

CZU: 616.61-005:616.12-008.331.1

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.17>

HEMODINAMICA RENALĂ LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ REZISTENTĂ LA TRATAMENT

Maria COCIU – doctorand, cercetător științific,

IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica „Hipertensiuni arteriale”

email: dr.cociumaria@gmail.com

Rezumat.

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

În ciuda progreselor evidente, a diversificării posibilităților terapeutice și a nenumăratelor studii, hipertensiunea arterială este încă, adesea, greu de controlat. Din păcate, frecvența cazurilor în care tensiunea arterială nu ajunge la țintele ghidurilor este foarte mare la nivel global. Conceptul provocator al hipertensiunii arteriale rezistente la tratament reprezintă o situație dificilă în abordarea practică.

Fiind simultan boală și factor de risc redutabil pentru evenimente cardiovasculare majore, putem puncta că abordarea corectă a hipertensiunii rezistente la tratament marchează unul din dezideratele majore în cardiologie. Studiile recente pun în valoare importanța hemodinamicii renale a pacientului hipertensiv cu eventuală apreciere a evoluției în timp a funcției renale, a afectării de organ țintă și a răspunsului la tratamentul hipotensiv. Astfel, atât din punct de vedere științific, cât și pentru medicina practică, un interes deosebit prezintă identificarea particularităților hemodinamicii renale la pacienții hipertensivi, rezistenți la tratament.

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială rezistentă la tratament, afectare de organ țintă, artere renale, hemodinamica renală, indice de rezistență renală.

Summary. Renal hemodynamics in patients with arterial hypertension.

(Literature review).

Despite the obvious progress, the diversification of therapeutic possibilities and countless studies, hypertension is still often difficult to control. Unfortunately, the frequency of cases in which blood pressure does not reach the guideline targets is very high globally. The challenging concept of resistant hypertension represents a difficult situation in the practical approach.

Being simultaneously a disease and a reducible risk factor for major cardiovascular events, we can point out that the correct approach to resistant hypertension marks one of the major goals in cardiology. Recent studies highlight the importance of the renal hemodynamics of the hypertensive patient with possible assessment of the evolution over time of renal function, target organ damage and the response to hypotensive treatment. Thus, both from a scientific point of view and for practical medicine, the identification of the peculiarities of renal hemodynamics in hypertensive patients resistant to treatment is of particular interest.

Key words: resistant hypertension, target organ damage, renal arteries, renal hemodynamics, renal resistance index.

Резюме. Почечная гемодинамика у больных гипертонической болезнью.

Несмотря на очевидный прогресс, диверсификацию терапевтических возможностей и бесчисленное количество исследований, артериальную гипертензию все еще часто трудно контролировать. К сожалению, частота случаев, когда артериальное давление не достигает целевых ориентиров, очень высока во всем мире. Сложная концепция терапевтически резистентной гипертензии представляет сложную ситуацию для практического подхода.

Будучи одновременно заболеванием и снижаемым фактором риска основных сердечно-сосудистых событий, мы можем указать, что правильный подход к лечению резистентной гипертензии является одной из основных задач кардиологии. Недавние исследования подчеркивают важность почечной гемодинамики у пациентов с гипертонической болезнью с возможной оценкой эволюции во времени почечной функции, повреждения органов-мишеней и ответа на гипотензивное лечение. Таким образом, как с научной точки зрения, так и для практической медицины особый интерес представляет выявление особенностей почечной гемодинамики у резистентных к лечению больных АГ.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, поражение органов-мишеней, почечные артерии, почечная гемодинамика, индекс почечной резистентности.

Introducere

Hipertensiunea arterială (HTA) este o problemă de mare importanță la nivel mondial în sănătatea publică, care are un impact major în afecțiunile cardiovasculare și renale cronice. [1].

S-au elucidat multe aspecte în înțelegerea epidemiologiei, fiziopatologiei și a riscurilor asociate cu hipertensiunea arterială și există numeroase dovezi care relevă că scăderea valorilor tensionale poate reduce esențial morbiditatea și mortalitatea precoce. [2].

