

**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

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:
și științifico-didactic

Carauș Alexandru,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor cercetător

Consultant științific:
și științifico-didactic

Popovici Ion,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor cercetător

Autor:

Moiseeva Anna

CHIȘINĂU, 2021

© Moiseeva Anna, 2021

CUPRINS

ADNOTARE (română, rusă, engleză)	6
LISTA TABELELOR	9
LISTA FIGURILOR	13
LISTA ABREVIERILOR	15
INTRODUCERE	16
1. HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ REZISTENTĂ – O PROVOCARE PENTRU CARDIOLOGIA CONTEMPORANĂ	
1.1. Hipertensiune arterială rezistentă la tratament – repere epidemiologice	25
1.2. Diagnosticarea hipertensiunii arteriale rezistente	30
1.3. Tratamentul farmacologic al hipertensiunii arteriale rezistente	39
1.4. Rolul sistemului nervos simpatic în dezvoltarea hipertensiunii arteriale rezistente	44
1.5. Tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente bazat pe dispozitive	48
1.6. Concluzii la capitolul 1	59
2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE	
2.1. Materialul și design-ul cercetării	61
2.2. Metodele de cercetare utilizate în studiu	64
2.3. Metodele de evaluare statistică	71
2.4. Concluzii la capitolul 2	72
3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-HEMODINAMICE ALE PACIENȚILOR CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ REZISTENTĂ ȘI DISFUNCTIE DIASTOLICĂ	
3.1. Caracteristica generală a pacienților la etapa de înrolare în studiu	73
3.2. Caracteristica parametrilor ecocardiografici	76
3.3. Clasa funcțională NYHA a insuficienței cardiace la etapa inițială	79
3.4. Modificări vasculare retiniene	79
3.5. Aspectele parametrilor biochimici	80
3.6. Concluzii la capitolul 3	83
4. EFECTUL ANTIHIPERTENSIV AL TRATAMENTULUI CU BLOCANTELE SISTEMULUI NERVOS SIMPATIC VERSUS DESIMPATIZAREA ARTERELOR RENALE	
4.1. Complanța pacienților la tratament	85

4.2.	Evoluția valorilor tensiunii arteriale de birou	8
4.3.	Evoluția valorilor tensiunii arteriale apreciate la MAATA	87
4.4.	Impactul diverselor scheme de tratament asupra variabilității TA și profilului diurn	92
4.5.	Analiza medicației antihipertensive administrate pacienților supuși DSAR	98
4.6.	Concluzii la capitolul 4	101
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 miocardului VS	103
5.2.	Evoluția clinică și influența asupra clasei funcționale NYHA a insuficienței cardiace și capacității fizice la efort	116
5.3.	Evoluția statutului neurohormonal în funcție de tratamentul aplicat	118
5.4.	Modificări vasculare retiniene în funcție de tratamentul aplicat	119
5.5.	Evoluția funcției renale la diferite regimuri terapeutice	120
5.6.	Analiza corelativă între variabile tensiunii arteriale, parametrii funcției diastolice și hipertrofia miocardului VS	123
5.7.	Incidența reacțiilor adverse în funcție de tratamentul aplicat	126
5.8.	Concluzii la capitolul 5	129
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	131
6.2.	Efectul antihipertensiv al DSAR efectuată cu diverse tipuri de catetere	133
6.3.	Analiza medicației antihipertensive administrate pacienților supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	141
6.4.	Influența DSAR asupra hipertrofiei miocardului VS și proceselor de remodelare	142
6.5.	Evoluția funcției diastolice la pacienții supuși DSAR	144
6.6.	Impactul asupra gradului de insuficiență cardiacă, capacității fizice la efort și nivelului NTpro-BNP	150
6.7.	Efectul DSAR cu diverse tipuri de catetere asupra funcției renale	152
6.8.	Concluzii la capitolul 6	155
	CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE	157
	BIBLIOGRAFIE	159
	ANEXE	182

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	185
CV-ul AUTORULUI	186

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 simpatice 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".

LISTA TABELELOR

Tabelul 1.1.	Disponibilitatea și dezvoltarea tehnologiilor de tratament al HTA bazate pe dispozitive	49
Tabelul 3.1.	Caracteristica generală a pacienților la etapa de înrolare	73
Tabelul 3.2.	Aderența pacienților la tratament evaluată după scala Morisky	73
Tabelul 3.3.	Parametrii hemodinamici de birou	74
Tabelul 3.4.	Parametrii TAS și TAD înregistrate prin MAATA 24 ore	74
Tabelul 3.5.	Variabilitatea TA apreciată prin MAATA 24 ore	75
Tabelul 3.6.	Repartiția pacienților după tipul profilului circadian GMTAN TAS	75
Tabelul 3.7.	Repartiția pacienților după tipul profilului circadian GMTAN TAD	75
Tabelul 3.8.	Caracteristica loturilor la etapa inițială după indicii ecocardiografici	76
Tabelul 3.9.	Repartiția pacienților după tipul de remodelare al VS	77
Tabelul 3.10.	Caracteristica criteriilor folosite pentru diagnosticarea disfuncției diastolice	77
Tabelul 3.11.	Parametrii funcției diastolice apreciate prin Doppler transmitral	78
Tabelul 3.12.	Examinarea fluxului venos pulmonar	78
Tabelul 3.13.	Distribuția pacienților după pattern-ul de umplere al VS	79
Tabelul 3.14.	Distribuția pacienților conform distanței parcurse și clasei funcționale NYHA a IC	79
Tabelul 3.15.	Repartiția pacienților în funcție de gradul modificărilor vasculare retiniene	80
Tabelul 3.16.	Nivelul inițial al unor parametri biochimici	80
Tabelul 3.17.	Evaluarea inițială a parametrilor funcției renale	81
Tabelul 4.1.	Compliance pacienților la tratament pe parcursul studiului	85
Tabelul 4.2.	Dinamica valorilor TAS de birou în funcție de tratamentul aplicat	86
Tabelul 4.3.	Dinamica valorilor TAD de birou în funcție de tratamentul aplicat	87
Tabelul 4.4.	Evoluția parametrilor TAS m/zi conform datelor MAATA	88
Tabelul 4.5.	Evoluția parametrilor TAS m/noapte conform datelor MAATA	88
Tabelul 4.6.	Evoluția parametrilor TAS m/24 ore conform datelor MAATA	89
Tabelul 4.7.	Evoluția parametrilor TAD m/zi conform datelor MAATA	90
Tabelul 4.8.	Evoluția parametrilor TAD m/noapte conform datelor MAATA	91
Tabelul 4.9.	Evoluția parametrilor TAD m/24 ore conform datelor MAATA	92
Tabelul 4.10.	Evoluția variabilității TAS m/zi în funcție de tratamentul aplicat	93
Tabelul 4.11.	Evoluția variabilității TAS m/noapte în funcție de tratamentul aplicat	94
Tabelul 4.12.	Evoluția variabilității TAD m/zi în funcție de tratamentul aplicat	94

