



VALSTYBINĖ AKREDITAVIMO
SVEIKATOS PRIEŽIŪROS
VEIKLAI TARNYBA

ADAPTUOTAS SVEIKATOS TECHNOLOGIJOS VERTINIMAS: REZISTENTIŠKOS ARTERINĖS HIPERTENZIJOS GYDYMAS NAUDOJANT SIMPATINĘ INKSTŲ ARTERIJŲ DENERVACIJĄ SANTRAUKA

Sveikatos priežiūros technologijos vertinimo (STV) metodika. Sveikatos priežiūros technologijos vertinimas „Rezistentiškos arterinės hipertenzijos gydymas naudojant simpatinę inkstų arterijų denervaciją“ yra Kanados sveikatos technologijų agentūros (CADTH, dabar CDA-AMC) atlikto vertinimo „Renal Denervation for Uncontrolled Hypertension“ adaptavimas Lietuvos kontekstui.

Sisteminė mokslinės literatūros paieška vykdyta 2024 m. vasario mėn., numatytas paieškos laikotarpis – nuo 2019 m. sausio mėn. iki 2024 m. vasario mėn., paieškos strategijai naudoti keli apribojimai (anglų kalba, mokslinių tyrimų tipas). Paieška vykdyta Medline (PubMed), Embase, International HTA Database bei Cochrane Database for Systematic Reviews duomenų bazėse, taip pat informacijos ieškota tarptautinių sveikatos technologijų vertinimo agentūrų internetiniuose puslapiuose bei peržiūrint į vertinimą įtrauktų mokslinių tyrimų literatūros sąrašus.

Atlikus sisteminę literatūros paiešką ir atmetus dublikatus, duomenų bazėse rastos 474 publikacijos. Įvertinus straipsnių pavadinimus ir santraukas atmesti 433 tyrimai. Papildomai buvo įtrauktos 2 publikacijos iš kitų informacijos šaltinių (rankinės paieškos, „pilkoji literatūra“). Iš viso į vertinimo analizę buvo įtraukti 5 moksliniai straipsniai šešiose publikacijose: 3 randomizuoti kontroliuojami tyrimai bei 2 sisteminės literatūros apžvalgos.

Sveikatos technologijos vertinimo pagrindimas. Arterinė hipertenzija – liga, pasireiškianti nuolat padidėjusiu arteriniu kraujospūdžiu, kai kraujo spaudimas yra didesnis nei 140/90 mmHg. Arterinės hipertenzijos gydymas gerina kliniškes baigtis, kai kraujospūdis palaikomas žemesnis negu 140/90 mmHg ir daugeliui pacientų pavyksta išlaikyti kraujospūdį mažesnį nei 140/90 mmHg, kai skiriami tinkami medikamentų deriniai. Negydoma ar blogai valdoma arterinė hipertenzija gyvenimo trukmę sumažina 10–20 metų, paprastai dėl sustiprėjusio aterosklerozės progresavimo bei organų-taikinių pažeidimo. Daugėjant pacientų, kuriems įprastinės gydymo priemonės (vaistai ir gyvenimo būdo keitimas) yra nepakankamos, atsiranda naujų arterinės hipertenzijos valdymo būdų. Iš jų simpatinė inkstų arterijų denervacija (RDN) yra labiausiai ištirta, o atliktų klinikinių tyrimų rezultatai rodo radiodažniu arba ultragarsu pagrįstos inkstų denervacijos saugumą ir veiksmingumą.

Tikslinė pacientų grupė. STV tikslinė populiacija yra pacientai, kuriems diagnozuota rezistentiška hipertenzija (gydymui atspari arterinė hipertenzija, apibrėžiama kaip nuolatinė hipertenzija, išliekanti netgi pakankamomis dozėmis vartojant bent 3 antihipertenzinius vaistus) arba kuriems diagnozuota pirminė arterinė hipertenzija (apibrėžiama kaip arterinė hipertenzija viršijanti numatytą tikslą vartojant mažiau nei 3 antihipertenzinius vaistus).

Pasaulyje sergamumas hipertenzija siekia apie 30% visos populiacijos ir auga populiacijai senstant. Remiantis įvairių mokslinių tyrimų duomenimis, sergamumas gydymui atsparia hipertenzijos forma svyruoja nuo 5% iki 37% visų arterinės hipertenzijos atvejų. Lietuvoje 2023 m. širdies-kraujagyslių sistemos ligomis sirgo kas trečias gyventojas, o mirtingumas dėl širdies-kraujagyslių sistemos ligų sudarė 62% visų mirties atvejų. Iš visų širdies-kraujagyslių sistemos ligų dažniausiai sergama hipertenzinėmis ligomis (292 atv./1000 gyv.).

