

Fișa proiectului de cercetări aplicative

I. Denumirea direcției strategice, codul și denumirea proiectului

Sănătate și biomedicină: 15.817.04.46A **Abordări inovative în managementul hipertensiunii arteriale rezistente: implicații farmacologice versus intervenționale**

II. Obiectivele proiectului

Estimarea beneficiului denervării simpatică a arterelor renale versus tratament farmacologic asupra valorilor tensionale, variabilității și profilului diurn în HTA esențială rezistentă la tratament și persistența scăderii valorilor TA post procedural pe termen scurt și lung.

III. Termenul executării

01.01.2015-31.12.2019

IV. Volumul total planificat al finanțării: 737.5 (buget) + 265.0 (cofinanțare) = 1002,5 (mii lei)

V. Volumul finanțării pe perioada evaluată (mii lei)

Finanțarea planificată = 737.5 (buget) + 265.0 (cofinanțare) = 1002,5 (mii lei)	Executată = 737.5 (buget) + 265.0 (cofinanțare) = 1002,5 (mii lei)
---	--

VI. Subdiviziunile organizației executoare (laborator)

Laboratorul științific „**Hipertensiuni Arteriale**”

VII. Executorii

	<i>Nume, prenume, funcția în cadrul proiectului</i>
	Alexandru Caraus – director de proiect Angela Bîtea – executant principal Liuba Popescu – executant, Aliona Durnea – executant, Anatol Țâmbălari – executant, Nadejda Sapojnic – executant, Anna Moiseeva – executant, Mihaela Caraus- executant, Larisa Straticiuc – executant, Lilia Tacu - executant.

VIII. Sumarul activităților proiectului realizate în anul 2019

	<i>Activități planificate</i>	<i>Activități realizate și rezultate noi obținute în cadrul proiectului</i>
1.	Continuarea efectuării DSAR la pacienții ce întrunesc criteriile eligibile selectați anterior. Evaluarea în dinamică a pacienților supuși DSAR și analiza lor statistică.	A fost efectuată DSAR la 5 pacienți, toți pacienții au efectuat anterior angiografia renală și a fost confirmată corespunderea anatomică pentru efectuarea denervării renale. Merită de menționat faptul că denervarea arterelor renale a fost efectuată cu sisteme de catetere de ultima generație <i>Medtronic Spyral</i> , care au permis o

	<p>2. Estimarea beneficiului denervării renale versus tratament farmacologic asupra valorilor tensionale, indicilor de remodelare al miocardului VS și evoluției fragmentului pro-BNP și estimarea primară a incidenței reacțiilor adverse post DSAR.</p>	<p>ablație mai amplă, acoperind atât trunchiul principal al arterelor renale, cât și ramificațiile acestora.</p> <p>Reducerea semnificativă al peptidei NTpro-BNP s-a notat deja de la a 3-a lună de medicație. Normalizarea nivelului NTpro-BNP în lotul II de observație s-a notat la 12 luni, constituind valoare medie de $120,8 \pm 20,4$ pg/mL. Această dinamica pozitivă cu micșorarea nivelului NTpro-BNP s-a menținut pe întreaga perioadă de monitorizare, astfel ca la 36 luni acesta a atins valori medii de $142,6 \pm 14,6$ pg/mL în lotul I versus $67,6 \pm 8,9$ pg/mL în lotul II, $p < 0,001$.</p> <p>Administrarea ambelor scheme de tratament a redus semnificativ nivelul NTproBNP la pacienți cu HTA rezistentă la tratament, Bisoprolol însă a demonstrat o eficacitate net superioară față de Moxonidină cu normalizarea acestui parametru începând cu 12 luni de medicație continuă și menținerea acestui efect benefic până la finele studiului.</p> <p>Tratamentul de lungă durată cu blocanții sistemului nervos simpatic au demonstrat o îmbunătățire statistic semnificativă a nivelului plasmatic de NTproBNP cu o potență superioară a Bisoprololului la pacienții cu hipertensiune rezistentă și IC FEp.</p>
	<p>3. Aprecierea persistenței scăderii valorilor tensionale post procedural.</p>	<p>La 3 luni postprocedural s-a înregistrat reducerea statistic semnificativă a valorilor tensionale, constituind o reducere medie de 25 mmHg, $p < 0.01$ pentru TAS și 10 mmHg, $p < 0.01$ pentru TAD.</p> <p>Valori tensionale, obținute prin MAATA 24 ore, majorate la etapa inițială au notat o micșorare semnificativă la 3 luni după denervarea arterelor renale, constituind o reducere medie de 19 mmHg, $p < 0.01$ pentru TAS și o reducere medie de 9 mmHg, $p < 0.01$ pentru TAD.</p> <p>Efectul benefic s-a notat și în ameliorarea profilului diurn al ritmului circadian. La etapa inițială toți 15 pacienți au înregistrat profil diurn patologic: 66,7% pacienți cu profil "non-dipper", 20% pacienți cu profil diurn "night-picker" și 13,3% pacienți cu profil "over-dipper". La 3 luni de evaluare postprocedurală s-a notat o tendință de ameliorare a profilului diurn: majorarea numărului de subiecți cu profil "non-dipper" până la 86,7% pacienți din</p>

