

CZU: [616.12-008.331.1+616.379-008.64]-085

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.03>

## EVALUAREA COMPARATIVĂ A IMPACTULUI DESIMPATIZĂRII ARTERELOR RENALE ASUPRA VALORILOR TENSIONALE LA PACIENȚII HIPERTENSIVI REZISTENȚI CU ȘI FĂRĂ DIABET ZAHARAT TIP 2

<sup>1</sup>Alexandru CARAUȘ, dr. hab. șt. med., profesor cercetător<sup>1</sup>Anna MOISEEVA, dr. șt. med., cercetător științific<sup>1</sup>Nicolae CIOBANU, dr. hab. șt. med., profesor cercetător<sup>1</sup>Marcel ABRAȘ, dr. șt. med., conferențiar universitar<sup>1</sup>Artiom SUREV, dr. șt. med., cercetător științific<sup>1</sup>IMSP Institutul de Cardiologiee-mail: [annamoiseeva.md@gmail.com](mailto:annamoiseeva.md@gmail.com)

### Rezumat.

**Introducere.** Datele trialurilor clinice randomizate confirmă eficacitatea desimpatizării arterelor renale (DSAR) nu doar în rândul pacienților hipertensivi, dar și în alte patologii asociate cu activitatea sporită a SNS, precum diabet zaharat tip 2, insuficiență cardiacă și altele.

**Scopul.** Evaluarea impactului DSAR asupra valorilor tensionale la două categorii de pacienții – HTA rezistentă cu și fără diabet zaharat tip 2.

**Materiale și metode.** A fost proiectat studiul clinic prospectiv randomizat care a înrolat 250 pacienți hipertensivi rezistenți divizați în două grupuri egale a câte 125 pacienți în funcție de prezența DZ tip 2. Pacienților din primele două subloturi a fiecărui grup tratamentul standardizat a fost suplimentat cu blocantele SNS Moxonidina și Bisoprolol, pe când pacienților din subloturile III și VI a fost efectuată DSAR. Pacienții au fost evaluați prin monitorizarea dinamică ambulatorie a TA timp de 3 ani.

**Rezultate.** Reducerea autentică a TAS și TAD de birou a fost notată începând cu 6 luni de evaluare în toate loturile de cercetare, analiza comparativă a dinamicilor TAS de birou la toate etapele de cercetare demonstrând o superioritate certă a loturilor de tratament minim invaziv prin DSAR versus tratament farmacologic cu blocantele SNS Moxonidina și Bisoprolol în ameliorarea acestor parametri. Simultan, a fost înregistrată o reducere statistic semnificativă a valorilor medii ale TAS și TAD 24 ore atât în loturile de tratament farmacologic, cât și intervențional, independent de prezența diabetului zaharat tip 2, efectul antihipertensiv maxim fiind exprimat la 36 luni de evaluare. Loturile pacienților diabetici și non-diabetici supuși DSAR au manifestat superioritatea față de ambele regimuri farmacoterapice la toate etapele de monitorizare.

**Concluzii.** Rezultatele obținute au demonstrat eficacitatea antihipertensivă comparabilă a DSAR la pacienții hipertensivi rezistenți cu sau fără diabet zaharat tip 2. Totodată, loturile pacienților diabetici și non-diabetici supuși DSAR au manifestat superioritatea față de ambele regimuri farmacoterapice cu blocantele SNS în reducerea valorilor tensionale, efectul benefic fiind menținut pentru o perioadă de trei ani de monitorizare.

**Cuvinte cheie:** desimpatizarea arterelor renale, hipertensiune arterială rezistentă, diabet zaharat tip 2.

### Summary. Comparative assessment of the impact of renal denervation on blood pressure values in resistant hypertensive patients with and without type 2 diabetes.

**Introduction.** Randomized clinical trial data confirm the effectiveness of renal artery denervation (RDN) not only among hypertensive patients, but also in other pathologies associated with increased SNS activity, such as type 2 diabetes, heart failure and others.

**Aim.** Evaluation of the impact of RDN on blood pressure values in two categories of patients – resistant hypertension with and without type 2 diabetes.

