

## Интервенционные подходы к лечению артериальной гипертензии

**Н. Э. Звартау, А. О. Конради**

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Северо-Западный федеральный медицинский  
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Санкт-Петербург, Россия

**Контактная информация:**

Звартау Надежда Эдвиновна,  
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России, ул. Акkuratова, д. 2,  
Санкт-Петербург, Россия, 197341.

*Статья поступила в редакцию  
25.10.15 и принята к печати 05.11.15.*

### Резюме

Несмотря на широкие возможности медикаментозной терапии, необходим поиск новых подходов к лечению артериальной гипертензии (АГ), прежде всего ее резистентных форм. В кратком обзоре представлены последние данные по интервенционным методам лечения АГ. При этом основной акцент сделан не на самом изученном и активно обсуждаемом подходе — радиочастотной абляции симпатических почечных нервов (рениальной денервации), а на методах, находящихся на ранних стадиях разработки: стимуляция каротидных барорецепторов, абляция каротидного тельца, артериовенозная фистула, нейрососудистая декомпрессия, стимуляция спинного и головного мозга. Большинство данных методов влияют на уровень артериального давления опосредованно через модуляцию активности вегетативной нервной системы. Многие из них (например, рениальная денервация и стимуляция каротидных барорецепторов) являются современными модификациями применявшихся еще в прошлом веке методов лечения, в то время как другие (например, стимуляция глубоких структур головного мозга и спинного мозга, артериовенозная фистула) разрабатывались для применения при других заболеваниях. Все эти подходы пока еще очень далеки от широкого применения в клинической практике, требуют дальнейшего изучения эффективности и безопасности в рамках рандомизированных клинических исследований, технической оптимизации и выбора наиболее подходящей популяции или критериев и предикторов эффективности.

**Ключевые слова:** резистентная артериальная гипертензия, рениальная денервация, стимуляция каротидных барорецепторов, абляция каротидного тельца, артериовенозная фистула, нейрососудистая декомпрессия, стимуляция спинного и головного мозга

*Для цитирования: Звартау Н. Э., Конради А. О. Интервенционные подходы к лечению артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):450–458. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-450-458.*

---

---

## Update on interventional approaches to treatment of hypertension

N. E. Zvartau, A. O. Konradi

V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nadezhda E. Zvartau,  
V. A. Almazov Federal North-West Medical  
Research Centre, 2 Akkuratov street,  
St Petersburg, 197341 Russia.

Received 25 October 2015;  
accepted 5 November 2015.

---

---

### Abstract

In spite of availability of numerous drug treatments for arterial hypertension (HTN), there is a need for new approaches, especially in case of treatment-resistant forms. Available new interventional methods for HTN are briefly reviewed with focus on approaches in early stages of development beyond the most studied and discussed renal denervation: baroreflex activation therapy, carotid body ablation, arteriovenous fistula, neurovascular decompression, deep brain stimulation and spinal cord stimulation. Most of these approaches affect blood pressure level through modulation of autonomous nervous system activity. Some of them (e.g. renal denervation and baroreflex activation therapy) are modern technical modification of the methods which were used to treat HTN in the past century. Other methods (e.g. deep brain stimulation, spinal cord stimulation, arteriovenous fistula) were under development for other indications. All of these approaches are still far away from implementation in routine clinical practice. Further investigations of safety and efficacy in the randomized clinical studies are warranted together with technical optimization and definition of patients' subgroup who will benefit from precise approach together with efficacy criteria and predictors.

**Key words:** resistant hypertension, renal denervation, baroreflex activation therapy, carotid body ablation, arteriovenous fistula, neurovascular decompression, deep brain stimulation and spinal cord stimulation

*For citation: Zvartau NE, Konradi AO. Update on interventional approaches to treatment of hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(5):450–458. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-450-458.*

В настоящее время возможности медикаментозной терапии артериальной гипертензии (АГ) достаточно широки. В многочисленных исследованиях было показано, что антигипертензивные препараты не только способствуют снижению уровня артериального давления (АД), но и обладают множеством дополнительных положительных эффектов, что приводит к существенному уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений [1]. Несмотря на это, контроль уровня АД во всем мире далеко не оптимален, и редко в какой стране эффективность достигает даже 50% [2, 3]. С одной стороны, это можно объяснить плохой приверженностью лечению — проблемой № 1 антигипертензивной

