

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 616.12-008.331.1-085

MOISEEVA ANNA

**TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE REZISTENTE: IMPLICAȚII
FARMACOLOGICE ȘI INTERVENȚIONALE**

321.03. – CARDIOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2021

Teza a fost elaborată în laboratorul științific „Hipertensiuni arteriale” al IMSP Institutul de Cardiologie

Conducător științific:

Carauș Alexandru, dr. hab. în șt. med., prof. cercetător

Consultant științific:

Popovici Ion, dr. hab. în șt. med., prof. cercetător

Referenți oficiali:

Cobeț Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”

David Lilia, dr. hab. în șt. med., conf. cercetător, IMSP Institutul de Cardiologie

Componența consiliului științific specializat:

Președinte:

Grosu Aurel, dr. hab. în șt. med., prof. universitar, IMSP Institutul de Cardiologie

Membrii:

Revenco Valeriu, dr. hab. în șt. med., prof. universitar

Mătrăgună Nelea, dr. hab. în șt. med., conf. cercetător

Moscalu Vitalie, dr. în șt. med., conf. cercetător

Bacinschi Nicolae, dr. hab. în șt. med., prof. universitar

Susținerea va avea loc la 16.09.2021, ora 14:00 în ședința Consiliului științific specializat D 321.03-21-23 din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie, str. Testemițanu 29/1.

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la biblioteca IMSP Institutul de Cardiologie și pe pagina web a ANACEC.

Rezumatul a fost expediat la 30.07.2021

Secretar științific al Consiliului științific specializat,

Cojocari Svetlana, dr. în șt. med.

Conducător științific,

Carauș Alexandru, dr. hab. în șt. med., prof. cercetător

Consultant științific,

Popovici Ion, dr. hab. în șt. med., prof. cercetător

Autor

Moiseeva Anna

CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	4
CONȚINUTUL TEZEI	
1. Hipertensiune arterială rezistentă – o provocare pentru cardiologia contemporană	6
2. Materialul și metodele de cercetare	6
3. Particularitățile clinico-hemodinamice ale pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă și disfuncție diastolică	7
4. Efectul antihipertensiv al tratamentului cu blocantele sistemului nervos simpatic versus desimpatizarea arterelor renale	9
5. Alte efecte de modulare a activității sistemului nervos simpatic prin diverse regimuri terapeutice	13
5.1. Impactul asupra funcției diastolice și indicilor de remodelare a m-lui VS	13
5.2. Evoluția clinică și influența asupra clasei funcționale NYHA a insuficienței cardiace și capacității fizice la efort	15
5.3. Evoluția clinică și influența asupra clasei funcționale NYHA a insuficienței cardiace și capacității fizice la efort	16
5.4. Evoluția statutului neurohormonal în funcție de tratamentul aplicat	16
5.5. Evoluția funcției renale în funcție de tratamentul aplicat	17
5.6. Analiza corelativă între variabilele tensiunii arteriale, parametrii funcției diastolice și hipertrofia miocardului VS	17
5.7. Incidența reacțiilor adverse în funcție de tratamentul aplicat	18
6. Analiza comparativă a pacienților supuși desimpatizării arterelor renale cu diverse tipuri de catetere	
6.1. Caracteristica generală a pacienților supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	19
6.2. Efectul antihipertensiv al DSAR efectuată cu diverse tipuri de catetere	19
6.3. Analiza medicației antihipertensive administrate pacienților supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	20
6.4. Influența DSAR asupra hipertrofiei miocardului VS și proceselor de remodelare	20
6.5. Evoluția funcției diastolice la pacienții supuși DSAR	21
6.6. Impactul asupra gradului de insuficiență cardiacă, capacității fizice la efort și nivelului NTproBNP	21
6.7. Influența DSAR cu diverse tipuri de catetere asupra funcției endoteliale	22
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	23
BIBLIOGRAFIE	25
LISTA PUBLICAȚIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI	26
ADNOTARE	30
FOAIA PRIVIND DATELE DE TIPAR	33

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Hipertensiunea arterială (HTA) este o problemă globală majoră în sănătatea publică, care rezultă în afecțiuni cardiovasculare și renale cronice [1]. Aceasta reprezintă principalul factor de risc pentru decesul prematur și dizabilitate la nivel mondial care poate fi prevenit [2]. HTA are o contribuție majoră în structura mortalității cardiovasculare, constituind în anul 2015 până la 53% în Europa de West la ambele sexe și până la 64% la bărbați în Europa Centrală. În Republica Moldova aceasta este responsabilă de 64,2% de decese CV la bărbați și 65,2% la femei [3, 4]. Prevalența medie a HTA standardizată după vârstă în țările membre ale Societății Europene de Cardiologie (ESC) în 2015 a constituit 24,8%, variind de la 15,2% în Marea Britanie până la 32,4% în Croația. În Republica Moldova s-a înregistrat o descreștere a prevalenței HTA de la 34,4% în 1980 la 29,8% în 2015 [3, 5]. Tratamentul HTA oferă o protecție semnificativă împotriva evenimentelor cardiovasculare, cu beneficii incrementale de tratament mult mai intens la pacienții cu risc înalt (patologii vasculare, renale sau diabet) [6]. În pofida progreselor mari înregistrate în farmacoterapia HTA o mare parte din pacienți hipertensivi rămân a fi rezistenți la tratament, prezentând o categorie de risc sporit pentru evenimente cardiovasculare majore [7]. Studiile de prevalență ale hipertensiunii rezistente au fost limitate de diversitatea de definiții folosite, rata prevalenței raportate variind între 5–30% la pacienți cu HTA tratată. În urma aplicării definiției stricte și excluderea cauzelor pseudorezistenței prevalența reală a HTA rezistente pare să fie < 10% din pacienți aflați la tratament [8].

Prognosticul pacienților cu HTA rezistentă comparativ cu pacienții la care a fost obținut controlul valorilor tensionale nu este pe deplin constatat, cu toate acestea, riscul pentru infarct miocardic, AVC, boala renală în stadiu terminal, boala coronariană cronică și deces poate fi de 2-6 ori mai mare [9, 10, 11].

Tratamentul HTA rezistente rămâne a fi o provocare pentru cardiologie contemporană. Administrarea diverselor scheme de tratament farmacologic lasă o mare parte dintre pacienții cu HTA rezistentă cu valori tensionale necontrolate, aceștia prezentând un risc sporit pentru complicații cardiovasculare și renale. Recunoașterea rolului major al sistemului nervos simpatic (SNS) în patogenia HTA a dus la elaborarea unor metode minim invazive noi, un astfel de tratament reprezintă și desimpatizarea arterelor renale (DSAR) care presupune întreruperea fibrelor simpaticice renale aferente și eferente prin aplicarea energiei cu radiofrecvență, astfel micșorând activitatea simpatică și reducând valorile tensionale.

Scopul:

Evaluarea influenței denervării simpaticice a arterelor renale versus tratament medicamentos izolat asupra valorilor TA, funcției diastolice și indicilor de remodelare a miocardului ventriculului stâng la pacienții cu HTA esențială rezistentă la tratament.

Obiective:

1. Estimarea efectului procedurii de DSAR versus tratament farmacologic asupra valorilor tensionale, variabilității și profilului diurn al TA în HTA esențială rezistentă la tratament.
2. Estimarea beneficiului DSAR versus tratament farmacologic asupra funcției diastolice și indicilor de remodelare a miocardului VS în HTA rezistentă la tratament.
3. Evaluarea evoluției fragmentului NTpro-BNP în funcție de tratamentul aplicat.
4. Aprecierea dinamicii capacității fizice în funcție de tratamentul aplicat.
5. Evaluarea incidenței reacțiilor adverse: tratament farmacologic versus suplimentat cu DSAR în HTA esențială rezistentă la tratament.
6. Determinarea comparativă a eficienței DSAR cu diverse tipuri de catetere .

Ipoteza de cercetare

Actualmente, datele parvenite din multiple studii clinice axate pe beneficiul DSAR în tratamentul pacienților cu HTA sunt contradictorii. Deși rezultatele finale ale studiului *Symlicity HTN-3* nu au demonstrat superioritatea DSAR față de tratament farmacologic, datele din studiile recente în care DSAR a fost efectuată cu o nouă generație de catetere – *Spyral*, precum *SPYRAL HTN ON MED*, *SPYRAL HTN OFF MED*, *Global Symlicity Registry* continuă să sugereze ipoteza eficacității tratamentului minim invaziv prin DSAR la pacienții hipertensivi.

Astfel, ne-am propus realizarea unui studiu clinic prospectiv întru confirmarea ipotezei beneficiului DSAR versus tratament farmacologic cu blocantele SNS asupra valorilor tensionale, funcției diastolice și proceselor de remodelare cardiacă la pacienții cu HTA rezistentă din Republica Moldova, acesta devenind studiu-pilot în domeniul respectiv.

CONȚINUTUL TEZEI

1. Hipertensiune arterială rezistentă – o provocare pentru cardiologia contemporană

În acest capitol sunt abordate concepte actuale în domeniul hipertensiunii arteriale rezistente - de la repere epidemiologice, la diagnosticarea și tratamentul farmacologic contemporan. Totodată, este elucidat rolul fundamental al sistemului nervos simpatic în dezvoltarea acesteia, dar și metode de tratament hipertensiunii arteriale rezistente bazat pe dispozitive. De asemenea, prin prisma rezultatelor trialurilor clinice randomizate recente este evidențiat tratament minim invaziv prin desimpatizarea arterelor renale, concepte noi privind eficacitatea și inofensivitatea acestuia în tratamentul pacienților hipertensivi.

2. Materialul și metodele de cercetare

În scopul realizării obiectivelor cercetării a fost proiectat un studiu clinic cu selectarea randomizată a pacienților în loturile de cercetare. Calcularea numărului necesar de pacienți pentru includerea în studiu a fost efectuată conform formulei A. Serenco, V. Ermakova [12].

Pentru alcătuirea loturilor de studiu screening-ului au fost supuși 123 pacienți. Pe parcurs 48 pacienți au decăzut din studiu din varii motive. Așadar, studiul au finalizat 75 pacienți cu HTA gr.III rezistentă la tratament, disfuncție diastolică (DD) de grad divers și insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție prezervată (IC FEp) în lipsa patologieilor clinice asociate.

La vizita primară, după confirmarea criteriilor de eligibilitate pentru înrolare în studiu, pacienții au semnat un acord informat pentru participare în procesul de cercetare. După excluderea cauzelor HTA secundare toți pacienții selectați au urmat timp de 4 săptămâni o schemă standardizată de tratament antihipertensiv, care a inclus Tab. Losartan 100 mg/zi, Tab. Amlodipină 10 mg/zi și Tab. Indapamidă 1,5 mg/zi. După finisarea tratamentului ambulator și confirmarea prezenței HTA rezistente (TAS m/24 ore > 140 mmHg și TAD m/24 ore > 90 mmHg) și complianței înalte la tratament în mod aleatoriu pacienții au fost randomizați prin metoda plicurilor în trei loturi de cercetare în funcție de medicație suplimentată la cea anterior administrată: lotul I M – Tab. Moxonidină 0,6 mg/zi, lotul II B – Tab. Bisoprolol 10 mg/zi, lotul III D – desimpatizarea arterelor renale. Durata de supraveghere a constituit 6 luni, bolnavii fiind examinați la 3 etape – inițial, 3 și 6 luni.

