

TERAPII INTERVENȚIONALE NOI ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ REZISTENTĂ LA TRATAMENT

Angela BÎTCA – dr. șt. med., Alexandru CARAUȘ – dr. hab. șt. med.,
Vitalie MOSCALU – dr. șt. med., Nicolae CIOBANU – dr. hab. șt. med.,
Nadejda SAPOJNIC – dr. șt. med., Anna MOISEEVA – cercetător științific,
Mihaela CARAUȘ – cercetător științific, Natalia NACU – medic cardiolog, categorie superioară.

IMSP Institutul de Cardiologie, Departamentul Hipertensiuni Arteriale
e-mail: anbitca@gmail.com

Rezumat

În pofida progreselor majore în managementul farmacologic al HTA, există o categorie de pacienți cu HTA rezistentă cu o prevalență de 10%, care constituie o entitate provocatoare în abordarea noilor metode de tratament intervențional care ar oferi noi oportunități în tratamentul HTA. De aceea trebuie luate în considerare noile terapii intervenționale disponibile – stimularea electrică a baroreceptorilor carotidieni care este o procedură neinvazivă, realizată prin: stimulator implantabil în carotidă bilateral, plasat permanent în spațiul perivascular în jurul sinusurilor arterelor carotide. Scopul cărora este o îmbunătățire a controlului pe termen lung al valorilor TA pentru reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare.

Cuvinte-cheie: hipertensiunea arterială rezistentă, stimularea baroreceptorilor carotidieni, sinusul carotidic, managementul farmacologic.

Summary. New interventional therapies in treatment of resistant hypertension

In spite of major advances in HTA's pharmacological management, there is a 10% prevalence of patients with resistant HTA, that is a challenging entity in addressing new interventional treatment methods that would provide new opportunities for HTA treatment. Therefore, the new interventional available therapies as electrical stimulation of carotid baroreceptors should be considered. This is a non-invasive procedure, performed by: bilateral implantable carotid stimulator, placed permanently in the perivascular space around the sinuses of the carotid arteries. Their goal is a long-term improvement in blood pressure control to reduce cardiovascular morbidity and mortality.

Key words: high blood pressure, stimulation of carotid baroreceptors, carotid sinus, pharmacological management.

Резюме. Новые интервенционные методы лечения резистентной гипертонии

Несмотря на значительные успехи в фармакологическом ведении артериальной гипертонии, популяция пациентов с резистентной артериальной гипертонии составляет 10%, что является провокационной задачей при рассмотрении новых методов интервенционного лечения, которые открывают новые возможности для лечения АГТ. Таким образом, следует рассмотреть новые интервенционные методы лечения – такие как электрическая стимуляция сонных барорецепторов, которая является неинвазивной процедурой, выполняемой имплантируемым кардиостимулятором в сонной артерии, с двух сторон, постоянно размещенной в периваскулярном пространстве вокруг синусов сонных артерий, целью которого является улучшение долгосрочного контроля артериального давления и снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: артериальная гипертония, стимуляция сонных барорецепторов, каротидный синус, фармакологическое лечение.

Introducere

Hipertensiunea arterială rezistentă reprezintă o provocare, pentru că, în pofida progreselor majore în managementul farmacologic al HTA, există o categorie de pacienți la care nu se poate obține controlul tensiional și care astfel rămân la un risc foarte înalt de evenimente cardiovasculare majore. Rezultatele studiilor epidemiologice de evaluare a prevalenței HTA rezistente sunt neomogene, iar procentele au variat semnificativ de la 5 la 30% (în analize post-hoc). Adevărata prevalență se regăsește probabil într-un procent sub 10%, așa cum se menționa în Ghidul European de management și tratament al HTA din 2013 [1, 2].

De aceea trebuie luate în considerare și noile terapii intervenționale disponibile – inclusiv: denervarea simpatică a arterelor renale; stimularea baroreceptorilor carotidieni; ablația carotidiană; crearea unui șunt arteriovenos; decompresia neurovasculară; stimularea măduvei spinării prin modularea activității sistemului nervos autonom; materiale care pot oferi opțiuni alternative în controlul tensiunii arteriale. Toate aceste terapii rămân controversate și fiecare dintre ele au propriile sale puncte forte și puncte slabe care necesită o evaluare în continuare.

Baroreceptorii sinocarotidieni sunt situați deasupra carotidei primitive, la nivelul bulbului carotidian.