Strategiile legate de stilul de viață și terapiile medicamentoase au demonstrat o eficacitate substanțială în reducerea tensiunii arteriale (TA), cu toate acestea, ratele de control ale TA rămân scăzute la nivel mondial și sunt departe de a fi satisfăcătoare în Europa. [3].

Hipertensiunea arterială rezistentă la tratament

Societatea Europeană de Cardiologie definește hipertensiunea arterială ca fiind rezistentă la tratament, atunci când strategia recomandată de tratament nu reușește să reducă valorile tensiunii arteriale sistolice (TAS) și diastolice (TAD) de birou la < 140 mmHg și < 90 mmHg respectiv, controlul inadecvat al valorilor tensionale fiind confirmat prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale (MAATA) sau monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu (MTAD) la pacienți cu complianță confirmată la tratament. [2]. Strategia terapeutică recomandată trebuie să includă măsuri adecvate pentru stilul de viață și tratament cu doze optime indicate sau cel mai bine tolerate de pacienți, din trei sau mai multe clase antihipertensive, care trebuie să includă un diuretic, un inhibitor ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau un blocant ai receptorilor de tip 1 ai angiotensinei 2 (BRA) și un blocant al canalelor de calciu (BCC).

Hipertensiunea arterială rezistentă se identifică în proporție de 5-30% [4]. În urma aplicării unei definiții stricte și excluzând cauzele de HTA pseudorezistentă,

adevărată prevalență este de aproximativ $< 10\%$ în rândul pacienților aflați pe tratament hipotensiv. [5].

Trebuie făcută o distincție clară între adevărata rezistență la tratament și așa-numita "pseudorezistență", determinată de o serie de factori cum ar fi: complianța scăzută la tratament, măsurarea incorectă a TA, alegerea regimului terapeutic suboptimal, HTA de "halat-alb" sau cauze ale HTA secundare ignorate (fig. 1) [6].

HTA rezistentă, la rândul său, poate fi controlată – atingerea valorilor țintă la administrarea a 4 și mai multe remedii antihipertensive, și necontrolată – lipsa controlului valorilor tensionale [7].

Colegiul American de Cardiologie utilizează și un alt termen „hipertensiunea refractară” ca un fenotip extrem al hipertensiunii rezistente caracterizat prin lipsa controlului valorilor tensionale în pofida administrării a cel puțin 5 remedii antihipertensive din diferite clase care includ un diuretic tiazidic de lungă durată, precum clorthalidona, și un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi, precum spironolactona (fig. 2) [8].

Estimările prevalenței fenotipului hipertensiunii arteriale refractare sunt limitate la 4 studii publicate. [4, 7, 9, 10]. Studiile sunt consecvente în a indica faptul că hipertensiunea refractară este mai puțin frecventă în urma aplicării riguroase a definiției acesteia.

În analiza retrospectivă realizată de Acelajado M. și colab. doar 29 pacienți (9,5%) dintre cei 304 incluși în studiu au fost diagnosticați cu HTA refractară [9].

În analiza prospectivă de urmărire din aceeași clinică, doar 3% din cei 559 de pacienți trimiși inițial pentru hipertensiune arterială rezistentă necontrolată au fost diagnosticați cu hipertensiune arterială refractară. [10].

O distincție importantă între aceste 2 studii care explică, probabil, prevalența mai scăzută a hipertensiunii refractare în analiza prospectivă este că, ultimul studiu a necesitat în mod specific utilizarea clorta-