Criteriile de includere în studiu:

- HTA gr.III esențială, rezistentă la tratament;
- vârsta 18-65 ani;
- TAS m/24 ore > 140 mmHg și TAD m/24 ore > 90 mmHg, pe fondal de administrare a cel puțin 3 preparate antihipertensive în doze maximal tolerate, unul dintre care fiind diuretic, pe o perioadă de cel puțin 28 zile înainte de a fi incluși în studiu.

Criteriile de excludere din studiu:

- pacient cu dovezi de stenoză în oricare dintre artere renale (definită ca severitatea stenozei >30%);
- prezența diabetului zaharat tip 1 sau 2;
- eRFG < 45 ml/min/1,73m²;
- HTA secundară confirmată;
- prezența fibrilației atriale/flutterului atrial;
- AVC în ultimele 6 luni, CPI (infarct miocardic suportat, angina pectorală);
- valvulopatii dobândite sau congenitale;
- obezitate cu IMC > 29,9.

Pacienții înrolați în studiu au fost supuși la fiecare etapă de evaluare unei examinări complexe, care a inclus interviuarea cu precizarea duratei maladiei și anamneșticului eredo-colateral agravat, examenul clinic și paraclinic. Toate datele obținute au fost incluse în tabelele de codificare conform unui chestionar elaborat. Examenul clinic a inclus examenul general, aprecierea parametrilor antropometrici și a indicilor hemodinamici centrali, examinarea aparatului cardiovascular, respirator, digestiv, endocrin și a altor sisteme de organe. Investigații de laborator au fost efectuate tuturor participanților din studiu și au inclus: hemoleucograma, ionograma, lipidograma, ureea, creatinina, ALT, AST, NT-proBNP, probele funcționale renale, microalbuminuria, proteina nictemirală în urină. Pentru excluderea hiperaldosteronismului la toți pacienții la etapă inițială a fost determinat aldosteronul seric. Metanefrine libere plasmatice au fost determinate la fiecare etapă de evaluare. Investigații instrumentale au inclus: ECG, examenul ecocardiografic, MAATA, testul „mers 6 minute”, ecografia Doppler a arterelor renale, retinoscopia, angiografia renală. Desimpatizarea arterelor renale a fost efectuată pacienților din lotul III D de evaluare.

Prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată utilizând programele GraphPad Prisma 6.0, Microsoft Office Excell 2010 și metodele epidemiologice de analiză variațională, descriptivă, corelațională și dispersională.

3. Particularitățile clinico-hemodinamice ale pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă și disfuncție diastolică

La etapa de înrolare în studiu loturile au fost comparabile după caracteristici generale, precum vârsta, sex, complianța la tratament, TAS și TAD de birou. Dintre 75 pacienți eligibili incluși în studiu au fost 45 (60%) bărbați și 30 (40%) femei. Vârsta medie a pacienților a constituit $48,56 \pm 1,13$ ani în lotul I M, $50,88 \pm 1,34$ în lotul II B și $49,08 \pm 0,83$ în lotul III D, $p > 0,05$. Evaluarea pacienților după scala Morisky a demonstrat o complianță înaltă la tratament la

93,3% (70) și una medie la 6,7% (5) pacienți din studiu, fără diferență statistică între loturi. TAS de birou a constituit $188,0 \pm 3,06$ mmHg în lotul I M, $193,30 \pm 3,21$ mmHg în lotul II B și $189,80 \pm 1,16$ mmHg în lotul III D, $p > 0,05$, $F = 1,04$. Valorile TAD de birou au fost: I M lot - $111,20 \pm 2,38$ mmHg, II B lot - $114,60 \pm 1,68$ mmHg, III D lot - $112,10 \pm 0,67$ mmHg, $p > 0,05$, $F = 1,02$.

Valorile medii ale TAS și TAD pe parcursul zilei, nopții și în 24 de ore au documentat omogenitatea loturilor după acești parametri la momentul includerii în studiu.

Variabilitatea TA majorată la etapa inițială a fost înregistrată pentru STD TAS m/zi ($18,12 \pm 0,47$ versus $17,61 \pm 0,34$ versus $17,99 \pm 0,27$ mmHg în loturile I M, II B și III D, respectiv), STD TAS m/noapte ($16,81 \pm 0,24$ versus $16,75 \pm 0,18$ versus $16,75 \pm 0,18$ mmHg în loturile I M, II B și III D, respectiv) și STD TAD m/zi ($15,88 \pm 0,15$ în lotul I M versus $15,79 \pm 0,08$ în lotul II B versus $15,66 \pm 0,1$ mmHg în lotul III D), nefiind notată diferența statistică între loturi după acești parametri ($p > 0,05$).

Analiza profilului diurn circadian a demonstrat prezența profilului patologic „non-dipper” la majoritatea pacienților, repartiția pacienților după tipul profilului circadian GMTAN TAS și GMTAN TAD fiind omogenă în toate loturile de observație.

Toți pacienții înrolați în studiu au înregistrat fracție de ejeție păstrată: $61,16 \pm 0,69$ % versus $60,60 \pm 0,78$ % versus $56,80 \pm 0,63$ % în loturile I M, II B și III D, respectiv, $p < 0,001$. Totodată, aceștia au avut un grad divers de hipertrofie a miocardului VS, astfel fiind notate valori majorate ale SIV, PPVS, IMMVS și GRPPVS, fără diferențe statistice ale acestora între loturi. Majoritatea pacienților au prezentat remodelarea a VS de tip hipertrofie concentrică.

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

Aprecierea parametrilor ecocardiografici au notat prezența unui anumit grad de disfuncție diastolică la toți pacienți la etapa de înrolare în studiu. În acest mod, la majoritatea pacienților s-a constatat gradul I de disfuncție diastolică – afectarea relaxării: în lotul I M – 72% (18), în lotul II B – 88% (22) și în lotul III D– 80 % (20) subiecți. O rată mai mică de pacienți au prezentat gradul II de disfuncție diastolică - afectarea pseudonormală: 28% (7) în lotul I M, 12% (3) în lotul II B și 20% (5) în lotul III D. Disfuncția diastolică gr.III – afectarea restrictivă nu a fost înregistrată în niciun caz. Astfel, repartiția pacienților după gradul de disfuncție diastolică în loturi a fost omogenă, fără diferențe statistice între ele ($\chi^2 = 2,0$, $p > 0,05$).

Conform distanței parcurse la testul „mers 6 minute” majoritatea pacienților au prezentat IC CF II (NYHA), IC CF I (NYHA) nefiind notată în niciun caz.

Prezența unui anumit grad de IC a fost confirmat și prin aprecierea de NT-proBNP care a fost majorat în toate grupurile de observație, fără a prezenta diferențe statistice la analiza comparativă între ele.

Afectarea renală mediată de HTA și exprimată prin nivelul crescut al microalbuminuriei a fost constatată în toate grupurile de monitorizare la etapa de recrutare în studiu: $67,23 \pm 6,31$ versus $68,88 \pm 4,02$ și $69,52 \pm 4,28$ mg/24 ore în loturile I M, II B și III D, respectiv, $p > 0,05$, $F = 0,06$. Totodată, proteinuria a fost documentată la majoritatea pacienților: 72% (18) pacienți în lotul I M versus 80 % (20) pacienți în lotul II B și 76% (19) pacienți în lotul III D, $\chi^2 = 0,44$, $p > 0,05$.

4. Efectul antihipertensiv al tratamentului cu blocantele sistemului nervos simpatic versus desimpatizarea arterelor renale

Toți participanții au avut o complianță bună la tratament pe întreagă perioadă de desfășurare a studiului, iar cazuri de complianță scăzută la tratament nu au fost înregistrate în niciun lot la nicio etapă de evaluare. Acest fapt a permis aprecierea veridică a eficacității diverselor scheme de tratament aplicat – farmacologic sau intervențional.

Valorile TAS de birou apreciate prin metoda convențională la fiecare etapă de monitorizare au demonstrat o reducere statistic autentică începând cu 3 luni de tratament continuu, cu o dinamică comparabilă în toate cele trei loturi de evaluare. În acest mod, TAS de birou s-a redus cu $-13,40 \pm 2,7$ mmHg în lotul de tratament cu Moxonidină, constituind $174,60 \pm 3,68$ mmHg, cu $-17,72 \pm 3,97$ mmHg în lotul de tratament cu Bisoprolol, constituind $175,60 \pm 3,53$ mmHg, și cu $-19,48 \pm 1,16$ mmHg în lotul pacienților supuși desimpatizării arterelor renale, cu o valoare medie de $170,36 \pm 0,88$ mmHg la această etapă de evaluare, $p < 0,001$. Dinamica pozitivă asupra reducerii valorilor TAS de birou s-a menținut în toate grupurile de tratament până la finele perioadei de supraveghere: $-19,84 \pm 1,90$ mmHg în lotul I M, cu o valoare medie de $168,16 \pm 2,87$ mmHg, versus $-23,32 \pm 4,20$ mmHg, alcătuind $170,0 \pm 3,58$ mmHg în lotul II B și $-26,64 \pm 1,41$ mmHg, valoarea medie fiind $163,20 \pm 0,82$ mmHg în lotul III D, $p < 0,001$. Deși analiza comparativă a dinamicilor între loturi nu a notat diferențe statistice semnificative ale acestora, lotul pacienților de tratament minim invaziv demonstrează o potență superioară în reducerea valorilor TAS de birou față de tratament farmacologic cu Moxonidină și Bisoprolol.

TAD de birou de asemenea a demonstrat o dinamică statistic veridică deja de la 3 luni de monitorizare în toate loturile: $-8,76 \pm 1,45$ mmHg în lotul I M versus $-10,0 \pm 2,06$ mmHg în lotul II B și $-16,32 \pm 0,75$ în lotul III D, $p < 0,001$. Analiza comparativă a dinamicilor între loturi evidențiază un efect net superior al tratamentului prin desimpatizarea arterelor renale în reducerea TAD de birou, ceea ce duce la apariția diferenței statistice între valorile medii ale

acesteia: $102,48 \pm 1,87$ mmHg în lotul I M (95% CI [98,74 – 106,22]) versus $104,60 \pm 2,02$ mmHg în lotul II B (95% CI [100,56 – 108,64]) și $95,80 \pm 0,68$ mmHg în lotul III D (95% CI [94,44 – 97,16]), $p < 0,01$, $F = 7,85$. Acest efect se menține până la finele studiului, astfel încât la 6 luni de tratament crește diferența statistică între valorile absolute ale TAD de birou: $99,44 \pm 1,47$ mmHg în lotul I M (95% CI [96,50 – 102,38]) versus $100,20 \pm 2,07$ mmHg în lotul II B (95% CI [96,06 – 104,34]) și $91,56 \pm 0,61$ mmHg în lotul III D (95% CI [90,34 – 92,78]), $p < 0,001$. Tratamentul cu Moxonidină a indus reducerea valorilor TAD de birou cu $- 11,80 \pm 1,75$ mmHg, în grupul de tratament cu Bisoprolol aceasta a constituit $- 14,40 \pm 2,07$ mmHg și desimpatizarea arterelor renale – $20,56 \pm 0,67$ mmHg, $p < 0,01$, $F = 7,79$.

