A Collaborative Project of Medical Students and Faculty. 2011: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
3. Shulutko B.I. Arterial'naja gipertenzija. Sankt-Peterburg. Izd-vo «Renkor», 2001, No.1: p. 381.
4. de la Sierra A., et al. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *Journal of hypertension*, 2012, No.30(6): pp. 1211-1216.
5. Persell S.D. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension*, 2011, No.57(6), pp. 1076-1080.
6. Huggett R.J., et al. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation*, 2003, No.108(25), pp. 3097-3101.
7. Dibona G.F., The sympathetic nervous system and hypertension recent developments. *Hypertension*, 2004, No. 43(2), pp. 147-150.
8. Stein C.J., Colditz G.A. The epidemic of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004, No.89(6), pp. 2522-2525.
9. Matthews D., et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985, No.28(7), pp. 412-419.
10. Chobanian A.V., 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(19), pp. 2560-2571.
11. Committee I.E. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes care*, 2009, No.32(7), pp. 1327-1334.
12. Krum H. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *The Lancet*, 2009, No.373(9671), pp. 1275-1281.
13. Bhatt D.L. et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *New England Journal of Medicine*, 2014, No.370(15), pp. 1393-1401.
14. Esler M.D. et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation*, 2012, No.126(25), pp 2976-2982.
15. Krum H. et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *The Lancet*, 2014. No. 383(9917), pp. 622-629.

-
-
16. Masuo K. et al. Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young, nonobese Japanese population. *American journal of hypertension*, 1997, No.10(1), pp. 77-83.
 17. Grassi G. et al. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Diabetologia*, 2005, No. 48(7), pp. 1359-1365.
 18. Collaboration E.R.F. The Emerging Risk Factors Collaboration: analysis of individual data on lipid, inflammatory and other markers in over 1.1 million participants in 104 prospective studies of cardiovascular diseases. *European journal of epidemiology*, 2007, No. 22(12), pp.839-869.
 19. Seshasai S.R.K. et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *The New England journal of medicine*, 2011, No. 364(9), pp. 829.
 20. Fuller J. et al. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance The Whitehall Study. *The Lancet*, 1980, No. 315(8183), pp.1373-1376.
 21. Dickinson, S. and J. Brand-Miller, Glycemic index, postprandial glycemia and cardiovascular disease. *Current opinion in lipidology*, 2005, No.16(1), pp. 69-75.
 22. Lima N.K. et al. Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension. *American journal of hypertension*, 2009, No.22(1), pp.106-111.