

EFECTUL ANTIHIPERTENSIV AL DESIMPATIZĂRII ARTERELOR RENALE VERSUS TRATAMENT FARMACOLOGIC LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ REZISTENTĂ

Anna MOISEEVA – cercetător științific,
Alexandru CARAUȘ – dr. hab. șt. med., profesor cercetător,
Nicolae CIOBANU - dr. hab. șt. med., profesor cercetător,
Liuba POPESCU – dr. șt. med., conferențiar cercetător,
Nadejda SAPOJNIC – dr. șt. med., cercetător științific,
Angela BÎTCA – dr. șt. med., cercetător științific,
Aliona DURNEA - dr. șt. med., cercetător științific

IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica „Hipertensiuni arteriale”

e-mail: annamoiseeva1983@mail.ru

Rezumat

Controlul valorilor tensionale la pacienții cu HTA rezistentă rămâne a fi o problemă globală cu care se confruntă cardiologia contemporană. În acest context, desimpatizarea arterelor renale s-a poziționat recent ca o metodă minim invazivă eficientă și inofensivă. Articolul prezintă datele unui studiu clinic original desfășurat în Departamentul Hipertensiuni arteriale, dedicat evaluării comparative a efectului antihipertensiv al DSAR versus tratament farmacologic. Datele obținute au demonstrat eficacitatea în reducerea valorilor tensionale atât a tratamentului farmacologic, cât și cel intervențional, DSAR însă având un impact net superior.

Cuvinte-cheie: desimpatizarea arterelor renale, hipertensiune arterială rezistentă.

Summary. The antihypertensive effect of renal artery denervation versus pharmacological treatment in patients with resistant hypertension

The blood pressure control in patients with resistant HTN remains a global problem facing contemporary cardiology. In this context, renal artery denervation has recently been positioned as an effective and harmless minimally invasive method. This article represents the data of an original clinical study conducted in the Department of Arterial Hypertension and dedicated to comparative evaluation of the antihypertensive effect of RDN versus pharmacological treatment. The data obtained have shown the effectiveness in reducing the blood pressure values for both pharmacological and interventional treatment, RDN expressing a higher net effect.

Key-words: denervation of renal arteries, resistant hypertension.

Резюме. Сравнительное исследование влияния денервации почечных артерий и фармакологического лечения на артериальное давление у пациентов с резистентной гипертензией.

Контроль артериального давления у пациентов с резистентной АГ остается глобальной проблемой, стоящей перед современной кардиологией. В этом контексте денервация почечных артерий недавно была позиционирована как эффективный и безвредный минимально инвазивный метод.

В данной статье представлены данные оригинального клинического исследования, проведенного в отделении Артериальных гипертензий. Одной из его основных целей стала сравнительная оценка антигипертензивного эффекта РДН с фармакологическим лечением.

Полученные данные продемонстрировали эффективность в снижении артериального давления как фармакологического, так и интервенционного лечения, РДН проявив более значимый антигипертензивный эффект.

Ключевые слова: денервация почечных артерий, резистентная артериальная гипертензия.

Introducere

Hipertensiunea arterială (HTA) este o problemă majoră de sănătate publică, cu o prevalență sporită la nivel mondial [1, 2]. Persistența valorilor tensionale majorate crește riscul apariției mai multor evenimente cardiovasculare, precum boală coronariană, accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă, iar reducerea tensiunii arteriale are ca rezultat o scădere semnificativă a riscului de a dezvolta astfel de complicații [3, 4, 5].

HTA rezistentă este definită ca persistența valorilor tensionale majorate în pofida administrării a cel puțin trei remedii antihipertensive din diverse clase farmacologice, unul dintre care fiind diuretic [6]. Conform datelor unor trialuri clinice incidența acesteia variază între 10 și 20% [7]. În condițiile când modificări ale stilului de viață și remedii antihipertensive sunt ineficiente în controlul valorilor tensionale, desimpatizarea arterelor renale (DSAR) reprezintă o metodă terapeutică adițională potentă în prevenirea evenimentelor cardiovasculare majore [8]. Multiple trialuri clinice randomizate care au evaluat eficacitatea DSAR în HTA rezistentă au demonstrat rezultate promițătoare, dar și inofensivitatea acesteia pe termen scurt și lung [9, 10, 11, 12].