Tabelul 4.13.	Evoluția variabilității TAD m/noapte în funcție de tratamentul aplicat	95
Tabelul 4.14.	Repartiția pacienților după tipul profilului diurn circadian GMTAN TAS	96
Tabelul 4.15.	Repartiția pacienților după tipul profilului diurn circadian GMTAN TAD	97
Tabelul 4.16.	Medicația antihipertensivă administrată de către pacienții supuși DSAR	99
Tabelul 5.1.	Evoluția IMMVS în funcție de tratamentul aplicat	105
Tabelul 5.2.	Evoluția GRPPVS în funcție de tratamentul aplicat	105
Tabelul 5.3.	Repartiția pacienților conform tipului de remodelare a miocardului VS	106
Tabelul 5.4.	Dinamica Vp în funcție de tratamentul aplicat	110
Tabelul 5.5.	Dinamica raportului S/D în funcție de tratamentul aplicat	110
Tabelul 5.6.	Dinamica LAVI în funcție de tratamentul aplicat	112
Tabelul 5.7.	Evoluția TRvel în funcție de tratamentul aplicat	115
Tabelul 5.8.	Repartiția pacienților conform pattern-ului de umplere al VS în funcție de tratamentul aplicat	116
Tabelul 5.9.	Ponderea pacienților după clasa funcțională de insuficiență cardiacă (NYHA) în funcție de tratamentul aplicat	117
Tabelul 5.10.	Evoluția nivelului plasmatic al NTpro-BNP în funcție de tratamentul aplicat	119
Tabelul 5.11.	Evoluția modificărilor vasculare retiniene în funcție de tratamentul aplicat	119
Tabelul 5.12.	Evoluția concentrațiilor ureei și creatininei serice în funcție de tratamentul aplicat	120
Tabelul 5.13.	Dinamica eRFG în funcție de tratamentul aplicat	121
Tabelul 5.14.	Evoluția microalbuminuriei în funcție de tratamentul aplicat	122
Tabelul 5.15.	Corelația valorilor TA cu indicii de variabilitate	123
Tabelul 5.16.	Corelația valorilor TAS m/24 ore și TAD m/24 ore cu parametrii funcției diastolice	124
Tabelul 5.17.	Corelația indicilor de hipertrofie a miocardului VS cu parametrii funcției diastolice	124
Tabelul 6.1.	Caracteristica generală a pacienților supuși DSAR	132
Tabelul 6.2.	Complianța la tratament a pacienților supuși DSAR	132
Tabelul 6.3.	Caracteristica tehnică a procesului ablativ cu diverse tipuri de catetere	132
Tabelul 6.4.	Evoluția TAS de birou la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	133
Tabelul 6.5.	Evoluția TAD de birou la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de	

	catetere	134
Tabelul 6.6.	Dinamica TAS m/24 ore la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	135
Tabelul 6.7.	Dinamica TAS m/zi la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	135
Tabelul 6.8.	Dinamica TAS m/noapte la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	136
Tabelul 6.9.	Dinamica TAD m/24 ore la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	136
Tabelul 6.10.	Dinamica TAD m/zi la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	137
Tabelul 6.11.	Dinamica TAD m/noapte la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	137
Tabelul 6.12.	Repartiția pacienților după tipul profilului diurn circadian la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	141
Tabelul 6.13.	Analiza comparativă a medicației antihipertensive administrate	142
Tabelul 6.14.	Evoluția IMMVS la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	143
Tabelul 6.15.	Repartiția pacienților conform tipului de remodelare a miocardului VS	144
Tabelul 6.16.	Evoluția LAVI la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	145
Tabelul 6.17.	Evoluția vitezei unde e' la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	145
Tabelul 6.18.	Evoluția raportului E/e' la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	146
Tabelul 6.19.	Evoluția TRvel la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	147
Tabelul 6.20.	Evoluția raportului E/A la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	147
Tabelul 6.21.	Evoluția TDE la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	148
Tabelul 6.22.	Evoluția TRIV la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	148
Tabelul 6.23.	Evoluția raportului S/D la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	149

Tabelul 6.24.	Evoluția Vp la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	149
Tabelul 6.25.	Repartiția pacienților conform CF (NYHA) la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	151
Tabelul 6.26.	Evoluția nivelului NTpro-BNP la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	152
Tabelul 6.27.	Evoluția proteinuriei la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	153