O ameliorare statistic veridică a TAS m/24 ore a fost notată deja la 3 luni de monitorizare în toate trei loturi, efectul benefic fiind menținut până la finele studiului ($p < 0,001$). Grație efectului cert superior al DSAR versus tratament farmacologic în reducerea valorilor TAS m/24 ore, manifest deja la 3 luni de observație, apare o diferență statistică semnificativă între valorile absolute ale loturilor. Loturile de tratament I M și II B la această etapă au înregistrat o dinamică similară. Către luna a 6-a de evaluare lotul I de tratament cu Moxonidină demonstrează o micșorare aproape dublă a valorilor TAS m/24 ore față de lotul II de tratament cu Bisoprolol, însă această reducere rămâne inferioară celei din lotul de tratament cu DSAR: $- 20,36 \pm 4,59$ mmHg în lotul I M versus $- 11,0 \pm 1,42$ mmHg în lotul II B și $- 31,52 \pm 1,92$ mmHg în lotul III D, $p < 0,001$. Valorile TAS m/24 ore la această etapă au constituit $158,64 \pm 3,59$ versus $166,96 \pm 2,84$ și $145,40 \pm 2,32$ mmHg în loturile I M, II B și III D, respectiv, $p < 0,001$ (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Evoluția parametrilor TAS m/24 ore conform datelor MAATA

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p	F
Inițial	$179,00 \pm 2,88$	$178,00 \pm 3,49$	$176,90 \pm 1,97$	$> 0,05$	0,13
3 luni	$172,52 \pm 2,73$	$171,76 \pm 2,87$	$153,64 \pm 2,51$	$< 0,001$	15,58
95% CI	167,06 – 177,98	166,02 – 177,5	148,62 – 158,66		
6 luni	$158,64 \pm 3,59$	$166,96 \pm 2,84$	$145,40 \pm 2,32$	$< 0,001$	13,48
95% CI	151,46 – 165,82	161,28 – 172,64	140,76 – 150,04		
Dinamica 3 luni	$- 6,48 \pm 1,16^{***}$	$- 6,20 \pm 1,26^{***}$	$- 23,28 \pm 1,90^{***}$	$< 0,001$	43,96
Dinamica 6 luni	$- 20,36 \pm 4,59^{***}$	$- 11,00 \pm 1,42^{***}$	$- 31,52 \pm 1,92^{***}$	$< 0,001$	11,83

Evaluarea parametrului TAD m/24 ore a notat o dinamică pozitivă, statistic autentică în toate loturile de cercetare, cu ameliorarea acestui parametru la 3 luni de evaluare. În lotul I M valoarea medie a acestui indicator a constituit $100,72 \pm 1,73$ mmHg, cu o reducere de $- 4,80 \pm 1,37$ mmHg comparativ cu inițial, $p < 0,01$. În lotul II B s-a înregistrat o medie de $104,96 \pm 2,27$ mmHg, cu o dinamică de $- 3,64 \pm 0,67$ mmHg, aceasta având o veridicitate statistică înaltă, $p < 0,001$. Lotul de tratament suplimentat cu desimpatizarea arterelor renale a demonstrat o dinamică cert superioară de reducere a valorilor TAD m/24 ore față de loturile de tratament cu Moxonidină

și Bisoprolol, acest efect fiind menținut până la finele perioadei de supraveghere. Astfel, la 3 luni după desimpatizarea arterelor renale au fost înregistrate următoarele valori ale acestui parametru: $95,16 \pm 0,83$ mmHg comparativ cu $107,20 \pm 0,92$ mmHg la etapa inițială (preprocedural), reducerea la această etapă fiind $-12,08 \pm 0,63$ mmHg, $p < 0,001$. Analiza comparativă a valorilor absolute ale TAD m/24 ore în loturile I M, II B și III D la această etapă a notat diferența statistică între loturi, care se menține până la finele studiului ($p < 0,01$). Analiza dispersională a dinamicilor de asemenea a demonstrat o diferență statistică semnificativă între loturi care se menține pe toată durata de monitorizare ($p < 0,001$). La 6 luni de evaluare valorile TAD m/24 ore au constituit: în lotul I M $99,48 \pm 3,97$ mmHg, reducerea fiind de $-6,04 \pm 3,38$ mmHg ($p > 0,05$); în lotul II B $-101,40 \pm 2,13$ mmHg, reducerea fiind de $-7,56 \pm 0,78$ mmHg ($p < 0,001$); lotul III D a înregistrat valori medii de $89,36 \pm 0,46$ mmHg, cu o reducere de $-17,88 \pm 0,89$ mmHg față de inițial ($p < 0,001$) (Tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Evoluția parametrilor TAD m/24 ore conform datelor MAATA

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p	F
Inițial	$105,50 \pm 1,83$	$108,60 \pm 2,28$	$107,20 \pm 0,92$	$> 0,05$	0,76
3 luni	$100,72 \pm 1,73$	$104,96 \pm 2,27$	$95,16 \pm 0,83$	$< 0,01$	8,20
95% CI	97,26 – 104,18	100,42 – 109,50	93,50 – 96,82		
6 luni	$99,48 \pm 3,97$	$101,04 \pm 2,13$	$89,36 \pm 0,46$	$< 0,01$	5,88
95% CI	91,54 – 107,42	96,78 – 105,30	88,44 – 90,28		
Dinamica 3 luni	$-4,80 \pm 1,37^{**}$	$-3,64 \pm 0,67^{***}$	$-12,08 \pm 0,63^{***}$	$< 0,001$	23,17
Dinamica 6 luni	$-6,04 \pm 3,38$	$-7,56 \pm 0,78^{***}$	$-17,88 \pm 0,89^{***}$	$< 0,001$	9,71

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Variabilitatea TA fiind majorată inițial în toate loturile de observație, s-a redus statistic semnificativ sub influența a toate trei scheme de tratament, astfel s-a notat ameliorarea acestui parametru la diferite etape de evaluare în funcție de medicație administrată. În acest mod, variabilitatea TAS m/zi s-a redus statistic semnificativ deja la 3 luni de monitorizare în toate trei loturi de cercetare, efectul benefic fiind menținut pe toată perioada de desfășurare a studiului. La 6 luni de monitorizare se manifestă efect maxim de îmbunătățire a variabilității TAS m/zi, înregistrând valori normale ale acesteia în toate trei loturi: $11,74 \pm 0,48$ mmHg în lotul I M versus $12,91 \pm 0,37$ mmHg în lotul II B și $11,62 \pm 0,33$ mmHg în lotul III D, $p < 0,05$. Dinamica reducerilor la această etapă a constituit $-6,38 \pm 0,30$ mmHg în lotul I M versus $-4,70 \pm 0,29$ mmHg în lotul II B și $-6,37 \pm 0,26$ mmHg în lotul III D, loturile de tratament cu Moxonidină și DSAR demonstrând un efect superior față de grupul pacienților tratați cu Bisoprolol ($p < 0,001$).

Variabilitatea TAS m/noapte de asemenea a cunoscut o dinamică favorabilă la toate cele trei scheme aplicate, atingând valori de referință ale acestui parametru deja la 3 luni, efectul benefic fiind menținut până la 6 luni de monitorizare. Din momentul de includere în studiu și până la finele perioadei de monitorizare reducerea variabilității TAS m/noapte a constituit $-4,84 \pm 0,26$ mmHg în lotul I M, $-3,52 \pm 0,19$ mmHg în lotul II B și $-5,45 \pm 0,25$ mmHg în lotul III

D, $p < 0,001$. Deși tratamentul suplimentat cu Moxonidină a demonstrat un efect superior celui cu Bisoprolol, iar DSAR - o superioritate absolută față de ambele, toate trei scheme au avut o dinamică statistic semnificativă în ameliorarea TAS m/noapte la 6 luni de evaluare ($p < 0,001$).

Variabilitatea TAD m/zi la 3 luni de evaluare s-a redus statistic semnificativ în toate trei loturi de observație astfel, încât a ajuns la valori normale în lotul I M – $13,50 \pm 0,12$ mmHg și III D – $12,98 \pm 0,25$ mmHg, în lotul II B fiind ușor peste limita normei – $14,18 \pm 0,11$ mmHg, $p < 0,001$. La 6 luni de monitorizare s-a notat o variabilitate a TAD m/zi normală în toate grupurile de evaluare: I M – $11,70 \pm 0,16$ mmHg, II B – $12,45 \pm 0,19$ mmHg și III D – $11,13 \pm 0,26$ mmHg, $p < 0,001$. Analiza comparativă a reducerii variabilității TAD m/zi între loturi a constatat prezența diferenței statistice semnificative cu o predilecție pentru lotul tratat prin DSAR: - $4,18 \pm 0,16$ mmHg în lotul I M versus - $3,34 \pm 0,18$ mmHg în lotul II B și - $4,53 \pm 0,23$ mmHg în lotul III D, $p < 0,001$.

Evoluția variabilității TAD m/noapte a notat efect benefic statistic autentic începând cu 3 luni de observație. Ameliorarea acestui parametru a continuat până la 6 luni, constituind $10,89 \pm 0,10$ mmHg versus $11,16 \pm 0,10$ mmHg și $10,10 \pm 0,16$ mmHg în loturile I M, II B și III D, respectiv, $p < 0,001$. Deși reducerea variabilității TAD m/noapte a fost statistic autentică în toate trei loturi la toate etapele de evaluare, grupul de tratament cu Bisoprolol a notat un efect mai modest în ameliorarea acestui parametru, efectul net superior fiind manifestat de grupul pacienților supuși DSAR.

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. În acest mod, majoritatea pacienților la etapa de înrolare în studiu au prezentat profilul patologic „non-dipper” pentru TAS și TAD, la următoarele etape în lotul de tratament cu Moxonidină și Bisoprolol având loc majorarea numărului de subiecți cu acest profil patologic din contul reculului acestora din profilurile mai agresive „night-picker” și „over-dipper”, în grupul tratat prin DSAR s-a înregistrat reducerea acestui număr datorită revenirii pacienților la profil fiziologic „dipper”. Îmbunătățirea profilului diurn s-a realizat sub influența a toate trei scheme de tratament administrat, DSAR prezentând modificări cantitative și calitative superioare tratamentului farmacologic în restabilirea pattern-ului circadian fiziologic. Astfel profilul fiziologic „dipper” spre finele studiului a fost înregistrat pentru TAS la 20% versus 16% și 40% pacienți și pentru TAD la 24% versus 28% și 36% din loturile I M, II B și III D, respectiv.