Scopul studiului

Evaluarea comparativă a impactului DSAR versus tratament farmacologic asupra valorilor tensionale la pacienții cu HTA rezistentă.

Material și metode

În studiu au fost înrolați 75 pacienți cu HTA rezistentă fără comorbidități. Pe parcursul a trei săptămâni

toți pacienții au administrat tratament standardizat cu Losartan, Amlodipin și Indapamid. După confirmarea HTA rezistente subiecții au fost randomizați în trei loturi egale a câte 25 pacienți în funcție de medicația suplimentată la cea anterior administrată: lotul I M – Moxonidină, lotul II B – Bisoprolol, lotul III D – DSAR. Pentru aprecierea complianței la tratamentul administrat a fost utilizat chestionarul Morisky (versiunea MMAS-8). MAATA a fost realizată cu utilizarea aparatului „Travel Press” ATESMEDICA SOFT (Italia). Evaluarea pacienților a fost efectuată inițial, la 3 și 6 luni.

Rezultate

Valorile TAS de birou apreciate prin metoda convențională la fiecare etapă de monitorizare au demonstrat o reducere statistic autentică începând cu 3 luni de tratament continuu, cu o dinamică comparabilă în toate trei loturi de evaluare. În acest mod, TAS de birou s-a redus cu $13,4 \pm 2,7$ mmHg în lotul de tratament cu Moxonidină, constituind $174,6 \pm 3,68$ mmHg, cu $17,72 \pm 3,97$ mmHg în lotul de tratament cu Bisoprolol, constituind $175,6 \pm 3,53$ mmHg, și cu $19,48 \pm 1,16$ mmHg în lotul pacienților supuși desimpatizării arterelor renale, constituind o valoare medie de $170,36 \pm 0,88$ mmHg la această etapă de evaluare, $p < 0,001$. Dinamica pozitivă asupra reducerii valorilor TAS de birou s-a menținut în toate grupele de tratament până la finele perioadei de supraveghere: - $19,84 \pm 1,9$ mmHg în lotul I M, cu o valoare medie de $168,16 \pm 2,87$ mmHg, versus - $23,32 \pm 4,2$ mmHg, alcătuind $170,0 \pm 3,58$ mmHg în lotul II B și - $26,6 \pm 1,41$ mmHg, valoarea medie fiind $163,2 \pm 0,82$ mmHg în lotul III D, $p < 0,001$.

