

EFECTELE DENERVĂRII ARTERELOR RENALE VERSUS TRATAMENT FARMACOLOGIC ASUPRA VALORILOR TENSIONALE ȘI PARAMETRILOR FUNCȚIEI DIASTOLICE LA PACIENȚI CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ REZISTENTĂ LA TRATAMENT

Anna MOISEEVA – cercetător științific.

Instituția Medico-Sanitară Publică. Institutul de Cardiologie.

Clinica „Hipertensiuni arteriale”

tel.: +373 69 411 641; e-mail: annamoiseeva1983@mail.ru

Rezumat

Problema controlului valorilor tensionale la pacienți cu HTA rezistentă rămâne a fi o povară a cardiologiei contemporane. Astfel s-a dezvoltat o nouă ramură în tratamentul acestor pacienți – cea intervențională, și în special desimpatizarea arterelor renale. Articolul dat reprezintă datele preliminare a unui studiu clinic original, desfășurat în Departamentul Hipertensiuni arteriale a Institutului de Cardiologie, scopul principal al căruia a fost evaluarea efectului antihipertensiv și de ameliorare a parametrilor de funcție diastolică la pacienți cu HTA rezistentă sub influența tratamentului prin desimpatizarea arterelor renale versus cel farmacologic. Datele obținute au demonstrat eficacitatea DSAR atât în reducerea valorilor tensionale, cât și ameliorarea funcției diastolice, efectul antihipertensiv fiind unul superior tratamentului farmacologic, statistic autentic deja la a 3-a lună post-procedural.

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

Summary. Effects of renal artery denervation versus pharmacological treatment on blood pressure values and diastolic function parameters in patients with treatment-resistant hypertension

The issue of blood pressure control in patients with resistant HTN remains a burden of contemporary cardiology. Thus a new branch has developed in the treatment of these patients – the interventional, and in particular the denervation of the renal arteries. This article is the preliminary data of an original clinical trial conducted in the Cardiology Department of Arterial Hypertension, the main purpose of which was to evaluate the antihypertensive effect and improving diastolic function parameters in hypertensive patients under the influence of treatment by denervation of the renal arteries versus the pharmacological one. The data obtained demonstrated the efficacy of denervation both in the reduction of the tension values and the improvement of the diastolic function, the antihypertensive effect being superior to the pharmacological treatment, statistically authentic already at 3 months follow-up.

Key words: denervation of renal arteries, resistant hypertension, diastolic dysfunction.

Резюме. Сравнительное исследование влияния десимпатизации почечных артерий и фармакологического лечения на артериальное давление и диастолическую функцию при резистентной гипертензии

Контроль давления у пациентов с резистентной АГ остается до сих пор большой проблемой современной кардиологии. Новым перспективным методом лечения этой категории больных стало использование интервенционных методов, в частности десимпатизации почечных артерий. Данная статья представляет собой предварительные данные оригинального клинического исследования, проведенного в отделении Артериальных гипертензий Института Кардиологии, основной целью которого было оценить антигипертензивный эффект и эволюцию параметров диастолической функции у пациентов с резистентной АГ под влиянием лечения методом десимпатизации почечных артерий по сравнению только с фармакотерапией. Полученные данные продемонстрировали эффективность десимпатизации почечных артерий как в снижении значений АД, так и в улучшении диастолической функции, причем антигипертензивный эффект превосходил фармакологическое лечение, статистически достоверно уже к 3-му месяцу наблюдения.

Ключевые слова: десимпатизация почечных артерий, резистентная артериальная гипертензия, диастолическая дисфункция.