Reducerea autentică a valorilor tensionale în urma desimpatizării arterelor renale a condiționat și micșorarea cantității de medicamente administrate pentru controlul eficient al TA. Astfel, la 3 luni de monitorizare acesta s-a redus până la $3,18 \pm 0,70$ remedii, iar spre finele

perioadei de supraveghere a constituit $3,0 \pm 0,30$. După efectuarea tratamentului ablativ prin DSAR, concomitent cu micșorarea numărului de medicamente administrate, s-a notat și o reducere progresivă a pacienților care au necesitat anumite clase de preparate antihipertensive. În acest mod, la 6 luni de evaluare IECA/BRA au administrat 18 (72%) pacienți, BCC – 10 (40%), diuretice – 12 (48%) și antagoniști de aldosteron – 1 (4%) pacienți (Tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. Medicația antihipertensivă administrată de către pacienții supuși DSAR

	inițial	3 luni	6 luni
Numărul total de medicamente administrate, $M \pm m$	$5,30 \pm 0,40$	$3,18 \pm 0,70$	$3,00 \pm 0,30$
Grupe de medicamente administrate, N (%):			
IECA/BRA	25 (100%)	20 (80%)	18 (72%)
BCC	25 (100%)	19 (76%)	10 (40%)
Diuretice	25 (100%)	15 (60%)	12 (48%)
Beta-blocante	11 (44%)	-	-
Agoniști selectivi ai receptorilor imidazolinici II	8 (32%)	-	-
Antagoniștii aldosteronului	6 (24%)	3 (12%)	1 (4%)

5. Alte efecte de modulare a activității sistemului nervos simpatic prin diverse regimuri terapeutice

5.1. Impactul asupra funcției diastolice și indicilor de remodelare a m-lui VS

La înrolare în studiu toți pacienți au prezentat un anumit grad de hipertrofie a miocardului VS. Administrarea tratamentului antihipertensiv combinat în asocierea cu blocantele SNS sau DSAR la pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă a demonstrat eficiență asupra reducerii grosimii SIV la 6 luni de evaluare. Deși valorile absolute ale SIV au fost comparabile la toate etape de evaluare, dinamica redresării grosimii acestuia în loturi a fost neomogenă, lotul de tratament cu Bisoprolol fiind inferior lotului de tratament cu Moxonidină, iar lotul pacienților supuși DSAR având o superioritate netă față de ambele loturi de tratament farmacologic. Simultan cu reducerea grosimii SIV la 6 luni s-a înregistrat și redresarea grosimii PPVS, aceasta însă neatingând autenticitatea statistică în loturile de tratament cu Moxonidină și Bisoprolol, cea mai evidentă, statistic semnificativă dinamică s-a înregistrat la pacienții supuși DSAR.

Odată cu regresia grosimii SIV și a PPVS a fost înregistrată și reducerea IMMVS și GRPPVS. Astfel, valoarea IMMVS a notat o dinamică statistic autentică în lotul III D începând cu 3 luni de evaluare, către a 6-a lună de evaluare fiind atinsă semnificația statistică în toate loturile de observație, grupul pacienților tratați cu Moxonidină și DSAR având un efect comparabil și superior grupului tratat cu Bisoprolol.

Fiind majorată la etapa de includere în studiu, GRPPVS are o dinamică de descreștere mai lentă, dar devine statistic semnificativă comparabilă la 6 luni în loturile II B ($- 0,01 \pm 0,001$ mm, $p < 0,05$) și III D ($- 0,02 \pm 0,01$ mm, $p < 0,01$).

Administrarea tratamentului de durată cu Amlodipină, Indapamidă, Losartan, completat cu Moxonidină în lotul I M, Bisoprolol în lotul II B și DSAR în lotul III D de observație, odată cu regresia hipertrofiei miocardului VS a indus și îmbunătățirea geometriei acestuia, administrarea β -adrenoblocantului Bisoprolol fiind comparabilă cu agonistul selectiv al receptorilor imidazolinici II Moxonidină, iar tratamentul minim invaziv prin DSAR – superioritate față de ambele scheme farmacoterapice, eveniment notabil în special spre finele perioadei de cercetare (Tabelul 5.1).

Tabelul 5.1. Repartiția pacienților conform tipului de remodelare a miocardului VS (N, %)

Variabile		Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	χ^2	p
Inițial	Remodelare concentrică	5 (20%)	5 (20%)	4 (16%)	0,71	> 0,05
	Hipertrofie concentrică	13 (52%)	15 (60%)	14 (56%)		
	Hipertrofie excentrică	7 (28%)	5 (20%)	7 (28%)		
	VS aspect normal	-	-	-		
3 luni	Remodelare concentrică	4 (16%)	7 (28%)	5 (20%)	1,80	> 0,05
	Hipertrofie concentrică	13 (52%)	14 (56%)	13 (52%)		
	Hipertrofie excentrică	8 (32%)	4 (16%)	7 (28%)		
	VS aspect normal	-	-	-		
6 luni	Remodelare concentrică	3 (12%)	7 (28%)	7 (28%)	4,61	< 0,05
	Hipertrofie concentrică	13 (52%)	13 (52%)	10 (40%)		
	Hipertrofie excentrică	8 (32%)	5 (20%)	5 (20%)		
	VS aspect normal	1 (4%)	-	3 (12%)		

Conform recomandărilor Societății Americane de Ecocardiografie și Asociației Europene de Imagistică cardiovasculară diagnosticarea și aprecierea gradului disfuncției diastolice se efectuează conform algoritmului elaborat și aprecierea următoarelor patru variabile: volumul indexat al atrului stâng (LAVI), viteza unde e' la nivel septal sau lateral, raportul E/e' și viteza maximă la nivelul valvei tricuspide ($_{peak}TR_{vel}$).

Reducerea statistic autentică a LAVI poate fi notată deja la 3 luni de evaluare în loturile de tratament combinat cu Moxonidină și DSAR, dinamica în lotul de tratament cu Bisoprolol neatingând semnificația statistică. Ameliorarea progresivă a LAVI continuă până la 6 luni de monitorizare, când dinamica reducerii acestuia atinge semnificația statistică maximă în toate trei loturi de observație în mod comparabil. Astfel, toate trei scheme de tratament au demonstrat eficacitatea în ameliorarea LAVI în mod comparabil, însă fără redresarea acestui parametru la valorile normale până la finele perioadei de supraveghere.

Tratamentul cu Moxonidină a influențat modest ameliorarea vitezei unde e' la nivel septal pe perioada de desfășurare a studiului, Bisoprolol și DSAR în acest context notând o

majorare autentică comparabilă între loturi, dar cu o semnificație statistică mai mare în lotul pacienților supuși tratamentului ablativ.

Dinamica reducerii raportului E/e' în lotul de tratament cu Moxonidină nu a avut o semnificație statistică pe toată perioada de supraveghere, loturile II B și III D demonstrând o reducere comparabilă statistic autentică de la 3 luni de evaluare, cu creșterea semnificației statistice către luna a 6-a de observație. Astfel, spre finele studiului raportul E/e' a înregistrat valori normale în loturile de tratament cu Moxonidină și DSAR, analiza reducerii acestuia nu a notat dinamica statistic semnificativă în lotul I M, loturile II B și III D prezentând o reducere autentică comparabilă între loturi, DSAR însă având o potență superioară față de Bisoprolol.

Velocitatea maximă tricuspidiană a notat o reducere statistic autentică deja la a 3-a lună de evaluare în toate trei loturi de observație, DSAR manifestând o superioritate absolută față de Moxonidină și Bisoprolol ($p < 0,001$), efectul benefic fiind menținut până la finele studiului.

Odată cu îmbunătățirea parametrilor funcției diastolice a fost înregistrată și ameliorarea pattern-ului de umplere ventriculară, DSAR prezentând în acest context un efect mai convingător versus tratamentul farmacologic (Tabelul 5.2).

Tabelul 5.2. Repartiția pacienților conform pattern-ului de umplere al VS în funcție de tratamentul aplicat (N, %)

Variabile		Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	χ^2	p
Inițial	Aspect normal	-	-	-	2,0	> 0,05
	Afectarea relaxării	18 (72%)	22 (88%)	20 (80%)		
	Aspect pseudonormal	7 (28%)	3 (12%)	5 (20%)		
	Aspect restrictiv	-	-	-		
3 luni	Aspect normal	-	-	-	1,30	> 0,05
	Afectarea relaxării	19 (76%)	22 (88%)	21 (84%)		
	Aspect pseudonormal	6 (24%)	3 (12%)	4 (16%)		
	Aspect restrictiv	-	-	-		
6 luni	Aspect normal	2 (8%)	2 (8%)	3 (12%)	1,82	> 0,05
	Afectarea relaxării	18 (72%)	20 (80%)	20 (80%)		
	Aspect pseudonormal	5 (20%)	3 (12%)	2 (8%)		
	Aspect restrictiv	-	-	-		

5.2. Evoluția clinică și influența asupra clasei funcționale NYHA a insuficienței cardiace și capacității fizice la efort

Blocarea sistemului nervos simpatic la nivel central cu agonistul selectiv al receptorilor imidazolinici II 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 clasei funcționale NYHA a IC apreciată prin testul "mers 6 minute", începând cu 3 luni de monitorizare în toate trei loturi. În acest mod, toate trei scheme de tratament au demonstrat eficacitatea în ameliorarea clasei funcționale NYHA a insuficienței cardiace, efectul benefic fiind comparabil în loturile pacienților tratați cu Moxonidină și

Bisoprolol, lotul pacienților supuși DSAR prezentând în acest context o superioritate absolută (tabelul 5.3).

Tabelul 5.3. Ponderea pacienților după clasa funcțională de insuficiență cardiacă (NYHA) în funcție de tratamentul aplicat

	CF (NYHA)	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	χ^2	p
Inițial	I	-	-	-	0,37	> 0,05
	II	17 (68%)	18 (72%)	16 (64%)		
	III	8 (32%)	7 (28%)	9 (36%)		
3 luni	I	7 (28%)	5 (20%)	8 (32%)	1,47	> 0,05
	II	15 (60%)	15 (60%)	14 (56%)		
	III	3 (12%)	5 (20%)	3 (12%)		
6 luni	I	12 (48%)	10 (40%)	16 (64%)	2,99	> 0,05
	II	13 (52%)	15 (60%)	9 (36%)		
	III	-	-	-		

Ameliorarea clinică a CF (NYHA) a fost confirmată de creșterea progresivă a distanței parcurse la testul „mers 6 minute”. 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 3 luni de monitorizare și menținut până la finele perioadei de supraveghere.

