

Devices in the management of hypertension: past, present and future

Tran Ba Hieu[✉], Nguyen Ngoc Quang, Pham Manh Hung

Vietnam National Heart Institute, Bach Mai Hospital

► **Correspondence to**

Dr. Tran Ba Hieu
Vietnam National Heart Institute,
Bach Mai Hospital
Email: tran.hieu.vtm@gmail.com

► Received 07 January 2024

Accepted 12 January 2024

Published online 20 January 2024

To cite: Tran BH, Nguyen NQ, Pham MH. *J Vietnam Cardiol* 2024;**1075** (1):87-92

In the past decade, efforts to improve blood pressure control have looked beyond conventional approaches of lifestyle modification and drug therapy to embrace interventional therapies. Based upon animal and human studies clearly demonstrating a key role for the sympathetic nervous system in the etiology of hypertension, the newer technologies that have emerged are predominantly aimed at neuromodulation of peripheral nervous system targets. These include renal denervation, baroreflex activation therapy, endovascular baroreflex amplification therapy, carotid body ablation, and pacemaker-mediated programmable hypertension control. Of these, renal denervation is the most mature, and with a recent series of proof-of-concept trials demonstrating the safety and efficacy of radiofrequency and more recently ultrasound-based renal denervation, this technology is poised to become available as a viable treatment option for hypertension in the foreseeable future. With regard to baroreflex activation therapy, endovascular baroreflex amplification, carotid body ablation, and programmable hypertension control, these are developing technologies for which more human data are required. Importantly, central nervous system control of the circulation remains a poorly understood yet vital component of the hypertension pathway and mandates further investigation. Herein, we review the aforementioned technologies with an emphasis on the data that underpin their rationale and the human evidence that supports their use.

► **Tác giả liên hệ**

ThS.BS. Trần Bá Hiếu
Viện Tim mạch Việt Nam,
Bệnh viện Bạch Mai
Email: tran.hieu.vtm@gmail.com

► Nhận ngày 07 tháng 01 năm 2024

Chấp nhận đăng ngày 12 tháng 01 năm 2024

Xuất bản online ngày 20 tháng 01 năm 2024

Mẫu trích dẫn: Tran BH, Nguyen NQ, Pham MH. *J Vietnam Cardiol* 2024;**1075** (1):87-92

Các thiết bị trong điều trị Tăng huyết áp: Quá khứ, Hiện tại và Tương lai

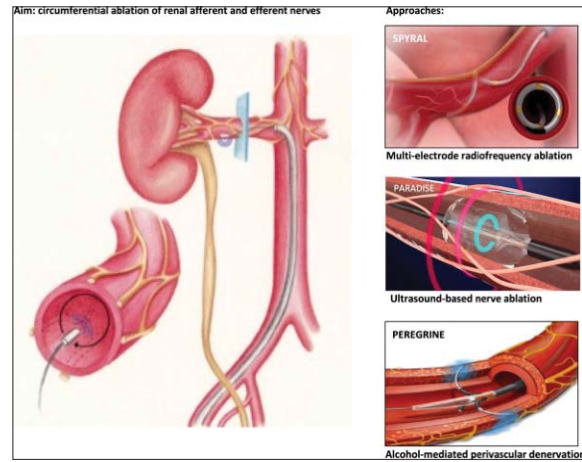
Trần Bá Hiếu[✉], Nguyễn Ngọc Quang, Phạm Mạnh Hùng

Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai

Trong thập kỷ qua, những nỗ lực nhằm cải thiện việc kiểm soát huyết áp đã vượt ngoài các phương pháp tiếp cận thông thường về điều chỉnh lối sống và điều trị bằng thuốc đến áp dụng các phương pháp điều trị can thiệp. Hiện tại có khá nhiều thuốc và biện pháp phối hợp thuốc trong điều trị kiểm soát tăng huyết áp (THA). Bên cạnh đó, nhu cầu không phải dùng thuốc từ ban đầu mà vẫn kiểm soát được huyết áp hoặc có những trường hợp tăng huyết áp khó kiểm soát bằng thuốc khiến cho việc liên tục tìm kiếm các phương pháp thay thế hoặc phối hợp thuốc để điều trị kiểm soát tốt THA là một hướng ngày càng được quan tâm. Gần đây, một loạt các kĩ thuật can thiệp điều trị huyết áp mới được phát triển và đã chứng minh được sự hiệu quả trong hạ huyết áp.

