

**RECEȚIONAT**

Agenția Națională pentru Cercetare

și Dezvoltare \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 2021

**AVIZAT**

Secția AȘM \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 2021

**RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL**

**privind implementarea proiectului din cadrul Programului de Stat (2020-2023)**

„Studiul comparativ al impactului unor abordări diverse în tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente la pacienții cu sau fără diabet zaharat” *cu cifrul nr. 20.80009.8007.04*

Prioritatea Strategică

Sănătate

Conducătorul proiectului

Caraș Alexandru

Directorul organizației

Moscalu Vitalie

Consiliul științific

Popovici Mihail

Chișinău 2021

## 1. Scopul etapei anuale conform proiectului depus la concurs

Evaluarea dinamică a pacienților înrolați și estimarea primară a reacțiilor adverse în lotul pacienților supuși DSAR. Evaluarea derulării proiectului.

## 2. Obiectivele etapei anuale

1. Evaluarea dinamică a pacienților la 3 și 6 luni de monitorizare
2. Aprecierea aderenței pacienților la tratament
3. Estimarea primară a reacțiilor adverse în lotul pacienților supuși DSAR
4. Revizuirea tratamentului antihipertensiv la pacienții supuși DSAR

## 3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. Evaluarea în dinamică a 250 pacienți înrolați în studiu la 3 și 6 luni pentru examinarea eficacității tratamentului medicamentos sau completat cu DSAR asupra valorilor tensionale, funcției diastolice, nivelului NT-proBNP, metabolismului glucidic și insulinoresistenței prin metode clinice și paraclinice stabilite în protocol.
2. Prelucrarea statistică și analiza datelor obținute în urma evaluării pacienților la etapa de înrolare în studiu pentru aprecierea caracteristicilor clinico-hemodinamice și aderenței pacienților la tratament.
3. Estimarea primară a reacțiilor adverse și revizuirea tratamentului antihipertensiv la pacienții supuși DSAR.

## 4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. Au fost completate loturile de cercetare până la numărul preconizat de 250 pacienți, obiectivul parțial realizat în anul 2020 din motivul fluxului redus de pacienți cauzat de pandemia Covid-19. Toți pacienții înrolați au fost evaluați la 3 și 6 luni de monitorizare.
2. A fost evaluată caracteristica clinico-hemodinamică, dar și complianța pacienților la tratament la etapa de înrolare în studiu.
3. Toți 50 pacienți supuși DSAR au fost evaluați intra- și postprocedural la 3 și 6 luni pentru aprecierea ratei reacțiilor adverse. Schema tratamentului medicamentos a fost revizuită la toți pacienții supuși DSAR în funcție de valorile tensionale apreciate prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale 24 ore la fiecare etapă de evaluare.

## 5. Rezultatele obținute (descriere narativă 3-5 pagini)

Pentru completarea loturilor de studiu în Departamentul Hipertensiuni arteriale au fost evaluați 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 276 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, 158 – HTA pseudorezistentă, 30 – nu au întrunit criteriile de

incluere. 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. De menționat că dintre toți pacienți cu diabet zaharat în studiu au fost înrolați doar cei care în ultimele trei săptămâni nu au modificat tratamentul cu hipoglicemizante orale. În urma randomizării prin metoda plicurilor pacienții din fiecare grup au fost divizați în 3 loturi în funcție de tratamentul suplimentat la cel anterior administrat: lotul I – Moxonidina, lotul II – Biroprolol, lotul III – DSAR.

Pe parcursul anului curent toți pacienții incluși în studiu au fost evaluați la etapa inițială, majoritatea pacienților la 3 și 6 luni, iar unii pacienți și la 12 luni. Totodată, a fost efectuată prelucrarea statistică și analizarea datelor obținute în urma examenului clinic și paraclinic al pacienților la etapa de înrolare în studii.

Repartizarea după gen a pacienților în loturi a fost omogenă, 66% (165 pacienți) fiind bărbați și 34% (85 pacienți) femei. În acest mod, în studiu clinic inițiat incidența HTA rezistente la bărbați este practic dublu mai mare decât la femei, fapt confirmat în mai multe trialuri clinice internaționale.

Vârsta medie a pacienților a constituit  $51,14 \pm 0,82$  ani în lotul I,  $51,74 \pm 0,85$  în lotul II,  $52,16 \pm 1,03$  în lotul III,  $53,0 \pm 0,62$  în lotul IV,  $50,66 \pm 0,86$  în lotul V și  $51,88 \pm 1,03$  în lotul VI, fără prezența diferenței statistic semnificative între loturi ( $p > 0,05$ ).

Ereditatea agravată a fost constatată la 68,4% bolnavi. Dat fiind faptul că obezitatea a fost unul dintre criteriile de excludere din studiu, toți pacienții înrolați au avut un IMC normal, valoarea medie a acestuia în loturi a fost  $25,28 \pm 0,16 \text{ kg/m}^2$ .

Durata medie a maladiei a fost între 2 și 3 ani la majoritatea pacienților:  $30,24 \pm 1,42$  luni în lotul I,  $24,68 \pm 1,4$  în lotul II,  $26,28 \pm 2,45$  în lotul III,  $27,02 \pm 1,54$  în lotul IV,  $30,16 \pm 1,26$  în lotul V și  $30,88 \pm 1,98$  în lotul VI.

Analiza parametrilor hemodinamici a demonstrat o alură ventriculară omogenă în toate loturile de cercetare, astfel, în lotul I a constituit  $73,16 \pm 1,23$ , lotul II –  $70,84 \pm 0,76$ , lotul III –  $72,40 \pm 0,99$ , lotul IV –  $71,92 \pm 0,75$ , lotul V –  $74,34 \pm 0,98$  și în lotul VI –  $73,40 \pm 1,20 \text{ c/min}$ ,  $p > 0,05$ .

