

RECEȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2024

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2024

RAPORT ȘTIINȚIFIC FINAL
pentru perioada 2020-2023
privind implementarea proiectului din cadrul
Programului de Stat (2020-2023)

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

Cifra proiectului 20.80009.8007.04

Prioritatea Strategică Sănătate

Rectorul/Directorul organizației  Moscalu Vitalie

Consiliul științific/Senatul  Popovici Mihail

Conducătorul proiectului  Carauș Alexandru



Chișinău 2024

CUPRINS:

1. Scopul, obiectivele și rezultatele planificate și realizate pe parcursul anilor 2020-2023
2. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute
3. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect 2020-2023
4. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în limba română (Anexa nr. 1)
5. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în limba engleză (Anexa nr. 1)
6. Lista publicațiilor științifice pentru perioada 2020-2023 (Anexa nr. 2)
7. Volumul total al finanțării proiectului pentru perioada 2020-2023 (Anexa nr. 3)
8. Componența echipei pe parcursul anilor 2020-2023 (Anexa nr. 4)
9. Raportarea indicatorilor (Anexa nr. 5)

1. Scopul proiectului a fost evaluarea comparativă a unor abordări terapeutice diverse asupra valorilor tensionale, funcției diastolice și evoluției fragmentului NT-proBNP la pacienții cu hipertensiune rezistentă cu sau fără diabet zaharat tip 2.

2. Obiectivele proiectului 2020–2023 (obligatoriu)

1) Estimarea efectului unor diverse abordări terapeutice (tratament medicamentos versus intervențional) asupra valorilor tensionale, variabilității TA și profilului diurn în HTA rezistentă cu sau fără diabet zaharat tip 2.

2) Evaluarea efectului antihipertensiv și menținerea acestuia pe termen scurt și lung după efectuarea desimpatizării arterelor renale la pacienții cu HTA rezistentă cu sau fără diabet zaharat tip 2.

3) Aprecierea influenței tratamentului farmacologic versus intervențional asupra funcției diastolice și indicilor de remodelare a miocardului VS în hipertensiune rezistentă cu sau fără diabet zaharat tip 2.

4) Aprecierea evoluției fragmentului NT-proBNP în funcție de abordarea aplicată la pacienții cu HTA rezistentă cu sau fără diabet zaharat tip 2 și insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată.

5) Estimarea efectelor DSAR asupra metabolismului glucidic și insulinorezistenței la pacienții cu HTA rezistentă și diabet zaharat tip 2.

3. Rezultate planificate conform proiectului deșus (obligatoriu):

1) Va fi apreciată eficiența DSAR versus tratament farmacologic la pacienți hipertensivi rezistenți cu sau fără DZ tip 2 asupra valorilor tensionale;

2) Va fi estimată corelarea gradului de ameliorare a parametrilor funcției diastolice și indicilor de remodelare cardiacă, dar și nivelului de NT-proBNP cu reducerea valorilor tensionale;

3) Va fi evaluată influența DSAR asupra metabolismului glucidic și insulinorezistenței la pacienții cu HTA rezistentă și diabet zaharat tip 2.

4) Rezultatele obținute vor permite elaborarea unui algoritm de management al pacienților cu HTA rezistentă și sau fără diabet zaharat tip 2, care va fi implementat în cadrul Institutului de Cardiologie, catedrelor de profil al USMF „N. Testemițanu”, secțiilor de cardiologie din IMSP publice și private din țară.

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

Pentru realizarea obiectivelor cercetării a fost proiectat studiu clinic prospectiv cu selectarea randomizată a pacienților în loturi de studiu. Administrarea tratamentului a fost efectuată în mod deschis, cu informarea în privința tipului de tratament selectat atât a cercetătorilor, cât și a pacienților înrolați în studiu. Pentru completarea loturilor screening-ului primar au fost supuși 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 271 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, 153 – HTA pseudorezistentă, 30 – nu au întrunit criteriile de includere. Tuturor criteriilor de includere au corespuns 250 pacienți cu HTA rezistentă fără comorbidități care au fost divizați în două grupuri egale (A și B) 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 hipoglicemice 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 și IV – agonist selectiv al receptorilor imidazolinici I₁ Moxonidina, lotul II și V – beta-adrenoblocant Bisoprolol, lotul III și VI – DSAR. Durata de supraveghere a constituit 3 ani, pacienții fiind investigați la etapa inițială, 6, 12, 24 și 36 luni.

Studiul s-a desfășurat în conformitate cu principiile Declarației de la Helsinki, corespundere cu exigențele etice și a primit aviz favorabil din partea Comitetului de Etică a Cercetării (nr. 2 din 25.02.2020) a IMSP Institutul de Cardiologie.

Efectul antihipertensiv al diverselor abordări terapeutice a fost estimat atât prin evaluarea valorilor TA de birou, cât și a celor apreciate la MAATA 24 ore.