LISTA FIGURILOR

Figura 1.1.	Clasificarea hipertensiunii arteriale bazată pe controlul valorilor tensionale și numărul de remedii antihipertensive administrate	26
Figura 1.2.	Prevalența hipertensiunii arteriale rezistente și refractare	28
Figura 1.3.	Prevalența estimată a cauzelor hipertensiunii pseudorezistente	36
Figura 1.4.	Reglarea simpatică a funcției renale, filtrarea glomerulară și reabsorbție de electroliți, sodiu și apă în rinichi	45
Figura 1.5.	Diagrama schematică a mecanismelor centrale și periferice ale reglării simpatică a cordului, vaselor și rinichilor	46
Figura 1.6.	Efecte diverse ale reflexelor reno-renale cu funcție renală normală sau afectată	47
Figura 1.7.	Patru ținte de acțiune ale dispozitivelor de modulare a SNS	48
Figura 1.8.	Principiul terapiei de stimulare a baroreceptorilor	50
Figura 1.9.	Desimpatizarea arterelor renale cu folosirea primei generație de catetere	53
Figura 1.10.	Rezumatul provocărilor de cercetare și dezvoltare în tratamentul hipertensiunii arteriale bazat pe dispozitive	59
Figura 2.1.	Design-ul studiului	63
Figura 2.2.	Algoritmul de diagnostic al disfuncției diastolice a VS la subiecți cu fracția de ejeție normală	68
Figura 5.1.	Evoluția SIV în funcție de tratamentul aplicat	103
Figura 5.2.	Evoluția PPVS în funcție de tratamentul aplicat	104
Figura 5.3.	Evoluția raportului E/A în funcție de tratamentul aplicat	107
Figura 5.4.	Evoluția TRIV în funcție de tratamentul aplicat	108
Figura 5.5.	Evoluția TDE în funcție de tratamentul aplicat	109
Figura 5.6.	Evoluția vitezei unde Ar în funcție de tratamentul aplicat	111
Figura 5.7.	Evoluția vitezei unde e' în funcție de tratamentul aplicat	113
Figura 5.8.	Evoluția raportului E/ e' în funcție de tratamentul aplicat	114
Figura 5.9.	Dinamica distanței parcurse la test „mers 6 minute” în funcție de tratamentul aplicat	118
Figura 5.10.	Evoluția proteinuriei în funcție de tratamentul aplicat	122
Figura 5.11.	Corelația valorilor TAS și TAD m/24 ore cu nivelul NTpro-BNP	125
Figura 5.12.	Corelația valorilor TAS și TAD m/24 ore cu distanța parcursă la testul „mers 6 minute”	125

Figura 5.13.	Corelația valorilor TAS și TAD m/24 ore cu nivelul microalbuminuriei	126
Figura 6.1.	Evoluția variabilității TAS la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	139
Figura 6.2.	Evoluția variabilității TAD la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	140
Figura 6.3.	Evoluția SIV și PPVS la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	143
Figura 6.4.	Repartiția pacienților supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere conform pattern-ului de umplere a VS	150
Figura 6.5.	Distanța parcursă la test „mers 6 minute” la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere	151
Figura 6.6.	Evoluția microalbuminuriei după DSAR cu diverse tipuri de catetere	153

LISTA ABREVIERILOR

AOTMH – afectarea organelor țintă mediată de hipertensiune	IECA – inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei
AS – atriul stâng	IMC – indice masă corporală
AVC – accident vascular cerebral	IMMVS – indice masei miocardului ventriculului stâng
BCC – blocant al canalelor de calciu	LAVI – volumul atriului stâng indexat
BCR – boala cronică de rinichi	MAATA – monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale
BCV – boli cardiovasculare	MMVS – masa miocardului ventriculului stâng
BRA – blocant al receptorilor de angiotensină	MTAD – monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu
CF – clasa funcțională	peakTRvel – viteza maximă tricuspidiană
CPI – cardiopatie ischemică	PPVS – perete posterior al ventriculului stâng
DALYs – ani de viață ajustați la dizabilitate	SIV – sept interventricular
DSAR – desimpatizarea arterelor renale	SNS – sistem nervos simpatic
DD – disfuncție diastolică	SRA – sistem renină-angiotensină
eRFG – rata estimată a filtrării glomerulare	TAD – tensiune arterială diastolică
FCC – frecvența contracțiilor cardiace	TAS – tensiune arterială sistolică
FE – fracție de ejeție	TDE – timp de decelerare a undei E
GM TAN – gradul de reducere a tensiunii arteriale	TRIV – timp de relaxare izovolumetrică
GR PPVS – grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng	Vp – viteza de propagare a fluxului sangvin intraventricular
HTA – hipertensiune arterială	VS – ventricul stâng
HVS – hipertrofie de ventricul stâng	
IC – insuficiență cardiacă	
IC FEp – insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată	

INTRODUCERE

Actualitatea temei

Bolile cardiovasculare (BCV) rămân a fi cauza principală a mortalității în Europa responsabilă de 3,9 mln de decese pe an sau 45% din mortalitatea totală conform datelor recente publicate de către Organizația Mondială a Sănătății în anul 2017 [1,2]. Prin comparație, cancerul – următoare cauză cea mai frecventă de deces reprezintă puțin sub 1,1 mln de decese (24%) la bărbați și sub 900.000 (20%) la femei, respectiv.

Incidența BCV în Republica Moldova a notat o descreștere a numărului total de cazuri per 100.000 populație de la 1231,99 în anul 1990 la 1049,518 în anul 2017 [3]. Mortalitatea atribuibilă acesteia actualmente este în scădență, inclusiv în țările din Europa Centrală și de Est, care au notat creșteri considerabile până la începutul secolului XXI [4]. Deși ani de viață ajustați la dizabilitate (DALYs) din cauza BCV au scăzut pe parcursul ultimei decade în majoritatea țărilor europene, BCV rămâne să fie responsabilă pentru pierderea a peste 64 mln de DALYs în Europa (23% din toate dizabilitățile) [5].

Povara globală a patologiilor cardiovasculare nu este doar o problemă de sănătate, ci o provocare economică pentru sistemele de sănătate [6]. În general, se estimează că BCV costă economia Europei 210 miliarde de euro pe an, dintre care 53% (111 miliarde euro) se datorează costurilor directe de îngrijire, 26% (54 miliarde euro) – dizabilității cauzate de BCV și 21% (45 miliarde euro) – pentru informarea pacienților cu BCV [7, 8]. Republica Moldova a raportat în anul 2016 costurile totale legate de patologiile cardiovasculare de 8,98% din produsul intern brut [9]. Federația Mondială a Inimii a estimat faptul că până în anul 2030 costul total la nivel global al patologiilor cardiovasculare urmează să crească de la aproximativ 863 miliarde USD în 2010 la 1044 miliarde USD [10].

