

ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ И НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Конради А. О.

В обзоре представлено современное состояние понимания проблемы роли вегетативной дисфункции в развитии артериальной гипертензии и сердечной недостаточности и инновационные методы воздействия на различные компоненты вегетативной нервной системы с целью лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Российский кардиологический журнал 2013, 4 (4 (102): 52-63

Ключевые слова: вегетативная нервная система, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, барорефлекс.

ФГБУ Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Конради А. О. – д. м.н., профессор, заместитель директора по научно-исследовательской работе, заведующая НИО артериальных гипертензий.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
konradi@almazovcentre.ru

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, АДМА – ассиметричный диметиларгинина, ВНС – вегетативная нервная система, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия, ЛЖ – левый желудочек, МРТ – магниторезонансная томография, РАС – ренин-ангиотензиновая система, СОАГС – синдром обструктивного апноэ во сне, СС – симпатическая нервная система, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЦНС – центральная нервная система.

Рукопись получена 16.08.2013

Принята к публикации 20.08.2013

Вегетативная регуляция кровообращения и попытки воздействия на нее исторически являются наиболее проработанным и востребованным подходом как в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, так и в аспекте инвазивной нейромодуляции. Уже в 17 веке анатомическая школа Лондона, возглавляемая Томасом Виллисом, первой в мире описала анатомическое устройство симпатической нервной системы (СНС) (1664г). В 1727г была описана нейрогенная регуляция диаметра сосудов, но лишь в 1840г появилось понимание, что вазомоторные нервы являются симпатическими нервами. И только в 1946г норадреналин был идентифицирован как симпатический нейротрансмиттер [1]. Начиная с середины 20 века, активно разрабатывались подходы к блокированию эффектов СНС, как медикаментозные, так и хирургические, включая создание ганглиоблокаторов, в дальнейшем бета-блокаторов, поясничную симпатэктомию и др.

XXI век определил новую эру в понимании роли вегетативной нервной системе (ВНС) и дисфункции ряда рефлексов в патогенезе сердечно-сосудистого континуума. Это сопровождается бурным ростом инноваций в лечении артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) с применением разного рода устройств и технологий, направленных на снижение активности СНС и вегетативную модуляцию.

Симпатическая нервная система (СНС) обладает множеством эффектов на регуляцию сердечно-сосудистой системы (ССС). Основными эффектами являются увеличение ЧСС, повышение сократимости сердца, снижение емкости венозного русла, констрикция резистивных сосудов [2]. Активация пара-

симпатической нервной системы в основном реализуется через хронотропные влияния.

Длительная активация СНС приводит к четырем группам последствий:

- Гемодинамические эффекты. К числу гемодинамических последствий активации СНС следует отнести, безусловно, повышение ЧСС и вазоконстрикцию. Эти эффекты сопровождаются повышением потребности миокарда в кислороде и снижением коронарного резерва, а также повышением аритмогенности. В почке симпатическая стимуляция в конечном итоге реализуется в виде задержки натрия и воды.
- Метаболические эффекты заключаются в формировании инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и нарушении липидного обмена.
- Трофические эффекты заключаются в индукции и дальнейшей стимуляции сердечно-сосудистого ремоделирования, а также эндотелиальной дисфункции.
- Изменения коагуляции – повышение гематокрита, активация тромбоцитов, прокоагуляционное действие.

Роль ВНС в становлении артериальной гипертензии и ее осложнений. Инновации в лечении

Понимание роли СНС в становлении и поддержании АГ существенно изменилось за последние 50 лет. Ранее считалось, что барорефлекторная регуляция и соответствующее изменение активности СНС участвуют лишь в краткосрочной регуляции уровня АД. Благодаря внедрению новых методологических подходов, сегодня стало очевидным, что дисбаланс ВНС, повышение симпатической импульсации, прежде всего, в почке, играет важнейшую роль в патогенезе

эссенциальной АГ. В таблице 1 представлен перечень состояний и последствий АГ, при которых доказано повышение активности СНС.

Наличие активации СНС при различных стадиях АГ известно достаточно давно [3–4]. К новым научным данным последних лет можно отнести: 1) расшифровку некоторых механизмов, ответственных за повышение активности СНС, 2) установление взаимосвязи между активацией СНС и метаболическими нарушениями при АГ, 3) уточнение роли активации СНС в стимулировании поражения органов-мишеней, 4) уточнение роли автономной дисфункции в нарушении циркадного ритма АД, 5) роль СНС в развитии АГ при ряде сопутствующих состояний, в частности, при синдроме сонного апноэ [5].

Что касается понимания новых механизмов активации СНС, это было продиктовано отсутствием убедительных данных в пользу изменения барорефлекторной функции при АГ. Помимо классических барорефлекторных влияний все большее внимание уделяется дисфункции кардиопульмонального рефлекса, роли артериальных хеморецепторов, а также гуморальным факторам, ведущим к первичной активации симпатической импульсации – таким, как лептин, инсулин, ангиотензин II. При этом продемонстрировано, что гиперинсулинемия является важнейшим фактором, вызывающим активацию СНС, тогда как эта активация способствует развитию инсулинорезистентности и всем метаболическим последствиям, объединяемым в метаболический синдром [6]. Кроме того, было показано, что многие факторы риска для АГ, связанные с образом жизни, такие как потребление поваренной соли, алкоголь и др. приводят к повышению активности СНС как основному звену патогенеза АГ [7]. Тесное взаимодействие между СНС и ренин-ангиотензиновой системой (РАС) в реализации прогипертензивных эффектов представлено в таблице 2.

Таблица 1

СНС и артериальная гипертензия: роль в патогенезе и патологические последствия

	Перечень состояний
Стадии АГ	Пограничная АГ Стойкая АГ от 1 до 3 степени Резистентная АГ
Клинические особенности АГ	АГ в молодом возрасте АГ у пожилых ИСАГ АГ при беременности АГ “белого халата” Маскированная АГ АГ при СОАГС
Профиль АД	АГ с нормальным и недостаточным снижением АД ночью АГ с избыточным и реверсивным снижением АД ночью
Поражение органов-мишеней	Гипертрофия левого желудочка Поражение почек Сосудистая жесткость Сосудистое ремоделирование Эндотелиальная дисфункция
Метаболические нарушения	Инсулинорезистентность Метаболический синдром Дислипидемия АГ при ожирении

В последние годы уточнена также роль активации СНС в развитии поражения органов-мишеней, прежде всего – гипертонии левого желудочка (ГЛЖ). Показано, что масса миокарда напрямую коррелирует с выраженностью активности СНС [8], а уровень норадреналина является независимым предиктором ГЛЖ при АГ [9]. Накоплены также новые данные о роли СНС в развитии ремоделирования мелких и крупных сосудов [10], а также в развитии почечной дисфункции [11]. Интересно, что вегетативный дисбаланс тесно связан с уровнем АДМА (ассиметричного диметиларгинина) и развитием

Таблица 2

Взаимодействие между РАС и вегетативной регуляцией артериального давления (модифицировано из [16])

Вид взаимодействия	Локализация	Механизм	Ответ
Ангиотензин II и СНС	Головной мозг	Повышение симпатической активности	Вазоконстрикция и повышение сердечного выброса
	Симпатические ганглии	Стимуляция ганглионарной передачи импульса	Вазоконстрикция и повышение сердечного выброса
	Надпочечник	Повышение высвобождения катехоламинов	Вазоконстрикция и повышение сердечного выброса
	Симпатические нервные окончания	Пресинаптические – повышение высвобождения норадреналина и снижение его обратного захвата Постсинаптические – повышение вазоконстрикторного ответа на норадреналин	Вазоконстрикция и повышение сердечного выброса
Ангиотензин II и барорефлекс	Головной мозг	Ингибирование тонуса вагуса	Изменение ЧСС
	Сердце	Ингибирование действия вагуса	Изменение ЧСС
СНС и РАС	Почка	Стимуляция юкстагломерулярного аппарата	Повышение секреции ренина

эндотелиальной дисфункции [12]. Наконец, показано, что гиперактивность СНС имеет непосредственную связь с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [13].