TAS de birou majorată corespunzător gradului III al HTA în toate loturile de cercetare la etapa de înrolare în studiu a demonstrat o reducere statistic autentică la administrarea atât a tratamentului farmacologic cu Moxonidină și Bisoprolol, cât și în urma DSAR începând cu 6 luni de monitorizare, efectul benefic fiind menținut până la finele perioadei de supraveghere. Astfel, în grupul A al pacienților cu HTA rezistentă TAS de birou a fost înregistrată următoarea dinamică: în lotul I - de la $188,16 \pm 1,89$ mmHg la etapa inițială s-a redus la 6 luni de evaluare până la $175,32 \pm 1,83$ mmHg, la 12 luni - $174,86 \pm 1,83$ mmHg, la 24 luni - $173,74 \pm 1,81$ mmHg și la 36 luni - $172,96 \pm 1,80$, prezentând o reducere de $-15,20 \pm 0,18$ mmHg de la etapa inițială ($p < 0,001$); în lotul II - de la $187,30 \pm 2,16$ mmHg la etapa inițială la $174,20 \pm 2,11$ mmHg la 6 luni, $173,84 \pm 2,08$ mmHg la 12 luni, $172,82 \pm 2,07$ mmHg la 24 luni și $172,26 \pm 2,05$ mmHg cu o reducere de $-15,04 \pm 0,23$ mmHg ($p < 0,001$); în lotul III - de la $189,84 \pm 1,16$ mmHg la etapa inițială la $172,40 \pm 1,15$ mmHg la 6 luni, $172,24 \pm 1,19$ mmHg la 12 luni, $171,68 \pm 1,16$ mmHg la 24 luni și $171,16 \pm 1,09$ mmHg la 36 luni cu o reducere de $-18,68 \pm 0,13$ mmHg ($p < 0,001$). În lotul pacienților cu diabet zaharat tip 2 a fost constatată o dinamică similară a valorilor TAS de birou, cu o reducere statistic autentică de la a 6-a lună de monitorizare la aplicarea a toate trei scheme de tratament, DSAR având un efect net superior față de tratament farmacologic. În acest mod, în lotul pacienților tratați cu Moxonidină TAS de birou s-a redus de la $190,22 \pm 1,34$ mmHg la etapa de înrolare la $175,14 \pm 1,22$ mmHg la 36 luni de tratament continuu, în lotul pacienților tratați cu Bisoprolol de la $188,08 \pm 1,33$ mmHg la $173,18 \pm 1,24$ mmHg și de la $191,44 \pm 2,37$ mmHg la $172,40 \pm 2,33$ mmHg în lotul pacienților supuși DSAR. Dinamica acestui parametru la 3 ani de evaluare a constituit $-15,08 \pm 0,19$ mmHg versus $-14,90 \pm 0,24$ mmHg și $-19,04 \pm 0,43$ mmHg în loturile IV, V și VI, respectiv, $p < 0,001$.

Valorile TAD de birou au avut o dinamică analogică, loturile pacienților cu și fără diabet zaharat prezentând o micșorare statistic semnificativă a acestora de la 6 luni cu menținerea efectului antihipertensiv în timp până la 3 ani de evaluare, pacienții aflați la tratament cu

Moxonidină și Bisoprolol având o reducere comparabilă, însă inferioară lotului pacienților supuși DSAR. La 3 ani de examinare reducerea TAD de birou a constituit $-13,40 \pm 0,40$ mmHg versus $-13,26 \pm 0,57$ mmHg și $-16,40 \pm 0,34$ mmHg în loturile I, II și III, $p < 0,001$, și $-13,28 \pm 0,54$ mmHg versus $-13,16 \pm 0,45$ mmHg și $-16,32 \pm 0,52$ mmHg în loturile IV, V și VI, respectiv, $p < 0,001$.

Valorile TAS m/24 și TAD m/24 ore de asemenea au demonstrat o micșorare autentică la administrarea a toate trei scheme de tratament de la etapele precoce, efectul fiind augmentat până la 36 luni de monitorizare, DSAR marcând o superioritate față de ambele regimuri farmacoterapice în ameliorarea acestor parametri. În această ordine de idei, spre finele studiului TAS m/24 ore în grupul pacienților fără diabet zaharat s-a redus cu $-8,06 \pm 0,46$ mmHg versus $-8,40 \pm 0,75$ mmHg și $-10,76 \pm 0,60$ mmHg în loturile I, II și III, respectiv, $p < 0,05$; grupul pacienților cu diabet zaharat tip 2 a marcat o dinamică comparabilă celor fără diabet și a constituit la 36 luni $-8,44 \pm 0,45$ mmHg versus $-8,30 \pm 0,66$ mmHg și $-10,8 \pm 1,45$ mmHg în loturile IV, V și VI, $p < 0,05$. TAD m/24 ore la 3 ani de evaluare s-a redus cu $-6,66 \pm 0,55$ mmHg în lotul I versus $-7,06 \pm 0,33$ mmHg în lotul II și $-9,04 \pm 0,47$ mmHg în lotul III, $p < 0,01$; $-6,62 \pm 0,41$ mmHg versus $-7,36 \pm 0,22$ mmHg în loturile IV, V și VI, respectiv, $p = 0,001$.

La evaluarea fiecărui pacient cu HTA rezistentă cu sau fără diabet zaharat tip 2 am reflectat și asupra variabilității nictemerale a TA și profilului diurn al ritmului circadian din perspectiva riscului majorat pentru evenimente cardiovasculare majore, deces și afectarea organelor țintă mediată de hipertensiune arterială.