**Materials and methods.** The randomized prospective clinical study was designed that enrolled 250 resistant hypertensive patients divided into two equal groups of 125 patients depending to the presence of DM. The patients in the first two subgroups of each group were given standardized treatment supplemented with SNS blockers Moxonidine and Bisoprolol, while patients from subgroups III and VI underwent RDN. Patients were evaluated by dynamic ambulatory BP monitoring for a period of 3 years.

**Results.** Authentic reduction of office SBP and DBP was noted starting from 6 months of assessment in all research groups, the comparative analysis of dynamics of office SBP at all stages of evaluation demonstrating a clear superiority of groups of minimally invasive treatment by RDN versus pharmacological treatment with the SNS blockers Moxonidine and Bisoprolol in improving these parameters. At the same time, a statistically significant reduction in the average values of SBP and DBP 24 hours was recorded in both the pharmacological and interventional treatment groups independent of

the presence of type 2 diabetes, the maximum antihypertensive effect being expressed at 36 months of evaluation. Diabetic and non-diabetic patient groups undergoing RDN demonstrated superiority to both pharmacotherapeutic regimens at all follow-up stages.

**Conclusions.** The obtained results demonstrated the comparable antihypertensive efficacy of RDN in resistant hypertensive patients with or without type 2 diabetes. At the same time, the groups of diabetic and non-diabetic patients undergoing RDN showed superiority over both pharmacotherapeutic regimens with SNS blockers in reducing blood pressure values, the beneficial effect being maintained for a three-year follow-up period.

**Key words:** renal denervation, resistant arterial hypertension, diabetes mellitus.

**Резюме. Сравнительная оценка влияния ренальной денервации на уровень давления у пациентов с резистентной артериальной гипертензией при отсутствии либо наличии сахарного диабета 2 типа.**

**Введение.** Данные рандомизированных клинических исследований подтверждают эффективность ренальной денервации (РДН) не только у больных артериальной гипертензией, но и при других патологиях, связанных с повышенной активностью СНС, таких как сахарный диабет 2 типа, сердечная недостаточность и другие.

**Цель.** Оценка влияния РДН на показатели артериального давления у двух категорий пациентов — резистентная артериальная гипертензия с сахарным диабетом 2 типа и без него.

**Материалы и методы.** В рандомизированное проспективное клиническое исследование были включены 250 пациентов с резистентной артериальной гипертензией, разделенных на две равные группы по 125 пациентов в каждой в зависимости от наличия СД 2 типа. Больные первых двух подгрупп каждой группы получали стандартизированное лечение, дополненное блокаторами СНС Моксонидин и Бисопролол, а пациентам III и VI подгрупп проводили РДН. Больных наблюдали с помощью динамического амбулаторного мониторинга АД в течение 3 лет.

**Полученные результаты.** Статистически значимое снижение офисного САД и ДАД отмечено начиная с 6 мес наблюдения во всех исследовательских группах, сравнительный анализ динамики офисного АД на всех этапах исследования продемонстрировал явное превосходство групп миниминвазивного лечения РДН над фармакологическим лечением блокаторами СНС Моксонидин и Бисопролол в улучшении этих показателей. В то же время, статистически значимое снижение средних значений САД и ДАД за 24 часа зафиксировано как в группе фармакологического, так и в группе интервенционного лечения независимо от наличия сахарного диабета 2 типа, причем максимальный антигипертензивный эффект был отмечен на 36 месяце наблюдения. Группы пациентов с диабетом и без диабета, которым была произведена РДН, продемонстрировали превосходство над обеими фармакотерапевтическими схемами на всех этапах наблюдения.

**Выводы.** Полученные результаты продемонстрировали сопоставимую антигипертензивную эффективность РДН у пациентов с резистентной артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2 типа и без него. В то же время группы больных, которым была проведена РДН, показали превосходство над обеими схемами фармакотерапии блокаторами СНС в снижении показателей артериального давления вне зависимости от наличия сахарного диабета, причем положительный эффект сохранялся в течение трехлетнего периода наблюдения.