4.	Estimarea comparativă a eficacității denervării renale cu catetere de diferită generație versus tratament farmacologic.	<p>contul ”migrării” acestora dintr-un profil mai nefast, 1 pacient rămânând cu profil ”<i>over-dipper</i>” și 1 – cu profil ”<i>night-picker</i>”.</p> <p>Denervarea arterelor renale a fost efectuată la 14 pacienți cu sisteme de catetere a companiei <i>St.Jude EnligHTN</i>, la ultimii 10 pacienți s-au folosit sisteme de catetere de ultima generație <i>Medtronic Spyral</i>, care au permis o ablație mai amplă, acoperind atât trunchiul principal al arterelor renale, cât și ramificațiilor acestora cu diametru peste 3 mm. Rezultate obținute la analiza statistică a lotului cu denervarea arterelor renale a demonstrat o regresie semnificativă a valorilor tensionale de birou și a celor apreciate prin MAATA, îmbunătățirea profilului diurn circadian și ameliorarea parametrilor funcției diastolice.</p> <p>S-a demonstrat regresarea lentă a hipertrofiei ventriculare stângi cu reducerea progresivă a SIV, PPVS, IMMVS și GRPPVS cu o dinamică statistic semnificativă de la 6 luni, neatingând însă valorile normale de referință.</p>
5.	Activitate editoria	<p>Au fost selectate și analizate aproximativ 62 articole la tematica cercetării.</p> <p>Au fost publicate: 6 articole în reviste cu factor de impact mai mare de 3; 1 teza în revista internațională cu IF- 23,425; 2 articole în reviste internaționale din categoria B+; 4 articole în revistă națională cu categoria B, 1 poster la conferință internațională.</p>

IX. Lista lucrărilor științifice (monografii, articole, obiecte de proprietate intelectuală) cu referință la proiectul dat pe anul 2019

<p>Articole din reviste cu factor de impact:</p> <p>- articole din reviste cu factor de impact mai mare 3</p> <p>1. SAPOJNIC, N.C.; CARAUȘ, A.P.; ROIBU, C.D.; CARAUȘ, M.A.; MOSCALU, V.D. Evolution of LV remodeling geometry and insulin resistance indices under conventional active medication on RAS: ramipril and eprosartan. <i>European Journal of Heart Failure</i>, 2019, 21 (1), 202-203. ISSN:1879-0844. (IF: 13,965).</p> <p>2. MOISEEVA, A.N.; CARAUȘ, A.P.; CIOBANU, N.V.; MOSCALU, V.D.; SEDAEA, E.A.; SUREV, A.V.; DURNEA, A.S.; BÎTCA, A.I.; CARAUȘ, M.A.; UNTURA, L.P. The effects of long-term treatment with sympathetic nervous system blockers on diastolic function in patients with resistant hypertension and heart failure with preserved ejection fraction. <i>European Journal of Heart Failure</i>, 2019, 21 (1), 511. ISSN:1879-0844. (IF: 13,965).</p>
--

3. SEDAEA, E.A.; REVENCO, V.N.; MOISEEVA, A.N. Does metabolic syndrome influence right ventricular diastolic function in patients with preserved left ventricular systolic function? *European Journal of Heart failure*, 2019, 21 (1), p.406. ISSN:1879-0844. (IF: 13,965).
4. SAPOJNIC, N.C.; MOISEEVA, A.N.; CARAUȘ, A.P.; ROIBU, C.D.; CARAUȘ, M.A. Predictive value of HOMA-IR indices for severity of left ventricular diastolic dysfunction. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2019, 26 (1), p.677. ISSN 2047-4873. (IF: 5,64).
5. MOISEEVA, A.N.; CARAUȘ, A.P.; CIOBANU, N.V.; MOSCALU, V.D.; SUREV, A.I.; ABRAȘ, M.D.; CHIRILIUC, N.I.; SAPOJNIC, N.C.; BÎTCA, A.I.; CARAUȘ, M.A.; VÎZDOAGĂ-DABIJA, V.E. The effects of renal artery denervation on blood pressure values and diastolic dysfunction in resistant hypertension. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2019, 26 (1), 757-758. ISSN: 2047-4873. (IF: 5,64).
6. SAPOJNIC, N.C.; BÎTCA, A.I.; LACUSTA, A.I.; CARAUȘ, A.P.; CARAUȘ, M.A.; SEMIONOV, L.S. Influence of long-term therapy with Losartan, Valsartan and Eprosartan on left ventricular hypertrophy and NT- pro BNP level in hypertensives. *Journal of Hypertension*, 2019, 37 (1), 172-173. ISSN: ISSN 0263-6352. (IF: 4.092).
7. MOISEEVA, A.N.; CARAUȘ, A.P.; MOSCALU, V.D.; CIOBANU, N.V.; SUREV, A.I.; CARAUȘ, M.A.; CHIRILIUC, N.A.; ȚÎMBALARI, A.G.; UNTURA, L.P. The impact of long-term treatment with sympathetic nervous system blockers on blood pressure values in patients with resistant hypertension. *Journal of Hypertension*. *Journal of Hypertension*, 2019, 37 (1), 107-108. ISSN: ISSN 0263-6352. (IF: 4.092)

- **Articole din alte reviste internaționale**

Categoria B+

1. MOISEEVA, A.N.; CARAUȘ, A.P.; POPESCU, L.F.; CARAUȘ, M.A. 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, 29 (1), 272-273. ISSN 2537-2661.

Teze ale comunicărilor la congrese, conferințe, simpozioane, în culegeri internaționale:

1. SEDAEA, E.A.; EȘANU, A.E., IVANOV, V.M.; DUMANSCHI, C.A.; MOISEEVA, A.N.; ABRAȘ, M.P.; CALENICI, E.A.; GLOBALA, T.V. Catecholamine-induced cardiomyopathy in a patient with pheochromocytoma and polycystic kidney and liver disease: a case report. *European Heart Journal - Case Reports*, 2019, 3 (2), ytz062, <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytz062> (IF 23.239)

Articole din reviste naționale categoria B:

1. SAPOJNIC, N.C.; CARAUȘ, A.P.; SASU, D.B.; MOSCALU, V.D.; SEMIONOV, L.I.; DABIJA, V.I.; GONȚA, V.P.; HAREA, G. S.; RSSU, E.A.; CARAUȘ, M.A. Eficiența comparativă a tratamentului de durată cu ramipril și eprosrtan asupra disfuncției diastolice, insuficienței cardiace cu fracție de ejeecție păstrată și insulinorezistenței. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2019, 3 (81), 72-76. ISSN: ISSN 1729-8687.
2. SAPOJNIC, N.C.; CARAUȘ, A.P.; SEMIONOV, L.A.; BÎTCA, A.I.; CARAUȘ, M.A.; VÎZDOAGĂ, V.P.; NACU, N.G.; CIOBANU, N.V.; MOSCALU, V D. Rolul imagisticii

prin rezonanță magnetică în patologia cardiovasculară. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2019, 1(61), 125-131. ISSN 1857-0011.*

3. BÎTCA, A.I.; CARAUȘ, A.P.; MOSCALU, V.D.; CIOBANU, N.V., SAPOJNIC, N.C.; MOISEEVA, A.N.; CARAUȘ, M.A.; NACU, N.G. Terapii intervenționale noi în hipertensiunea arterială rezistentă la tratament. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2019, 1(61), 93-96. ISSN 1857-0011.*
4. MOISEEVA, A.N. Efectele denervării arterelor renale versus tratament farmacologic asupra valorilor tensionale și parametrilor funcției diastolice la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2019, 1(61), 180-184. ISSN 1857-0011.*
5. POPESCU, L.F.; CARAUȘ, A.P.; SASU, D.B. Unele aspect clinic în diagnosticul hiperaldosteronismului primar. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2019, 1(61), 88-93. ISSN 1857-0011.*

X. Relevanța rezultatelor științifice aplicative obținute, 2019

S-a estimat gradul ameliorării indicilor morfo-funcționali a cordului care caracterizează diastola, a nivelului sanguin de pro-BNP și gradul de reducere a valorilor TA în dependență de schema de tratament abordată. Prezența disfuncției diastolice a fost asociată cu sindrom clinic de insuficiență cardiacă cu o clasă funcțională medie II (NYHA) la 82% și clasa funcțională I (NYHA) la 18% subiecți. La toți pacienți incluși în studiu li s-au determinat prezența insuficienței cardiace cu fracție de ejecție păstrată și nivelul majorat al NTpro-BNP. Administrarea ambelor scheme de tratament a redus semnificativ nivelul NTproBNP la pacienți cu HTA rezistentă la tratament, Bisoprolol însă a demonstrat o eficacitate net superioară față de Moxonidină cu normalizarea acestui parametru începând cu 12 luni de medicație continuă și menținerea acestui efect benefic până la finele studiului.

S-au evaluat valorile predictive a markerului pro-BNP asupra dinamicii remodelării ventriculului stâng și disfuncției diastolice la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament și corelarea ei cu nivelul microalbuminuriei ca predictor de evaluare a afectării renale. Reducerea semnificativă a microalbuminuriei s-a produs deja la a 3-a lună de medicație din contul modificărilor în lotul de tratament cu Bisoprolol. Normalizarea excreției urinare de albumină s-a produs în lotul I la 24 luni, constituind $28,6 \pm 2,2$ mg/24 ore, și la 30 luni de observație în lotul II, cu o valoare medie a acesteia $27,8 \pm 3,7$ mg/24 ore. Iar nivelul ureei și creatininei serice, rata estimată de filtrare glomerulară nu s-au modificat semnificativ pe întreaga perioadă de supraveghere în ambele loturi.

S-au obținut date referitor la corelarea dintre gradul remodelării ventriculului stâng, disfuncției diastolice, variabilitatea și profilul TA și afectării subclinice de organ țintă la pacienții din loturile medicamentoase. Majoritatea pacienților incluși în studiu au prezentat profilul diurn patologic "non-dipper". La finele perioadei de supraveghere profilul diurn fiziologic "dipper" s-a înregistrat la 34% pacienți pentru GM TAN TAS și 82% pacienți pentru GM TAN TAD. Moxonidina a determinat îmbunătățirea cantitativă și calitativă superioară Bisoprololului în restabilirea unui profil circadian fiziologic al tensiunii arteriale, pattern-ul circadian "dipper" fiind notat la un număr mai mare de pacienți și la un termen mai precoce.