терапии. Например, в исследованиях с мониторингом концентрации антигипертензивных препаратов в крови или моче было показано, что более чем у половины пациентов отмечаются разнообразные нарушения приверженности (пропуск приема, не те препараты, не те дозы, меньшее количество препаратов и так далее). При этом у 34,5% пациентов в крови или моче следов антигипертензивных препаратов не определялось, несмотря на то, что ранее из-за «неэффективности» лечения постепенное усиление терапии достигало полнодозовой комбинации из 3–5 средств [4–7]. С другой стороны, у 10–15% пациентов медикаментозная терапия неэффективна, так как мы сталкиваемся

с резистентной АГ (неконтролируемая АГ на фоне приема 3 антигипертензивных препаратов различных классов, один из них — диуретик, в адекватных дозах, или контролируемый уровень АД на фоне 4 препаратов и более [8]), или (в 0,5% случаев) с рефрактерной АГ (неконтролируемая АГ на фоне приема 5 препаратов и более [9]). Для таких пациентов высокого риска крайне актуален поиск новых методов контроля уровня АД.

В последние 10–15 лет очень активно развиваются интервенционные подходы к лечению АГ, прежде всего — резистентной к медикаментозной терапии. Это связано не только с достижениями технического прогресса, когда старые идеи в современном исполнении стали очень быстро переходить от теории и экспериментальных исследований к клинике, но и с отсутствием ожиданий в ближайшее время нового прорыва в медикаментозной антигипертензивной терапии после блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [10]. В настоящем кратком сообщении приводятся последние данные по разрабатываемым интервенционным подходам к лечению резистентной АГ, при этом основной акцент делается не на самом изученном и обсуждаемом подходе — ренальной денервации, а на новых методах на ранних стадиях разработки.

#### **Радиочастотная абляция почечных симпатических нервов (ренальная денервация)**

Ренальная денервация представляет особый интерес не только потому, что является наиболее исследованным интервенционным подходом, но и потому, что это единственный из обсуждаемых в статье методов, который доступен в Российской Федерации, где зарегистрировано уже две системы различных производителей для проведения данной процедуры у больных АГ. В многочисленных публикациях подробно обсуждались: патофизиологическое обоснование процедуры, результаты клинических исследований Symplicity HTN-1 и 2, причины неудачи исследования Symplicity HTN-3 [11, 12]. Несомненно, что позитивный настрой нам позволяют сохранять данные о высокой эффективности процедуры из анализа регистра Symplicity, а также множество других публикаций, в том числе и связанных с системами для ренальной денервации других производителей [11]. Но, наверно, самые важные, с наибольшим уровнем доказательности данные в ближайшем будущем мы получим из двух новых исследований, инициированных в США после согласования с FDA в апреле 2015 года, в которых будет использоваться система нового поколения (Symplicity Syugal™), лишенная многих

недостатков, которые частично могли бы объяснить неудачу предыдущего исследования. Оба исследования будут рандомизированными, двойными слепыми, с sham procedure в качестве сравнения. Одно из них — Syugal HTN-ON MED (NCT02439775) — будет оценивать изменение уровня систолического АД по данным суточного мониторинга через 36 месяцев после процедуры (первичная конечная точка, наряду с безопасностью) у пациентов, получающих стандартную тройную комбинацию антигипертензивных препаратов. Но особого внимания заслуживает второе исследование — Syugal HTN-OFF MED (NCT02439749). Дизайн и первичные/вторичные точки обоих исследований совпадают, но оценка эффективности и безопасности ренальной денервации в данном исследовании будет проводиться у пациентов, не получающих никакой медикаментозной терапии. Несомненно, данное исследование позволит получить ответ об истинном влиянии процедуры на уровень АД, что позволит окончательно определить место ренальной денервации при АГ и, в случае положительных результатов, существенно расширить показания, выйдя за пределы резистентной АГ.

#### **Стимуляция каротидных барорецепторов**

Методика стимуляции каротидных барорецепторов также основана на модуляции состояния автономной нервной системы через стимуляцию чувствительных барорецепторов каротидной зоны, которые по принципу отрицательной обратной связи способствуют снижению центральной активности симпатической нервной системы с последующим снижением уровня АД [13]. Однако развитие методики существенно осложнялось техническими трудностями, связанными как с разработкой системы для стимуляции, так и с самой процедурой имплантации. Пилотное проспективное нерандомизированное исследование DEBut-HT trial (Device Based Therapy in Hypertension Trial) с устройством первого поколения (Rheos System, CVRx Inc., США) у 45 пациентов с резистентной АГ показало, что уже через 3 месяца отмечалось снижение уровня офисного АД на  $21 \pm 4 / 12 \pm 2$  мм рт. ст. ( $n = 37$ ), причем выраженность снижения увеличивалась с течением времени и достигала  $33 \pm 48 / 22 \pm 26$  мм рт. ст. ( $n = 17$ ) через 2 года наблюдения, что подтверждалось и данными амбулаторного мониторинга АД. Однако за время исследования было зарегистрировано 8 серьезных нежелательных явлений (7 — связанных с процедурой и 1 — с самим устройством), хотя случаев стеноза каротидных артерий или изменения состояния барорецепторной функции выявлено не было [14–15]. В двойное слепое