Hipertensiunea arterială (HTA) este o problemă globală majoră în sănătatea publică, care rezultă în afecțiuni cardiovasculare și renale cronice [11]. Aceasta reprezintă principalul factor de risc pentru decesul prematur și dizabilitate la nivel mondial care poate fi prevenit [12]. 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 [9, 13]. Există o relație liniară continuă între valorile tensiunii arteriale și riscul de accident vascular cerebral sau infarct miocardic [14]. Registrele internaționale indică că rata tensiunii arteriale sistolice majorate (> 140 mmHg) a crescut substanțial între anii 1990 și 2015 cu efecte secundare asupra DALY-urilor și a deceselor atribuite hipertensiunii arteriale [15]. Studiul

INTERHEART a estimat că 22% din infarctul miocardic în Europa sunt legate de hipertensiune arterială, ceea ce aproape dublează riscul în comparație cu persoanele fără istoric de hipertensiune arterială [16]. HTA în 2015 a constituit 66,5% la femei și 67,5% la bărbați din structura anilor de viață ajustați la dizabilitate cauzată de BCV în Republica Moldova [1].

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 [9, 17]. Nivelurile tensiunii arteriale (TA) au variat de asemenea de la o țară la alta, cu valori sistolice medii la femei de 115 mmHg în Elveția comparativ cu 130 mmHg în Republica Moldova, iar la bărbați de 120 mmHg în Turcia comparativ cu 137 mmHg în Croația, Lituania și Slovenia [9]. Studiul *SEPHAR II* desfășurat în România între anii 2011-2012 și care a inclus 1975 de subiecți a demonstrat o prevalență a HTA de 40,1% [18].

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) [19]. Folosirea remediilor antihipertensive între anii 2000 și 2013 a crescut în toate țările europene. Cea mai mare creștere a fost observată în Estonia, cu triplarea numărului de medicamente antihipertensive administrate, și în Luxemburg, cu cvadruplarea acestuia. Cea mai înaltă rată de prescriere a medicamentelor antihipertensive în 2013 a fost înregistrată în Germania (575 doze /1,000 populație/zi) și Ungaria (543 doze /1,000 populație/zi), aproximativ de 3 ori mai mare de cea înregistrată în Austria (184 doze /1,000 populație/zi) și de 4 ori mai mare decât în Turcia (124 doze /1,000 populație/zi) [1].

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 [20]. Societatea Europeană de Cardiologie definește hipertensiunea arterială ca fiind rezistentă la tratament atunci, când strategia recomandată de tratament nu reușește să reducă valorile tensiunii arteriale sistolice (TAS) și diastolice (TAD) de birou la < 140 mmHg și < 90 mmHg respectiv, controlul inadecvat al valorilor tensionale fiind confirmat prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale (MAATA) sau monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu (MTAD) la pacienți cu complianță confirmată la tratament. Strategia recomandată de tratament ar trebui să includă măsuri adecvate privind stilul de viață și tratamentul cu doze optime sau bine tolerate a trei sau mai multe remedii antihipertensive, unul dintre care fiind diuretic, în mod tipic un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocant al receptorilor de angiotensină (BRA) și un blocant al canalelor de calciu

(BCC). HTA pseudorezistentă și cauze secundare ale hipertensiunii de asemenea trebuie excluse [21]. HTA rezistentă, la rândul său, poate fi controlată – atingerea valorilor țintă la administrarea a 4 și mai multe remedii antihipertensive, și necontrolată – lipsa controlului valorilor tensionale [22].

Colegiul American de Cardiologie utilizează și un alt termen „hipertensiunea refractară” ca un fenotip extrem al hipertensiunii rezistente caracterizat prin lipsa controlului valorilor tensionale în pofida administrării a cel puțin 5 remedii antihipertensive din diferite clase care includ un diuretic tiazidic de lungă durată, precum clorthalidona, și un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi, precum spironolactona. Prevalența acestora este scăzută, iar pacienții cu hipertensiune refractară prezintă un risc sporit pentru complicații CV, inclusiv hipertrofia ventriculului stâng (HVS), insuficiență cardiacă (IC) și accident vascular cerebral (AVC) [23].

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 [24]. Astfel, analizând rezultatele unui studiu clinic mare desfășurat în Israel Weitzman et al. au raportat că printre 172432 pacienți hipertensivi proporția celor cu HTA necontrolată a fost de 35.9%. Majoritatea dintre aceștia au fost subtratați fie din cauza administrării medicației în doze mai mici de cele maxime recomandate (21%), fie din lipsa de diuretic în tratament (9%), utilizarea a mai puțin de trei remedii antihipertensive (48%) sau niciunuia din cele prescrise (20%). După excluderea acestor pacienți s-a estimat că doar aproximativ 2.2% dintre pacienții cu HTA necontrolată au îndeplinit criteriile stricte pentru hipertensiunea rezistentă [25]. Deci, management-ul pacienților cu HTA rezistentă include atât diagnosticarea lor corectă, cât și administrarea unei scheme optime de tratament. Multiple studii clinice de cohortă au indicat faptul că factori comuni de risc pentru hipertensiune arterială rezistentă includ vârsta înaintată, obezitate, boala cronică de rinichi (BCR), rasa negroidă și diabet zaharat tip 2 [22].

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 [26, 27, 28]. Asocierea HTA rezistente cu patologii cardiovasculare și renale a fost confirmată în multiple studii recente longitudinale și/sau prospective [29-35]. Într-o analiză secundară a rezultatelor studiului *ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)*, care a inclus 1870 de participanți cu HTA rezistentă, Muntner et al. au raportat că în comparație cu pacienții fără HTA rezistentă, cei cu HTA

rezistentă au avut un risc de 44%, 57%, 23%, 88%, 95% și 30% mai mare de boala coronariană, accident vascular cerebral (AVC), boala arterială periferică, insuficiență cardiacă (IC), boala cronică de rinichi (BCR) în stadiu terminal și mortalitatea de orice cauză, respectiv, în perioada de aproape 5 ani de desfășurare a studiului după ajustarea conform multiplilor factori de risc tradiționali precum vârsta, fumatul, diabetul zaharat tip 2 și LDL-colesterol [36].