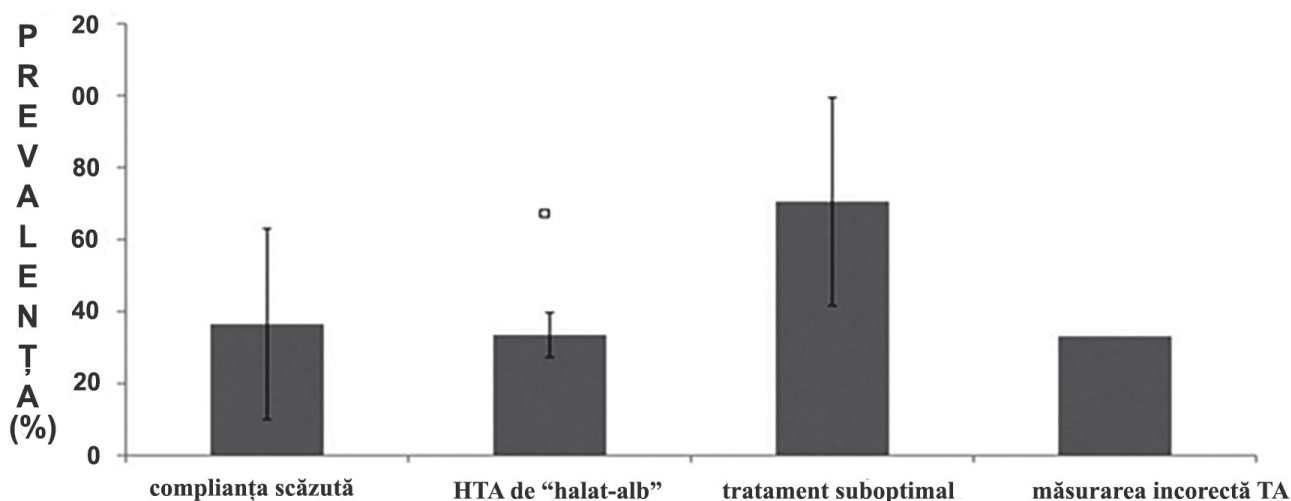


Figura 1. Prevalența factorilor determinanți ai HTA pseudorezistente.[6].

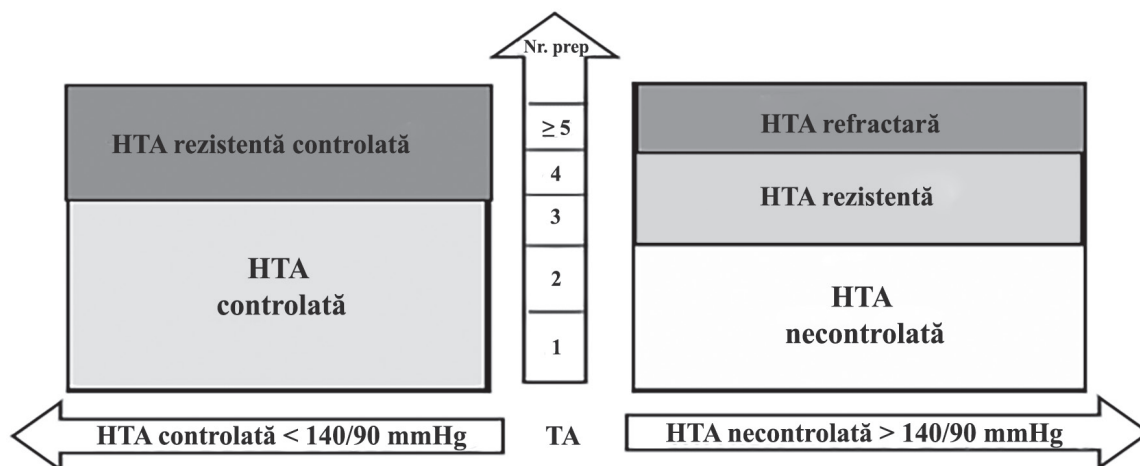


Figura 2. Clasificarea HTA conform controlului TA și a numărului de preparate antihipertensive. [8].