Majorată la etapa de înrolare în studiu variabilitatea TAS și TAD a înregistrat o micșorare statistic autentică de la etapele precoce la aplicarea a toate trei scheme de tratament atât la pacienții cu, cât și fără diabet zaharat tip 2 în mod comparabil, tratamentul cu blocantele SNS marcând un efect similar, dar inferior DSAR. La finele perioadei de supraveghere variabilitatea tensiunii arteriale sistolice și diastolice pe parcursul nopții și zilei s-a redus până la valori normale în toate cele 6 loturi de observație. STD TAS m/zi a fost $14,90 \pm 0,12$ mmHg versus $14,62 \pm 0,17$ mmHg și $13,58 \pm 0,07$ mmHg în loturile I, II și III, $p < 0,001$, în loturile IV, V și VI aceasta a fost $14,58 \pm 0,11$ mmHg, $14,83 \pm 0,06$ mmHg și $13,59 \pm 0,04$ mmHg, respectiv, $p < 0,001$. STD TAS m/noaptea a constituit la 36 luni $13,56 \pm 0,06$ mmHg, $13,73 \pm 0,11$ mmHg și $12,56 \pm 0,05$ în loturile I, II și III, $13,88 \pm 0,03$ mmHg, $13,60 \pm 0,08$ mmHg și $13,48 \pm 0,05$ mmHg în loturile IV, V și VI, respectiv, $p < 0,001$. Variabilitatea TAD de asemenea a atins valori normale la 3 ani de monitorizare, astfel ziua aceasta a scăzut până la $12,92 \pm 0,14$ mmHg în lotul I, $12,32 \pm 0,17$ mmHg în lotul II, $11,62 \pm 0,14$ mmHg în lotul III, $12,52 \pm 0,11$ mmHg – lotul IV, $12,14 \pm 0,15$ mmHg – lotul V și $12,12 \pm 0,10$ în lotul VI de observație; noaptea variabilitatea TAD a atins $12,61 \pm 0,15$ mmHg în lotul I versus $12,46 \pm 0,16$ mmHg în lotul II și $11,24 \pm 0,10$ mmHg în lotul III, $p < 0,001$, $12,28 \pm 0,14$ mmHg în lotul IV versus $12,07 \pm 0,19$ mmHg în lotul V și $12,04 \pm 0,15$ mmHg în lotul VI, $p < 0,001$.

Analizarea impactului diverselor abordări terapeutice asupra profilului diurn circadian a constatat faptul că toate trei scheme de tratament au redus statistic autentic numărul pacienților cu profilul patologic, DSAR manifestând o ameliorare superioară a acestuia față de Bisoprolol și Moxonidina. Astfel, la 3 ani de tratament continuu profilurile extreme patologice

„night picker” și „over dipper” nu au fost notate în niciun lot, iar profilul fiziologic „dipper” a fost recuperat la 26% pacienți din lotul I, 22% - din lotul II, 64% - din lotul III, 20% - din lotul IV, 22% - din lotul V și 68% din lotul VI pentru TAS și 24%, 26%, 56%, 26%, 28% și 52% din loturile I, II, III, IV, V și VI, respectiv, pentru TAD.

Un alt obiectiv al studiului a vizat estimarea efectului tratamentului farmacologic cu blocantele SNS versus DSAR la pacienți cu HTA rezistentă și sau fără diabet zaharat tip 2 asupra procesului de remodelare patologică a miocardului VS. Pe parcursul întregii perioade de evaluare a pacienților în toate loturile de observație a fost înregistrată reducerea ponderii pacienților cu cel mai nefavorabil pattern patologic – hipertrofie concentrică, care predomina la etapa de înrolare în studiu, creșterea numărului de pacienți cu profil de remodelare mai favorabil – hipertrofia excentrică și remodelarea concentrică, dar și restabilirea aspectului normal al VS la o parte dintre pacienți, loturile III și VI a pacienților supuși DSAR prezentând o ameliorare cantitativă și calitativă mai semnificativă versus tratamentul farmacologic. La 3 ani de monitorizare aspectul normal al VS a fost înregistrat la câte 8% pacienți din loturile I, III, IV și V, la 12% pacienți din lotul II și 16% pacienți din lotul VI.

Un alt obiectiv al cercetării a fost evaluarea impactului diverselor regimuri terapeutice asupra funcției diastolice. O dinamică semnificativă a fost înregistrată la 6 luni de evaluare în toate loturile de cercetare cu o predilecție în ameliorarea funcției diastolice în grupul pacienților supuși DSAR. Astfel, spre finele studiului gradul I de disfuncție diastolică (afectarea relaxării) a fost notat la 90% (45) pacienți din lotul I, 88% (44) din lotul II, 60% (15) din lotul III, 92% (46) din lotul IV, 96% (48) din lotul V și 60% (15) pacienți din lotul VI. Normalizarea funcției diastolice a fost marcată la câte 6% pacienți din loturile I, II și IV, la 4% pacienți din lotul V, la 40% și 36% pacienți din loturile III și VI a pacienților supuși DSAR.

Blocarea sistemului nervos simpatic la nivel central cu agonistul selectiv al receptorilor imidazolinici I1 Moxonidină, la nivel periferic prin administrarea β 1- adrenoblocantului cardioselectiv Bisoprolol sau prin metoda minim invazivă de desimptizarea arterelor renale s-a soldat cu ameliorarea progresivă a gradului de insuficiență cardiacă și capacității fizice la efort începând cu 6 luni de monitorizare în toate 6 loturi de cercetare. Astfel, la finele perioadei de supraveghere distanța parcursă la testul „mers 6 minute” în grupul pacienților fără diabet zaharat tip 2 a constituit $422,56 \pm 13,35$ m ($+44,04 \pm 2,13$ m de la etapa inițială, $p < 0,001$) în lotul I versus $428,02 \pm 15,28$ m ($+58,14 \pm 4,65$ m, $p < 0,001$) în lotul II și $452,48 \pm 21,09$ m ($+85,16 \pm 8,88$ m, $p < 0,001$) în lotul III, $p < 0,001$, în grupul diabeticilor - $432 \pm 44 \pm 13,54$ m ($+47,44 \pm 0,28$ m, $p < 0,001$) versus $414,32 \pm 13,28$ m ($+60,02 \pm 3,72$ m, $p < 0,001$) și $453,40 \pm 17,68$ m ($+84,80 \pm 4,41$ m, $p < 0,001$) în loturile IV, V și VI, respectiv, $p < 0,001$. Analiza comparativă a dinamicilor între loturi a demonstrat un efect benefic comparabil în ameliorarea distanței parcurse la test „mers 6 minute” în loturile pacienților aflați la tratament combinat cu Moxonidină și Bisoprolol și superioritatea tratamentului minim invaziv prin DSAR față de tratament farmacologic, eveniment notabil începând cu 6 luni de monitorizare și menținut până la finele perioadei de supraveghere.