Studii epidemiologice au demonstrat că pacienți cu BCR au o prevalență cu mult mai înaltă a HTA rezistente, decât populația hipertensivă generală, totodată persoane cu BCR și HTA rezistentă au o prevalență mai mare a bolilor cardiovasculare, comparativ cu subiecții fără HTA rezistentă [35, 37]. Recent, două studii clinice mari prospective multicentrice au subliniat semnificația prognostică a HTA rezistente în populația cu BCR. De Beus et al. au evaluat 788 pacienți cu BCR cu o rată medie de filtrare glomerulară estimată (eRFG) de 38 ± 15 ml / min / $1,73 \text{ m}^2$. Aproximativ 34% dintre acești pacienți au îndeplinit criteriile de diagnostic pentru HTA rezistentă. După o urmărire medie de 5,3 ani, aproape 17% dintre subiecți cu HTA rezistentă au prezentat o complicație cardiovasculară, inclusiv infarct miocardic, AVC ischemic sau deces, iar 27% au dezvoltat BCR în stadiu terminal. Comparativ cu subiecții fără hipertensiune rezistentă, cei cu HTA rezistentă au avut un risc de 1,5 ori și de 2,3 ori mai mare de evenimente cardiovasculare și BCR în stadiu terminal, respectiv [38].

Analiza rezultatelor obținute în studiul *CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort)* a indicat că printre 3367 pacienți cu BCR și eRFG de la 20 până la 70 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ prevalența HTA rezistente a fost de 40,4%. Reducerea eRFG cu fiecare 5 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ a fost asociată cu un risc de 14% mai mare de a avea hipertensiune rezistentă. În comparație cu cei fără HTA rezistentă, subiecții cu HTA rezistentă au avut un prognostic mai prost, cu un risc de 38%, 28%, 66% și 24% mai mare de a prezenta complicații cardiovasculare, renale, insuficiență cardiacă sau deces [39]. De Nicola și colegii săi au raportat că HTA rezistentă la tratament este asociată cu un risc crescut pentru complicații, precum ar fi necesitatea în hemodializă, transplant renal sau deces pe o perioadă medie de 37,6 luni de monitorizare a 300 pacienți cu BCR [40].

În pofida unor diferențe în ceea ce privește definirea HTA rezistente între studiile de mai sus, aceste analize longitudinale recente sunt importante pentru a demonstra în mod constant că pacienții cu hipertensiune rezistentă, în special cei cu BCR concomitentă, au influențat prognosticul cardiovascular și renal comparativ cu pacienții cu HTA controlată mai ușor.

Tratamentul HTA rezistente rămâne a fi o provocare pentru cardiologie contemporană. Medicația eficientă combină modificările stilului de viață (în special reducerea consumului de sodiu), întreruperea substanțelor interferente care majorează valorile tensionale și adăugarea secvențională a medicamentelor antihipertensive la inițiala triplă terapie. Pentru îmbunătățirea

compliancei se recomandă utilizarea unui regim mai simplificat de tratament, folosind combinații fixe de medicamente într-o singură pastilă [41]. Tratamentul medicamentos optim al HTA rezistente în prezent este slab studiat. Cea mai eficientă strategie pare a fi ajustarea tratamentului diuretic pentru a reduce suprasarcina cu volum, împreună cu restricția aportului de sodiu, în special la pacienții cu BCR. Controlul valorilor tensionale poate fi îmbunătățit fie prin majorarea dozei de diuretic existent, fie prin trecerea la o terapie mai potentă cu un diuretic din grupul tiazidelor/derivatelor de tiazidă (clortalidonă sau indapamidă). Un diuretic de ansă ar trebui să înlocuiască ultimele în caz când eRFG este $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [42]. Deși această schemă poate reduce valorile tensionale la pacienții cu HTA rezistentă, majoritatea dintre aceștea totuși necesită administrarea de medicamente suplimentare. Există suficiente dovezi care sugerează că tratamentul de a patra linie ar trebui să implice blocarea efectelor biologice ale aldosteronului prin folosirea antagoniștilor receptorilor mineralocorticoizi [43] (spironolactonă până la 50 mg / zi), fapt demonstrat în studiul *PATHWAY-2* [44] și susținut de alte studii și meta-analize ale acestora [45-47].

Totodată, în studiul *PATHWAY-2* a fost evaluat bisoprolol (5-10 mg/zi) sau doxazosina (4-8 mg/zi) ca alternativă la spironolactonă. Deși nu au fost la fel de eficace ca spironolactonă acestea au redus semnificativ valorile tensionale versus placebo la suplimentarea tratamentului de bază al HTA rezistente. Astfel, bisoprololul și doxazosina au o bază de dovezi pentru tratamentul HTA rezistente atunci, când spironolactona este contraindicată sau nu este tolerată [48]. Vazodilatatoare directe, cum ar fi hidralazina sau minoxidil, sunt utilizate mai rar, deoarece pot cauza retenție severă de lichid și tahicardie [49].

Noile medicamente antihipertensive (donatori de oxid nitric, antagoniști ai vasopresinei, inhibitori ai sintezei aldosteronului, inhibitori ai endopeptidazei neutre, și antagoniști ai endotelinei) sunt în curs de investigare [50].

