

CZU: 616.136.7-089.819.1:616.12-008.331.1
<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.08>

EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA DESIMPATIZĂRII ARTERELOR RENALE ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ REZISTENTĂ: DOI ANI POSTPROCEDURAL

Anna MOISEEVA – dr. șt. med., cercetător științific,
¹Maria COCIU – cercetător științific,
¹Anna COTELEA – cercetător științific,
Natalia NACU, – medic imagist-sonografist,
¹Nicolae CIOBANU – dr. hab. șt. med., profesor cercetător,
¹Alexandru CARAUȘ – dr. hab. șt. med., profesor cercetător,
¹IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica „Hipertensiuni arteriale”
e-mail: annamoiseeva.md@gmail.com

Rezumat.

Datele prezentate fac parte componentă a revizuirii de literatură/rezultatele obținute în cadrul proiectului „Program de Stat 2020-2023” cu cifrul 20.80009.8007.04.

Hipertensiunea arterială rămâne a fi un factor major de morbiditate și mortalitate cardiovasculară la nivel global. Dificultățile cu care se confruntă clinicienii pentru a obține controlul adecvat al valorilor tensionale la pacienții cu HTA rezistentă au impus la dezvoltarea unor metode alternative de tratament bazat pe dispozitive, unul dintre aceștia fiind desimpatizarea arterelor renale.

În lucrare actuală sunt prezentate rezultatele studiului realizat în Departamentul Hipertensiuni arteriale a Institutului de Cardiologie privind evaluarea eficacității și siguranței desimpatizării arterelor renale la pacienții cu HTA rezistentă la doi ani postprocedural.

Cuvinte cheie: desimpatizarea arterelor renale, hipertensiune arterială rezistentă.

Summary. Efficacy and safety of renal denervation in resistant hypertension: two years follow-up.

Hypertension remains a major cause of cardiovascular morbidity and mortality globally. Difficulties faced by clinicians to obtain adequate blood pressure control in patients with resistant hypertension have led to the development of alternative device-based treatment methods, one of which is renal artery denervation.

In the current paper, the results of the study carried out in the Hypertension Department of the Institute of Cardiology regarding the evaluation of the effectiveness and safety of renal artery denervation in patients with resistant HTN two years post-procedural are presented.

Key words: renal denervation, resistant hypertension.

Резюме. Эффективность и безопасность ренальной денервации при резистентной артериальной гипертензии: результаты двухлетнего наблюдения.

Артериальная гипертензия остается основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний и смертности во всем мире. Трудности, с которыми сталкиваются клиницисты в достижении адекватного контроля АД у больных с резистентной АГ, привели к разработке альтернативных аппаратных методов лечения, одним из которых является денервация почечных артерий.

В настоящей статье представлены результаты исследования, проведенного в отделении Артериальной гипертензии Института Кардиологии по оценке эффективности и безопасности денервации почечных артерий у пациентов с резистентной АГ через два года после процедуры.

Ключевые слова: ренальная денервация, резистентная артериальная гипертензия.

Introducere

Hipertensiunea arterială (HTA) face parte de factori de risc modificabili cu cea mai înaltă prevalență și rămâne a fi cauză principală de deces¹. În pofida prevalenței globale stabile numărul absolut de persoane cu HTA a crescut de la 648 milioane în 1990 la 1,28 miliarde în 2019². Micșorarea valorilor tensiionale prin administrarea remediilor antihipertensive a

demonstrat reducerea riscului de morbiditate cardiovasculară și mortalitatea generală^{3,4}. Cu toate acestea, conștientizarea bolii și controlul valorilor tensionale la nivel mondial rămâne scăzută, în special în țările cu dezvoltare slabă și aflate în curs de dezvoltare^{2,5,6}.

Pe parcursul ultimelor două decenii, au fost utilizate mai multe terapii bazate pe dispozitive ca opțiune adițională de tratament în HTA necontrolată. Din

momentul publicării Ghidului Societății Europene de Cardiologie/Societății Europene de Hipertensiune arterială privind Managementul Hipertensiunii Arteriale în anul 2018 au fost publicate rezultate a mai multor studii clinice de înaltă calitate metodologică ce confirmă beneficiul antihipertensiv și inofensivitatea desimpatizării arterelor renale (DSAR) cu unde de radiofrecvență și ultrasonore în tratamentul pacienților hipertensivi, inclusiv rezistenți la tratament⁷⁻¹¹.