Deoarece în studiu actual au fost înrolați doar pacienții hipertensivi rezistenți cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejeecție păstrată, nivelul peptidei NTpro-BNP a fost evaluat

atât la etapa inițială pentru confirmarea prezenței acesteia, cât și la toate etapele de evaluare pentru aprecierea gradului de ameliorare a insuficienței cardiace la diferite regimuri terapeutice. Pentru stabilirea diagnosticului de IC FEp a fost considerată valoarea prag a NTpro-BNP de 125,0 pg/mL. Astfel, majorat la etapa de recrutare în toate loturile de observație, nivelul plasmatic al NTpro-BNP s-a redus statistic autentic începând cu 6 luni de observație, efectul maxim fiind atins la finele studiului, când au fost înregistrate următoarele valori: $227,22 \pm 4,37$ pg/mL ($- 42,88 \pm 4,73$ pg/mL, $p < 0,001$) în lotul I, $223,86 \pm 4,47$ pg/mL ($- 52,14 \pm 3,74$ pg/mL, $p < 0,001$) în lotul II, $182,40 \pm 6,44$ pg/mL ($- 89,45 \pm 6,76$ pg/mL, $p < 0,001$) în lotul III, $239,36 \pm 3,26$ pg/mL ($- 40,83 \pm 2,13$ pg/mL, $p < 0,001$) în lotul IV, $233,94 \pm 2,91$ ($- 53,07 \pm 2,35$ pg/mL, $p < 0,001$) în lotul V și $191,44 \pm 6,38$ pg/mL ($- 85,52 \pm 5,91$ pg/mL, $p < 0,001$) în lotul VI, $p < 0,001$. Analiza comparativă între loturi a demonstrat un efect benefic comparabil al Moxonidinei și Bisoprololului, DSAR manifestând o superioritate absolută în reducerea nivelului plasmatic de NTpro-BNP atât la pacienții fără, cât și cu diabet zaharat tip 2.

Reducerea valorilor tensionale apreciate prin MAATA a corelat direct cu scăderea variabilității nictemirale ale TAS și TAD. Astfel, variabilitatea TAS m/zi a avut o putere medie de corelație cu TAS m/24 ore ($r = 0,31$, $p < 0,01$), TAS m/zi ($r = 0,34$, $p < 0,01$) și TAD m/zi ($r = 0,33$, $p < 0,01$). Variabilitatea TAS m/noapte a înregistrat un grad moderat de corelație cu TAS m/24 ore ($r = 0,35$, $p < 0,01$), TAS m/zi ($r = 0,45$, $p < 0,001$), TAS m/noapte ($r = 0,38$, $p < 0,01$) și TAD m/zi ($r = 0,31$, $p < 0,01$). Variabilitatea TAD m/zi a notat o putere medie de corelație cu TAS m/zi ($r = 0,42$, $p < 0,001$), TAS m/noapte ($r = 0,34$, $p < 0,01$), TAD m/24 ore ($r = 0,35$, $p < 0,01$) și TAD m/zi ($r = 0,43$, $p < 0,001$). Variabilitatea TAD m/noapte a avut un grad mediu de corelație cu valorile TAS m/24 ore ($r = 0,39$, $p < 0,001$), TAS m/zi ($r = 0,46$, $p < 0,001$), TAS m/noapte ($r = 0,33$, $p < 0,01$), TAD m/zi ($r = 0,40$, $p < 0,001$) și TAD m/noapte ($r = 0,41$, $p < 0,001$). Totodată, s-a constatat și corelarea statistic autentică a valorilor TAS m/24 ore și TAD m/24 ore cu parametrii funcției diastolice. Astfel, TAS m/24 ore a înregistrat o putere medie de corelare directă cu LAVI ($r = 0,63$, $p < 0,001$), peakTRvel ($r = 0,56$, $p < 0,001$), raportul E/ e' ($r = 0,44$, $p < 0,001$), TRIV ($r = 0,33$, $p < 0,01$), TDE ($r = 0,36$, $p < 0,01$) și indirectă cu raportul E/A ($r = - 0,37$, $p < 0,01$). O relație similară de raport corelativ au avut și valorile TAD m/24 ore, marcând o corelație medie directă cu LAVI ($r = 0,41$, $p < 0,001$), peakTRvel ($r = 0,42$, $p < 0,001$), E/ e' ($r = 0,40$, $p < 0,001$), TRIV ($r = 0,31$, $p < 0,01$), TDE ($r = 0,35$, $p < 0,01$) și indirectă cu raportul E/A ($r = - 0,32$, $p < 0,01$). Analiza corelativă între valorile TAS și TAD m/24 ore a relevat o corelație statistic semnificativă directă de intensitate medie cu nivelul NTpro-BNP ($r = 0,46$, $p < 0,001$ și $r = 0,42$, $p < 0,001$).