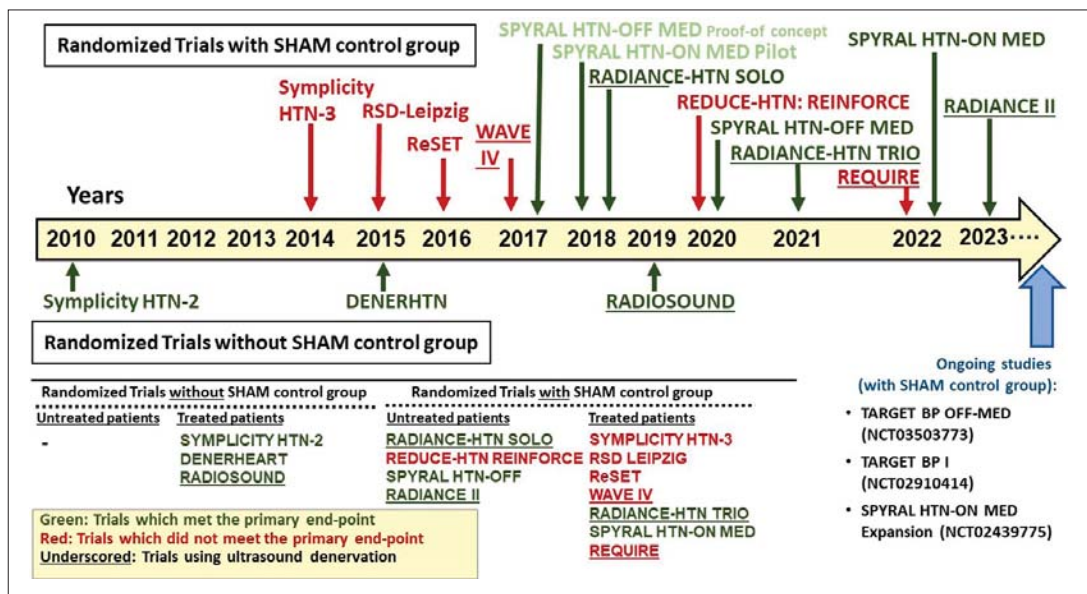
TRIỆT ĐỐT THẦN KINH GIAO CẢM MẠCH THẬN QUA ĐƯỜNG ỚNG THÔNG

Tăng hoạt động thần kinh giao cảm đã được chứng minh rõ ràng ở những người THA và gần đây, sự tăng hoạt động giao cảm động mạnh thận một cách rõ rệt cũng đã được ghi nhận ở những bệnh nhân THA kháng trị. Phần lớn các dây thần kinh hướng tâm của thận bắt nguồn từ đoạn gần niệu quản, xung quanh các mạch máu lớn và trong tuyến và lớp cơ trơn của bể thận. Nhờ đó, có thể ứng dụng bằng con đường tiếp cận trong lòng mạch thận qua đường ống thông để triệt đốt làm gián đoạn tín hiệu của hệ thống thần kinh giao cảm khi đi qua đây để đến tận cùng trong mô thận. Các dây thần kinh ly tâm truyền tín hiệu từ não bộ đến thận lại chủ yếu là thần kinh giao cảm, với sự giải phóng noradrenalin từ đầu mút dây thần kinh giao cảm làm trung gian dẫn đến sự co mạch thận cũng như tái hấp thu natri và nước tại các tế bào biểu mô ống thận và giải phóng renin từ các tế bào cầu thận.