Technologijos aprašymas. Simpatinė inkstų arterijų denervacija (RDN) yra minimaliai

invazinė procedūra, kuri sutrikdo kraujospūdį didinančius signalus, siunčiamus iš aplink inkstų arterijas išsidėsčiusių nervų į centrinę nervų sistemą. RDN atlikimo tikslas – suteikti pacientams, sergantiems lėtine ar gydymui atsparia hipertenzija, potencialią galimybę ilgalaikiai būklės korekcijai. Yra 3 galimi inkstų arterijų denervacijos metodai (tipai), naudojant perkutaninę prieigą prie inkstų arterijų. Taikant šiuos metodus gali būti naudojama radiodažnuminė abliacija, ultragarsinė arba cheminė abliacija, kai naudojamas neurotoksinas, kuris sušvirkščiamas per inkstų arterijos sienelę į perivaskulinę erdvę. Inkstų denervacijos procedūra paprastai atliekama naudojant vietinę nejautrą, su sedacija ir skyrus antikoaguliantus; procedūra trunka apie valandą. Pirmoji inkstų denervacijos sistema, gavusi CE atitikties ženklą buvo Symplicity Spyral (Medtronic, JAV), tai įvyko 2010 m. Šiuo metu rinkoje yra ne viena inkstų denervacijos sistema, tačiau didžiausią rinkos dalį užima Simplicity (Medtronic, JAV), Vessix V2 (Boston Scientific, JAV), EnligHTN (St. Jude Medical Inc., JAV), Paradise (Recor Medical, JAV) ir Iberis (Terumo Corp., Japonija), visos šios sistemos turi ir CE atitikties ženklą.

Alternatyvios technologijos. Mokslinėje literatūroje placebo (imitacinė procedūra) nagrinėjamas kaip alternatyva įprastinėms inkstų arterijų denervacijos procedūroms ir gali būti taikoma pacientams, atrinktiems dalyvauti randomizuotuose kontroliuojamuose tyrimuose. Imitacinės procedūros metu paprastai atliekama tik inkstų angiograma ir paleidžiami iš anksto įrašyti inkstų arterijų denervacijos generatoriaus skleidžiami garsai, siekiant imituoti RDN procedūrą, o pacientai ant procedūrinio stalo praleidžia dar bent 20 minučių, tikintis išvengti galimo randomizacijos paskirstymo atskleidimo. Atlikus imitacinę procedūrą pacientai yra stebimi ir yra vertinami jų kraujospūdžio pokyčiai taip pat kaip ir pacientų, kuriems iš tikrųjų buvo atlikta inkstų arterijų denervacijos procedūra.

Saugumo vertinimas. Pagrindiniai rezultatai vertinant inkstų arterijų denervacijos procedūros saugumo aspektą buvo bendras mirštamumas, įvykiai, susiję su širdies–kraujagyslių sistemos ligomis bei nepageidaujami įvykiai.

Į vertinimą įtrauktuose tyrimuose dalyvavusiems pacientams neįvyko nė vienas mirties atvejis nei per pirmąsias 30 d. po procedūros, nei per 6 mėn. stebėjimo laikotarpį po RDN procedūros.

Vertinant įvykius, susijusius su širdies–kraujagyslių sistemos ligomis, nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas – po 2 metų stebėjimo laikotarpio, prieširdžių virpėjimas statistiškai reikšmingai rečiau pasireiškė pacientams po inkstų arterijų denervacijos procedūros ($p=0,031$) nei kontrolinės grupės pacientams.

Vertinant reikšmingus nepageidaujamus įvykius, keliems pacientams nustatytos kraujagyslinės komplikacijos, vienam pacientui pasireiškė hipertenzinė krizė. Tyrimų duomenys rodo, jog inkstų arterijų denervacijos sukeltų reikšmingų nepageidaujamų įvykių dažnis itin žemas (iki 2%).