Aceste formațiuni receptoare sunt stimulate prin distensia transversală sau longitudinală consecutivă variațiilor presiunii arteriale fiind mai sensibili la presiunea pulsatilă decât la cea stagnantă. Descărcările de impulsuri din fiecare unitate baroreceptoare încep la o anumită presiune (= prag de 60 mmHg) și se intensifică progresiv pe măsura creșterii presiunii până la un anumit nivel maxim ce nu depășește 180-200 mmHg. Impulsurile descărcate de baroreceptorii sinocarotidieni se transmit ascendent în nucleul tractului solitar pe fibrele nervului sinusal (nervul Hering ramură a glosofaringianului) ce conține aproximativ 650-700 fibre dintre care 3,5% sunt fibre groase cu diametrul de 3-5 μm și prag de descărcare între 120- 150 mmHg, iar 17,5% sunt fibre subțiri ce deservesc chemoreceptori [3].

Baroreceptorii aortici – sunt situați la nivelul crossei aortice la emergenta arterei subclaviculare. Au un prag de stimulare mai ridicat (110 mmHg), ceea ce justifică implicarea lor numai la creșterile presionale. Impulsurile aferente de la nivelul receptorilor aortici se transmit ascendent prin nervii aortici drept și stâng (fibre nemielinizate ce conduc cu viteză redusă 1-2 m/s) sau ale nervului vagus. Creșterile presiunii arteriale (sau compresia carotidelor deasupra bifurcației) măresc frecvența impulsurilor până la un anumit nivel proporțional cu creșterea presiunii, impulsuri care determină atât scăderea debitului cardiac, cât și a rezistenței vasculare. Scăderea presiunii arteriale (sau compresia carotidei comune) stimulează baroreceptorii sinocarotidieni și aortici determinând: tahicardie, vasoconstricție, creșterea presiunii și a debitului cardiac (reflex presor). Receptorii sinocarotidieni și aortici așezați la o zonă de răscruce a circulației, de unde pleacă spre creier cea mai mare cantitate de sânge, reprezintă mecanisme de siguranță care contrabalansează variațiile bruște ale presiunii arteriale sistemice menținând astfel o irigație constantă a creierului, ceea ce justifică denumirea de nervi tampon dată de Wright. Efectele baroreceptorilor sunt de scurtă durată datorită adaptării rapide (1-2 zile) la nivelul presional, modificare ce face ca aceștia să participe numai la corectarea rapidă a modificărilor presionale.

Stimularea electrică a baroreceptorilor carotidieni este o procedură neinvazivă, realizată prin: stimulator implantabil în carotidă bilateral (electrozi), plasat permanent în spațiul perivascular în jurul sinusurilor arterelor carotide, generator de impulsuri (cu baterii) implantat subcutan în spațiul infraclavicular, sistem informatic conectat la un generator ce controlează stimularea cu radiofrecvență. Presiunea arterială scade prin inhibarea simpatico – energia de activare dată de dispozitiv este condusă prin carotidă, ajunge la baroreceptorii carotidieni care transmit semnale către creier,

interpretate ca o creștere a tensiunii arteriale, iar acesta trimite comenzi la vase, cord și rinichi pentru reducerea TA.

Implantarea de electrozi în spațiul perivascular din jurul sinusurilor carotidei minimizează efectele asupra chemoreceptorilor carotidieni și reduce deteriorarea baroreceptorilor de la acest nivel prin evitarea disecției în bifurcația carotidiană. În plus, s-a demonstrat că stimularea cronică a acestor baroreceptori nu cauzează leziuni, remodelare sau stenoză a arterelor carotide.

Primul studiu care a evaluat stimularea electrică a baroreceptorilor carotidieni la om cu un dispozitiv implantabil pe termen lung a fost testul DEBuT-HT (Device-Based Therapy in Hypertension Trial) [1], care a folosit dispozitivul Rheos (CVRx, Inc., Minneapolis, MN) pentru a evalua fezabilitatea baroreceptorilor carotidieni. Acest dispozitiv a fost comparabil ca mărime cu un stimulator cardiac (43,4 cm^3) implantat în regiunea pectorală. DEBuT-HT a inclus 45 de pacienți cu HTA rezistentă la tratament. Pacienții au fost urmăriți timp de 3 luni și apoi anual timp de 2 ani. DEBuT-HT nu a fost unul comparat cu placebo și a fost conceput în primul rând pentru a testa siguranța sistemului, deși paralel a fost evaluată și eficacitatea acestei proceduri. Să observat o reducere semnificativă a TA cu 21/12 mm Hg la 3 luni, 30/20 mm Hg la 1 an, și 33/22 mm Hg la 2 ani pentru TA sistolică și TA diastolică respectiv. În cadrul vizitelor în dinamică, cercetătorii au oprit temporar dispozitivul și au raportat că valorile TA au crescut până la valorile inițiale aproape imediat, iar reiniierea terapiei a restabilit rapid efectul antihipertensiv [5, 6].