Hình 1. Một số dụng cụ triệt đốt giao cảm mạch thận (RDN)

A, Hệ thống triệt phá thần kinh giao cảm động mạch thận bằng ống thông đa điện cực năng lượng sóng radio Simplicity Spyral. **B,** Hệ thống triệt đốt giao cảm qua da ReCor Medical PARADISE. **C,** Hệ thống RDN bằng cồn tuyệt đối.



Hình 2. Các nghiên cứu cột mốc RDN

Thử nghiệm nhân mở HTN-1 (n=45) và thử nghiệm ngẫu nhiên HTN-2 (n=106) cho thấy mức hạ đáng kể huyết áp phòng khám và sự an toàn của ống thông sử dụng năng lượng sóng có tần số radio đơn cực khi

sử dụng cho những bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị. Tuy vậy thử nghiệm ngẫu nhiên Simplicity HTN-3 có so sánh với nhóm chứng giả thủ thuật (sham procedure) trên 535 bệnh nhân có tăng huyết áp

kháng trị lại cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về mức hạ HA tâm thu (SBP) trong 24h được ghi nhận giữa nhóm bệnh nhân được điều trị bằng RDN và nhóm chứng. Những kết quả này đã thách thức tất cả các nghiên cứu đã được công bố trước đây và đặt ra những câu hỏi về phương pháp điều trị THA bằng triệt phá thần kinh giao cảm động mạch thận.

Với những hiểu biết chi tiết hơn về giải phẫu, sự phân bố thần kinh ở hệ thống động mạch thận, việc cải tiến các phương tiện và kỹ thuật triệt phá đã thay đổi và hứa hẹn nhiều kết quả khả quan hơn. Cách tiếp cận toàn diện hơn với các nhánh, đặc biệt đoạn xa, độ sâu, mức năng lượng cần đạt, chất liệu triệt đốt... đang được dẫn hoàn thiện.

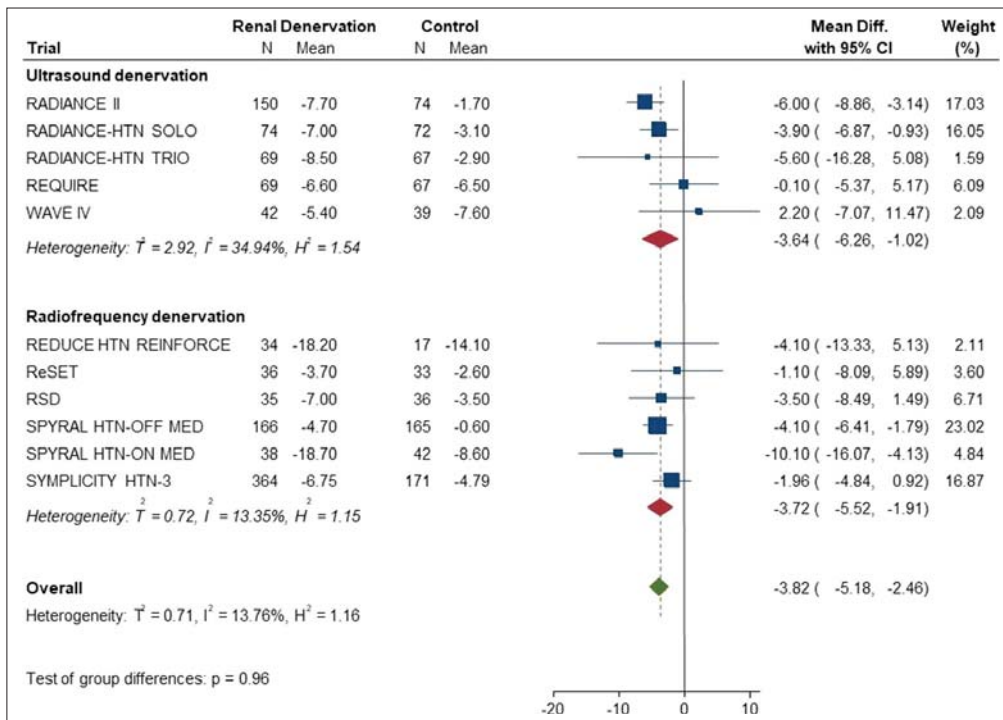
+ RDN sử dụng năng lượng sóng có tần số radio (RF) với hệ thống spyrals:

Các chương trình thử nghiệm SPYRAL HTN-OFF MED và SPYRAL HTN-ON MED, SPYRAL Pivotal được thiết kế để nghiên cứu tính khả thi (không nhằm đánh giá chính về hiệu quả hoặc tính an toàn), phân bố ngẫu nhiên các bệnh nhân bị THA tâm thu- tâm trương kết hợp (HATT: 150-179mmHg; HATTr \geq 90mmHg, và HATT

24h: 140-169mmHg) đang uống thuốc (ON-MED) hoặc không uống thuốc (OFF-MED) và được làm thủ thuật RDN với ống thông phát năng lượng sóng tần số radio (RF) đa điện cực Spyrals hoặc giả thủ thuật xâm lấn (sham). Trong nghiên cứu mẫu HTN-OFF MED, phân tích trên 80 đối tượng ban đầu ghi nhận mức giảm đáng kể về HATT 24h sau RDN so với nhóm chứng. Trên theo dõi holter HA 24h, RDN làm hạ HATT và HATTr một cách bền vững vào cả ban ngày và ban đêm.

+ RDN sử dụng sóng siêu âm:

RDN sử dụng sóng siêu âm đã được nghiên cứu trong chương trình nghiên cứu RADIANCE, là những nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng nhóm giả thủ thuật (sham) ở những bệnh nhân tăng huyết áp chưa được điều trị bằng thuốc hạ áp (nghiên cứu RADIANCE-HTN SOLO) hoặc ở bệnh nhân THA đang uống một viên thuốc kết hợp ba loại (nghiên cứu RADIANCE-HTN TRIO). Kết quả với RDN sử dụng sóng siêu âm giúp hạ HA bền vững trên holter huyết áp 24 giờ, hạ huyết áp ở phòng khám và huyết áp tại nhà của cả số đo HATT và HATTr. Không có tác dụng phụ lớn nào được báo cáo ở cả hai nhóm.



Hình 3. Mức độ hạ HA với RDN sử dụng RF (SPYRAL) và siêu âm (RADIANCE) qua theo dõi huyết áp lưu động 24 giờ

▲ Tổng quan: Các vấn đề cập nhật trong tim mạch

Các hướng dẫn cập nhật từ ESH 2023 là tài liệu mới nhất nói tới các bằng chứng mới liên quan TPTKGCĐMT đề xuất rằng:

o TPTKGCĐMT có thể được xem xét là một lựa chọn điều trị cho bệnh nhân có (eGFR) > 40 ml/phút/1,73 m² mà vẫn không kiểm soát được huyết áp mặc dù đã sử dụng kết hợp thuốc điều trị tăng huyết áp, hoặc nếu điều trị thuốc gây ra tác dụng phụ nặng và chất lượng sống kém (loại khuyến nghị II, cấp độ chứng cứ B).

o RDN có thể được xem xét là một lựa chọn điều trị bổ sung cho bệnh nhân có tăng huyết áp kháng trị nếu eGFR > 40 ml/phút/1,73 m² (CoR II, LoE B).

