

ARTICOLE ORIGINALE

CZU: 616.12-008.331.1-08:616.136.7-089.819.1

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.01>**EFFECTUL ANTIHIPERTENSIV AL DESIMPATIZĂRII ARTERELOR RENALE EFECTUATĂ CU DIVERSE GENERAȚII DE CATETERE**¹ CARAUȘ Alexandru, dr. hab. șt. med., profesor cercetător,¹ MOISEEVA Anna, dr. șt. med., cercetător științific,² CALENICI Oleg, MD, PhD,³ UNTURĂ Ludmila, medic cardiolog.¹IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica „Hipertensiuni arteriale”²Hospital Centre, Department of Normandy, Lillebonne, France³IMSP Centrul Republican de Diagnosticare Medicală*e-mail: annamoiseeva.md@gmail.com***Rezumat**

Tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente rămâne a fi dificilă în pofida progresului înregistrat în dezvoltarea remediilor antihipertensive. În acest context, desimpatizarea arterelor renale și-a demonstrat eficacitatea și siguranța confirmată în studii clinice publicate în ultimii trei ani. Ablajia complexă a arterelor renale principale și ramificațiilor mici a acestora cu diametru peste 4 mm obținută cu catetere de a doua generație și-a demonstrat superioritatea în reducerea valorilor tensionale față de catetere de prima generație, care permiteau efectuarea ablației doar în ramurile principale ale arterelor renale.

În lucrarea actuală este prezentată o parte din cercetarea efectuată în Departamentul Hipertensiuni arteriale, scopul acesteia fiind evaluarea eficacității denervării renale la pacienți cu HTA rezistentă.

Cuvinte cheie: desimpatizarea arterelor renale, hipertensiune arterială rezistentă.

Summary. Antihypertensive effect of renal artery denervation performed with various generations of catheters.

The treatment of resistant hypertension remains difficult despite the progress made in the development of antihypertensive remedies. In this context, renal artery denervation has been shown to be effective and safe in clinical trials published over the past three years. The complex ablation of the main renal arteries and their small branches with a diameter over 4 mm obtained with second-generation catheters has demonstrated its superiority in reducing blood pressure compared to first-generation catheters, which allowed ablation to be performed only in the main branches of the renal arteries.

The present paper presents part of the research conducted in the Department of Hypertension, its purpose being to evaluate the effectiveness of renal denervation in patients with resistant hypertension.

Key words: denervation of renal arteries, resistant hypertension.

Резюме. Антигипертензивный эффект ренальной денервации выполненной катетерами разных поколений.

Несмотря на прогресс, достигнутый в разработке гипотензивных средств, лечение резистентной гипертензии остается довольно сложной проблемой. В этом контексте, в клинических исследованиях, опубликованных за последние три года было доказано, что денервация почечных артерий является эффективной и достаточно безопасной. Комплексная абляция главных почечных артерий и их мелких ветвей диаметром более 4 мм, полученная с помощью катетеров второго поколения, продемонстрировала свое превосходство в снижении артериального давления по сравнению с катетерами первого поколения, которые позволяли проводить абляцию только в основных ветвях почечных артерий.

В данной статье представлена часть исследования, проведенного в отделении Артериальных гипертензий, цель которого - оценить эффективность денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

Ключевые слова: денервация почечных артерий, резистентная артериальная гипертензия.

Introducere.

În pofida disponibilității tratamentului farmacologic eficace hipertensiunea arterială rămâne a fi principală cauză globală a mortalității și dizabilității, ratele de control al valorilor tensionale fiind stagnante sau într-un declin moderat [1]. Conform datelor EUROASPIRE IV și V fiecare al doilea pacient aflat la terapie antihipertensivă are valori tensionale necontrolate [2]. Această categorie de pacienți ar putea fi

candidați potriviți pentru desimpatizarea arterelor renale, care reprezintă o cale terapeutică cu perspectivă în hipertensiunea arterială. În urma unei succesiuni de studii pilot promițătoare entuziasmul pentru eficacitatea DSAR a fost temperat de rezultatele neutre ale studiului clinic randomizat Symplicity-3 în 2014 care a demonstrat siguranța DSAR, dar nu și reducerea semnificativă a valorilor TA comparativ cu placebo [3]. Pe fondalul interesului persistent pentru benefi-

ciile potențiale ale DSAR și lecțiile învățate cu privire la desfășurarea procesului, tehnica procedurală și populația de studiu, a fost efectuată o nouă generație de studii randomizate, controlate prin simulare (SPYRAL HTN-OFF MED, SPYRAL HTN-ON MED, SPYRAL HTN-OFF MED PIVOTAL, RADIANCE-HTN SOLO și RADIANCE-HTN TRIO) [4-8].