**Ключевые слова:** ренальная денервация, резистентная артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа.

## Introducere.

Interesul reînnoit pentru denervarea renală (DSAR) a fost stimulat în mod justificat de mai multe studii recente, controlate prin simulare, care demonstrează scăderea susținută a hipertensiunii necontrolate atât în prezența, cât și în absența terapiei antihipertensive [1–5]. Împreună cu dovezi extinse bazate pe registru, acest număr tot mai mare de date indică reduceri semnificative a valorilor tensionale la o populație hipertensivă largă, inclusiv subgrupuri cu risc cardiovascular (CV) ridicat [6].

Datele studiului clinic recent realizat în Departamentul Hipertensiunii arteriale a Institutului de Cardiologie au demonstrat reduceri autentice a valorilor tensionale la pacienții hipertensivi rezistenți din Republica Moldova, efectul benefic fiind menținut pentru o perioadă de trei ani postprocedural [7].

Actualmente, ne-am propus evaluarea eficacității DSAR cu unde de radiofrecvență la o altă categorie

de pacienți cu risc CV crescut asociat cu activitatea sporită a sistemului nervos simpatic – hipertensivi rezistenți cu diabet zaharat tip 2.

**Scopul studiului:** evaluarea comparativă a eficacității antihipertensive a DSAR la pacienții cu HTA rezistentă și sau fără diabet zaharat tip 2 la trei ani postprocedural.

**Materiale și metode:** pentru realizarea obiectivelor cercetării a fost proiectat studiu clinic prospectiv cu selectarea randomizată a pacienților în loturi de studiu. Administrarea tratamentului a fost efectuată în mod deschis, cu informarea în privința tipului de tratament selectat atât a cercetătorilor, cât și pacienților înrolați în studiu.

Pentru completarea loturilor screening-ului primar au fost supuși 521 pacienți aparent rezistenți. Pe parcurs a 4 săptămâni bolnavi au urmat tratament farmacologic standardizat cu 3 remedii antihipertensive în doze zilnice maximum tolerate:

Losartan 100 mg, Amlodipina 10 mg, Indapamida 1,5 mg. Ulterior, din totalul pacienților examinați 271 au fost excluși din studiu din diverse motive: 20 pacienți cu hiperaldosteronism, 33 – stenoza hemodinamic semnificativă a arterelor renale, 3 – displazie fibro-musculară a arterelor renale, 25 – sindrom de apnee în somn, 7 – feocromocitom, 153 – HTA pseudorezistență, 30 – nu au întrunit criteriile de includere. Tuturor criteriilor de includere au corespuns 250 pacienți cu HTA rezistentă fără comorbidități care au fost divizați în două grupuri egale a câte 125 pacienți în funcție de prezența diabetului zaharat tip 2. În urma randomizării prin metoda plicurilor pacienții din fiecare grup au fost divizați în câte 3 subloturi (loturile I, II și III – HTA rezistentă, loturile IV, V și VI – HTA rezistentă și diabet zaharat tip 2) în funcție de tratamentul suplimentat la cel anterior administrat: lotul I, IV – Moxonidina, lotul II, V – Bisoprolol, lotul III, VI – DSAR. Durata de supraveghere a constituit 3 ani, pacienții fiind investigați la etapa inițială, 6, 12, 24 și 36 luni. La fiecare etapă de evaluare bolnavii au fost intervievați, au fost supuși examenului clinic și paraclinic prestabilit. Pentru estimarea complianței

acestora la tratament a fost completat chestionarul Morisky. Studiul s-a desfășurat în conformitate cu principiile Declarației de la Helsinki, corespundere cu exigențele etice și a primit aviz favorabil din partea Comitetului de Etică a Cercetării a IMSP Institutul de Cardiologie.