În această ordine de idei, ne-am propus realizarea unui studiu clinic prospectiv, deschis randomizat de evaluare a eficacității și siguranței DSAR cu unde de radiofrecvență la pacienții cu HTA rezistentă la tratament din Republica Moldova.

Scopul studiului: evaluarea eficacității antihipertensive și siguranței DSAR la pacienții cu HTA rezistentă la tratament la doi ani postprocedural.

Materiale și metode: studiul a înrolat 125 pacienți hipertensivi care în urma tratamentului standardizat cu Losartan, Amlodipina și Indapamida în doze zilnice maxime tolerate pe parcurs a 4 săptămâni și confirmarea rezistenței acestora (chestionarul Morisky și MAATA 24 ore) au fost randomizați în trei loturi în funcție de tratamentul suplimentat la cel anterior administrat: lotul I (50 pacienți) – Moxonidina, lotul II (50 pacienți) – Bisoprolol și lotul III (25 pacienți) – DSAR. DSAR a fost efectuată cu unde de radiofrecvență în artere renale principale și ramificațiile mici a acestora cu diametru mai mare de 3 mm. Pacienții au fost evaluați inițial, la 6, 12, 18 și 24 luni.

Rezultate: reducerea autentică a TAS m/24 ore a fost notată începând cu 6 luni de evaluare în toate trei loturi de observație, tratamentul cu Moxonidină și Bisoprolol demonstrând o dinamică comparabilă,

Tabelul 1

Impactul diverselor scheme de tratament asupra TAS

	Lotul I	Lotul II	Lotul III	F	p
Inițial	180,44±1,92	181,56±2,97	179,76±1,6	0,12	>0,05
6 luni	167,0±1,81	169,6±2,24	149,16±1,48	21,19	<0,01
12 luni	161,48±1,74	166,64±2,16	147,0±0,41	20,92	<0,01
18 luni	155,36±2,31	163,2±2,0	145,88±0,82	13,42	<0,01
24 luni	154,68±1,86	160,64±1,96	141,16±0,87	21,02	<0,01
Dinamica 6 luni	-13,44±0,89***	-11,96±1,67***	-30,6±1,65***	38,12	<0,01
Dinamica 12 luni	-18,96±0,93***	-14,92±1,75***	-32,76±1,62***	29,51	<0,01
Dinamica 18 luni	-25,08±2,21***	-18,36±1,81***	-33,88±1,75***	11,4	<0,01
Dinamica 24 luni	-25,76±1,42***	-20,92±1,85***	-38,6±1,78***	21,05	<0,01