Scopul studiului

Evaluarea comparativă a efectului antihipertensiv al DSAR efectuată cu catetere de diverse generații la pacienții cu HTA rezistentă.

Material și metode

Desimpatizării arterelor renale au fost supuși 25 pacienți cu HTA rezistentă fără comorbidități dintre care la 13 pacienți procedura s-a efectuat folosind sisteme multi-electrod EnligHTN™ de prima generație și 12 pacienți cu catetere de a doua generație Spyral. Inițial, la 3 și 6 luni postprocedural au fost evaluate valorile TA de birou și mediile nictemerale apreciate prin monitorizarea ambulatorie a TA 24 ore. Articolul face parte din revista literaturii proiectului din cadrul Programului de Stat 2020-2023 cu cifrul 20.80009.8007.04.

Rezultate

Astfel, tratamentului minim invaziv au fost supuși 7 (53,8%) pacienți de gen feminin și 6 (46,2%) pacienți de gen masculin din lotul I versus 3 (25%) și 9 (75%) subiecți din lotul II de gen feminin și masculin, respectiv ($p > 0,05$). Vârsta medie a pacienților a fost $49,31 \pm 0,23$ ani în lotul I versus $48,83 \pm 0,35$ ani în lotul II, $p > 0,05$. Ereditatea agravată a fost constatată la câte 9 pacienți din fiecare lot. Astfel, loturile au fost omogene după caracteristicile generale la etapa de înrolare în studiu.

Complianța pacienților la tratament apreciată prin completarea chestionarului Morisky a fost înaltă la 12 (92,3%) pacienți din lotul I versus 12 (100%) pacienți din lotul II, aderența medie fiind constatată la 1 (7,7%) pacient din lotul I, $p > 0,05$. La etapele următoare de evaluare toți pacienții din ambele loturi au înregistrat o complianță înaltă la tratament, eveniment notabil până la finele perioadei de supraveghere.

Luând în considerare diferența în procesul tehnic de efectuare a ablației renale cu diverse tipuri de catetere, interes reprezintă și analiza comparativă a numărului mediu de artere renale principale și ramificațiile acestora supuse ablației, cât și numărul total al punctelor de ablație. În acest mod, pacienții la care DSAR a fost efectuată cu catetere EnligHTN au avut câte 2 artere renale principale supuse ablației, aceasta nefiind efectuată în ramificațiile arterelor renale. Pe când, numărul arterelor renale principale supuse ablației cu catetere Spyral a constituit $2,33 \pm 0,14$, iar numărul mediu al ramificațiilor – $5,17 \pm 0,35$. Numărul total al

punctelor de ablație a constituit în mediu $11,08 \pm 0,29$ în subplotul I versus $41,33 \pm 2,43$ în subplotul II, fiind consemnată o diferență statistic semnificativă maximă între acestea ($p < 0,001$) (Tabelul 1).

Tabelul 1

Caracteristica tehnică a procesului ablativ cu diverse tipuri de catetere

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Numărul arterelor renale principale supuse ablației	$2,00 \pm 0$	$2,33 \pm 0,14$	$< 0,05$
Numărul ramificațiilor supuse ablației	0	$5,17 \pm 0,35$	$< 0,001$
Numărul total al punctelor de ablație	$11,08 \pm 0,29$	$41,33 \pm 2,43$	$< 0,001$