Несмотря на большие достижения в области изучения роли СНС в патогенезе АГ в настоящее время существует ряд методологических проблем, требующих дальнейших разработок в этой области исследований. Так, в ближайшее время будет внедрена технология микродиализа, позволяющая постоянно измерять и мониторировать уровень НА в различных органах и тканях [14]. Другим подходом станет регистрация активности не всего симпатического нерва, а отдельных его волокон [15]. Важнейшим направлением исследований будущего станет исследование изменений активности СНС в различные фазы сна и соотнесение вегетативного дисбаланса с пониманием механизмов сна. Это позволит в большей степени понять участие СНС в регуляции суточного ритма АД, его ночного снижения и раннего утреннего подъема.

В настоящее время уже очевидно, что индивидуальный уровень активности СНС имеет генетическую предрасположенность [16]. Мутации ряда генов, например гена рецептора минералокортина-4, альфа-адренорецептора, фосфодуцина, могут быть связаны с повышением активности СНС и АГ [17]. Однако конкретной гипотезы об участии генетических факторов в повышении симпатической активности не разработано.

В последние годы накапливается все больше данных о том, что активация СНС стимулирует развитие хронического воспаления, продукцию провоспалительных цитокинов клетками костного мозга и другими органами и тканями, активацию воспаления с ЦНС и стимулированию микроглиальных процессов. Это приводит к замыканию порочного круга, при котором развивающееся ремоделирование сосудов и структур мозга в дальнейшем способствует симпатической активации и прогрессированию системного воспаления. Такая теория нейрогенной гипертензии получила название теории автономного-иммунного и сосудистого дисбаланса [18].

Инновационные методы лечения резистентной АГ

Стимуляция каротидного барорефлекса

Каротидный барорефлекс представляет собой важнейшую часть нейрогенного контура регуляции кровообращения, включая собственно уровень артериального давления. [19]. Барорецепторы правого и левого каротидного синусов — это классические рецепторы, реагирующие на растяжение. Эфферентный сигнал поступает в мозг по глоссофарингеальному нерву. Ядро солитарного тракта является центральным звеном восприятия стимулов, далее импульсы передаются на вентролатеральные отделы

продолговатого мозга в координационный сосудодвигательный центр, откуда поступают импульсы, регулирующие симпатическую активность во всем организме. Реально организация барорефлекса значительно сложнее, чем коротко описано выше, так как существует немало перекрестов, анатомических шунтов и переключений с одних нейронов на другие, которые осуществляются посредством множества нейропептидов с активирующими и ингибирующими функциями. Более того, противоречивость ряда данных по физиологии барорефлекса свидетельствует о нашей ограниченности понимания его функционирования [20]. Тем не менее, независимо от интимных механизмов реализации рефлекса на уровне ЦНС, конечным результатом активации барорецепторов неизбежно является снижение тонуса СНС, что и используется как основная задача данной технологии для лечения резистентной АГ.

Идея активации барорефлекса в лечении АГ возникла достаточно давно, в 50–60 годы XX века. Первыми, кто создал устройство для стимуляции барорефлекса, были Bilgutay и Lillehei в 1965г [21]. Их разработка представляла собой компактный имплантируемый прибор с двумя дискоидными стальными электродами, имплантируемыми прямо в каротидный синус. Устройство управлялось при помощи автоматизированной детекции R зубца с поверхностного сердечного электрода. Авторы провели множество экспериментов на собаках по снижению АД и показали огромный потенциал данного подхода. Другая группа в 1964г параллельно [22] также разработала устройство с биполярными электродами для стимуляции каротидного синуса, которое также вызывало острый гипотензивный эффект на собаках с быстрым повышением АД после прекращения стимуляции. Несколько лет спустя группой Neistadt and Schwartz [23] этот результат был воспроизведен еще раз уже в хроническом эксперименте.

В большинстве исследований показано, что денервация барорефлекса у животных сопровождается изменениями уровня АД [24–25]. Имеются ограниченные наблюдения по каротидной денервации у людей в случае ятрогенного повреждения каротидного синуса при хирургическом лечении опухолей данной зоны, каротидной эндалтерэктомии, а также после лучевой терапии на область шеи. В большинстве случаев отмечено, что при этом не происходит значимого повышения АД в отдаленном периоде, а лишь транзиторный незначительный его подъем [26–27]; однако есть данные и о формировании стойкой АГ в отдаленном периоде [28].

Первой демонстрацией эффекта стимуляции барорефлекса на человеке в 1958г была работа Carlsten et al. [29]. В ней изучали больных с опухолями шеи, у которых имелась необходимость хирургических манипуляций в области каротидного

синуса. Электрическая стимуляция каротидного синуса вызывала типичный гемодинамический ответ: падение АД и ЧСС. В 1965г Bilgutay and Lillehei [30] опубликовали первую работу о наблюдении за пациентами, которым стимуляция бароферлекса проводилась в течение 12 месяцев. Из двух пациентов у одного был достигнут стойкий эффект по снижению АД, у второго наблюдалось ускользание эффекта. Примерно в это же время Schwartz et al. опубликовали [31] результаты хронической стимуляции барорефлекса у 11 пациентов длительностью от 5 месяцев до 2,5 лет со снижением АД от 30 до 110 мм рт.ст. для систолического и от 24 до 80 мм — для диастолического. При этом у двух пациентов не было эффекта, а один пациент погиб после операции от почечной недостаточности.

Всего за короткий период было опубликовано 64 случая применения электрической активации барорефлекса [32–34]. Из них в 44 случаях отмечено существенное снижение АД, при длительности наблюдения от 1 до 37 месяцев, а у 8 пациентов вообще удалось отменить антигипертензивную терапию [35]. В то время техника стимуляции была иной и основывалась на принципе внешнего генератора, имплантируемого ресивера импульсов (с антенной) и стимулирующих электродов. Теоретической основой метода было ожидание того, что постоянные сигналы с нервов будут восприниматься ЦНС как признак повышения АД и реализовываться в снижении активности СНС. Интересно, что эффект наблюдался достаточно долго, вплоть до 12 лет наблюдения. Имплантируемая система, носящая название CSNS (carotid sinus nerve stimulation), использовавшаяся до 80-х годов, имела ряд недостатков, основными из которых были низкая емкость батареи, требующая частой реимплантации, а также технические проблемы с электродами, вызывающие стимуляцию мышц и нервов, а также повреждение самого синуса при их имплантации.

В итоге ряд побочных эффектов и техническое несовершенство предложенных устройств быстро привели к потере интереса к данной методике по мере совершенствования лекарственных подходов к снижению АД.

Реализация принципа стимулирования барорецепторов каротидной зоны с целью лечения резистентной АГ на современном этапе представляет собой устройство Rheos (CVRx, Maple Grove, Minn), которое осуществляет стимуляцию рецепторов по принципу хронической активации эфферентного звена барорефлекса. Совокупность методик лечения различных патологических состояний при помощи данной технологии получила название в литературе Baroreflex Activation Therapy (BAT) [36–38]. Помимо резистентной АГ, данная технология активно изучается при хронической сердечной недостаточности, патологии почек и др. Устройство состоит из генера-

тора импульсов, электродов, имплантируемых периваскулярно в каротидные синусы, и программатора. Имплантация устройства осуществляется аналогично имплантации искусственных водителей ритма под стандартной анестезией. Процедура предполагает наличие опытной команды, включающей хирурга, анестезиолога и специалиста в области АГ.