рандомизированное контролируемое исследование Rheos Pivotal trial было включено 256 пациентов с резистентной АГ. Через месяц после имплантации устройства пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу активной терапии (устройство включено) или в группу отсроченной терапии (устройство оставалось выключенным в течение 6 месяцев с последующим включением). В исследовании была запланирована оценка пяти первичных конечных точек в течение 12 месяцев наблюдения, однако две из них достигнуты не были. Безопасность процедуры оценивалась по частоте осложнений в течение первых 30 дней после имплантации устройства — нежелательные явления отсутствовали у 74,8% пациентов вместо запланированных 82%, хотя при дальнейшем наблюдении была подтверждена долгосрочная безопасность как самого устройства, так и стимуляции барорецепторов [16]. Также интересны данные по эффективности: было показано, что 63% пациентов через 12 месяцев после имплантации устройства смогли достичь целевого уровня систолического АД ( $\leq 140$  мм рт. ст.), а у 81% пациентов снижение АД составило не менее 10% от исходного уровня. При последующем наблюдении в рамках нерандомизированного открытого исследования было подтверждено, что эффект сохраняется на протяжении  $28 \pm 9$  месяцев после имплантации [17]. С учетом выявленных ограничений, прежде всего связанных с самой процедурой имплантации, было разработано устройство второго поколения (Varostim neo), которое вместо пяти электродов состоит из одного для односторонней стимуляции; также существенно уменьшен размер батареи с увеличением продолжительности ее работы (примерно 3 года). В открытом исследовании у 30 пациентов резистентной АГ было показано, что модификация устройства позволила сократить время имплантации со 198 до 107 минут, а также существенно уменьшить частоту связанных с процедурой нежелательных явлений (у 90% пациентов они не отмечались) при сохранении антигипертензивной эффективности, сравнимой с предыдущими исследованиями стимуляции барорецепторов [18].

В настоящее время в рандомизированном контролируемом исследовании (Varostim Hypertension Pivotal Trial, NCT01679132) проводится дальнейшая оценка эффективности и безопасности данного подхода с устройством второго поколения (Varostim neo), запланированная дата окончания — сентябрь 2017 года. Будем надеяться, что результаты исследования позволят определить будущее этого очень перспективного и интересного подхода, хотя вопросов всё равно остается много, и следую-

щим шагом после подтверждения эффективности и безопасности будет необходимо определить оптимальную группу пациентов, так как стимуляция барорецепторов применима не при всех вариантах АГ (например, при ангиотензин II-зависимой гипертензии). Кроме того, во все исследования включались пациенты на фоне медикаментозной терапии, в то время как по некоторым данным у пациентов без предшествующего лечения стимуляция барорецепторов не сопровождается существенным снижением уровня АД [19].

### Артериовенозная фистула

Устройство для создания артериовенозного сброса исходно разрабатывалось для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). При ретроспективном анализе 24 больных ХОБЛ с уровнем систолического АД  $\geq 130$  мм рт. ст. на фоне медикаментозной антигипертензивной терапии (из двух исследований — NCT00832611 и NCT00992680) отмечалось значимое снижение уровня АД через 6 и 12 месяцев после имплантации устройства (со  $145 \pm 12 / 86 \pm 13$  до  $132 \pm 18 / 67 \pm 13$  мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ), при этом существенного изменения АД у пациентов без АГ не отмечалось [20]. Результаты анализа стали отправной точкой для дальнейшего изучения данного подхода при АГ. В настоящее время доступны данные для одного устройства (ROX coupler, производство ROX Medical, США), которое представляет собой самостоятельно расправляющееся при имплантации стентоподобное устройство с формированием артериовенозной фистулы диаметром 4 мм между наружными подвздошными артерией и веной прямо над уровнем головки бедренной кости. При этом достигается объем артериовенозного сброса примерно 0,8–1 литр в минуту, повышается оксигенация как венозной, так и артериальной крови, чему также способствует и увеличение венозного возврата с последующим увеличением сердечного выброса. Предполагается, что влияние на уровень АД связано со множеством механизмов: увеличение кардиопульмонального кровотока стимулирует секрецию предсердного натрийуретического пептида, который способствует расширению сосудов и уменьшению реабсорбции натрия [21]; увеличение сердечного выброса стимулирует барорецепторы правого предсердия и, возможно, механорецепторы, что способствует уменьшению симпатической активности [22], также как и снижение активности периферических и почечных хеморецепторов в условиях повышенной оксигенации [23]; улучшение системного сосудистого комплаенса (отражает буферные свойства сосудов)