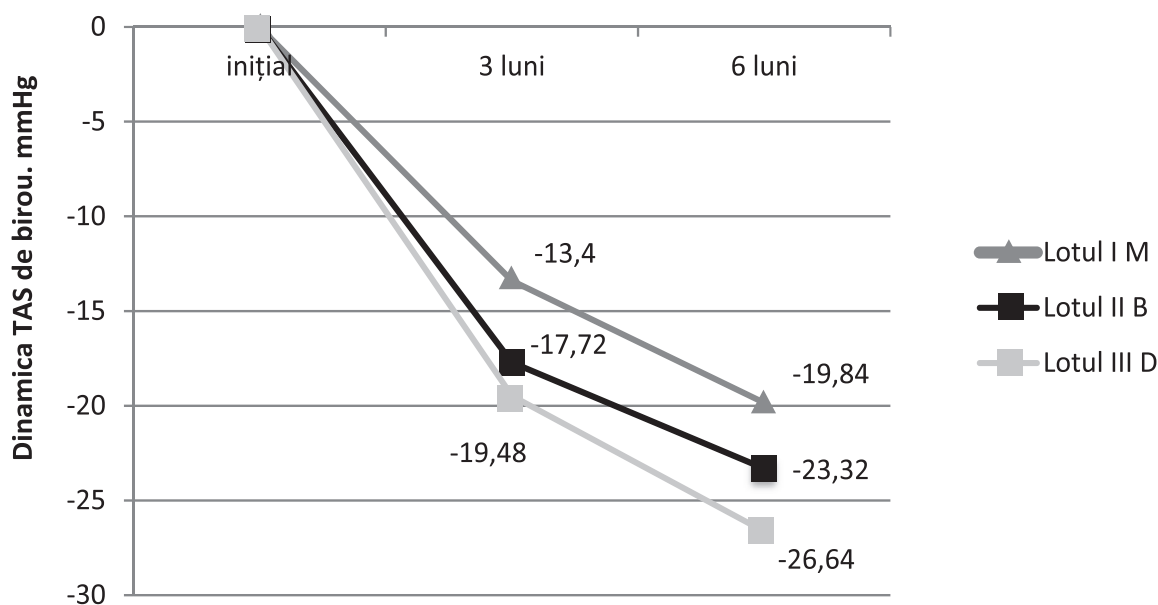


Figura 1. Dinamica valorilor TAS de birou în funcție de medicația administrată

Deși analiza comparativă a dinamicilor între loturi nu a notat diferențe statistice semnificative ale acestora, lotul pacienților de tratament prin denervarea arterelor renale demonstrează o potență superioară în reducerea valorilor TAS de birou față de tratament farmacologic cu Moxonidină și Bisoprolol (Fig. 1).

Analiza reducerii TAD de birou de asemenea a demonstrat o dinamică statistic veridică deja de la 3 luni de monitorizare în toate loturile: $-8,76 \pm 1,45$ mmHg în lotul I M versus $-10,0 \pm 2,06$ mmHg în lotul II B și $-16,32 \pm 0,75$ în lotul III D, $p < 0,001$. Analiza comparativă a dinamicilor între loturi evidențiază un efect net superior al tratamentului prin desimpatizarea arterelor renale în reducerea TAD de birou, ceea

ce duce la apariția diferenței statistice între valorile absolute ale acesteia: $102,48 \pm 1,87$ mmHg în lotul I M versus $104,6 \pm 2,02$ mmHg în lotul II B și $95,8 \pm 0,68$ mmHg în lotul III D, $p < 0,01$, $F = 7,85$. Acest efect se menține până la finele studiului, astfel încât la 6 luni de tratament crește diferența statistică între valorile absolute a TAD de birou: $99,44 \pm 1,47$ mmHg în lotul I M versus $100,2 \pm 2,07$ mmHg în lotul II B și $91,56 \pm 0,61$ mmHg în lotul III D, $p < 0,001$. Tratamentul cu Moxonidină a indus reducerea valorilor TAD de birou cu $11,8 \pm 1,75$ mmHg, în grupul de tratament cu Bisoprolol aceasta a constituit $14,4 \pm 2,07$ mmHg și la desimpatizarea arterelor renale $-20,56 \pm 0,67$ mmHg, $p < 0,01$, $F = 7,79$ (Fig. 2).