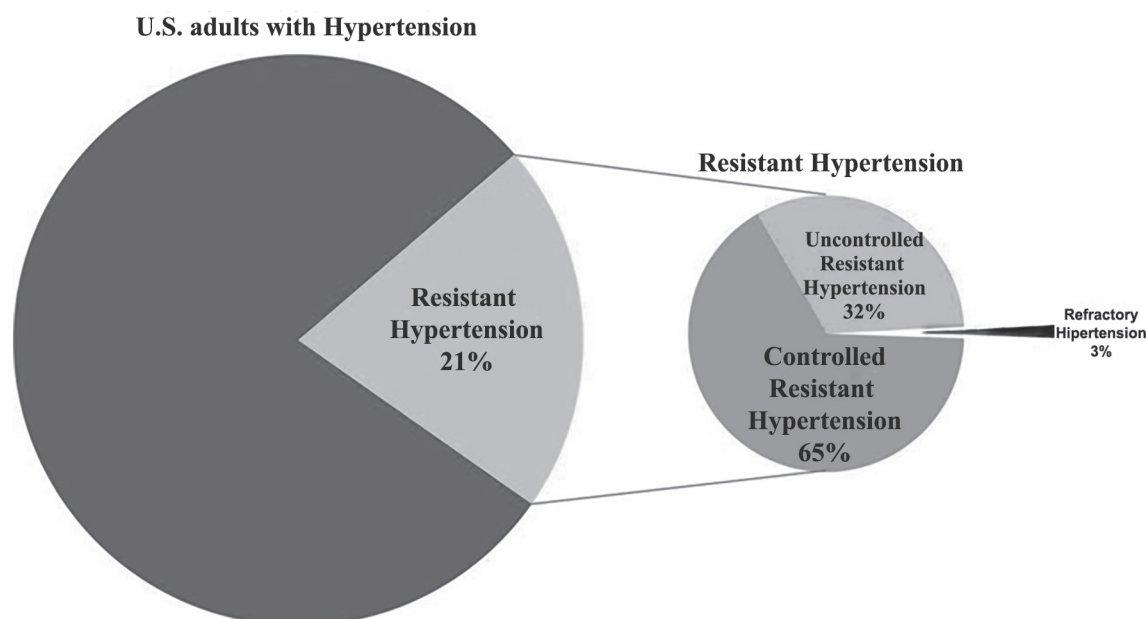


Figura 3. Prevalența hipertensiunii arteriale rezistente și refractare. [7].

lidonei 25 mg și a spironolactonei 25 mg pe zi, înainte de a defini un pacient ca fiind refractar la tratament, în timp ce în studiul anterior, analiza retrospectivă nu avea o astfel de cerință.

În general, constatările acestor studii indică faptul că în populația generală hipertensivă și cu terapia optimă indicată, inclusiv utilizarea clortalidonei și a spironolactonei, eșecul adevărat al tratamentului antihipertensiv este rar (fig. 3) [4, 7].

HTA rezistentă este un fenotip de hipertensiune, de obicei cu istoric vechi de valori constant elevate ale TA, predispunându-i la un risc cardiovascular mai mare decât pacienții hipertensivi tratați cu valori tensionale controlate.

Un studiu de cohortă retrospectiv în 2 planuri de sănătate integrate, efectuat de Daugherty și colab. a examinat consecințele cardiovasculare la pacienții cu HTA rezistentă. S-a demonstrat că pacienții care

au fost diagnosticați cu HTA rezistentă au mai multe șanse de a prezenta rezultate clinice de deces, infarct miocardic, insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral sau boală cronică renală în comparație cu pacienții hipertensivi tratați cu TA controlată (18% față de 13,5%; $P < 0,001$) pe o perioadă medie de urmărire de 3,8 ani [7].

Într-o altă analiză retrospectivă a >400 000 de persoane, pacienții cu HTA rezistentă au avut un risc crescut de a dezvolta insuficiență renală în stadiu terminal, cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral sau deces în comparație cu pacienții hipertensivi tratați, cu TA controlată [11].

Hemodinamica renală și hipertensiunea arterială

În mod fundamental, hipertensiunea arterială reprezintă o tulburare a forțelor hemodinamice sistemice, caracterizată de obicei prin rezistență vasculară sistemică crescută, cât și a hemodinamicii renale