Totodată, la etapa inițială a fost notată și omogenitatea loturilor după valorile tensiunii arteriale de birou, acestea corespunzând gradului III al HTA. În acest mod, tensiunea arterială sistolică de birou a înregistrat următoarele valori:  $188,16 \pm 1,89 \text{ mmHg}$ ,  $187,30 \pm 2,16 \text{ mmHg}$ ,  $189,84 \pm 1,16 \text{ mmHg}$ ,  $190,22 \pm 1,34 \text{ mmHg}$ ,  $188,08 \pm 1,33 \text{ mmHg}$  și  $191,44 \pm 2,37 \text{ mmHg}$  în loturile I, II, III, IV, V și VI, respectiv,  $p > 0,05$ . Tensiunea arterială diastolică de birou a constituit în lotul I  $110,96 \pm 1,36 \text{ mmHg}$ , în lotul II –  $109,84 \pm 1,21 \text{ mmHg}$ , în lotul III –  $112,12 \pm 0,67 \text{ mmHg}$ , în lotul IV –  $108,64 \pm 0,90 \text{ mmHg}$ , în lotul V –  $108,30 \pm 0,82 \text{ mmHg}$  și în lotul VI –  $109,60 \pm 1,21 \text{ mmHg}$ ,  $p > 0,05$ .

Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale 24 ore a permis aprecierea valorilor medii nictemirale ale TAS și TAD, variabilității TA, dar și definitivarea profilului diurn circadian. Astfel, TAS m/24 ore a înregistrat următoarele valori:  $176,14 \pm 1,43 \text{ mmHg}$  în lotul I,  $180,04 \pm 1,60 \text{ mmHg}$  în lotul II,  $179,96 \pm 1,35 \text{ mmHg}$  în lotul III,  $178,32 \pm 1,22 \text{ mmHg}$  în lotul IV,  $178,82 \pm 1,22 \text{ mmHg}$  în lotul V și  $180,56 \pm 1,99 \text{ mmHg}$  în lotul VI, nefiind consemnată diferența statistică a valorilor între loturi. TAS m/zi a constituit  $178,78 \pm 1,43 \text{ mmHg}$ ,  $182,32 \pm 1,58 \text{ mmHg}$ ,  $180,96 \pm 1,35 \text{ mmHg}$ ,  $179,72 \pm 1,21 \text{ mmHg}$ ,  $180,66 \pm 1,24 \text{ mmHg}$  și  $182,16 \pm 1,95 \text{ mmHg}$  în loturile I, II, III, IV, V și VI, respectiv,  $p > 0,05$ . Loturile de cercetare au fost omogene și după valorile TAS m/noapte care au

notat  $172,74 \pm 1,43$  mmHg în lotul I versus  $177,26 \pm 1,60$  mmHg în lotul II versus  $177,76 \pm 1,40$  mmHg în lotul III versus  $176,18 \pm 1,27$  mmHg în lotul IV versus  $176,32 \pm 1,19$  mmHg în lotul V și  $178,04 \pm 2,06$  mmHg în lotul VI. Aceiași repartizare omogenă între loturi a fost marcată și după valorile medii ale TAD. În acest mod, TAD m/24 ore a constituit în loturile I, II, III, IV, V și VI  $100,60 \pm 0,86$  mmHg,  $101,70 \pm 0,93$  mmHg,  $102,48 \pm 0,52$  mmHg,  $99,42 \pm 0,93$  mmHg,  $101,80 \pm 0,62$  mmHg și  $101,52 \pm 0,94$  mmHg, respectiv. Valorile înregistrate ale TAD m/zi au fost:  $102,74 \pm 0,88$  mmHg în lotul I,  $104,04 \pm 0,95$  mmHg în lotul II,  $105,08 \pm 0,51$  mmHg în lotul III,  $102,94 \pm 0,91$  mmHg în lotul IV,  $104,24 \pm 0,58$  mmHg în lotul V și  $103,64 \pm 0,88$  mmHg în lotul VI,  $p > 0,05$ . TAD m/noapte a notat  $98,42 \pm 0,89$  mmHg în lotul I,  $99,26 \pm 0,97$  mmHg în lotul II,  $99,84 \pm 0,59$  mmHg în lotul III,  $98,20 \pm 0,91$  mmHg în lotul IV,  $99,82 \pm 0,63$  mmHg în lotul V și  $99,92 \pm 0,95$  mmHg în lotul VI,  $p > 0,05$ .

Variabilitatea majorată a tensiunii arteriale a fost marcată la etapa de înrolare în studiu în toate loturile de cercetare în mod comparabil, astfel, pacienții prezentând un risc sporit pentru evenimente cardiovasculare fatale. Așadar, variabilitatea TAS m/zi a constituit  $17,39 \pm 0,27$  în lotul I,  $16,78 \pm 0,33$  în lotul II,  $17,01 \pm 0,27$  în lotul III,  $17,14 \pm 0,21$  în lotul IV,  $16,38 \pm 0,20$  în lotul V și  $16,59 \pm 0,23$  în lotul VI,  $p > 0,05$ . Variabilitatea TAS m/noapte a notat următoarele valori:  $16,13 \pm 0,19$ ,  $16,20 \pm 0,27$ ,  $15,96 \pm 0,20$ ,  $16,38 \pm 0,19$ ,  $16,02 \pm 0,23$  și  $16,84 \pm 0,20$  în loturile I, II, III, IV, V și VI, respectiv,  $p > 0,05$ . Variabilitatea TAD m/zi în lotul I a fost  $15,51 \pm 0,22$ , în lotul II –  $14,99 \pm 0,28$ , în lotul III –  $15,15 \pm 0,247$ , în lotul IV –  $15,07 \pm 0,18$ , în lotul V –  $14,79 \pm 0,26$  și în lotul VI –  $15,49 \pm 0,17$ ,  $p > 0,05$ . Variabilitatea TAD m/noapte a înregistrat  $15,15 \pm 0,20$  în lotul I,  $15,05 \pm 0,23$  în lotul II,  $14,72 \pm 0,29$  în lotul III,  $14,86 \pm 0,20$  în lotul IV,  $14,58 \pm 0,25$  în lotul V și  $15,44 \pm 0,25$  în lotul VI,  $p > 0,05$ .