Rezultatele promițătoare ale studiului DEBuT-HT au generat un alt studiu Rheos Pivotal Trial, un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, care a utilizat același dispozitiv CVRxRheos® la 265 pacienți cu HTA rezistentă la tratament [7, 8]. Un criteriu suplimentar de excludere a fost prezența hipotensiunii arteriale ortostatice. Toți pacienții din Trialul Rheos Pivot au primit dispozitivul Rheos (CVRx®, Inc., Minneapolis, MN) și au fost randomizați să beneficieze de stimularea baroreceptorilor carotidieni. Pacienții au fost împărțiți în 2 grupuri: I grup – inițierea imediată a stimulării baroreceptorilor, grupul II – inițierea a avut loc peste 6 luni. Studiul a evaluat cinci puncte finale primare pre-specified – două dintre acestea au fost puncte de eficacitate (eficacitatea inițială și eficacitatea susținută), iar celelalte au fost puncte de siguranță (procedurală și siguranța dispozitivelor).

Rezultatele primare au documentat o reducere susținută a valorilor tensionale între pacienții care au obținut cel puțin o reducere cu 10 mm Hg la 6 luni, 88% au continuat să aibă cel puțin 50% din această reducere la urmărirea de 12 luni. La 6 luni grupul activ a avut o

scădere medie a valorilor TA de 16 ± 29 mmHg, care nu a fost semnificativ diferită de grupul martor, cu o scădere medie de 9 ± 29 mmHg. La 1 an, atât grupurile imediate, cât și cele întârziate au prezentat o reducere medie a TA sistolice de 25 mmHg. Acest lucru a fost surprinzător, dat fiind faptul că grupul întârziat a beneficiat de tratament cu stimularea a baroreceptorilor carotidieni doar timp de 6 luni și a obținut deja o reducere medie mai mare a valorilor TA versus grupul de tratament imediat. De asemenea, a fost posibilă reducerea numărului mediu de medicamente antihipertensive utilizate – de la $5,3 \pm 1,9$ până la $4,7 \pm 2,1$ medicamente.

Monitorizarea pe termen lung în studiului Rheos Pivotal Trial efectuată pe 216 pacienți, dintre care au fost compleanți – 40 de pacienți beneficiind de cel puțin 5 ani de urmărire și 207 primind cel puțin 3 ani. La acest grup de respondenți inițiali valorile TA au continuat să fie semnificativ reduse comparativ cu valoarea inițială cu o medie de >30 mmHg, pentru TA sistolică, iar TA diastolică a fost redusă cu o medie de >16 mmHg. În general, complicațiile legate de sistem și procedură după un an de tratament au fost raportate ca fiind 0,037 pe an per pacient [9].

Barostim *neo*[™] (CVRx®, Inc., Minneapolis, MN) este un dispozitiv de a doua generație care a fost supus unor îmbunătățiri în baza dispozitivului original Rheos prin scăderea dimensiunii generatorului de impulsuri (<40 cc vs. 43,4 cc) și reducerea numărului de electrozi necesari din două cabluri cu 4 proeminente/plumb până la un singur cablu cu un electrod. Suplimentar, dispozitivul are o implantare unilaterală a electrodului cu un singur buton suturat pe sinusul carotidei, în timp ce dispozitivul original necesită învelirea bulbilor carotidieni bilateral cu electrozi. Reducerea de la stimularea bilaterală la cea unilaterală s-a bazat pe datele studiului original Rheos, care a demonstrat că aproximativ 75% dintre dispozitive au fost programate la stimulare unilaterală fără o scădere a eficacității în comparație cu stimularea bilaterală.

Studiul Barostim *neo* a fost un studiu cu un singur braț deschis, care folosea noul dispozitiv mai mic, de tip Barostim *neo*, la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament [10]. Pacienții incluși în studiu au beneficiat de terapie antihipertensivă timp de cel puțin 4 săptămâni înaintea inițierii studiului. După implantarea dispozitivului, a urmat o titrare individuală pentru un răspuns optim, în loc să fie administrată uniform. Conform analizei studiului, reducerea medie a TA sistolice la 3 luni a fost de 26 mmHg, care a rămas stabilă la 6 luni. Procentul de pacienți care au atins valorile optime ale TA <140 a fost de 43% la 6 luni de tratament.

Un ultim dispozitiv utilizat este MobiusHD[™] (Vascular Dynamics, Inc, Mountain View, CA), care a fost creat pentru a viza baroreflexul printr-o abordare diferită. Mai degrabă decât stimularea electrică, MobiusHD activează baroreceptorul cauzând întinderea sinusului carotidic. Spre deosebire de stenturile carotide tradiționale utilizate pentru stenoza arterei carotide, acest stent are mai puține cornițe și o formă pătrată, ceea ce duce la o întindere mai marcată a bulbului carotidian și la o reducere a TA pentru o durată mai lungă. La moment continuă demararea fazei I a studiului în privința eficacității și siguranței procedurale [11].