5.3. Evoluția statutului neurohormonal în funcție de tratamentul aplicat

Odată cu ameliorarea gradului de IC s-a notat și reducerea nivelului plasmatic de NTpro-BNP, lotul pacienților aflați la tratament cu Bisoprolol și supuși DSAR prezintă o semnificație statistică înaltă chiar de la 3 luni de evaluare, manifestând o potență superioară față de lotul de tratament cu Moxonidină (Tabelul 5.4).

Tabelul 5.4. Evoluția nivelului plasmatic al NTpro-BNP în funcție de tratamentul aplicat, pg/mL (M ± m)

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	F	p
Inițial	270,64 ± 44,67	307,80 ± 54,17	300,55 ± 13,91	0,23	> 0,05
3 luni	198,40 ± 41,54	249,77 ± 46,05	190,76 ± 10,14	0,78	> 0,05
6 luni	165,87 ± 32,59	173,28 ± 34,01	130,84 ± 8,26	0,67	> 0,05
Dinamica 3 luni	- 72,24 ± 25,47*	- 58,03 ± 10,87***	- 109,79 ± 10,92***	2,42	> 0,05
Dinamica 6 luni	- 104,77 ± 22,94***	- 134,52 ± 28,60***	- 169,71 ± 14,30***	2,05	> 0,05

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Nivelul metanefrinelor și normetanefrinelor plasmatice a variat în limitele valorilor de referință pe toată perioada de desfășurare a studiului, nefiind notată o dinamică statistic autentică a acestuia sau corelarea cu reducerea valorilor tensionale.

5.4. Modificări vasculare retiniene în funcție de tratamentul aplicat

Toate trei regimuri terapeutice au condiționat ameliorarea statutului vascular retinian, loturile de tratament suplimentat cu Moxonidină și Bisoprolol prezentând un efect benefic

comparabil, însă statistic nesemnificativ, iar lotul pacienților supuși DSAR – superioritate față de ambele loturi de tratament farmacologic, cu autenticitatea statistică obținută spre finele studiului.

5.5. Evoluția funcției renale în funcție de tratamentul aplicat

Nivelul ureei, creatininei serice, dar și a ratei de filtrare glomerulară au variat în limitele valorilor de referință pe întreagă perioadă de desfășurare a studiului, fără modificări statistic semnificative ale acestora.

Atât tratamentul medicamentos, cât și cel intervențional au contribuit substanțial la ameliorarea funcției endoteliale prin reducerea nivelului de microalbuminurie, Moxonidina manifestând inferioritate față de Bisoprolol, iar DSAR – o eficacitate net superioară față de ambele loturi de tratament farmacologic (Tabelul 5.5).

Tabelul 5.5. Evoluția microalbuminuriei în funcție de tratamentul aplicat, mg/24 ore (M ± m)

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	F	p
inițial	67,23 ± 6,31	68,88 ± 4,03	69,52 ± 4,29	0,06	> 0,05
3 luni	39,48 ± 3,82	37,08 ± 2,05	29,68 ± 1,09	3,92	< 0,05
95% CI	31,84 – 47,12	32,98 – 41,18	27,50 – 31,86		
6 luni	24,56 ± 1,67	23,60 ± 0,91	18,48 ± 0,53	8,21	< 0,01
95% CI	21,22 – 27,90	21,78 – 25,42	17,62 – 19,34		
Dinamica 3 luni	- 27,75 ± 3,52 ^{***}	- 31,80 ± 2,40 ^{***}	- 39,84 ± 3,67 ^{***}	3,60	< 0,05
Dinamica 6 luni	- 42,67 ± 5,18 ^{***}	- 45,28 ± 3,33 ^{***}	- 51,04 ± 3,99 ^{***}	1,02	> 0,05

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

5.6. Analiza corelativă între variabilele tensiunii arteriale, parametrii funcției diastolice și hipertrofia miocardului VS

Valorile medii ale TA apreciate la MAATA au corelat cu o putere medie statistic autentică cu variabilitatea nictemerală a TAS și TAD, parametrii funcției diastolice și nivelul NTpro-BNP. Reducerea valorilor medii nictemirale ale TAS și TAD au corelat indirect cu creșterea distanței parcurse la test „mers 6 minute”, înregistrând intensitate înaltă de corelare atât pentru TAS m/24 ore ($r = - 0,73$, $p < 0,001$), cât și pentru TAD m/24 ore ($r = - 0,71$, $p < 0,001$) (Figura 5.1). Totodată, reducerea hipertrofiei miocardului VS a corelat cu ameliorarea parametrilor funcției diastolice, notând un grad moderat de corelație.

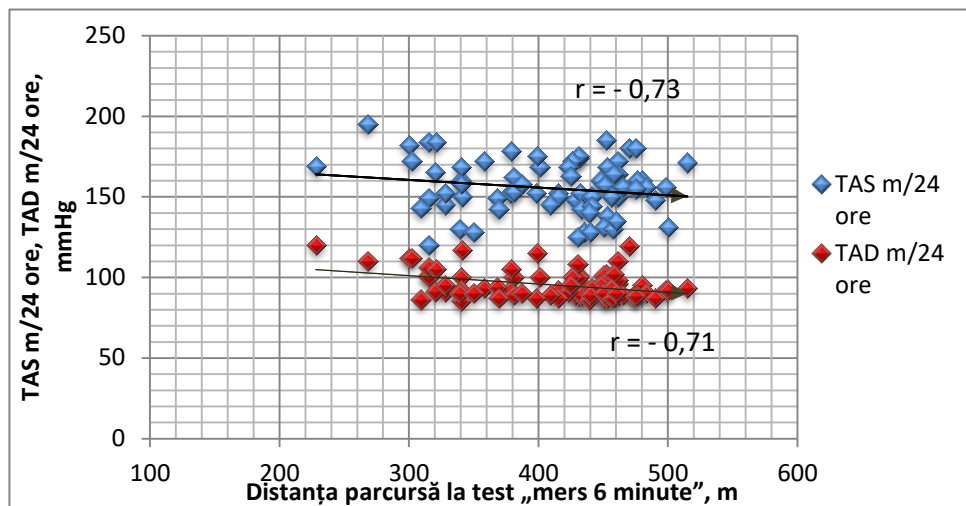


Figura 5.1. Corelația valorilor TAS și TAD m/24 ore cu distanța parcursă la testul „mers 6 minute”

Analiza corelativă a notat și o corelație autentică directă de intensitate înaltă a valorilor TAS m/24 ore și TAD m/24 ore cu nivelul microalbuminuriei, notând un coeficient de corelație egal cu 0,77 și 0,72, respectiv (Figura 5.2).

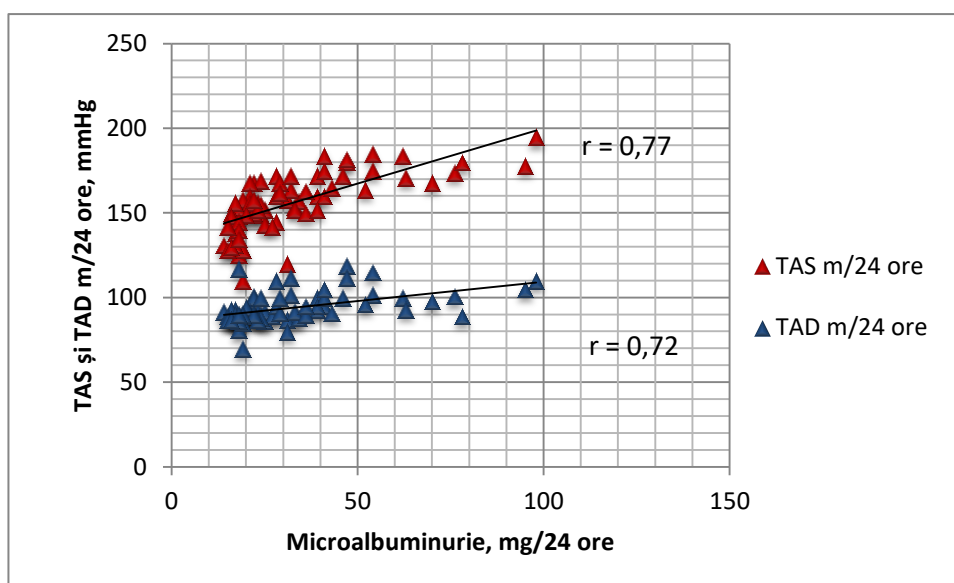


Figura 5.2. Corelația valorilor TAS și TAD m/24 ore cu nivelul microalbuminuriei

5.7. Incidența reacțiilor adverse în funcție de tratamentul aplicat

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.

6. Analiza comparativă a pacienților supuși desimpatizării arterelor renale cu diverse tipuri de catetere

6.1. Caracteristica generală a pacienților supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere

Dat fiind faptul că tratamentul minim invaziv prin DSAR a fost realizat din motive obiective cu două diverse generații de catetere, este oportună analiza comparativă a eficacității acestora asupra valorilor tensionale, hipertrofiei miocardului VS, funcției diastolice, gradului de insuficiență cardiacă și evoluției fragmentului NTpro-BNP.

Din 25 pacienți supuși tratamentului minim invaziv la 13 pacienți procedura s-a efectuat folosind sisteme multi-electrod EnligHTN™, 4 electrozi a căroră fiind aranjate în formă de coș non-ocluziv. Aplicarea undelor de radiofrecvență s-a efectuat în partea distală și proximală a ambelor artere renale principale, astfel, numărul total de ablații la fiecare pacient fiind în număr maxim de 4. Folosirea acestor catetere a avut drept criterii de eligibilitate anatomică a arterelor renale foarte stricte (lungimea nu mai puțin de 20 mm și diametrul peste 4 mm, lipsa arterelor renale accesorii), motiv pentru care mulți pacienți au fost excluși din studiu.

Apariția pe piața dispozitivelor medicale a noilor sisteme de catetere Spyral a deschis o nouă eră în tratamentul minim invaziv a pacienților hipertensivi. Electrozii acestora fiind aranjați în formă de spirală permit ablația atât în artere renale principale, cât și în ramificațiile mici ale acestora cu diametru 3-8 mm, precum și în ramuri accesorii, astfel, obținând o ablație mai amplă. În studiul actual de ablație cu acest tip de catetere au beneficiat 12 pacienți cu HTA rezistentă la tratament.

Subloturile examinate a pacienților supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere au fost omogene după vârstă, sex și anamneștic ereditar la etapa inițială, totodată fiind consemnată și o complianță înaltă la tratament pe toată perioada de desfășurare a studiului, ceea ce a permis o evaluare comparativă veridică a eficacității acestora.

Folosirea cateterelor de ultima generație Spyral a permis efectuarea unei ablații mai ample care a inclus atât arterele renale principale și accesorii, cât și ramificațiile mici ale acestora cu diametru peste 3 mm (Tabelul 6.1).

Tabelul 6.1. Caracteristica tehnică a procesului ablativ cu diverse tipuri de catetere

Variabile	Sublotul I EnligHTN(n=13)	Sublotul II Spyral(n=12)	p
Numărul arterelor renale principale supuse ablației	2,00 ± 0	2,33 ± 0,14	< 0,05
Numărul ramificațiilor supuse ablației	0	5,17 ± 0,35	< 0,001
Numărul total al punctelor de ablație	11,08 ± 0,29	41,33 ± 2,43	< 0,001

6.2. Efectul antihipertensiv al DSAR efectuată cu diverse tipuri de catetere

DSAR cu ambele tipuri de catetere a redus statistic semnificativ atât valorile TA de birou, cât și cele apreciate la MAATA. DSAR cu ambele tipuri de catetere au redus statistic autentic

valorile TAS și TAD de birou deja la a 3-a lună postprocedural cu creșterea progresivă a efectului antihipertensiv până la finele studiului, catetere Spyral însă manifestând un efect superior statistic semnificativ versus cateterele EnligHTN. TAS m/24 ore și TAD m/24 ore au notat o reducere autentică începând cu 3 luni postprocedural, dinamică fiind cert superiorară în sublotul cateterelor de a doua generație, tendință menținută până la 6 luni de evaluare (Tabelul 6.2, 6.3).

Tabelul 6.2. Dinamica TAS m/24 ore la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere

Variabile	Sublotul I EnligHTN (n=13)	Sublotul II Spyral (n=12)	p
Inițial	176,54 ± 3,30	177,33 ± 2,19	> 0,05
3 luni	157,46 ± 3,58 - 12,46% ^{***}	149,50 ± 3,25 - 18,94% ^{***}	> 0,05 < 0,05
6 luni	149,46 ± 3,11 - 18,38% ^{***}	141,00 ± 3,10 - 26,17% ^{***}	> 0,05 < 0,05

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Tabelul 6.3. Dinamica TAD m/24 ore la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere

Variabile	Sublotul I EnligHTN (n=13)	Sublotul II Spyral (n=12)	p
Inițial	106,08 ± 1,22	108,50 ± 1,36	> 0,05
3 luni	95,69 ± 1,12 - 10,89% ^{***}	94,58 ± 1,26 - 14,76% ^{***}	> 0,05 < 0,01
6 luni	90,31 ± 0,71	88,33 ± 0,43	< 0,05
95% CI	88,89 – 91,73 - 17,48% ^{***}	87,47 – 89,19 - 22,82% ^{***}	< 0,01

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Simultan s-a înregistrat ameliorarea variabilității nictemirale a TA și a profilului diurn circadian. Catetere Spyral au manifestat un efect antihipertensiv superior cateterelor EnligHTN, eveniment probabil datorat unei ablații mai ample a arterelor renale.

6.3. Analiza medicației antihipertensive administrate pacienților supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere

Reducerea valorilor TA în urma DSAR a condiționat micșorarea numărului de remedii antihipertensive administrate, fapt notabil deja la a 3-a lună postprocedural în ambele subloturi, ablația cu catetere Spyral exprimând o superioritate statistică.

6.4. Influența DSAR asupra hipertrofiei miocardului VS și proceselor de remodelare

Ablația cu ambele tipuri de catetere a favorizat în mod comparabil reducerea hipertrofiei miocardului VS și revers-remodelarea a acestuia către finele studiului, catetere Spyral având o potență superioară față de catetere EnligHTN (Tabelul 6.4).

Tabelul 6.4. Repartiția pacienților conform tipului de remodelare a miocardului VS (N, %)

		Sublotul I EnligHTN (n=13)	Sublotul II Spyral (n=12)	χ^2	p
inițial	Remodelare concentrică	3 (23,1%)	1 (8,3%)	2,54	> 0,05
	Hipertrofie concentrică	8 (61,5%)	6 (50,0%)		
	Hipertrofie excentrică	2 (15,4%)	5 (41,7%)		
	VS aspect normal	-	-		
3 luni	Remodelare concentrică	3 (23,1%)	2 (16,7%)	2,61	> 0,05
	Hipertrofie concentrică	8 (61,5%)	5 (41,7%)		
	Hipertrofie excentrică	2 (15,4%)	5 (41,7%)		
	VS aspect normal	-	-		
6 luni	Remodelare concentrică	4 (30,8%)	3 (25,0%)	2,73	> 0,05
	Hipertrofie concentrică	7 (53,8%)	3 (25,0%)		
	Hipertrofie excentrică	1 (7,7%)	4 (33,3%)		
	VS aspect normal	1 (7,7%)	2 (16,7%)		

6.5. Evoluția funcției diastolice la pacienții supuși DSAR

Ameliorarea autentică a funcției diastolice s-a înregistrat la 6 luni după DSAR cu ambele tipuri de catetere în mod comparabil (Figura 6.1).

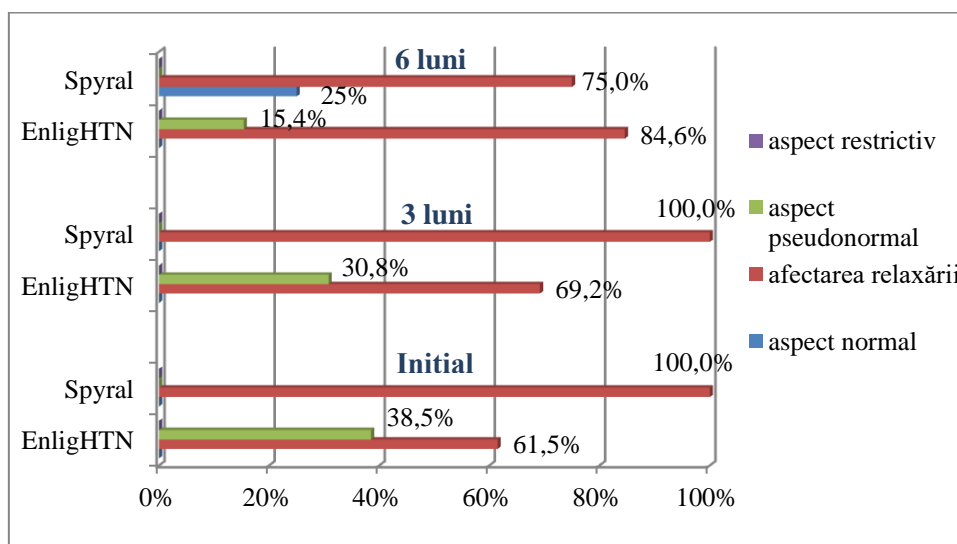


Figura 6.1. Repartiția pacienților supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere conform pattern-ului de umplere a VS

6.6. Impactul asupra gradului de insuficiență cardiacă, capacității fizice la efort și nivelului NTproBNP

DSAR cu catetere Spyral și EnligHTN a crescut capacitatea fizică a pacienților în mod comparabil, iar catetere Spyral au manifestat superioritate în ameliorarea CF (NYHA) a insuficienței cardiace și reducerea nivelului plasmatic de NTpro-BNP (Tabelul 6.5, 6.6).

Tabelul 6.5. Repartiția pacienților conform CF (NYHA) la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere, N (%)

Variabile		Sublotul I EnligHTN (n=13)	Sublotul II Spyral (n=12)	χ^2	p
inițial	CF I (NYHA)	-	-	0,17	> 0,05
	CF II (NYHA)	8 (61,5%)	8 (66,7%)		
	CF III (NYHA)	5 (38,5%)	4 (33,3%)		
3 luni	CF I (NYHA)	3 (23,1%)	5 (41,7%)	1,08	> 0,05
	CF II (NYHA)	8 (61,5%)	6 (50,0%)		
	CF III (NYHA)	2 (15,4%)	1 (8,3%)		
6 luni	CF I (NYHA)	8 (61,5%)	8 (66,7%)	0,07	> 0,05
	CF II (NYHA)	5 (38,5%)	4 (33,3%)		
	CF III (NYHA)	-	-		

Tabelul 6.6. Evoluția nivelului NTpro-BNP la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere, pg/mL (M ± m)

Variabile	Sublotul I EnligHTN (n=13)	Sublotul II Spyral (n=12)	p
Inițial	296,30 ± 11,24	304,48 ± 25,19	> 0,05
3 luni	200,83 ± 17,38	181,46 ± 11,16	> 0,05
	- 123,02 ± 16,86***	- 95,47 ± 13,03***	> 0,05
6 luni	148,58 ± 14,29	114,46 ± 6,58	< 0,05
95% CI	120,0 – 177,16	101,30 – 127,62	
	- 190,02 ± 23,32***	- 147,72 ± 14,23***	> 0,05

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

6.7. Influența DSAR cu diverse tipuri de catetere asupra funcției endoteliale

Nivelul microalbuminuriei și numărul pacienților care prezentau proteinurie s-a redus impresionant în ambele subloturi deja la a 3-a lună postprocedural, efectul benefic fiind menținut până la finele perioadei de supraveghere, iar catetere Spyral marcând un efect superior în ameliorarea acestora (Figura 6.2).