Analiza comparativă a valorilor TAS de birou la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere a constatat omogenitatea subploturilor la etapa de înrolare în studiu: $189,77 \pm 1,97$ mmHg în subplotul I versus $189,92 \pm 1,23$ mmHg în subplotul II, $p > 0,05$. La 3 luni postprocedural s-a înregistrat reducerea autentică a TAS de birou în ambele subploturi cu o superioritate manifestă în subplotul II, cea ce determină și apariția diferenței statistice între valorile absolute la această etapă, tendința fiind menținută până la finele perioadei de supraveghere. Astfel, TAS de birou a constituit $173,15 \pm 0,78$ mmHg ($- 9,57\%$ de la valoarea inițială, $p < 0,001$) în subplotul I versus $167,33 \pm 1,09$ mmHg ($- 13,54\%$ de la valoarea inițială, $p < 0,001$) în subplotul II, $p < 0,001$. La 6 luni după efectuarea DSAR s-a notat o reducere totală a TAS de birou cu $- 14,67\%$ în subplotul I, constituind $165,54 \pm 0,67$ mmHg, și $- 18,27\%$ în subplotul II, constituind $160,67 \pm 1,20$ mmHg, $p < 0,05$ (Tabelul 2).

Tabelul 2

Evoluția TAS de birou la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Inițial	$189,77 \pm 1,97$	$189,92 \pm 1,23$	$> 0,05$
3 luni 95% CI	$173,15 \pm 0,78$ $171,59 - 174,71$ $- 9,57\%^{***}$	$167,33 \pm 1,09$ $165,15 - 169,51$ $- 13,54\%^{***}$	$< 0,001$ $< 0,01$
6 luni 95% CI	$165,54 \pm 0,67$ $164,20 - 166,88$ $- 14,67\%^{***}$	$160,67 \pm 1,20$ $158,27 - 163,07$ $- 18,27\%^{***}$	$< 0,01$ $< 0,05$

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

Valorile TAD de birou au evoluat în mod similar TAS de birou fiind omogene în subploturi la etapa inițială ($112,62 \pm 0,79$ mmHg versus $111,58 \pm 1,13$ mmHg în subploturile I și II, respectiv, $p > 0,05$). A fost

documentată apariția diferenței statistice începând cu 3 luni de evaluare atât între valorile absolute, cât și dinamicile acestora grație efectului superior în sublotul pacienților tratați cu catetere tip Spyral. Astfel, la 3 luni de monitorizare TAD de birou a constituit $97,62 \pm 0,90$ mmHg în sublotul I versus $93,83 \pm 0,68$ mmHg în sublotul II, $p < 0,01$. Analiza comparativă a dinamicilor la această etapă a constatat o reducere cu $-15,47\%$ versus $-18,93\%$ de la valori inițiale în subloturile I și II, respectiv, $p < 0,05$. Micșorarea progresivă a valorilor TAD de birou a continuat până la finele perioadei de monitorizare, când acestea au constituit $93,54 \pm 0,61$ mmHg cu o dinamică de la valori inițiale de $-20,44\%$ ($p < 0,001$) în sublotul I versus $89,42 \pm 0,66$ mmHg, notând o dinamică de $-24,80\%$ ($p < 0,001$) în sublotul II, $p < 0,01$ (Tabelul 3).

Tabelul 3

Evoluția TAD de birou la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Inițial	$112,62 \pm 0,79$	$111,58 \pm 1,13$	$> 0,05$
3 luni	$97,62 \pm 0,90$	$93,83 \pm 0,68$	$< 0,01$
95% CI	$95,82 - 99,42$ $- 15,47\%^{***}$	$92,47 - 95,19$ $- 18,93\%^{***}$	$< 0,05$
6 luni	$93,54 \pm 0,61$	$89,42 \pm 0,66$	$< 0,001$
95% CI	$92,32 - 94,76$ $- 20,44\%^{***}$	$88,10 - 90,74$ $- 24,80\%^{***}$	$< 0,01$

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

Valorile TAS m/24 ore majorate la etapa de înrolare în studiu în ambele subloturi s-au redus statistic semnificativ de la a 3-a lună de evaluare, efectul benefic maxim fiind notat la finele perioadei de supraveghere, sublotul pacienților supuși DSAR cu catetere tip Spyral manifestând o superioritate absolută față de sublotul I. Așa, valorile TAS m/24 ore la 3 luni postprocedural au constituit $157,46 \pm 3,58$ mmHg în sublotul I versus $149,50 \pm 3,25$ mmHg în sublotul II, $p > 0,05$. Analiza comparativă a dinamicilor la această etapă a notat o reducere statistic autentică ($p < 0,001$) în ambele subloturi cu efect superior în sublotul II: $-12,46\%$ versus $-18,94\%$ în subloturile I și II, respectiv, $p < 0,05$. Micșorarea TAS m/24 ore a continuat până la 6 luni de evaluare, când se înregistrează un recul de $18,38\%$ de la valoarea inițială în sublotul I versus $-26,17\%$ în sublotul II, $p < 0,05$. Astfel, DSAR a redus valorile TAS m/24 ore de la $176,54 \pm 3,30$ mmHg la etapa inițială la $149,46 \pm 3,11$ mmHg în sublotul I și de la $177,33 \pm 2,19$ mmHg la $141,0 \pm 3,10$ mmHg în sublotul II, cateterele Spyral manifestând un efect net superior (Tabelul 4).