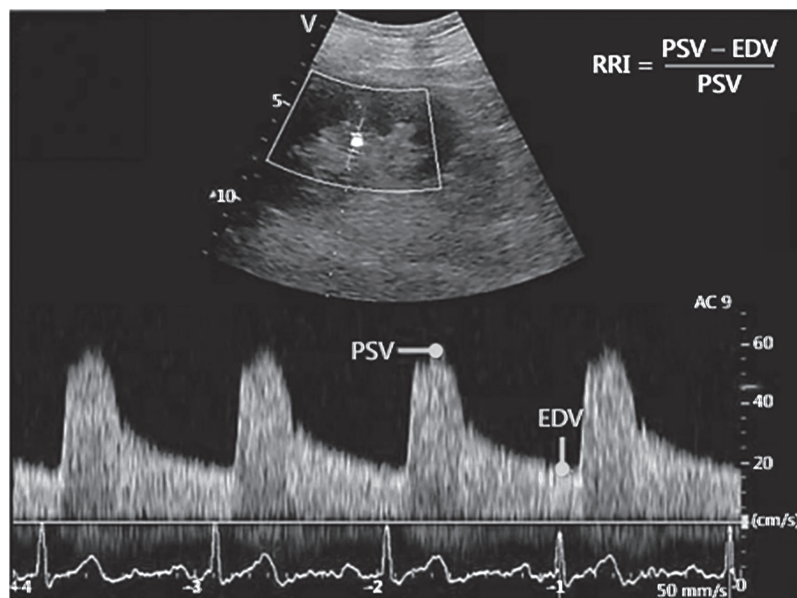


Figura 4. Formula de calcul al IRR. [27].

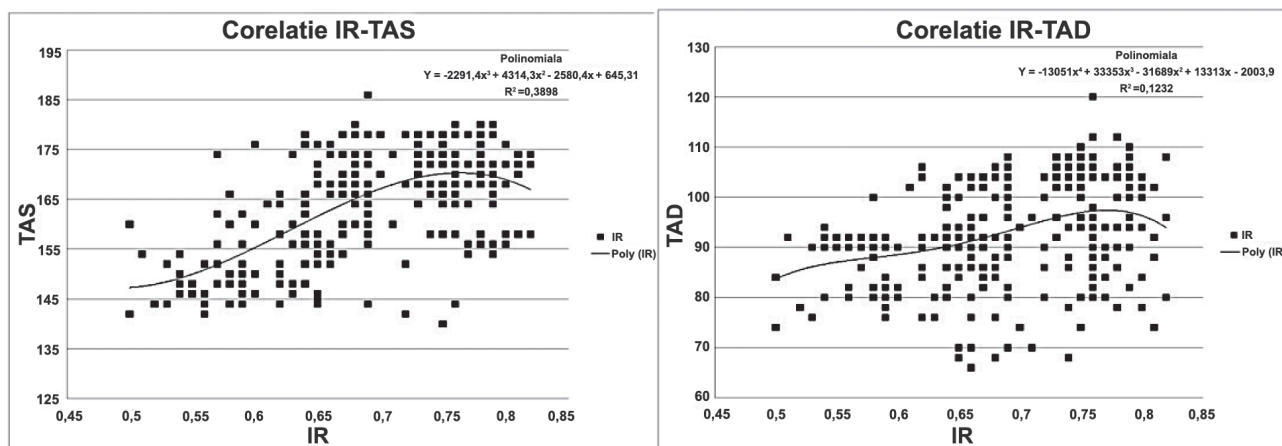


Figura 5. Corelațiile între IRR și TAS/TAD. [20]

caracterizată preponderent prin indicele de rezistență renală (IRR). Delimitarea mecanismelor hemodinamice specifice active la pacientul cu hipertensiune arterială rezistentă poate fi un mijloc util de selectare a medicației antihipertensive suplimentare și de corectare a anomaliilor hemodinamice [25].

Studiile recente pun în discuții importanța hemodinamicii renale (HR), ca marker al afectării asimptomatice de organ țintă la pacienții cu HTA rezistentă la tratament, indicele de rezistență renal fiind un potențial detector precoce al afectării vasculare la nivel microvascular și macrovascular la pacienții cu HTA. [12, 13, 25].

Ultrasonografia Doppler Duplex oferă o imagine calitativă non-invazivă a fluxului renal și intrarenal și permite măsurarea parametrilor de flux, care ar avea o importanță majoră într-o serie de patologii renale, cardiovasculare și metabolice [25, 26].

Parametrii hemodinamicii renale înregistrați prin ecografia Doppler renală, reflectă rezistența vasculară

intrarenală și sunt operativi în evaluarea disfuncției renale cauzate de diverse patologii, inclusiv HTA. Parametrii Doppler intrarenali cu cea mai înaltă expresivitate și pondere clinică sunt indicele de rezistență renală (IRR), indicele de pulsilitate renală (IPR) și timpul de accelerare renală (TAR) [26].