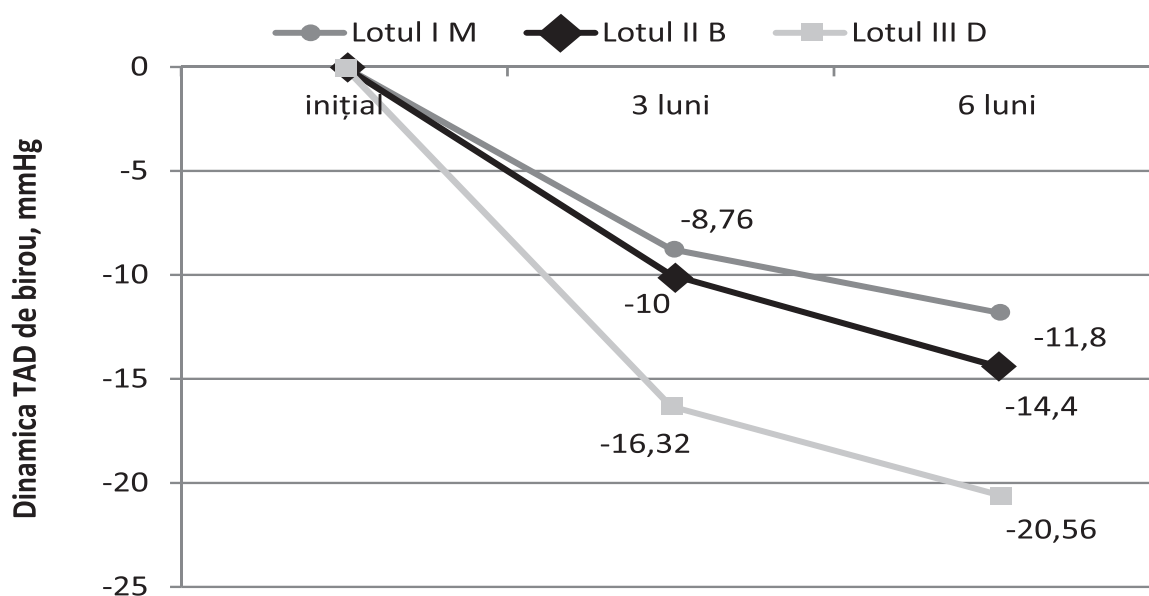


Figura 2. Dinamica valorilor TAD de birou în funcție de medicația administrată

Tabelul 1.

Evoluția parametrilor TAS m/24 ore conform datelor MAATA

Variabile	Lotul I M		Lotul II B		Lotul III D		p (ANOVA)	F
	M	m	M	m	M	m		
Inițial	179,0	2,88	178,0	3,49	176,9	1,97	> 0,05	0,13
3 luni	172,52	2,73	171,76	2,87	153,64	2,51	< 0,001	15,58
6 luni	158,64	3,59	166,96	2,84	145,4	2,32	< 0,001	13,48
Dinamica 3 luni	- 6,48***	1,16	- 6,2***	1,26	- 23,28***	1,9	< 0,001	43,96
Dinamica 6 luni	- 20,36***	4,59	- 11,0***	1,42	- 31,52***	1,92	< 0,001	11,83

Notă: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001

La etapa inițială TAS m/24 ore a fost majorată în toate loturile de cercetare: 179,0±2,88 mmHg în lotul I M versus 178,0±3,49 mmHg în lotul II B și 176,9±1,97 mmHg în lotul III D, nefiind înregistrată diferența statistică la analiza comparativă între loturi (p>0,05). O ameliorare statistic veridică a acestui parametru a fost notată deja la 3 luni de monitorizare în toate trei loturi, efectul benefic fiind menținut până la finele studiului (p<0,001). Astfel, la 3 luni TAS m/24 ore a înregistrat următoarele valori: în lotul I M – 172,52±2,73 mmHg (cu o reducere de -6,48±1,16 mmHg), în lotul II B – 171,76±2,87 mmHg (cu o reducere de - 6,2±1,26 mmHg) și în lotul III D – 153,64±2,51 mmHg (cu o reducere de - 23,28 ± 1,9 mmHg), p<0,001. Datorită efectului net superior al DSAR versus tratament farmacologic în reducerea valorilor TAS m/24 ore, manifest deja la 3 luni de observație, apare o diferență statistică semnificativă

între valorile absolute ale loturilor. Loturile de tratament I M și II B la această etapă au înregistrat o dinamică similară. Către luna a 6-a de evaluare lotul I de tratament cu Moxonidină demonstrează o micșorare aproape dublă a valorilor TAS m/24 ore față de lotul II de tratament cu Bisoprolol, însă această reducere rămâne inferioară celei din lotul de tratament cu DSAR: - 20,36±4,59 mmHg în lotul I M versus - 11,0±1,42 mmHg în lotul II B și - 31,52±1,92 mmHg în lotul III D, p<0,001. Valorile TAS m/24 ore la această etapă au constituit 158,64±3,59 versus 166,96±2,84 și 145,4±2,32 mmHg în loturile I M, II B și III D, respectiv, p<0,001 (Tab. 1).

Evaluarea parametrului TAD m/24 ore a notat o dinamică pozitivă, statistic autentică în toate loturile de cercetare, în ameliorarea acestui parametru la 3 luni de evaluare. În lotul I M media acestui parametru a constituit 100,72±1,73 mmHg, cu o reducere

Tabelul 2.