Introducere

Prevalența hipertensiunii arteriale (HTA) rezisten-te în populația pacienților hipertensivi rămâne a fi înal-tă în pofida progreselor mari înregistrate în farmacote-rapia acesteia. Fibrele simpatice renale au un rol-cheie în reglarea tensiunii arteriale (TA) și joacă un rol cru-cial în patogenia HTA, caracterizată prin activitatea substanțial sporită a sistemului nervos simpatich (SNS)

renal [1]. S-a demonstrat că activitatea sporită a SNS renal contribuie la majorarea TA prin intermediul a trei mecanisme majore care includ: 1) creșterea reabsorbției tubulare de sodiu și apă, 2) reducerea fluxului sangvin renal și a ratei de filtrare glomerulară (GFR), 3) elibera-re reninei din aparatul juxtaglomerular, astfel activând cascada renină-angiotensină-aldosteron [2]. Hiperacti-vitatea simpatică continuă a fost asociată cu dezvolta-

rea leziunilor de organe țintă, cum ar fi hipertrofia miocardului ventriculului stâng (VS), deteriorarea funcției renale și altele. Prin urmare, nu este surprinzător faptul că eforturile de exploatare a potențialului terapeutic al neuromodulării au fost pe larg investigate, culminând cu aplicarea clinică a denervării renale (DSAR) care s-a dovedit a fi eficientă în scăderea valorilor tensionale în numeroase trialuri clinice.

Scopul studiului: evaluarea influenței denervării arterelor renale versus tratament farmacologic standardizat asupra valorilor tensionale și parametrilor funcției diastolice la pacienți cu HTA rezistentă la tratament.

Material și metode: 45 pacienți cu HTA esențială gr. 3 fără comorbidități (CPI, IM, FiA, AVC, DZ tip 2) cu vârsta medie $53,2 \pm 0,61$ ani care pe parcursul a 4 săptămâni au administrat tratament ambulator zilnic cu Losartan 100 mg, Amlodipină 10 mg și Indapamidă 1,5 mg, după care, în urma confirmării persistenței valorilor tensionale $>140/90$ mmHg, au fost randomizați în trei loturi a câte 15 pacienți în funcție de medicația suplimentată la cea anterior administrată: lotul I – Moxonidina (0,6 mg/zi); lotul II – Bisoprolol (10 mg/zi); lotul III – DSAR. Toți pacienții au fost evaluați prin examen ecocardiografic transtoracic, monitorizarea ambulatorie a TA (MAATA) și aprecierea TA de cabinet inițial și după 3 luni. Funcția diastolică a fost estimată prin evaluarea următorilor parametri: volumul AS indexat, E, A, E/A, TDE, E', E/E'. DSAR a fost efectuată folosind catetere EnligHTN®.

Rezultate

Inițial, media tensiunii arteriale sistolice (TAS) și diastolice (TAD) de cabinet a fost în lotul I

168 ± 11 mmHg și 88 ± 3 mmHg respectiv; în lotul II – 175 ± 9 mmHg și 93 ± 5 mmHg, respectiv; în lotul III – 178 ± 6 mmHg și 97 ± 3 mmHg, respectiv, fără diferență statistică între loturi la analiza comparativă ($p > 0,005$).

Valorile TA de birou au înregistrat următoarele date ale TAS și TAD: în lotul I – 148 ± 10 mmHg și 86 ± 3 mmHg respectiv; în lotul II – 156 ± 11 mmHg și 88 ± 5 mmHg respectiv; în lotul III – 158 ± 9 mmHg și 91 ± 7 mmHg respectiv ($p > 0,005$).

La 3 luni de evaluare s-a notat o reducere semnificativă a valorilor TAS și TAD de birou în toate trei loturi de observație, cu o prevalență mai mare în grupul de tratament prin desimpatizarea arterelor renale:

lotul I – TAS 155 ± 13 mmHg (reducere medie cu $-7,7\%$, $p < 0,001$) și TAD 84 ± 8 mmHg (reducere medie cu $-4,5\%$, $p < 0,001$);

lotul II – TAS 158 ± 17 mmHg (reducere medie cu $-9,7\%$, $p < 0,001$) și TAD 86 ± 9 mmHg (reducere medie cu $-7,5\%$, $p < 0,001$);

lotul III – TAS 148 ± 11 mmHg (reducere medie cu $-16,9\%$, $p < 0,001$) și TAD 81 ± 6 mmHg (reducere medie cu $-16,5\%$, $p < 0,001$) (fig.1).