IPR este definit ca raportul diferenței dintre viteza maximală sistolică și viteza telediastolică, la viteza medie la nivel de artere segmentare sau interlobare. TAR indică timpul în milisecunde de la începutul sistolei până la vârful sistolic precoce, apreciat la nivel de componentă sistolică a anvelopei Doppler, evaluată la nivel de artere renale parenchimatose, segmentare sau interlobare [14, 15, 16].

Parametrii Doppler la subiecții hipertensivi oferă o contribuție relevantă în diagnosticul leziunilor renale precoce, nefropatiilor acute sau cronice și bolii renovasculare. Cu toate acestea, modificările morfologice sunt adesea detectate târziu, astfel în ultimii ani au crescut dovezile cu privire la relevanța clinică a indi-

celui de rezistență renală, acest parametru este definit ca raportul diferenței dintre Viteza maximală sistolică și Viteza telediastolică, la Viteza maximală sistolică, obținute prin examenul Doppler Duplex intrarenal (arterele segmentare sau interlobare) (fig.4) [27].

Valorile normale ale IRR variază în intervalul 0,47 - 0,70, cu o diferență între cei doi rinichi > 8% [14].

La început, IRR s-a dovedit a fi un marker al debutului și progresiei patologiei renale, ulterior a fost demonstrată influența proprietăților vasculare sistemice asupra IRR, astfel literatura de specialitate susține utilizarea acestuia ca un predictor independent al riscului cardiovascular, mai degrabă, decât al afectării renale.

La hipertensivii fără albuminurie și cu funcție renală normală, în special la persoanele tinere, IRR este un marker precoce al afectării renale, care este deosebit de util atunci când valorile tensionale sânt necontrolate [17]. La acești subiecți IRR ar putea îmbunătăți scorurile clinice actuale utilizate pentru stratificarea leziunilor renale precoce.

La subiecții în etate IRR crește în concordanță cu sporirea rigidității vasculare sistemice și, din cauza acestei relații strânse, IRR este, de asemenea, un marker al poverii aterosclerotice sistemice. [18, 27].

Modificările hemodinamice la pacienții hipertensivi

Studiile de specialitate sugerează că reactivitatea vasculară renală anormală reprezintă cea mai precoce modificare a HTA. Fluxul sanguin renal variază invers proporțional cu severitatea și durata HTA.

La nivel sistemic, s-a demonstrat că impedanța ridicată a fluxului sanguin renal se identifică cu prezența și severitatea hipertrofiei ventriculare stângi, precum și cu modificările aterosclerotice precoce [18, 19]. Prin urmare, constatarea IRR crescut poate fi considerat un semn al implicării hipertensive și aterosclerotice la nivel vascular și are valoare prognostică nefavorabilă.

Asocierea hipertensiunii arteriale cu hemodinamica renală este în vizorul multiplelor studii de specialitate.

Un studiu efectuat pe 279 pacienți hipertensivi a demonstrat o corelație strânsă între TAS și IRR ($R = 0,624$ - corelație înaltă) și o corelație bună între TAD și IRR ($R = 0,35$ corelație medie) (fig. 5) ceea ce arată alterări ale hemodinamicii renale la pacienții hipertensivi, aceste date susținând ideea de afectare a hemodinamicii renale de către valorile tensionale mari și necesitatea controlului tensional în prevenția bolii renale cronice [20].

Un studiu realizat de către Kintis K. și coaut. pe 100 de pacienți a avut drept scop evaluarea diferențelor dintre caracteristicile hemodinamice cardiace și renale la pacienții cu HTA rezistentă în comparație cu HTA controlată. Toți participanții au fost supuși unei

ecografii Doppler renale pentru a determina indicele de rezistență renală și unui studiu ecocardiografic complet care include evaluarea funcției diastolice și a hipertrofiei ventriculului stâng. Pacienții hipertensivi rezistenți în comparație cu cei cu valori controlate, au avut un raport E/A semnificativ scăzut (cu 0,12, $P = 0,043$), un raport E/e' crescut (cu 3,1, $P < 0,001$), niveluri crescute ale raportului albumină-creatinină (cu 49 mg/g, $P = 0,023$) și un IRR semnificativ mai mare (cu 0,078, $P < 0,001$). Regresia logistică a arătat că prezența HTA rezistente a fost cel mai puternic predictor al unui IRR mai mare de 0,7 după controlul altor variabile hemodinamice, inclusiv nivelurile valorilor tensionale.