Evoluția parametrilor TAD m/24 ore conform datelor MAATA

Variabile	Lotul I M		Lotul II B		Lotul III D		p (ANOVA)	F
	M	m	M	m	M	m		
Inițial	105,5	1,83	108,6	2,28	107,2	0,92	> 0,05	0,76
3 luni	100,72	1,73	104,96	2,27	95,16	0,83	< 0,01	8,20
6 luni	99,48	3,97	101,04	2,13	89,36	0,46	< 0,01	5,88
Dinamica 3 luni	- 4,8**	1,37	- 3,64***	0,67	- 12,08***	0,63	< 0,001	23,17
Dinamica 6 luni	- 6,04	3,38	- 7,56***	0,78	- 17,88***	0,89	< 0,001	9,71

Notă: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001

de $-4,8 \pm 1,37$ mmHg comparativ cu inițial, $p < 0,01$. În lotul II B s-a înregistrat o medie de $104,96 \pm 2,27$ mmHg, cu o scădere de $-3,64 \pm 0,67$ mmHg, aceasta având o veridicitate statistică înaltă, $p < 0,001$. Lotul de tratament supus desimpatizării arterelor renale a demonstrat o dinamică cert superioară de reducere a valorilor TAD m/24 ore față de loturile de tratament cu Moxonidină și Bisoprolol, acest efect fiind menținut până la finele perioadei de supraveghere. Astfel, la 3 luni după desimpatizarea arterelor renale au fost înregistrate următoarele valori ale acestui parametru: $95,16 \pm 0,83$ mmHg comparativ cu $107,2 \pm 0,92$ mmHg la etapa inițială (preprocedural), reducerea la această etapă fiind $-12,08 \pm 0,63$ mmHg, $p < 0,001$. Analiza comparativă a valorilor absolute ale TAD m/24 ore în loturile I M, II B și III D la această etapă a notat diferența statistică între loturi, care se menține până la finele studiului ($p < 0,01$). Analiza dispersională a dinamicilor de asemenea a demonstrat o diferență statistică semnificativă între loturi, care se menține pe toată durata de monitorizare ($p < 0,001$). La 6 luni de evaluare valorile TAD m/24 ore au constituit: în lotul I M $99,48 \pm 3,97$ mmHg, reducerea fiind de $-6,04 \pm 3,38$ mmHg ($p > 0,05$); în lotul II B $-101,4 \pm 2,13$ mmHg, reducerea fiind cu $-7,56 \pm 0,78$ mmHg ($p < 0,001$); lotul III D a înregistrat valori medii de $89,36 \pm 0,46$ mmHg, cu reducere de $-17,88 \pm 0,89$ mmHg față de inițial ($p < 0,001$) (Tab. 2).

Concluzii

Toate trei scheme de tratament au demonstrat un efect antihipertensiv începând cu 3 luni de medicație continuă, cu reducerea atât a valorilor TA de birou, cât și celor apreciate prin MAATA 24 ore, efectul benefic fiind menținut până la finele perioadei de supraveghere. Această ameliorare a valorilor tensionale a fost comparabilă în grupurile de tratament farmacologic cu o potență superioară a Moxonidinei față de Bisoprolol. Totodată, DSAR a avut un impact

antihipertensiv cert superior față de tratamentul medicamentos.

Bibliografie

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data*. Lancet. 2005; 365, p. 217–223.
2. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. *US trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension, 1988-2008*. JAMA. 2010; 303, p. 2043–2050.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. *Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. Lancet. 2002; 360, p. 1903–1913.
4. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. *Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials*. BMJ. 2008; 336, p. 1121–1123.
5. Wright JT, Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. *SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control*. N Engl J Med. 2015; 373, p. 2103–2116.
6. Calhoun DA, 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 (Dallas, Tex.: 1979). 2008; 51, p. 1403–1419.
7. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. *Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients*. Circulation. 2012; 125(13), p. 1635–1642.
8. Krum H, et al. *Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study*. Lancet. 2009; 373, p. 1275–1281.
9. Schmieder RE, et al. *Phase II randomized sham-controlled study of renal denervation for individuals with uncontrolled hypertension - WAVE IV*. Journal of hypertension. 2018; 36, p. 680–689.