**Rezultate:** Valorile TAS de birou majorate la pacienții cu HTA rezistentă fără DZ tip 2 la etapa de înrolare în studiu ( $188,16 \pm 1,89$  mmHg în lotul I versus  $187,30 \pm 2,16$  mmHg în lotul II și  $189,84 \pm 1,16$  mmHg în lotul III,  $p > 0,05$ ) au notat reduceri autentice în toate trei loturi de cercetare începând cu 6 luni:  $- 12,84 \pm 0,16$  mmHg versus  $- 13,10 \pm 0,23$  mmHg și  $- 17,44 \pm 0,34$  mmHg în loturile I, II și III, respectiv,  $p < 0,001$ . La etapele ulterioare a avut loc augmentarea efectului antihipertensiv a toate trei regimuri terapeutice, efectul benefic maxim fiind înregistrat la 3 ani de evaluare:  $- 15,20 \pm 0,18$  mmHg în lotul I versus  $- 15,04 \pm 0,23$  mmHg în lotul II și  $- 18,68 \pm 0,13$  mmHg în lotul III,  $p < 0,001$ . Analiza comparativă a dinamicilor reducerilor valorilor TAS de birou a demonstrat un efect antihipertensiv comparabil la toate etapele de cercetare în loturile de tratament

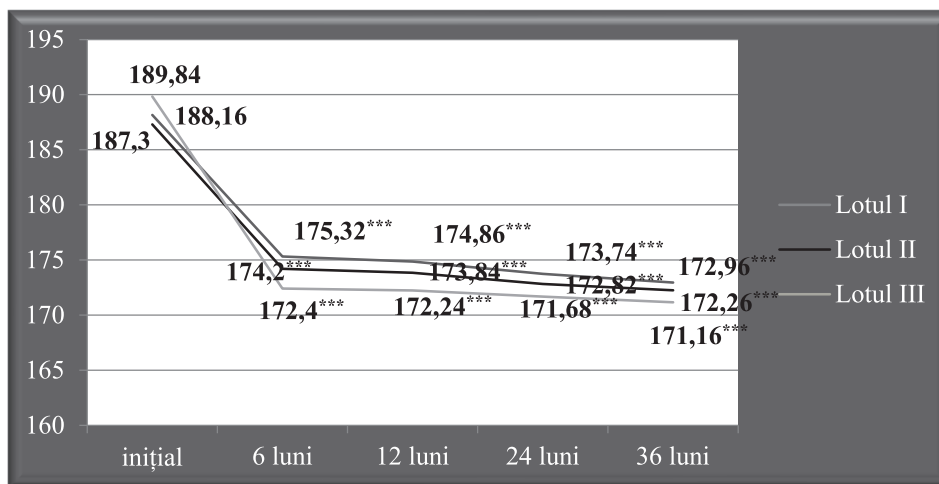


Figura 1. Evoluția TAS de birou la pacienții cu HTA rezistentă

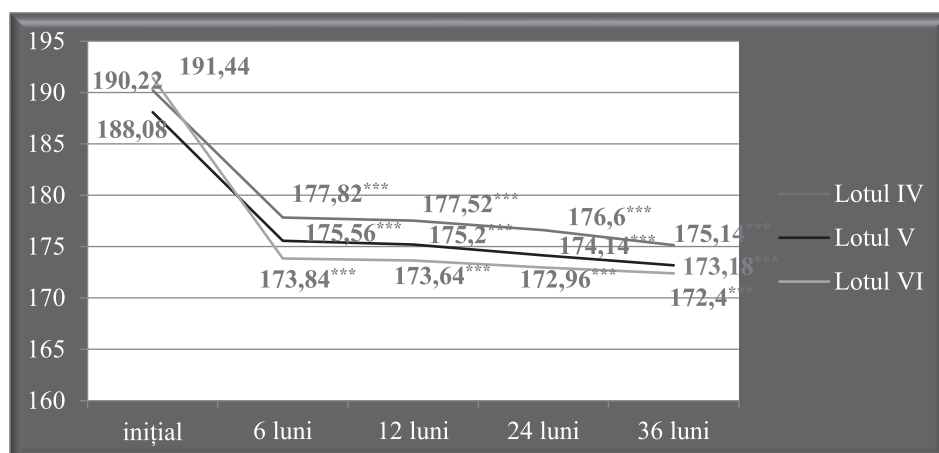


Figura 2. Evoluția TAS de birou la pacienții cu HTA rezistentă și DZ tip 2

suplimentat cu Moxonidina și Bisoprolol, lotul pacienților supuși DSAR manifestând o superioritate statistic semnificativă în ameliorarea acestui parametru de la etapele precoce, eveniment notabil până la finele perioadei de supraveghere (Figura 1).

