CZU: 616.136.7-089.819:616.12-008.331.1+616.12-008.46+616.379-008.64
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.02

IMPACTUL DENERVĂRII RENALE ASUPRA CAPACITĂȚII FIZICE ȘI NIVELULUI NT-PROBNP ÎN HIPERTENSIUNE REZISTENTĂ ȘI INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CU FRACȚIA DE EJECȚIE PĂSTRATĂ CU SAU FĂRĂ DIABET ZAHARAT TIP 2

[1]**Alexandru CARAUȘ,** dr. hab. șt. med., profesor cercetător
[1]**Anna MOISEEVA,** dr. șt. med., cercetător științific
[1]**Nicolae CIOBANU,** dr. hab. șt. med., profesor cercetător
[1]**Liuba POPESCU,** dr. șt. med., cercetător științific
[1]**Maria COCIU,** doctorand, cercetător științific
[1]**Stela DODU,** doctorand, cercetător științific
[1]IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica ,,Hipertensiuni arteriale”
annamoiseeva.md@gmail.com

Rezumat.

Introducere. Datele unor trialuri clinice sugerează eficacitatea denervării renale în ameliorarea funcției cardiace și toleranței la efort fizic la pacienții hipertensivi cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejecție păstrată și redusă. Datele prezentate fac parte componentă a reviului de literatură/rezultatele obținute în cadrul proiectului instituțional cu acronimul DIAFEREZIS.

Scopul. Evaluarea comparativă a eficacității denervării renale versus tratament farmacologic asupra capacității la efort fizic și nivelului plasmatic de NT-proBNP la pacienții cu HTA rezistentă, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată în asociere sau fără diabet zaharat tip 2 la doi ani de monitorizare.

Materiale și metode. Pentru realizarea obiectivelor cercetării a fost realizat un studiu clinic prospectiv, deschis, randomizat care a înrolat 250 pacienți eligibili cu HTA rezistentă și insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată. Pacienții au fost divizați în două grupuri a câte 125 subiecți în funcție de prezența diabetului zaharat tip 2, ulterior, fiecare grup a fost randomizat în a câte trei loturi de evaluare în concordare cu tratamentul suplimentat la cel standardizat anterior administrat: loturile I și IV – Moxonidină, loturile II și V – Bisoprolol și pacienții din loturile III și VI au fost supuși DSAR. Pacienții au fost monitorizați pe o perioadă de 2 ani.

Rezultate. Pacienții din toate loturile de cercetare au demonstrat o majorare autentică a distanței parcurse la test „mers 6 minute” deja la 6 luni de evaluare, această dinamică fiind comparabilă în loturile de tratament farmacologic și intervențional la pacienții fără diabet zaharat, în timp ce în grupul pacienților hipertensivi rezistenți cu diabet zaharat tip 2 lotul pacienților supuși DSAR manifestă o superioiritate statistică în ameliorarea acestui parametru.

Majorat la etapa inițială în toate cele șase loturi de cercetare, nivelul plasmatic al NT-proBNP a înregistrat o reducere autentică a acestuia la aplicare a toate trei abordări terapeutice atât la pacienții fără, cât și cu diabet zaharat tip 2 deja la 6 luni de monitorizare, loturile pacienților supuși DSAR manifestând o superioritate statistică în ameliorarea acestui parametru, eveniment notabil până la finele perioadei de supraveghere.

Concluzii. Atât tratamentul farmacologic cu blocantele SNS Moxonidină și Bisoprolol, cât și cel minim invaziv prin DSAR au ameliorat capacitatea la efort fizic a pacienților cu HTA rezistentă, IC cu fracție de ejecție păstrată cu sau fără diabet zaharat tip 2 deja la 6 luni de evaluare, efectul benefic fiind amplificat până la finele perioadei de supraveghere. Analiza comparativă a dinamicilor distanței parcurse la test „mers 6 min” relevă o superioritate statistică a DSAR versus ambele regimuri farmacoterapice la etapele mai precoce în grupul pacienților cu diabet zaharat tip 2 și începând cu 12 luni de monitorizare în grupul pacienților non-diabetici, tendința manifestă până la finele studiului.