MAATA 24 ore de asemenea a documentat reducerea valorilor tensionale atât în loturi de tratament medicamentos, cât și în cel de denervare renală:

lotul I – TAS 137 ± 15 mmHg (reducere medie cu $-7,4\%$, $p < 0,001$) și TAD 78 ± 6 mmHg (reducere medie cu $-9,3\%$, $p < 0,001$);

lotul II – TAS 140 ± 18 mmHg (reducere medie cu $-10,3\%$, $p < 0,001$) și TAD 80 ± 6 mmHg (reducere medie cu $9,1\%$, $p < 0,001$);

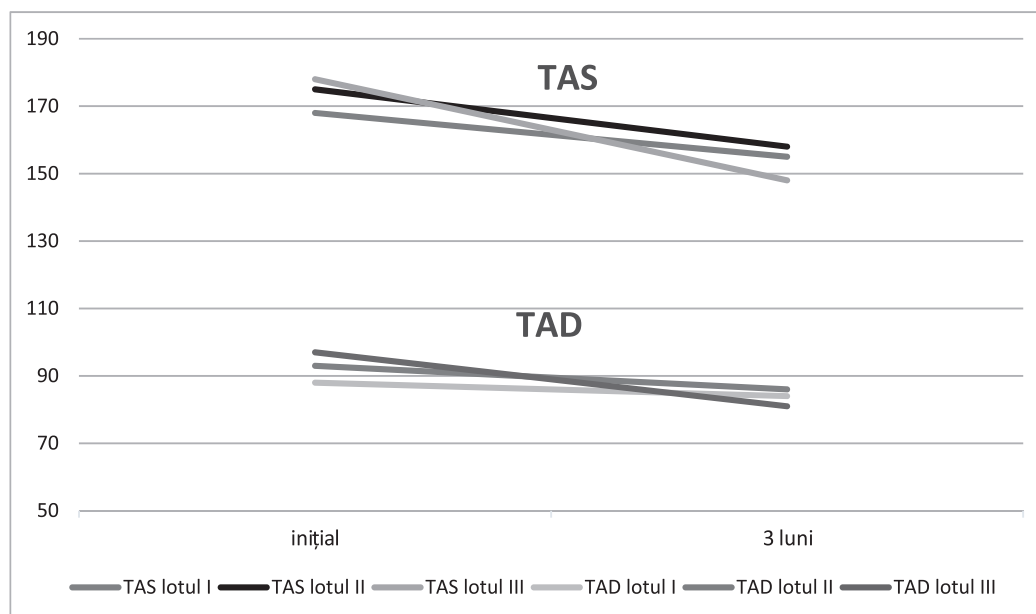


Fig. 1. Reducerea valorilor TA de birou în funcție de medicația aplicată

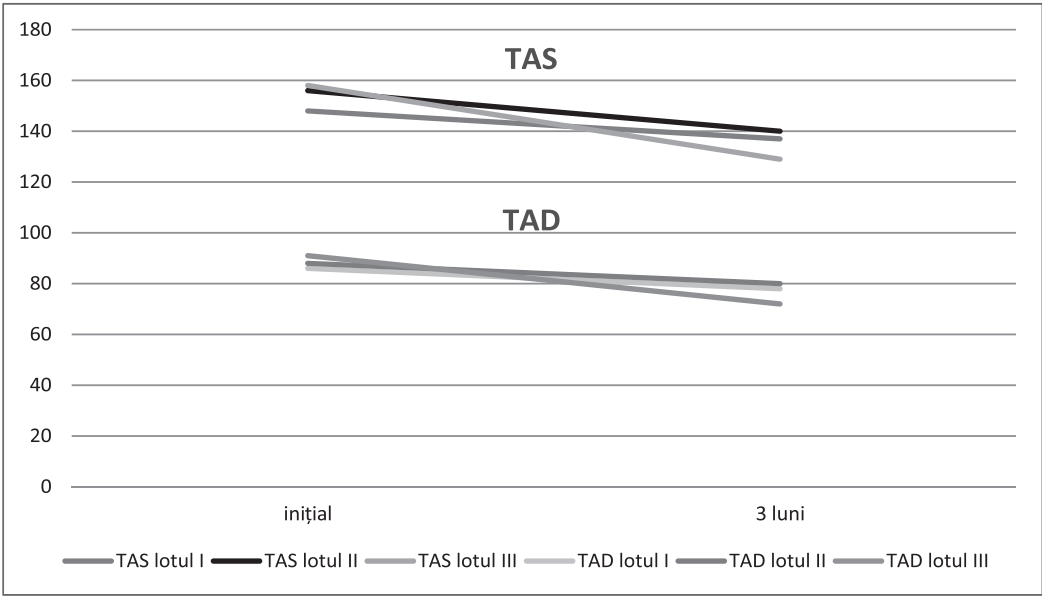


Fig. 2. Reducerea valorilor TA măsurate prin MAATA în funcție de medicația aplicată

lotul III – TAS 129±10 mmHg (reducere medie cu – 18,4%, $p < 0,001$) și TAD 72±5 mmHg (reducere medie cu – 20,9%, $p < 0,001$) (fig.2).

Astfel, tratamentul pacienților cu HTA rezistentă a demonstrat o reducere semnificativă atât a valorilor tensionale de birou, cât și a celor măsurate prin MAATA în toate trei loturi de observație, însă cu un efect superior, statistic autentic în lotul pacienților supuși desimpatizării arterelor renale.

Merită de menționat faptul că funcția sistolică a VS la toți subiecți înrolați în studiu a fost una normală – media LVEF 63±5%.