приводит к улучшению артериального комплаенса с уменьшением нагрузки на сердце, несмотря на увеличение сердечного выброса. Уменьшение постнагрузки достигается в том числе и за счет уменьшения эффективного артериального объема и артериального стресса, замедления отражения пульсовых волн и предотвращения наложения отраженной волны на прямую во время систолы [24]. С учетом такого влияния на работу сердца неудивительно, что, помимо больных АГ, целесообразность создания артериовенозной фистулы исследуется и у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий в дополнение к радиочастотной абляции (NCT02243891), и при центральных синкопе (NCT02388087), так как снижение преднагрузки может способствовать уменьшению симптомов. Также высказываются предположения о возможности изучения данного метода при рефрактерной стенокардии, хотя пока результаты доклинических или клинических исследований недоступны.

Что касается АГ, то после обнадеживающих результатов ретроспективного анализа было проведено небольшое проспективное нерандомизированное исследование у 8 пациентов с резистентной АГ без ХОБЛ. Через 6 месяцев после создания артериовенозной фистулы отмечалось значимое снижение как офисного, так и амбулаторного АД (на 17/13 и 6/13 мм рт. ст. соответственно), также в подгруппе из 5 человек отмечалось улучшение диастолической функции и уменьшение гипертрофии левого желудочка [25]. Результаты исследования позволили инициировать крупное международное многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование у больных с подтвержденной по данным офисных и амбулаторных измерений резистентностью к антигипертензивной терапии (ROX CONTROL HTN trial, NCT01642498), принимающих в среднем 4 антигипертензивных препарата и более. В исследование вошло 88 пациентов, которые рандомизировались в соотношении 1:1 в группу имплантации устройства для артериовенозного сброса и в группу стандартной медикаментозной терапии. Недавно были опубликованы результаты промежуточного анализа 77 пациентов, для которых период наблюдения составил 6 месяцев после рандомизации [26]. В группе активной терапии наблюдалось значимое снижение как офисного (на 27/10 мм рт. ст.), так и амбулаторного АД (на 14/14 мм рт. ст.). Интересно, что ответ на терапию наблюдался у 10 пациентов после ренальной денервации; это говорит о том, что отсутствие ответа при одном интервенционном методе не исключает эффективности другого, что было ранее продемонстрировано для стимуляции

каротидных барорецепторов. В контрольной группе существенной динамики уровня АД не отмечалось; более того, было зарегистрировано 5 госпитализаций в связи с гипертоническим кризом у 3 (8%) из 39 пациентов по сравнению с отсутствием данного нежелательного явления в группе активной терапии ( $p = 0,02$ ). Осложнения процедуры встречались достаточно часто (31%) и включали диссекцию подвздошной артерии, не потребовавшую дальнейшего вмешательства ( $n = 1$ ), тяжелую реакцию на контрастный препарат ( $n = 1$ ), локализованные болевые ощущения ( $n = 2$ ) и венозный стеноз с отеком конечности, потребовавший проведения баллонной венопластики или стентирования ( $n = 12$ ). В настоящее время исследование продолжается, а также идет подготовка исследования в соответствии с Investigational Device Exemption (IDE) в США. Пока неизвестно, будет ли оно включать sham procedure (процедуру-пустышку по аналогии с плацебо при медикаментозной терапии): с одной стороны, она может и не понадобиться, потому что, в отличие от ренальной денервации, непосредственно после установки устройства можно проконтролировать и его эффективность в отношении артериовенозного сброса с немедленным снижением уровня АД, что позволит исключить плацебо-эффект. С другой стороны, после процедуры устройство можно пропальпировать в паховой области, причем это может сделать и сам пациент. Помимо данных исследований, начат глобальный регистр (NCT01885390), в который планируется включить 100 пациентов с резистентной АГ после данной процедуры для оценки долгосрочной эффективности и безопасности. Кроме того, планируется и дальнейшая техническая оптимизация устройства и процедуры формированием шунта меньшего калибра (например, диаметром 2–3 мм), чтобы в зависимости от диаметра моделировать выраженность снижения уровня АД, разрабатываются подходы для уменьшения повреждения венозной стенки и профилактики гиперплазии интимы.