Ultimul obiectiv al cercetării propuse a fost direcționat spre evaluarea metabolismului glucidic la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și impactul diverselor abordări terapeutice și minim invazive prin DSAR asupra acestuia comparându-l cu grupul pacienților non-diabetici. Rezultatele studiului au demonstrat că la 3 ani de monitorizare a pacienților cu HTA rezistentă fără diabet zaharat tip 2, deși valorile glicemiei bazale, a hemoglobinei glicozilate și a insulinei rămân în limitele valorilor de referință, se observă o majorare statistic autentică a acestora în loturile de tratament farmacologic. Totodată, se atestă o majorare a indicelui HOMA-IR și trecerea valorilor acestuia din categoria normală în probabilitatea înaltă la

insulinorezistență: HOMA-IR în lotul I de la $1,45 \pm 0,02$ la etapa inițială la $2,52 \pm 0,02$ (+ 1,07 $\pm 0,03$, $p < 0,001$) la 36 luni de observație și în lotul II de la $1,45 \pm 0,04$ la $2,54 \pm 0,01$ (+ 1,09 $\pm 0,04$, $p < 0,001$). În această ordine de idei, persistența valorilor tensionale majorate la pacienții cu HTA rezistentă la tratament reprezintă un risc crescut pentru creșterea insulinorezistenței și apariția diabetului zaharat tip 2. Spre deosebire de pacienții din loturile de tratament farmacologic, lotul pacienților supuși DSAR nu a înregistrat creșteri semnificative a acestor parametri, manifestând efect neutru asupra metabolismului glucidic la pacienții non-diabetici.

La pacienții diabetici aflați la tratament cu Moxonidină și Bisoprolol la 3 ani de evaluare s-a notat o majorare statistic semnificativă a tuturor parametrilor a metabolismului glucidic și insulinorezistenței, pe când lotul VI al pacienților diabetici supuși DSAR a înregistrat o reducere autentică a glicemiei bazale și hemoglobinei glicozilate începând cu 6 luni de evaluare și a insulinei și indicelui HOMA-IR cu 12 luni, efectul benefic maxim fiind marcat la finele studiului.

Tratamentul farmacologic administrat a fost bine tolerat de către pacienți, efectele adverse constatate a acestuia fiind minore și tranzitorii. Tratamentul minim invaziv prin DSAR s-a dovedit a fi inofensiv pentru pacienți, notând o rată redusă de efecte adverse minore și tranzitorii. Evenimente cardiovasculare majore pe perioada de desfășurare a studiului nu au fost înregistrate în niciun caz.

Din toate cele expuse anterior putem concluziona că toate trei regimuri terapeutice au demonstrat eficacitatea în reducerea valorilor tensionale, variabilității nictemerale și ameliorarea profilului diurn la pacienții cu HTA rezistentă cu sau fără diabet zaharat tip 2. Totodată, a fost constatată și ameliorarea parametrilor de remodelare cardiacă, a funcției diastolice și evoluției insuficienței cardiace. Loturile de tratament cu Moxonidină și Bisoprolol au exprimat o eficacitate comparabilă în ameliorarea acestor parametri, pe când DSAR a manifestat superioritatea față de ambele regimuri farmacoterapice comparabilă la pacienții diabetici și non-diabetici. Pe lângă efectele pozitive asupra sistemului cardiovascular DSAR a atestat și un efect pozitiv asupra metabolismului glucidic și a insulinorezistenței la pacienții cu diabet zaharat tip 2.

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

Impactul științific: 1) A fost estimat efectul antihipertensiv al denervării simpatică a arterelor renale versus tratament farmacologic în HTA rezistentă cu sau fără diabet zaharat. 2) A fost elucidată patofiziologia neuronală a HTA rezistente, dar și altor condiții clinice asociate cu activitatea sporită a SNS precum DZ tip 2 și confirmată relevanța DSAR. 3) A fost marcată atât persistența reducerii valorilor TA postprocedural pe termen scurt și lung, cât și conexiunea ei corelativă cu evenimentele cardiovasculare majore: accidentul vascular cerebral, evenimente coronariene, insuficiență cardiacă și renală.

Impactul tehnologic: Implementarea unei metode intervenționale noi în tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente cu sau fără diabet zaharat tip 2 și studiul comparativ cu tratamentul farmacologic.

Impactul socio-economic: reducerea riscului de mortalitate și invalidizare a pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă și diabet zaharat tip 2, totodată micșorarea costurilor legate de tratamentul acestora.

6. Infrastructura de cercetare utilizată în cadrul proiectului (opțional)

Pentru realizarea obiectivelor studiului a fost folosită infrastructura Institutului de Cardiologie.

7. Colaborare la nivel național/ internațional în cadrul implementării proiectului (după caz)

Cu scopul schimbului de experiență și implementării rezultatelor obținute la nivel internațional am avut o colaborare 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.

8. Dificultățile în realizarea proiectului

Dificultăți minore în cadrul realizării proiectului au fost marcate doar în anul 2020, cand 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. Însă, acest obstacol a fost cu succes depășit în anul următor.