Valorile TAS de birou la grupul pacienților hipertensivi rezistenți cu diabet zaharat tip 2 au marcat o dinamică similară la aplicarea a toate trei scheme de tratament, astfel înregistrând o reducere autentică de la 6 luni de monitorizare ( $-12,40 \pm 0,20$  mmHg versus  $-12,52 \pm 0,27$  mmHg și  $-17,60 \pm 0,16$  mmHg în loturile IV, V și VI, respectiv,  $p < 0,001$ ) și o dinamică maximă către finele perioadei de supraveghere ( $-15,08 \pm 0,19$  mmHg în lotul IV versus  $-14,90 \pm 0,24$  mmHg în lotul V și  $-19,04 \pm 0,43$  mmHg în lotul VI,  $p < 0,001$ ). Totodată, analiza comparativă a dinamicilor TAS de birou la toate etapele de cercetare a demonstrat aceeași superioritate certă a loturilor de tratament minim invaziv prin DSAR versus tratament farmacologic cu blocantele SNS Moxonidină și Bisoprolol în ameliorarea acestui parametru (Figura 2).

TAD de birou la etapa de recrutare în studiu în grupurile pacienților cu sau fără diabet zaharat tip 2

au înregistrat valori majorate corespunzător gradului III al HTA:  $110,96 \pm 1,36$  mmHg versus  $109,84 \pm 1,21$  mmHg și  $112,12 \pm 0,67$  mmHg în loturile I, II și III,  $p > 0,05$  și  $108,64 \pm 0,90$  mmHg versus  $108,30 \pm 0,82$  mmHg și  $109,60 \pm 1,21$  mmHg în loturile IV, V și VI, respectiv,  $p > 0,05$  (Fig. 3, Fig.4).

Ambele grupuri de cercetare au notat dinamici statistice autentice începând cu etapele precoce de evaluare la aplicarea a toate trei regimuri terapeutice, loturile de tratament cu Moxonidină și Bisoprolol având un efect comparabil, însă inferior loturilor pacienților supuși DSAR. Această tendință s-a menținut până la finele studiului. În acest mod, la 3 ani de evaluare valorile TAD în grupul pacienților hipertensivi rezistenți fără diabet zaharat tip 2 au constituit  $97,56 \pm 1,06$  mmHg ( $-13,40 \pm 0,40$  mmHg de la etapa inițială) în lotul I versus  $96,58 \pm 0,76$  mmHg ( $-13,26 \pm 0,57$  mmHg de la etapa inițială) în lotul II și  $95,72 \pm 0,48$  mmHg ( $-16,40 \pm 0,34$  mmHg de la etapa inițială) în lotul III,  $p < 0,001$ . Grupul pacienților cu diabet zaharat tip 2 a înregistrat următoarele valori ale TAD de birou la această etapă:  $95,36 \pm 0,43$  mmHg ( $-13,28 \pm 0,54$  mmHg) în lotul de tratament