La analiza profilului diurn circadian pentru TAS s-a notat că la etapa inițială majoritatea pacienților au prezentat profilul patologic non-dipper. Astfel, pentru TAS acest profil a fost prezent la 34 (68%) pacienți din lotul I, 31 (62%) pacienți din lotul II, 19 (76%) pacienți din lotul III, 36 (72%) pacienți din lotul IV, 38 (76%) pacienți din lotul V și 20 (80%) pacienți din lotul VI. Profilul patologic night-picker a fost înregistrat la 5 (10%), 6 (12%), 3 (12%), 5 (10%), 3 (6%) și 2 (8%) pacienți din loturile I, II, III, IV, V și VI, respectiv. Un alt profil extrem patologic over dipper s-a notat la câte 6 (12%) pacienți din lotul I și II, la 1 (4%) pacient din lotul III, 7 (14%) pacienți din lotul IV, 5 (10%) pacienți din lotul V și 2 (8%) pacienți din lotul VI. Profilul fiziologic dipper a prezentat un număr mai mic de pacienți: 5 (10%), 7 (14%), 2 (8%), 2 (4%), 4 (8%) și 1 (4%) din loturile I, II, III, IV, V și VI, respectiv. Repartizarea pacienților în loturi după acest parametru a fost omogenă, fără prezența diferențelor statistic autentice ( $\chi^2 = 8,05$ ,  $p > 0,05$ ).

În mod similar, repartizarea pacienților în loturi după profilul diurn circadian al TAD a fost comparabilă între loturi, majoritatea pacienților prezentând profilul patologic non-dipper: 36 (72%) în lotul I, 30 (60%) în lotul II, 16 (64%) în lotul III, 36 (72%) în lotul IV și V și 19 (76%) în lotul VI. Profilul night-picker a fost notat la 6 (12%), 8 (16%), 5 (20%), 6 (12%), 4 (8%) și 4 (16%) pacienți din loturile I, II, III, IV, V și VI. Profilul patologic over dipper a fost înregistrat la 4 (8%) pacienți din lotul I și II, 2 (8%) pacienți din lotul III, 3 (6%) pacienți din loturile IV și V și 1 (4%) pacient din lotul VI. Profilul fiziologic dipper au prezentat 4 (8%), 8 (16%), 2 (8%), 5 (10%), 7 (14%) și 1 (4%) pacienți din loturile I, II, III, IV, V și VI, respectiv.

În studiu au fost înrolați pacienți cu HTA rezistentă și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată. Astfel, valoarea medie a fracției de ejeție în loturi a constituit  $60,66 \pm 0,32$  %.

La etapa inițială toți pacienții au prezentat un anumit grad de hipertrofie a miocardului VS manifestat prin valori majorate ale septului interventricular (SIV), peretelui posterior al VS (PPPVS), indicelui masei miocardului al VS (IMMVS) și grosimii relative a peretelui posterior al VS (GRPPVS), loturile fiind comparabile după acești parametri. Valoarea medie a SIV a constituit  $14,08 \pm 0,31$  mm în lotul I,  $13,82 \pm 0,29$  mm în lotul II,  $14,12 \pm 0,29$  mm în lotul III,  $13,96 \pm 0,22$  mm în lotul IV,  $14,24 \pm 0,24$  mm în lotul V și  $13,84 \pm 0,30$  mm în lotul VI,  $p > 0,05$ . PPPVS a notat următoarele valori:  $13,64 \pm 0,25$  mm,  $13,26 \pm 0,28$  mm,  $13,48 \pm 0,26$  mm,  $13,52 \pm 0,21$  mm,  $13,30 \pm 0,22$  mm și  $13,56 \pm 0,32$  mm în loturile I, II, III, IV, V și VI, respectiv,  $p > 0,05$ . Reieșind din valorile diametrului telediastolic al VS, SIV, PPVS și suprafața corporală a fost calculată valoarea IMMVS care a înregistrat următoarele valori:  $164,88 \pm 6,92$  g/m<sup>2</sup> în lotul I,  $154,41 \pm 6,24$  g/m<sup>2</sup> în lotul II,  $169,21 \pm 7,65$  g/m<sup>2</sup> în lotul III,  $170,08 \pm 6,01$  g/m<sup>2</sup> în lotul IV,  $170,84 \pm 6,29$  g/m<sup>2</sup> în lotul V și  $169,76 \pm 8,02$  g/m<sup>2</sup> în lotul VI,  $p > 0,05$ . Totodată, a fost calculată și GRPPVS care a constituit  $0,53 \pm 0,02$  în lotul I,  $0,52 \pm 0,02$  în lotul II,  $0,51 \pm 0,02$  în lotul III,  $0,51 \pm 0,01$  în lotul IV,  $0,49 \pm 0,01$  în lotul V și  $0,51 \pm 0,01$  în lotul VI de observație,  $p > 0,05$ .

Valorile GRPPVS și a IMMVS au permis aprecierea tipului de remodelare a miocardului VS a pacienților înrolați. Astfel, majoritatea pacienților din toate loturile de cercetare au prezentat hipertrofia concentrică: 39 (78%), 35 (70%), 22 (88%), 38 (76%), 34 (68%) și 21 (84%) în loturile I, II, III, IV, V și VI, respectiv. Remodelare concentrică a fost înregistrată la câte 4 (8%) pacienți din loturile I, IV și V și la 5 (10%) pacienți din lotul II, nefiind notată la pacienții din loturile III și VI. Hipertrofia excentrică au avut 7 (14%) pacienți din lotul I, 8 (16%) – din loturile II și IV, 3 (12%) – din loturile III și VI și 11 (22%) pacienți din lotul V. Repartizarea pacienților în loturi după tipul de remodelare a m-lui VS a fost omogenă ( $\chi^2 = 12,34$ ,  $p > 0,05$ ).

Evaluarea parametrilor ecocardiografici la examenul doppler tisular a demonstrat comparabilitatea loturilor după toți parametri la etapa inițială, astfel fiind posibilă o examinare comparativă veridică a evoluției acestora la etapele ulterioare sub influența diferitor scheme de tratament.

Așadar, viteza unde e' la nivelul septal a fost inițial redusă în toate loturile de observație, constituind o valoare medie de  $4,16 \pm 0,03$  cm/s.

Estimarea presiunii medii în capilarul pulmonar prin raportul E/e' a notat o valoare patologică ( $> 14$ ) a acestuia în toate loturile de cercetare cu o valoare medie a acestuia  $15,0 \pm 0,03$ .

Volumul indexat al AS (LAVI) a fost majorat în toate loturile de observație având o valoare medie de  $38,04 \pm 0,09$  ml/m<sup>2</sup>.

Velocitatea maximă la nivelul valvei tricuspide (peakTRvel) de asemenea s-a constatat a fi crescută față de normal ( $< 2,8$  m/s) și înregistrând o valoare medie de  $2,92 \pm 0,01$  m/s.

Metoda ecocardiografică Doppler transmitral a permis evaluarea unor parametri adiționali ai funcției diastolice, precum E/A, TDE, TRIV și Vp.

Raportul E/A a fost redus inițial în toate loturile de monitorizare, fără a nota diferențe statistice la analiza comparativă între ele. Astfel, în lotul I raportul E/A a fost  $0,74 \pm 0,02$  versus  $0,75 \pm 0,01$  în lotul II,  $0,74 \pm 0,02$  în lotul III,  $0,75 \pm 0,01$  în lotul IV,  $0,74 \pm 0,01$  în lotul V și  $0,73 \pm 0,02$  în lotul VI,  $p > 0,05$ .

Timpul de decelerare a undei E (TDE) a fost majorat în toate trei grupuri: lotul I -  $238,92 \pm 2,13$  msec versus  $237,66 \pm 2,72$  msec în lotul II,  $241,32 \pm 2,59$  msec în lotul III,  $239,06 \pm 1,95$  msec în lotul IV,  $236,44 \pm 2,18$  msec în lotul V și  $241,84 \pm 1,94$  msec în lotul VI,  $p > 0,05$ . Totodată, s-a înregistrat și timpul de relaxare izovolumetrică majorat (TRIV), constituind o valoare medie în loturi de  $122,96 \pm 0,40$  msec.

Reducerea progresivă a vitezei de propagare a fluxului sangvin intraventricular (Vp) se înregistrează pe parcursul agravării disfuncției diastolice. Toți pacienții din studiu, având un anumit grad de disfuncție diastolică la etapa de înrolare, au prezentat valori reduse ale Vp, media acestora fiind de  $39,73 \pm 0,12$  cm/s.

Raportul velocităților sistolice și diastolice în venele pulmonare (S/D) redus la etapa de înrolare în toate loturile de cercetare a constituit o valoare medie de  $0,73 \pm 0,002$ .

Velocitatea undei retrograde A în venele pulmonare (Ar) majorată la etapa inițială a fost înregistrată în toate loturile de cercetare având o valoare medie de  $36,59 \pm 0,08$  cm/s.

Aprecierea parametrilor ecocardiografici după tehnicile dopplerului transmitral, tisular și evaluarea fluxului venos pulmonar au notat prezența unui anumit grad de disfuncție diastolică la toți pacienți la etapa de înrolare în studiu. Astfel, majoritatea pacienților au prezentat gradul I de disfuncție diastolică – afectarea relaxării: 39 (78%) în lotul I și II, 23 (92%) în lotul III, 44 (88%) în lotul IV, 42 (84%) în lotul V și 21 (84%) în lotul VI. Gradul II de disfuncție diastolică (aspect pseudonormal) a fost prezent la câte 10 (20%) pacienți din loturile I și II, 2 (8%) pacienți din lotul III, 5 (10%) pacienți din lotul IV, 8 (16%) pacienți din lotul V și 3 (12%) pacienți din lotul VI. Cel mai nefavorabil tip al disfuncției diastolice – aspect restrictiv au manifestat câte un pacient din loturile I, II, IV și VI.

Evaluarea gradului de insuficiență cardiacă a fost efectuată prin aprecierea distanței parcurse la test mers 6 minute și nivelului plasmatic al NT-proBNP. În acest mod, distanța medie parcursă de către pacienți a constituit  $358,13 \pm 6,34$  m, iar valoarea medie a NT-proBNP –  $274,15 \pm 2,0$  pg/mL.