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

**Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice
publicate pentru anii 2020-2023 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. Articole în reviste științifice

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

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).
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).
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).
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., Cobeț 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. Carauș Alexandru, Moiseeva Anna, Calenici Oleg, Untură Ludmila. Efectul antihipertensiv al desimpatizării arterelor renale efectuată cu diverse 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.
8. 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.
9. 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.
10. Calenici Oleg, Carauș Alexandru, Moiseeva Anna, Cociu Maria, Untură Ludmila, Carauș Mihaela. Disfuncția diastolică a ventriculului stâng și insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție 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.

11. 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.

12. Moiseeva Anna, Cociu Maria, Cotelea Anna, Nacu Natalia, Ciobanu Nicolae, Carauș Alexandru. Eficacitatea și siguranța desimpatizării arterelor renale în hipertensiunea arterială rezistentă: doi ani postprocedural. In: Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences. 2023, Vol. 75 No. 1, pp.58-62. ISSN: 1857-0011. Categoria B.

13. Cociu Maria. Hemodinamica renală la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament. In: Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences. 2023, Vol. 75 No. 1, pp.127-133. ISSN: 1857-0011. Categoria B.

14. Corsun Olesea, Cotelea Ana, Cociu Maria, Moiseeva Anna, Carauș Alexandru. Eficiența terapiei cu presiune pozitivă continuă a căilor aeriene (CPAP) la pacienții cu apnee în somn și hipertensiunea arterială rezistentă. In: Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences. 2023, Vol. 75 No. 1, pp.155-162. ISSN: 1857-0011. Categoria B.

15. Cotelea Ana, Cociu Maria, Corsun Olesea, Popescu Liuba, Moiseeva Anna, Carauș Alexandru. Rolul terapiei de activare baroreflexă la pacienții cu hipertensiune rezistentă. In: Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences. 2023, Vol. 75 No. 1, pp.162-168. ISSN: 1857-0011. Categoria B.4.4. în alte reviste naționale

2. Articole în materiale ale conferințelor științifice

2.1. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

16. 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.

3. Teze ale conferințelor științifice

3.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

17. 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.

18. 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

19. 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

20. 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.

21. 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

22. 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 stânga 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+).

23. 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

24. 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

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.
31. 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.
32. 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 ejeecție păstrată. In: *Romanian Journal of Cardiology*. 2021, vol. 31 (S), pp. 189-190. ISSN: 1583-2996.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Falkovskaya, Alla; Mordovin, V.; Pekarskiy, S.; Manukyan, M.; Zyubanova, I.; Lichikaki, V.; Tsoy, E.; Vtorushina, A.; Khunhinova, S.; Guskova, 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.

40. Moiseeva A., Caraus A., Moscalu V., Ciobanu N., Abras M., Cociu M. Impact of renal denervation treatment on NT-proBNP level and Six-Minute Walk Test in patients with resistant hypertension and heart failure with preserved ejection fraction. In: European Journal of Heart Failure. (2023) 25 (Suppl. S2) 3–457. p. 227. ISSN:1879-0844.

41. Moiseeva A., Caraus A., Cociu M., Ciobanu N., Abras M., Surev A. Impact of renal denervation treatment on left ventricle remodeling in resistant hypertensive patients: three years follow-up. In: Journal of Hypertension. 41(Suppl 3):e257, June 2023.

42. Moiseeva A., Caraus A., Moscalu V., Ciobanu N., Abras M., Cociu M., Cotelea A. Comparative evaluation of renal denervation versus pharmacological treatment on diastolic function in patients with resistant hypertension: three years follow-up. In: European Heart Journal. Volume 44, Issue Supplement_2, November 2023, ehad655.2355, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.2355>.

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

4.1. cărți (cu caracter informativ)

43. 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.

44. Курочкин Г., Карауш А., Зарбайлова 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.

5. Lucrări științifico-metodice și didactice

5.1. alte lucrări științifico-metodice și didactice

45. Vatamanu E., Grosu A., Carauș A., Curocichin G., Popescu L., Moiseeva A. Protocol Clinic Național „Hipertensiune arterială la adult”, 2020.

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

➤ Manifestări științifice internaționale (în străinătate)

- 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».

- 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».

➤ Manifestări științifice internaționale (în Republica Moldova)

- Comunicare orală în cadrul Conferinței clinice naționale cu participare internațională „Эквaмep – на oстрeе научнoй мысли”: „Polypill – tactica actuală de sporire a aderenței la tratamentul de prevenție cardiovasculară”, Alexandru Carauș.

➤ Manifestări științifice naționale

- Alexandru Carauș, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător; Congresul VII al Societății Cardiologilor din Republica Moldova cu participare internațională, 9-10 octombrie 2020: „Portretul pacientului pentru denervarea arterelor renale: trecut, prezent și viitor”, comunicare orală.

- Nadejda Sapojnic, doctor în științe medicale; Congresul VII al Societății Cardiologilor din Republica Moldova cu participare internațională, 9-10 octombrie 2020: „Evoluția indicilor lusitropiei ventriculare stânga sub influența unor scheme farmacoterapice și intervenționale în hipertensiunea arterială rezistentă: experiența Institutului de Cardiologie, Chișinău, Moldova”, comunicare orală.

- Anna Moiseeva, doctor în științe medicale; Congresul VII al Societății Cardiologilor din Republica Moldova cu participare internațională, 9-10 octombrie 2020: „Efectul antihipertensiv al desimpatizării arterelor renale la pacienți cu hipertensiunea arterială rezistentă la tratament: experiența Institutului de Cardiologie, Chișinău, Moldova”, comunicare orală.

- Liuba Popescu, doctor în științe medicale; Congresul VII al Societății Cardiologilor din Republica Moldova cu participare internațională, 9-10 octombrie 2020: „Aspecte noi în diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace cu fracția de ejeecție păstrată”, comunicare orală.

