

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1

Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества артериальной гипертензии 2018 года о новых методах лечения гипертензий — “DEVICE-BASED TREATMENT”

Т. М. Рипп, В. Ф. Мордовин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии» Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

Контактная информация:

Рипп Татьяна Михайловна,
ФГБНУ «НИИ кардиологии»
Томского НИМЦ РАН,
ул. Киевская, д. 111 а, г. Томск,
Россия, 634050.
E-mails: ripp@cardio-tomsk.ru,
tripp@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
06.11.18 и принята к печати 28.11.18.*

Резюме

В эпоху быстрого развития инновационных технологий артериальная гипертензия (АГ) как широко распространенное и тяжелое в своих последствиях заболевание, которое «закрывает» все регулирующие и результирующие системы (нейрокардиоренальный континуум), часто сопряженное с коморбидной патологией (ожирение, атеросклероз, нарушения сна, сахарный диабет и другие), нуждается в новых методах лечения, в том числе инвазивных. В разделе новых рекомендаций европейских обществ кардиологии и артериальной гипертензии (2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension) об инструментальных методах лечения АГ — “DEVICE-BASED TREATMENT” (DBT) — представлено взвешенное мнение экспертов о некоторых инвазивных методах лечения АГ. Авторы представили резюме по отдельным видам DBT: каротидная барорецепторная стимуляция, создание артериовенозной фистулы, ренальная денервация и другие. Сделанные экспертами заключения регламентируют не использовать DBT в рутинной практике врача, но свидетельствуют о высокой потребности и востребованности клинических и фундаментальных исследований для доказательства их безопасности и эффективности. Сейчас это перспективные точки приложения для исследовательских центров в медицине, учитывая высокую востребованность результатов рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инновационные технологии, коморбидные заболевания

Для цитирования: Рипп Т. М., Мордовин В. Ф. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества артериальной гипертензии 2018 года о новых методах лечения гипертензий — “DEVICE-BASED TREATMENT”. Артериальная гипертензия. 2018;24(6):623–627. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-623-627

2018 ESC/ESH guidelines about new methods of treatment of hypertension — “DEVICE-BASED TREATMENT”

T. M. Ripp, V. F. Mordovin

Cardiology Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Corresponding author:

Tatyana M. Ripp,
Cardiology Research Institute
of the Tomsk National Research
Medical Center,
111a Kievskaya street, Tomsk,
634012 Russia.
E-mails: ripp@cardio-tomsk.ru,
rripp@mail.ru

Received 6 November 2018;
accepted 28 November 2018.

Abstract

Arterial hypertension (HTN) needs new treatment methods, including invasive ones, because HTN has severe consequences and involves all regulating systems (neuro-cardio-renal/cerebral continuum). It is often associated with comorbid pathology (obesity, atherosclerosis, sleep disorder, diabetes mellitus, etc.). The paper presents a summary of the position of the European experts on some invasive methods of HTN treatment — “DEVICE-BASED TREATMENT” (DBT) in the section of new recommendations of the European Societies of Cardiology/Hypertension (2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension), including carotid baroreceptor stimulation, renal denervation, arteriovenous fistula formation and other. The experts do not recommend to use DBT in routine practice, confirm high requirement and demand of clinical and basic investigations to prove their safety and efficiency.

Key words: hypertension, innovation technologies, comorbidity

For citation: Ripp TM, Mordovin VF. 2018 ESC/ESH guidelines about new methods of treatment of hypertension — “DEVICE-BASED TREATMENT”. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(6):623–627. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-623-627

В разделе 7.6 новых рекомендаций (2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension) об инструментальных методах лечения или “DEVICE-BASED TREATMENT” (DBT) артериальной гипертензии (АГ) представлено взвешенное мнение экспертов о некоторых инвазивных методах лечения заболевания [1]. Как отмечают эксперты, в настоящее время это направление лечения самое быстроразвивающееся в кардиологии.

В последние годы каждый кардиолог, занимающийся вопросами АГ, пытался определить свое отношение к DBT. Интерес всколыхнули результаты исследований по барорефлекторному воздействию (DeBUT-HT12 trial 0 (n = 45, 0,5–1–2 года наблюде-

ний); Rheos Pivotal Trial data (n = 265, 1 год); Long-term Rheos Pivotal (n = 322, 2–4,5 года); Barostim neo trial data (n = 30); Barostim Hypertension Pivotal Trial (n = 310)) и ренальной денервации SYMPPLICITY (n = 3500), SPYRAL HTN-OFF MED, — ON MED, — pivotal Trial (n = 433) [1–4].

Специалисты в области кардиологии после первого опыта применения инвазивного лечения, убедившись в их краткосрочной безопасности, с энтузиазмом рекомендовали применение методов в клинической практике. В согласительных письмах отдельных национальных обществ по гипертензии (Германии, США, Англии), а затем и Рекомендаций European Societies of Cardiology/Hypertension

2012–2013 годов было написано: «... в случае неэффективности лечения медикаментами могут быть рассмотрены инвазивные процедуры, такие как почечная денервация и стимуляция барорецепторов». В 2018 году рекомендации профессионального сообщества звучат более взвешенно: «Использование аппаратной терапии не рекомендуется для рутинного лечения гипертензии, за исключением применения в клинических исследованиях и рандомизированных клинических исследованиях, до тех пор, пока не появятся дополнительные доказательства их безопасности и эффективности».

Следует отметить, что насущная необходимость поиска и активного изучения новых путей лечения АГ назрела в результате целого ряда причин. Беспокоит очень высокая распространенность АГ сегодня и неблагоприятный прогноз увеличения числа больных к 2025–2030 годам. К сожалению, выявлено отсутствие эффективных изменений от существующих схем лечения (не достигнуты целевые уровни артериального давления (АД) на фоне приема антигипертензивных препаратов, «не меняющийся пациент», часто не приверженный к рекомендациям и терапии, и другое). В то время как АГ остается одной из основных причин сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Стало очевидным, что лечение АГ обходится дешевле и с меньшим количеством потерь человеческого ресурса, чем терапия и восстановление после высокоинвалидизирующих осложнений. Приходит понимание компетенции пациент-ориентированного лечения, когда пациент хотел бы получить действенную помощь, возможно, без пожизненного приема медикаментов, и задача доктора — это обеспечить. Эпоха быстрого развития мини-инвазивных технологий и конкуренции мотивирует производителей девайсов инициировать доказательные исследования, которые убеждают нас в безопасности и эффективности ДВТ. Таким образом, АГ как широко распространенное и тяжелое в своих последствиях заболевание, которое «закрывает» все регулирующие и результирующие системы (нейрокардиоренальный/церебральный континуум), очень часто сопряженное с коморбидной патологией (ожирение, атеросклероз, нарушение сна, сахарный диабет и другие) — это широкое поле для реализации инновационных технологий, возможно, даже гибридных.

Рекомендации 2018 года отражают мнения экспертов об отдельных видах ДВТ. Наиболее близкими к клинической практике представляются методы стимуляции барорецепторов каротидного синуса, по которым накоплен уже солидный арсенал исследований, о которых упоминалось выше, и данные крупномасштабного исследова-

ния Rheos Pivotal Trial. Это было двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, которое показало снижение систолического АД в среднем на 35 мм рт. ст., целевые уровни достигли более 50% пациентов, и было получено 40-процентное снижение частоты серьезных осложнений АГ [2]. К настоящему моменту по результатам исследований опубликовано более 360 работ о стимуляторах Rheos и 80 — для их второго поколения Neo, применение которых ассоциировано с лучшим профилем безопасности. Но эксперты обращают внимание на высокую стоимость метода и на то, что он требует повторного хирургического вмешательства, так как имплантируемый генератор должен меняться.

На втором месте в рекомендациях рассмотрены методы ренальной денервации (РД). Они также имеют достаточно серьезную доказательную базу по краткосрочной безопасности и эффективности, но результаты процедуры очень зависимы от целого ряда факторов: техники проведения, состояния жесткости сосудистой стенки и других. РД проводится с использованием радиочастотных воздействий, ультразвука или пери- и интраваскулярных инъекций нейротоксических агентов. Методы были предложены в последнее десятилетие в качестве минимально инвазивного варианта лечения пациентов с резистентной АГ. Эксперты отмечают, что РД имеет патофизиологическое обоснование, связанное с влиянием симпатической нервной системы на резистентность сосудов почек, освобождение ренина и реабсорбцию натрия, повышенный симпатический тонус в почках и других органах у пациентов с гипертонической болезнью и на прессорный эффект почечных афферентных волокон. Несколько обсервационных исследований национальных и международных реестров подтверждают эффективность лечения почечной недостаточности, первоначально описанную в исследованиях Symplicity HTN-1 и HTN-2. Также некоторые экспериментальные и клинические исследования показали ее органосохраняющие или протективные и даже плейотропные эффекты. Однако в некоторых клинических исследованиях [3] не удалось зафиксировать превосходство РД по сравнению с процедурой ее симуляции в отношении антигипертензивной эффективности. Совпадают мнения большинства исследователей по поводу краткосрочной безопасности процедуры, и эксперты в данный момент это уже не обсуждают. Исследование DENER HTN показало превосходство почечной денервации в сочетании с оптимизированной фармакотерапией по сравнению с применением только фармакотерапии [1]. Эксперты подчеркивают, что в исследова-

нии PRAGUE-15 после РД и при оптимизированной фармакотерапии было отмечено сходное влияние на почки и АД при добавлении спиронолактона. Однако прием этого медикамента был связан с большим количеством побочных эффектов и низкой приверженностью к его приему. Это необходимо принимать во внимание, когда обсуждаются вопросы о тактике ведения: продолжать прием 5-го или 6-го медикамента и более или применить DBT для достижения целевого уровня АД? К моменту опубликования Рекомендаций 2018 ESH/ESC появились данные, что у первых 80 резистентных пациентов без фоновой антигипертензивной терапии был получен значимый эффект после РД против группы sham-контроля по данным 24-часового амбулаторного мониторинга АД [4], активные исследования в этом направлении еще продолжаются. Многие исследования свидетельствуют об органопротективных и плейотропных эффектах РД: благоприятные изменения параметров сердца (гипертрофии левого желудочка, уменьшение размеров левого предсердия, изменение параметров диастолической дисфункции), отсутствие ухудшения функции почек. Более того, в некоторых исследованиях показано, что РД способствует замедлению темпов развития хронической болезни почек [5]. К настоящему моменту появились экспериментальные и отдельные клинические данные о положительном влиянии на течение острого нарушения мозгового и коронарного кровотоков, а это реальные перспективы влияния на риски развития тяжелых осложнений и сердечно-сосудистой смертности.

В метаанализе 2017 года по результатам 12 исследований с 1142 участниками было сделано заключение, что в целом данные об эффектах остаются пока низкого качества. До сих пор отсутствуют наблюдения для случаев смерти, госпитализации, фатальных сердечно-сосудистых событий, изменения качества жизни, эпизодов рецидива фибрилляции предсердий и других. Еще нет длительных проспективных наблюдений, которые бы опровергли или подтвердили данные о том, что РД влияет на риск развития сердечно-сосудистых событий [6]. Эксперты отмечают, что подтверждение эффективности РД сопряжено со сложной патофизиологией АГ, отсутствием клинически применимых показателей симпатической активности, отсутствием предикторов долговременного ответа АД после денервации почек и отсутствием надежных маркеров немедленного успеха процедуры относительно качества денервации.

В обсуждаемых рекомендациях высказано отношение экспертов к методам формирования чрескожных артериовенозных анастомозов бедренных

или подвздошных сосудов, где имплантируемые устройства создают контролируемый сброс крови. Метод позволяет снизить общее периферическое сопротивление и АД. Исследование J. Faul и соавторов (2014) по использованию соединителя ROX у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей АГ ($n = 24$), показало увеличение доставки кислорода ($1,1-1,4$ л/мин⁻¹) и сердечного выброса на 40%, снижение системного и легочного сосудистого сопротивления ($p < 0,01$) наряду со снижением АД с 145/86 до 132/67 мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Данные M. Saxena и соавторов (2016) подтвердили значимое снижение периферического сопротивления сосудов легких (-36%), снижение резистентности пульмональных артерий (-53%) и увеличение сердечного выброса на 38% на столе и на 46% через 6 месяцев [7]. Заключение экспертов 2018 ESC/ESH Guidelines гласит: метод значительно снижает АД, есть клинические исследования о коррекции правосердечной недостаточности с хорошим эффектом после имплантации в краткосрочной перспективе. В то же время необходимо рассмотреть вопросы безопасности, так как у 29% пациентов наблюдаются венозные стенозы, которые нуждаются в венопластике и/или стентировании в дальнейшем, поэтому необходимы длительные наблюдения.

Весьма перспективными среди методов DBT представляются воздействия на каротидные хеморецепторы. Ослабление или стимуляция импульсов от каротидных рецепторов снижают общий симпатический тонус, вследствие чего ожидается не только уменьшение уровня АД, но и органопротективные эффекты. Среди методов активно изучаются хирургические и эндоваскулярные абляции каротидных телец. Суть метода — это удаление периферических хеморецепторов, которые регулируют симпатический тонус. Абляция может быть эффективна даже с одной стороны. Метод представляется потенциально перспективным для пациентов с АГ и нарушениями газового состава крови (синдром обструктивного апноэ-гипопноэ во время сна, хроническая легочная недостаточность и другое). Но следует отметить, что эффект проявляется только при высоком тоне каротидного тельца, поэтому нужен тщательный скрининг пациентов. Есть и технические трудности у метода — непостоянный технический доступ к каротидным тельцам с риском манипуляций в регионе сонной артерии.

Саморасправляющиеся каротидные эндоваскулярные импланты создают постоянную стимуляцию каротидного синуса и вызывают рефлекторное снижение АД. В Рекомендациях 2018 ESC/ESH констатируется, что предварительные данные показали

эффективное снижение АД у людей. Тем не менее отмечено, что у метода есть существенные ограничения: малое число наблюдений; обеспокоенность по поводу вмешательства внутри сонной артерии с рисками дистальной эмболизации; следует учитывать, что это система без механизма обратной связи. Заключение экспертов: необходимы доказательные клинические исследования о долгосрочной безопасности и эффективности методов.

Сделанные экспертами заключения регламентируют использование DBT в рутинной практике врача, но свидетельствуют о высокой потребности и востребованности клинических и фундаментальных исследований для доказательства их безопасности и эффективности. В рекомендациях дословно написано, что "... device-based therapy for hypertension is a fast moving field", то есть DBT для АГ — это динамично меняющееся (развивающееся) поле (направление, сфера деятельности), где очень востребованы результаты доказательных исследований. Сейчас это перспективные точки приложения для исследовательских центров в медицине.

В настоящее время, кроме активно изучаемых методов инвазивного лечения, разрабатываются и другие: нейростимуляция вагусного и периферических нервов, специальные методы воздействия на центры головного мозга в виде их стимуляции или, напротив, подавления очагов активности и другое с высокой эффективностью. Мнение экспертов о них нам предстоит еще увидеть в будущих рекомендациях. В заключение мы бы хотели выразить частное мнение авторов: на наш взгляд, будущее в лечении гипертензий будет тесно связано с DBT, возможно, даже при их сочетаниях в виде гибридных технологий, учитывая многофакторность и полиэтиологичность заболевания.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
2. 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
3. Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, Christensen KL, Buus NH, Schroeder AP et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens*. 2016;34(8):1639–1647. doi:10.1097/HJH.0000000000000977

4. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA et al. Spyral HTN-OFF Med trial investigators. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2160–2170. doi:10.1016/S0140-6736(17)32281-X

5. Звартау Н. Э., Конради А. О. Интервенционные подходы к лечению артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(5):451–458. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-5-450-458>. [Zvartau NE, Konradi AO. Update on interventional approaches to treatment of hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(5):450–458. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-5-450-458>. In Russian].

6. Coppolino G, Pisano A, Rivoli L, Bolignano D. Renal denervation for resistant hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2: CD011499. doi:10.1002/14651858.CD011499.pub2

7. Saxena M, Sobotka PA, Hamshere SM, Jain A, Mathur A, Knight C et al. Antihypertensive effects of a central arteriovenous anastomosis are mediated through profound reduction in systemic vascular resistance. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(8): e004012. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004012

Информация об авторах

Рипп Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБНУ «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ РАН, e-mails: ripp@cardio-tomsk.ru, ripp@mail.ru;

Мордовин Виктор Федорович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения артериальных гипертензий ФГБНУ «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ РАН, e-mail: mordovin@cardio.tsu.ru.

Author information

Tatyana M. Ripp, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Arterial Hypertension Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, e-mail: ripp@cardio-tomsk.ru, ripp@mail.ru;

Viktor F. Mordovin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Arterial Hypertension Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, e-mail: mordovin@cardio.tsu.ru.