Totuși, 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, care reduc activitatea SNS la nivelul periferic renal, rezultând în reducerea valorilor tensionale [51]. Un astfel de tratament reprezintă și desimpatizarea arterelor renale (DSAR) – metoda inovațională concepută acum 10 ani care presupune întreruperea fibrelor simpatice renale aferente și eferente prin aplicarea energiei cu radiofrecvență, astfel micșorând activitatea simpatică și reducând valorile tensionale. Numărul trialurilor clinice desfășurate pentru a demonstra eficacitatea și inofensivitatea denervării renale a crescut semnificativ în această

perioadă, înregistrând în 2009 primul studiu clinic și 49 studii în 2013. Rezultatele promițătoare ale primelor studii clinice au inițiat dezvoltarea intensă a acestei metode. Studiul *Symlicity HTN-1* a fost o serie de studii pilot care au inclus 153 pacienți. La 6 luni postprocedural s-a raportat scăderea valorilor tensionale cu -22/-10mmHg și cu -32/-14mmHg peste 36 luni [52]. *Symlicity HTN-2* - primul studiu clinic randomizat, care a inclus 106 pacienți cu HTA rezistentă la tratament și a demonstrat reducerea valorilor TAS și TAD cu -32/-12 mmHg, efectul benefic fiind menținut pe o perioadă de 3 ani [53]. *Symlicity HTN-3* a fost primul studiu orb randomizat, rezultatele acestuia erau mult așteptate și cu o veridicitate cu mult mai înaltă, decât cele obținute din studii precedente, luând în considerare excluderea a multor limitări precum numărul mic al lotului de studiu, folosirea limitată a MAATA, lipsa lotului orb de control ș.a. [54]. Acest trial a îndeplinit punctele de siguranță, la fel ca și studiile anterioare, dar nu a reușit să atingă punctul final de eficacitate, deoarece pacienții cu denervare renală au avut o scădere a TAS cu numai 2 mmHg mai mult, decât pacienții din grupul de control la 6 luni [55]. Există mai multe explicații ale acestor rezultate, dar datele unui registru mondial (*Global Symlicity Registry*) continuă să sugereze un beneficiu real al DSAR în tratamentul pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă [56]. Unele explicații ale eșecului *Symlicity HTN-3* în a atinge punctul primar de eficacitate include probleme care ar putea afecta nemijlocit rezultatele studiului, precum denervare inefficientă, experiența inadecvată a operatorului și complianța suboptimă la tratament [57]. Atât numeroase studii clinice mici [58,59], cât și rezultatele ale două trialuri randomizate mari *SPYRAL HTN OFF MED* și *SPYRAL HTN ON MED* continuă să prezinte beneficiul DSAR în micșorarea valorilor tensionale și semnelor de afectare a organelor țintă [60]. Studiul clinic *SPYRAL HTN ON MED* a inclus pacienții cu HTA gr.1-2 și a comparat efectul antihipertensiv al tratamentului farmacologic versus DSAR. La 6 luni de monitorizare s-a notat o reducere semnificativă a valorilor tensionale de birou și a celor măsurate prin MAATA, cu un efect superior în grupul de tratament prin DSAR: TAS de birou - $13,5 \pm 5,3$ mmHg în grup de denervare versus - $7,7 \pm 1,6$ mmHg în grup de control; TAD de birou - $7,7 \pm 0,7$ mmHg versus - $4,2 \pm 0,9$ mmHg; TAS la MAATA în grupul DSAR - $12,7 \pm 5,3$ mmHg versus - $5,2 \pm 2,0$ mmHg în grup de control; TAD la MAATA - $8,5 \pm 0,5$ mmHg versus - $4,4 \pm 0,9$ mmHg [61].

Un alt studiu clinic, desfășurat simultan de aceiași grupă de cercetători folosind catetere de ultima generație a companiei Medtronic Spyral, *SPYRAL HTN OFF MED* a evaluat efectul antihipertensiv al DSAR comparativ cu placebo. Pacienții înrolați au fost cei cu HTA gr.1-2, astfel având posibilitatea de a întrerupe tratamentul farmacologic. La 3 luni de evaluare s-a înregistrat următoarea dinamică cu reducerea valorilor TA de birou în lotul de DSAR

comparativ cu grupul de control: TAS - 10,0 mmHg versus 2,3 mmHg, TAD - 5,3 mmHg versus 0,3 mmHg respectiv. În același timp, s-a notat și reducerea semnificativă a valorilor tensionale, obținute la MAATA: TAS - 5,5 mmHg versus 0,5 mmHg și TAD - 4,8 mmHg versus 0,4 mmHg în lotul de denervare renală versus lotul de control [62].

Aceste rezultate subliniază beneficiul DSAR în reducerea valorilor tensionale, dar și necesitatea unor studii clinice minuțios proiectate și continuarea acestora pe o perioadă mai îndelungată pentru aprecierea menținerii efectului antihipertensiv în timp.

Luând în considerare rolul major al activității sporite a SNS în patogenia HTA, totodată influența Moxonidinei asupra inervației simpatice renale prin afinitatea înaltă la receptori imidazolinici- I_1 situați în medulla rostro-ventro-laterală și a Bisoprololului prin blocarea β_1 -adrenoreceptorilor, ne-am propus efectuarea unui studiu comparativ pentru aprecierea influenței tratamentului medicamentos versus DSAR, axate pe blocarea sistemului nervos simpatc, la pacienții cu HTA rezistentă la tratament asupra valorilor TA, proceselor de remodelare și funcției diastolice a VS.

Scopul:

Evaluarea influenței denervării simpatice 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 *Symplcity 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.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese

Pentru atingerea scopului și obiectivelor propuse a fost proiectat un studiu clinic prospectiv randomizat cu includerea a 75 pacienți cu HTA rezistentă, eligibili după criteriile stabilite. Pacienții au fost supuși unei examinări complexe care a inclus anchetarea, examenul clinic și paraclinic. Excluderea HTA secundare a fost unul dintre criteriile eligibile obligatorii. Confirmarea HTA rezistente și aprecierea complianței la tratamentul administrat a fost efectuată folosind chestionarul Morisky (versiunea MMAS-8) completat de către pacienți la fiecare etapă de evaluare. Anchetarea a permis elucidarea informației referitor la anamnestical eredocolateral, durata maladiei și tratamentul aplicat anterior. La examinarea clinică au fost apreciate parametri antropometrici, indicii hemodinamici centrali, dar și examinarea aparatului cardiovascular, respirator, digestiv, endocrin pentru excluderea atât a patologiilor concomitente, cât și evaluarea apariției a posibile reacții adverse la tratamentul aplicat. Pentru aprecierea efectului antihipertensiv al diferitor scheme de tratament a fost efectuată MAATA 24 ore, totodată aceasta a permis excluderea pseudorezistenței și evaluarea variabilității diurne a TA. Estimarea beneficiului DSAR versus tratament farmacologic asupra funcției diastolice și indicilor de remodelare cardiacă a fost posibilă grație examenului ecocardiografic transtoracic cu folosirea tehnicilor de Doppler transmitral și tisular. Aprecierea comparativă a impactului diferitor regimuri terapeutice asupra gradului de insuficiență cardiacă și capacității fizice la efort a fost efectuată prin determinarea nivelului plasmatic al NTpro-BNP și efectuarea testului „mers 6 minute”. Angiografia arterelor renale s-a efectuat preprocedural pacienților ulterior supuși DSAR întru precizarea eligibilității anatomice. Toate datele obținute au fost prelucrate prin metodele epidemiologice de analiză variațională, descriptivă, corelațională și dispersională.

Sumarul capitolelor tezei

Lucrarea este expusă pe 164 pagini, fiind constituită din introducere, 6 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografia din 236 surse. Materialul iconografic conține 97 tabele și 51 figuri.

Capitolul 1 „Hipertensiune arterială rezistentă – o provocare pentru cardiologie contemporană” elucidează sinteza datelor din literatura de specialitate referitoare la conceptele fundamentale ale mecanismelor etiopatogenetice ale hipertensiunii arteriale rezistente. Totodată, sunt expuse recomandări actualizate privind abordarea terapeutică a pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă care include atât tratamentul farmacologic, cât și metodele inovatorii minim invazive concepute în ultima decadă a secolului XX. Eficacitatea acestor abordări este consolidată prin datele parvenite din multiple trialuri clinice.

În **Capitolul 2 „Materiale și metode de cercetare”** este expus design-ul studiului, criteriile de includere și excludere a pacienților și principiile de monitorizare a acestora pe parcurs a 6 luni. Este descrisă metodologia aplicată în examinarea pacienților cu argumentarea acesteia întru atingerea scopului și obiectivelor trasate. Concomitent, este reflectată metodologia de procesare statistică a datelor obținute.

Capitolul 3 „Particularitățile clinico-hemodinamice ale pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă și disfuncție diastolică” distinge caracteristicile parametrilor clinici și paraclinici a pacienților la etapa de înrolare în studiu.

În **Capitolul 4 „Efectul antihipertensiv al tratamentului cu blocantele sistemului nervos simpatic versus desimpatizarea arterelor renale”** sunt prezentate rezultatele comparative a tratamentului farmacologic versus intervențional asupra valorilor tensionale de birou și celor apreciate la monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale, profilului diurn circadian și variabilității tensiunii arteriale.

În **capitolul 5 „Alte efecte de modulare a activității sistemului nervos simpatic prin diverse regimuri terapeutice”** sunt elucidate rezultatele cercetării realizate privind impactul diverselor abordări terapeutice asupra proceselor de remodelare cardiacă, funcției diastolice și gradului de exprimare a insuficienței cardiace.

În **capitolul 6 „Analiza comparativă a pacienților supuși desimpatizării arterelor renale cu diverse tipuri de catetere”** sunt distinse particularitățile comparative ale pacienților supuși desimpatizării arterelor renale cu diverse tipuri de catetere, influența acestora asupra valorilor tensionale, funcției diastolice și renale, dar și medicației antihipertensive administrate postprocedural.

1. HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ REZISTENTĂ – O PROVOCARE PENTRU CARDIOLOGIA CONTEMPORANĂ

1.1. Hipertensiune arterială rezistentă la tratament – repere epidemiologice

Definiția

Termenul de „hipertensiune rezistentă” a fost utilizat de la începutul anilor '60 pentru a identifica pacienții cu hipertensiune arterială dificil de tratat, în special rezistența la terapia farmacologică [63]. În cele cinci decenii de când termenul a fost aplicat pentru prima dată, hipertensiunea rezistentă a fost definită în mod variabil de către americani și europeni, criteriu arbitrar fiind numărul de medicamente necesare pentru controlul valorilor tensionale, acesta variind de la 3 la 5 [64-66]. În acest mod, a apărut exigența stabilirii unei definiții comune care poate fi aplicată în mod fiabil diferitor cohorte, ce ar facilita cercetarea acestui subgrup de pacienți, inclusiv identificarea factorilor de risc și a mecanismelor patofiziologice de bază, evaluarea complicațiilor, dar și dezvoltarea tratamentelor țintite. Astfel, Colegiul American de Cardiologie în comun cu Asociația Americană a Inimii în anul 2017 și Societatea Europeană de Cardiologie în comun cu Societatea Europeană de Hipertensiune în 2018 în ghidurile revizuite pentru management-ul HTA definesc hipertensiunea rezistentă ca imposibilitatea reducerii valorilor tensionale majorate la cele normale în pofida administrării a 3 remedii antihipertensive din diferite clase, unul dintre care fiind diuretic tiazidic/derivat de tiazidă [21, 23]. Și totuși, diferențele în valorile țintă a TA recomandate separă populația hipertensivă americană de cea europeană, astfel nefiind posibilă prezentarea comună a datelor de incidență și prevalență a HTA rezistente.

Clasificarea

Utilă, din punct de vedere practic, este și clasificarea HTA folosită de americani și bazată pe numărul de medicamente administrate și controlul valorilor tensionale. Astfel, la obținerea valorilor țintă ale TA cu ≥ 4 remedii antihipertensive se stabilește diagnosticul de HTA rezistentă controlată, lipsa controlului TA cu > 3 , dar < 5 medicamente – HTA rezistentă necontrolată. Totodată, se distinge un fenotip extrem al HTA rezistente necontrolate cu ≥ 5 remedii antihipertensive din diverse grupe farmacologice (dintre acestea în mod obligator face parte un diuretic tiazidic de lungă durată, precum clortalidona și un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi, precum spironolactona) – HTA refractară (Figura 1.1).