Disfuncția diastolică (DD) de diferit grad a fost documentată inițial la 100% bolnavi. La 3 luni de monitorizare s-a notat ameliorarea parametrilor funcției diastolice în toate loturile, însă statistic nesemnificativ la administrarea Moxonidinei și cu un efect superior în lotul III de denervare a arterelor renale.

Tabelul 1

Evoluția parametrilor funcției diastolice în funcție de medicație

Variabila		Lotul I	p	Lotul II	p	Lotul III	p
LAVI (ml/m ²)	inițial	39,2±2,1		38,5±1,1		38,9±1,3	
	3 luni	38,5±1,2 -1,8%	>0,05	37,3±2,1 -3,1%	<0,05	36,5±1,2 -6,2%	<0,05
E (cm/s)	inițial	73,8±12,1		75,4±10,3		74,9±9,8	
	3 luni	72,3±17,8 -2,0%	>0,05	72,3±21,9 -4,1%	<0,05	70,1±25,3 -6,4%	<0,05
A (cm/s)	inițial	67,2±19,1		68,3±15,4		67,8±17,3	
	3 luni	66,1±18,3 -1,6%	>0,05	64,7±11,4 -5,3%	<0,05	62,1±13,2 -8,4%	<0,05
E/A	inițial	0,89±0,21		0,78±0,18		0,79±0,1	
	3 luni	1,02±0,3 +14,6%	>0,05	1,1±0,3 +41%	<0,05	1,1±0,2 +39,2%	<0,05
TDE (ms)	inițial	250,1±29,3		252,3±26,1		248,4±27,5	
	3 luni	238,7±15,8 -4,6%	>0,05	215,8±23,1 -14,5%	<0,05	220,3±24,8 -11,3%	<0,05
E' (cm/s)	inițial	7,29±1,7		7,1±1,5		7,0±1,4	
	3 luni	7,3±2,1 +0,1%	>0,05	7,7±2,1 +8,5%	<0,05	7,8±2,1 +11,4%	<0,05
E/E'	inițial	11,0±3,3		11,1±2,9		11,3±2,7	
	3 luni	10,5±3,5 -4,5%	>0,05	9,4±1,7 -15,3%	<0,05	9,3±1,3 -17,7%	<0,05

