

Новые нелекарственные методы лечения резистентной артериальной гипертензии

А.В. Родионов*, И.Э. Шумилова, В.И. Маколкин

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Москва, Россия

New non-pharmaceutical methods for the treatment of resistant arterial hypertension

A. V. Rodionov*, I. E. Shumilova, V. I. Makolkin

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

В статье представлены новые немедикаментозные методы лечения резистентной артериальной гипертензии – стимуляция каротидного синуса и почечная симпатическая денервация. Приводится анализ клинических исследований эффективности и безопасности новых методов лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, стимуляция каротидного синуса, почечная симпатическая денервация.

The review presents new non-pharmaceutical methods for the treatment of resistant arterial hypertension, such as carotid sinus stimulation and renal sympathetic denervation. The authors analyze the results of the clinical studies on efficacy and safety of these new methods.

Key words: Arterial hypertension, carotid sinus stimulation, renal sympathetic denervation.

Проблема лечения резистентной артериальной гипертензии (АГ) весьма актуальна для всех специалистов, занимающихся кардиоваскулярной терапией. Согласно определению, резистентной АГ называют клиническую ситуацию, в которой назначение комбинации 3 антигипертензивных препаратов (АГП), один из которых, как правило, диуретик (Д), не приводит к достижению целевого артериального давления (АД) [1]. Истинная распространенность резистентной АГ неизвестна. В многоцентровые исследования редко включают больных высокой АГ, которым заведомо потребуется многокомпонентная терапия; популяционные исследования дают весьма разнообразные показатели. В одном из анализов Фремингемского исследования сердца отмечено, что целевые значения АД удается достичь меньше, чем у половины больных АГ, а в группе (гр.) пациентов пожилого возраста этот показатель еще ниже (<40%) [2].

В арсенале кардиолога помимо традиционных лекарственных средств уже много лет имеется множество инструментальных методов лечения: ангиопластика и стентирование сосудов при атеросклеротических заболеваниях, радиочастотная абляция при нарушениях ритма, кардиостимуляция при нарушениях проводимости и ресинхронизация при сердечной недостаточности (СН). В лечении АГ дело обстоит иначе. За исключением редких случаев «хирургических гипертензий» при стенозе почечной артерии, альдостероме и феохромоцитоме, когда операция обычно приводит к излечению, стандартная терапия АГ подразумевает пожизненный прием лекарственных препаратов. Немедикаментозное лечение включает лишь традиционные, впрочем, далеко не бесполезные, мероприятия, направленные на модификацию образа жизни.

Безуспешность современной комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) объясняется патофизиологической рефрактерностью организма к используемым препаратам, недостаточной приверженностью традиционным немедикаментозным методам лечения (модификация образа жизни), а также антипатией больных к пожизненной многокомпонентной лекарственной терапии, особенно в случае бессимптомного течения болезни. Актуальность проблемы резистентной АГ стала предпосылкой для поиска новых методов снижения АД.

В этом обзоре будут рассмотрены два новых метода немедикаментозного лечения резистентной АГ, которые в настоящее время проходят этап клинических исследований – это электрическая стимуляция каротидного синуса и радиочастотная денервация почечной артерии – абляция (РЧА) почечного симпатического нерва.

Стимуляция каротидного синуса

Роль барорецепторной системы каротидного синуса в регуляции АД была описана еще в середине XIX века (Cooper). В 1891 г Hering доказал, что у животных стимуляция каротидного синуса приводит к значительному снижению АД и урежению частоты сердечных сокращений (ЧСС). Напротив, после билатерального пересечения синокаротидных нервов у собак АД резко возрастало, причем повышалась и его вариабельность. Таким образом, была создана теория, что основная функция каротидного синуса заключается в стабилизации АД [3].

Возникает закономерный вопрос, почему у гипертоников барорецепторная система не может восстанавливать АД до нормальных значений? Патофизиологические исследования [4,5]

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: ftk-consult@mma.ru

Тел.: +7 (499) 248–57–90

[Родионов А. В. (*контактное лицо) – доцент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Шумилова И. Э. – студентка 5 курса, Маколкин В. И. – профессор кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета].

показали, что при хронической АГ возникает «перезагрузка» барорецепторной системы, которая в дальнейшем перестраивается на поддержание постоянно повышенного АД.