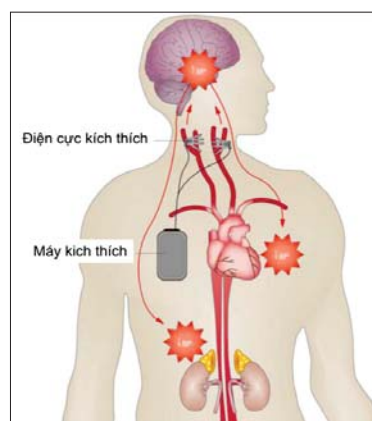
Hiện tại, còn nhiều câu hỏi cần trả lời, bao gồm những câu hỏi liên quan đến tính bền vững của hiệu quả lâm sàng và an toàn lâu dài trước khi phương pháp RDN thực hành lâm sàng thường quy. Cần có thêm thử nghiệm ngẫu nhiên, tiến cứu ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp tâm thu đơn độc để xem xét biện pháp này có hiệu quả đến đâu, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao. Bên cạnh tác dụng điều trị THA, câu hỏi gây sự chú ý là RDN có hiệu quả trên một số bệnh lý tim mạch hoặc chuyển hóa có liên quan đến quá trình tăng hoạt động thần kinh giao cảm thông qua điều hòa hệ thống thần kinh tự động như suy tim, suy thận mạn, rối loạn nhịp. Cuối cùng, các phương pháp tiếp cận mới đối với RDN (như áp lạnh, cắt bỏ vi sóng..) ra đời có những lợi thế về công nghệ chuyên biệt đang được nghiên cứu.

4.2. Liệu pháp kích hoạt thụ thể nhận cảm áp lực (BAT)

Liệu pháp kích thích thụ thể nhận cảm áp lực (BAT) dựa trên vai trò của các thụ thể nhận cảm áp lực tại xoang động mạch cảnh và cung động mạch chủ để đáp ứng với sự tăng HA động mạch trong thời gian tâm thu, sau đó gửi các xung thần kinh hướng tâm vào nhân xám thần kinh trung ương. Dẫn đến các sợi thần kinh ly tâm của hệ thần kinh giao cảm (SNS) đến tim, mạch ngoại vi và thận, dẫn đến giảm co mạch, gây giãn mạch và giảm tiết renin. Thiết bị Rheos thể hệ đầu tiên bao gồm các điện cực hai bên và một máy phát xung. Thiết bị Barostim Neo thế hệ thứ hai gồm một điện cực, một dây và một máy phát xung. Vị trí tối ưu

của các điện cực có thể được xác định bằng đáp ứng hạ huyết áp trong khi thực hiện thủ thuật cấy máy.

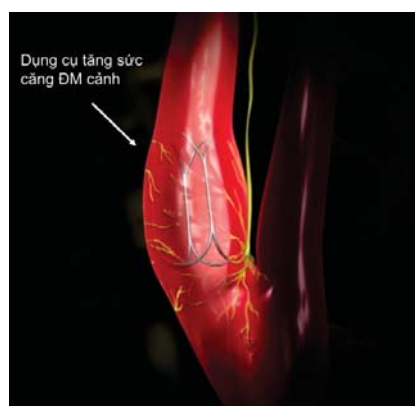
Hiện nay vẫn chưa có dữ liệu mạnh mẽ từ các thử nghiệm ngẫu nhiên, được thiết kế phù hợp với hệ thống Barostim Neo để chứng minh rõ ràng khả năng hạ HA có liên quan và duy trì. Vì vậy các thử nghiệm về tác dụng của hệ thống Barostim Neo ở bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị vẫn đang được tiến hành.



Hình 4. Hệ thống kích hoạt thụ thể nhận cảm áp lực nhằm kiểm soát huyết áp

Khuếch đại thụ thể nhận cảm áp lực nội mạch

Phương pháp làm gia tăng sức căng thành trong xoang động mạch cảnh được cảm nhận bởi các thụ thể áp lực khi tăng áp lực, dẫn đến kích hoạt xung động hướng tâm dẫn đến việc giảm xung động giao cảm trung ương và hạ áp.



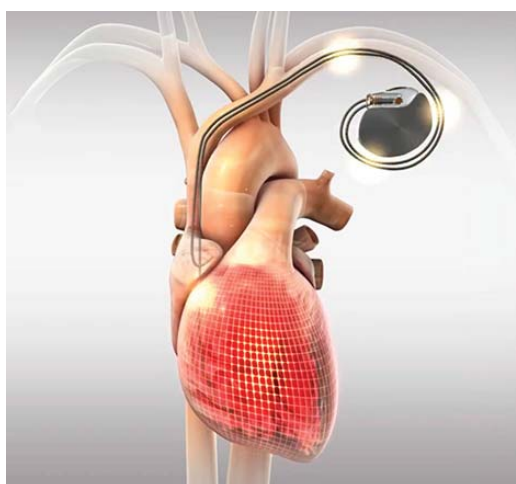
Hình 5. Hệ thống gia tăng sức căng thành động mạch cảnh nhằm kiểm soát huyết áp