В данной системе были обеспечены важные технические преимущества, которые определили хорошую эффективность, техническую простоту и отсутствие побочных эффектов лечения. Во-первых, имплантация стимулирующих электродов в периваскулярное пространство исключает повреждение нервной дуги при вмешательстве на каротидном синусе, исключает сопутствующую активации каротидных хеморецепторов, которая может вызывать нежелательную активацию симпатической нервной системы. Подобная имплантация возможна при стандартных инвазивных процедурах на сонных артериях и не требует специальной подготовки. Генератор импульсов имплантируется подкожно, поскольку имеет миниатюрную конфигурацию подобно стандартным кардиостимуляторам. Для его программирования используются программаторы также аналогичные работающим со стандартными искусственными водителями ритма, что обеспечивает полный контроль параметров стимуляции (амплитуда, частота, продолжительность) и возможность изменять параметры стимуляции в течение дня. Наконец, современные технологии изготовления электродов не дают проблем, связанных с побочными эффектами стимуляции, а именно стимуляции мышц, болевые ощущения и т. д. Специальная форма электродов в виде перчатки и техника имплантации с расположением петель электродов по окружности позволяет избежать негативных последствий и селективно стимулировать лишь барорецепторы.

Большие преимущества обеспечиваются также программным обеспечением, которое может задавать 4 различных варианта стимуляции в течение суток. Так, например, доза стимуляции может быть запрограммирована более высокой в утренние часы, если у пациента имеется утренний подъем АД и уменьшаться ночью, при сохранном циркадном ритме АД.

Первые данные об эффективности использования данного подхода у людей были продемонстрированы при сочетанных операциях на сонных артериях. Целый ряд исследований, выполненных на небольших группах пациентов, создали основу для планирования большого клинического исследования. В 2003г, 11 пациентов в нормальном АД было включено в исследование Baroreflex Activation System Study (BRASS) [39]. Каротидные барорецепторы стимулировались под местной анестезией в течение 1-минутных интервалов. Среднее снижение АД составило со 144 до 131 мм рт.ст. сразу после стимуляции.

Таблица 3

Механизмы активации СНС при ХСН

Орган	Афферентные рецепторы	Эфферентный орган	Эффект
Аорта, каротидная зоны	Хеморецепторы (+) Барорецепторы (-)		
Сердце	Кардиопульмональные рецепторы (+) Механорецепторы желудочков (-)	Сердце	ЧСС (+) Сократимость (+) Аритмии и др (+)
Легкие (пульмональные рецепторы)	Пульмональные рецепторы (-)	Почка	Повышение ПСС Ренин. РАС (+) Реабсорбция натрия (+)
Мышцы	Метаболические рецепторы скелетных мышц (+)	Периферические сосуды	ОПСС (+)

Первое крупное исследование на больных с АГ получило название Device based therapy of hypertension (DEBuT-HT). Оно включало 45 больных с РАГ, для которых было показано значимое снижение АД с самого начала лечения до 4 лет наблюдения [40]. Относительно недавно были опубликованы данные отдаленных результатов DEBuT-HT, которые оценивали результаты такого лечения через 4 года наблюдения, и было показано снижение АД на фоне хронической работы Rheos на 53 мм рт.ст. (со 193 до 140 мм рт.ст.). Важно, что значимое снижение АД наблюдалось каждый последующий год наблюдения с максимальным эффектом в конце 4-го года. Большинство больных даже достигли целевого уровня АД, а некоторым удалось уменьшить число принимаемых препаратов. В среднем число препаратов по группе уменьшилось с 5-ти в начале исследования до 3,4 через 4 года.

Более того, активация барорефлекса обеспечила улучшение переносимости нагрузок и уменьшение выраженности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Доля больных с ГЛЖ сократилась за 12 месяцев с 85% до 43%. Более того, отмечено улучшение диастолической функции ЛЖ и уменьшение размеров левого предсердия, а также изменения геометрии ЛЖ с увеличением доли больных с нормальной геометрией против концентрической ГЛЖ. Не было также отмечено каких-либо признаков повреждения сонных артерий или формирования их стеноза [41]. В одном из исследований было показано уменьшение жесткости сосудистой стенки на фоне ВАТ терапии [42]. Показана безопасность сочетанного применения с кардиостимуляторами. Доказана также безопасность процедуры в отношении сохранности функции почек, в том числе при длительном наблюдении.

Механизмы реализации эффекта также многообразны, лишь часть из них изучена, в том числе на человеке. Так, аналогично экспериментальным моделям, стимуляция барорефлекса уменьшала активность СНС, в том числе по данным микронейрографии [43] и анализе вариабельности сердечного ритма [44–46]. Отключение стимулятора приводит

к резкому повышению симпатической активности, а возобновление его работы — к очередному снижению [43]. Длительное лечение приводило к уменьшению низкочастотного компонента спектра ВСР (симпатический компонент) и повышению высокочастотного (вагусная активность) [46]. Динамика симпатовагального индекса четко коррелировала со степенью снижения АД.

В США в исследование US Feasibility Study было включено 16 больных с таким же дизайном, как DEBuT-HT, которое продемонстрировало аналогичные результаты.

Сегодня применение искусственной стимуляции барорефлекса имеет большую доказательную базу, в том числе с применением двойного слепого метода. Это было реализовано в исследовании PIVOTAL, которое завершило наблюдение за пациентами лишь в 2011 г. Помимо вводного периода открытой терапии, исследование сопровождалось двойным слепым периодом, в котором у группы плацебо имплантированный стимулятор был отключен в отличие от сохраняющейся стимуляции в основной группе. Всего в исследование было включено 322 пациента. В группе активной терапии было отмечено не только снижение АД, но и уменьшение частоты гипертонических кризов на 43%; и почти 40% — снижение риска осложнений за 6 месяцев наблюдения. Это исследование сегодня является единственным по применению новых технологий в лечении АГ с доказанным влиянием на жесткие конечные точки.

Что касается осложнений, то они наблюдаются при имплантации данного устройства редко, но чаще, чем при денервации почечных артерий. К типичным осложнениям относятся повреждения нервов (9%), хирургические осложнения и раневая инфекция (2–5%), пульмонологические осложнения (2%). Описано развитие отека Квинке в ходе выполнения процедуры (введение контраста), несколько случаев нагноения ложа стимулятора.

Особое внимание исследователи уделяли оценке динамики состояния сонных артерий в отдаленном периоде. С этой целью было организовано динамиче-

ское дуплексное сканирование сонных артерий через 3 и 12 месяцев лечения у 40 пациентов. У 83% пациентов не наблюдалось никакой динамики состояния сонных артерий, у 7% увеличилась степень стеноза, у 10% – уменьшилась. Никому не потребовалось вмешательство по поводу стеноза артерий.

Еще одним важным аспектом является возможность изменения адаптивных реакций вегетативной нервной системы, в частности, ортостатической устойчивости. С целью оценки этого эффекта пациенты обследовались на предмет ортостатической толерантности. Среди 61 пациента ни у одного не наблюдалось ортостатической гипотонии при незначительном нарастании ЧСС в ортостазе.

В настоящее время продолжается совершенствование технических систем для осуществления каротидной стимуляции [47]. Так, на смену Rheos компанией CVRX внедряется система Varostim neo, которая работает по принципу односторонней стимуляции с применением электродов размером всего 1 мм и меньшим размером самого имплантируемого генератора при большей емкости его батареи. В настоящее время проведено первое открытое исследование эффективности данного устройства в ходе открытого многоцентрового исследования, в которое включено 40 пациентов из 10 центров. В этом исследовании было зафиксировано всего два осложнения процедуры (одна гематома ложа стимулятора и один случай раневой инфекции). При этом эффективность по первым 12 пациентам в плане снижения АД была сопоставима с данными исследования Feasibility и Pivotal. Хорошие результаты пилотного исследования послужили основой для начала более крупного рандомизированного исследования, в котором пациенты с резистентной АГ рандомизировались 1:1 на группы Varostim и только медикаментозной терапии (данные еще не опубликованы).