11. Aprecierea și recunoașterea rezultatelor obținute în proiect (premiu, medalii, titluri, alte aprecieri). (Opțional)

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

- 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.

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

➤ Emisiuni radio/TV de popularizare a științei

➤ Articole de popularizare a științei

13. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate pe parcursul anilor 2020-2023 de membrii echipei proiectului (Opțional)

Moiseeva Anna, Teză de doctorat „Tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente: implicații

farmacologice și intervenționale”, conducător științific Carauș Alexandru.

14. Materializarea rezultatelor obținute în proiect (cu specificarea aplicării în practică)

Forme de materializare a rezultatelor cercetării în cadrul proiectului pot fi produse, utilaje și servicii noi, documente ale autorităților publice aprobate etc.

15. Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei

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

- Alexandru Carauș, Președinte Seminarului Științific de Profil la aprobarea tezei de d.ș.m. Vitalie Moscalu, 09.2023

- Alexandru Carauș, Referent la aprobarea proiectului de cercetare Stela Dodu – teză de d.ș.m., 10.2023

- Alexandru Carauș, Președinte Seminarului Științific de Profil la aprobarea tezei d.h.ș.m. Angela Peltec, 02.2023

- Alexandru Carauș, Președinte Seminarului Științific de Profil la aprobarea tezei d.ș.m. Lilia Thoreaz-Bichir, 02.2023

- Alexandru Carauș, Președinte Consiliului Științific Specializat la susținerea tezei de d.ș.m. Rotaru Tatiana, 03.2023

- Alexandru Carauș, Moderator și prezentator în cadrul conferințelor clinice organizate la Chisinau și Bălți „Actualități în tratamentul HTA”, 20.04.2023, 13.10.2023, 19.10.2023, 4.11.2023

- Alexandru Carauș, Membru Seminarului Științific de Profil la aprobarea tezei d.ș.m. Dogot Marta, 11.2023.

16. Recomandări, propuneri.

Continuarea cercetărilor în domeniul tratamentelor inovatoare a HTA rezistente în situații clinice speciale precum insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată și utilizarea blocantelor receptorilor SGLT2 la această categorie de pacienți.

17. Concluzii

Toate obiectivele puse spre realizare în proiectul actual au fost atinse. Rezultatele cercetării au fost publicate în cadrul a multiple întruniri științifice naționale și internaționale, totodată fiind publicate în reviste de profil din baza de date SCOPUS.

Conducătorul de proiect _____ Carauș Alexandru

Data: 12.01.2024

LȘ



Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect perioada 2020-2023 (obligatoriu)

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

Cifrul proiectului 20.80009.8007.04

Pentru realizarea obiectivelor cercetării a fost proiectat studiu clinic prospectiv cu selectarea randomizată a pacienților în loturi de studiu. Pentru completarea loturilor screening-ului primar au fost supuși 521 pacienți aparent rezistenți. Tuturor criteriilor de includere au corespuns 250 pacienți cu HTA rezistentă fără comorbidități care au fost divizați în două grupuri egale (A și B) a câte 125 pacienți în funcție de prezența diabetului zaharat tip 2. 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 și IV – agonist selectiv al receptorilor imidazolinici I1 Moxonidina, lotul II și V – beta-adrenoblocant Bisoprolol, lotul III și VI – DSAR. Durata de supraveghere a constituit 3 ani. Tratamentul farmacologic administrat a fost bine tolerat de către pacienți, efectele adverse constatate a acestuia fiind minore și tranzitorii. Tratamentul minim invaziv prin DSAR s-a dovedit a fi inofensiv pentru pacienți, notând o rată redusă de efecte adverse minore și tranzitorii. Evenimente cardiovasculare majore pe perioada de desfășurare a studiului nu au fost înregistrate în niciun caz.

Atât tratamentul farmacologic cu blocantele SNS, cât și DSAR au demonstrat eficacitatea în reducerea valorilor TA, variabilității nictemerale și ameliorarea profilului diurn la pacienții cu HTA rezistentă cu sau fără diabet zaharat tip 2, DSAR manifestând superioritatea față de ambele regimuri farmacoterapice. Efectul antihipertensiv obținut în urma efectuării DSAR s-a menținut pentru perioada de 3 ani.

A fost constatată și ameliorarea parametrilor de remodelare cardiacă, a funcției diastolice și evoluției insuficienței cardiace. Loturile de tratament cu Moxonidină și Bisoprolol au exprimat o eficacitate comparabilă în ameliorarea acestor parametri, pe când DSAR a manifestat superioritatea față de ambele regimuri farmacoterapice comparabilă la pacienți diabetici și non-diabetici.

Pe lângă efectele pozitive asupra sistemului cardiovascular DSAR a atestat și un efect pozitiv asupra metabolismului glucidic și a insulinorezistenței la pacienții cu diabet zaharat tip 2. Rezultatele studiului au demonstrat că la 3 ani de monitorizare a pacienților cu HTA rezistentă fără diabet zaharat tip 2, deși valorile glicemiei bazale, a hemoglobinei glicozilate și a insulinei rămân în limitele valorilor de referință, se observă o majorare statistic autentică a acestora în loturile de tratament farmacologic. Totodată, se atestă o majorare a indicelui HOMA-IR și trecerea valorilor acestuia din categoria normală în probabilitatea înaltă la insulinorezistență. În această ordine de idei, persistența valorilor tensionale majorate la pacienții cu HTA rezistentă la tratament prezintă un risc crescut pentru creșterea insulinorezistenței și apariția diabetului zaharat tip 2. Spre deosebire de pacienții din loturile de tratament farmacologic, lotul pacienților supuși DSAR nu a înregistrat creșteri semnificative a acestor parametri, manifestând efect neutru asupra metabolismului glucidic la pacienții non-diabetici.

Summary

To achieve the research objectives, a prospective clinical study was designed with the randomized selection of patients in study groups. To complete the primary screening groups, 521 apparently resistant patients were submitted. All inclusion criteria were met by 250 patients with resistant HTN without comorbidities who were divided into two equal groups (A and B) of 125 patients each depending on the presence of type 2 diabetes. Following randomization, the patients in each group were divided into 3 groups according to the treatment supplemented to the previously administered one: group I and IV - selective agonist of imidazolinic receptors I1 Moxonidine, group II and V - beta-adrenoblocker Bisoprolol, group III and VI - RDN. The supervision period was 3 years. The pharmacological treatment administered was well tolerated by the patients, its observed adverse effects being minor and transient. Minimally invasive treatment by RDN has been shown to be harmless to patients, noting a low rate of minor and transient adverse effects. Major cardiovascular events during the study period were not recorded in any case.

Both pharmacologic treatment with SNS blockers and RDN have demonstrated efficacy in reducing BP values, nocturnal variability, and improving the diurnal profile in patients with resistant hypertension with or without type 2 diabetes, RDN showing superiority over both pharmacotherapeutic regimens. The antihypertensive effect obtained after performing RDN was maintained for the 3-year period.

The improvement of cardiac remodeling parameters, diastolic function and the evolution of heart failure was also found. Moxonidine and Bisoprolol treatment groups showed comparable efficacy in improving these parameters, while RDN showed superiority over both pharmacotherapeutic regimens comparable in diabetic and non-diabetic patients.

In addition to the positive effects on the cardiovascular system, RDN also showed a positive effect on carbohydrate metabolism and insulin resistance in patients with type 2 diabetes. The results of the study demonstrated that after 3 years of monitoring patients with resistant hypertension without type 2 diabetes, although the values of basal blood glucose, glycosylated hemoglobin and insulin remain within the reference values, a statistically genuine increase in them is observed in the pharmacological treatment groups. At the same time, there is an increase in the HOMA-IR index and the transition of its values from the normal category to the high probability of insulin resistance. In this vein, the persistence of elevated blood pressure values in patients with treatment-resistant hypertension represents an increased risk for increased insulin resistance and the onset of type 2 diabetes. Unlike patients in the pharmacological treatment groups, the group of patients undergoing RDN did not register significant increases of these parameters, showing a neutral effect on carbohydrate metabolism in non-diabetic patients.

Volumul total al finanțării proiectului 2020-2023

Cifrul proiectului: 20.80009.8007.04

Anul	Finanțarea planificată (mii lei)	Finanțarea Executată (mii lei)	Cofinanțare (mii lei)
2020	693,5	684,2	
2021	691,1	690,3	
2022	693,5	655,3	
2023	718,5	701,8	
Total	2796,6	2731,6	

Conducătorul de proiect  Carauș Alexandru

Componența echipei pe parcursul anilor 2020-2023

Lista executorilor, potențialul științific, inclusiv indicarea modificărilor echipei de cercetare pe durata Programului de stat (*funcția în cadrul proiectului, titlul științific, semnătura executorilor la data de 31 decembrie 2023*)

Cifrul proiectului 20.80009.8007.04

Echipa proiectului conform contractului de finanțare 2020-2023						
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	31.12.23
2.	Popescu Liuba	1971	Cercetător științific coordonator	1,0	03.01.20	31.12.23
3.	Sapojnic Nadejda	1977	Cercetător științific superior	1,0	03.01.20	18.10.22
4.	Durnea Aliona	1973	Cercetător științific	1,0	03.01.20	07.10.22
5.	Bitcă Angela	1974	Cercetător științific	1,0	03.01.20	08.11.22
6.	Popovici Ion	1974	Cercetător științific coordonator	0,5	03.01.22	31.12.23
7.	Moiseeva Anna	1983	Cercetător științific Cercetător științific superior	1,0 1,0	03.01.20 03.01.22	31.12.21 31.12.23
8.	Cotelea Ana	1991	Cercetător științific	1,0	03.01.23	31.12.23
9.	Corsun Olesea	1991	Cercetător științific	1,0	03.01.23	31.12.23
10.	Cociu Maria	1991	Cerc.șt.stagiar Cercetător științific	0,5 1,0	04.01.21 03.01.22	31.12.21 31.12.23

Pondereea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform proiectului

40 %

Conducătorul de proiect

Data: 12.01.2024


Carauș Alexandru



Formular privind raportarea indicatorilor în cadrul proiectului Programe de Stat pentru perioada 2020 – 2023, cifra 20.80009

Indicator 1	Rezultat			Indicator 2	Rezultat			Indicator 3	Rezultat					
	2020	2021	2022		2023	2020	2021		2022	2023	2020	2021	2022	2023
Nr. de cereri de brevete înregistrate în cadrul proiectului de cercetare finanțat					Nr. de brevete obținute în cadrul proiectului de cercetare finanțat					Procentul lucrărilor științifice aplicate în practică, din totalul lucrărilor publicate în cadrul proiectului de cercetare finanțat	63,1%	100%	100%	71,4%
Total														

Conducător de proiect

Carauş Alexandru