Așadar, pacienții cu HTA rezistentă la tratament prezintă disfuncție hemodinamică renală și cardiacă mai pronunțată în comparație cu pacienții cu HTA controlată, iar un IRR mai mare pare să fie asociat cu rezistența la tratament și poate ajuta la identificarea acestor pacienți. [12, 15].

Într-un studiu de urmărire timp de 3 ani pe 426 de pacienți cu hipertensiune arterială esențială, rezistentă la tratament, Doi Y. și colab. a constatat că IRR crescut a fost un predictor independent al rezultatelor dezagreabile cardiovasculare și renale, în special atunci când este combinat cu reducerea ratei de filtra-re glomerulară. [21].

În cele din urmă, un IRR crescut poate avea implicații terapeutice importante în practica clinică. Studiile de specialitate sugerează că variațiile IRR pot decurge în paralel cu albuminuria pe fundalul tratamentului antihipertensiv. Totodată, o creștere a IRR semnalează prezența rigidității sporite intrarenale și sugerează prudența în titrarea inhibitorilor sistemului renină-angiotensină-aldosteron, în special atunci când sunt asociate cu diuretice pentru evitarea progresiei insuficienței renale [22].

Există, de asemenea, și studii care încearcă să găsească aplicabilitatea determinării IRR la pacienții normotensivi cu părinți hipertensivi în detectarea precoce a alterării hemodinamicii renale, despre care se consideră că ar fi o predispoziție moștenită în dezvoltarea ulterioară a hipertensiunii arteriale [23, 24].

Concluzie

Deși, se pare că hemodinamica renală este influențată de o multitudine de factori fiziologici cum ar fi vârsta, complianța vasculară, presiunea pulsului, alura ventriculară și fluxul sanguin renal, cât și de factori patologici printre care presiunea interstițială, presiunea ureterală și intraabdominală, totuși coroborarea datelor obținute în urma măsurării IRR și a altor parametri hemodinamici aduce date prețioase privind hemodinamica renală a pacientului hipertensiv cu eventuală apreciere a evoluției în timp a funcției renale și a răspunsului la tratamentul antihipertensiv [12, 14]. Asocierea hi-

pertensiunii arteriale rezistente la tratament cu valori marcat elevate al IRR, ar putea deveni un element cheie și un instrument important folosit în nefroprotecția din cadrul tratamentului antihipertensiv optim.