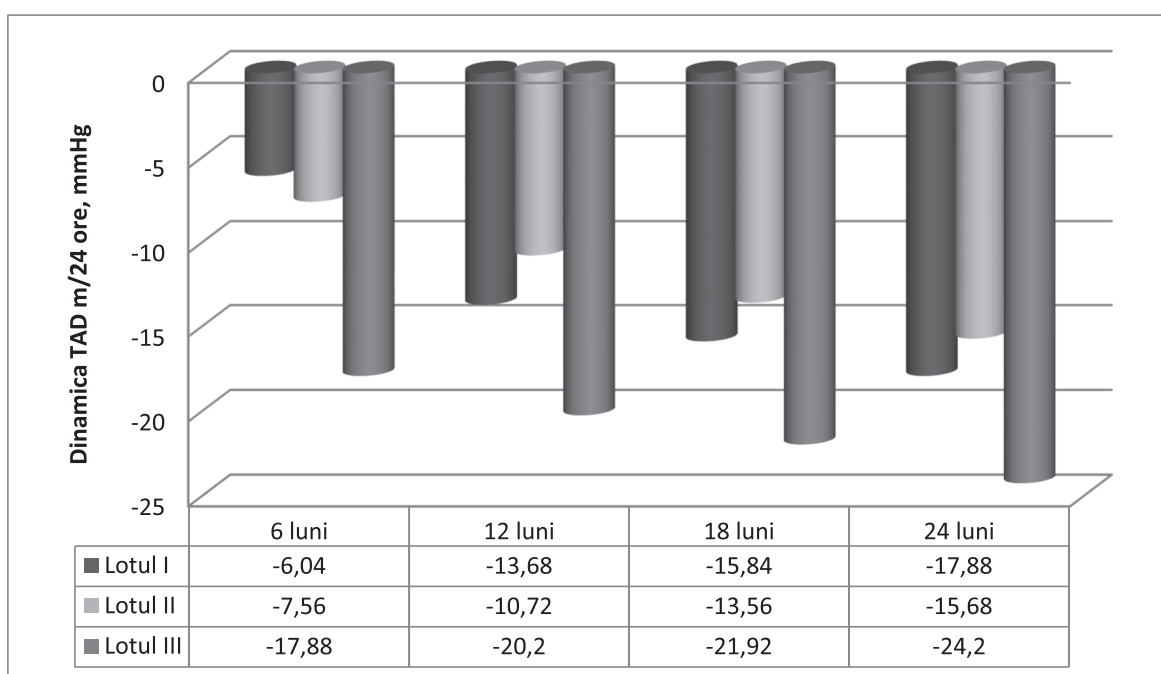


Figura 1. Dinamica reducerii valorilor TAD m/24 ore (mmHg) în funcție de tratament aplicat.

însă inferioară tratamentului minim invaziv: $-13,44 \pm 0,89^{***}$ mmHg în lotul I versus $-11,96 \pm 1,67^{***}$ mmHg în lotul II și $-30,6 \pm 1,65^{***}$ în lotul III, $p < 0,01$. Ameliorarea acestui parametru a continuat până la 18 luni de evaluare, când grupul de tratament cu Moxonidină manifestă o dinamică superioară grupului de tratament cu Bisoprolol și inferioară grupului de tratament prin DSAR, tendință menținută până la finele perioadei de supraveghere. Astfel, la doi ani de monitorizare reducerea TAS m/24 ore a constituit în lotul I $-25,76 \pm 1,42^{***}$ mmHg versus $-20,92 \pm 1,85^{***}$ mmHg în lotul II și $-38,6 \pm 1,78^{***}$ mmHg în lotul III, $p < 0,01$ (Tabelul 1).

Simultan cu reducerea valorilor TAS a fost înregistrată și micșorarea valorilor TAD apreciate prin MAATA. Astfel, TAD m/24 ore majorată la etapa inițială în toate loturile de observație a notat o dinamică statistic autentică deja de la 6 luni de monitorizare, efectul benefic fiind menținut până la finele studiului. În lotul I dinamica reducerii valorilor TAD m/24 ore la această etapă a constituit $-6,04 \pm 2,36^*$ mmHg în lotul I versus $-7,56 \pm 0,55^{***}$ mmHg în lotul II și $-17,88 \pm 0,89^{***}$ mmHg în lotul III, $p < 0,001$. Către doi ani de evaluare TAD m/24 ore în lotul pacienților tratamentul cărora a fost suplimentat cu Moxonidină s-a redus cu $17,88 \pm 0,94^{***}$ mmHg, în lotul de tratament cu Bisoprolol – cu $15,68 \pm 0,87^{***}$ mmHg, lotul pacienților supuși DSAR înregistrând o dinamică de $-24,2 \pm 1,12^{***}$ mmHg, $p < 0,001$. În acest mod, aplicarea a toate trei scheme de tratament s-a dovedit a fi efectivă în reducerea valorilor TAD m/24 ore, cu un efect superior, însă comparabil al Moxonidinei față de Bisoprolol și superioritatea tratamentului minim invaziv prin DSAR versus ambele scheme de tratament farmacologic (Figura 1).

Un interes deosebit a prezentat evaluarea reacțiilor adverse și complicațiilor intra- și periprocedurale, dar și la distanța la pacienții supuși DSAR. Astfel, din grupul reacțiilor adverse intraprocedurale la 3 (12%) pacienți din 25 a fost notată apariția hipotensiunii, cauzate de administrarea anesteticului, dar și nerespectarea de către pacienți a regimului de hidratare preoperatorie recomandat de către medicul anesteziolog care a fost corijată prin administrarea de fenilefrină. De preparatele anestetice a fost legată și dezvoltarea intraprocedurală a bradicardiei cu o frecvență de 44 b/min la 1 (4%) pacient, aceasta fiind rezolvată prin administrarea atropinei.

Din grupul complicațiilor intraprocedurale rar întâlnite face parte și disecția arterei renale care s-a produs la 1 (4%) pacient și soluționată prin angioplastie cu instalare de stent.

Din reacții adverse minore a fost înregistrată apariția lombalgiiilor de intensitate moderată la 4 (16%)

pacienți la câteva ore distanță postprocedural, acestea posibil fiind explicate prin leziuni termice locale la nivelul arterelor renale și jugulate prin administrarea preparatelor antiinflamatoare nesteroidiene.