#### **Абляция каротидного тельца**

Хеморецепторы каротидных телец подобны хеморецепторам аортальных телец. Они реагируют на снижение в крови концентрации кислорода или уровня рН, а также косвенно (за счет изменения рН) на изменение уровня концентрации в крови двуокси углерода. Информация о химических характеристиках крови передается по афферентным волокнам языкоглоточного нерва в центральную нервную систему и используется для управления дыханием, кровообращением и другими функциями организма. Известно, что при АГ отмечается повышенная чув-

ствительность каротидного тельца, хотя механизмы пока неизвестны. Было показано, что увеличение чувствительности каротидного тельца предшествует повышению уровня АД у лиц с различными вариантами АГ [27–28]. В небольшом рандомизированном перекрестном плацебо-контролируемом исследовании дезактивация каротидных хеморецепторов при помощи гипероксии (вдыхание 100 % кислорода) приводила к уменьшению активности мышечных симпатических нервов у больных АГ без медикаментозной терапии, в то время как в контрольной группе уровень давления не изменялся [29, 30]. Данные результаты позволяют предположить, что повышенная чувствительность хеморецепторов может способствовать развитию АГ посредством увеличения активности симпатической нервной системы. Это предположение подтверждают клинические данные у пациентов после удаления каротидных телец по другим причинам (например, бронхиальная астма и ХОБЛ): через 5 дней после двустороннего вмешательства у больных с сопутствующей АГ отмечалось уменьшение уровня АД со 170 до 130 мм рт. ст., которое сохранялось на протяжении 6 месяцев, в то время как у пациентов без АГ существенных изменений уровня АД не отмечалось [31]. В настоящее время результаты по односторонней или двусторонней абляции каротидных телец по поводу АГ недоступны, но продолжаются первые пилотные исследования.

#### **Нейроваскулярная декомпрессия ствола мозга**

Экспериментальные исследования показали, что компрессия (в связи со сдавлением извитыми артериями, в основном задней нижней мозжечковой) ростральных венотлатеральных отделов продолговатого мозга в зоне IX и X пар черепно-мозговых нервов приводит к повышению уровня АД и активности симпатической нервной системы [32, 33], а микроваскулярная декомпрессия при хирургических вмешательствах по поводу различной патологии нервной системы — к снижению уровня АД [34]. В нескольких пилотных исследованиях через 3 месяца после нейроваскулярной декомпрессии отмечалось снижение уровня АД [35] одновременно с уменьшением активности мышечных симпатических нервов [36]. Однако долгосрочные результаты были значительно менее многообещающими, так как через 18–24 месяца после вмешательства отмечалось повышение уровня АД и активности мышечных симпатических нервов до исходных значений [36, 37]. В любом случае для определения места данного метода в лечении пациентов необходимы рандомизированные кон-

тролируемые исследования, а также разработка специальных критериев и алгоритмов на основе анализа магнитно-резонансной томографии, что позволило бы определить пациентов, у которых компрессия приводит к повышению активности симпатической нервной системы и уровня АД и у которых, следовательно, данный подход будет наиболее эффективен.

#### **Нейростимуляция глубоких структур головного мозга и спинного мозга**

Модуляция активности головного мозга уже доказала свою эффективность в лечении заболеваний, резистентных к другим видам лечения — например, при болевых синдромах [38], нарушениях двигательной активности [39], а также при изучении ответа сердечно-сосудистой системы на нагрузку [40, 41]. Электростимуляция периаквадуктального (PAG) или перивентрикулярного (PVG) серого вещества приводит к изменению частоты сердечных сокращений, уровня АД, а также к изменению уровня АД в ортостазе, которое зависит от места стимуляции [42]. Эти данные свидетельствуют об участии данных структур в модуляции состояния автономной нервной системы, и, как следствие, регуляции уровня АД, что подтверждается экспериментальными исследованиями [43–45]. Возможность использования данного метода при АГ была впервые подтверждена у пациентов с болевым синдромом — стимуляция сопровождалась как снижением уровня АД, так и улучшением барорефлекторной чувствительности [46, 47]. Однако на сегодняшний день вся информация ограничивается клиническими случаями или сериями случаев [46–48], и необходимы дальнейшие исследования с определением оптимальной локализации стимуляции, показаний и эффективности.