Симпатическая денервация почек

Почка имеет хорошо выраженную иннервацию постгангионарными симпатическими волокнами. Аксоны прегангионарных нейронов исходят из грудных и поясничных симпатических стволов и достигают пре и паравертебральных симпатических ганглиев. Для понимания нового подхода к лечению важно, что симпатические нервы проходят вдоль почечной артерии, направляясь к воротам почки. Далее они делятся на более мелкие волокна и проникают в толщу паренхимы и юкстамедуллярную зону. Активация почечных симпатических нервов приводит к увеличению высвобождения норадреналина, тогда как их перерезка ведет к двукратному сокращению регионального спилловера норадреналина [48]. Стимуляция бета-1 адренорецепторов приводит к увеличению высвобождения ренина, а альфа-1-рецепторов – к повышению реабсорбции натрия,

конструкции почечных сосудов и снижению почечного кровотока [49].

Афферентная иннервация представлена нервами тазового сплетения. Механорецепторы реагируют на растяжение, а хеморецепторы – на ишемию почки. Тела афферентных нейронов лежат в корешках (T6-L4), откуда импульсы поступают в ЦНС. Считается, что афферентная иннервация обеспечивает повышение продукции вазопрессина и окситоцина в нейрогипофизе [50–52]. При денервации почек эти восходящие стимулы также уменьшаются, что может иметь значение в поддержании эффекта.

Механизм снижения артериального давления при устранении (редукции) симпатической иннервации почки многогранен. Он включает и уменьшение секреции ренина, и уменьшение реабсорбции натрия и уменьшение гломерулярного компонента самой гипертензии, и уменьшение афферентной иннервации. В настоящее время активно обсуждается вопрос о возможностях симпатической денервации почки при других состояниях, при которых активация системы СНС и почечные эффекты имеют значение в патогенезе хронической сердечной недостаточности, резистентности к мочегонным, синдроме апноэ во сне, метаболическом синдроме и инсулинорезистентности [53].

В эксперименте показано, что двусторонняя денервация почки ведет к снижению АД у крыс линии SHR, DOCA, а также на моделях реноваскулярной АГ (two-kidney one-clip). Более того, процедура эффективна у собак с АГ, в том числе при коарктации аорты. Экспериментальные испытания технологии РЧА почечных артерий разработчиком устройства Symplicity Ardian также показали антигипертензивную эффективность при отсутствии значимого повреждения артерий.

Частичная симпатэктомия как метод лечения злокачественной АГ была предложена более 60 лет тому назад [54–57]. Начало эры современной антигипертензивной терапии привело к потере актуальности этого метода, который обладал большим числом осложнений и применялся только у больных с очень тяжелой АГ. Процедура обычно требовала 2–4 недель госпитализации и еще двух месяцев реабилитации, а также была эффективной и безопасной только в руках очень опытных хирургов. Пионерами этого подхода были такие известные в мире хирурги как Page, Craig, Peet, Isberg, Smithwick, Allen, and Adson. Проведение симпатэктомии обеспечивало почти мгновенное снижение АД после операции и улучшение отдаленной выживаемости пациентов. Удовлетворительный эффект наблюдался у половины пациентов [55]. Наиболее частыми побочными эффектами процедуры были ортостатическая гипотония, сердцебиение, одышка, ангидроз, холодные конечности, расстройства кишечника, ателектазы и др. Неудиви-

тельно, что появление эффективных антигипертензивных препаратов быстро сделало данную процедуру не слишком привлекательной для врачей и пациентов, и исследования в этой области на многие годы затормозились. В настоящее время немногие специалисты знают о том, что в 50-е годы публиковались исследования по более чем 2000 наблюдений пациентов с АГ и селективной симпатэктомией [57].

Симпатическая денервация почки в современной интерпретации представляет собой относительно малотравматичную процедуру радиочастотной абляции (РЧА) почечных сосудов длительностью около 40 минут, не требующую длительной госпитализации и реабилитации и практически лишенную системных побочных эффектов. Большинство исследований на человеке было выполнено и опубликовано группой авторов под руководством Esler (Австралия), которые и явились авторами и основными идеологами данной технологии. Публикация в *Lancet* в апреле 2009г исследования, явившегося иллюстрацией принципа трансляционной медицины, – пилотного исследования по доказательству эффективности применения на практике гипотетического эффекта денервации почки, стало настоящей сенсацией в мире АГ [58]. Исследование включало 50 пациентов с резистентной АГ (три антигипертензивных препарата, включая диуретик). Денервация почек была достигнута введением РЧА катетера через бедренную артерию и селективной билатеральной абляции почечных артерий. Использовалась оригинальная система Symplicity (Ardian Inc., Palo Alto, Calif, USA). Это исследование стало первым доказательством эффективности самого принципа, заложенного в подходе. Регистрировалось изменение АД через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после процедуры. Помимо этого, была выполнена ангиография почечных сосудов до и через 14–30 дней после процедуры и МРТ-ангиография через 6 месяцев (у ряда больных). Для 10 пациентов был выполнен анализ динамики регионального спилловера норадреналина. В качестве контрольной группы служили лишь 5 больных, которым по анатомическим причинам процедура не смогла быть выполнена. Это исследование известно также под акронимом Symplicity HTN-1.

Несмотря на столь убедительные результаты Symplicity HTN-1, после его опубликования началась активная дискуссия в отношении перспектив и реальной эффективности метода [59–61]. В исследовании не было адекватной контрольной группы, тем более, оно не было рандомизированным и не предполагало плацебо (ложной операции). При анализе критериев включения было выявлено, что отбор больных проводился без должного обследования на предмет причин резистентности (не исключался феномен белого халата, плохой приверженности к терапии, вторичная АГ). Не изучались также предикторы ответа на терапию.

Важнейшим опасением в отношении широкого внедрения технологии в клиническую практику явилось возможное развитие стеноза почечных артерий вследствие повреждения интимы в процессе процедуры. Такая потенциальная возможность стенозирования хорошо известна, учитывая опыт применения РЧА при фибрилляции предсердий и др. Авторами методики [62] было доказано, что никаких признаков стеноза ПА через 6 месяцев не развивалось по данным МРТ ангиографии (через 6 и 24 месяца после процедуры).

В 2011г опубликованы результаты отдаленного наблюдения (1 год) за этой группой в сочетании с другими пациентами, которым выполнялась процедура (всего 153 человека) в 19 центрах Австралии, Европы и США [62]. Исходный уровень АД составил $176/98 \pm 17/15$ мм рт.ст., несмотря на прием 5 антигипертензивных препаратов, а уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – 83 ± 20 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$. Средняя длительность процедуры составляла 38 минут. Среди осложнений (3%) отмечалась одна диссекция почечной артерии и 3 аневризмы бедренной артерии. Среднее снижение АД составило 20/10, 24/11, 25/11, 23/11, 26/14, и 32/14 мм рт.ст. через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 месяца соответственно. Таким образом, эти суммированные данные говорят о том, что денервация почечной артерии обеспечивает надежное и длительное (до 2 лет) снижение АД и низкую частоту осложнений.