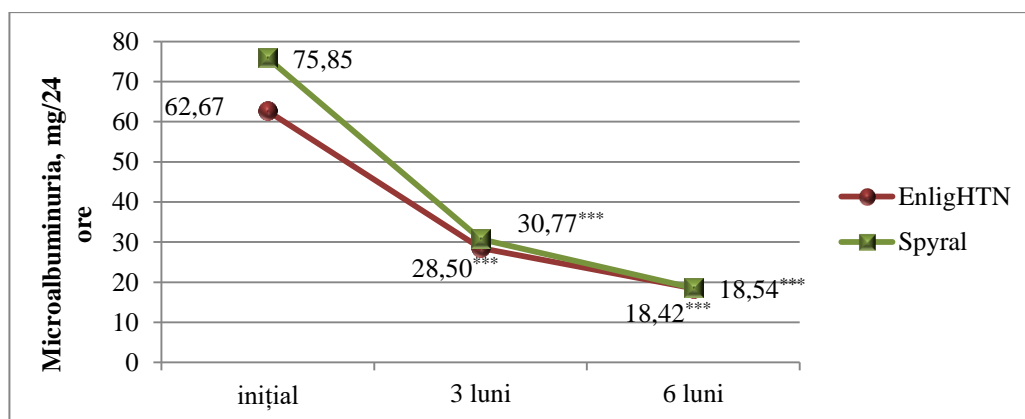


Figura 6.2. Evoluția microalbuminuriei după DSAR cu diverse tipuri de catetere

CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

CONCLUZII GENERALE

1. Rezultatele studiului corelează cu datele din literatura de specialitate, demonstrând eficacitatea reducerii activității SNS prin metoda farmacologică și intervențională asupra reducerii valorilor tensionale, variabilității TA și ameliorării profilului diurn circadian. Analiza comparativă a relevat faptul că blocarea centrală a SNS cu Moxonidină a manifestat un efect antihipertensiv superior blocării periferice cu Bisoprolol, iar desimpatizarea arterelor renale cu unde de radiofrecvență – o superioritate netă față de ambele regimuri farmacoterapice. Reducerea statistic autentică a TA apare începând cu 3 luni de monitorizare cu o dinamică pozitivă la finalizarea studiului.
2. Utilizarea a toate trei scheme de tratament a demonstrat beneficiul în inducerea revers-remodelării comparabilă la administrarea β -adrenoblocantului Bisoprolol și agonistului selectiv al receptorilor imidazolinici II Moxonidină, iar tratamentul minim invaziv prin desimpatizarea arterelor renale – o superioritate absolută față de tratament farmacologic, eveniment notabil în special spre finele perioadei de cercetare. Tratamentul aplicat a condiționat ameliorarea funcției diastolice și pattern-ului de umplere ventriculară, Bisoprolol în acest context demonstrând superioritatea față de Moxonidină, iar tratamentul ablativ – o superioritate marcată versus tratament farmacologic izolat.
3. Blocarea SNS s-a soldat cu ameliorarea clasei de insuficiență cardiacă și creșterea capacității fizice la efort, loturile de tratament medicamentos având un efect comparabil, dar inferior lotului pacienților supuși desimpatizării renale. Odată cu ameliorarea clasei de insuficiență cardiacă s-a notat și reducerea nivelului plasmatic de NTpro-BNP indiferent de tratamentul aplicat, însă la tratamentul cu Bisoprolol și cel ablativ a fost superior față de Moxonidină.
4. Desimpatizarea arterelor renale cu catetere de a doua generație a demonstrat eficacitatea netă față de cateterele de prima generație, manifestată atât prin reducerea valorilor tensionale și micșorarea numărului de remedii antihipertensive administrate postprocedural, cât și ameliorarea proceselor de remodelare și creșterea capacității fizice la efort. Aceste date sunt în corelare strânsă cu datele trialurilor clinice internaționale ce confirmă beneficiul unei ablații mai vaste care cuprinde atât artere renale principale și accesorii, cât și ramificațiile mici ale acestora.
5. Tratamentul farmacologic administrat a fost bine tolerat de către pacienți, iar efectele adverse înregistrate au fost tranzitorii și nu au servit drept motiv de abandonare a tratamentului și excluderea din studiu. Evaluarea complicațiilor peri- și postprocedurale

la pacienții supuși desimpatizării renale a relevat că majoritatea efectelor adverse înregistrate au fost induse de anestetice, acestea fiind minore și tranzitorii. Din grupul complicațiilor intraprocedurale rar întâlnite, raportate și în literatura de specialitate, a fost înregistrat un caz (4%) de disecție intraprocedurală a arterei renale, rezolvat prin angioplastie cu stent. Evenimente cardiovasculare majore, precum infarct miocardic, AVC sau deces nu au fost înregistrate.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. La confirmarea HTA rezistente este utilă completarea secvențială la tripla terapie de bază (IECA/BRA + BCC + diuretic derivat de tiazidă) cu remedii de treapta a doua gen beta-blocante sau moxonidina.
2. În cazul suspiciunii pentru HTA rezistentă examenul clinic, de laborator și paraclinic trebuie completat obligatoriu cu evaluarea complianței la tratament prin utilizarea chestionarului Morisky.
3. Extinderea indicațiilor pentru tratament minim invaziv prin desimpatizarea arterelor renale pentru pacienți hipertensivi și complianța redusă la tratament medicamentos.
4. Pacienții cu HTA rezistentă necontrolată medicamentos se vor referi la un centru specializat de nivel terțiar pentru evaluarea indicațiilor/contraindicațiilor pentru tratament minim invaziv prin desimpatizarea arterelor renale, astfel contribuind la reducerea riscului de evenimente CV majore la această categorie de pacienți.
5. Recomandările practice deduse din studiul prezentat pot fi utilizate de către medici de familie, interniști, cardiologi.

BIBLIOGRAFIE

1. MAHMOOD, S., LEVY, D., VASAN, RS. et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. In: Lancet. 2014, vol. 383, pp. 999-1008. ISSN: 0140-6736.
2. DAMEN, JA., HOOFT, L., SCHUIT, E. et al. Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review. In: British Medical Journal. 2016, vol. 353, p.2416. ISSN: 0959-8138.
3. TIMMIS, A., POPOVICI, M. et al. European society of cardiology: Cardiovascular disease statistics 2019. In: European Heart Journal. 2020, vol. 2(41), pp. 12-85. ISSN: 0195-668X.
4. RAEVSCHI, E., VATAMANU, E. Evaluarea mortalității prin maladii cardiovasculare de contribuție majoră în Republica Moldova. In: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină . 2016, nr. 1(65), pp. 20-27. ISSN: 1729-8687.
5. POPOVICI, M., IVANOV, V. et al. Prevalența HTA și a factorilor de risc care o determină în populația rurală a R.M. In: Curierul Medical. 2005, vol. 4, pp. 5-10. ISSN: 1857-0666.
6. XIE, X., ATKINS, E., LV, J. et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. In: Lancet. 2016, vol. 387, pp. 435-443. ISSN: 0140-6736.
7. **MOISEEVA, A.** Novel approaches to the treatment of patients with resistant hypertension: renal sympathetic denervation. In: Curierul medical. 2016, vol. 59(4), pp. 33-37. ISSN: 1857-0666.
8. MYAT, A., REDWOOD, S., QURESHI, A. et al. Resistant hypertension. In: In: British Medical Journal. 2012, vol. 345, p. 7473. ISSN: 0959-8138.
9. ACHELROD, D., WENZEL, U., FREY, S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. In: American Journal of Hypertension. 2015, vol. 28, pp. 355–61. ISSN: 0895-7061.
10. SMITH, SM., HUO, T., DELIA JOHNSON, B. et al. Cardiovascular and mortality risk of apparent resistant hypertension in women with suspected myocardial ischemia: report from the NHLBI-sponsored WISE Study. In: Journal of American Heart Association. 2014, vol. 3(1), p. 660. ISSN: 2047-9980.
11. TANNER, R., CALHOUN, D., BELL, E. et al. Incident ESRD and treatment-resistant hypertension: the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. In: American Journal of Kidney Disease. 2014, vol. 63, pp. 781–788. ISSN: 0272-6386.
12. MARGINE, L., USATII, A., GREJDEANU, T. et al. Testarea matematică a formulelor de calcul al eșantionului reprezentativ. Nota de curs. Chisinau, 2015.

LISTA PUBLICAȚIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI

1. Articole în reviste

1. Sedaia E., Esanu A., Ivanov V., Dumanschi C., **Moiseeva A.**, Abras M., Calenici E., Globa T. Catecholamine-induced cardiomyopathy in a patient with pheochromocytoma and polycystic kidney and liver disease: a case report. In: European Heart Journal - Case Reports. 2019, vol. 3 (2), ytz062. Disponibil: <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytz062>. ISSN: 0195-668X.
2. **Moiseeva A.**, Карауш А., Попеску Л. Влияние различных представителей блокаторов рецепторов ангиотензина II на диастолическую дисфункцию гипертензивного генеза. In: Eurasian Heart Journal. 2016, vol. 3, pp. 67-69. ISSN 2225-1685.
3. Sapojnic N., **Moiseeva A.**, Bitca A., Caraus A. Renal sympathetic denervation in treatment of patients with resistant arterial hypertension. In: Curierul medical. 2014, vol. 57 (4), pp. 67-69. ISSN: 1857-0666 (*Categoria B*).
4. **Moiseeva A.** Novel approaches to the treatment of patients with resistant hypertension: renal sympathetic denervation. In: Curierul medical. 2016, vol. 59 (4), pp. 33-37. ISSN: 1857-0666 (*Categoria B*).
5. Bîțca A., Carauș A., **Moiseeva A.** Managementul hipertensiunii arteriale la gravide. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2016, 2 (51), pp. 129-133. ISSN 1857-0011 (*Categoria B*).
6. Negru-Cemortan R., Carauș A., Morcov L., Carauș M., **Moiseeva A.** Unele aspecte cronoterapice în hipertensiunea arterială. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2016, 2 (51), pp. 135-138. ISSN 1857-0011 (*Categoria B*).
7. **Moiseeva A.**, Calenici O., Carauș A. Tratamentul medicamentos al insuficienței cardiace cronice: inovații și perspective. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2016, 2 (51), pp. 139-145. ISSN 1857-0011 (*Categoria B*).
8. **Moiseeva A.**, Bîțca A., Carauș A. Impactul desimpatizării arterelor renale asupra patologiilor asociate cu activitatea sporită a sistemului nervos simpatic. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2016, 2 (51), pp. 146-151. ISSN 1857-0011 (*Categoria B*).
9. **Moiseeva A.**, Carauș A., Sedaia E., Bîțca A., Carauș M. Combinații fixe de medicamente în continuum cardiovascular. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2018, 1 (58), pp. 167-171. ISSN 1857-0011 (*Categoria B*).
10. Bîțca A., **Moiseeva A.**, Popescu L., Lăcustă A. Efectele pleiotrope a denervării arterelor renale în hipertensiunea arterială rezistentă la tratament. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2018, 1 (58), pp. 163-167. ISSN 1857-0011 (*Categoria B*).
11. **Moiseeva A.** Efectele denervării arterelor renale versus tratament farmacologic asupra valorilor tensionale și parametrilor funcției diastolice la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2019, vol.1(61), pp. 180-184. ISSN 1857-0011 (*Categoria B*).

12. Bîtca A., Carauș A., Moscalu V., Ciobanu N., Sapojnic N., **Moiseeva A.**, Carauș M., Nacu N. Terapii intervenționale noi în hipertensiunea arterială rezistentă la tratament. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2019, 1(61), pp. 93-96. ISSN 1857-0011 (*Categoria B*).
13. **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*).
14. **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*).
15. 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*).

2. Articole /teze la conferințe

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.
17. **Moiseeva A.**, Sapojnic N. Peste 700 de mii de moldoveni suferă de afecțiuni cardiovasculare. In: Buletin informativ al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției sociale. 2019, vol.3. Disponibil: <https://old.msmps.gov.md/ro/content/peste-700-de-mii-de-moldoveni-sufera-de-afectiuni-cardiovasculare>.
18. Sapojnic N., Caraus A., Timbalari A., Caraus M., **Moiseeva A.**, Roibu C. Influence of long-lasting treatment with ramipril and eprosartan on diastolic dysfunction and insulin resistance. In: European Journal of Heart Failure. 2017, vol. 19 (1), p. 5-601. ISSN 1388-9842.
19. **Moiseeva A.**, Cărăuș A., Surev A., Ciobanu N., Popovici I., Chiriliuc N., Abraș M., Calenici E., Cărăuș M. Efectele denervării arterelor renale asupra valorilor tensionale și disfuncției diastolice în hipertensiunea arterială rezistentă. In: Romanian Journal of Cardiology. 2018, vol. 28 suppl., pp. 162-164. ISSN: 1583-2996 (*Categoria B+*).
20. **Moiseeva A.**, Caraus A., Ciobanu N., Moscalu V., Surev A., Abras M., Chiriliuc N., Sapojnic N., Bitca A., Caraus M., Dabija V. The effects of renal artery denervation on blood pressure values and diastolic dysfunction in resistant hypertension. In: European Journal of Preventive Cardiology. 2019, vol. 26 (1), p. S164. ISSN: 2047-4873.
21. Sapojnic N., **Moiseeva A.**, Caraus A., Roibu C., Caraus M. Predictive value of HOMAIR indices for severity of left ventricular diastolic dysfunction. In: European Journal of Preventive Cardiology. 2019, vol. 26 (1), p. S144. ISSN: 2047-4873.
22. **Moiseeva A.**, Caraus A., Ciobanu N., Moscalu V., Sedaia E., Surev A., Durnea A., Bitca A., Caraus M., Untura L. The effects of long-term treatment with sympathetic nervous system blockers on diastolic function in patients with resistant hypertension and heart failure with preserved ejection fraction. In: European Journal of Heart Failure. 2019, vol. 21(1), pp.511-512. ISSN:1879-0844.

23. Sedaia E., Revenco V., **Moiseeva A.** Does metabolic syndrome influence right ventricular diastolic function in patients with preserved left ventricular systolic function? In: European Journal of Heart Failure. 2019, vol. 21(1), p.406. ISSN:1879-0844.
24. **Moiseeva A.**, Caraus A., Moscalu V., Ciobanu N., Surev A., Caraus M., Chiriliuc N., Timbalari A., Untura L. The impact of long-term treatment with sympathetic nervous system blockers on blood pressure values in patients with resistant hypertension. In: Journal of Hypertension. 2019, vol. 37(1), e. 107.
25. **Moiseeva A.**, Cărăuș A., Popescu L., Cărăuș M. Evoluția nivelului plasmatic a peptidei natriuretice cerebrale (tip-B) N-terminală sub tratament de lungă durată cu blocanți ai sistemului nervos simpatic în hipertensiunea rezistentă. In: Romanian Journal of Cardiology. 2019, vol. 29, Suppl., pp. 272-273. ISSN: 1583-2996.
26. Sapojnic N., Moscalu V., **Moiseeva 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.
27. **Moiseeva A.**, Caraus A., Moscalu V. 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.
28. **Moiseeva A.**, Caraus A., Moscalu V. 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.
29. Sapojnic N., Caraus A., Moscalu A., Bitca A., Semionov L., **Moiseeva A.**, Chetrush O., Russu E., Caraus 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.
30. **Moiseeva A.**, Caraus 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+*).
31. Sapojnic N., Caraus A., Moscalu V., **Moiseeva A.**, Bitca A., Sasu D., Durnea A., Caraus M. Indicele HOMAIR ca predictor al severității alterărilor geometriei ventriculare stângi în hipertensiunea arterială esențială și insulinorezistență. In: Romanian Journal of Cardiology. 2020, vol. 30 (Suppl.), pp. 102 – 103. ISSN: 1583-2996. ISSN: 1583-2996 (*Categoria B+*).
32. 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.
33. **Moiseeva A.**, Caraus A., Moscalu V. et al. Sympathetic renal denervation treatment in resistant hypertension: one-year follow-up. In: European Heart Journal. 2020 (preprint). ISSN: 0195-668X.
34. 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.

3. Alte tipuri de publicații:

35. 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.
36. Курочкин Г., Карауш А., Зарбаилова Н., Цопа А., Гушилэ И., Максимчук С., **Моисеева А.** *Руководство для пациента с артериальной гипертензией*. Chișinău: Imprint Plus, 2020. 76 p. ISBN 978-9975-3386-8-4.
37. Vatamanu E., Grosu A., Carauș A., Curocichin G., Popescu L., **Moiseeva A.** *Protocol Clinic Național „Hipertensiune arterială la adult”*, 2020.

ADNOTARE

Moiseeva Anna, „Tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente: implicații farmacologice și intervenționale”. Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2021.

Teza constă din introducere, 6 capitole, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 236 de titluri. Lucrarea este expusă pe 158 de pagini text de bază. Materialul ilustrativ include 78 de tabele și 31 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 37 de lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: desimpatizarea arterelor renale, hipertensiunea arterială rezistentă, disfuncția diastolică, sistemul nervos simpatic, ablația arterelor renale.

Scopul lucrării: Evaluarea influenței denervării simpatică a arterelor renale versus tratament medicamentos asupra valorilor TA, funcției diastolice și indicilor de remodelare a miocardului VS la pacienții cu HTA esențială rezistentă la tratament.

Obiectivele cercetării: Estimarea efectului procedurii de DSAR versus tratament farmacologic asupra valorilor tensionale, variabilității și profilului diurn al TA, beneficiului asupra funcției diastolice și indicilor de remodelare a miocardului VS în HTA rezistentă la tratament. Evaluarea evoluției fragmentului NTpro-BNP și capacității fizice în funcție de medicația aplicată. Incidența reacțiilor adverse: tratament farmacologic versus suplimentat cu DSAR.

Noutatea și originalitatea științifică: Cercetarea realizată a evaluat pentru prima dată în Republica Moldova eficacitatea comparativă a tratamentului minim invaziv prin desimpatizarea arterelor renale și cel farmacologic cu blocantele SNS la pacienții cu HTA rezistentă.

Problema științifică soluționată: Rezultatul obținut care contribuie la soluționarea unei probleme științifice constă în fundamentarea științifică a eficacității tratamentului medicamentos și intervențional în modularea activității SNS, ceea ce a condus la elaborarea unei conduite terapeutice în managementul pacienților cu HTA rezistentă și va reduce pe viitor riscul evenimentelor CV la această categorie de pacienți.

Semnificația teoretică: Rezultatele obținute au un înalt impact teoretic în completarea datelor din literatura de specialitate referitor la eficacitatea și inofensivitatea DSAR la pacienții cu HTA rezistentă.

Valoarea aplicativă a lucrării: Cercetarea realizată va facilita abordarea pacienților cu HTA rezistentă.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea curativă a IMSP Institutul de Cardiologie, Spitalul Polivalent Novamed, IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime” și în procesul didactic la USMF ”Nicolae Testemițanu”.

РЕЗЮМЕ

Моисеева Анна, „Лечение резистентной артериальной гипертензии: фармакологический и интервенционный подход”. Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук, Кишинёв, 2021.

Диссертация состоит из введения, 6 глав, общих выводов и практических рекомендаций, библиографии из 236 источников. Работа представлена на 158 страницах основного текста и включает 78 таблиц и 31 рисунок. Результаты исследования опубликованы в 37 научных статьях. **Ключевые слова:** денервация почечных артерий, резистентная артериальная гипертензия, диастолическая дисфункция, симпатическая нервная система, абляция почечных артерий. **Цель исследования:** сравнительная оценка влияния десимпатизации почечных артерий и медикаментозного лечения на значения АД, диастолическую функцию и показатели ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. **Задачи исследования:** сравнительная оценка влияния десимпатизации почечных артерий и фармакологического лечения на значения, вариабельность и суточный профиль АД, диастолическую функцию и показатели ремоделирования миокарда ЛЖ при резистентной артериальной гипертензии. Оценка эволюции фрагмента NTpro-BNP и толерантности к физическим нагрузкам в зависимости от применяемого лечения. Частота побочных реакций: фармакологическое лечение по сравнению с интервенционным. **Новизна и оригинальность исследования:** В проведенном исследовании впервые в Республике Молдова оценивалась сравнительная эффективность мини-инвазивного лечения путем денервации почечных артерий и фармакологического лечения блокаторами СНС у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. **Разрешённая научная проблема:** Полученный результат, способствующий решению научной проблемы, состоит в научном обосновании эффективности медикаментозного и интервенционного лечения в модуляции активности СНС, что привело к разработке терапевтической тактики в ведении пациентов с резистентной артериальной гипертензией и в будущем снизит риск сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов. **Теоретическая значимость:** Полученные результаты имеют большое теоретическое значение в дополнении данных литературы об эффективности и безвредности почечной денервации у пациентов с резистентной гипертензией. **Прикладное значение:** Проведенное исследование улучшит ведение пациентов с резистентной гипертензией. **Внедрение научных результатов:** Результаты исследования были внедрены в лечебную деятельность Института Кардиологии, многопрофильной больницы Новамед, Городской клинической больницы «Sfânta Treime» и в программу обучения КГУМФ «Николае Тестемицану».

SUMMARY

Anna Moiseeva, „Treatment of resistant arterial hypertension: pharmacological and interventional approach”. PhD thesis in medical sciences, Chisinau, 2021.

This thesis consists of introduction, six chapters, conclusions, practical recommendations, bibliography with 236 of sources. The paper is exposed on 158 pages of basic text. Illustrative material includes 78 tables and 31 figures. The research results are published in 37 scientific articles.

Key words: renal artery denervation, resistant hypertension, diastolic dysfunction, sympathetic nervous system, ablation of renal arteries.

Aim of the study: To evaluate the influence of renal artery denervation versus drug treatment on BP values, diastolic function, and LV myocardial remodeling indices in patients with treatment-resistant essential hypertension.

Research objectives: To estimate the effect of renal denervation versus pharmacological treatment on blood pressure values, variability and diurnal BP profile, benefit on diastolic function and LV myocardial remodeling indices in treatment-resistant hypertension. Evaluation of the evolution of the NTpro-BNP fragment and physical capacity according to the applied medication. Incidence of adverse effects: pharmacological versus supplemented with renal denervation.

Scientific novelty and originality: The research conducted for the first time in the Republic of Moldova evaluated the comparative efficacy of minimally invasive treatment by renal arteries denervation and pharmacological treatment with SNS blockers in patients with resistant hypertension.

Scientific problem solved: The result obtained that contributes to solving a scientific problem is the scientific substantiation of the effectiveness of drug and interventional treatment in modulating SNS activity, which led to the development of a therapeutic course in the management of patients with resistant hypertension and will reduce the risk of CV events in this category of patients.

Theoretical significance: The results obtained have a high theoretical impact in supplementing the data from the literature on the efficacy and safety of renal denervation in patients with resistant hypertension.

Applied value: The research will facilitate the approach of patients with resistant hypertension.

Implementation of scientific results: The results of the study were implemented in the curative activity of Institute of Cardiology, Novamed Hospital, Municipal Clinical Hospital " Sfânta Treime " and in the academic process at the State Medical and Pharmaceutical University "Nicolae Testemitanu".

MOISEEVA, ANNA

**TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE REZISTENTE: IMPLICAȚII
FARMACOLOGICE ȘI INTERVENȚIONALE**

321.03. – CARDIOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: ...	Formatul hârtiei 60x84 1/16
Hârtie ofset. Tipar ofset.	Tiraj...ex. ...
Coli de tipar: 1,32	Comanda nr.

Denumirea și adresa instituției unde a fost tipărit rezumatul