Схожие данные были получены и при электростимуляции спинного мозга, которая уже зарекомендовала себя при болевом синдроме, периферическом заболевании сосудов и рефрактерной стенокардии [49]. В исследованиях на животных было показано, что стимуляция спинного мозга приводит к снижению уровня АД [50] преимущественно за счет активации парасимпатической системы [51], а также к выраженной вазодилатации сосудов кожи в экспериментах на крысах [52–54]. Предполагается, что стимуляция приводит к активации афферентных волокон в задних рогах спинного мозга с выделением кальцитонингенсвязанного пептида (CGRP). CGRP представляет собой 37-аминокислотный полипептид, который запасается и высвобождается из нервных окончаний как в центральной, так и в периферической нервной системе, в том числе в волокнах, иннер-

вирующих сердце, периферических и церебральных кровеносных сосудах и почках. Помимо других многочисленных функций, данный нейропептид является мощным вазодилататором, что также может способствовать снижению уровня АД. Клинических данных, подтверждающих эти наблюдения, крайне мало. У пациентов без повышения уровня АД стимуляция спинного мозга в области T5–T6 приводила к снижению (хоть и не достигнутому статистической значимости) уровня АД [55]. В сравнительном исследовании у пациентов с АГ (n = 6) и без АГ (n = 9) в остром эксперименте определялась лишь тенденция к снижению уровня АД и частоты сердечных сокращений [56] у пациентов с исходно высоким уровнем давления. Однако, возможно, необходима длительная стимуляция, что также требует изучения, как и выбор оптимального уровня и режима стимуляции спинного мозга для коррекции АД.

### Заключение

Таким образом, разрабатываемые интервенционные подходы представляются очень перспективными, особенно с учетом положительных, хотя и ограниченных, клинических данных. Однако все они требуют дальнейшего изучения для подтверждения эффективности и безопасности, определения целевой популяции и предикторов эффективности, а также долгосрочных эффектов, в том числе по влиянию на жесткие конечные точки. Поэтому на ближайшие десятилетия медикаментозная терапия, вероятнее всего, сохранит свои лидирующие позиции в лечении больных АГ, и в краткосрочной перспективе преодоление врачебной инертности и улучшение приверженности пациентов лечению являются главными стратегиями для достижения оптимальных результатов лечения больных АГ.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. Task Force Members. 2013 ESH/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). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281–1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
2. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR et al. Hypertension treatment and control in 5 European countries, Canada, and the United States. *Hypertension.* 2004;43(1):10–17.
3. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008. *J Am Med Assoc.* 2010;303(20):2043–50.

4. Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, Bima M, Pelouch R, Solar M. Difficult to control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res.* 2011;34(1):87–90. doi: 10.1038/hr.2010.183.
5. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens.* 2013;31(4):766–774. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835e2286.
6. Brinker S, Pandey A, Ayers C, Price A, Raheja P, Arbique D et al. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(8):834–835. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.067
7. Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J et al. High rates of nonadherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC–MS/MS) urine analysis. *Heart.* 2014;100(11):855–861. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305063
8. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Liu IL, Calhoun DA, McGlynn EA et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(10):1099–1107. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.06.017
9. Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension.* 2014;63(3):451–458. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026
10. Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs, procedures, and devices for hypertension. *Lancet.* 2012;380(9841):591–600. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60825-3
11. Lobo M, de Belder M, Cleveland T, Collier D, Dasgupta I, Deanfield J et al. Joint UK societies' 2014 consensus statement on renal denervation for resistant hypertension. *Heart.* 2015;101(1):10–16. doi:10.1136/heartjnl-2014-307029
12. Звартай Н. Э., Зверев Д. А., Конради А. О. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии — быть или не быть? Артериальная гипертензия. 2014;20(2):155–156. doi: <http://dx.doi.org/10.18705/1607-419x-2014-20-2-125-126>. [Zvartau NE, Zverev DA, Konradi AO. Renal denervation in resistant hypertension — to be or not to be? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2014;20(2):155–156. doi: <http://dx.doi.org/10.18705/1607-419x-2014-20-2-125-126>. In Russia].
13. Thrasher TN. Unloading arterial baroreceptors causes neurogenic hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;282(4): R1044-R1053.
14. Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJ, Mohaupt MG et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(15):1254–1258.
15. Alnima T, Scheffers I, De Leeuw PW, Winkens B, Jongen-Vancraybex H, Tordoir JH et al. Sustained acute voltage-dependent blood pressure decrease with prolonged carotid baroreflex activation in therapy-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2012;30(8):1665–1670.
16. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(7):765–773. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.008
17. Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term

- follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *J Am Soc Hypertens.* 2012;6(2):152–158.
18. Hoppe UC, Brandt M–C, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA et al. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial. *J Am Soc Hypertens.* 2012;6(4):270–276.
19. Zhang J, Zhou S, Xu G. Carotid baroreceptor stimulation: a potential solution for resistant hypertension. *Intervent Neurol.* 2013;2(3):118–122. doi: 10.1159/000357167
20. Faul J, Schoors D, Brouwers S, Scott B, Jerrentrup A, Galvin J et al. Creation of an iliac arteriovenous shunt lowers blood pressure in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypertension. *J Vasc Surg.* 2014;59(4):1078–1083. doi: 10.1016/j.jvs.2013.10.069
21. Rubattu S, Calvieri C, Pagliaro B, Volpe M. Atrial natriuretic peptide and regulation of vascular function in hypertension and heart failure: implications for novel therapeutic strategies. *J Hypertens.* 2013;31(6):1061–72.
22. Hainsworth R. Cardiovascular control from cardiac and pulmonary vascular receptors. *Exp Physiol.* 2014;99(2):312–9.
23. Sinski M, Lewandowski J, Przybylski J, Bidiuk J, Abramczyk P, Ciarka A et al. Tonic activity of carotid body chemoreceptors contributes to the increased sympathetic drive in essential hypertension. *Hypertens Res.* 2012;35(5):487–91.
24. Korsheed S, Eldehni MT, John SG, Fluck RJ, McIntyre CW. Effects of arteriovenous fistula formation on arterial stiffness and cardiovascular performance and function. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(10):3296–302.
25. Brouwers S, Droogmans S, Dolan E, Galvin J, Dupont A, Van Camp G et al. A prospective non-randomized open label multicenter study to evaluate the effect of an iliofemoral arteriovenous fistula on blood pressure in patients with therapy-resistant hypertension. *Eur Heart J.* 2013;34: S654–5.
26. Lobo MD, Sobotka PA, Stanton A, Cockcroft JR, Sulke N, Dolan E et al. Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9978):1634–41.
27. Tan ZY, Lu Y, Whiteis CA, Simms AE, Paton JF, Chapple MW, Abboud FM. Chemoreceptor hypersensitivity, sympathetic excitation, and overexpression of ASIC and TASK channels before the onset of hypertension in SHR. *Circ Res.* 2010;106(3):536–545. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.206946
28. Trzebski A, Tafil M, Zoltowski M, Przybylski J. Increased sensitivity of the arterial chemoreceptor drive in young men with mild hypertension. *Cardiovasc Res.* 1982;16(3):163–172.
29. Siński M, Lewandowski J, Przybylski J, Bidiuk J, Abramczyk P, Ciarka A et al. Tonic activity of carotid body chemoreceptors contributes to the increased sympathetic drive in essential hypertension. *Hypertens Res.* 2012;35(5):487–491. doi: 10.1038/hr.2011.209
30. Sinski M, Lewandowski J, Przybylski J, Zalewski P, Symonides B, Abramczyk P et al. Deactivation of carotid body chemoreceptors by hyperoxia decreases blood pressure in hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2014;37(9):858–862. doi: 10.1038/hr.2014.91
31. Winter B, Whipp BJ. Immediate effects of bilateral carotid body resection on total respiratory resistance and compliance in humans. *Adv Exp Med Biol.* 2004;551:15–21.
32. Jannetta PJ, Segal R, Wolfson SK, Dujovny M, Semba A, Cook EE. Neurogenic hypertension: etiology and surgical treatment. II. Observations in an experimental nonhuman primate model. *Ann Surg.* 1985;202(2):253–261.
33. Morimoto S, Sasaki S, Miki S, Kawa T, Itoh H, Nakata T et al. Pulsatile compression of the rostral ventrolateral medulla in hypertension. *Hypertension.* 1997;29(1Pt2):514–518.
34. Yamamoto I, Yamada S, Sato O. Microvascular decompression for hypertension — clinical and experimental study. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1991;31(1):1–6.
35. Geiger H, Naraghi R, Schobel HP, Frank H, Sterzel RB, Fahlbusch R. Decrease of blood pressure by ventrolateral medullary decompression in essential hypertension. *Lancet.* 1998;352(9126):446–449.
36. Frank H, Heusser K, Geiger H, Fahlbusch R, Naraghi R, Schobel HP. Temporary reduction of blood pressure and sympathetic nerve activity in hypertensive patients after microvascular decompression. *Stroke.* 2009;40(1):47–51. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.518670
37. Frank H, Schobel HP, Heusser K, Geiger H, Fahlbusch R, Naraghi R. Long-term results after microvascular decompression in essential hypertension. *Stroke.* 2001;32(12):2950–2955.
38. Nguyen JP, Nizard J, Keravel Y, Lefaucheur JP. Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(12):699–709.
39. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ et al. CSP 468 Study Group. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2009;301(1):63–73.
40. Basnayake SD, Hyam JA, Pereira EA, Schweder PM, Brittain JS, Aziz T et al. Identifying cardiovascular neurocircuitry involved in the exercise pressor reflex in humans using functional neurosurgery. *J Appl Physiol.* 2011;110(4):881–891.
41. Green AL, Wang S, Purvis S, Owen SL, Bain PG, Stein JF et al. Identifying cardiorespiratory neurocircuitry involved in central command during exercise in humans. *J Physiol.* 2007;578(Pt2):605–612.
42. Thornton JM, Aziz T, Schlugman D, Paterson DJ. Electrical stimulation of the midbrain increases heart rate and arterial blood pressure in awake humans. *J Physiol.* 2002;539(Pt2):615–621.
43. Green AL, Wang S, Owen SL, Xie K, Liu X, Paterson DJ et al. Deep brain stimulation can regulate arterial blood pressure in awake humans. *Neuroreport.* 2005;16(16):1741–1745.
44. Carrive P, Bandler R. Control of extracranial and hind limb blood flow by the midbrain periaqueductal grey of the cat. *Exp Brain Res.* 1991;84(3):599–606.
45. Carrive P, Bandler R. Viscerotopic organization of neurons subserving hypotensive reactions within the midbrain periaqueductal grey: a correlative functional and anatomical study. *Brain Res.* 1991;541(2):206–215.
46. Green AL, Wang S, Bittar RG, Owen SL, Paterson DJ, Stein JF et al. Deep brain stimulation: a new treatment for hypertension? *J Clin Neurosci.* 2007;14(6):592–595.
47. Pereira EA, Wang S, Paterson DJ, Stein JF, Aziz TZ, Green AL. Sustained reduction of hypertension by deep brain stimulation. *J Clin Neurosci.* 2010;17(1):124–127.
48. Sverrisdottir YB, Green AL, Aziz TZ, Bahuri NF, Hyam J, Basnayake SD et al. Differentiated baroreflex modulation of sympathetic nerve activity during deep brain stimulation in humans. *Hypertension.* 2014;63(5):1000–10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02970
49. Manchikanti L, Singh V, Pampati V, Smith HS, Hirsch JA. Analysis of growth of interventional techniques in managing chronic pain in Medicare population: A 10-year evaluation from 1997 to 2006. *Pain Physician.* 2009;12(1):9–34.
50. Issa ZF, Zhou X, Ujhelyi MR, Rosenberger J, Bhakta D, Groh WJ et al. Thoracic spinal cord stimulation reduces the risk of ischemic ventricular arrhythmias in a postinfarction heart failure canine model. *Circulation.* 2005;111(24):3217–3220.
51. Olgin JE, Takahashi T, Wilson E, Verecke A, Steinberg H, Zipes DP. Effects of thoracic spinal cord stimulation on cardiac autonomic regulation of the sinus and atrioventricular nodes. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13(5):475–481.