Grupul de tratament cu Bisoprolol a ocupat o poziție intermediară:

lotul I – volumul AS indexat de la $39,2 \pm 2,1$ la $38,5 \pm 1,2$ ml/m², $p > 0,05$; E de la $73,8 \pm 12,1$ la $72,3 \pm 17,8$ cm/s, $p > 0,05$; A de la $67,2 \pm 19,1$ la $66,1 \pm 18,3$ cm/s, $p > 0,05$; E/A de la $0,89 \pm 0,21$ la $1,02 \pm 0,3$, $p > 0,05$; TDE de la $250,1 \pm 29,3$ la $238,7 \pm 15,8$ ms, $p > 0,05$; E' de la $7,29 \pm 1,7$ la $7,3 \pm 2,1$ cm/s, $p > 0,05$; E/E' de la $11,0 \pm 3,3$ la $10,5 \pm 3,5$, $p > 0,05$;

lotul II – volumul AS indexat de la $38,5 \pm 1,1$ la $37,3 \pm 2,1$ ml/m², $p < 0,05$; E de la $75,4 \pm 10,3$ la $72,3 \pm 21,9$ cm/s, $p < 0,05$; A de la $68,3 \pm 15,4$ la $64,7 \pm 11,4$ cm/s, $p < 0,05$; E/A de la $0,78 \pm 0,18$ la $1,1 \pm 0,3$, $p < 0,05$; TDE de la $252,3 \pm 26,1$ la $215,8 \pm 23,1$ ms, $p < 0,05$; E' de la $7,1 \pm 1,5$ la $7,7 \pm 2,1$ cm/s, $p < 0,05$; E/E' de la $11,1 \pm 2,9$ la $9,4 \pm 1,7$, $p < 0,05$;

lotul III – volumul AS indexat de la $38,9 \pm 1,3$ la $36,5 \pm 1,2$ ml/m², $p < 0,05$; E de la $74,9 \pm 9,8$ la $70,1 \pm 25,3$ cm/s, $p < 0,05$; A de la $67,8 \pm 17,3$ la $62,1 \pm 13,2$ cm/s, $p < 0,05$; E/A de la $0,79 \pm 0,1$ la $1,1 \pm 0,2$, $p < 0,05$; TDE de la $248,4 \pm 27,5$ la $220,3 \pm 24,8$ ms, $p < 0,05$; E' de la $7,0 \pm 1,4$ la $7,8 \pm 2,1$ cm/s, $p < 0,05$; E/E' de la $11,3 \pm 2,7$ la $9,3 \pm 1,3$, $p < 0,05$ (tab.1).

Discuții

DSAR reprezintă o nouă abordare intervențională în tratamentul HTA rezistente. Valoarea acesteia este încă contradictorie, în special după eșecul DSAR de a scădea valorile tensionale comparativ cu grupul de control în cadrul trialului randomizat dublu-orb Sym- plicity HTN-3 [3]. Există mai multe explicații ale acestor rezultate, îndeosebi că au fost urmate de datele unui registru mondial (Global Sym- plicity Registry) care continuă să sugereze un beneficiu real al DSAR în tratamentul pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă [4]. Unele explicații ale eșecului Sym- plicity HTN-3 în a atinge punctul primar de eficacitate include probleme care ar putea afecta nemijlocit rezultatele studiului, precum denervare inefficientă, experiența inadecvată a operatorului și complianța suboptimă la tratament [5]. Atât numeroase studii clinice mici [6, 7], cât și rezultatele preliminare ale două trialuri randomizate mari SPYRAL HTN OFF MED și SPYRAL HTN ON MED continuă să prezinte beneficiul RDN în micșorarea valorilor tensionale și semnelor de afectare a organelor țintă [8, 9]. Studiul clinic SPYRAL HTN ON MED a inclus pacienții cu HTA gr. 2 și a comparat efectul antihipertensiv al tratamentului farmacologic versus DSAR. La 6 luni de monitorizare s-a notat o reducere semnificativă a valorilor tensionale de birou și a celor măsurate prin MAATA, cu un efect superior în grupul de tratament prin DSAR: TAS de birou – $13,5 \pm 5,3$ mmHg în grup de denervare versus – $7,7 \pm 1,6$ mmHg în grup

de control; TAD de birou – $7,7 \pm 0,7$ mmHg versus – $4,2 \pm 0,9$ mmHg; TAS la MAATA în grupul DSAR – $12,7 \pm 5,3$ mmHg versus – $5,2 \pm 2,0$ mmHg în grup de control; TAD la MAATA – $8,5 \pm 0,5$ mmHg versus – $4,4 \pm 0,9$ mmHg [10].