Reducerea autentică a nivelului plasmatic de NT-proBNP a fost marcat în toate loturile de cercetare de la prima etapă de monitorizare independent de prezența diabetului zaharat tip 2 la aplicarea a toate trei scheme de tratament, DSAR demonstrând o eficiență terapeutică superioară față de ambele regimuri terapeutice.

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

Summary. The impact of renal denervation on physical exercise capacity and NT-proBNP levels in resistant hypertension and heart failure with preserved ejection fraction and or without type 2 diabetes mellitus.

Introduction. Data from clinical trials suggest the effectiveness of renal denervation in improving cardiac function and exercise capacity in hypertensive patients with heart failure with preserved ejection fraction and reduced ejection fraction. The data presented are part of the literature review/results obtained within the institutional project with the acronym DIAFEREZIS.

Aim. Comparative evaluation of the efficacy of renal denervation versus pharmacological treatment on exercise capacity and plasma NT-proBNP levels in patients with resistant hypertension, heart failure with preserved ejection fraction in association or without type 2 diabetes mellitus at two years of follow-up.

Materials and methods. To achieve the research objectives, a prospective, open, randomized clinical trial was conducted that enrolled 250 eligible patients with resistant hypertension and heart failure with preserved ejection fraction. Patients were divided into two groups of 125 subjects each depending on the presence of type 2 diabetes mellitus, subsequently, each group was randomized into three evaluation groups in accordance with the treatment supplemented to the previously administered standardized one: groups I and IV – Moxonidine, groups II and V – Bisoprolol and patients in groups III and VI underwent renal denervation. Patients were evaluated for a period of 2 years.

Results. Patients in all research groups demonstrated an authentic increase in the distance covered in the „6-minute walk" test already at 6 months of evaluation, this dynamic being comparable in the pharmacological and interventional treatment groups in patients without diabetes, while in the group of resistant hypertensive patients with type 2 diabetes, the group of patients undergoing RDN shows statistical superiority in improving this parameter.

Increased at the initial stage in all six research groups, the plasma level of NT-proBNP recorded a statistical reduction when applying all three therapeutic approaches in both patients without and with type 2 diabetes already at 6 months of monitoring, the groups of patients undergoing RDN showing statistical superiority in improving this parameter, a notable event until the end of the surveillance period.

Conclusions. Both pharmacological treatment with the SNS blockers Moxonidine and Bisoprolol, and the minimally invasive one with RDN improved the exercise capacity of patients with resistant hypertension, HF with preserved ejection fraction with or without type 2 diabetes mellitus already at 6 months of evaluation, the beneficial effect being amplified until the end of the surveillance period. Comparative analysis of the dynamics of the distance covered in the „6 min walk" test reveals a statistical superiority of RDN versus both pharmacotherapeutic regimens at the earlier stages in the group of patients with type 2 diabetes mellitus and starting with 12 months of evaluation in the group of non-diabetic patients, the trend manifesting until the end of the study.

The authentic reduction of the plasma level of NT-proBNP was marked in all research groups from the first monitoring stage independently of the presence of type 2 diabetes mellitus when applying all three treatment schemes, RDN demonstrating a superior therapeutic efficiency compared to both therapeutic regimens.

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

Резюме. Влияние почечной денервации на физическую активность и плазменный уровень N-концевого фрагмента натрийуретического пропептида B-типа при резистентной гипертензии и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса при наличии либо отсутствии сахарного диабета 2 типа.

Введение. Данные клинических испытаний свидетельствуют об эффективности ренальной денервации в улучшении функции сердца и переносимости физических нагрузок у больных артериальной гипертензией с сердечной недостаточностью с сохраненной и сниженной фракцией выброса. Представленные данные являются частью обзора литературы/результатов, полученных в рамках институционального проекта с аббревиатурой DIAFEREZIS.

Цель. Сравнительная оценка эффективности ренальной денервации и фармакологического лечения на толерантность к физической нагрузке и плазменный уровень NT-proBNP у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса при наличии либо отсутствии сахарного диабета 2 типа при двухлетнем наблюдении.

Результаты. Пациенты всех групп исследования продемонстрировали достоверное увеличение пройденного расстояния в тесте «6-минутная ходьба» уже через 6 месяцев наблюдения, причем данная динамика была сопоставима в группах фармакологического и интервенционного лечения у пациентов без сахарного диабета, тогда как в группе больных резистентной артериальной гипертензии с сахарным диабетом 2 типа группа пациентов, перенесших ренальную денервацию, демонстрируется статистическое превосходство в улучшении данного показателя.

Повышенный на начальном этапе во всех шести группах исследования уровень NT-proBNP в плазме крови регистрировал достоверное снижение при применении всех трех терапевтических подходов как у пациентов без, так и с сахарным диабетом 2 типа уже через 6 месяцев наблюдения, причем группы пациентов, перенесших ренальную денервацию, показали статистическое превосходство в улучшении этого параметра, что было значимым событием вплоть до конца периода наблюдения.

Вывод. Как фармакологическое лечение блокаторами СНС моксонидином и бисопрололом, так и малоинвазивное лечение с применением ренальной денервации улучшили толерантность к физической нагрузке у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, СН с сохраненной фракцией выброса с сахарным диабетом 2 типа или без него уже через 6 месяцев наблюдения, максимальный положительный эффект будучи зарегестрирован к концу периода наблюдения. Сравнительный анализ динамики пройденного расстояния в тесте «6-минутная ходьба» выявляет статистическое превосходство ренальной денервации над обеими схемами

фармакотерапии на более ранних сроках в группе больных сахарным диабетом 2 типа, а начиная с 12 месяцев наблюдения в группе больных без диабета, данная тенденция сохраняется до конца исследования.

Достоверное снижение уровня NT-proBNP в плазме крови отмечено во всех группах исследования с первого этапа наблюдения независимо от наличия сахарного диабета 2 типа при применении всех трех схем лечения, причем ренальная денервация продемонстрировала более высокую терапевтическую эффективность по сравнению с обеими схемами медикаментозного лечения.

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

Introducere.

Denervarea renală (DSAR) este o procedură relativ nouă, recunoscută ca o a treia opțiune pentru gestionarea hipertensiunii arteriale (HTA) în cele mai recente ghiduri europene, fiind suplimentată la farmacoterapia pentru atingerea valorilor-țintă a tensiunii arteriale [1,2]. Având în vedere interconexiunea dintre HTA, hiperactivitatea simpatică și dezvoltarea insuficienței cardiace (IC), până și studiile realizate în fazele incipiente au explorat DSAR ca tratament opțional pentru a depăși rezistența la diuretice la această categorie de pacienți [3]. Fezabilitatea, siguranța și potențiala eficacitate a DSAR în IC și alte comorbidități cardiometabolice au fost sugerate și studiate cu mulți ani în urmă [4]. Mai mult, aderența slabă sau scăzută la medicație – aproximativ 27-50% dintre pacienții cu IC nu aderă în mod optim la medicamentele prescrise – joacă un rol cheie în progresia IC, iar un potențial grup țintă de pacienți care fie nu tolerează, fie nu aderă la β-blocante ar putea fi candidați pentru DSAR [5-7].

Influența DSAR asupra evoluției IC cu fracție de ejecție păstrată la pacienții cu HTA rezistentă a fost studiată anterior și de către cercetătorii din Republica Moldova, demonstrând un impact pozitiv la aplicarea acestui tip de tratament [8, 9]. În acest articol pe lângă pacienții cu HTA rezistentă vom aborda și o altă categorie de pacienți cu afecțiune legată de activitatea sporită a SNS – hipertensivi rezistenți cu diabet zaharat tip 2.

Scopul studiului.

Evaluarea comparativă a eficacității denervării renale versus tratament farmacologic asupra capacității la efort fizic și nivelului plasmatic de NT-proBNP la pacienții cu HTA rezistentă, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată în asociere sau fără cu diabet zaharat tip 2 la doi ani de monitorizare.

Materiale și metode.

Pentru realizarea obiectivelor cercetării a fost proiectat studiul clinic prospectiv, deschis, randomizat. Screeningul-ui primar au fost supuși 521 pacienți aparent rezistenți la terapia antihipertensivă administrată. Toți pacienții au administrat tratament ambulator standardizat pe parcurs a 4 săptămâni cu trei remedii antihipertensive în doze zilnice maxim tolerate, unul dintre care fiind diuretic din grupul derivatelor de tiazidă, pentru a corespunde definiției de HTA rezistentă: Losartan 100 mg, Amlodipina 10 mg și Indapamida 1,5 mg. În cursul evaluării 271 pacienți au fost excluși din studiu pe motivul diagnosticării HTA secundare sau HTA pseudorezistente. Astfel, tuturor criteriilor de includere au corespuns 250 pacienți cu HTA rezistentă, diabetici și non-diabetici cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție preservată. Ulterior, a fost efectuată repartizarea în două grupuri a câte 125 pacienți în funcție de prezența diabetului zaharat tip 2. Persoanele din fiecare grup au fost aleatoriu randomizați în 3 loturi de observație conform tratamentului adăugat la cel anterior administrat: loturile I și IV – Moxonidina, loturile II și V – Bisoprolol și loturile III și VI – DSAR. Pacienții au fost monitorizați pe parcurs a doi ani la 6, 12, 18 și 24 luni. La fiecare scrutin pentru aprecierea evoluției insuficienței cardiace a fost efectuat testul mers „6 minute” și evaluat nivelul plasmatic al NT-proBNP. Studiul s-a desfășurat în conformitate cu principiile Declarației de la Helsinki, corespundere cu exigențele etice și a primit aviz favorabil din partea Comitetutului de Etică a Cercetării al IMSP Institutul de Cardiologie.

Rezultate.

Pacienții din toate loturile de cercetare au demonstrat o majorare autentică a distanței parcurse la test „mers 6 minute” deja la 6 luni de evaluare, această dinamică fiind comparabilă în loturile de tratament farmacologic și intervențional la pacienții fără diabet zaharat, în timp ce în grupul pacienților hipertensivi rezistenți cu diabet zaharat tip 2, lotul pacienților supuși DSAR manifestă o superioiritate statistică în ameliorarea acestui parametru (Tab.1, 2). Începând cu 12 luni de monitorizare și în grupul pacienților hipertensivi rezistenți fără diabet zaharat lotul supus DSAR înregistrează o majorare statistic semnificativ mai mare de distanță parcursă la test „mers 6 minute”, această tendință fiind menținută până la finele perioadei de supraveghere în ambele grupuri de cercetare.

Tabelul 1

Evoluția testului mers "6 minute" la aplicarea diverselor scheme de tratament la pacienții cu HTA rezistentă (m)

Variabile	Lotul I	Lotul II	Lotul III	P
Inițial	378,52±13,56	369,88±14,98	367,32±21,16	> 0,05
6 luni	389,40±13,54	382,48±15,04	384,72±20,98	> 0,05
Dinamica	+10,88±0,22***	+12,60±0,28***	+17,40±6,12***	> 0,05
12 luni	397,18±13,44	392,52±15,05	408,84±22,22	> 0,05
Dinamica	+18,66±2,10***	+22,64±0,28***	+41,52±10,16***	= 0,001
18 luni	404,18±13,44	401,54±15,06	426,88±21,99	> 0,05
Dinamica	+25,66±2,10***	+31,66±0,31***	+59,56±11,20***	< 0,001
24 luni	410,82±13,34	412,90±14,82	432,72±21,03	> 0,05
Dinamica	+32,30±2,11***	+43,02±3,62***	+65,40±9,33***	< 0,001

Tabelul 2

Evoluția testului mers "6 minute" la aplicarea diverselor scheme de tratament la pacienții cu HTA rezistentă și DZ tip 2 (m)

Variabile	Lotul IV	Lotul V	Lotul VI	P
Inițial	385,0±13,57	354,30±13,52	368,60±17,88	> 0,05
6 luni	396,96±13,55	367,70±13,54	388,04±17,71	> 0,05
Dinamica	+11,96±0,14***	+13,40±0,31***	+19,44±4,22***	< 0,01
12 luni	404,98±13,56	380,84±13,27	406,88±17,62	> 0,05
Dinamica	+19,98±0,14***	+26,54±3,67***	+38,28±4,43***	= 0,001
18 luni	411,08±13,55	387,86±13,25	422,80±17,62	> 0,05
Dinamica	+26,08±0,17***	+33,56±3,67***	+54,20±4,40***	< 0,001
24 luni	418,10±13,56	398,18±13,28	436,80±17,61	> 0,05
Dinamica	+33,1±0,18***	+43,88±3,70***	+68,2±4,42***	< 0,001

Ameliorarea progresivă a capacității la efort fizic a continuat în toate loturile de cercetare astfel, încât către finele studiului distanța parcursă în grupul pacienților non-diabetici a constituit 410,82 ± 13,34 m în lotul de tratament suplimentat cu Moxonidină versus 412,90 ± 14,82 m în lotul de tratament suplimentat cu Bisoprolol și 432,72 ± 21,03 m în lotul DSAR, p > 0,05, ce a corespuns CF II (NYHA). În acest mod, a fost notată o majorare față de etapa inițială de 32,30 ± 2,11 m versus 43,02 ± 3,62m și 65,40 ± 9,33 m în loturile I, II și III, respectiv, p < 0,001 (Tab.1).

În grupul pacienților cu diabet zaharat tip 2 a fost înregistrată o dinamică similară de ameliorare a capacității la efort fizic, distanța parcursă constituind la 2 ani de monitorizare 418,10 ± 13,56 m în lotul IV versus 398,18 ± 13,28 m în lotul V și 436,80 ± 17,61 în lotul VI, respectiv, p > 0,05. Astfel, lotul pacienților cu diabet zaharat tip 2 tratamentul cărora a fost suplimentat cu Moxonidină a notat o creștere în distanța parcursă la test „mers 6 min" cu 33,1 ± 0,18 m comparativ cu etapa de înrolare în studiu versus 43,88 ± 3,70 m în lotul suplimentat cu Bisoprolol și + 68,20 ± 4,42 m la pacienții supuși DSAR, p < 0,001 (Tab.2).

Majorat la etapa inițială în toate cele șase loturi de cercetare, nivelul plasmatic al NT-proBNP a înregistrat o reducere autentică a acestuia la aplicare a toate trei abordări terapeutice atât la pacienții fără, cât și cu diabet zaharat tip 2 deja la 6 luni de monitorizare, loturile pacienților supuși DSAR manifestând o superioritate statistică în ameliorarea acestui parametru, eveniment notabil până la finele perioadei de supraveghere (Figura 1, 2).

La doi ani de monitorizare grupul pacienților cu HTA rezistentă, IC cu fracție de ejecție păstrată non-diabetici a consemnat următoarea reducere a nivelului plasmatic de NT-proBNP comparativ cu etapa de înrolare în studiu: – 29,62 ± 2,91 pg/mL în lotul de tratament suplimentat cu Moxonidină versus – 36,4 ± 1,84 pg/mL în lotul suplimentat cu Bisoprolol și – 67,81 ± 6,91 pg/mL în lotul suplimentat cu DSAR, p < 0,001 (Fig.1).

În grupul pacienților cu HTA rezistentă, IC cu fracție de ejecție păstrată și DZ tip 2 a fost documentată o dinamică similară în reducerea nivelului plasmatic de NT-proBNP, astfel încât la finele studiului a constituit – 28,07 ± 0,56 pg/mL versus - 25,89 ± 0,89 pg/mL și – 50,80 ± 3,54 pg/mL în loturile IV, V și VI, respectiv, p < 0,001 (Fig. 2).

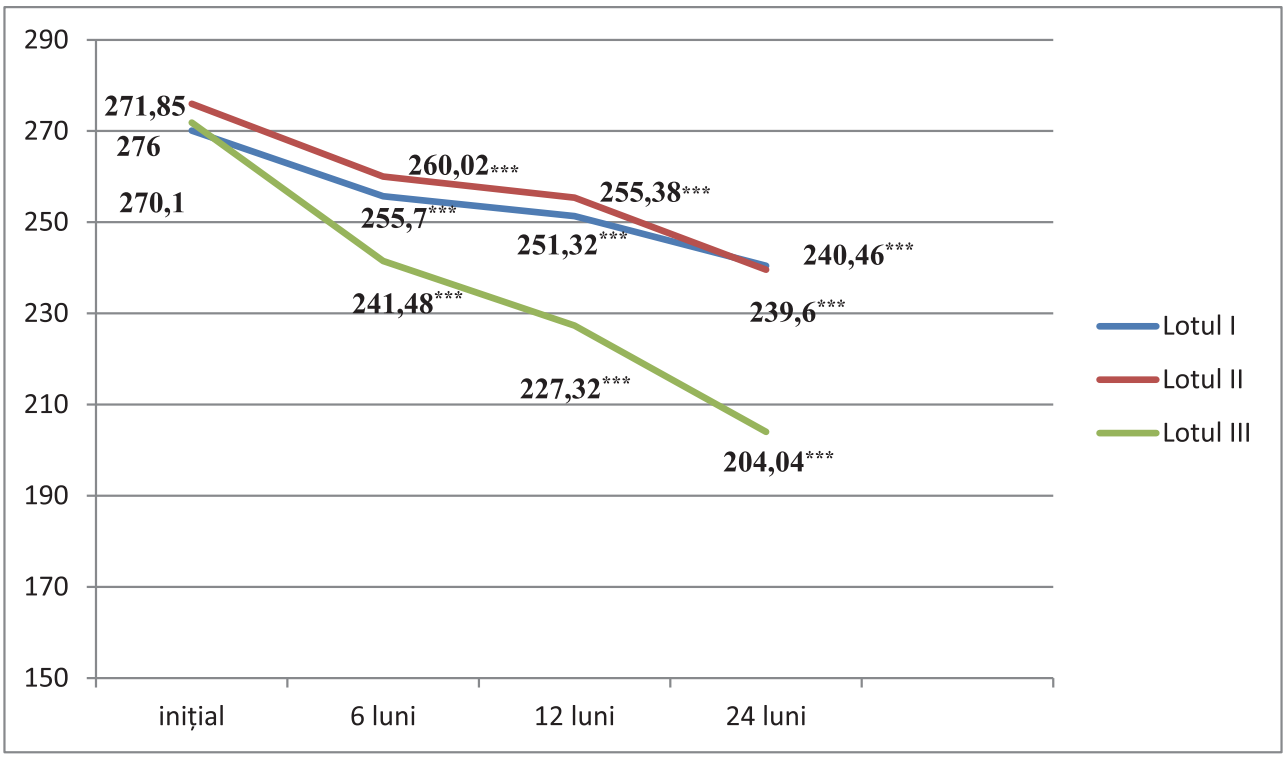

Figura 1. Evoluția NTpro-BNP la pacienții cu HTA rezistentă (pg/mL)