52. Linderoth B, Herregodts P, Meyerson BA. Sympathetic mediation of peripheral vasodilation induced by spinal cord stimulation: Animal studies of the role of cholinergic and adrenergic receptor subtypes. *Neurosurgery*. 1994;35 (4):711–719.

53. Croom JE, Foreman RD, Chandler MJ, Barron KW. Cutaneous vasodilation during dorsal column stimulation is mediated by dorsal roots and CGRP. *Am J Physiol*. 1997;272 (2Pt2): H950–957.

54. Tanaka S, Komori N, Barron KW, Chandler MJ, Linderoth B, Foreman RD. Mechanisms of sustained cutaneous vasodilation induced by spinal cord stimulation. *Auton Neurosci*. 2004;114 (1–2):55–60.

55. Schultz DM, Musley S, Beltrand P, Christensen J, Euler D, Warman E. Acute cardiovascular effects of epidural spinal cord stimulation. *Pain Physician*. 2007;10 (5):677–685.

56. Schultz DM, Zhou X, Singal A, Musley S. Cardiovascular effects of spinal cord stimulation in hypertensive patients. *Pain Physician*. 2011;14 (1):1–14.

**Информация об авторах:**

Звартау Надежда Эдвионовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом артериальной гипертензии, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

**Author information:**

Nadezhda E. Zvartau, MD, PhD, Researcher, Department for Hypertension, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department for Hypertension, Deputy General Director on Research, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre.