

RECEPȚIONAT

Agencia Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2020

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2020

RAPORT 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

Carauș Alexandru

Directorul organizației

Moscalu Vitalie

Consiliul științific/Senatul

Popovici Mihail

L.Ș.

Chișinău 2020

1. Scopul etapei anuale conform proiectului depus la concurs

Colectarea materialului primar - pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament cu sau fără diabet zaharat tip 2 care îndeplinesc criteriile de eligibilitate. Evaluarea derulării proiectului.

2. Obiectivele etapei anuale

1. Înrolare în studiu a 250 pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament cu sau fără diabet zaharat tip 2;
2. Evaluarea pacienților la etapa inițială;
3. Randomizarea pacienților în loturi de cercetare;
4. Inițierea tratamentului medicamentos izolat și suplینirea acestuia cu DSAR conform design-ului studiului.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. Evaluarea primară a circa 400 pacienți hipertensivi selectați în cadrul Dispensarului de Cardiologie și Clinicii Hipertensiuni arteriale.
2. Aprecierea eligibilității pacienților conform criteriilor de includere și excludere din studiu.
3. Randomizarea prin metoda plicurilor în 6 loturi de cercetare în funcție de tipul tratamentului aplicat.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. La etapa inițială screening-ului au fost supuși 378 pacienți hipertensivi aparent rezistenți, dintre care 196 pacienți au îndeplinit criteriile de includere fiind înrolați în cercetarea actuală.
3. În urma confirmării rezistenței la tratament medicamentos aplicat pacienții au fost divizați în două grupuri în funcție de prezența diabetului zaharat tip 2. Ulterior, fiecare grup a fost randomizat în 3 subloturi în funcție de medicație aplicată.
4. Toți pacienții înrolați în studiu au fost evaluați la etapa inițială prin efectuarea investigațiilor de laborator și instrumentale, preconizate în design-ul studiului.

5. Rezultatele obținute

Pentru inițierea studiului actual inițial a fost pregătit pachetul de documente necesar pentru aprobarea acestuia de către Comitetul de Etică a Cercetării. Pe 25.02.2020 Comitetul de Etică a Cercetării a Institutului de Cardiologie a decis că proiectul de cercetare „Studiul comparativ al impactului unor abordări diverse în tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente la pacienții cu sau fără diabet zaharat” corespunde exigențelor etice și a emis aviz favorabil pentru desfășurarea acestuia. În scopul colectării materialului primar screening-ului au fost supuși 378 pacienți hipertensivi aparent rezistenți. În urma examinării acestora 80 au fost excluși din studiu din diverse motive: 17 pacienți au fost diagnosticați cu hiperaldosteronism primar, la 31 pacienți s-a depistat prezența stenozei hemodinamice semnificative a arterelor renale, 2 pacienți

diagnosticați cu displazia fibro-musculară a arterelor renale, 8 pacienți – sindrom de apnee în somn, 4 pacienți – feocromocitom și 18 pacienți nu au întrunit criteriile de includere în studiu. În acest mod, 298 pacienți hipertensivi care au corespuns tuturor criteriilor de includere au fost înrolați în cercetarea actuală. După 4 săptămâni de tratament farmacologic standardizat cu Losartan, Amlodipina și Indapamida pacienții au revenit la control dinamic pentru a completa chestionarul Morisky și a efectua monitorizarea ambulatorie a TA 24 ore, acestea având ca scop excluderea pseudorezistenței și confirmarea rezistenței la tratament medicamentos aplicat. În urma acestor evaluări s-a stabilit că 62 pacienți au avut o complianță scăzută la tratament, iar la 40 pacienți valorile medii ale TA nu au corespuns hipertensiunii arteriale rezistente, fapt care a servit drept motiv pentru excluderea acestora din studiu. Astfel, 196 pacienți hipertensivi care au corespuns tuturor criteriilor de includere au fost înrolați în studiu semnând preventiv acordurile informate pentru participare. Pacienții au fost divizați în două grupuri în funcție de prezența diabetului zaharat tip 2. Ulterior, prin metoda plicurilor pacienții din fiecare grup au fost randomizați în 3 loturi în funcție de tratamentul suplimentat la cel anterior administrat – lotul I – Moxonidină, lotul II – Bisoprolol și lotul III – desimpatizarea arterelor renale. Toți pacienții au fost evaluați la etapa inițială conform chestionarului de evaluare elaborat. În acest mod, investigații de laborator efectuate au inclus sumarul general de sânge și urină, ionograma, ureea și creatinina serică, glicemia e-jeun, profil glicemic, hemoglobina glicozilată, insulina, probele funcționale renale, NT-proBNP, aprecierea nivelului de microalbuminurie și prezența proteinuriei, simultan pentru excluderea HTA secundare endocrine s-a testat nivelul aldosteronului seric și a metanefrinelor plasmatic. Din investigații instrumentale efectuate la această etapă au făcut parte examen electro- și ecocardiografic, MAATA 24 ore, USG organelor interne și a glandei tiroide, examenul dopplerografic al arterelor renale. Tratatului minim invaziv prin desimpatizarea arterelor renale au fost supuși 38 pacienți, 13 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 anestheticului, 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.

Totodată, pe parcursul acestui an a fost perfectat reviuul literaturii de specialitate consacrat tematicii cercetării.

În final, majoritatea obiectivelor propuse spre realizare către această etapă au fost atinse, parțial fiind atins obiectivul de completare a lotului general de studiu cu numărul necesar de pacienți (196 pacienți selectați din 250 planificați) grație fluxului redus de pacienți cauzat de pandemia Covid-19.

6. Diseminarea rezultatelor obținute în formă de publicații

Articole în reviste științifice din Registrul Național al revistelor de profil:

1. **Moiseeva A.**, Carauș A., Ciobanu N., Popescu L., Sapojnic N., Bîtca A., Durnea A. Efectul antihipertensiv al desimpatizării arterelor renale versus tratament farmacologic la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2020, vol.1(65), pp. 223-227. ISSN: 1857-0011 (*Categoria B*). **Cifrul proiectului 20.80009.8007.04**
2. **Moiseeva A.**, Carauș A. Corelația reducerii valorilor tensionale cu ameliorarea gradului de insuficiență cardiacă la pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2020, vol.1(65), pp. 228-231. ISSN: 1857-0011 (*Categoria B*). **Cifrul proiectului 20.80009.8007.04**
3. **Bîtca A.**, Carauș A., Sapojnic N., Moiseeva A., Nacu N., Carauș M., Sîrbu A. Remodelarea cardiacă în HTA rezistentă – impactul tratamentului farmacologic versus invaziv. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2020, vol.1(65), pp. 231-239. ISSN: 1857-0011 (*Categoria B*). **Cifrul proiectului 20.80009.8007.04**
4. **Sapojnic N.**, Caraus A., Moscalu V., Dabija V., Caraus M. Determinantele genetice și soluții personalizate în managementul hipertensiunii arteriale esențiale. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2020, vol.1(65), pp. 122-128. ISSN: 1857-0011 (*Categoria B*).
5. **Popescu L.**, Caraus A., Sasu D. Insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție preservată: aspecte noi in epidemiologia, fiziopatogenie și tratament. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2020, vol.1(65), pp. 128-140. ISSN: 1857-0011 (*Categoria B*).
6. Popovici M., Vataman E. Ivanov V., Abraș M., David L., **Carauș A.**, Moscalu V., **Sapojnic N.**, Diaconu N., Plugaru A., Cazacu J., Cobet V. COVID-19 și sistemul cardiovascular: concepte și viziuni actuale. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2020, vol.1(65), pp. 9-48. ISSN: 1857-0011 (*Categoria B*).

7. Diseminarea rezultatelor obținute în formă de prezentări (comunicări, postere, teze/rezumate/abstracte) la foruri științifice
1. Comunicări orale în cadrul Congresului VII al Societății Cardiologilor din Republica Moldova cu participare internațională, 9-10 octombrie 2020:
 - „Portretul pacientului pentru denervarea arterelor renale: trecut, prezent și viitor”, **Alexandru Carauș. Cifrul proiectului 20.80009.8007.04**
 - „Evoluția indicilor lusitropiei ventriculare stângi sub influența unor scheme farmacoterapice și intervenționale în hipertensiunea arterială rezistentă: experiența Institutului de Cardiologie, Chișinău, Moldova”, **Nadejda Sapojnic. Cifrul proiectului 20.80009.8007.04**
 - „Efectul antihipertensiv al desimpatizării arterelor renale la pacienți cu hipertensiunea arterială rezistentă la tratament: experiența Institutului de Cardiologie, Chișinău, Moldova”, **Anna Moiseeva. Cifrul proiectului 20.80009.8007.04**
 - „Polypill – tactica actuală de sporire a aderenței la tratamentul de prevenție cardiovasculară”, **Alexandru Carauș.**
 - „Aspecte noi în diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace cu fracția de ejeție păstrată”, **Liuba Popescu.**
 2. Comunicare orală în cadrul Conferinței clinice naționale cu participare internațională „Эквaмер – на острiе научной мысли”:
 - „Polypill – tactica actuală de sporire a aderenței la tratamentul de prevenție cardiovasculară”, **Alexandru Carauș.**
 3. Comunicare orală în cadrul Conferinței clinice naționale „Cum protejăm pacienții cardiovasculari în perioada Covid?”:
 - „Când cazul este complicat, administrăm tratament optimizat”, **Alexandru Carauș.**
 4. Abstract în cadrul Congresului Internațional MedEspera 2020, Chișinău, Rep. Moldova:
 - Surev A., Grib A., **Moiseeva A.** Analysis of risk factors of non ST segment elevation myocardial infarction in low and intermediate risk patients. In: MedEspera 2020: 8th Intern. Medical Congress of Students and Young Doctors, 24-26 september, Chișinău, Rep. Moldova: Abstract Book. 2020, p. 218. ISBN 978-9975-151-11-5.
 5. Prezentări poster în cadrul congreselor cu publicarea tezelor în reviste științifice internaționale:
 - European Congres of Preventive Cardiology 2020: **Sapojnic N.**, Caraus A., Moscalu V., Moiseeva A., Bitca A. et al. Evolution of vascular elasticity indices under conventional active RASS medication: ramipril vs eprosartan. In: European Journal of Preventive Cardiology. EAPC Essentials Abstract Supplement. 2020, vol. 27(1)_suppl., p. S25. ISSN: 2047-4873.
 - European Congress of Preventive Cardiology 2020: **Moiseeva A.**, Caraus A., Moscalu V., Sapojnic N., Bitca A., Popescu L., Durnea A. et al. The influence of renal denervation treatment on blood pressure in patients with resistant hypertension. In: European Journal of Preventive Cardiology. EAPC Essentials Abstract Supplement. 2020, vol. 27 (1) _suppl., pp. S26 - S27. ISSN: 2047-4873. **Cifrul proiectului 20.80009.8007.04**
 - European Congress of Heart Failure 2020: **Moiseeva A.**, Caraus A., Moscalu V., Bitca A., Sapojnic N., Popescu L., Durnea A. et al. Long-term treatment with sympathetic nervous

system blockers: impact on degree of diastolic dysfunction in resistant hypertension. In: European Journal of Heart Failure. 2020, vol. 22 (Suppl.S1), p.112. ISSN: 1879-0844. **Cifrul proiectului 20.80009.8007.04**

- European Congress of Heart Failure 2020: **Sapojnic N.**, Caraush A., Moscalu A., Bitca A., Semionov L., Moiseeva A., Chetrush O., Russu E., Caraush M., Durnea A. Arterial stiffness and diastolic function alteration in essential hypertension. In: European Journal of Heart Failure. 2020, vol. 22 (Suppl.S1), p.191. ISSN: 1879-0844.
- Congres Național de Cardiologie cu participare internațională, România 2020: **Moiseeva A.**, Carauș A., Calenici O. Desimpatizarea arterelor renale: un an de monitorizare. In: Romanian Journal of Cardiology. 2020, vol. 30 (Suppl.), pp. 21 – 22. ISSN: 1583-2996. ISSN: 1583-2996 (*Categoria B+*). **Cifrul proiectului 20.80009.8007.04**
- Congres Național de Cardiologie cu participare internațională, România 2020: **Sapojnic N.**, Caraus A., Moscalu V., Moiseeva A., Bitca A., Sasu D., Durnea A., Caraus M. Indicele HOMAIR ca predictor al severității alterărilor geometriei ventriculare stângi în hipertensiunea arterială esențială și insulinorezistență. In: Romanian Journal of Cardiology. 2020, vol. 30 (Suppl.), pp. 102 – 103. ISSN: 1583-2996. ISSN: 1583-2996 (*Categoria B+*).
- Congres European EuroPCR 2020: Abras M., **Moiseeva A.**, Caraus A., Moscalu V., Calenici O., Surev A., Calenici E., Grib A., Vascenco A., Caraus M. Renal denervation treatment in patients with resistant hypertension: one-year follow-up. In: EuroIntervention. 2020, vol. 16 (Supp.), p. 929. ISSN: 1774-024X. **Cifrul proiectului 20.80009.8007.04**
- Congres European de Cardiologie ESC 2020: best poster presentation **Moiseeva A.**, Caraus A., Moscalu V., Sapojnic N., Popescu L., Durnea A., Bitca A. et al. Sympathetic renal denervation treatment in resistant hypertension: one-year follow-up. In: European Heart Journal. 2020 (preprint). ISSN: 0195-668X. **Cifrul proiectului 20.80009.8007.04**
- Congres European de Ateroscleroză 2020: Surev A., Abras M., Ciobanu L., Grib A., **Moiseeva A.**, Diaconu N. Post PCI coronary flow evaluation in low and intermediate risk Non-STEMI patients: immediate versus delayed reperfusion. In: Atherosclerosis. 2020 (preprint). ISSN 0021-9150.

7. Protecția rezultatelor obținute în formă de obiecte de proprietate intelectuală

8. Materializarea rezultatelor obținute

- Protocol Clinic Național „Hipertensiune arterială la adult”, 2020 – participanții Proiectului de Cercetare Carauș Alexandru, Popescu Liuba și Moiseeva Anna au fost autorii variantei revizuite, aceasta fiind efectuată conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie în comun cu Societatea Europeană de Hipertensiune Arterială pentru managementul hipertensiunii arteriale. Implementarea recomandărilor noi în managementul hipertensiunii arteriale în practica medicală a medicilor de familie și a cardiologilor va contribui la îmbunătățirea controlului HTA, astfel reducând ratele de morbitate și mortalitate și având un impact social important, dar și va reduce costurile directe și indirecte legate de această maladie (impact economic).
- Participanții Proiectului Carauș Alexandru și Moiseeva Anna au fost autorii materialelor didactice publicate în limba română și rusă. Aceste recomandări vor contribui la informarea pacienților hipertensivi, fapt care va contribui direct la creșterea complianței acestora la

tratament administrat, astfel ameliorând indicatorii de mortalitate și morbiditate cauzate de HTA, dar și micșorând costurile legate de spitalizare și tratament (impact social și economic).

- ✓ Curocichin G., **Carauș A.**, Zarbailov A., Țopa A., Gușilă I., Maximciuc S., **Moiseeva A.** *Ghidul pacientului cu hipertensiune arterială*. Chișinău: Imprint Plus, 2020. 68 p. ISBN 978-9975-3386-4-6.
- ✓ Курочкин Г., **Карауш А.**, Зарбаилова Н., Цопа А., Гушилэ И., Максимчук С., **Моисеева А.** *Руководство для пациента с артериальной гипертензией*. Chișinău: Imprint Plus, 2020. 76 p. ISBN 978-9975-3386-8-4.

9. Dificultățile în realizarea proiectului

Din motivul fluxului redus al pacienților cauzat de pandemia Covid-19 nu s-a reușit completarea lotului general de studiu cu numărul necesar de pacienți, astfel din 250 pacienți planificați s-a reușit înrolarea în studiu a 196 pacienți cu HTA rezistentă și sau fără DZ tip 2.

10. Concluzii

Pe parcursul anului 2020 au fost atinse majoritatea obiectivelor propuse spre realizare către această etapă, astfel în studiu au fost înrolați 196 pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă și sau fără diabet zaharat tip 2 care au întrunit criteriile de includere. Toți pacienții au fost randomizați în 6 loturi în funcție de prezența diabetului zaharat și tipul tratamentului administrat. Totodată, tratamentul minim invaziv prin desimpatizarea arterelor renale au fost supuși 38 pacienți cu HTA rezistentă, 13 dintre care au prezentat și diabet zaharat tip 2. La această grupă a fost evaluată rata reacțiilor adverse peri- și postprocedurale. Pacienții din loturile de tratament medicamentos izolat au inițiat administrarea remediilor farmacologice conform schemei stabilite. La etapa inițială pacienții au fost evaluați prin examen clinic și paraclinic prevăzut în design-ul studiului. Simultan, a fost perfectat reviu literaturii de specialitate la tematica proiectului. Participanții proiectului au participat activ în cadrul congreselor și conferințelor clinice naționale și internaționale cu prezentarea orală a rapoartelor și a posterelor, tezele acestora fiind publicate în reviste naționale și internaționale cu renume. În același timp, au fost elaborate materiale științifico-metodice și didactice cu caracter informativ care vor contribui la ameliorarea controlului HTA, reducerea mortalității și morbidității, dar și a costurilor economice legate de această maladie.

During 2020, all the objectives proposed for this stage were achieved, so in the study were enrolled 196 patients with resistant hypertension and or without type 2 diabetes who met the inclusion criteria. All patients were randomized into 6 groups depending on the presence of diabetes and the type of treatment administered. At the same time, 38 patients with resistant hypertension were subjected to the minimally invasive treatment by renal denervation, 13 of whom also presented type 2 diabetes. In this group, the rate of peri- and post-procedural adverse reactions was evaluated. Patients in the isolated drug treatment groups initiated the administration of pharmacological remedies according to the established scheme. At the initial stage, patients were evaluated by clinical and paraclinical examination provided in the study design. Simultaneously, the review of the specialized literature on the subject of the project was carried out. The project participants actively participated in national and international

congresses and clinical conferences with oral presentation of reports and posters, their theses being published in renowned national and international journals. At the same time, scientific-methodical and didactic materials with informative character have been elaborated that will contribute to the improvement of hypertension control, reduction of mortality and morbidity, but also of the economic costs related to this disease.

Conducătorul de proiect _____ Carauș Alexandru _____

Data: _____ 25.11.2020 _____

LȘ

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

| Cheltuieli, mii lei | | | | | | |
|---|-----------------|----------------|-------------------------|-----------------|-----------------|-------------|
| Denumirea | Cod | | Anul de gestiune | | | |
| | Eco (k6) | Aprobat | Modificat +/- | Precizat | Executat | Sold |
| Cheltuieli | 2 | 613,3 | +80,2 | 693,5 | 626,6 | 66,9 |
| Cheltuieli de personal | 21 | 613,3 | | 613,3 | 546,4 | 66,9 |
| Remunerarea muncii | 211 | 500,7 | | 500,7 | 446,0 | 54,7 |
| Remunerarea muncii angaj. conf. statelor | 2111 | 500,7 | | 500,7 | 446,0 | 54,7 |
| Remunerarea muncii angaj. conf. statelor | 211180 | 500,7 | | 500,7 | 446,0 | 54,7 |
| Contribuții și prime de asigurări obligatorii | 212 | 112,6 | | 112,6 | 100,4 | 12,2 |
| Contribuții de asigurări sociale de stat oblig. | 212100 | 90,1 | | 90,1 | 80,3 | 9,8 |
| Prime de asigurare obligatorie de asistență medicală | 212200 | 22,5 | | 22,5 | 20,1 | 2,4 |
| Bunuri și servicii | 22 | 0,0 | +80,2 | +80,2 | 80,2 | |
| Deplasări se serviciu peste hotare | 222720 | | | | | |
| Servicii de cercetări științifice contractate | 222930 | | +80,2 | +80,2 | 80,2 | |
| Stocuri de materiale circulante | 33 | 80,2 | -80,2 | -80,2 | | |
| Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri | 335110 | 80,2 | -80,2 | -80,2 | | |
| Total | | 693,5 | 0 | 693,5 | 626,6 | 66,9 |

Conducătorul organizației Moscalu Vitalie

Contabil șef Iurasco Zinaida

Conducătorul de proiect Carauş Alexandru

Data: 25.11.2020

LȘ

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. | Carauș Alexandru | 1964 | Cercetător științific principal | 0,25 | 03.01.20 | |
| 2. | Popescu Liuba | 1971 | Cercetător științific coordonator | 1,0 | 03.01.20 | |
| 3. | Sapojnic Nadejda | 1977 | Cercetător științific superior | 1,0 | 03.01.20 | |
| 4. | Durnea Aliona | 1973 | Cercetător științific | 1,0 | 03.01.20 | |
| 5. | Bitcă Angela | 1974 | Cercetător științific | 1,0 | 03.01.20 | |
| 6. | Țîmbalari Anatolie (contract suspendat) | 1973 | Cercetător științific | 1,0 | 03.01.20 | |
| 7. | Moiseeva Anna | 1983 | Cercetător științific | 1,0 | 03.01.20 | |

| | |
|---|------|
| Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare | 14,3 |
|---|------|

| Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2020 | | | | | |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|--|-----------------------|
| Nr | Nume, prenume | Anul nașterii | Titlul științific | Norma de muncă conform contractului | Data angajării |
| 1. | | | | | |

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

Conducătorul organizației Moscalu Vitalie

Contabil șef Iurasco Zinaida

Conducătorul de proiect Carauș Alexandru

Data: 25.11.2020