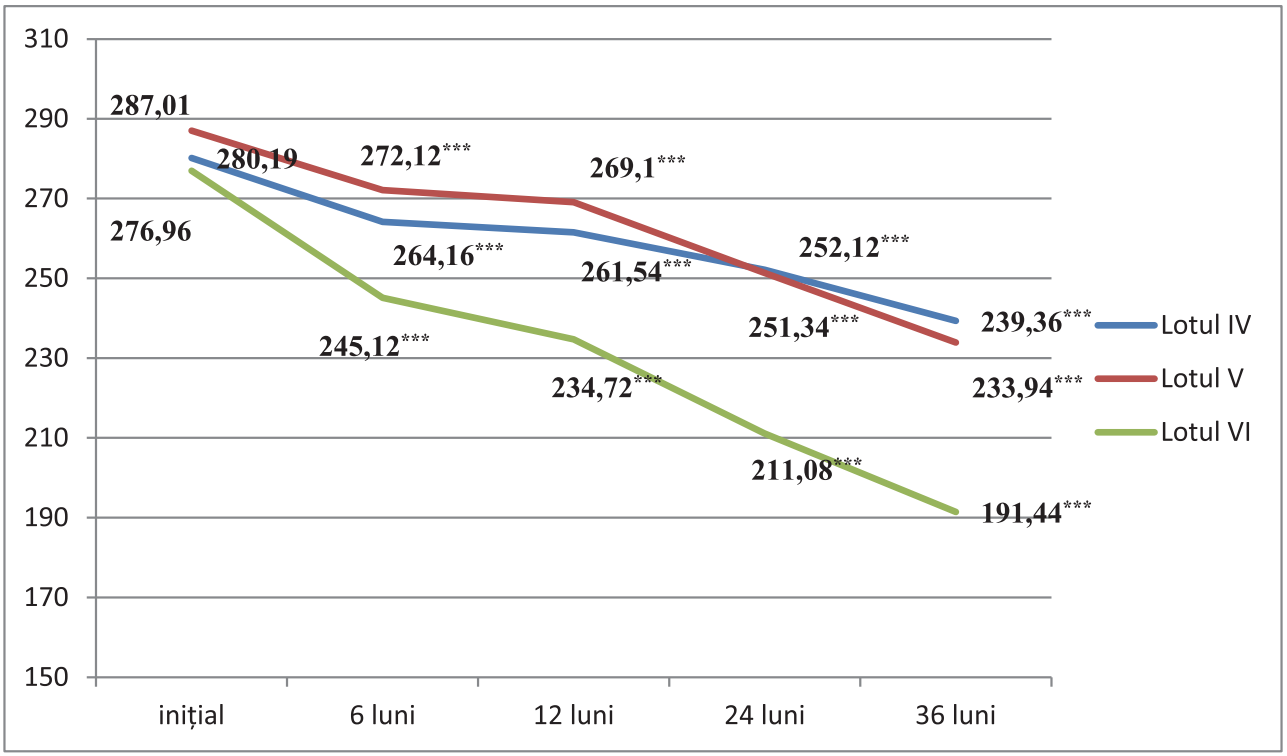

Figura 2. Evoluția NTpro-BNP la pacienții cu HTA rezistentă și DZ tip 2 (pg/mL)

Concluzii.

Atât tratamentul farmacologic cu blocantele SNS Moxonidină și Bisoprolol, cât și cel minim invaziv prin DSAR au ameliorat capacitatea la efort fizic a pacienților cu HTA rezistentă, IC cu fracție de ejecție păstrată cu sau fără diabet zaharat tip 2 deja la 6 luni de evaluare, efectul benefic fiind amplificat până la finele perioadei de supraveghere. Analiza comparativă a dinamicilor distanței parcurse la test „mers 6 min" relevă o superioritate statistică a DSAR versus ambele regimuri farmacoterapice la etapele mai precoce în grupul pacienților cu diabet zaharat tip 2 și începând cu 12 luni de monitorizare în grupul pacienților non-diabetici, tendința manifestă până la finele studiului.

Reducerea autentică a nivelului plasmatic de NT-proBNP a fost marcat în toate loturile de cercetare de la prima etapă de monitorizare independent de prezența diabetului zaharat tip 2 la aplicarea a toate trei scheme de tratament, DSAR demonstrând o eficiență terapeutică superioară față de ambele regimuri terapeutice.

Bibliografie.

1. Mancia G, Kreutz R, Brunström M et al. *2023 ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension.* J. Hypertens., 2023; 41:1874–2071.
2. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM et al. *2024 ESC Guidelines for the Management of Elevated Blood Pressure and Hypertension.* Eur. Heart J., 2024; 45:3912–4018.
3. Dornas WC, Silva ME. *Animal Models for the Study of Arterial Hypertension.* J. Biosci., 2011; 36:731–737.
4. Böhm M, Linz D, Urban D et al. *Renal Sympathetic Denervation: Applications in Hypertension and Beyond.* Nat. Rev. Cardiol., 2013; 10:465–476.
5. Jarrah M, Khader Y, Alkouri O et al. *Medication Adherence and Its Influencing Factors among Patients with Heart Failure: A Cross Sectional Study.* Medicina, 2023; 59:960.
6. Cheng C, Donovan G, Al-Jawad N, Jalal Z. *The Use of Technology to Improve Medication Adherence in Heart Failure Patients: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials.* J. Pharm. Policy Pract., 2023; 16:81.
7. Huber M, Busch AK, Stalder-Ochsner I et al. *Medication Adherence in Adults after Hospitalization for Heart Failure: A Cross-Sectional Study.* Int. J. Cardiol. Cardiovasc. Risk Prev., 2024; 20:200234.
8. Moiseeva A, Carauș A. *Corelația reducerii valorilor tensionale cu ameliorarea gradului de insuficiență cardiacă la pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament.* Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2020; vol.1(65), pp. 228-231.
9. Moiseeva A, Cărăuș A, Popescu L., Cărăuș M. *Evoluția nivelului plasmatic a peptidei natriuretice cerebrale (tip-B) N-terminală sub tratament de lungă durată cu blocanți ai sistemului nervos simpatic în hipertensiunea rezistentă.* Romanian Journal of Cardiology, 2019; vol. 29, Suppl., pp. 272-273.