Aldosteronul seric a fost apreciat doar la etapa inițială pentru excluderea HTA secundare. Valoarea acestuia s-a dovedit a fi în limitele normale în toate loturile de cercetare:  $120,89 \pm 10,85$  pg/mL în lotul I,  $138,39 \pm 11,16$  pg/mL în lotul II,  $76,67 \pm 2,86$  pg/mL în lotul III,  $127,26 \pm 9,74$  pg/mL în lotul IV,  $121,44 \pm 9,98$  pg/mL în lotul V și  $108,38 \pm 11,15$  pg/mL în lotul VI.

Metanefrine și normetanefrine plasmatice au fost apreciate atât pentru diagnosticarea HTA secundare, cât și estimarea activității SNS la etapa de înrolare în studiu. Valoarea medie a acestora s-a inclus în referințele normei, fiind comparabilă în toate loturile. Valoarea metanefrinelor plasmatice a constituit:  $33,83 \pm 2,34$  pg/mL,  $35,70 \pm 2,09$  pg/mL,  $30,23 \pm 2,19$  pg/mL,  $33,76 \pm 1,84$  pg/mL,  $33,45 \pm 1,82$  pg/mL și  $34,08 \pm 2,81$  pg/mL în loturile I, II, III, IV, V și VI, respectiv,  $p > 0,05$ . Normetanefrinele plasmatice au înregistrat următoarele valori:  $78,36 \pm 5,97$  pg/mL în lotul I,  $80,99 \pm 5,07$  pg/mL în lotul II,  $73,52 \pm 6,36$  pg/mL în lotul III,  $82,42 \pm 4,94$  pg/mL în lotul IV,  $86,55 \pm 4,77$  pg/mL în lotul V și  $73,02 \pm 7,30$  pg/mL în lotul VI,  $p > 0,05$ .

Estimarea funcției renale a notat valorile ureei și creatininei serice normale în toate loturile de cercetare. Totodată, a fost calculată și eRFG, care de asemenea a prezentat valori medii normale, loturile fiind omogene după acest parametru:  $91,30 \pm 1,97$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> versus  $92,28 \pm 2,11$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $93,92 \pm 2,15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $94,24 \pm 1,77$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $92,07 \pm 1,94$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> și  $91,58 \pm 2,77$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> în loturile I, II, III, IV, V și VI, respectiv,  $p > 0,05$ .

Afectarea funcției endoteliale s-a manifestat prin nivelul majorat al microalbuminuriei în toate loturile de observație:  $54,25 \pm 1,84$  g/24 ore în lotul I,  $58,97 \pm 1,93$  g/24 ore în lotul II,  $66,84 \pm 2,10$  g/24 ore în lotul III,  $62,02 \pm 1,73$  g/24 ore în lotul IV,  $60,84 \pm 1,79$  g/24 ore în lotul V și  $56,24 \pm 2,42$  g/24 ore. Totodată, proteinuria a fost prezentă la 76% pacienți din lotul I și III, 84% - din lotul II, 78% - din lotul IV, 88% - din lotul V și 80% pacienți din lotul VI,  $\chi^2 = 3,38$ ,  $p > 0,05$ .

Grație prezenței diabetului zaharat tip 2 la jumătate dintre pacienți înrolați în studiu, a fost marcată și prezența diferenței statistice semnificative a glicemiei bazale între loturi:  $5,57 \pm 0,05$  mmol/l în lotul I versus  $5,66 \pm 0,04$  mmol/l în lotul II,  $5,36 \pm 0,10$  în lotul III,  $7,04 \pm 0,17$  mmol/l în lotul IV,  $6,83 \pm 0,15$  mmol/l în lotul V și  $7,0 \pm 0,13$  mmol/l în lotul VI,  $p < 0,001$ .

Evaluarea complianței pacienților la terapia antihipertensivă a notat lipsa pacienților cu aderență joasă și prevalența pacienților cu complianța înaltă care a fost prezentă la 45 (90%) pacienți din lotul I, 43 (86%) din lotul II, 23 (92%) din lotul III, 42 (84%) din lotul IV, 43 (86%) din lotul V, și 22 (88%) pacienți din lotul VI, totodată, complianța medie la tratament a fost înregistrată la 5 (10%), 7 (14%), 2 (8%), 8 (16%), 7 (14%) și 3 (12%) pacienți din loturile I, II, III, IV, V și VI, respectiv.

Tratamentului minim invaziv prin desimpatizarea arterelor renale au fost supuși 50 pacienți, jumătate dintre care fiind diabetici. Din grupul reacțiilor adverse intraprocedurale la 6 a fost notată apariția hipotensiunii și dezvoltarea intraprocedurală a bradicardiei cu o frecvență de 44 b/min la 1 pacient, cauzate de administrarea anesteticului, dar și nerespectarea de către pacienți a regimului de hidratare preoperatorie recomandat de către medicul anesteziolog. Din grupul complicațiilor intraprocedurale rar întâlnite face parte și disecția arterei renale care s-a produs la 1 pacient și soluționată prin angioplastie cu instalare de stent. Din reacții adverse minore a fost înregistrată apariția lombalgiilor de intensitate moderată la 6 pacienți la câteva ore distanță postprocedural.

În urma efectuării tratamentului minim invaziv prin DSAR la majoritatea pacienților postprocedural a fost revizuit regimul de terapie antihipertensivă, caracterizat atât prin reducerea dozei, cât și numărului de remedii antihipertensive administrate. Luând în considerare că efectul antihipertensiv crește în timp, tratamentul medicamentos este revizuit continuu, evaluarea cantitativă și calitativă a acestuia va fi efectuată la etapele ulterioare.