Un alt studiu clinic desfășurat simultan de aceeași grupă de experți folosind catetere de ultima generație a companiei Medtronic Spyral, SPYRAL HTN OFF MED a evaluat efectul antihipertensiv al DSAR comparativ cu placebo. Pacienții înrolați au fost cei cu HTA gr. 2, astfel având posibilitatea de a întrerupe tratamentul farmacologic. La 3 luni de evaluare s-a înregistrat următoarea dinamică cu reducerea valorilor TA de birou în lotul de DSAR comparativ cu grupul de control: TAS – 10,0 mmHg versus 2,3 mmHg, TAD – 5,3 mmHg versus 0,3 mmHg respectiv. În același timp s-a notat și reducerea semnificativă a valorilor tensionale, obținute la MAATA: TAS – 5,5 mmHg versus 0,5 mmHg și TAD – 4,8 mmHg versus 0,4 mmHg în lotul de denervare renală versus lotul de control [10].

Aceste rezultate subliniază beneficiul DSAR în reducerea valorilor tensionale, necesitatea unor studii clinice minuțios proiectate și continuarea acestora pe o perioadă îndelungată pentru aprecierea menținerii efectului antihipertensiv în timp.

Concluzie

Denervarea arterelor renale a fost asociată cu o scădere statistic semnificativă atât a valorilor tensionale de birou, cât și a celor măsurate prin MAATA. Concomitent, a fost documentată o ameliorare a parametrilor de funcție diastolică la pacienți cu HTA rezistentă. Beneficiul DSAR pare că se datorează și faptului că pacienții înrolați în studiu au fost foarte omogeni, fără comorbidități, comparabili după vârstă, valorile tensionale și gradul de afectare a funcției diastolice, lucru care nu a fost respectat în majoritatea trialurilor clinice mari. Oportunitatea utilizării DSAR la pacienți cu HTA esențială rezistentă urmează a fi cercetată în continuare, cu înrolarea în studiu a unui eșantion mai mare de subiecți și extinderea perioadei de supraveghere până la 3-5 ani.

Bibliografie

1. Sata Y., Kawada T., Shimizu S., et al. *Predominant role of neural arc in sympathetic baroreflex resetting of spontaneously hypertensive rats*. Circ J. 2015, 79, p. 592–9.10.1253.
2. DiBona G.F., Kopp U.C. *Neural control of renal function*. Physiol Rev. 1997, 77, p. 75–197.
3. Bhatt D.L., et al. *A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension*. N Engl J Med. 2014, 370, p. 1393–1401. doi: 10.1056/NEJMoa1402670.

4. SYMPLICITY registry data spur further debate on role of renal denervation [Internet]. 2014. <http://www.medscape.com/viewarticle/822839>
5. Schmeider R. *Hypertension: how should data from SYMPLICITY HTN-3 be interpreted?* Nat Rev Cardiol. 2014, 11, p. 375-376.
6. Schirmer S.H., et al. *Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: effects beyond blood pressure and heart rate reduction.* J Am Coll Cardiol. 2014, 63, p. 1916–1923. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.073.
7. Brandt M.C., et al. *Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension.* J Am Coll Cardiol. 2012, 59, p. 901–909. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.034.
8. Krum H., Schlaich M.P., Sobotka P.A., Böhm M., Mahfoud F., Rocha-Singh K., et al. *Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study.* Lancet. 2014, 383, p. 622–629.
9. Esler M.D., Böhm M., Sievert H., Rump C.L., Schmieder R.E., Krum H., et al. *Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPLICITY HTN-2 randomized clinical trial.* Eur Hear J. 2014, 35, p. 1752–1759.
10. David E. Kandzari, Michael Böhm, Felix Mahfoud et al. *Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial.* The LANCET. 2018, 391, p. 10137; 2346-2355 .