Tabelul 4

Dinamica TAS m/24 ore la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Inițial	$176,54 \pm 3,30$	$177,33 \pm 2,19$	$> 0,05$
3 luni	$157,46 \pm 3,58$ $- 12,46\%^{***}$	$149,50 \pm 3,25$ $- 18,94\%^{***}$	$> 0,05$ $< 0,05$
6 luni	$149,46 \pm 3,11$ $- 18,38\%^{***}$	$141,00 \pm 3,10$ $- 26,17\%^{***}$	$> 0,05$ $< 0,05$

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

Odată cu reducerea valorilor TAS a fost înregistrată și ameliorarea autentică a valorilor TAD apreciate prin MAATA începând cu 3 luni postprocedural, efectul benefic fiind în creștere progresivă până la finele perioadei de supraveghere. Astfel, TAD m/24 ore s-a redus de la $106,08 \pm 1,22$ mmHg la $90,31 \pm 0,71$ mmHg în sublotul I, prezentând un recul de $17,48\%$ de la valoarea inițială și de la $108,50 \pm 1,36$ mmHg la $88,33 \pm 0,43$ mmHg în sublotul II, diminuarea cu $-22,82\%$. Subloturile fiind omogene după valorile TAD m/24 ore la etapa inițială și 3 luni de evaluare, către a 6-a lună postprocedural devin neomogene ($p < 0,05$) din contul dinamicii mai exprimate în sublotul pacienților tratați cu catetere Spyral ($p < 0,01$) (Tabelul 5).

Tabelul 5

Dinamica TAD m/24 ore la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Inițial	$106,08 \pm 1,22$	$108,50 \pm 1,36$	$> 0,05$
3 luni	$95,69 \pm 1,12$ $- 10,89\%^{***}$	$94,58 \pm 1,26$ $- 14,76\%^{***}$	$> 0,05$ $< 0,01$
6 luni	$90,31 \pm 0,71$	$88,33 \pm 0,43$	$< 0,05$
95% CI	$88,89 - 91,73$ $- 17,48\%^{***}$	$87,47 - 89,19$ $- 22,82\%^{***}$	$< 0,01$

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

Concluzii

DSAR cu ambele tipuri de catetere a redus statistic semnificativ atât valorile TA de birou, cât și cele apreciate la MAATA. Catetere Spyral au manifestat un efect antihipertensiv superior cateterelor EnligHTN grație unei ablații mai ample a arterelor renale.

Bibliografie

- 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.
- Kotseva K., *The EUROASPIRE surveys: lessons learned in cardiovascular disease prevention*. Cardiovascular Diagnosis Therapy., 2017; 7(6), pp. 633-639. doi: 10.21037/cdt.2017.04.06.
- Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W., et al., *A controlled trial of renal denervation for resistant hyperten-*

sion. *New England Journal of Medicine.*, 2014; 370, pp. 1393 – 1401.

4. Townsend R.R., Mahfoud F., Kandzari D.E., et al., *Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial.* *Lancet.*, 2017; 390, pp. 2160 – 2170.

5. Azizi M., Schmieder R.E., Mahfoud F., et al., *Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial.* *Lancet.*, 2018; 391, pp. 2335 – 2345.

6. Böhm M., Kario K., Kandzari D.E., et al., *Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of*

antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet.*, 2020; 395, pp. 1444 – 1451.

7. Kandzari D.E., Böhm M., Mahfoud F., et al., SPYRAL HTN-ON MED Trial Investigators., *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.* *Lancet.*, 2018; 391, pp. 2346 – 2355.

8. Azizi M., Sanghvi K., Saxena M., et al., *Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial.* *Lancet.*, 2021; 397, pp. 2476 – 2486.