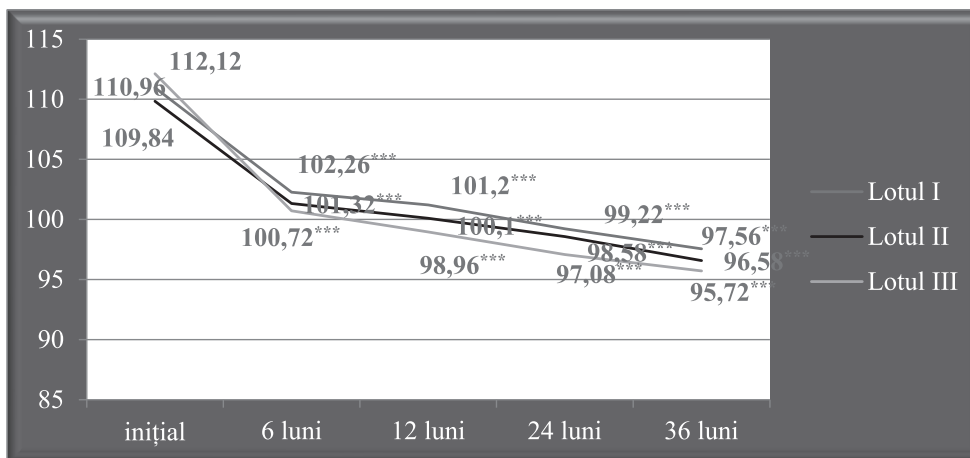


Figura 3. TAD de birou la pacienții cu HTA rezistentă

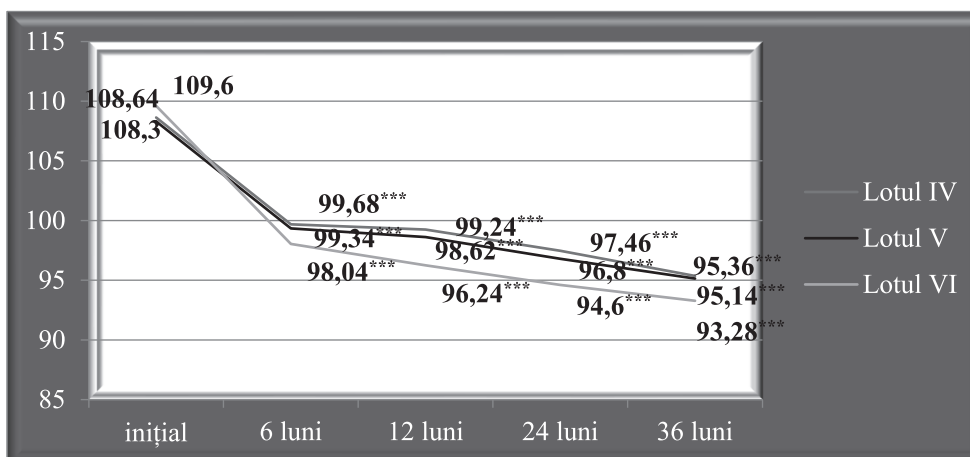


Figura 4. TAD de birou la pacienții cu HTA rezistentă și DZ tip 2

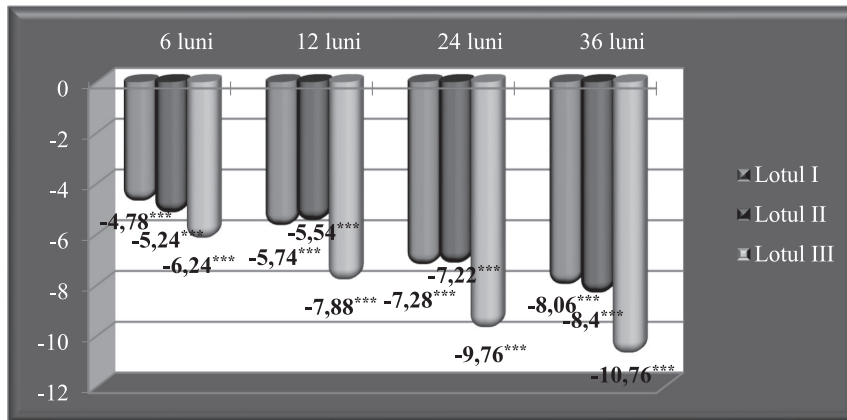


Figura 5. Dinamica TAS m/24 ore la pacienții cu HTA rezistentă

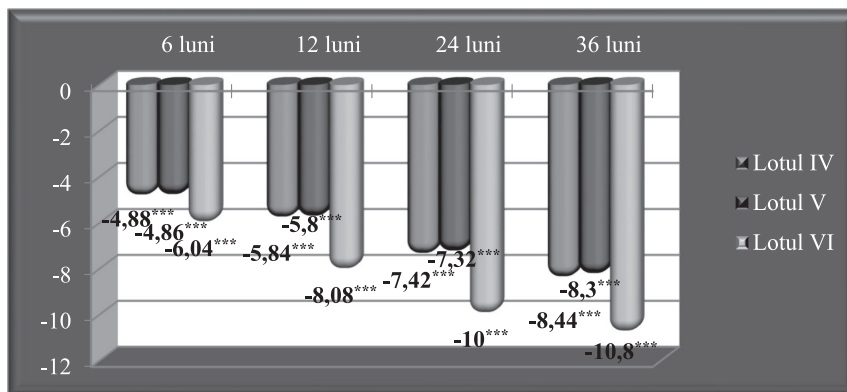


Figura 6. Dinamica TAS m/24 ore la pacienții cu HTA rezistentă și DZ tip 2

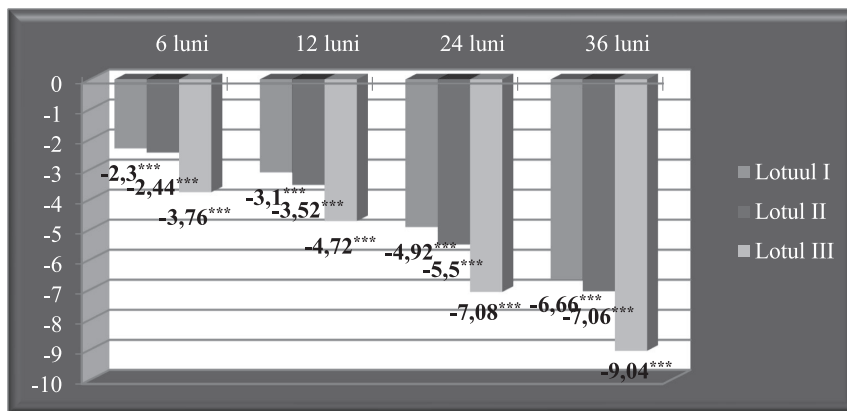


Figura 7. Evoluția TAD m/24 ore la pacienții cu HTA rezistentă

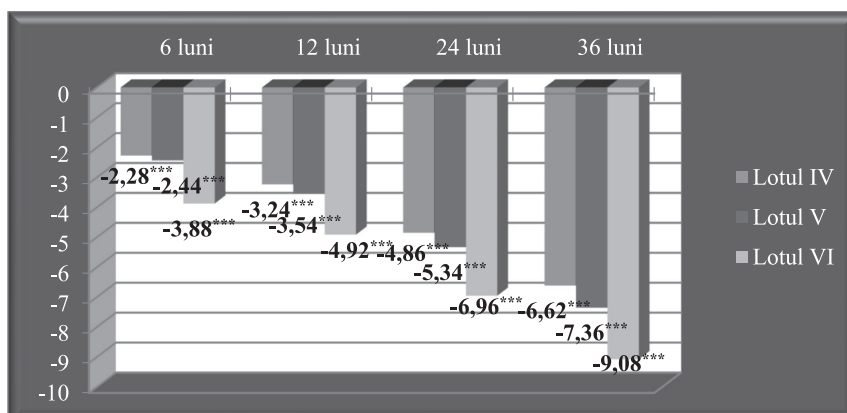


Figura 8. Evoluția TAD m/24 ore la pacienții cu HTA rezistentă și DZ tip 2

cu Moxonidină versus  $95,14 \pm 0,63$  mmHg ( $-13,16 \pm 0,45$  mmHg) în lotul de tratament cu Bisoprolol și  $93,28 \pm 0,90$  mmHg ( $-16,32 \pm 0,52$  mmHg) în lotul de tratament minim invaziv,  $p < 0,001$ .

Odată cu valorile TA de birou au fost apreciate și valori medii ale TAS și TAD pe parcurs a 24 ore. Valorile TAS m/24 ore în grupul pacienților fără diabet zaharat tip 2 s-au redus statistic semnificativ la 6 luni de evaluare cu  $-4,78 \pm 0,26$  mmHg versus  $-5,24 \pm 0,27$  mmHg și  $-6,24 \pm 0,40$  mmHg în loturile I, II și III, respectiv,  $p < 0,01$ . Reducerea acestora a continuat la aplicarea a toate trei regimuri terapeutice până la finele perioadei de supraveghere constituind la această etapă  $-8,06 \pm 0,46$  mmHg în lotul I versus  $-8,40 \pm 0,75$  mmHg în lotul II și  $-10,76 \pm 0,60$  mmHg în lotul III,  $p < 0,05$ . Analiza comparativă a dinamicilor la toate etapele de monitorizare a demonstrat superioritatea DSAR versus tratamentul cu Moxonidină și Bisoprolol (Figura 5).