Nghiên cứu không đối chứng, không mù đầu tiên trên người-CALM-FIM_EUR để đánh giá mức độ an toàn và hiệu quả của thiết bị trên 30 bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị. Các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng đã được báo cáo ở 5 bệnh nhân, nhưng không có đột quỵ hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua nào xảy ra. Về hiệu quả, cả huyết áp đo tại cơ sở y tế và huyết áp trung bình 24h đều giảm đáng kể. Dữ liệu an toàn theo dõi lâu dài và dữ liệu về khả năng bảo vệ vẫn chưa được công bố.

Các nghiên cứu đang được tiến hành hiện nay bao gồm các nghiên cứu nhãn mở CALM-DIEM và CALM-FIM_US. Nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm đối chứng như CALM2, CALMSTART. Tương tự như BAT, việc áp dụng các phương pháp khuếch đại thụ thể nhận cảm áp lực nội mạch cũng có thể có nhiều hứa hẹn trong điều trị suy tim, hiện cũng đang được nghiên cứu.

Máy tạo nhịp 2 buồng rút ngắn thời khoảng nhĩ thất giúp hạ huyết áp

Áp lực của tim phụ thuộc vào tiền gánh thất trái, và được điều chỉnh một phần do cơ bóp tâm nhĩ vào thất trái. Đối với những bệnh nhân có nhịp xoang bình thường, các thay đổi của thời gian trễ giữa nhĩ thất được cho là có tác dụng điều chỉnh đổ đầy thất trái. Điều chỉnh tiền tải thất trái bằng cách thay đổi khoảng nhĩ thất, do đó, có thể đại diện cho một phương tiện để hạ huyết áp.



Hình 6. Máy tạo nhịp 2 buồng rút ngắn thời gian nhĩ thất nhằm kiểm soát huyết áp

Nghiên cứu MODERATO đánh giá an toàn và hiệu suất của máy tạo nhịp tim Moderato ở bệnh nhân tăng huyết áp khó kiểm soát. Ngoài việc tăng huyết áp, Hiệu quả giảm huyết áp tức thì và duy trì trên HATT phòng khám. Tuy nhiên những thay đổi về HATT phòng khám và lưu động 24 h không đáng kể. Quan trọng hơn, khi theo dõi lâu dài, mức giảm huyết áp tâm thu được duy trì trong hơn 2 năm và về con số tuyệt đối thậm chí còn rõ rệt hơn so với mức cơ bản ($-23,4 \pm 20,5$ mm Hg).

Nghiên cứu MODERATO II cho thấy giảm HATT lưu động trong 24 giờ. Tuy nhiên không có sự khác biệt về các biến cố tim mạch và các thông số siêu âm tim trong theo dõi 6 tháng.

Nghiên cứu MODERATO I và II cho thấy tác dụng chủ yếu trên HATT và có thể có ý nghĩa đối với nhóm bệnh nhân bị tăng huyết áp tâm thu đơn độc, chủ yếu nhóm bệnh nhân cao tuổi. Khả năng điều chỉnh phương thức điều trị là một lợi thế. Các nghiên cứu theo dõi dài hạn hơn với việc đánh giá kỹ lưỡng chức năng tim để xác định chắc chắn rằng không có tái cấu trúc tâm nhĩ.

Cầu nối thông động tĩnh mạch chậu

Sử dụng một thiết bị giống stent nitinol, được cấy ghép một cách tỉ mỉ, dẫn đến sự hình thành của ống dẫn 4mm giữa động mạch chậu ngoài và tĩnh mạch. Hệ tuần hoàn tĩnh mạch từ đó làm giảm bền vững cả huyết áp tâm thu (HATT) và huyết áp tâm trương (HATTtr) mà không làm tăng nhịp tim.