Fiecare dintre dispozitivele menționate posedă un potențial vast de a modifica modul în care hipertensiunea rezistentă la tratament este gestionată și oferă posibilitatea unui beneficiu clinic extraordinar. Cu toate acestea, există încă obstacole de depășit pentru fiecare tehnică. În timp ce procedura de stimulare electrică a baroreceptorilor carotidieni cu dispozitivul Barostim *neo* a demonstrat o eficacitate instantanee atunci când este activată, există un dezavantaj în sensul necesității monitorizării, reglării și repetării procedurilor de schimbare a bateriilor. Disecția carotidiană, care reprezintă cel mai mare risc de implantare a barostimului poate deveni mai puțin riscantă odată cu apariția dispozitivului Barostim *neo* cu un singur fir.



În schimb, stentul MobiusHD ar putea oferi un risc mai scăzut intraprocedural, însă se află încă în stadiul experimental timpuriu. De asemenea, este importantă evaluarea ratei complicațiilor postprocedurale, dată fiind în special experiența insuficientă la momentul actual.

Concluzie

În pofida progreselor semnificative a farmacoterapiei, HTA rezistentă la tratament continuă să fie o entitate provocatoare în abordarea noilor metode de tratament intervențional care ar oferi noi oportunități. Toate terapiile menționate anterior oferă posibilități de opțiuni viitoare, deși în acest moment continuă să fie experimentale. Scopul lor este o îmbunătățire semnificativă a controlului pe termen lung a valorilor TA pentru reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare.

Bibliografie

1. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J. *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data*. Lancet. 2005, 365(9455), p. 217–23. [PubMed]
2. Calhoun D., Jones D., Textor S. et al. *Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research*. Hypertension. 2008, 51(6), p. 1403–19. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.189141. [PubMed]
3. Lohmeier T.E., Irwin E.D., Rossing M.A., Serdar D.J., Kieval R.S. *Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension*. Hypertension. 2004, 43(2), p. 306–11. [PubMed]
4. Scheffers I.J., Kroon A.A., Schmidli J. et al. *Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study*. J Am CollCardiol. 2010, 56(15), p. 1254–8. [PubMed]
5. Smithwick R.H. *Surgical treatment of hypertension*. Am J Med. 1948, 4(5), p. 744–59. [PubMed]
6. Lohmeier T.E., Irwin E.D., Rossing M.A., Serdar D.J., Kieval R.S. *Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension*. Hypertension. 2004, 43(2), p. 306–11. [PubMed]
7. Bisognano J.D., Bakris G., Nadim M.K. 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 CollCardiol. 2011, 58(7), p. 765–73. [PubMed]
8. Bakris G.L., Nadim M.K., Haller H., Lovett E.G., Schafer J.E., Bisognano J.D. *Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial*. J Am SocHypertens. 2012, 6(2), p. 152–8. [PubMed]
9. Bakris G., Nadim M., Haller H., Lovett E., Bisognano J. *Baroreflex activation therapy safely reduces blood pressure for at least five years in a large resistant hypertension cohort*. J Am SocHypertens. 2014, 8(4), p. 9.
10. Hoppe U.C., Brandt M.C., Wachter R. 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 SocHypertens. 2012, 6(4), p. 270–6. [PubMed]
11. Clinical Trials [Internet] Bethesda, MD: National Institutes of Health; c2015. Controlling and Lowering Blood Pressure with the MOBIUSHD™ (CALM-FIM_US); 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01831895>.
12. Pierdomenico S.D., Lapenna D., Bucci A. et al. *Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension*. A J Hyperten. 2005, 18(11), p. 1422–8. [PubMed]
13. Weber F., Anlauf M. *Treatment resistant hypertension--investigation and conservative management*. DeutschesÄrzteblatt International. 2014, 111(25), p. 425–31. [PMC free article] [PubMed]
14. Isenberg E.M., Peet M.M. *The influence of supra-diaphragmatic plachnicectomy on the heart in hypertension*. Am Heart J. 1948, 35(4), p. 567–83. [PubMed]
15. Page I.H., Heuer G.J. *A surgical treatment of essential hypertension*. J Clin Invest. 1935.
16. Fee H.J., Levisman J.A., Dickmeyer J.P., Golding A.L. *Hemodynamic consequences of femoral arteriovenous bovine shunts*. Ann Surg. 1976, 184(1), p. 103–6. [PMC free article] [PubMed]
17. Faul J., Schoors D., Brouwers S. 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), p. 1078–83. [PubMed]