

## **IMSP Institutul de Cardiologie**

### **Program de Stat (2020-2023)**

#### **Proiectul „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

**(director de proiect -A. Carauș, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător)**

#### **Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în anul 2022**

##### **Rezumat**

Unul dintre scopurile principale pentru anul 2022 a fost continuarea evaluării pacienților incluși în studiu. Astfel, toți 250 bolnavi au fost examinați la 12, 18, 24 și 30 luni de monitorizare pentru aprecierea impactului tratamentului medicamentos sau completat cu DSAR asupra valorilor tensionale, funcției diastolice, gradului de insuficiență cardiacă, metabolismului glucidic și insulinorezistenței la pacienții cu HTA rezistentă și/sau fără diabet zaharat tip 2 prin metode clinice și paraclinice stabilite în protocol. Primii pacienți înrolați în cercetare către etapa actuală au fost evaluați inclusiv la 3 ani. Datele obținute au fost incluse în chestionarele elaborate și aprobate de către Comitetul de Bioetică. În timpul apropiat toți pacienții încadrați în studiu vor fi examinați la ultima etapă (36 luni), faptul care va permite analizarea și interpretarea datelor obținute prin prisma obiectivelor stabilite la proiectarea cercetării.

Vârsta medie a pacienților a constituit  $51,71 \pm 0,35$  ani, dintre care 66% bărbați și 34% femei cu repartizare omogenă în grupuri după acest parametru.

Analiza parametrilor hemodinamici a pacienților la etapa de înrolare în studiu a documentat valorile TAS și TAD de birou majorate corespunzător gradului III al HTA în ambele grupuri de cercetare.

Monitorizarea ambulatorie automată a TA a permis evaluarea profilului tensional pe parcursul zilei și nopții, a variabilității nictemirale a TA, dar și aprecierea profilului circadian.

La etapa de înrolare în studiu toți pacienți au prezentat un anumit grad de disfuncție diastolică. În această ordine de idei, majoritatea bolnavilor din ambele grupuri au avut gradul I de disfuncție diastolică (afectarea relaxării) – 80,8% în grupul A și 85,6% în grupul B.

Următorul obiectiv al lucrării a vizat aprecierea gradului de insuficiență cardiacă și impactul diverselor scheme de tratament asupra acestuia. Atingerea obiectivului dat a fost posibil grație estimării distanței parcurse de către pacienți la testul mers 6 minute, dar și nivelului plasmatic al NT-proBNP.

Evaluarea reacțiilor adverse la pacienții supuși DSAR a fost efectuată la o perioadă scurtă postprocedural, dar și la distanță de 6, 12, 18, 24, 30 luni. Astfel, intra- și periprocedural au fost înregistrate efecte adverse minore tranzitorii, efecte adverse la distanță nefiind notate.

Diseminarea rezultatelor a fost obținută prin raportarea acestora sub forme de prezentări orale și postere la conferințe clinice internaționale, dar și publicate în reviste internaționale cu renume. În acest mod, toate obiectivele puse spre realizare pentru anul 2022 au fost atinse cu succes, obstacole întru îndeplinirea acestora nu au fost.

## Summary

One of the main goals for the year 2022 was to continue the evaluation of the patients included in the study. Thus, all 250 patients were examined at 12, 18, 24 and 30 months of follow-up to assess the effectiveness of drug treatment or supplemented with RDN on blood pressure values, diastolic function, degree of heart failure, carbohydrate metabolism and insulin resistance in patients with resistant HTN and or without type 2 diabetes through clinical and paraclinical methods established in the protocol. The first patients enrolled in the research towards the current stage were evaluated including at 3 years. The data obtained were included in the questionnaires developed and approved by the Bioethics Committee. In the near future, all patients included in the study will be examined at the last stage (36 months), which will allow the analysis and interpretation of the data obtained through the lens of the objectives established during the design of the research.

The average age of the patients was  $51.71 \pm 0.35$  years, of which 66% were men and 34% were women with a homogeneous distribution in the groups according to these parameters. The analysis of hemodynamic parameters of the patients at baseline noted increased office SBP and DBP values corresponding to grade III of HTN in both research groups.

Performing automatic ambulatory BP monitoring allowed the assessment of the tensional profile throughout the day and night, variability of BP, but also the assessment of the circadian profile.

At the study enrollment stage, all patients presented some degree of diastolic dysfunction. In this vein, the majority of patients in both groups had grade I diastolic dysfunction (impairment of relaxation) – 80.8% in group A and 85.6% in group B.

The next objective of the paper concerned the assessment of the degree of heart failure and the impact of various treatment schemes on it. Achieving the given objective was possible thanks to the estimation of the distance covered by the patients in the 6-minute walk test, as well as the plasma level of NT-proBNP.

The evaluation of adverse reactions in patients undergoing DSAR was performed at a short post-procedural period, but also at a distance of 6, 12, 18, 24, 30 months. Thus, intra- and periprocedural minor transient adverse effects were recorded, remote adverse effects not being noted.

The dissemination of the results was achieved by reporting them in the form of oral and poster presentations at international clinical conferences, but also published in renowned international journals.

In this way, all the objectives set to be achieved for the year 2022 were successfully achieved, there were no obstacles to their fulfillment.