## 6. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații

### **Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice publicate în anul de referință în cadrul proiectului din Programul de Stat**

„Studiul comparativ al impactului unor abordări diverse în tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente la pacienții cu sau fără diabet zaharat”

#### 1. Teze ale conferințelor științifice

1.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

1. **Moiseeva A.**, Caraus A., Moscalu V., Abras M., Surev A., Falkovskaya A., Bitca A., Cociu M. The effectiveness of renal denervation performed with various types of catheters on blood pressure values in patients with resistant hypertension. In: *European Journal of Heart Failure*. 2021, vol. 23(2), p. 269. ISSN:1879-0844.

2. **Moiseeva A.**, Caraus A., Ciobanu N., Moscalu V., Abras M., Surev A. The impact of

renal denervation treatment on left ventricular remodeling in patients with resistant hypertension. In: *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021, vol. 28 (1), p. i147. ISSN: 2047-4873.

3. **Sapojnic N.**, Caraus A., Moscalu V., Durnea A., Bitca A., Moiseeva A., Ciobanu N. Interdependence between left ventricular diastolic dysfunction and arterial elasticity alteration. In: *Journal of Hypertension*. 2021, vol. 39 (1), e.315. ISSN: 0263-6352.

4. Falkovskaya A., Mordovin V., Pekarskiy S., Manukyan M, Zyubanova I., Lichikaki V., Ryabova T., Baev A., Shelemehov A., Vtorushina A., **Moiseeva A.**, **Caraus A.** High renal resistance indices and high pulse pressure may limit nephroprotective efficacy of renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. In: *Journal of Hypertension*. 2021, vol. 39 (1), e.361. ISSN: 0263-6352.

5. Falkovskaya A., Mordovin V., Pekarskiy S., Zyubanova I., Manukyan M, Lichikaki V., Sukhareva A., Baev A., **Moiseeva A.**, **Caraus A.** Renal denervation may slow the progression of subclinical brain damage in diabetic patients with resistant hypertension during 3 years follow-up. In: *Journal of Hypertension*. 2021, vol. 39 (1), e.361. ISSN: 0263-6352.

6. **Moiseeva A.**, Caraus A., Ciobanu N., Moscalu V., Calenici O., Bitca A., Sapojnic N., Caraus M. The influence of renal denervation on blood pressure variability in patients with resistant hypertension. In: *Journal of Hypertension*. 2021, vol. 39 (1), e.150. ISSN: 0263-6352.

7. **Moiseeva A.**, Carauș A., Cociu M., Belogubeț V. Modularea activității sistemului nervos simpatic prin diverse abordări terapeutice la pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată. In: *Romanian Journal of Cardiology*. 2021, vol. 31 (S), pp. 189-190. ISSN: 1583-2996.

## 7. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului

Luând în considerare actualizarea recentă a indicațiilor pentru DSAR în tratamentul pacienților cu hipertensiune arterială de către experții cu renume în domeniul respectiv rezultatele obținute au un impact științific înalt completând datele necesare cu cele proiectate pe populația hipertensivă a Republicii Moldova. Informația obținută va permite aprecierea acelei categorii de pacienți care va beneficia cel mai mult de tratament minim invaziv prin DSAR, astfel ameliorând controlul valorilor tensionale și metabolismului glucidic la pacienți cu risc sporit pentru evenimente cardiovasculare majore și reducând ratele de morbitate și mortalitate, având un impact social important, dar și va reduce costurile directe și indirecte legate de această maladie (impact economic).

## 8. Infrastructura de cercetare utilizată în cadrul proiectului

Pentru realizarea scopului și obiectivelor anuale a proiectului a fost folosită infrastructura Institutului de Cardiologie: Departamentul Hipertensiuni arteriale unde au fost selectați, dar și monitorizați pacienți la toate etapele de evaluare; Departamentul Diagnostic Funcțional unde au fost efectuate examinările ecocardiografice, duplex a arterelor renale, ecografia renală, MAATA 24 ore; Laboratorul Clinic Diagnostic a permis efectuarea investigațiilor de laborator preconizate în design-ul studiului; secția de Cateterism cardiac unde a fost efectuată DSAR. Totodată,



contract de achiziții pentru efectuarea aldosteronului seric, metanefrinelor plasmatică și insulinei a fost semnat cu laboratoarele private Synevo și In Vitro.

**9. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului**

Implementarea rezultatelor obținute la nivel național a fost efectuată prin prezentarea acestora în cadrul conferințelor clinice specialiștilor din domeniu.

**10. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului**

Cu scopul implementării rezultatelor obținute la nivel internațional anul recent am continuat colaborarea strânsă cu experții din domeniul respectiv al Departamentului Hipertensiuni arteriale din Institutul Științific a o.Tomsk, datele cercetării fiind prezentate în cadrul forumurilor științifice din Rusia.

**11. Dificultățile în realizarea proiectului**

Dificultăți în realizarea proiectului anul recent nu am întâmpinat.

**12. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de prezentări la foruri științifice (comunicări, postere – pentru cazurile când nu au fost publicate în materialele conferințelor, reflectate în p. 6)**

➤ Manifestări științifice internaționale (în străinătate)

1. **Moiseeva Anna**, doctor în științe medicale; Форум молодых кардиологов. От противоречий к инновациям в современной кардиологии. Российское Кардиологическое общество, Россия, 3-4 июня, 2021 года. Устный доклад на тему «Резистентная эссенциальная гипертензия – сравнительный антигипертензивный эффект при ренальной денервации катетерами разных поколений».

2. **Moiseeva Anna**, doctor în științe medicale; IX Съезд кардиологов Сибирского федерального округа. Российское Кардиологическое общество, Россия, 13-14 октября, 2021 года. Устный доклад на тему «Десимпатизация почечных артерий в лечении артериальной гипертензии».