В дальнейшем той же группой исследователей [63] было показано влияние денервации почки не только на уровень АД, но и на инсулинорезистентность. 37 пациентов с резистентной АГ были подвергнуты процедуре катетерной радиочастотной денервации почки, 13 пациентов составили группу контроля. Оценивался уровень инсулина, С-пептида, гликированного гемоглобина, индекса инсулинорезистентности, и глюкозотолерантный тест у пациентов через 1 и 3 месяца после процедуры. Снижение уровня АД в основной группе составило 28/-10 мм рт.ст. ($p < 0,001$) и 32/-12 мм рт.ст. ($p < 0,001$) соответственно. Отмечено также значимое снижение уровня глюкозы натощак, уровня инсулина и С-пептида. НОМА-индекс чувствительности к инсулину снизился через 3 месяца с $6,0 \pm 0,9$ до $2,4 \pm 0,8$ ($P = 0,001$). Метаболические параметры и уровень АД в контрольной группе не изменились.

Интересные данные в отношении механизма снижения АД при РЧА ПА были получены при описании клинического случая лечения пациентки 59 лет [64]. Исходный уровень спилловера норадреналина от обеих почечных артерий был повышен в три раза, двусторонняя РЧА привела к снижению этого уровня на 48% от левой почки и на 75% – от правой почки. Это привело к повышению почечного кровотока на 57%. Важно, что суммарный спилловер НА также

снизились на 42%, что свидетельствует о роли уменьшения афферентной импульсации в механизме эффекта. Более того, было достигнуто уменьшение активности мышечных симпатических нервов через 30 дней после процедуры, которое сохранялось через 12 месяцев.

Наконец, в 2009 году было начато второе исследование в 24 исследовательских центрах (Symplicity HTN-2) [65]. Это исследование уже проводилось по классическим принципам доказательной медицины. Пациенты с резистентной АГ были рандомизированы на две группы – активного вмешательства и контроля (продолжение консервативной терапии). В течение периода наблюдения проводился анализ приверженности к терапии, а пациенты дважды в неделю вели дневники самоконтроля АД. С июня 2009 по январь 2010 гг было включено в исследование 106 пациентов – 52 в основную группу и 54 – в контрольную. “Офисное” АД через 6 месяцев после процедуры в основной группе снизилось на $32 \pm 23 / 12 \pm 11$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$), в контрольной группе АД не изменилось. Различия между основной и контрольной группами через 6 месяцев составили $33 / 11$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$); 41 (84%) из 49 больных, которые прошли процедуру РЧА, имели снижение САД на 10 мм рт.ст. и более в сравнении с только 18 (35%) из 51 больного в контрольной группе ($p < 0,0001$). 24-часовой контроль АД по данным суточного мониторирования показал снижение АД на $11 / 7$ мм в основной группе ($p < 0,006$) ($n=20$) при отсутствии динамики в контрольной ($n=25$). Следует отметить, что почти 20% больных, отобранных для участия в исследовании, имели анатомические препятствия для проведения процедуры. Среди побочных эффектов наблюдалось в одном случае прогрессирование атеросклеротического поражения почечных артерий, но не потребовавшее инвазивного вмешательства. Тем не менее, настороженность в отношении безопасности процедуры и отдаленных последствий по-прежнему остается.

Недавно [66] были опубликованы данные о первом применении данной технологии группой авторов в Дании. В 2010г было прооперировано 11 пациентов с резистентной АГ без развития каких-либо осложнений. АД снизилось с $203 / 109 \pm 32 / 19$ мм рт.ст. исходно до $178 / 97 \pm 28 / 21$ мм рт.ст. через 1 месяц наблюдения (в среднем – на 25 ± 12 мм рт.ст., $p < 0,01$). Помимо этого, отмечено снижение уровня альдостерона с 391 ± 210 пкмоль/л против 250 ± 142 пкмоль/л; $p=0,03$), но, что удивительно, не было выявлено достоверной динамики активности ренина плазмы (АРП).

Данное направление получило развитие в 2011г в работе Witkowski [67], где было показано, что РЧА ПА приводит не только к улучшению метаболических показателей и снижению инсулинорезистентности,

но и к положительной динамике результатов полисомнографии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне. У 7 из 8 пациентов с СОАС была отмечена положительная динамика, и, хотя авторы не смогли представить данных, объясняющих этот позитивный феномен, весьма вероятно, что его патофизиологическое объяснение лежит в области уменьшения реабсорбции натрия и объема жидкости после процедуры. Учитывая высокую распространенность СОАГС у больных с РАГ, эти данные приобретают важнейшее значение в перспективе.

Сердечная недостаточность как дисфункция автономной нервной системы. Подходы к лечению

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) характеризуется повышением активности СНС и снижением тонуса вагуса, что сопровождается ухудшением прогноза. Будучи изначально компенсаторным механизмом, направленным на сохранение сердечного выброса (СВ) при развитии систолической дисфункции, активация СНС способствует прогрессированию ХСН и развитию целого ряда осложнений. Менее изучено состояние СНС при диастолической ХСН, хотя исследования последних лет показали, что диастолическая СН также сопровождается нейрогуморальной активацией, что повышает уровень риска. При ХСН отмечается существенное снижение симпатоингибиторных рефлексов, таких как барорефлекс и повышение симпатозбудящих рефлексов, таких как сердечный афферентный рефлекс и хеморецепторный рефлекс,

Наиболее ключевыми достижениями XX века в оценке роли вегетативной дисфункции при ХСН было обнаружение в 1982г факта снижения концентрации адренорецепторов при снижении насосной функции сердца. Тогда же была сформулирована концепция даун-регуляции рецепторов и сформированы предпосылки для последующего использования бета-блокаторов в лечении ХСН [68], таблица 3.

Существующие подходы к коррекции вегетативной дисфункции в лечении сердечной недостаточности

Бета-блокаторы и центральные симпатолитики

Лечение бета-блокаторами, которое прямо и косвенно воздействует именно на автономную регуляцию деятельности сердца, значительно снижает смертность больных с ХСН. [69–73]. Хорошо известна способность таких бета-блокаторов как бисопролол, карведилол, метопролол, а также в ряде исследований небиволол в улучшении прогноза больных с ХСН, что связывается с коррекцией даун-регуляции адренергических рецепторов в миокарде [72–73]. Данный эффект также может быть опосредован уменьшением кардиотоксического влияния катехоламинов, снижением апоптоза, восстановлением барорецепторных рефлексов и замедлением собственно ритма.

В отличие от бета-блокаторов, применение альфа-блокаторов не продемонстрировало позитивных эффектов при ХСН.

Центральнодействующие препараты, такие как агонисты альфа²-адренорецепторов и агонисты имидазолиновых рецепторов в некоторых небольших группах больных с ХСН продемонстрировали эффективность в отношении уменьшения симптомов [74]. Более того, в эксперименте показано, что клонидин может снижать риск желудочковых аритмий при острой коронарной окклюзии [75]. Моксонидин продемонстрировал способность уменьшать уровень НА плазмы при ХСН, но при этом наблюдалось увеличение смертности, что могло быть связано с потерей адренергической стимуляции сократимости сердца [76]. Применение спинальной перидуральной анестезии обладает способностью уменьшать желудочковые аритмии, рефрактерные к стандартной терапии.

Применение терапевтических подходов активации вагуса в лечении ХС лимитировано отсутствием эффективных и хорошо переносимых препаратов. Лишь в одном исследовании было показано, что пиридостигмин способен уменьшать желудочковую эктопическую активность и симптомы ХСН [77]. Косвенным воздействием на ВНС, в частности, повышением тонуса вагуса, является блокада PАС, высокоэффективная в лечении ХСН [77].

Хирургические подходы

Хирургическая симпатэктомия, выключаящая нижнюю половину звездчатого ганглия и первые 2–4 грудных ганглия, была внедрена уже почти 50 лет назад [78] для лечения катехоламининдуцированных ЖД. [28], применение торакоскопических вмешательств эффективно при некоторых формах длинного интервала QT [78].