Еще в 50–60-х гг. прошлого века были выполнены лабораторные исследования, связанные с воздействием на область рецепторной зоны каротидного синуса (блокада рецепторной зоны прокакаином или лидокаином и стимуляция адреналином). Первое исследование стимуляции каротидного синуса как метода лечения АГ выполнено в 1965 г [6]. Авторы провели эксперимент на 4 гр. собак: с нормотензией, с острой нейрогенной гипертензией, с почечной гипертензией и с атеросклерозом. В исследовании использовали компактное имплантируемое устройство с плоскими дискоидными электродами из нержавеющей стали, которые были позиционированы непосредственно в барорецепторное поле и вшиты в стенку сонной артерии (СА). Аппарат осуществлял прерывистую стимуляцию, синхронизированную с R-зубцом, детектируемым по внутрисердечному электроду. Двухчасовая билатеральная стимуляция вызывала снижение АД во всех гр., однако наилучшие результаты были достигнуты в гр. собак-гипертоников, со снижением систолического АД (САД) на 28–100 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) на 12–75 мм рт.ст. После прекращения стимуляции АД возвращалось к исходным значениям. В дальнейшем аналогичные результаты были получены и в работах других авторов [6].

Возможность применения кратковременной стимуляции каротидного синуса у людей впервые показана в работе на 5 пациентах, страдающих злокачественными образованиями шеи, у которых в ходе хирургического лечения была иссечена зона каротидного синуса. Результаты стимуляции были аналогичны опытам на животных: снижение АД, сердечного выброса (СВ), ЧСС и амплитуды пульса [7].

В период 1966–1980 гг. были опубликованы 15 исследований с периодом наблюдения 1–37 мес., в которые суммарно были включены 64 пациента. У 39 (61%) больных был получен достоверный положительный ответ на стимуляцию, 18 (28%) пациентов были потеряны для дальнейшего наблюдения [3].

Параллельно предпринимались попытки применения стимуляции барорецепторной системы для лечения стенокардии. В 1967 г было описано уменьшение тяжести стенокардии при использовании стимуляции синокаротидной зоны. Авторы предположили, что поскольку потребность сердца в кислороде напрямую связана с ЧСС, сократимостью миокарда и внутрижелудочковым давлением, то при уменьшении этих показателей потребность сердца в кислороде тоже должна снижаться, в результате чего будут уменьшаться симптомы стенокардии. Из 135 случаев применения постоянной электрической стимуляции синокаротидной зоны, у 114 пациентов был отмечен положительный результат лечения в виде значительного снижения частоты болевого симптома (период наблюдения 1–132 мес.), 14 пациентов умерли, причем причина смерти 9 из них так или иначе оказалась связана с процедурой [8].

Несмотря на первоначальные многообещающие положительные результаты, электрическая активация барорецепторной системы оставалась ограниченно распространенным методом, используемым у узкой гр. пациентов всего лишь в нескольких клиниках мира. Много вопросов вызывала техническая сторона процедуры: локализация электродов (на синокаротидном нерве или непосредственно в барорецепторной зоне каротидного синуса), одно- или двусторонняя стимуляция. Был показан сходный эффект от билатеральной и односторонней стимуляции наиболее чувствительного нерва [9]. Напротив, в другой работе пришли к выводу, что при билатеральной стимуляции АД снижается более выражено, нежели при поочередной стимуляции каждого нерва [10].

Исследователи оценивали также отдаленные последствия метода, связанные с повреждением и дегенерацией синусовых нервных волокон, вызванных «утомлением» нерва и сбоем барорецепторного механизма после долгого периода стимуляции, а также влиянием долговременной стимуляции на сердечно-сосудистую систему и другие органы.

Что касается побочных эффектов (ПЭ), то наиболее часто описывали боль в нижней челюсти, зубах, наружном слуховом канале, глотке, грудной клетке, а также в позадишной, заднешейной и подзатылочной областях. Также были упомянуты случаи развития дисфонии, дисфагии, одышки, ларингоспазма, тошноты, кашля, отека места положения электродов. Эти неблагоприятные последствия были вызваны неоптимальной стимуляцией, «утечкой» электрического сигнала с электродов в окружающие ткани, а также неудачным позиционированием электродов.

Таким образом, развитие метода сильно тормозилось несовершенством хирургической техники и отсутствием на тот момент достаточного опыта проведения подобных вмешательств. К тому же, в связи с появлением новых эффективных и хорошо переносимых АГП, большинство исследователей обратились к консервативной лекарственной терапии АГ [3].