Grupul pacienților cu HTA rezistentă și DZ tip 2 au notat o dinamică comparabilă cu grupul pacienților non-diabetici în reducerea valorilor TAS m/24 ore, manifestând un efect benefic autentic la aplicarea a toate trei regimuri terapeutice începând cu 6 luni de evaluare și o reducere maximă către finele studiului, loturile pacienților tratamentul cărora a fost suplimentat cu Moxonidină și Bisoprolol înregistrând o dinamică comparabilă și inferioară lotului pacienților supuși DSAR. În acest mod, la 3 ani de monitorizare valorile TAS m/24 ore s-au redus cu  $-8,44 \pm 0,45$  mmHg în lotul IV versus  $-8,30 \pm 0,66$  mmHg în lotul V și  $-10,8 \pm 1,45$  mmHg în lotul VI,  $p < 0,05$  (Figura 6).

Simultan reducerii TAS m/24 ore a fost înregistrată și reducerea TAD m/24 ore atât în rândul non-diabeticilor, cât și diabeticilor. Aceasta a fost una mai modestă, însă statistic autentică de la primele etape de evaluare și un efect benefic maxim către finele studiului în toate loturile de observație, DSAR manifestând superioritatea față de ambele regimuri farmacoterapice (Fig. 7,8).

Astfel, TAD majorată în mod comparabil la etapa inițială în toate loturile de cercetare ( $100,60 \pm 0,86$  mmHg versus  $101,70 \pm 0,93$  mmHg și  $102,48 \pm 0,52$  mmHg în loturile I, II și III,  $p > 0,05$  și  $99,42 \pm 0,93$  mmHg versus  $101,80 \pm 0,62$  mmHg și  $101,52 \pm 0,93$  mmHg în loturile IV, V și VI,  $p > 0,05$ ), TAD m/24 ore către finele studiului s-a redus cu  $-6,66 \pm 0,55$  mmHg

versus  $-7,06 \pm 0,33$  mmHg și  $-9,04 \pm 0,47$  mmHg în loturile I, II și III,  $p < 0,01$  și  $-6,62 \pm 0,41$  mmHg versus  $-7,36 \pm 0,22$  mmHg și  $-9,08 \pm 0,66$  mmHg în loturile IV, V și VI, respectiv,  $p = 0,001$ .

### Concluzii.

Studiul realizat a demonstrat eficacitatea antihipertensivă comparabilă a DSAR la pacienții hipertensivi rezistenți cu sau fără diabet zaharat tip 2 din Republica Moldova. Totodată, loturile pacienților diabetici și non-diabetici supuși DSAR au manifestat superioritatea față de ambele regimuri farmacoterapice cu blocantele SNS în reducerea valorilor tensionale, efectul benefic fiind menținut pentru o perioadă de trei ani de monitorizare. Rezultatele prezentate fac parte de studiul în cadrul „Program de Stat 2020-2023” cu cifrul nr. 20.80009.8007.04.

### Bibliografie

1. Azizi M, Schmieder RE, 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; 391:2335–45.
2. Bohm M, Kario K, Kandzari DE 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; 395:1444–51.
3. Kandzari DE, Bohm M, Mahfoud F 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*. Lancet, 2018; 391:2346–55.
4. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K et al. *Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial*. Lancet, 2022; 399:1401–10.
5. 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; 397:2476–86.
6. Mahfoud F, Bohm M, Schmieder R et al. *Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global Symplicity Registry*. Eur Heart J, 2019; 40:3474–82.
7. Moiseeva A., Caraus A., Calenici O., Cociu M., Caraus M. *Long-term antihypertensive effect of renal denervation in resistant hypertension: three years follow-up*. European Heart Journal, 2022; 43(2), ehac544.2210.