Нейромодуляция при ХСН – доклинические и клинические исследования

Терапевтическая нейромодуляция при помощи различных устройств активно изучается с 80-х годов прошлого века. Она включает либо воздействие на автономные нервы, либо стимуляцию спинного мозга, что уже давно используется при лечении ряда заболеваний, например, эпилепсии и, относительно недавно стало завоевывать клинические позиции в лечении ХСН.

Стимуляция спинного мозга

Стимуляция спинного мозга в Европе используется в ряде клиник для лечения хронической боли, рефрактерной стенокардии с применением имплантируемого генератора и спинального электрода для стимуляции. В эксперименте было показано, что данная технология позволяет уменьшать размер некроза при моделировании инфаркта миокарда [79], а также, возможно, подавление желудочковых аритмий при острой ишемии [80].

Клиническое улучшение симптомов СН было отмечено на собаках с ХСН, сопровождающейся уменьшением размеров ЛЖ [81]. В этом же исследовании было показано, что позитивные эффекты спинальной стимуляции связаны именно с улучшением автономного контроля сердца [81].

Первым клиническим исследованием по применению стимуляции спинного мозга у людей было Defeat-HF (Determining the feasibility of spinal cord neuromodulation for the treatment of chronic heart failure). Исследование было мультицентровым с акцентом на исследование 2 фазы у больных с тяжелой ХСН [82] и включало 70 больных СН NYHA III–IV ФК с фракцией выброса $\leq 35\%$. Проводилась имплантация устройства для стимуляции с рандомизацией в контрольную и активную группы. Через 6 и 12 месяцев проводилась оценка изменения размеров ЛЖ, уровня pro-BNP и переносимости нагрузки по кардиореспираторному тесту. Исследование началось в 2010г, и его полное завершение ожидается в 2014г [83]. Другие исследования в этой области меньше по объему. Так, SCS-Heart [83] проводилось в Гонконге и Австралии и включало всего 20 больных ХСН NYHA III. Первая фаза клинического исследования также проводилась в Техасе [84].

Стимуляция вагуса

Идея стимуляции вагуса с целью повышения парасимпатической активности для лечения ХСН принадлежит Schwartz et al. Эта группа исследователей на экспериментальной модели у собак показала, что стимуляция вагуса уменьшает риск внезапной смерти при инфаркте миокарда [85]. В последующем на крысах было показано, что стимуляция вагуса приводит к уменьшению смертности и частоты желудочковых аритмий [86–88], а далее – и симптомов СН [89]. Более того, активация вагуса приводила к снижению продукции цитокинов, гипертрофии миокарда и восстановлению барорефлекса. [89].

Доклинические исследования показали потенциальную эффективность стимуляции вагуса, что послужило основой для организации клинических исследований. Пилотные исследования продемонстрировали потенциальную пользу от подобного воздействия у больных ХСН [90, 91]. Одним из первых исследований стало CARDIO-FIT в котором участвовало всего 32 пациента, стимуляция вагуса титровалась до достижения таргетной ЧСС. [92, 93]. У части больных наблюдались побочные эффекты в виде кашля, дисфонии и боли при стимуляции, которые полностью устранялись при подборе индивидуальной дозы стимуляции. В итоге отмечено увеличение фракции выброса с 22% до 29% и уменьшение конечно-диастолического объема ЛЖ за 6 месяцев лечения, что сохранялось на протяжении года [94]. В настоящее время осуществляются уже контролируемые исследования [94]. Наиболее известным исследованием

с опубликованным дизайном стало исследование INOVATE-HF, которое уже представляет собой рандомизированное многоцентровое исследование III фазы. Оно планирует включить 650 больных ХСН (NYHA III, ФВ $\leq 40\%$, с рандомизацией по схеме 3:2 в группу активной терапии и контроля (без имплантации). Первичной точкой в этом исследовании является общая смертность или госпитализация по поводу ХСН, безопасность оценивается по отсутствию осложнений в течение 90 дней и отдаленных осложнений. Окончание этого исследования запланировано только на 2017 год.

Другим европейским многоцентровым исследованием стало (NESTAR-HF, вторая фаза, которое призвано изучить эффекты прямой стимуляции вагуса при ХСН NYHA III, ФВ $\leq 35\%$, [95]. Всего 250 больных будут рандомизированы в две группы – активного лечения и контроля, но через 6 месяцев предполагается перекрестное включение контрольной группы в активное лечение. Первичной точкой является КДО ЛЖ и смертность через 18 месяцев. Это исследование уже начато и будет завершено в 2015 году.

Стимуляция барорефлекса

Принцип снижения активности СНС путем активации барорефлекса впервые был использован в лечении резистентной АГ [96, 97]. В дальнейшем было высказано предположение, что восстановление активности барорефлекса может быть эффективнее в лечении ХСН. У собак длительная стимуляция барорефлекса приводила к незначительному увеличению сократимости сердца, а также уменьшению ремоделирования сердца и его фиброза [98].

В настоящее время активно проводятся исследования на людях по эффектам стимуляции барорефлекса при ХСН [99–101]. Интересно, что первые исследования касались лиц с сохраненной фракцией выброса. Так, исследование CVRx Rheos Diastolic

Heart Failure Trial включало 60 больных с сохраненной фракцией выброса с повышенным уровнем [99]. Всем испытуемым был имплантирован двусторонний электрод для стимуляции, а затем осуществлялась рандомизация в группу стимуляции и контрольную. Конечной точкой служило изменение массы миокарда ЛЖ. Это исследование закончилось в 2011г, но его результаты еще не опубликованы. Другое исследование проводилось в нескольких центрах США и получило название NOPE4HF Trial [102, 103] Это исследование включало уже 540 больных с ХСН (тоже с ФВ более 40%, но симптомами ХСН и повышением мозгового натрий-уретического пептида). Рандомизация проводилась в группу имплантации системы и пассивного контроля. Это исследование ожидается к публикации уже в 2014 г. Совсем недавно начались и другие исследования в этой области [104]. В целом можно сказать, что клиническая эффективность данной процедуры еще находится в стадии изучения и накопленных данных недостаточно для формулировки каких-либо рекомендаций.

Заключение

Артериальная гипертензия, а также ХСН являются по-прежнему состояниями, вносящими существенный вклад в общую и сердечно-сосудистую смертность. Несмотря на большие успехи фармакологического лечения до сих пор востребованы альтернативные подходы к коррекции, одним из которых является воздействие на вегетативную нервную систему. Благодаря доклиническим и первым клиническим исследованиям стало очевидно, что воздействие на симпатические и парасимпатические нервы, модуляция барорефлекса является перспективным подходом в лечении резистентной АГ и тяжелой ХСН, позволяющим снизить риск смерти и других осложнений.