S-a determinat corelarea dintre gradul ameliorării indicilor morfo-funcționali a cordului, variabilitatea și profilul TA și a dinamicii capacității fizice în funcție de tratamentul aplicat.

Capacitatea fizică cuantificată prin distanța parcursă timp de 6 minute a demonstrat o creștere progresivă în ambele loturi de tratament. Ameliorarea semnificativă a capacității funcționale a pacienților înrolați a fost înregistrată la 6 luni de medicație: numărul subiecților cu CF III a scăzut până la 10 (20%) în lotul I și 14 (28%) în lotul II, CF II a fost determinată la 34 (68%) de pacienți din lotul I și 24 (48%) pacienți din lotul II, CF I s-a notat la 6 (12%) pacienți din lotul I și 12 (24%) din lotul II de medicație. Efectul maxim de majorare a distanței parcurse apare la 30 luni de tratament continuu și se menține până la finele perioadei de supraveghere.

S-a evaluat prealabil beneficiul denervării simpaticice a arterelor renale versus tratament farmacologic asupra valorilor tensionale, funcției diastolice, indicilor de remodelare a miocardului ventriculului stâng și a evoluției fragmentului pro-BNP. La 3 luni de evaluare s-a înregistrat o reducere semnificativă a TAS și TAD de oficiu în toate trei loturi de observație, cu o prevalență mai mare în grupul cu DSAR, cu menținerea ulterioară pe etape a aceeași tendințe. Tratamentul aplicat a avut o influență benefică asupra parametrilor funcției diastolice, a indicilor de remodelare a miocardului ventriculului stâng, gradul căreia a fost dependent de remediu utilizat. Astfel, medicația neîntreruptă pe parcursul a 3 luni s-a soldat cu o creștere semnificativă a raportului E/A în toate 3 loturi. Aceeași tendință a fost atestată și la 6 luni, fiind documentată prin normalizarea raportului E/A.

S-a identificat rata reacțiilor adverse la pacienții supuși DSAR. În urma utilizării cateterelor tip *Spyral*, care permit denervarea completă bilaterală a avut loc îmbunătățirea complianței procedurale fără reacții adverse și amplificarea eficacității DSAR.

XI. Rezumatul celor mai semnificative rezultate științifice aplicative obținute în cadrul proiectului în anul 2019

În baza studiului ce se desfășoară în Clinica Institutului de Cardiologie au fost implementate următoarele metode: 1) Estimarea interdependenței: nivelul pro-BNP - tipul de remodelare al miocardului ventriculului stâng. Aprecierea dependenței tipului de remodelare de nivelul pro-BNP. În funcție de tipul remodelării poate fi prognosticată evoluția revers modelării VS. 2) Determinarea influenței DSAR asupra masei miocardului VS. Masa miocardului VS reprezintă un parametru esențial pentru prognostic în stratificarea riscului cardiovascular. Reducerea masei miocardului VS post DSAR sugerează un prognostic mai favorabil pe termen lung la această categorie de pacienți. 3) Evaluarea impactului DSAR asupra profilului diurn circadian. Restabilirea unui profil circadian fiziologic al tensiunii arteriale va induce micșorarea riscului cardiovascular. Ameliorarea profilului diurn către un pattern circadian „*dipper*„ sugerează ameliorarea prognosticului pe termen lung în hipertensiunea arterială rezistentă.

XII. **Beneficiarul:** Ministerul Sănătății Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, Ministerului Educației, Culturii și Cercetării al Republicii Moldova

Conducătorul proiectului:

Carauș A., dr.hab.med., prof. cercet.