Klinikinio efektyvumo vertinimas. Pagrindiniai rezultatai vertinant inkstų arterijų denervacijos procedūros klinikinio efektyvumo aspektą buvo arterinio kraujospūdžio (sistolinio ir diastolinio) pokyčiai, apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis, antihipertenzinių vaistų vartojimo našta bei jų vartojimo pokyčiai. Į vertinimą įtrauktuose tyrimuose nebuvo rasta duomenų apie pacientų gyvenimo kokybę po inkstų arterijų denervacijos procedūros.

Mokslinių tyrimų rezultatai parodė, kad arterinio kraujospūdžio pokyčiai, lyginant rezultatus prieš inkstų arterijų denervacijos procedūrą ir po jos, buvo statistiškai reikšmingai ($p<0,05$) mažesni po RDN procedūros vertinant po 2 mėn., 6 mėn. ar 12 mėn., bet ne po imitacinės procedūros. Visgi į STV įtrauktų mokslinių publikacijų rezultatai neparodė statistiškai reikšmingų ($p>0,05$) skirtumų tarp intervencinės ir kontrolinės grupių nei po 2 mėn., nei po 6 mėn., nei po 12 mėn.

Apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis, pacientams po RDN procedūros išliko stabilus, tačiau reikšmingai sumažėjo kontrolinėje grupėje. Skirtumas tarp intervencinės ir kontrolinės grupių buvo statistiškai reikšmingas ($p=0,0224$). Apskaičiuoto glomerulų filtracijos greičio rodiklis padeda nustatyti ir įvertinti inkstų funkciją: rodiklio sumažėjimas gali parodyti inkstų pažeidimą.

Antihipertenzinių vaistų vartojimas, vertinamas pagal vidutinį vartojamų vaistų skaičių ir

pacientų, vartojančių kelis vaistus, dalį bei vartojamų vaistų našą. Mokslinių tyrimų rezultatai parodė, kad pacientams, kuriems vartojo antihipertenzinius vaistus ir buvo taikyta RDN procedūra, buvo paskirta statistiškai reikšmingai mažiau antihipertenzinių vaistų nei kontrolinės grupės pacientams tiek po 6 mėn. (atitinkamai 1,9 ir 2,1, $p=0,0085$), tiek po 12 mėn. (atitinkamai $2,9 \pm 2,7$ ir $3,5 \pm 3,2$, $p=0,043$). Panašūs rezultatai gauti ir vertinant pacientų, kuriems nevartojant antihipertenzinių vaistų buvo atlikta RDN procedūra, rezultatus tiek po 6 mėn. (atitinkamai $1,5 \pm 1,5$ ir $2,3 \pm 1,7$, $p=0,017$), tiek po 12 mėn. (atitinkamai intervencijos ir kontrolinės pacientų grupės: 1,1 ir 1,9, $p=0,0081$). Gauti rezultatai leido manyti, kad, net jei pacientams po inkstų arterijų denervacijos reikšmingai nesumažėjo arterinis kraujospūdis, visgi yra tikėtina mažesnė antihipertenzinių vaistų našta nei kontrolinės grupės pacientams dėl su RDN susijusios geresnės arterinio kraujospūdžio kontrolės ir sumažėjusio vaistų poreikio.

Funkcinė vertė. Vadovaujantis Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašu, patvirtintu Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. 159 „Dėl Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“, buvo įvertinta šios sveikatos priežiūros technologijos – simpatinės inkstų arterijų denervacijos, skirtos rezistentiškos arterinės hipertenzijos gydymui – kaip medicinos pagalbos priemonės funkcinė vertė.

Funkcinės vertės kriterijai	Balai
Ligos įtaka sveikatai	2 ^a
Socialinė MP svarba	2 ^b
MP inovatyvumas	1 ^c
MP klinikinis efektyvumas	3 ^d
MP ekonominis efektyvumas	2 ^e
Galutinis balas	10