Тем не менее, работы в области стимуляции каротидного синуса продолжались, и недавно разработчиками была представлена система Rheos Baroreflex Hypertension Therapy System (CVRx, Inc.; Minneapolis, MN, USA), которая представляет собой имплантируемое устройство, состоящее из генератора импульса и двух электродов. Устройство осуществляет двустороннюю стимуляцию СА. В системе предусмотрено 4 различных режима стимуляции, кроме того, возможен индивидуальный подбор режима стимуляции для правого и левого электродов.

В 2010 г опубликованы результаты исследования DEBuT-HT (**Device Based Therapy in Hypertension Trial**), целью которого была оценка эффективности и безопасности Rheos System в терапии резистентной АГ [11]. С марта 2004 г по ноябрь 2007 г в исследование включены 45 пациентов > 21 года, у которых, несмотря на регулярный прием ≥ 3 АГП САД составляло ≥ 160 мм рт.ст., а ДАД ≥ 90 мм рт.ст. 8 пациентов впоследствии по различным причинам были исключены из исследования. Период наблюдения после имплантации устройства составил 2 года.

Исходно среднее значение АД у больных, включенных в исследование, составило 179/105 мм рт.ст., средняя исходная ЧСС – 80 уд/мин на фоне приема в среднем 5 АГП. Через 3 мес. после начала лечения при помощи Rheos System средние значения АД снизились на 21/12 мм рт.ст. Этот результат сохранился у 17-ти пациентов, которых наблюдали на протяжении 2 лет, у них снижение АД в среднем составило 33/22 мм рт.ст. Количество принимаемых препаратов оставалось неизменным, что свидетельствует о роли именно имплантируемого устройства, а не медикаментозной терапии в снижении АД.

Во время каждого контрольного визита стимулятор временно отключали, что немедленно приводило к повышению АД до исходного уровня; таким образом, для достижения адекватного эффекта стимуляция должна быть непрерывной.

Состояние пациентов оценивали на исходном уровне, спустя 3 мес. и 1 г после установки стимулятора. Контроль включал в себя физиологические пробы: тест с 6-минутной ходьбой (т6мх), проба на ортостатическую гипотензию. Функцию почек оценивали по уровню креатинина (Кр.) в сыворотке. Для оценки степени сужения СА всем пациентам проводили ультразвуковую доплерографию.

Результаты наблюдений показали, что спустя один год у 22 больных отмечено достоверное повышение сывороточного

Кр; случаев развития стеноза СА и ортостатической гипотензии не зарегистрировано.

Из 42 пациентов у 7 были отмечены осложнения, связанные с операцией и у одного – связанные с имплантируемым устройством. 3 пациентам пришлось удалить стимулятор до его активации вследствие инфицирования. Еще 3 случая развития осложнений были зафиксированы в первые 30 сут. после вмешательства: периоперационный инсульт; парез языка (по-видимому, вследствие повреждения языкоглоточного нерва во время операции) и умеренный отек легких, благополучно разрешившийся на 6 сут. Единственный случай осложнения, связанного с самим стимулятором, был вызван смещением генератора импульсов, после повторного хирургического вмешательства с целью репозиции стимулятора проблема была решена [11].

Таким образом, результаты исследования обещают интересные перспективы этого метода лечения и позволяют сделать вывод, что устройство отвечает современным критериям безопасности и существенно снижает АД у больных резистентной АГ, получающих максимально возможную медикаментозную терапию. Большое значение имеет возможность осуществления индивидуальных настроек параметров стимуляции для каждого конкретного пациента, что немаловажно в лечении больных, относящихся к гр. высокого риска. В дальнейшем, по мере развития метода можно надеяться на снижение риска осложнений, связанных с операцией и с самим устройством. В настоящее время продолжается еще одно клиническое исследование, в которое планируется включить ~ 300 больных.

Дальнейшие исследования по стимуляции каротидного барорефлекса имеют большое значение не только для лечения резистентной АГ, но и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), например стенокардии.

Почечная симпатическая денервация

Как известно, симпатическая нервная система (СНС) является одним из основных прессорных механизмов, а ее активация – ключевым фактором развития эссенциальной АГ. Поиск немедикаментозных методов лечения АГ, позволяющих контролировать эффекты СНС и регулировать ее чрезмерную активность, ведется довольно давно.

Манипуляции на симпатических нервах, как один из видов лечебной тактики, рассматривались еще до появления современной АГТ. Радикальные хирургические методы грудной, брюшной и тазовой симпатической денервации относительно успешно применялись для снижения АД у пациентов с, так называемой, злокачественной АГ. Однако эти операции были сопряжены с высокой смертностью и риском осложнений, как непосредственно после вмешательства, так и отсроченных, включавших дисфункцию желудочно-кишечного тракта и тазовые расстройства [12]. В связи с этим интересы исследователей были направлены на разработку и внедрение малоинвазивных методов симпатической денервации, наиболее изученным и перспективным из которых на сегодняшний день является селективная катетерная абляция почечного симпатического нерва.

Фундаментальные исследования свидетельствуют, что почечные симпатические нервы играют важную роль в развитии и становлении АГ. В частности, афферентные сигналы из почек доходят до гипоталамуса и стимулируют симпатические центры, тем самым вызывая повышение АД и системного сосудистого сопротивления. Такая ответная реакция центральной нервной системы (ЦНС), вызванная почечной афферентной импульсацией, играет решающую роль в развитии нейрогенной АГ, часто диагностируемой у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН). Также существенную роль играет и усиление эфферентных симпатических влияний, кото-

рые стимулируют выброс ренина, повышают канальцевую реабсорбцию натрия и снижают почечный кровоток [13].

Исследования на животных показали, что селективная денервация почечных артерий снижает симпатическую эфферентную активность почечного нерва, что сопровождается уменьшением концентрации норадреналина в почках более чем на 85% по сравнению с исходным и приводит к падению активности ренина плазмы и повышению почечного кровотока [14].

Почечный нерв сопровождает почечную артерию на всем протяжении и расположен в ее адвентиции. Суть метода заключается во всеобъемлющей денервации почки методом РЧА. Устройство для РЧА вводится в просвет почечной артерии через стандартный бедренный доступ посредством эндоваскулярной катетерной технологии. В настоящее время в клинических исследованиях по изучению катетерной денервации почечных артерий используют устройство Symplicity Catheter System (Ardian, Mountain View, CA, USA).

Первые исследования на пациентах дали результаты, сходные с результатами экспериментов денервации почечных артерий на животных, т.е. катетерная абляция приводила к снижению эфферентных симпатических влияний, исходящих из ЦНС, уменьшению выброса ренина и, как следствие, к значительному снижению АД.

К концу 2010 г. представлены результаты двух достаточно крупных многоцентровых исследований, свидетельствующих о высокой эффективности и приемлемой безопасности данного метода в период до 2 лет.

Когортное нерандомизированное исследование Symplicity HTN-1 – это первое многоцентровое исследование безопасности и эффективности катетерной денервации почечных артерий у больных медикаментозно-резистентной АГ. Его предварительные результаты, полученные на 45 пациентах, опубликованы в 2009 г [14], а более поздние результаты на 153 пациентах представлены на Европейском конгрессе кардиологов в 2010 г [15].

В исследование включены 153 пациента из 19 центров Европы, Австралии и США. Критериями включения являлись: возраст ≥ 18 лет, САД ≥ 160 мм рт.ст., скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле $MDRD \geq 45$ мл/мин/1,73 м², терапия ≥ 3 АГП (в т.ч. один Д), отсутствие вторичных АГ. Критериями исключения были сахарный диабет 1 типа (СД-1), гемодинамически значимые пороки сердца, терапия клонидином, моксонидином, рилменидином и варфаринном, наличие имплантированного кардиостимулятора (кардиовертера-дефибриллятора).

Первичными конечными точками была величина снижения АД после процедуры и ее безопасность; оценка этих показателей проводилась до вмешательства и спустя 1, 3, 6, 9 и 12 мес. после процедуры. Вторичной конечной точкой было влияние процедуры на функцию почек.

Исходная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Всем больным было проведена двусторонняя РЧА, в среднем выполнено по 4 аппликации с каждой стороны. Медиана времени процедуры составила 38 мин. У 97% больных (149/153) операция прошла без осложнений. В одном случае развилась диссекция почечной артерии, успешно устраненная ее стентированием. В 3 случаях отмечены локальные осложнения в области бедренного доступа (гематома, псевдоаневризма).

После выполнения РЧА симпатического почечного нерва АД снизилось на $-20/-10$, $-24/-11$, $-25/-11$, $-24/-11$, $-25/-15$ и $-25/-15$ мм рт.ст. спустя 1, 3, 6, 12, 18 и 24 мес., соответственно. Для сравнения, у 5 пациентов, которым операция не выполнена из-за анатомических противопоказаний (удвоение почечных артерий), средняя динамика АД составила $+3/-2$, $+2/+3$, $+14/+9$, и $+26/+17$ мм рт.ст. спустя 1, 3, 6 и 9 мес., соответственно.

Таблица 1

Исследование Symplicity HTN-1: исходная характеристика пациентов [14]

| | | |
|----------------------------|-----------------------------------|----------------|
| Демографические показатели | Возраст (лет) | 57 ± 11 |
| | Пол (% женщин) | 39% |
| | Раса (% не европеоидных рас) | 5% |
| Сопутствующие заболевания | СД-2 (%) | 32% |
| | ИБС (%) | 24% |
| | Гиперлипидемия (%) | 72% |
| Артериальное давление | СКФ (мл/мин/1,73 м ²) | 81 ± 19 |
| | Исходное АД (мм рт. ст.) | 176/98 ± 17/15 |
| | Количество АГП (среднее) | 5,0 ± 1.4 |
| | ИАПФ/БРА (%) | 88% |
| | β-АБ (%) | 79% |
| | АК (%) | 72% |
| | Вазодилататоры (%) | 19% |
| | Д (%) | 96% |
| Спиринолактон (%) | 24% | |

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ГЛП – гиперлипидемия; β-АБ – β-адреноблокаторы; АК – антагонисты кальция.

За 12-месячный период наблюдения за больными после операции расчетная СКФ снизилась лишь на 2,7 мл/мин\1,73 м², что достоверно меньше, чем прогнозируемая динамика СКФ (–12 мл/мин\1,73 м²), которую можно было бы ожидать у больных без терапии [12].

Интересные результаты получены во втором многоцентровом исследовании Symplicity HTN-2, которое, в отличие от первого, было рандомизированным [16]. Критерии включения были аналогичны популяции исследования Symplicity HTN-1 (возраст 18–85 лет, САД ≥160 мм рт.ст., СКФ ≥45 мл/мин/1,73 м², терапия ≥3 АГП).

106 пациентов были рандомизированы в 2 гр.: в I гр. (n=52) планировали выполнение РЧА почечного нерва, больные II гр. (контрольной) (ГК) (n=54) получали только медикаментозную терапию. Всем больным исходно выполняли визуализацию почечных артерий (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, дуплексное сканирование или ангиография) для исключения гемодинамически значимых стенозов и аномалий строения. На протяжении всего исследования дозы АГП у пациентов в обеих гр. не изменялись.

Литература

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation and treatment. *Hypertension* 2008; 51: 1403–19.
2. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, et al. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000; 36: 594–9.
3. Scheffers IM, Kroon AA, de Leeuw PW. Carotid Baroreflex Activation: Past, Present, and Future. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 61–6.
4. Kubicek WG, Kottke FJ, Laker DJ, Visscher MB. Adaptation in the pressor-receptor reflex mechanisms in experimental neurogenic hypertension. *Am J Physiol* 1953; 175: 380–2.
5. Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW, et al. Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation* 1969; 39: 48–54.
6. Bilgutay AM, Lillehei CW. Treatment of hypertension with an implantable electronic device. *JAMA* 1965; 191: 649–53.
7. 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.
8. Braunwald E, Epstein SE, Glick G, et al. Relief of angina pectoris by electrical stimulation of the carotid-sinus nerves. *N Engl J Med* 1967; 277: 1278–83.
9. Parsonnet V, Myers GH, Holcomb WG, Zucker IR. Radiofrequency stimulation of the carotid baroreceptors in the treatment of hypertension. *Surg Forum* 1966; 17: 125–7.
10. Neistadt A, Schwartz SI. Effects of electrical stimulation of the carotid sinus nerve in reversal of experimentally induced hypertension. *Surgery* 1967; 61: 923–31.
11. Scheffers IM, Kroon AA, Schmidli J. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1254–8.
12. Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases. *Lancet* 1953; 1: 403–8.
13. DiBona GE. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 197–200.
14. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275–81.
15. Schlaich M, Krum H, Walton T, et al. Two-year durability of blood pressure reduction with catheter-based renal sympathetic denervation. *J Hypertension* 2010; 28: e446.
16. Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–9.

Поступила 22/04–2011