**RECEȚIONAT**

Agenția Națională pentru Cercetare  
și Dezvoltare \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 2022

**AVIZAT**

Secția AȘM \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 2022

## **RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL 2022**

**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

Directorul organizației

*Moscalu Vitalie*  
Moscalu Vitalie

Consiliul științific/Senatul

*Popovici Mihail*  
Popovici Mihail

Conducătorul proiectului

*Carauș Alexandru*  
Carauș Alexandru



Chișinău 2022

1. Scopul etapei anuale conform proiectului depus la concurs (obligatoriu)

Continuarea evaluării în dinamică a pacienților incluși în studiu. Estimarea reacțiilor adverse la distanță. Pregătirea reviuului literaturii. Publicarea articolelor științifice relevante tematicii selectate.

2. Obiectivele etapei anuale (obligatoriu)

1. Evaluarea în dinamică a pacienților conform protocolului stabilit.
2. Evaluarea incidenței reacțiilor adverse în lotul pacienților supuși DSAR.
3. Perfectarea și publicarea articolelor științifice relevante tematicii proiectului.
4. Participare la conferințe și congrese naționale și internaționale.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale (obligatoriu)

1. Evaluarea în dinamică a tuturor pacienților înrolați în studiu la 12, 18, 24 și 30 luni.
2. Examinarea și interviuarea pacienților supuși DSAR pentru estimarea ratei reacțiilor adverse posibile la distanță.
3. Publicare a 6-8 articole științifice în revistele naționale și internaționale.
4. Participare în cadrul congreselor naționale și internaționale atât cu scopul perfecționării în domeniul cercetării actuale, cât și prezentării propriilor rezultate obținute sub formă de postere și prezentări orale.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei anuale (obligatoriu)

1. Toți 250 pacienți înrolați în studiu au fost evaluați la 12, 18, 24 și 30 luni pentru aprecierea eficacității tratamentului medicamentos sau completat cu DSAR asupra valorilor tensionale, funcției diastolice, gradului de insuficiență cardiacă, metabolismului glucidic și insulinorezistenței prin metode clinice și paraclinice stabilite în protocol.
2. Au fost examinați și intervievați 50 pacienți supuși DSAR pentru aprecierea ratei reacțiilor adverse posibile la distanță de 12, 18, 24 și 30 luni postprocedural.
3. Au fost publicate 7 teze în reviste internaționale și 5 articole în reviste naționale.
4. Rezultatele cercetării au fost promovate la 5 congrese internaționale de la Praga, Madrid, Barcelona, Athena și Sinaia sub formă de 3 comunicări orale și 7 postere.

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

Anul 2021 a fost finalizat prin completarea loturilor de studiu cu numărul necesar de pacienți. Astfel, 250 pacienți cu HTA rezistentă eligibili au fost repartizați în două grupuri egale a câte 125 bolnavi în funcție de prezența diabetului zaharat tip 2. Ulterior, pacienții fiecărui grup au fost randomizați în câte trei loturi în funcție de tratamentul suplimentat la cel anterior administrat : loturile I și IV cu Moxonidină, loturile II și V – Bisoprolol, pacienții loturilor III și VI fiind supuși desimpatizării arterelor renale. Toți bolnavii urmează să fie evaluați la 6, 12, 18, 24, 30 și 36 luni.

Unul dintre scopurile principale pentru anul 2022 a fost continuarea evaluării pacienților incluși în studiu. Astfel, toți 250 bolnavi au fost examinați la 12, 18, 24 și 30 luni de monitorizare pentru aprecierea impactului tratamentului medicamentos sau completat cu DSAR asupra valorilor tensionale, funcției diastolice, gradului de insuficiență cardiacă, metabolismului glucidic și insulinorezistenței la pacienții cu HTA rezistentă și/sau fără diabet zaharat tip 2 prin metode clinice și paraclinice stabilite în protocol. Primii pacienți înrolați în cercetare către etapa actuală au fost evaluați inclusiv la 3 ani. Datele obținute au fost incluse în chestionarele



elaborate și aprobate de către Comitetul de Bioetică. În timpul apropiat toți pacienții încadrați în studiu vor fi examinați la ultima etapa (36 luni), faptul care va permite analiza și interpretarea datelor obținute prin prisma obiectivelor stabilite la proiectarea cercetării.

Vârsta medie a pacienților a constituit  $51,71 \pm 0,35$  ani, dintre care 66% bărbați și 34% femei cu repartizare omogenă în grupuri după acest parametru. Durata hipertensiunii arteriale a fost între 2 și 3 ani cu o medie de  $27,22 \pm 0,95$  ani în grupul A versus  $29,05 \pm 0,90$  ani în grupul B. Datele obținute în urma interviuării pacienților au demonstrat o ereditate agravată pentru hipertensiunea arterială la 64,8% în grupul A și 72,0% în grupul B. Obezitatea a fost unul dintre criteriile de excludere din studiu, în acest mod nu am avut pacienții cu  $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, toți pacienții încadrându-se în categoria pacienților supraponderali: în grupul A -  $25,26 \pm 0,24$  kg/m<sup>2</sup> și  $25,30 \pm 0,21$  kg/m<sup>2</sup> în grupul B.

Analiza parametrilor hemodinamici a pacienților la etapa de înrolare în studiu a documentat valorile TAS și TAD de birou majorate corespunzător gradului III al HTA în ambele grupuri de cercetare. În acest mod, TAS de birou în grupul pacienților cu HTA rezistentă fără diabet zaharat tip 2 a constituit  $188,16 \pm 1,89$  mmHg în lotul I versus  $187,3 \pm 2,16$  mmHg în lotul II și  $189,84 \pm 1,16$  mmHg în lotul III, fără diferența statistică între loturi ( $p > 0,05$ ). Grupul pacienților cu HTA rezistentă și diabet zaharat tip 2 a înregistrat o omogenitate similară a loturilor după acest parametru:  $190,22 \pm 1,34$  mmHg versus  $188,08 \pm 1,33$  mmHg și  $191,44 \pm 2,37$  mmHg în loturile IV, V și VI, respectiv,  $p > 0,05$ . TAD de birou în grupul A a fost  $110,96 \pm 1,36$  mmHg în lotul I versus  $108,84 \pm 1,21$  mmHg în lotul II și  $112,12 \pm 0,67$  mmHg în lotul III,  $p > 0,05$ ; în grupul B -  $108,64 \pm 0,90$  mmHg versus  $108,30 \pm 0,82$  mmHg și  $109,6 \pm 1,21$  mmHg în loturile IV, V și VI respectiv,  $p > 0,05$ .

Monitorizarea ambulatorie automată a TA (MAATA) a permis evaluarea profilului tensional pe parcursul zilei și nopții, a variabilității nictemirale a TA, dar și aprecierea profilului circadian. Astfel, am atestat că valoarea medie a TAS 24/ore în grupul pacienților hipertensivi rezistenți fără diabet zaharat tip 2 a fost omogenă în loturile de cercetare și a constituit  $176,14 \pm 1,43$  mmHg versus  $180,04 \pm 1,60$  mmHg și  $179,96 \pm 1,35$  mmHg în loturile I, II și III, respectiv,  $p > 0,05$ . Similar, în grupul pacienților cu diabet zaharat tip 2 acest parametru a fost  $178,32 \pm 1,22$  mmHg în lotul IV versus  $178,82 \pm 1,22$  mmHg în lotul V și  $180,56 \pm 1,99$  mmHg în lotul VI,  $p > 0,05$ .

TAS medie zi a înregistrat următoarele valori: grupul A -  $178,78 \pm 1,43$  mmHg versus  $182,32 \pm 1,58$  mmHg și  $180,96 \pm 1,35$  mmHg, în loturile I, II și III respectiv,  $p > 0,05$ ; grupul B -  $179,72 \pm 1,21$  mmHg versus  $180,66 \pm 1,24$  mmHg și  $182,16 \pm 1,95$  mmHg în loturile IV, V și VI,  $p > 0,05$ .

Valori majorate au fost înregistrate și pentru TAS medie noapte în ambele grupuri de cercetare:  $172,74 \pm 1,43$  mmHg în lotul I versus  $177,26 \pm 1,60$  mmHg în lotul II și  $177,76 \pm 1,40$  mmHg în lotul III,  $p < 0,05$ ;  $176,18 \pm 1,27$  mmHg în lotul IV versus  $176,32 \pm 1,19$  mmHg în lotul V și  $178,04 \pm 2,06$  mmHg în lotul VI,  $p > 0,05$ .

În aceiași ordine de idei, TAD m/24 ore a fost majorată în mod comparabil în toate loturile de cercetare atât la pacienții fără, cât și cu diabet zaharat tip 2. Astfel, în grupul A acest parametru a constituit  $100,60 \pm 0,86$  mmHg în lotul I versus  $101,70 \pm 0,93$  mmHg în lotul II și  $102,48 \pm 0,52$  mmHg în lotul III,  $p > 0,05$ . La pacienții grupului B TAD m/24 ore a fost  $99,42 \pm$



0,93 mmHg versus  $101,80 \pm 0,62$  mmHg și  $101,52 \pm 0,94$  mmHg în loturile IV, V și VI, respectiv,  $p > 0,05$ .

Totodată, au fost înregistrate și valori majorate ale TAD m/zi și TAD m/noapte, loturile fiind comparabile după acești parametri în grupurile A și B. TAD m/zi în grupul pacienților hipertensivi rezistenți fără diabet zaharat tip 2 a avut o valoare de  $102,74 \pm 0,88$  mmHg în lotul I versus  $104,04 \pm 0,95$  mmHg în lotul II și  $105,08 \pm 0,51$  mmHg în lotul III,  $p > 0,05$ ; în grupul pacienților hipertensivi cu diabet zaharat tip 2 acest parametru a alcătuit  $102,94 \pm 0,91$  mmHg versus  $104,24 \pm 0,58$  mmHg și  $103,64 \pm 0,88$  mmHg în loturile IV, V și VI, respectiv,  $p > 0,05$ . TAD m/noapte a fost  $98,42 \pm 0,89$  mmHg versus  $99,26 \pm 0,97$  mmHg și  $99,84 \pm 0,59$  mmHg în loturile I, II și III din grupul A și  $98,2 \pm 0,91$  mmHg versus  $99,82 \pm 0,63$  mmHg și  $99,92 \pm 0,95$  mmHg din loturile IV, V și VI a grupului B.

În conformitate cu sarcinile trasate, la evaluarea fiecărui pacient cu HTA rezistentă cu sau fără diabet zaharat tip 2 am reflectat și asupra variabilității diurne a TA din perspectiva riscului sporit pentru evenimente cardiovasculare majore, deces și afectarea organelor țintă mediată de hipertensiune arterială. În acest mod, am constatat o variabilitate crescută pentru TAS și TAD în orele zilei și nopții la ambele categorii de pacienți în mod comparabil în toate loturile de cercetare. Variabilitatea TAS m/zi a constituit următoarele valori:  $17,39 \pm 0,27$  mmHg versus  $16,78 \pm 0,33$  mmHg și  $17,01 \pm 0,27$  mmHg în loturile I, II și III ( $p > 0,05$ ) din grupul A și  $17,14 \pm 0,21$  mmHg versus  $16,38 \pm 0,20$  mmHg și  $16,59 \pm 0,23$  mmHg în loturile IV, V și VI respectiv,  $p > 0,05$ , din grupul B. Variabilitatea TAS m/noapte a constituit  $16,13 \pm 0,19$  mmHg în lotul I versus  $16,20 \pm 0,27$  mmHg în lotul II și  $15,96 \pm 0,20$  mmHg în lotul III,  $p > 0,05$ , și  $16,38 \pm 0,19$  mmHg în lotul IV versus  $16,02 \pm 0,23$  mmHg în lotul V și  $16,84 \pm 0,20$  mmHg în lotul VI,  $p > 0,05$ . Variabilitatea TAD peste 14 mmHg a fost constatată a fi un factor de risc crescut pentru evenimente cardiovasculare majore, în acest mod la pacienții hipertensivi rezistenți din grupul A valoarea medie a acestuia a constituit ziua  $15,51 \pm 0,22$  mmHg în lotul I versus  $14,99 \pm 0,28$  mmHg în lotul II și  $15,15 \pm 0,24$  mmHg în lotul III ( $p > 0,05$ ), noaptea –  $15,15 \pm 0,20$  mmHg versus  $15,05 \pm 0,23$  mmHg și  $14,72 \pm 0,29$  mmHg în loturile I, II și III, respectiv,  $p > 0,05$ . În mod similar, pacienții hipertensivi rezistenți cu diabet zaharat din grupul B au înregistrat valori majorate a variabilității TAD: ziua –  $15,07 \pm 0,18$  mmHg versus  $14,79 \pm 0,26$  mmHg și  $15,49 \pm 0,17$  mmHg în loturile IV, V și VI,  $p > 0,05$ ; noaptea –  $14,86 \pm 0,20$  mmHg în lotul IV versus  $14,58 \pm 0,25$  mmHg în lotul V și  $15,44 \pm 0,25$  mmHg în lotul VI,  $p > 0,05$ .

MAATA a permis și definitivarea profilului diurn al ritmului circadian pentru TAS și TAD la fiecare etapă de monitorizare pentru evaluarea eficacității de modulare a activității SNS, fie medicamentos, fie prin DSAR, asupra ameliorării acestui indicator.

Astfel, aprecierea profilului diurn pentru TAS la etapa de înrolare în studiu a demonstrat că majoritatea pacienților din grupul A au prezentat profil diurn patologic non-dipper – 84 (67,2%), profilurile patologice extreme night-picker și over-dipper fiind notate la 14 (11,2%) și 13 (10,4%) pacienți respectiv. Profilul fiziologic dipper au prezentat 14 (11,2%) pacienți, fiind consemnată repartizarea omogenă între loturi de cercetare.

Analizarea profilului diurn circadian pentru TAD în grupul pacienților hipertensivi rezistenți fără diabet zaharat tip 2 a demonstrat aceeași repartiție omogenă a profilurilor între loturi cu



ponderea cea mai mare a pacienților ce au prezentat profil patologic non-dipper – 82 (65,6%), night-picker și over-dipper la 19 (15,2%) și 10 (8%) pacienți, profilul fiziologic dipper - la 14 (11,2%) pacienți.

Rezultatele estimării profilului diurn circadian la pacienți hipertensivi rezistenți cu diabet zaharat tip 2 din grupul B de cercetare au pus în evidență faptul că, similar pacienților din grupul A, ponderea cea mai mare a notat profilul patologic non-dipper – 94 (75,2%) pacienți pentru TAS și 91 (72,8%) pentru TAD. Totodată, profilul patologic night-picker a fost documentat la 10 (8%) pacienți pentru TAS și 14 (11,2%) pacienți pentru TAD, iar over-dipper la 14 (11,2%) pacienți pentru TAS și 7 (5,6%) pentru TAD. Profilul fiziologic dipper pentru TAS a fost prezent la 7 (5,6%) și 13 (10,4%) pacienți pentru TAD.

Unul dintre obiectivele studiului a vizat și evaluarea gradului de hipertrofie a m-lui VS, dar și impactul diverselor scheme de tratament asupra acestuia. Astfel, au fost calculate indicele masei miocardului VS și grosimea relativă a peretelui posterior al VS, care s-au dovedit a fi majorate în mod comparabil în ambele grupuri de pacienți. IMMVS în grupul A a constituit  $164,88 \pm 6,92 \text{ g/m}^2$  versus  $154,41 \pm 6,24 \text{ g/m}^2$  și  $169,21 \pm 7,65 \text{ g/m}^2$  în loturile I, II și III, respectiv,  $p > 0,05$ ; în grupul B acesta a fost  $170,08 \pm 6,01 \text{ g/m}^2$  în lotul IV versus  $170,84 \pm 6,29 \text{ g/m}^2$  în lotul V și  $169,76 \pm 8,02 \text{ g/m}^2$  în lotul VI,  $p > 0,05$ . GRPPVS a înregistrat  $0,53 \pm 0,02$  versus  $0,52 \pm 0,02$  și  $0,51 \pm 0,02$  în loturile I, II și III,  $p > 0,05$ , și  $0,51 \pm 0,01$  în lotul IV,  $0,49 \pm 0,01$  în lotul V și  $0,51 \pm 0,01$  în lotul VI,  $p > 0,05$ .

Calcularea IMMVS și GRPPVS a permis și definitivarea tipului de remodelare a VS. În acest mod, majoritatea pacienților atât fără, cât și cu diabet zaharat tip 2 au prezentat hipertrofie concentrică (76,8 % în grupul A și 74,4 % în grupul B). Remodelarea concentrică a fost înregistrată la 7,2% pacienți din grupul A și 6,4% din grupul B, iar hipertrofia excentrică – la 14,4% pacienți fără și 17,6% pacienți cu diabet zaharat tip 2. Ventricul stâng cu aspect normal a fost documentat la câte 2 (1,6%) bolnavi din fiecare grup.

La etapa de înrolare în studiu toți pacienți au prezentat un anumit grad de disfuncție diastolică. În această ordine de idei, majoritatea bolnavilor din ambele grupuri au avut gradul I de disfuncție diastolică (afectarea relaxării) – 80,8% în grupul A și 85,6% în grupul B. Gradul II de disfuncție diastolică (afectarea pseudonormală) a fost notat la 17,6% și 12,8% pacienți din grupurile A și B, respectiv, iar gradul III – la câte 2 (1,6%) bolnavi din fiecare grup.

Următorul obiectiv al lucrării a vizat aprecierea gradului de insuficiență cardiacă și impactul diverselor scheme de tratament asupra acestuia. Atingerea obiectivului dat a fost posibil grație estimării distanței parcurse de către pacienți la testul mers 6 minute, dar și nivelului plasmatic al NT-proBNP. Astfel, Distanța medie parcursă în grupul A a constituit  $346,82 \pm 9,35 \text{ m}$  și  $267,88 \pm 3,15 \text{ m}$  în grupul B. Nivelul mediu plasmatic al NT-proBNP a notat  $369,44 \pm 8,48 \text{ pg/ml}$  și  $280,43 \pm 2,35 \text{ pg/ml}$  în grupurile A și B, respectiv.

Completarea chestionarului Morisky a permis aprecierea complianței la tratament. În acest mod, majoritatea pacienților înrolați au avut o aderență înaltă la tratament, bolnavi cu complianța redusă fiind excluși din studiu.

Evaluarea reacțiilor adverse la pacienții supuși DSAR a fost efectuată la o perioadă scurtă postprocedural, dar și la distanță de 6, 12, 18, 24, 30 luni. Astfel, intra- și periprocedural au fost înregistrate efecte edverse minore legate în majoritatea cazurilor de anestezia efectuată:

hipotensiune și bradicardie intraprocedurală în 6 și 1 cazuri, respectiv, lombalgii moderate la 6 pacienți, dar și un caz de disecție intraprocedurală de arteră renală rezolvată în aceeași etapă prin angioplastie cu stent. Reacții adverse la distanță nu au fost notate în niciun caz.

Diseminarea rezultatelor obținute a fost obținută prin raportarea acestora sub forme de prezentări orale și postere la conferințe clinice internaționale, dar și publicate în reviste internaționale cu renume, precum European Journal of Heart Failure, European Heart Journal, Hypertension, European Journal of Preventive Cardiology și Romanian Journal of Cardiology. Completarea reviuului literaturii cu datele ultimelor trialuri clinice a fost perfectată și publicată sub formă de articole în Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Numărul publicațiilor efectuate s-a dovedit a fi unul mai mare, decât cel preconizat.

În acest mod, toate obiectivele puse spre realizare pentru anul 2022 au fost atinse cu succes, obstacole întru îndeplinirea acestora nu au fost.

**6. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații (obligatoriu)**

**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. Monografii** (recomandate spre editare de consiliul științific/senatul organizației din domeniile cercetării și inovării)

**2. Capitle în monografii naționale/internaționale**

**3. Editor culegere de articole, materiale ale conferințelor naționale/internaționale**

**4. Articole în reviste științifice**

4.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS (cu indicarea factorului de impact IF)

4.2. în alte reviste din străinătate recunoscute

4.3. în reviste din Registrul National al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

4.3.1. Carauș Alexandru, Moiseeva Anna, Calenici Oleg, Untură Ludmila. Efectul antihipertensiv al desimpatizării arterelor renale efectuată cu diferite generații de catetere. In: Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences. 2022, Vol. 72 No. 1, pp.7-10. ISSN: 1857-0011. Categoria B.

4.3.2. Carauș Alexandru, Moiseeva Anna, Cociu Maria. Evaluarea eficacității inhibării sistemului nervos simpatic prin diverse regimuri terapeutice asupra variabilității nictemirale a tensiunii arteriale și profilului diurn circadian la pacienții cu hipertensiune rezistentă. In: Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences. 2022, Vol. 72 No. 1, pp. 37-42. ISSN: 1857-0011.

4.3.3. Popescu Liuba, Moiseeva Anna, Durnea Aliona, Carauș Alexandru. Hipertensiunea arterială și diabetul zaharat - coexistența a două condiții medicale (aspecte fiziopatologice și atitudine terapeutică). In: Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences. 2022, Vol. 72 No. 1, pp.117-122. ISSN: 1857-0011.

4.3.4. Calenici Oleg, Carauș Alexandru, Moiseeva Anna, Cociu Maria, Untură Ludmila,



Caraus Mihaela. Disfuncția diastolică a ventriculului stâng și insuficiența cardiacă cu fracția de ejeecție păstrată la vârstnici. In: Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences. 2022, Vol. 72 No. 1, pp.123-129. ISSN: 1857-0011.

4.3.5. Cociu Maria. Predictorii eficienței denervării renale. In: Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences. 2022, Vol. 72 No. 1, pp.135-140. ISSN: 1857-0011.

4.4. în alte reviste naționale

## **5. Articole în culegeri științifice naționale/internaționale**

5.1. culegeri de lucrări științifice editate peste hotare

5.2 culegeri de lucrări științifice editate în Republica Moldova

## **6. Articole în materiale ale conferințelor științifice**

6.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

6.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

6.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

6.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

## **7. Teze ale conferințelor științifice**

7.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

7.1.1. Moiseeva A., Caraus A., Moscalu V., Abras M., Surev A., Falkovskaya A., Cociu M. Modulation of sympathetic nervous system activity through various therapeutic approaches in patients with resistant hypertension and heart failure with preserved ejection fraction. In: European Journal of Preventive Cardiology. Volume 29, Issue Supplement\_1, May 2022, zwac056.032. ISSN: 2047-4873.

7.1.2. Moiseeva A., Caraus A., Calenici O., Cociu M., Caraus M. Long-term antihypertensive effect of renal denervation in resistant hypertension: three years follow-up. In: European Heart Journal. Volume 43, Issue Supplement\_2, October 2022, ehac544.2210. ISSN: 0195-668X.

7.1.3. Moiseeva A., Caraus A., Moscalu V., Ciobanu N., Abras M., Cociu M., Caraus M., Surev A., Calenici E., Nacu N. Desimpatizarea arterelor renale în hipertensiunea arterială rezistentă – doi ani postprocedural. In: Journal of the Romanian Society of Cardiology. | Vol. 32 | Supplement 21-24 September, 2022, pp 58-60. ISSN: 2734-6439.

7.1.4. Moiseeva A., Caraus A., Falkovskaya A., Cociu M., Caraus M. The impact of renal denervation on diastolic function in patients with resistant hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: one year follow-up. In: European Journal of Heart Failure. (2022) 24 (Suppl. S2) 3–282. p. 242-243. ISSN:1879-0844.

7.1.5. Moiseeva A., Caraus A., Moscalu V., Ciobanu N., Abras M., Cociu M., Surev A. The effect of renal denervation on the circadian blood pressure pattern in patients with resistant hypertension. In: Journal of Hypertension. 40(Suppl 1):e245, June 2022.

7.1.6. Moiseeva A., Caraus A., Moscalu V., Ciobanu N., Abras M., Cociu M., Surev A. The effect of renal denervation on the circadian blood pressure pattern in patients with resistant hypertension. In: Journal of Hypertension. 40(Suppl 1):e245, June 2022.

7.1.7. Falkovskaya, Alla; Mordovin, V.; Pekarskiy, S.; Manukyan, M.; Zyubanova, I.; Lichikaki, V.; Tsoy, E.; Vtorushina, A.; Khunkhinova, S.; Gusakova, A.; Moiseeva, A.; Caraus, A.; Tsymbalyuk, E. Features of changes in the levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in

diabetic patients with resistant hypertension after renal denervation. In: Journal of Hypertension. 40(Suppl 1):e245, June 2022.

7.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

7.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

7.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

Notă: vor fi considerate teze și nu articole materialele care au un volum de până la 0,25 c.a.

**8. Alte lucrări științifice** (recomandate spre editare de o instituție acreditată în domeniu)

8.1. cărți (cu caracter informativ)

8.2. enciclopedii, dicționare

8.3. atlase, hărți, albume, cataloage, tabele etc. (ca produse ale cercetării științifice)

**9. Brevete de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții**

**10. Lucrări științifico-metodice și didactice**

10.1. manuale pentru învățământul preuniversitar (aprobate de ministerul de resort)

10.2. manuale pentru învățământul universitar (aprobate de consiliul științific /senatul instituției)

10.3. alte lucrări științifico-metodice și didactice

**7. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului (obligatoriu)**

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 (obligatoriu)**

Pentru realizarea proiectului a fost utilizată infrastructura de cercetare existentă:

În Departamentul Hipertensiuni arteriale a fost efectuată selectarea și monitorizarea pacienților la toate etapele de evaluare; în departamentul Diagnostic Funcțional - examinările ecocardiografice, duplex a arterelor renale ecografia renală, MAATA 24 ore; în Laboratorul Clinic Diagnostic - efectuarea investigațiilor de laborator preconizate în design-ul studiului; în secția de Cateterism cardiac - efectuarea DSAR. Servicii contractate cu laboratoare Synevo și In Vitro - dozarea aldosteronului, metanefrinelor plasmatiche, insulinei.

**9. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului (obligatoriu)**

Colaborarea națională cu USMF „N. Testemitanu”, Catedra Medicina Interna, șef de catedra prof. univ. Gh. Curocichin.

**10. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului (obligatoriu)**



Cu scopul implementării rezultatelor obținute la nivel internațional anul recent am continuat colaborarea cu experții din domeniul respectiv al Departamentului Hipertensiuni arteriale din Institutul Științific a o.Tomsk.

**11. Dificultățile în realizarea proiectului**

Nu au fost.

**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)**

*Lista forurilor la care au fost prezentate rezultatele obținute în cadrul proiectului de stat (Opțional) se va prezenta separat (conform modelului) pentru:*

- Manifestări științifice internaționale (în străinătate)
- Manifestări științifice internaționale (în Republica Moldova)
- Manifestări științifice naționale
- Manifestări științifice cu participare internațională

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

- Moiseeva Anna, Diplomă de laureat al Concursului Național „Teza de doctorat de excelență a anului 2021” și premiul „Natalia Gheorghiu”.
- Carauș Alexandru, Diplomă de merit pentru coordonarea științifică a tezei de doctor de excelență de gradul II „Tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente: implicații farmacologice și intervenționale”
- Rezultatele studiului nostru au fost incluse într-o meta-analiza mare efectuată de Cochrane Database și dedicată eficacității DSAR la pacienții cu HTA rezistentă.

**14. Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media (Opțional):**

- Emisiuni radio/TV de popularizare a științei

Promovarea sănătății cardiovasculare la posturi TV (Prime, Jurnal TV - Carauș Alexandru, TV8 – Moiseeva Anna)

- Articole de popularizare a științei

**15. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate în anul 2022 de membrii echipei proiectului (Opțional)**

**16. Materializarea rezultatelor obținute în proiect (Opțional)**

**17. Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei în anul 2022**

- Membru/președinte al comitetului organizatoric/științific, al comisiilor, consiliilor științifice de susținere a tezelor (Opțional)

Carauș Alexandru / Președinte a Comisiei pentru susținerea publică a tezei de doctorat a doamnei Munteanu Mihaela/ 14.04.2022

- Redactor / membru al colegiilor de redacție al revistelor naționale / internaționale (Opțional)

**18. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect (obligatoriu).**

Unul dintre scopurile principale pentru anul 2022 a fost continuarea evaluării pacienților incluși în studiu. Astfel, toți 250 bolnavi au fost examinați la 12, 18, 24 și 30 luni de monitorizare pentru aprecierea impactului tratamentului medicamentos sau completat cu

DSAR asupra valorilor tensionale, funcției diastolice, gradului de insuficiență cardiacă, metabolismului glucidic și insulinoresistenței la pacienții cu HTA rezistentă și/sau fără diabet zaharat tip 2 prin metode clinice și paraclinice stabilite în protocol. Primii pacienți înrolați în cercetare către etapa actuală au fost evaluați inclusiv la 3 ani. Datele obținute au fost incluse în chestionarele elaborate și aprobate de către Comitetul de Bioetică. În timpul apropiat toți pacienții încadrați în studiu vor fi examinați la ultima etapa (36 luni), faptul care va permite analizarea și interpretarea datelor obținute prin prisma obiectivelor stabilite la proiectarea cercetării.

Vârsta medie a pacienților a constituit  $51,71 \pm 0,35$  ani, dintre care 66% bărbați și 34% femei cu repartizare omogenă în grupuri după acest parametru.

Analiza parametrilor hemodinamici a pacienților la etapa de înrolare în studiu a documentat valorile TAS și TAD de birou majorate corespunzător gradului III al HTA în ambele grupuri de cercetare.

Monitorizarea ambulatorie automată a TA a permis evaluarea profilului tensional pe parcursul zilei și nopții, a variabilității nictemirale a TA, dar și aprecierea profilului circadian.

La etapa de înrolare în studiu toți pacienți au prezentat un anumit grad de disfuncție diastolică. În această ordine de idei, majoritatea bolnavilor din ambele grupuri au avut gradul I de disfuncție diastolică (afectarea relaxării) – 80,8% în grupul A și 85,6% în grupul B.

Următorul obiectiv al lucrării a vizat aprecierea gradului de insuficiență cardiacă și impactul diverselor scheme de tratament asupra acestuia. Atingerea obiectivului dat a fost posibil grație estimării distanței parcurse de către pacienți la testul mers 6 minute, dar și nivelului plasmatic al NT-proBNP.

Evaluarea reacțiilor adverse la pacienții supuși DSAR a fost efectuată la o perioadă scurtă postprocedural, dar și la distanță de 6, 12, 18, 24, 30 luni. Astfel, intra- și periprocedural au fost înregistrate efecte adverse minore tranzitorii, efecte adverse la distanță nefiind notate.

Diseminarea rezultatelor a fost obținută prin raportarea acestora sub forme de prezentări orale și postere la conferințe clinice internaționale, dar și publicate în reviste internaționale cu renume.

În acest mod, toate obiectivele puse spre realizare pentru anul 2022 au fost atinse cu succes, obstacole întru îndeplinirea acestora nu au fost.

#### Summary

One of the main goals for the year 2022 was to continue the evaluation of the patients included in the study. Thus, all 250 patients were examined at 12, 18, 24 and 30 months of follow-up to assess the effectiveness of drug treatment or supplemented with RDN on blood pressure values, diastolic function, degree of heart failure, carbohydrate metabolism and insulin resistance in patients with resistant HTN and or without type 2 diabetes through clinical and paraclinical methods established in the protocol. The first patients enrolled in the research towards the current stage were evaluated including at 3 years. The data obtained were included in the questionnaires developed and approved by the Bioethics



Committee. In the near future, all patients included in the study will be examined at the last stage (36 months), which will allow the analysis and interpretation of the data obtained through the lens of the objectives established during the design of the research.

The average age of the patients was  $51.71 \pm 0.35$  years, of which 66% were men and 34% were women with a homogeneous distribution in the groups according to these parameters.

The analysis of hemodynamic parameters of the patients at baseline noted increased office SBP and DBP values corresponding to grade III of HTN in both research groups.

Performing automatic ambulatory BP monitoring allowed the assessment of the tensional profile throughout the day and night, variability of BP, but also the assessment of the circadian profile.

At the study enrollment stage, all patients presented some degree of diastolic dysfunction. In this vein, the majority of patients in both groups had grade I diastolic dysfunction (impairment of relaxation) – 80.8% in group A and 85.6% in group B.

The next objective of the paper concerned the assessment of the degree of heart failure and the impact of various treatment schemes on it. Achieving the given objective was possible thanks to the estimation of the distance covered by the patients in the 6-minute walk test, as well as the plasma level of NT-proBNP.

The evaluation of adverse reactions in patients undergoing DSAR was performed at a short post-procedural period, but also at a distance of 6, 12, 18, 24, 30 months. Thus, intra- and periprocedural minor transient adverse effects were recorded, remote adverse effects not being noted.

The dissemination of the results was achieved by reporting them in the form of oral and poster presentations at international clinical conferences, but also published in renowned international journals.

In this way, all the objectives set to be achieved for the year 2022 were successfully achieved, there were no obstacles to their fulfillment.

#### 19. Recomandări, propuneri

Se recomandă continuarea derulării proiectului pentru atingerea obiectivelor scontate.

Conducătorul de proiect \_\_\_\_\_ / (numele, prenumele)



**Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare  
(la data raportării)**

**Cifrul proiectului: 20.80009.8007.04**

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211180	528,3		528,3
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100	126,8		126,8
Prime de asigurare obligatorie de asistenta medicală achitate de angajator și angajați pe teritoriul țării	212210			
Deplasări în interes de serviciu peste hotare	222720		+19,6	19,6
Servicii medicale	222810	38,4	-19,6	18,8
Servicii de cercetări științifice	222930			
Servicii neatribuite altor aliniate	222990			
Procurarea materialelor de uz gospodăresc și rechizite de birou	316110			
Procurarea activelor nemateriale	317110			
Procurarea pieselor de schimb	332110			
Procurarea medicamentelor și materialelor sanitare	334110			
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110			
Procurarea materialelor de uz gospodăresc și rechizitelor de birou	336110			
<b>Total</b>		<b>693,5</b>	<b>0</b>	<b>693,5</b>

Conducătorul organizației  Moscalu Vitalie

Contabil șef  Iurașco Zinaida

Conducătorul de proiect  Carauș Alexandru





**Componenta echipei proiectului****Cifrul proiectului 20.80009.8007.04**

<b>Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului)</b>						
<b>Nr</b>	<b>Nume, prenume (conform contractului de finanțare)</b>	<b>Anul nașterii</b>	<b>Titlul științific</b>	<b>Norma de muncă conform contractului</b>	<b>Data angajării</b>	<b>Data eliberării</b>
1.	Carauș Alexandru	1964	Cercetător științific principal	0,25	03.01.2022	
2.	Popescu Liuba	1971	Cercetător științific coordonator	1,0	03.01.2022	
3.	Popovici Ion	1974	Cercetător științific coordonator	0,5	03.01.2022	
4.	Sapojnic Nadejda	1977	Cercetător științific superior	1,0	03.01.2022	18.10.2022
5.	Moiseeva Anna	1983	Cercetător științific superior	1,0	03.01.2022	
6.	Durnea Aliona	1973	Cercetător științific	1,0	03.01.2022	07.10.2022
7.	Bițcă Angela	1974	Cercetător științific	1,0	03.01.2022	
8.	vacansie		Cercetător științific	0,5	03.01.2022	

<b>Pondereea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare</b>	<b>0%</b>
--	-----------

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2022					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.	Cotelea Ana	1991	Cercetător științific	1,0	02.11.2022
2.	Corsun Olesea	1991	Cercetător științific (cu reprofilarea funcției de cerc.șt.superior în cercet.științific.)	1,0	04.11.2022

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării	40 %
---	------

Conducătorul organizației *Vitalie Moscalu* / Moscalu Vitalie

Contabil șef *Zinaida Iurasco* / Iurasco Zinaida

Conducătorul de proiect *Alexandru Carauș* / Carauș Alexandru

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