**13. Aprecierea și recunoașterea rezultatelor obținute în proiect (premii, medalii, titluri, alte aprecieri).**

Domnul profesor Carauș Alexandru a fost onorat cu titlul de Founding Member in International Contemporary Medical Academy of Science.

**14. Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media**

**15. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate în anul 2021 de membrii echipei proiectului**

Moiseeva Anna, Teză de doctorat „Tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente: implicații farmacologice și intervenționale”, conducător științific Carauș Alexandru.

**16. Materializarea rezultatelor obținute în proiect**

## 17. Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei în anul 2021

- Membru/președinte al comitetului organizatoric/științific, al comisiilor, consiliilor științifice de susținere a tezelor
  1. Carauș, Alexandru / Susținerea tezei de doctorat a doamnei Sedaia Ecaterina / 11.02.2021 / membru al Consiliului Științific Specializat
  2. Carauș Alexandru / aprobarea rezultatelor tezei de doctorat a domnului Surev Artiom / 6.07.2021 / referent oficial
  3. Carauș Alexandru / Conferința clinico-științifică „Co-Sentor – o cale sigură și confortabilă pentru pacienții hipertensivi. De la aderență la tratament, la eficacitatea antihipertensivă” / 23.09.2021 / președinte
  4. Moiseeva Anna / Conferința clinico-științifică „Co-Sentor – o cale sigură și confortabilă pentru pacienții hipertensivi. De la aderență la tratament, la eficacitatea antihipertensivă” / 23.09.2021 / membru
  5. Carauș Alexandru / Conferința clinico-științifică „Valodip – lovitură dublă în tratamentul HTA” / 4.03.2021 / președinte
  6. Carauș Alexandru / Conferința clinico-științifică „De la inimă la inimă” / 01.10.2021 / președinte
- Redactor / membru al colegiilor de redacție al revistelor naționale / internaționale

## 18. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect

Pe parcursul anului 2021 pentru completarea loturilor de studiu până la numărul preconizat de 250 pacienți, obiectivul parțial realizat în anul 2020 din motivul fluxului redus de pacienți cauzat de pandemia Covid-19, în Departamentul Hipertensiuni arteriale au fost evaluați 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 276 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, 158 – HTA pseudorezistentă, 30 – nu au întrunit criteriile de includere. Toți pacienții incluși în studiu au fost evaluați la etapa inițială, majoritatea pacienților la 3 și 6 luni, iar unii pacienți și la 12 luni. Totodată, a fost efectuată prelucrarea statistică și analizarea datelor obținute în urma examenului clinic și paraclinic al pacienților la etapa de înrolare în studii. Repartizarea după gen a pacienților în loturi a fost omogenă, 66% (165 pacienți) fiind bărbați și 34% (85 pacienți) femei. Vârsta medie a pacienților a constituit  $51,14 \pm 0,82$  ani în lotul I,  $51,74 \pm 0,85$  în lotul II,  $52,16 \pm 1,03$  în lotul III,  $53,0 \pm 0,62$  în lotul IV,  $50,66 \pm 0,86$  în lotul V și  $51,88 \pm 1,03$  în lotul VI, fără prezența diferenței statistice semnificative între loturi ( $p > 0,05$ ). Ereditatea agravată a fost constatată la 68,4% bolnavi. Durata medie a maladiei a fost între 2 și 3 ani la majoritatea pacienților. Totodată, la etapa inițială a fost notată și omogenitatea loturilor după valorile tensiunii arteriale de birou, acestea corespunzând gradului III al HTA. Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale 24 ore a permis aprecierea valorilor medii nictemirale ale TAS și TAD, variabilității TA, dar și definitivarea profilului diurn circadian. Variabilitatea majorată a tensiunii arteriale a fost marcată la etapa de înrolare în studiu în toate loturile de cercetare în mod comparabil, astfel, pacienții prezentând un risc sporit pentru evenimente cardiovasculare fatale. La analiza profilului diurn circadian s-a notat că la etapa inițială majoritatea pacienților au prezentat profilul patologic non-dipper. În studiu au fost înrolați pacienți cu HTA rezistentă și insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată. Astfel, valoarea medie a fracției de ejecție în loturi a constituit  $60,66 \pm 0,32$  %. La etapa inițială toți pacienții au prezentat un anumit grad de hipertrofie a miocardului VS manifestat prin valori majorate ale septului interventricular, peretelui posterior al VS, indicelui masei miocardului al VS și grosimii relative a peretelui posterior al VS, loturile fiind comparabile după acești parametri. Aprecierea parametrilor ecocardiografici după tehnicile dopplerului transmitral, tisular și evaluarea fluxului venos pulmonar au notat prezența unui anumit grad de disfuncție diastolică la toți pacienții la etapa de înrolare în studiu, majoritatea pacienților având gradul I de disfuncție diastolică – afectarea relaxării. Afectarea funcției endoteliale s-a manifestat prin nivelul majorat al microalbuminuriei în toate loturile de observație, totodată, proteinuria a fost prezentă la 80,8 % pacienți. La pacienții supuși DSAR a fost estimată rata primară a efectelor adverse, acestea în marea majoritate a cazurilor fiind minore și reversibile. Majorității pacienților postprocedural a fost revizuit regimul de terapie antihipertensivă, caracterizat atât prin reducerea dozei, cât și numărului de remedii

antihypertensive administrate.