Литература

1. Mark A. L. The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long-term regulator of arterial pressure. *J Hypertens Suppl.* 1996; 14: S159–65.
2. Shepherd J. T., Mancia G. Reflex control of the human cardiovascular system// *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1996; 105:1–99.
3. Grassi G., Cattaneo B. M., Seravalle G., et al. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension.* 1998; 31:68–72.
4. Hamilton WF & Richards DW (1982). Output of the heart. In *Circulation of the Blood. Men and Ideas*, ed. Fishman AP & Richards DW, pp. 87–90. American Physiological Society.
5. Grassi G. Assessment of Sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension* 2009; 54:690–7.
6. Grassi G., Colombo M., Seravalle G., et al. Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity, and congestive heart failure. *Hypertension.* 1998; 31:64–7.
7. Vaz M., Jennings G., Turner A., et al. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation.* 1997; 96:3423–9.
8. Burns J., Sivananthan M. U., Ball S. G., et al. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation.* 2007; 115:1999–2005.
9. Strand A. H., Gudmundsdottir H., Os I., et al. Arterial plasma noradrenaline predicts left ventricular mass independently of blood pressure and body build in men who develop hypertension over 20 years. *J Hypertens.* 2006; 24:905–13.
10. Mancia G., Grassi G., Giannattasio C., et al. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension.* 1999; 34:724–8.
11. DiBona G. F., Kopp U. C. Neural control of renal function. *Physiol Rev.* 1997; 77:75–197.
12. Converse R. L. Jr, Jacobsen T. N., Toto R. D., et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1992; 327:1912–8.
13. Zoccali C., Mallamaci F., Parlongo S., et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation.* 2002; 105:1354–9.
14. Qvist V., Hagström-Toft E., Enoksson S., et al. Catecholamine regulation of local lactate production in vivo in skeletal muscle and adipose tissue: role of adrenoceptor subtypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:240–6.
15. Lambert E., Dawood T., Schlaich M., et al. Single-unit sympathetic discharge pattern in pathological conditions associated with elevated cardiovascular risk. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008; 35:503–7.
16. Wallin B. G., Kunimoto M. M., Sellgren J. Possible genetic influence on the strength of human muscle sympathetic activity at rest. *Hypertension.* 1993; 22:282–4.
17. Miller J. W., Keogh J. M., Henning E., et al. Modulation of blood pressure by central melonocortinergic pathways. *N Engl J Med.* 2009; 360:44–52.
18. Zubcevic J., Waki H., Raizada M. K., et al. Autonomic-Immune-Vascular Interaction: An Emerging Concept for Neurogenic Hypertension. 2011; 57:1026–33.
19. Cowley A. W., Jr. Liard JF, Guyton AC. Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circulation Research.* 1973; 32 (5):564–76.
20. Doulmas M., Douma S. Interventional management of resistant hypertension. *The Lancet.* 2009; 373 (9671):1228–30.

21. Bilgutay A. M., Lillehei C. W. Surgical treatment of hypertension with reference to baropacing. *Am J Cardiol.* 1966; 17:663–7.
22. Griffith L. S., Schwartz S. I. Reversal of renal hypertension by electrical stimulation of the carotid sinus nerve. *Surgery.* 1964; 56:232–9.
23. Neistadt A., Schwartz S. I. Effects of electrical stimulation of the carotid sinus nerve in reversal of experimentally induced hypertension. *Surgery.* 1967; 61:923–31.
24. Thrasher T. N. Effects of chronic baroreceptor unloading on blood pressure in the dog. *American Journal of Physiology.* 2005; 288: R863–71.
25. Chapleau M. W., Hajduczuk G., Abboud F. M. Mechanisms of resetting of arterial baroreceptors: an overview. *American Journal of the Medical Sciences.* 1988; 295 (4):327–34.
26. Parsonnet V., Rothfeld E. L., Raman K. V., et al. Electrical stimulation of the carotid sinus nerve. *Surg Clin North Am.* 1969; 49:589–96.
27. Rothfeld E. L., Parsonnet V., Raman K. V., et al. The effect of carotid sinus nerve stimulation on cardiovascular dynamics in man. *Angiology.* 1969; 20:213–8.
28. Brest A. N. Carotid sinus nerve stimulation. *Am J Cardiol.* 1970; 26:328–9.
29. Carlsten A., Folkow B., Grimby G., et al. Cardiovascular effects of direct stimulation of the carotid sinus nerve in man. *Acta Physiol Scand.* 1958; 44:138–45.
30. Bilgutay A. M., Lillehei C. W. Treatment of hypertension with an implantable electronic device. *JAMA.* 1965; 191:649–53.
31. Schwartz S., Griffith L., Neistadt A., et al. Chronic carotid sinus nerve stimulation in the treatment of essential hypertension. *Am J Surg.* 1967; 114:5–15.
32. Tuckman J., Reich T., Goodman B., et al.: Effects of radio frequency carotid sinus nerve stimulators in patients with severe hypertension [abstract]. *Circulation* 1966, 33 (Suppl III): III-231.
33. Khatri I. M., Cohn J. N. Cardiac and peripheral vascular effects of carotid sinus nerve stimulation in hypertension in man. *Clin Res.* 1968; 16:235.
34. Torresani J., Chevalier-Cholat A. M., Heuillet G., et al. Stimulation du nerf du sinus carotidien et hypertension artérielle. *Acta Chir Belg.* 1970; 69:33–41.
35. Brest A. N., Wiener L., Bachrach B. Bilateral carotid sinus nerve stimulation in the treatment of hypertension. *Am J Cardiol.* 1972; 29:821–5.
36. Braunwald E., Epstein S. E., Glick G., et al. Relief of angina pectoris by electrical stimulation of the carotid-sinus nerves. *N Engl J Med.* 1967; 277:1278–83.
37. Grassi G. Sympathetic deactivation as a goal of nonpharmacologic and pharmacologic antihypertensive treatment: rationale and options. *Curr Hypertens Rep.* 2003; 5:277–80.
38. Scheffers I., Schmidl J., Kroon A. A., et al. Sustained blood pressure reduction by baroreflex hypertension therapy with a chronically implanted system: 2-year data from the Rheos DEBUT-HT study in patients with resistant hypertension. *Journal of Hypertension.* 2008; 26 (supplement 1): p. S19.
39. Peters T. K., Koralewski H. E., Zerbst E. The principle of electrical carotid sinus nerve stimulation: a nerve pacemaker system for angina pectoris and hypertension therapy. *Ann Biomed Eng.* 1980; 8:445–58.
40. Lohmeier T. E., Irwin E. D., Rossing M. A., et al. Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension. *Hypertension.* 2004; 43:306–11.
41. Schmidl J., Savolainen H., Eckstein F., et al. Acute device-based blood pressure reduction: electrical activation of the carotid baroreflex in patients undergoing elective carotid surgery. *Vascular.* 2007; 15:63–9.
42. Scheffers I. J., Kroon A. A., Tordoir J. H., et al. Rheos Baroreflex Hypertension Therapy System to treat resistant hypertension. *Expert Rev Med Devices.* 2008; 5:33–9.
43. Sanchez L. A., Illig K., Levy M., et al. Implantable carotid sinus stimulator for the treatment of resistant hypertension: local effects on carotid artery morphology. *Annals of Vascular Surgery.* 2010; 24 (2):178–84.
44. Lovett E. G., Shaefer J., Kaifman C. L. Chronic activation by the Pheos system: an overview of results from European and North American feasibility studies@ Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2009; 2009:4626.
45. Lohmeier T. E., Dwyer T. M., Hildebrandt D. A., et al. Influence of prolonged baroreflex activation on arterial pressure in angiotensin hypertension. *Hypertension.* 2005; 46 (5):1194–200.
46. Lohmeier T. E., Dwyer T. M., Irwin E. D., et al. Prolonged activation of the baroreflex abolishes obesity-induced hypertension. *Hypertension.* 2007; 49 (6):1307–14.
47. Schwartz S. I., Griffith L. S., Neistadt A., et al. Chronic carotid sinus nerve stimulation in the treatment of essential hypertension. *Am J Surg.* 1967; 114:5–15.
48. DiBona G. F., Kopp U. C. Neural control of renal function. *Physiological Reviews.* 1997; 77 (1):75–197.
49. Campese VM, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension.* 1995; 25 (4, part 2):878–82.
50. Kopp U. C., DiBona G. F. The neural control of renal function. In: Seldin G, Giebisch G, editors. *The Kidney: Physiology and Pathophysiology.* 3rd edition. New York, NY, USA: Raven Press; 2006. pp. 981–1006.
51. Barajas L., Liu L., Powers K. Anatomy of the renal innervation: intrarenal aspects and ganglia of origin. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* 1992; 70 (5):735–49.
52. Luff S. E., Hengstberger S. G., McLachlan E. M., et al. Distribution of sympathetic neuroeffector junctions in the juxtaglomerular region of the rabbit kidney. *Journal of the Autonomic Nervous System.* 1992; 40 (3):239–54.
53. Sobotka P. A., Mahfoud F., Schlaich M. P., et al. Sympatho-renal axis in chronic disease. *Clin Res Cardiol.* 2011.
54. Page I. H., Heuer G. J. A surgical treatment of essential hypertension. *The Journal of Clinical Investigation.* 1935; 14:22–6.
55. Smithwick R. H. Surgical treatment of hypertension. *The American Journal of Medicine.* 1948; 4 (5):744–59.
56. Isberg E. M., Peet M. M. The influence of supradiaphragmatic splanchnicectomy on the heart in hypertension. *American Heart Journal.* 1948; 35 (4):567–83.
57. Allen E. V. Sympathectomy for essential hypertension. *Circulation.* 1952; 6 (1):131–40.
58. 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 (9671):1275–81.
59. DiBona G. F., Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010; 298 (2): R245–53.
60. Doumas M., Douma S. Interventional management of resistant hypertension. *The Lancet.* 2009; 373 (9671):1228–30.
61. Katholi R. E., Rocha-Singh K. J., Goswami N. J., et al. Renal nerves in the maintenance of hypertension: a potential therapeutic target. *Curr Hypertens Rep.* 2010; 57:196–204.
62. 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.
63. 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 May 10; 123:1940–6.
64. Schlaich M. P., Sobotka P. A., Krum H., et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *The New England Journal of Medicine.* 2009; 361:932–4.
65. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler M. D., Krum H., Sobotka P. A., et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 Dec 4; 376:1903–9.
66. Voskuil M., Verloop W. L., Blankestijn P. J., et al. Percutaneous renal denervation for the treatment of resistant essential hypertension; the first Dutch experience. *Neth Heart J.* 2011; 19:319–23.
67. 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; 58:167–77.
68. Pepper G. S., Lee R. W. Sympathetic activation in heart failure and its treatment with beta-blockade. *Arch Intern Med.* 1999; 159:225–34.
69. Dargie H. J., Lechat P. The cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet.* 1999; 353:9–13.
70. Merit-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999; 353:2001–7.
71. Eichorn E., Domanski M., Krause-Steinrauf H., et al. The beta-blocker evaluation of survival trial investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 344:1659–67.
72. Packer M., Bristow M. R., Cohn J. N., et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996; 334:1349–55.
73. Packer M., Coats A. J., Fowler M. B., et al. Effect on carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 344:1651–8.
74. Giles T. D., Thomas M. G., Quiroz A., et al. Acute and short-term effects of clonidine in heart failure. *Angiology.* 1987; 38:537–48.
75. Issa Z. F., Ujhelyi M. R., Hildebrandt K. R., et al. Intrathecal clonidine reduces the incidence of ischemia-provoked ventricular arrhythmias in a canine post infarction heart failure model. *Heart Rhythm.* 2005; 2:1122–7.
76. Cohn J. N., Pfeffer M. A., Rouleau J., et al. on behalf of the MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail.* 2003; 5:659–67.
77. Behling A., Moraes R. S., Rohde L. E., et al. Cholinergic stimulation with pyridostigmine reduces ventricular arrhythmias and enhances heart rate variability in heart failure. *Am Heart J.* 2003; 146:494–500.
78. Mahajan A., Moore J., Cesario D. A. Use of thoracic epidural anesthesia for management of electrical storm: a case report. *Heart Rhythm.* 2005; 2:1359–62.
79. Southerland E. M., Milhorn D. M., Foreman R. D., et al. Preemptive, but not reactive, spinal cord stimulation mitigates transient ischemia induced myocardial infarction via cardiac adrenergic neurons. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 292: H311–7.
80. Issa Z. F., Zhou X., Ujhelyi M. R., et al. Thoracic spinal cord stimulation reduces the risk of ischemic ventricular arrhythmias in a post-infarction heart failure canine model. *Circulation.* 2005; 111:3217–20.
81. Lopshire J. C., Zhou X., Dusa C., et al. Spinal cord stimulation improves ventricular function and reduces ventricular arrhythmias in a canine postinfarction heart failure model. *Circulation.* 2009; 120:286–94.
82. Determining the feasibility of spinal cord neuromodulation for the treatment of chronic heart failure (defeat-HF). *Curr Cardiol Rep* 2012 14:593–600.
83. Spinal cord stimulation for heart failure (SCS HEART). Available t: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01362725>. Accessed 1 pr 2012.