Nghiên cứu ngẫu nhiên duy nhất đã được hoàn thành cho đến nay là nghiên cứu nhãn mở, tiến cứu, đa trung tâm là thử nghiệm ROX CONTROL HTN gồm 83 bệnh nhân THA kháng trị. Tại thời điểm 6 tháng theo dõi, có sự giảm đáng kể HA phòng khám (27/20 mmHg) và HA lưu động 24 giờ (14/14 mmHg) ở nhóm tạo cAVA (với $P < 0,0001$) và không có tình trạng giảm huyết áp ở trong nhóm điều trị tiêu chuẩn. Tại thời điểm theo dõi 12 tháng, trung bình HA lưu động 24 giờ giảm 13/15 mm Hg (với $P < 0,0001$ có ý nghĩa thống kê) so với ban đầu ở nhóm can thiệp, nhưng tại thời điểm này, nhóm chứng không còn được theo dõi. Đánh giá thêm về tác dụng của cAVA trong nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có can thiệp giả ROX

CONTROL HTN-2 được bắt đầu vào năm 2017 và kết thúc vào tháng 5 năm 2019 sau đó đã có các báo cáo về ảnh hưởng gây tình trạng suy tim đối với bệnh nhân được tạo cAVA trong thời gian theo dõi lâu hơn và sau đó đã dừng nghiên cứu này. Hiện tại, không có kế hoạch tiếp tục các thử nghiệm về tạo cAVA để điều trị bệnh nhân THA. Biến cố về tỷ lệ cao hẹp tĩnh mạch và tình trạng tăng cung lượng tim không kiểm soát vẫn còn là mối quan tâm.



Hình 7. Thiết bị tạo cầu nối thông động tĩnh mạch trung tâm

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Azizi M, Saxena M, Wang Y, et al. Endovascular Ultrasound Renal Denervation to Treat Hypertension: The RADIANCE II Randomized Clinical Trial [published correction appears in JAMA. 2023;329(22):1989]. JAMA. 2023;329(8):651-661. doi:10.1001/jama.2023.0713
2. Spiering W, Williams B, Van der Heyden J, et al. Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study. Lancet. 2017;390(10113):2655-2661. doi:10.1016/S0140-6736(17)32337-1
3. Lohmeier TE, Hall JE. Device-Based Neuromodulation for Resistant Hypertension Therapy. Circ Res. 2019;124(7):1071-1093. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313221
4. Wallbach M, Born E, Kämpfer D, et al. Long-term effects of baroreflex activation therapy: 2-year follow-up data of the BAT Neo system. Clin Res Cardiol. 2020;109(4):513-522. doi:10.1007/s00392-019-01536-5
5. Hoogerwaard AF, Adiyaman A, de Jong MR, et al. Changes in arterial pressure hemodynamics in response to renal nerve stimulation both before and after renal denervation. Clin Res Cardiol. 2018;107(12):1131-1138. doi:10.1007/s00392-018-1287-2
6. Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. J Hypertens. 2021;39(9):1733-1741. doi:10.1097/HJH.0000000000002933
7. Kapil V, Sobotka PA, Lobo MD, et al. Central arteriovenous anastomosis to treat resistant hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2018;27(1):8-15. doi:10.1097/MNH.0000000000000379
8. Kalarus Z, Merkely B, Neuzil P, et al. Pacemaker-Based Cardiac Neuromodulation Therapy in Patients With Hypertension: A Pilot Study. J Am Heart Assoc. 2021;10(16):e020492. doi:10.1161/JAHA.120.020492
9. Lauder L, Mahfoud F. Pacemaker-Based Cardiac Neuromodulation Therapy for the Treatment of Hypertension: The New Kid on the Block. J Am Heart Assoc. 2021;10(16):e022622. doi:10.1161/JAHA.121.022622
10. Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, et al. Deep brain stimulation: current challenges and future directions. Nat Rev Neurol. 2019;15(3):148-160. doi:10.1038/s41582-018-0128-2