### **Summary**

During 2021 to complete the study groups up to the expected number of 250 patients, the partial goal achieved in 2020 due to the low flow of patients caused by the Covid-19 pandemic, in the Department of Arterial Hypertension were evaluated 521 apparently resistant patients. During 4 weeks patients received standardized pharmacological treatment with 3 antihypertensive remedies in maximum tolerated daily doses: Losartan 100 mg, Amlodipine 10 mg, Indapamide 1.5 mg. Subsequently, out of the total number of patients examined, 276 were excluded from the study for various reasons: 20 patients with hyperaldosteronism, 33 - significant hemodynamically stenosis of the renal arteries, 3 - fibro-muscular dysplasia of the renal arteries, 25 - sleep apnea syndrome, 7 - pheochromocytoma, 158 - pseudoresistant hypertension, 30 - did not meet inclusion criteria. All patients included in the study were evaluated at baseline, most patients at 3 and 6 months, and some patients at 12 months. At the same time, statistical processing and analysis of data obtained from clinical and paraclinical examination of patients at the stage of enrollment in studies was performed. The gender distribution of patients in groups was homogeneous, 66% (165 patients) being men and 34% (85 patients) women. The mean age of the patients was  $51.14 \pm 0.82$  years in group I,  $51.74 \pm 0.85$  years in group II,  $52.16 \pm 1.03$  years in group III,  $53.0 \pm 0.62$  in group IV,  $50.66 \pm 0.86$  in group V and  $51.88 \pm 1.03$  in group VI, without the presence of a statistically significant difference between groups ( $p > 0.05$ ). Aggravated heredity was found in 68.4% of patients. The average duration of the disease was between 2 and 3 years in most patients. At the same time, at the initial stage, the homogeneity of the lots was noted according to the office blood pressure values, which correspond to grade III of hypertension. Outpatient monitoring of blood pressure 24 hours allowed the assessment of nocturnal mean values of SBP and DBP, BP variability, but also the finalization of the circadian diurnal profile. The increased variability in blood pressure was marked at the enrollment stage in the study in all research groups in a comparable way, thus, patients presenting an increased risk for fatal cardiovascular events. When analyzing the circadian diurnal profile, it was noted that at the initial stage most patients presented a non-dipper pathological profile. Patients with resistant hypertension and heart failure with preserved ejection fraction were enrolled in the study. Thus, the average value of the ejection fraction in lots was  $60.66 \pm 0.32\%$ . At the initial stage, all patients had a certain degree of LV myocardial hypertrophy manifested by increased values of the interventricular septum, LV posterior wall, LV myocardial mass index and relative LV posterior wall thickness, the groups being comparable according to these parameters. The assessment of echocardiographic parameters according to the techniques of transmitral and tissue doppler and the evaluation of pulmonary venous flow noted the presence of a certain degree of diastolic dysfunction in all patients at the enrollment stage in the study, most patients having grade 1 diastolic dysfunction - impaired relaxation. Impaired endothelial function was manifested by increased levels of microalbuminuria in all observation groups, at the same time, proteinuria was present in 80.8% of patients. In patients undergoing DSAR, the

primary rate of adverse effects was estimated, most of which were minor and reversible. In most postprocedural patients, the antihypertensive therapy regimen was reviewed, characterized by both dose reduction and the number of antihypertensive remedies administered.

**6. Recomandări, propuneri**

Se recomandă continuarea derulării proiectului pentru atingerea obiectivelor scontate.

Conducătorul de proiect \_\_\_\_\_ / Carauș Alexandru

Data: 15.11.2021

LȘ

**Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare**  
**Cifrul proiectului: 20.80009.8007.04**

<b>Cheltuieli, mii lei</b>				
<b>Denumirea</b>	<b>Cod</b>		<b>Anul de gestiune</b>	
	<b>Eco (k6)</b>	<b>Aprobat</b>	<b>Modificat +/-</b>	<b>Precizat</b>
<b>Cheltuieli</b>	<b>2</b>	<b>693,5</b>		<b>693,5</b>
<b>Cheltuieli de personal</b>	<b>21</b>	<b>642,8</b>		<b>642,8</b>
<b>Remunerarea muncii</b>	<b>211</b>	<b>518,4</b>		<b>518,4</b>
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211	518,4		518,4
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211180	518,4		518,4
<b>Contribuții și prime de asigurări obligatorii</b>	<b>212</b>	<b>124,4</b>		<b>124,4</b>
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100	124,4		124,4
<b>Bunuri și servicii</b>	<b>22</b>	<b>50,7</b>		<b>50,7</b>
Servicii de cercetări științifice contractate	222930	50,7		50,7
<b>Total</b>		<b>693,5</b>		<b>693,5</b>

Conducătorul organizației Moscalu Vitalie

Contabil șef Iurașco Zinaida

Conducătorul de proiect Carauș Alexandru

Data: \_\_\_\_ 15.11.2021 \_\_\_\_\_

LS

## Componența echipei proiectului

Cifrul proiectului 20.80009.8007.04

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului)						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Caraș Alexandru	1964	Cerc.șt.principal	0,25	04.01.2021	
2.	Popescu Liuba	1971	Cerc.șt.coordonator	1,0	04.01.2021	
3.	Sapojnic Nadejda	1977	Cerc.șt.superior	1,0	04.01.2021	
4.	Durnea Aliona	1973	Cerc.științific	1,0	04.01.2021	
5.	Bîtcă Angela	1974	Cerc.științific	1,0	04.01.2021	
6.	Moiseeva Ana	1983	Cerc.științific	1,0	04.01.2021	
7.	vacansie		Cerc.științific	0,5		
8.	Cociu Maria	1991	Cerc.șt.stagiar	0,5	04.01.2021	

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	12,5 %
--	--------

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2021					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării	
---	--

Conducătorul organizației Moscalu Vitalie

Contabil șef Iurașco Zinaida

Conducătorul de proiect Caraș Alexandru

Data: \_\_\_\_\_ 15.11.2021 \_\_\_\_\_

LȘ