84. Neurostimulation of spinal nerves that affect the heart. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01124136>. Accessed 1 pr 2012.
85. Vanoli E., De Ferrari G. M., Stramba-Badiale M., et al. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res.* 1991; 68:1471–81.
86. Li M., Zheng C., Sato T., et al. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation.* 2004;109:120–4.
87. Zheng C., Li M., Inagaki M., et al. Vagal stimulation markedly suppresses arrhythmias in conscious rats with chronic heart failure after myocardial infarction. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2004; 7:7072–5.
88. Zhang Y., Popovic Z. B., Bibeovski S., et al. Chronic vagus nerve stimulation improves autonomic control and attenuates systemic inflammation and heart failure progression in a canine high-rate pacing model. *Circulation.* 2009; 2:692–9.
89. Sabbah H. N., IIsar I., Zaretsky A., et al. Vagus nerve stimulation in experimental heart failure. *Heart Fail Rev.* 2011; 16:171–178.
90. De Ferrari G. M., Ezra O. B., Ajmone-Marsan N., et al. Chronic vagal stimulation in patients with heart failure is feasible, safe and appears beneficial. *Eur Heart J.* 2006; 27:330–7.
91. Schwartz P. J., Gaetano M., De Ferrari G. M. Vagal stimulation for heart failure: Background and first in-man study. *Heart Rhythm.* 2009; 6: S76–S81.
92. CardioFit™ for the treatment of heart failure. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00461019>.
93. De Ferrari G. M., Crijns H. J., Borggreffe M., et al. Chronic vagus nerve stimulation; a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2011; 32 (7):847–55.
94. Increase of vagal tone in chf (innovate-hf). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01303718>.
95. Neural cardiac therapy for heart failure study (NECTAR-HF). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01385176>.
96. Filippone J. D., Bisognano J. D. Baroreflex stimulation in the treatment of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007; 16:403–8.
97. Heusser K., Tank J., Engeli S., et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension.* 2010; 55:619–26.
98. Sabbah H. N., Gupta R. C., Imai M., et al. Chronic electrical stimulation of the carotid sinus baroreflex improves left ventricular function and promotes reversal of ventricular remodeling in dogs with advanced heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011; 4:65–70.
99. Rheos® diastolic heart failure trial. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00718939>.
100. Lovett E. G., Schafer J., Kaufman C. L. Chronic baroreflex activation by the Rheos system: an overview of results from European and North American feasibility studies. *Proceedings of the Engineering in Medicine and Biology Society, 2009 Annual International Conference of the IEEE*, pp 4626–4630.
101. Baroreflex activation therapy in heart failure. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01484288>.
102. Georgakopoulos D., Little W. C., Abraham W. T., et al. Chronic baroreflex activation: a potential therapeutic approach to treat heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail.* 2011; 17:167–78.
103. Rheos HOPE4HF trial. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00957073>.

Autonomic nervous system in arterial hypertension and heart failure: current understanding of its pathophysiologic role and innovative treatment approaches

Konradi A. O.

This review presents the modern understanding of the role of autonomic nervous system dysfunction in the development of arterial hypertension and heart failure. It also discusses the innovative treatment approaches which target various components of autonomic nervous system in order to treat cardiovascular disease.

Key words: autonomic nervous system, arterial hypertension, heart failure, baroreflex.

V. A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology, St. Petersburg, Russia.

Russ J Cardiol 2013, 4 (102): 52-63