Bibliografie

1. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration., *Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis*. *Lancet.*, 2021; 397:1625–1636.
2. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti R. E., Azizi M., Burnier M., et al., *ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the european society of cardiology and the european society of hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the european society of cardiology and the european society of hypertension*. *J. Hypertens.*, 2018; 36:1953–2041.
3. Dudenbostel T., Acelajado M.C., Pisoni R., Li P., et al. *Refractory hypertension: evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure*. *Hypertension*. 2015; 66:126–133. doi:
4. Modolo R., Faria A.P., Sabbatini A.R., Barbaro N.R., Ritter A.M., Moreno H. *Refractory and resistant hypertension: characteristics and differences observed in a specialized clinic*. *Am Soc Hypertens*. 2018; 9:397–402.
5. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J., Tavel H.M., Masoudi F.A., Margolis K.L., et al. *Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients*. *Circulation*. 2019; 125:1635–1642.
6. Hemal B., Mohammed S., Eric J., et al. *Prevalence of pseudoresistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement*. *J Am Soc Hypertens*. 2020 Jun; 10(6): 493–499.
7. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J., Tavel H.M. et al. *Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients*. *Circulation*. 2022;125:1635–1642.
8. Robert M. Carey, David A. Calhoun, George L. et al. *Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association*. *Hypertension*. 2018;72:e53–e90
9. Acelajado M.C., Pisoni R., Dudenbostel T., et al. *Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics*. *JClin Hypertens (Greenwich)*. 2012; 14:7–12. doi: 10.1111/j.1751-7
10. Calhoun D.A., Booth J.N., Oparil S., Irvin M.R., Shimbo D., et al. *Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort*. *Hypertension*. 2014; 63:451–458.
11. Garg J.P., Elliott W.J., Folker A., Izhar M., Black H.R. RUSH University Hypertension Service. *Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts*. *Am J Hypertens*. 2015; 18(pt 1):619–626. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.11.021
12. Kintis K., Tsioufis C., Kasiakogias A. et al. *Noninvasive assessment of haemodynamics in resistant hypertension: the role of the renal resistive index*. *J Hypertens* 2017 Mar;35(3):578-584. doi: 10.1097/HJH.0000000000001206.
13. Textor S.C., Turner S.T. *Renal vascular response to sodium loading in sons of hypertensive parents*. <http://hyper.ahajournals.org>, downloaded on 19 July 2011
14. Maria Boddi. *Renal Ultrasound (and Doppler Sonography) in Hypertension: An Update*. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:191-208.doi: 10.1007/5584_2016_170.
15. Sandra J. Taler M.D., Ellen Augustine R.N., Stephen C. Textor M.D. *A Hemodynamic Approach to Resistant Hypertension*. *Heart Failure*. Volume6, Issue2 March/April 2000
16. Sveceny J., Charvat J., Hrach K., Horackova M., Schuck O. *In essential hypertension, a change in the renal resistive index is associated with a change in the ratio of 24-hour diastolic to systolic blood pressure*. *Physiol Res* 2022 Jul 29;71(3):341-348. doi: 10.33549/physiolres.934860. Epub 2022 May 26
17. Pontremoli R., Viazzi F., Martinoli C., Ravera M. *Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage*. *Nephrol Dial Transplant* 1999 Feb;14(2):360-5.doi: 10.1093/ndt/14.2.360.
18. Norman K., Hollenberg M. *Renal hemodynamics in essential and renovascular hypertension*. *The American Journal of Medicine*. VOLUME 76, ISSUE 5, P22-28, MAY 31, 2004
19. Holechek M. Jo. *Renal hemodynamics: an overview*. *Nephrol Nurs J*. 2003 Aug;30(4):441-6; quiz 447-8.
20. Prejbisz A., Warchoł-Celińska E., Florczak E. *Renal resistive index in patients with true resistant hypertension: results from the RESIST-POL study*. *Kardiol Pol*. 2016;74(2):142-150. doi: 10.5603/KP.a2015.0114.
21. Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, et al. *Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension*. *Hypertension*. 2012; 60:770-777
22. Ruilope L.M., Lahera V, Rodicio J.L. *Are renal hemodynamics a key factor in the development and maintenance of arterial hypertension in humans?* <https://doi.org/10.1161/01.HYP.23.1.3> *Hypertension*. 2004;23:3–9
23. Tanemoto Masayuki. *Renal resistive index for resistant hypertension*. *Journal of Hypertension* 35(7):p 1525-1526, July 2017. |DOI: 10.1097/HJH.0000000000001368
24. Tandurella N., Tavecchia L., Agostinis M. et al. *Resistant hypertension and renal resistive index*. *Journal of Hypertension* 34():p e254, September 2016. | DOI: 10.1097/01.hjh.0000492073.89683.b5
25. Cabac-Pogorevici I., Revenco V. *Hemodinamica intrarenală și ateroscleroza sistemică în hipertensiunea arterială*. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Numărul 2(54)/2017/ISSN 1857-0011.
26. Cabac-Pogorevici I., Revenco V. *Hemodinamica intrarenală în hipertensiunea arterială - corelații clinico-hemodinamice și antropometrice: studiu transversal*. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, nr. 2, 2019.
27. Lupușoru M., Banu M. *Locul indicelui de rezistivitate renală în evaluarea vârstnicului hipertensiv*. *Practica medicală – vol. VIII, nr. 1(29), an 2013.*