

CZU: CZU: 616.12-008.331.1-085

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.14>

## NOI PERSPECTIVE ÎN TEMPERAREA HIPERTENSIUNII ARTERIALE REZISTENTE LA TRATAMENT

Alexandru CARAUȘ, dr. hab. șt. med., profesor cercetător,

Maria COCIU, doctorand, cercetător științific.

Anna MOISEEVA, dr. șt. med, cercetător științific

Liuba POPESCU, dr. șt. med., conf. cercetător

IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica „Hipertensiuni arteriale”

email: [dr.cociumaria@gmail.com](mailto:dr.cociumaria@gmail.com)

### Rezumat.

Datele prezentate fac parte componentă a reviuului de literatură/rezultatele obținute în cadrul proiectului instituțional cu acronimul *DIAFEREZIS*.

Hipertensiunea arterială (HTA) rezistentă la tratament reprezintă o povară semnificativă pentru sistemele de sănătate din întreaga lume datorită asocierii sale cu un risc cardiovascular extrem de ridicat și rămâne o dificultate terapeutică determinată de căi fiziopatologice complexe și insuficient abordate de terapia convențională. O serie de medicamente aflate în diferite stadii de investigare ar putea avea un impact semnificativ pe viitor asupra tratamentului HTA rezistente la tratament. Pe lângă terapia farmacologică, studiile arată dovezi promițătoare în privința desimpatizării arterelor renale (DSAR) în gestionarea HTA rezistente. Utilizarea mai bună a terapiilor aprobate în prezent și integrarea terapiilor emergente sunt completări binevenite în arsenalul terapeutic antihipertensiv.

**Cuvinte cheie:** hipertensiune arterială rezistentă la tratament, aprocicentan, fribastat, baxdrostat, desimpatizarea arterelor renale.

### Summary. New perspectives in taming resistant hypertension.

Resistant hypertension represents a significant burden for healthcare systems worldwide due to its association with extremely high cardiovascular risk and remains a therapeutic challenge driven by complex and inadequately addressed by conventional therapy pathophysiological pathways. Several drugs in various stages of investigation could potentially have a significant impact on the ultimate treatment of resistant hypertension. In addition to pharmacological therapy, studies show promising evidence regarding renal artery denervation in managing resistant hypertension. Better usage of currently approved therapies and the integration of emerging therapies are welcomed additions to the anti-hypertensive therapeutic arsenal.

**Keywords:** resistant hypertension, aprocicentan, fribastat, baxdrostat, renal artery denervation.

### Резюме. Новые перспективы в лечении устойчивой к лечению гипертонии.

Резистентная гипертония представляет собой значительное бремя для всех систем здравоохранения во всем мире из-за ее связи с чрезвычайно высоким сердечно-сосудистым риском и остается терапевтической трудностью, обусловленной сложными физиологическими путями, которые недостаточно решаются традиционной терапией. В дополнении к фармакологической терапии, исследования показывают многообещающие доказательства десимпатизация почечных артерий при лечении резистентной артериальной гипертонии. Более использование одобренных в настоящее время методов лечения и интеграция новых методов лечения является арсенал антигипертензивных препаратов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, резистентная к лечению, апроцицентан, фибрибаст, баксдростат, десимпатизация почечных артерий.

### Introducere.

Prevalența globală a hipertensiunii este de așteptat să crească de la 972 milioane de persoane (26,4% din populația adultă) în 2000 la 1,56 miliarde (29,2%) până în 2025 – o creștere de 60% [2]. O meta-analiză care a implicat 3,2 milioane de pacienți cu hipertensiune arterială esențială din 91 de studii efectuate între anii 1991 și 2017 a raportat o prevalență de 10,3% [3]. Estimările au fost mai mari la vârstnici (12,3%), la

pacienții cu BCR (22,9%) și la pacienții cu transplant renal (56,0%). În 2018 Asociația Americană a Inimii a definit hipertensiunea arterială (HTA) rezistentă ca o afecțiune în care tensiunea arterială (TA) rămâne peste intervalul țintă, în ciuda utilizării a trei sau mai multe medicamente antihipertensive, inclusiv un diuretic tiazidic sau tiazidic-like, la dozele maxim tolerate [1]. Definiția HTA rezistentă este, mai degrabă, strâns legată de numărul de medicamente antihipertensive

utilizate, decât de prezența hipertensiunii în sine, aceasta poate fi catalogată în TA necontrolată și controlată.

Cu toate acestea, este important să recunoaștem impactul factoriilor care pot duce la diagnosticarea greșită a HTA rezistentă precum :

- măsurarea incorectă a TA,
- efectul de „halat alb” și
- aderarea slabă la tratament.

TA de birou este adesea prost standardizată, ceea ce duce la estimări inexacte ale TA, care constă adesea într-o supraestimare a TA - supradiagnostic și supratratament al hipertensiunii.

O revizuire sistematică a 328 de articole a identificat 29 de surse potențiale de inexactitate legate de pacient, dispozitiv, procedură și observator, care pot influența nivelul TA și pot duce la un diagnostic nesigur. Spre exemplu, prezența la pacient a unei vezici urinare pline poate eleva TAS cu + 33 mmHg și TAD cu 18,5 mmHg ( tabel 1). [4].

Prin urmare, măsurarea precisă a TA la birou, după protocoale standardizate și monitorizarea în afara cabinetului, sunt necesare pentru a confirma diagnosticul.

Neaderarea la medicație este predominantă în rândul pacienților hipertensivi, afectând între 27% și 40% la nivel global [5]. Factori precum complexitatea regimului terapeutic, povara tratamentului, costul, reacțiile adverse și inerția clinicianului contribuie la aderența slabă la tratament, putând influența negativ diagnosticul de HTA. Rezultate similare cu privire la procentul de neaderență la medicație au fost furnizate de o meta-analiză a lui Bourque și colab. [6], unde neaderența a fost de 37%. Interesant este că metodele directe, cum ar fi testele de urină sau terapia direct observată, s-au dovedit a fi mult mai eficiente în evaluarea aderenței la medicamente - neaderarea a fost diagnosticată la 46% și dimpotrivă, metodele indirecte precum chestionarele sau numărul de pastile

s-au dovedit a fi nesigure, iar odată cu utilizarea lor, rata de neaderență a ajuns la doar 20% [6].

### Fiziopatologia

Fiziopatologia HTA este una complexă – de bază sânt cele 3 verigi în declanșarea și susținerea HTA - hiperreactivitatea sistemului nervos simpatic (SNS)-cărui i se atribuie o pondere mare în declanșarea și susținerea HTA rezistente la tratament. Următoarea verigă este activarea SRAA și în același timp creșterea rezistenței vasculare periferice.

Sunt o multime de factori care pot să activeze aceste 3 verigi – aportul excesiv de sare și disfuncția endotelială, diverși factori de mediu și genetici, obezitatea și apneea în somn, toate concurează pentru a determina HTA rezistentă [7].

Un mecanism fiziopatologic pe larg studiat al hipertensiunii arteriale implică sistemul endotelinei, în special endotelina-1 (ET-1), produsă în endoteliul vascular [8, 9]. ET-1 reglează tonusul vascular și TA și contribuie la hipertensiune arterială prin vasoconstricție, hipertrofie și remodelare vasculară, activare neurohormonală și simpatică, secreție crescută de aldosteron, disfuncție endotelială și leziuni ale organelor țintă [11]. Pe lângă vasoconstricția și creșterea celulelor musculare netede, activarea ET-1 sporește producția de factori de creștere și mediatori inflamatori, reglează moleculele de adeziune, chemokinele și citokinele, provocând astfel procesele de ateroscleroză, fibroză și leziuni vasculare [8]. Expresia ET-1 este sporită în hipertensiunea arterială rezistentă, obezitate, DZ și BCR [10, 11]. În sistemul vascular, ET-1 acționează prin doi receptori: receptorii ETA și receptorii ETB (ETB1+ETB2) care sunt localizați pe celulele musculare netede vasculare și celulele endoteliale care reglează TA prin inducerea vasoconstricției sau vasodilatației. ET-1 este un vasoconstrictor extrem de puternic cu timp de înjumătățire lung, al cărui mecanism principal de inducere a vasoconstricției este prin interacțiunea cu

Tabelul 1.

### Surse potențiale care pot influența valorile TA

1. Acute meal ingestion [16,17]	-6 <sup>a</sup>	-5 to -1.9		
2. Acute alcohol use [18-35]	-23.6 to +24	-14 to +16		
3. Acute caffeine use [40-74]	+3 to +14	+2.1 to +13		
4. Acute nicotine use or exposure [70,75-103]	+2.81 to +25	+2 to +18		
5. Bladder distension [104-106]	+4.2 to +33	+2.8 to +18.5		
6. Cold exposure [107-115]	+5 to +32	+4 to +23		
7. Paretic arm [116,117]	+2 <sup>a</sup>	+5 <sup>a</sup>		
8. White-coat effect [120-160]	-12.7 to +26.7	-8.2 to +21		
<b>Device-related</b>				
9. Device model bias				
Mercury models				
vs. invasive criterion [167-170]	-10.6 to -4	+1.9 to +4		
Aneroid models				
vs. invasive criterion [162,171,172]	-9.7 to -4.0	+5.1 <sup>a</sup>		
vs. noninvasive criterion [173-179]	-0.8 <sup>a</sup>	-1.7 <sup>a</sup>		
Automated models				
vs. invasive criterion [162,167,168,171,182-189]	-23 to +6	-3 to +5.6		
vs. noninvasive criterion [167,176,190-227]	-3.7 to +16.53	-8 to +9.71		
10. Device calibration error				
Mercury [229-238]	0-61.8% of individual devices > ±3 mmHg calibration error			
Aneroid [229-237,239-247]	1.4-69.7% of individual devices > ±3 mmHg calibration error			
Automated [229-231]	4.5-26% of individual devices > ±3 mmHg calibration error			
<b>Procedure-related</b>				
11. Insufficient rest period [249,250]	+4.2 to +11.6	+1.8 to +4.3		
12. Body position				
Standing [251,252]	-2.9 to +5			+7
Supine [251-259]	-10.7 to +9.5			-13.4 to +6.4
13. Legs crossed at knees [260-266]	+2.5 to +14.89			+1.4 to +10.81
14. Unsupported back [267]	No significant effects reported			+6.5 <sup>a</sup>
15. Unsupported arm [268-270]	+4.87 <sup>a</sup>			+2.7 to +4.81
16. Arm lower than heart level [255,269,271-278]	+3.7 to +23			+2.8 to +12
17. Incorrect choice of cuff size				
Smaller cuff [279-283]	+2.08 to +11.2			+1.61 to +6.6
Larger cuff [279-283]	-3.7 to -1.45			-4.7 to -0.96
18. Cuff placed over clothing [284-287]	No significant effects reported			No significant effects reported
19. Stethoscope under cuff [288,289]	+1.0 to +3.1			-10.6 to -3.5
20. Talking during measurement [290-295]	+4 to +19			+5 to +14.3
21. Use of stethoscope bell (vs. diaphragm) [267,296-299]	-3.8 to +1.54			-1.61 <sup>a</sup>
22. Excessive pressure on stethoscope head [300]	No significant effects reported			-15 to -9
23. Fast cuff deflation rate [301-303]	-9 to -2.6			+2.1 to +6.3
24. Short interval between measurements [304-306]	No significant effects reported <sup>d</sup>			No significant effects reported
25. Reliance on a single measurement [147,258,259,275,307,308]	+3.3 to +10.4			-2.4 to +0.6
26. Interarm variability [311-325]	[3.3] to [6.32]			[2.7] to [5.06]
<b>Observer-related</b>				
27. Observer hearing deficit [328]	-1.55 to -0.11			+1.05 to +4.32
28. Korotkoff Phase IV (vs. V) for DBP [334,335]	N/A			+12.5 <sup>a</sup>
29. Terminal digit preference for zero [8,275,334,336-366]	1-79% over-representation of			3-79% over-representation of

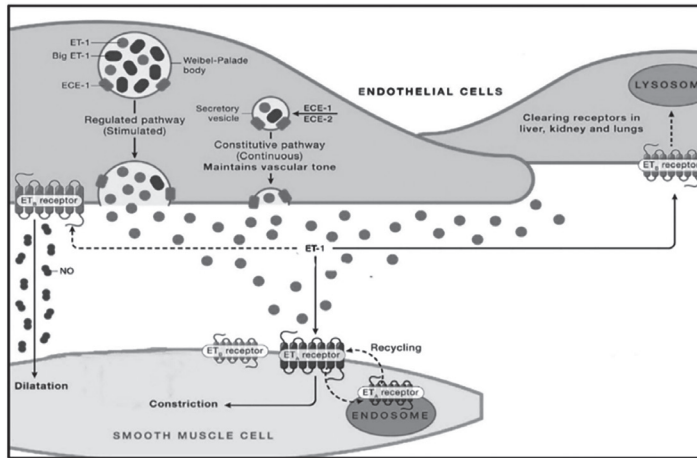


Figura 1. Sistemul endotelinei

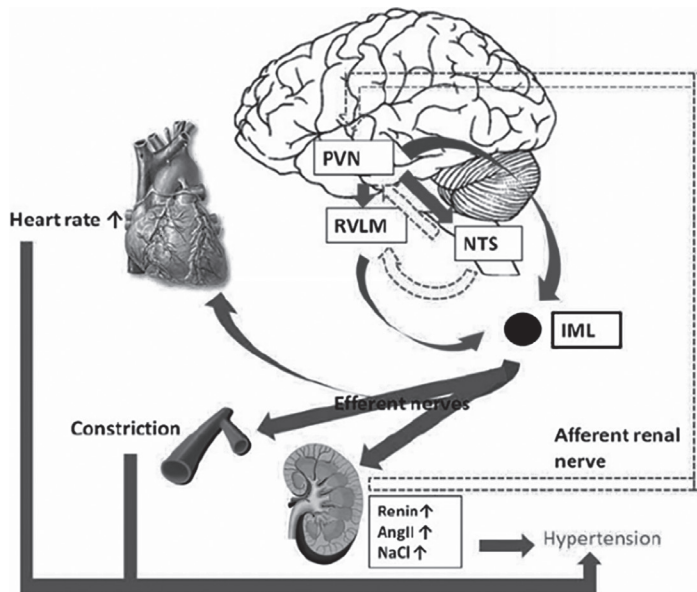


Figura 2. Reglarea TA de către SNS

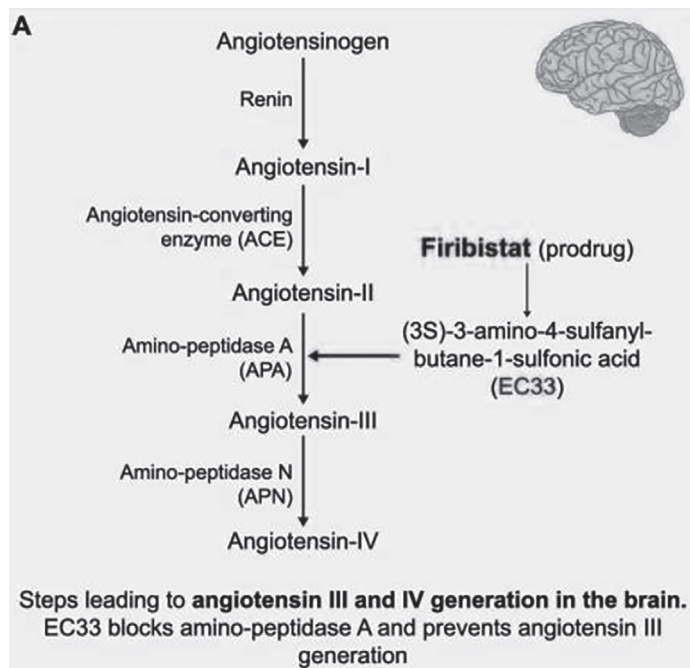


Figura 3. Acțiunea Firibastatului

receptorul ETA. În contextul stărilor fiziopatologice, precum hipertensiunea arterială sau hipertensiunea pulmonară, interacțiunea dintre ET-1 și ETB2 în celulele musculare netede duce, de asemenea, la vasoconstricție. Vasodilatația ET-1 este mediată de ETB1 pe celulele endoteliale prin producerea de NO și PGI2 (Fig. 1).

### Sistemul nervos simpatic

Activitatea crescută a SNS, eventual cuplată cu scăderea activității sistemului nervos parasimpatic, provoacă creșteri ale TA printr-o multitudine de acțiuni fiziologice, inclusiv vasoconstricție, rigiditate arterială, disfuncție endotelială, acțiunea baroreceptorilor, precum și prin contribuția sporirii sensibilității la sare [12]. Hiperactivitatea SNS și/sau excesul de activitate a SNS în raport cu activitatea sistemului nervos parasimpatic au fost asociate atât cu inițierea, cât și cu menținerea hipertensiunii. Datele arată că pacienții cu hipertensiune arterială au o activitate SNS mai mare decât indivizii normotensivi, în special în rândul celor obezi, iar nivelul activității simpatică este corelat pozitiv cu severitatea hipertensiunii (fig.2) [12].

Astfel vechea teorie de patogenie multifactorială a lui Page – teoria „mozaicului” lansată în urma cu peste 70 de ani este actuală și în prezent. La nivel practic, această fiziopatologie interactivă multimecanistă implică faptul că încercările de diagnostic de a identifica un singur mecanism responsabil pentru hipertensiunea arterială primară pot fi adesea nu numai dificile din punct de vedere metodologic, ci și zadarnice. Motiv pentru care tratamentul HTA este și el unul complex care lovește mai multe verigi în acest lanț patogenetic pentru a avea un efect scontat.

### Cercetări farmacologice recente în HTA rezistentă

Pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă reprezintă un grup de pacienți dificil de tratat, care sunt expuși riscurilor amplificate pentru insuficiență multiorganică, morbiditate și mortalitate semnificativă legată de hipertensiune arterială [13]. Astfel, există o cerință presantă de a îmbunătăți mai bine controlul tensiunii arteriale prin generarea farmaceutică de noi clase de medicamente antihipertensive care acționează asupra țintelor terapeutice alternative [14].

După ani de „tăcere” în cercetarea farmacologică asupra HTA rezistentă la tratament, s-au elaborat trei studii recente, testând noi compuși care vizează trei căi fiziopatologice critice în hipertensiunea rezistentă la tratament, și anume:

- Firibastat – inhibitor al aminopeptidazei A (APA) care scade conversia angiotensinei II în angiotensină III în creier.

- Aprocicentan – antagonist al endotelinei A și B
- Baxdrostat – inhibitor selectiv al aldosteron-sintazei.

**Firibastat** este un medicament cu acțiune centrală dezvoltat de *Quantum Genomics* pentru a trata HTA rezistentă și a preveni riscurile acestuia. Spre deosebire de alte tratamente antihipertensive care vizează sistemul renină-angiotensină-aldosteron sistemic, acest compus vizează sistemul renină-angiotensină a creierului [15] (Fig. 3).

Firibastat, fiind un promedicament, este transformat în două molecule active de acid (3S)-3-amino-4-sulfanil-butan-1-sulfonic (EC33) după ce traversează bariera hematoencefalică. EC33 se leagă de situsul activ al APA. Această enzimă hidrolizează angiotensina II, ducând la formarea angiotensinei III, care este în sine un vasoconstrictor ca angiotensina II. În creier, angiotensina III este ligandul principal pentru receptorii angiotensinei de tip 1 și 2. Prin urmare, formarea redusă a angiotensinei III secundar inhibării APA are ca rezultat reducerea TA. În plus, blocarea APA a creierului, pot determina activarea căilor alternative ale metabolismului angiotensinei II, prin intermediul enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2). Această enzimă dă naștere la angiotensina VII, o peptidă vasodilatatoare, în timp ce aminopeptidazele și endopeptidazele transformă angiotensina II în fragmente inactive. Din aceste motive, inhibarea conversiei angiotensinei II în angiotensină III are ca rezultat un efect de scădere a TA [15]. Studiile preliminare de fază 2 cu firibastat au arătat că acest remediu este sigur și bine tolerat la pacienții hipertensivi [16].

Pe baza acestor studii, a fost efectuat un studiu internațional de fază 3 cu firibastat, studiul FRESH. Rezultatele acestui studiu prezentat la Congresul *American Heart Association* din 2022 nu au reușit să demonstreze o reducere semnificativă a pacienților cu HTAr [17]. Lipsa efectului a fost consecventă în toate subgrupurile analizate și în toate obiectivele secundare. Studiul a randomizat 514 pacienți din 11 țări cu HTA necontrolată. Pacienții au fost divizați pentru a primi firibastat 500 mg de două ori pe zi (255 pacienți) sau placebo (259 pacienți) timp de 12 săptămâni și au fost urmăriți încă timp de 4 săptămâni. Obiectivul principal a fost modificarea TAS de birou de la momentul inițial la săptămâna 12. Vârsta medie a fost de 63 de ani, 58,4% erau bărbați, 81,2% erau caucazieni, 13,6% pacienți de culoare, iar 73% din totalul pacienților o consituiu pacienții cu HTA rezistentă. La sfârșitul săptămânii a 12-a, TAS în brațul firibastat a scăzut cu 7,82 mmHg, comparativ cu -7,85 mmHg pentru brațul placebo, o diferență de 0,03 mmHg (P = 0,98) (Tabelul 2).

Tabelul 2.

Sudiul FRESH

Trial	Target population	Drug and comparator (and number of patients)	Duration of the trial	Main endpoint	Results	Limitations/side effects
Firibistat in Resistant Hypertension (FRESH) phase 3 trial [16]	RH	Firibastat (500 mg twice daily, $N = 255$ ) vs placebo ( $N = 259$ )	12 weeks	Office SBP change	Firibistat – 7.82 mmHg; placebo – 7.85 mmHg	Skin allergic reactions; firibistat 5.1%; placebo 0.004%

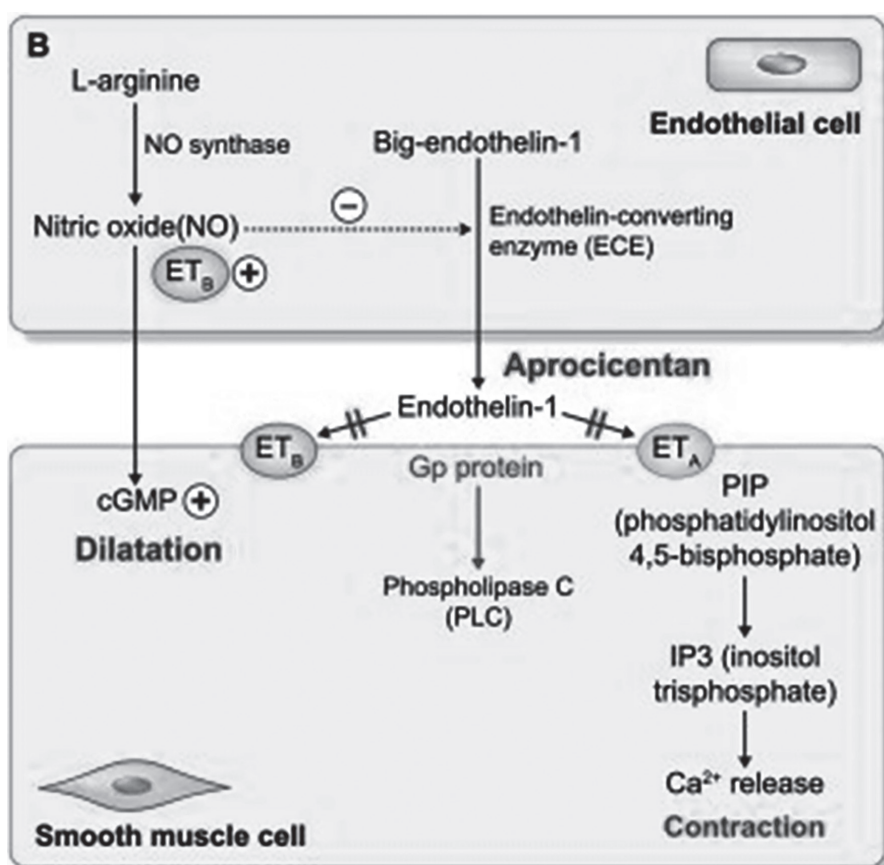


Figura 4. Acțiunea Aprocicentanului

Firibastat nu a reușit să demonstreze eficacitate în acest studiu. Astfel, FRESH este un studiu dezamăgitor, iar *Quantum Genomics* a anunțat că un alt studiu mai mare care testează același medicament, studiul randomizat al tratamentului prelungit cu Firibastat în tratamentul hipertensiunii rezistente la tratament REFRESH, a fost întrerupt și abandonat prematur.

### Aprocicentan

Blocarea căii endotelinei ar putea fi o abordare nouă pentru reducerea TA la persoanele cu HTA rezistentă. Studiile inițiale cu antagoniști

ai receptorilor de endotelină precum bosentan și darusentan au demonstrat un efect pozitiv în scădere a TA la pacienții cu hipertensiune arterială esențială și HTA rezistentă, fără a provoca activarea neurohormonală reflexă. Cu toate acestea, în timp ce darusentanul a arătat rezultate promițătoare ca terapie suplimentară pentru HTA rezistentă într-un studiu inițial de fază 3, aceste constatări nu au fost replicate într-un studiu ulterior.

Aprocicentanul, este un medicament administrat pe cale orală o dată pe zi și acționează ca un antagonist dublu al receptorilor endotelinei A și B (Fig. 4).

Are un timp de înjumătățire de 44 de ore și un potențial scăzut de interacțiuni medicamentoase. Într-un studiu de fază 2, de determinare a dozei care a implicat pacienți hipertensivi, aprocitantanul a demonstrat cel mai favorabil profil atunci când a fost administrat ca monoterapie în intervalul dozei de 10-25 mg. TA a scăzut efectiv, menținând în același timp rate scăzute de retenție de lichide. Pe baza acestor constatări, dozele de 12,5 mg și 25 mg au fost selectate pentru investigații suplimentare pentru a simplifica abordarea tratamentului. Pentru a explora în continuare efectul antihipertensiv pe termen scurt al aprocitantanului și susținabilitatea acestuia la pacienții cu HTA rezistentă, a fost efectuat studiul de fază 3 – PRECISION [18].

Acest studiu susține ideea de a viza calea endotelinei ca o potențială strategie de tratament pentru HTA rezistentă. Studiul s-a desfășurat în perioada 18 iunie 2018 până în 25 aprilie 2022, înrolând 730 de pacienți HTA rezistentă din mai

multe centre din America de Nord, Europa, Asia și Australia. Faza inițială a constat dintr-un segment de 4 săptămâni, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, în care pacienților li s-a administrat fie aprocitantan 12,5 mg, aprocitantan 25 mg, fie placebo într-un raport 1:1:1. A doua fază a fost o perioadă de 32 de săptămâni, single-orb, timp în care toți pacienții au primit aprocitantan 25 mg. Faza finală a fost un segment de sevraj de 12 săptămâni, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, în care pacienților li s-a alocat din nou aprocitantan 25 mg sau placebo într-un raport de 1:1. Studiul PRECISION a dat următoarele concluzii: Scaderea TAS la 4 săptămâni a fost de - 15,3 mm Hg pentru aprocitantan 12,5 mg, -15,2 mm Hg pentru aprocitantan 25 mg, și -11,5 mm Hg pentru placebo, rezultând o diferență față de placebo de - 3,8 (1,3) mm Hg (IC 97,5% - 6,8 până la - 0,8, p = 0,0042) și - 3,7 (1,3) mm Hg (-6,7) la -0,8, respectiv p = 0,0046) (Fig. 5).

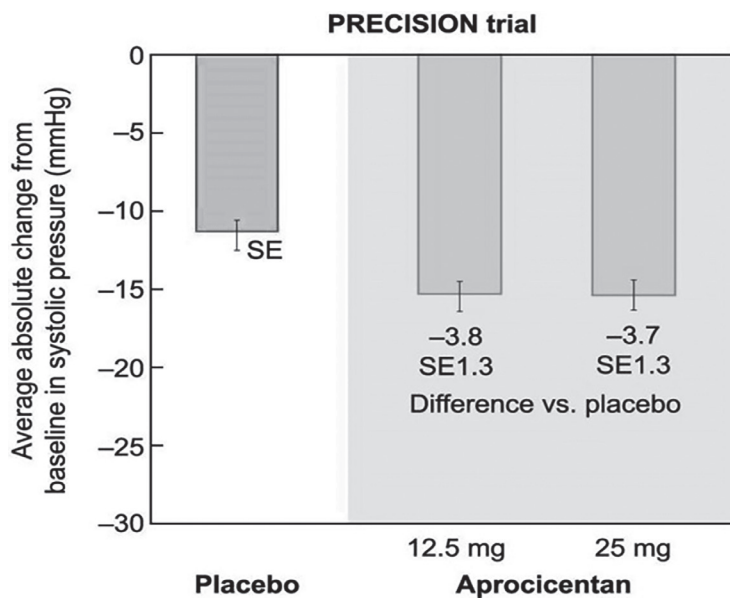


Figura 5. Efectul hipotensiv - Aprocitantan vs Placebo

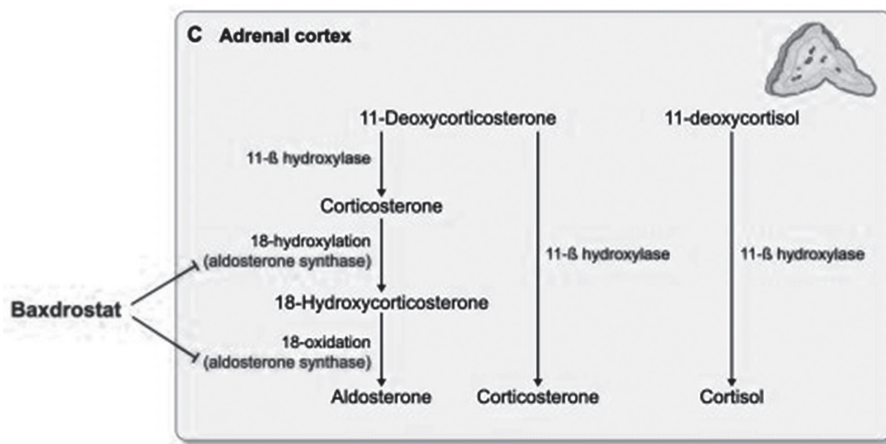


Figura 6. Acțiunea Baxdrostatului

În prezent, aprocitenanul este singurul medicament din studiile clinice de fază 3 pentru HTA rezistentă, reprezentând probabil cel mai promițător candidat pentru aplicarea clinică în abordarea provocărilor actuale în tratamentul HTA rezistentă.

### Baxdrostat

Este un inhibitor selectiv al aldosteron-sintazei, ca tratament potențial pentru hipertensiune arterială. Aldosteron sintaza este o enzimă care controlează sinteza aldosteronului. Inhibarea aldosteron-sintazei într-un mod selectiv este dificilă, deoarece împărtășește o similaritate de secvență de 93% cu o altă enzimă care catalizează sinteza cortizolului (11-β hidroxilază) (Fig. 6).

În studiile preclinice și de fază 1, baxdrostat a demonstrat o selectivitate ridicată pentru inhibarea aldosteron-sintazei (100:1) în comparație cu sinteza cortizolului. De asemenea, a redus nivelurile plasmatice de aldosteron fără a afecta nivelurile de cortizol, o proprietate lipsită de alți antagoniști neselectivi ai receptorilor mineralocorticoizi, cum ar fi spinolactona. Pe baza acestor rezultate promițătoare, a fost efectuat studiul Baxdrostat în hipertensiune arterială rezistentă BrigHTN. [19]

Studiul a fost efectuat pe 248 de pacienți cu HTA rezistentă. Modificările TAS cu dozele de 2 mg, 1 mg și 0,5 mg de baxdrostat au fost -20,3, -17,5 și -12,1 mmHg și -9,4 mmHg cu placebo. Diferența de modificare a TAS între grupul tratat cu baxdrostat de 2 mg și grupul placebo a fost de -11,0 mmHg (IC 95% -16,4 până la -5,5;  $P < 0,001$ ), iar diferența a fost progresiv mai mică în celelalte două grupuri de doze, dar totuși statistic semnificativă. (Tabelul 3).

După cum era de așteptat, baxdrostat a redus nivelurile de aldosteron seric și urinar cu >50%, cu o creștere reciprocă a activității reninei plasmatice de până la 3 ori, fără a reduce nivelurile serice de cortizol.

Medicamentul a fost destul de sigur, fără decese și fără evenimente adverse grave și nu au existat cazuri de insuficiență adrenocorticală. Hiperpotasemia ( $\geq 6,0$  mmol/L) a apărut doar la doi pacienți, dar aceste creșteri nu s-au repetat după oprirea și reluarea medicamentului.

Datorită acestor rezultate destul de pozitive, comitetul independent de analiză a datelor a oprit mai devreme studiul din cauza beneficiului copleșitor în HTA rezistentă la tratament.

Cu toate acestea, un studiu ulterior al aceluiași medicament, a fost studiul de fază 2 HALO la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, care a fost prezentat în cadrul congresului Colegiului American de Cardiologie [30], nu și-a îndeplinit obiectivul principal.

HALO a înrolat un grup diferit de pacienți cu hipertensiune arterială necontrolată (TA sistolica medie  $\geq 140$  mm Hg) pe un regim antihipertensiv stabil constând dintr-un inhibitor IECA/ARA plus un diuretic tiazidic; sau un inhibitor IECA/ARA plus un blocant al canalelor de calciu. După o perioadă de studiu care a durat 2 până la 4 săptămâni pentru a evalua aderența, au fost înrolați 249 de pacienți (vârsta medie 60 de ani, dintre care 47% femei, de etnie mixtă) au fost randomizați 1:1:1:1 pentru a primi placebo sau una dintre cele trei doze de baxdrostat (0,5, 1, sau 2 mg), pe lângă regimurile lor de bază. Obiectivul principal a fost modificarea TAS de birou de la momentul inițial la săptămâna 8. TAS de birou pentru baxdrostat 0,5 mg, 1 mg, 2 mg sau placebo, a scăzut: -17,0 vs. -16,0 vs. -19,8 vs. -16,6 mm Hg ( $p > 0,05$ ).

Proporția de pacienți care au atins o TA sistolică mai mică de 130 mm Hg la 8 săptămâni a fost de 56,3% în grupul placebo și de 57,1%, 53,2% și 71,7% în cele trei grupuri de doze de baxdrostat; nu au existat diferențe semnificative comparativ cu placebo (fig. 7).

Tabelul 3.

Studiul BrigHTN						
Baxdrostat in	RH	Baxdrostat	12 weeks	Office	Baxdrostat	Hyperkaliemia in 2
Resistant		0.5 mg		SBP	0.5 mg	patients on
Hypertension		(N = 69);		change	12.1 mmHg;	baxdrostat (it did not
(BrigHTN)		baxdrostat			baxdrostat	recur after
phase 2 trial		1 mg (N = 70);			1.0 mg, -	stopping/restarting
[18]		baxdrostat			17.5 mmHg;	the drug)
		2 mg (N = 67);			baxdrostat	
		placebo			2 mg, -	
		(N = 69)			20.3 mmHg;	
					placebo,	
					-9.4 mmHg	

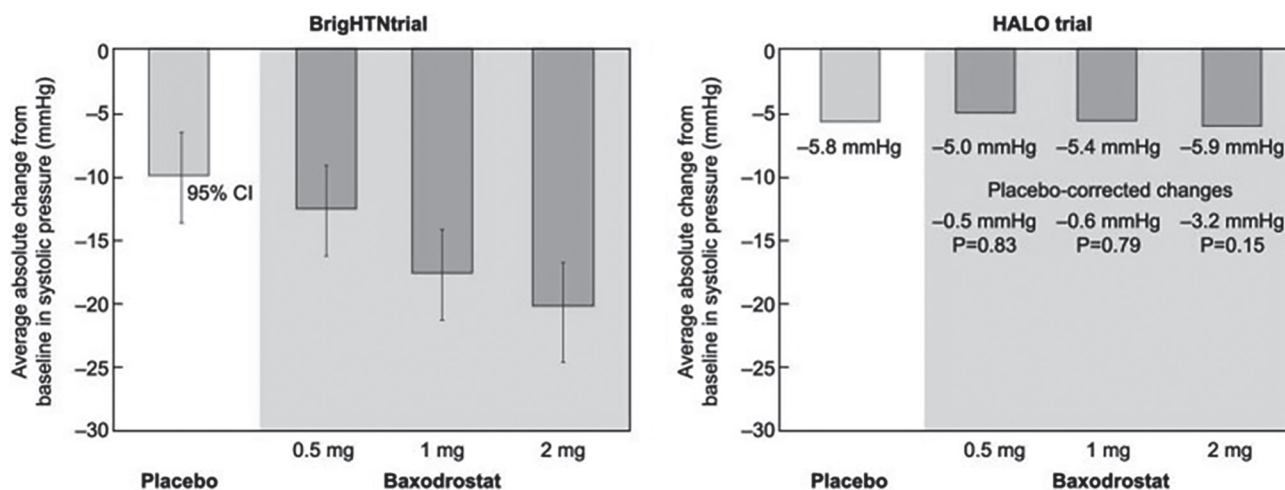


Figura 7. Studiul BrigHTNtrial vs HALO trial

Povestea HALO amintește de studiul SYMPPLICITY HTN-3 [31], în care pacienții cu TA necontrolată devin mult mai controlați în brațul placebo cu management terapeutic conservativ, ceea ce face dificilă exprimarea unei diferențe cu tratamentul activ. În ciuda rezultatelor dezamăgitoare al studiului HALO, eficacitatea baxdrostatului pare a fi promițătoare, o problemă care va fi rezolvată definitiv prin studiul de fază 3, care este în curs de elaborare.

#### Abordari intervenționale în HTA rezistentă

Ideea că sistemul nervos simpatic joacă un rol crucial în reglarea TA a apărut pentru prima dată la începutul secolului al XX-lea, odată cu publicările experiențelor umane cu splanchnicectomia toracolombară, apoi aprobată ca tratament standard pentru hipertensiunea arterială severă [20].

Dovezile supraactivării sistemului nervos simpatic în inițierea și menținerea hipertensiunii arteriale, denumită adesea hipertensiune neurogenă, au fost documentate în mod constant prin diferite metode, inclusiv măsurarea nivelurilor circulante de noradrenalina, înregistrarea fluxului simpatic folosind microneurografie și măsurarea eliberării noradrenalinei la nivelul terminațiilor nervoase simpatică folosind metodologia de diluare a izotopilor [21]. Nervii eferenți simpatici se termină în aparatul juxtaglomerular, vasele renale și tubii renali, stimularea acestor fibre nervoase promovează eliberarea de renină (supra-reglarea SRAA), retenția de sodiu și vasoconstricția arterelor renale [22].

Caracterizarea anatomiei și rolul fundamental al structurilor nervoase renale în hipertensiunea arterială a stârnit interesul pentru conceptul de ablație a nervilor renali, denumit DSAR. În acest context, au fost investigate terapii bazate pe dispozitive pentru modularea activității sistemului nervos [23].

Această abordare terapeutică, prin întreruperea căilor de semnalizare aferente și eferente rinichi-creier, atenuează activarea sistemului nervos simpatic și, în consecință, scăderea TA.

Mai multe studii randomizate, controlate [32-36] și meta-analize [37, 38] au demonstrat eficacitatea și siguranța DSAR la pacienții cu și fără terapie antihipertensivă concomitentă. Datele pe termen lung din Global Symplicity Registry și studiile randomizate, controlate simulator SPYRAL-ON MED și RADIANCE-HTN SOLO au demonstrat atât siguranța, cât și eficacitatea procedurii, cu reduceri semnificative și susținute ale TA de birou și monitorizarea ambulatorie a TA până la 3 ani [39].

Managementul hipertensiunii arteriale este un maraton și necesită un control bun pe termen lung a TA pentru a reduce în mod eficient riscul general al riscului cardiovascular (CV). În timp ce efectele hipotensive pe termen scurt ale DSAR au fost demonstrate, rămâne deschisă întrebarea dacă nervii ablați s-ar putea regenera sau dacă ar putea apărea mecanisme de contrareglare și, în consecință, dacă efectele sunt susținute dincolo de urmărirea timpurie. Durabilitatea eficacității de scădere a tensiunii arteriale a DSAR la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă pe medicamente antihipertensive este susținută de datele de urmărire pe 36 de luni din studiul pilot SPYRAL HTN-ON MED care a arătat reduceri semnificative și susținute ale TAS medie (-10,0 mmHg) și TAD medie (-5,9 mmHg) și, important, în TAS pe timp de noapte (-11,8 mmHg) [24]. În mod similar, datele de urmărire la 6 și 12 luni din studiul RADIANCE-HTN SOLO au arătat eficacitatea DSAR în scăderea TA, iar pacienții au necesitat mai puține medicamente antihipertensive în comparație cu grupul de control simulat [25]. O analiză a datelor pentru 1742 de pacienți din Registrul



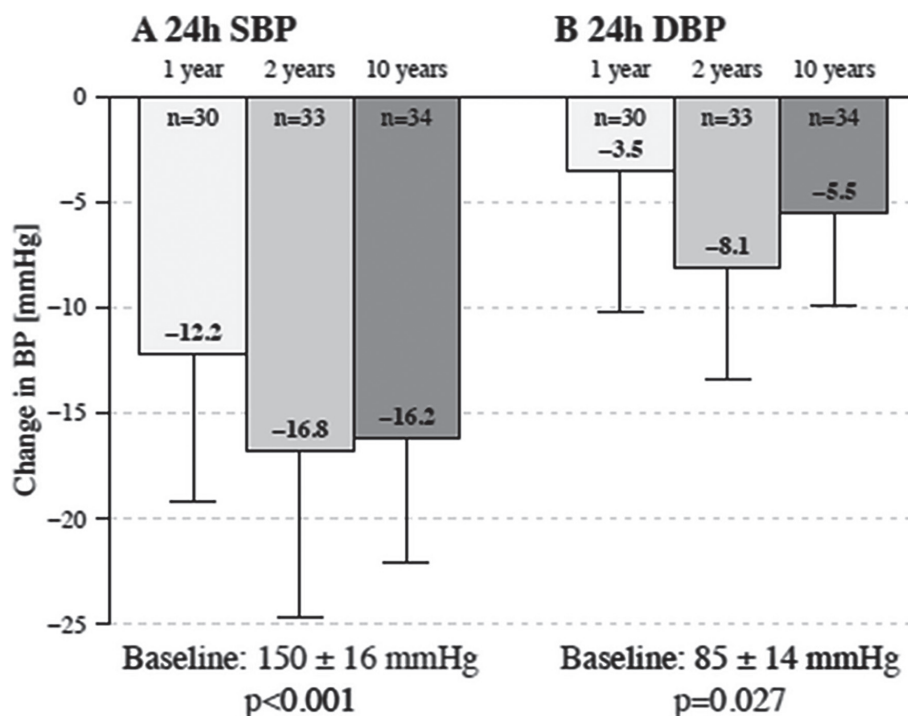


Figura 8. Efectul hipotensiv al DSAR 1-10 ani

Global SYMPPLICITY prospectiv, deschis, a arătat că, la o urmărire de 3 ani, procedura cu DSAR (cu cateterul Symplicity mono-electrode Flex) a fost asociată cu reducerea TAS ambulatorie de 24 de ore de  $-8,0$  mmHg față de valoarea inițială [26]. Cele mai recente date de urmărire pe 66 de participanți din diferite studii DSAR efectuate între 2009 și 2014 au arătat efecte susținute de scădere a TAS/TAD până la  $\approx 10$  ani cu mai puține medicamente și fără niciun semn pentru reacții adverse renale [27] (fig. 8).

Impactul reducerilor TA derivate din DSAR sugerează scăderea riscului relativ de accident vascular cerebral cu 43% și riscul absolut de evenimente cardiovasculare adverse majore de la 11,7% în grupul de control la 8,6% în grupul DSAR pe o perioadă de urmărire de 3 ani [29]. Dincolo de scăderea TA, datele observaționale sugerează că DSAR este asociată cu o îmbunătățire a indicilor de afectare a organelor țintă la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă [28]. Astfel, DSAR reprezintă clinicianului și pacientului o opțiune terapeutică care abordează deficiențele farmacoterapiei.

În concluzie, gestionarea HTA rezistente este crucială pentru reducerea riscului de complicații cardiovasculare și renale. Aceste constatări evidențiază complexitatea tratării HTA rezistente și necesitatea cercetării și explorării ulterioare a opțiunilor de tratament pentru a gestiona eficient această afecțiune.

#### Bibliografie.

- Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L. et al.. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2018;72:e53–90.
- Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner .P, Whelton P.K. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217–23.
- Noubiap J.J., Nansseu J.R., Nyaga U.F. et al.. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart* 2019;105:98–105. 10.1136/heartjnl-2018-313599
- Kallioinen Noa, Hill A., Mark S., Helen E. Sources of inaccuracy in the measurement of adult patients' resting blood pressure in clinical settings: a systematic review. *J Hypertens*. 2017 Mar; 35(3): 421–441.
- Lee E.K.P., Poon P., et al.. Global burden, regional differences, trends, and health consequences of medication nonadherence for hypertension during 2010 to 2020: a meta-analysis involving 27 million patients. *J Am Heart Assoc* 2022;11:26582. 10.1161/JAHA.122.026582
- Bourque G.; Ilin J.V.; Ruzicka M.; Hundemer G.L. et al. Non-Adherence is Common in Patients with Apparent Resistant Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Hypertens*. 2023.
- Champaneria M.K., Patel R.S., Oroszi T.L. When blood pressure refuses to budge: exploring the complexity of resistant hypertension. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1211199. 10.3389/fcvm.2023.1211199
- Schiffman E.L. Role of endothelin-1 in hypertension and vascular disease. *Am J Hypertens*. 2001;14(6 Pt 2):83S–S89. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(01\)02074-x](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(01)02074-x).

9. Correale M., Ferraretti A., Monaco I., Grazioli D. et al. Endothelin-receptor antagonists in the management of pulmonary arterial hypertension: where do we stand? *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:253–64. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S133921>.
10. Sidharta P.N., Treiber A., Dingemans J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the endothelin receptor antagonist macitentan. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(5):457–71.
11. Angeli F., Verdecchia P., Reboldi G. Aprocitentan, a dual endothelin receptor antagonist under development for the treatment of resistant hypertension. *Cardiology and therapy.* 2021;10(2):397–406.
12. Oparil S., Acelajado M.C., Bakris G.L., et al. Hypertension *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18014. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>.
13. Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L., Brook R.D., et al. American Heart Association Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Resistant hypertension: Detection, evaluation, and management: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2018;
14. Aronow W.S. Approaches for the management of resistant hypertension in 2020. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22:3.
15. Wright J.W., Mizutani S., Harding J.W. Focus on brain angiotensin III and aminopeptidase A in the control of hypertension. *Int J Hypertens* 2012;2012:1–12. 10.1155/2012/124758
16. Quantum Genomics—Firibastat Phase III to start by end of the year - Edison Group. <https://www.edisongroup.com/research/firibastat-phase-iii-to-start-by-end-of-the-year/25253/> (6 June 2023, date last accessed). [Google Scholar] [Ref list]
17. Firibastat fails to improve BP in resistant hypertension: FRESH. <https://www.healio.com/news/cardiology/20221111/firibastat-fails-to-improve-bp-in-resistant-hypertension-fresh> (21 July 2023, date last accessed). [Google Scholar] [Ref list]
18. Schlaich M.P., Bellet M., Weber M.A. et al. Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet North Am Ed* 2022;400:1927–37. 10.1016/S0140-6736(22)02034-7
19. Freeman M.W., Halvorsen Y-D, Marshall W. et al. Phase 2 trial of baxdrostat for treatment-resistant hypertension. *N Engl J Med* 2023;388:395–405.
20. Longland C. J., & Gibb, W. E. (1954). Sympathectomy in the treatment of benign and malignant hypertension; a review of 76 patients. *The British Journal of Surgery*, 41(168), 382–392.)
21. Esler M., Jennings G., Korner P., et al (1984). Measurement of total and organ-specific norepinephrine kinetics in humans. *The American Journal of Physiology*, 247(1 Pt 1), E21–E28.).
22. Johns E. J., Kopp U. C., DiBona G. F. (2011). Neural control of renal function. *Comprehensive Physiology*, 1(2), 731–767.)
23. Lauder L., Azizi M., Kirtane A.J., Böhm M., Mahfoud F. (2020) Device-based therapies for arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 17:614–628.).
24. Mahfoud F., Kandzari D. E., Kario K., Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): A randomised, sham-controlled trial. *Lancet*, 399(10333), 1401–1410. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00455-X\(2022\)](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00455-X(2022)).
25. Azizi M., Daemen J., Lobo M. D., Mahfoud. 12-month results from the unblinded phase of the RADIANCE-HTN SOLO trial of ultrasound renal denervation. *JACC. Cardiovascular Interventions*, 13(24), 2922–2933. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.09.054>
26. Mahfoud F., Böhm M., Schmieder R., Narkiewicz K. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *European Heart Journal*, 40(42), 3474–3482.(2019).
27. Hussam Al Ghorani, Saarraaken Kulenthiran, Lucas Lauder. Ultra-long-term efficacy and safety of catheter-based renal denervation in resistant hypertension: 10-year follow-up outcomes. *Clin Res Cardiol* (2024). <https://doi.org/10.1007/s00392-024-02417-2>
28. Kordalis A., Tsiachris D., Pietri P., et al. Regression of organ damage following renal denervation in resistant hypertension: A meta-analysis. *Journal of Hypertension*, 36(8), 1614–1621. (2018).
29. Schmieder R. E., Mahfoud F., Mancina G., Narkiewicz K., Ruilope L., et al. Clinical event reductions in high-risk patients after renal denervation projected from the global SYMPPLICITY registry. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*, 9, 575–582. (2023).
30. Bhatt D. Presented at the American College of Cardiology Meeting 4 March 2023. HALO trial. In: [acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2023/03/01](https://acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2023/03/01)
31. Epstein M., Marchena E. Is the failure of SYMPPLICITY HTN-3 trial to meet its efficacy endpoint the “end of the road” for renal denervation? *J Am Soc Hypertens* 2015.
32. Böhm M., Kario K., Kandzari D.E., Mahfoud F., 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)
33. Kandzari D.E., Böhm M., Mahfoud F., Townsend R.R., 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)
34. 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).
35. Azizi M., Schmieder R.E., Mahfoud F., Weber MA, et al. Six-month results of treatment-blinded medication

- titration for hypertension control after randomization to endovascular ultrasound renal denervation or a sham procedure in the RADIANCE-HTN SOLO trial. (2019).
36. 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)
  37. Syed M., Osman M., Alhamoud H., et al. The state of renal sympathetic denervation for the management of patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. (2021)
  38. Ahmad Y., Kane C., Arnold A.D., et al. Randomized blinded placebo-controlled trials of renal sympathetic denervation for hypertension: a meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med* 34:112–118. (2022)
  39. Mahfoud F., Mancia G., Schmieder R.E., et al. Cardiovascular risk reduction after renal denervation according to time in therapeutic systolic blood pressure range. *J Am Coll Cardiol* 80(20):1871–1880. (2022).