Paaiškinimai: a – Negydoma hipertenzija didina su organų-taikinių pažeidimu susijusių ligų (inkstų ligos, kardiovaskulinės ligos, diabetas, obstrukcinė miego apnėja) tikimybę. Be to, ši liga sumažina gyvenimo trukmę 10–20 metų, paprastai dėl sustiprėjusio aterosklerozės progresavimo bei organų-taikinių pažeidimo (kardiomegalija, širdies nepakankamumas, retinopatija, cerebrovaskuliniai pažeidimai, inkstų nepakankamumas); b – Pacientams, kuriems diagnozuota gydymui atspari arterinė hipertenzija, po atliktos inkstų arterijų denervacijos procedūros arterinis sistolinis kraujospūdis nuo bazinės reikšmės statistiškai, o kai kuriems pacientams ir kliniškai, reikšmingai sumažėjo. Inkstų arterijų denervacijos procedūra siejama su reikšmingai mažesne antihipertenzinių vaistų našta pacientams, geresniu būklės valdymu bei reikšmingai teigiamu poveikiu apskaičiuotam glomerulų filtracijos greičiui; c – MP gali būti taikoma kaip papildomas gydymas, kai kartu vartojami antihipertenziniai vaistai, arba kaip alternatyvus gydymas, kai siekiama sumažinti vartojamų antihipertenzinių vaistų našą; d – Yra įrodymų, kad analizuojamos MP klinikinis klininis veiksmingumas yra didesnis nei alternatyvių gydymo metodų; e – Simpatinės inkstų arterijų denervacijos, skirtos rezistentiškos arterinės hipertenzijos gydymui, ekonominis efektyvumas nebuvo šio STV objektas, tačiau yra žinoma, kad vertinamos sveikatos technologijos kaina yra didesnė nei alternatyvių gydymo metodų.

Išvados.

1. Dabartinis arterinės hipertenzijos valdymas apima gyvenimo būdo ir dietos keitimą bei antihipertenzinių vaistų vartojimą, tačiau daugėjant pacientų, kuriems įprastinės gydymo priemonės yra nepakankamos ir kuriems dėl to padidėja organų-taikinių pažeidimo rizika, atsiranda poreikis ilgalaikiai būklės korekcijai, pvz., taikant inkstų arterijų denervaciją. Tarptautinėse rekomendacijose nurodoma, kad inkstų arterijų denervacija gali būti taikoma pacientams, kuriems, nepaisant vartojamo 3 antihipertenzinių vaistų derinio, yra diagnozuota nekontroliuojama – tikroji gydymui atspari – hipertenzija.

2. Pacientams, kuriems diagnozuota gydymui atspari arterinė hipertenzija, po inkstų arterijų denervacijos procedūros arterinis kraujospūdis nuo bazinės reikšmės statistiškai ir kliniškai reikšmingai sumažėjo, tačiau inkstų arterijų denervacijos procedūrą lyginant su imitacine procedūra statistiškai reikšmingo poveikio arterinio kraujospūdžio pokyčiams dažniausiai nebuvo. Visgi inkstų arterijų denervacijos procedūra yra siejama su reikšmingai mažesne antihipertenzinių vaistų našta



pacientams, geresniu būklės valdymu bei reikšmingai teigiamu poveikiu apskaičiuotam glomerulų filtracijos greičiui.

3. Inkstų arterijų denervacijos sukeltų reikšmingų nepageidaujamų įvykių dažnis itin žemas (iki 2%), o tarp intervencinės ir kontrolinės grupių nepageidaujamų įvykių skaičius nebuvo statistiškai reikšmingai skirtingas. Be to, pacientams, kuriems buvo įtariama hipertenzinė širdies liga, per 2 metus po inkstų arterijų denervacijos procedūros buvo nustatytas reikšmingas subklinikinio prieširdžių virpėjimo dažnio sumažėjimas.

Rekomendacijos.

1. Inkstų arterijų denervacijos procedūra, siekiant optimaliai kontroliuoti kraujospūdį, gali būti taikoma kaip papildomas gydymas, kai kartu vartojami antihipertenziniai vaistai, arba kaip alternatyvus gydymas, kai siekiama sumažinti vartojamų antihipertenzinių vaistų naštą, tačiau būtina atrinkti pacientus, kuriems galima taikyti šią procedūrą, o gydymo rezultatai turėtų būti analizuojami ir viešinami mokslinėse publikacijose.

2. Svarbu užtikrinti mokslinių tyrimų, kuriuose vertinamos inkstų arterijų denervacijos procedūros, tęstinumą. Planuojami randomizuoti kontroliuojami tyrimai turėtų tiesiogiai palyginti skirtingus inkstų arterijų denervacijos metodus, toliau tirti procedūros saugumą bei ilgalaikę naudą hipertenzijos gydymui, įvertinti pacientams svarbius rezultatus (gyvenimo kokybę, pacientų pageidavimus) bei padėti nustatyti kriterijus, leidžiančius numatyti, kuriems pacientams yra tikėtina didžiausia gydymo nauda.