Complicații locale în locul puncției, raportate în literatura de specialitate ca posibilă complicație post-intervențională, nu au fost consemnate.

Examenul dopplerografic efectuat la 3 și 6 luni postprocedural nu a depistat o altă posibilă complicație a ablației arterelor renale, precum stenoza cica-triceală a acestora.

Evaluarea funcției renale a pacienților supuși DSAR nu a demonstrat declinul semnificativ al eGFR pe parcursul întregii perioade de supraveghere.

Astfel, tratamentul minim invaziv prin DSAR s-a dovedit a fi inofensiv pentru pacienți, cu o rată scăzută de complicații și efecte adverse, majoritatea dintre acestea fiind minore și tranzitorii, evenimente cardiovasculare majore, precum infarct miocardic, atac vascular cerebral sau deces nefiind înregistrate în niciun caz.

Discuții: rezultatele obținute în studiul nostru corespund datelor din literatura de specialitate privind eficacitatea antihipertensivă și menținerea acesteia la doi ani postprocedural. Totodată, toate studiile din străinătate, cât și studiul actual subliniază siguranța absolută a DSAR pentru pacienți, evenimente cardiovasculare majore nefiind înregistrate în niciun caz, iar din grupul reacțiilor adverse posibile rar întâlnite și raportate și în studiile anterioare am înregistrat un caz de disecție intraprocedurală de arteră renală, rezolvat prin angioplastie^{12,13,14}.

Concluzii: studiul realizat a demonstrat eficacitatea antihipertensivă a DSAR prin reducerea valorilor medii a TAS și TAD 24/ore la pacienți cu HTA rezistentă, efectul benefic fiind menținut până la doi ani postprocedural. Totodată, datele obținute confirmă inofensivitatea acestui tip de tratament, notând lipsa modificărilor semnificative asupra ratei estimate a filtrării glomerulare, dar și o incidență redusă de reacții adverse peri- și postprocedurale până la finele perioadei de supraveghere.

Bibliografie

1. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. *Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019*. Lancet, 2020; 396:1223-49.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). *Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants*. Lancet, 2021; 398:957-80.

3. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberson J., Chalmers J., Rodgers A., Rahimi K. *Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2016; 387:957-67.
4. Bundy J.D., Li C., Stuchlik P., Bu X., Kelly T.N., Mills K.T., He H., Chen J., Whelton P.K., He J. *Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Systematic Review and Network Meta-analysis*. JAMA Cardiol, 2017; 2:775-81.
5. Aggarwal R., Chiu N., Wadhwa R.K., Moran A.E., Raber I., Shen C., Yeh R.W., Kazi D.S. *Racial/Ethnic Disparities in Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control in the United States, 2013 to 2018*. Hypertension, 2021; 78:1719-26.
6. Egan B.M., Li J., Sutherland S.E., Rakotz M.K., Wozniak G.D. *Hypertension Control in the United States 2009 to 2018: Factors Underlying Falling Control Rates During 2015 to 2018 Across Age- and Race-Ethnicity Groups*. Hypertension, 2021; 78:578-87.
7. Townsend R.R., Mahfoud F., Kandzari D.E. et al. SPYRAL HTN-OFF MED trial investigators. *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; 390:2160-70.
8. Kandzari D.E., Böhm M., Mahfoud F. Et all. 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; 391:2346-55.
9. Böhm M., Kario K., Kandzari D.E. et al. SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal Investigators. *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; 395:1444-51.
10. Azizi M., Schmieder R.E., Mahfoud F. Et all. RADIANCE-HTN Investigators. *Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial*. Lancet, 2018; 391:2335-45.
11. Azizi M., Sanghvi K., Saxena M. Et all. RADIANCE-HTN investigators. *Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial*. Lancet, 2021; 397:2476-86.
12. Barbato E., Azizi M., Roland E. et al. *Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*. EuroIntervention, 2023; 18. DOI: 10.4244/EIJ-D-22-00723.
13. Anna M, Alexandru C, Marcel A, Nicolae C, Vitalie M, Artiom S, Maria C, Mihaela C, Alla F. *The effect of renal denervation on the circadian blood pressure pattern in patients with resistant hypertension*. Journal of Hypertension, 2022; Jun 1;40(Suppl 1):e245.
14. Moiseeva Anna. „Efectele denervării arterelor renale versus tratamentul farmacologic asupra valorilor tensionale și parametrilor funcției diastolice la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament.” Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale 61.1 (2019): 180-184.