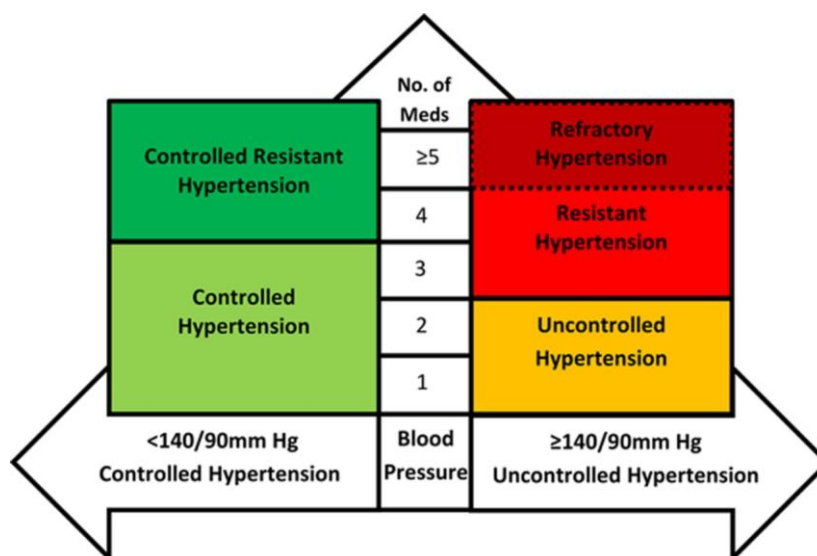


Figura 1.1. Clasificarea hipertensiunii arteriale bazată pe controlul valorilor tensionale și numărul de remedii antihipertensive administrate

Sursa: [67]

Prevalența HTA rezistente

Până la aplicarea noilor valori țintă de către Colegiul American de Cardiologie (< 130/80 mmHg) prevalența HTA rezistente era aproximativ 13% din populația adultă. Sim et al. într-una din cele mai mari evaluări, au analizat datele de la persoanele înscrise în sistemul de asistență medicală *Kaiser Permanent* din California de Sud. Analiza a inclus peste 470 000 de pacienți hipertensivi, dintre care > 60 000 au întrunit criteriile pentru hipertensiune rezistentă. Per ansamblu, 12,8% dintre toți indivizii hipertensivi și 15,3% dintre cei aflați la tratament antihipertensiv au avut hipertensiune rezistentă în această analiză. Majoritatea acestor indivizi au avut tensiune arterială necontrolată în timp ce luau ≥ 3 agenți antihipertensivi; restul a avut hipertensiune rezistentă controlată, adică tensiune arterială <140/90 mm Hg cu utilizarea ≥ 4 medicamente [68]. Estimările sugerează că prevalența ar fi cu 4% mai mare după stabilirea noilor valori țintă (subiectul urmează să fie validat în studiile ulterioare) [29, 69].

Studiile europene au raportat rate similare de prevalență a hipertensiunii rezistente în cohorte mari. De exemplu, de la Sierra et al au evaluat prevalența hipertensiunii arteriale rezistente la > 60 000 de persoane hipertensive din cadrul Registrului de monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale din Spania. Peste 10 000 sau 14,8% dintre participanți au fost identificați ca având hipertensiune rezistentă bazată pe valori majorate ale TA de birou (> 140/90 mm Hg), în pofida folosirii a 3 agenți antihipertensivi sau a tratamentului cu ≥ 4 agenți, indiferent de nivelul valorilor TA de birou. Majoritatea (12,2%) dintre participanții cu

hipertensiune arterială rezistentă au avut valori necontrolate ale tensiunii arteriale și doar o proporție mică (2,6%) a avut hipertensiune rezistentă controlată [70].

Ghidul european de management al HTA sugerează că în urma aplicării unei definiții stricte și excluderea cauzelor posibile de pseudorezistență prevalența HTA rezistente este cel mai probabil < 10% în rândul pacienților aflați sub tratament [21].

Estimările prevalenței HTA refractare sunt limitate la 4 studii publicate. Aceste studii indică faptul că HTA refractară este rar întâlnită, îndeosebi la aplicarea unei definiții mai riguroase, ce impune pacienților eșecul unui tratament antihipertensiv diuretic intens care include clortalidona și spironolactona. Într-o analiză retrospectivă efectuată de Acelajado et al. dintre cei 304 pacienți cu HTA rezistentă incluși în analiză, doar 29 sau 9,5% niciodată nu au atins controlul valorilor tensionale, fiind la tratament într-o clinică specializată [71]. În analiza prospectivă ulterioară din aceeași clinică, doar 3% din 559 de pacienți internați inițial pentru hipertensiune arterială rezistentă necontrolată au fost diagnosticați cu hipertensiune refractară [72]. O distincție importantă între aceste 2 studii care explică probabil prevalența redusă a hipertensiunii arteriale refractare în analiza prospectivă este că aceasta a impus în mod specific utilizarea de clortalidona 25 mg și spironolactona 25 mg zilnic înainte de a defini un pacient ca refractar la tratament, în timp ce studiul anterior de analiza retrospectivă nu avea o astfel de cerință. Mulți dintre pacienți din studiul retrospectiv relatat anterior au administrat hidroclortiazida mai des, decât clortalidona și doar 80% dintre aceștia au primit spironolactona [71]. După cum sugerează autorii, subutilizarea de clortalidona și spironolactona a contribuit probabil la reducerea ratelor de control și, prin urmare, la prevalența mai înaltă a hipertensiunii arteriale refractare în studiul retrospectiv [72].

Spre deosebire de studiile anterior relatate care au inclus pacienții cu HTA rezistentă referiți la o clinică de specialitate, cohorta *REGARDS* a inclus o populație generală mai largă de pacienți hipertensivi [73]. În analiza transversală a acestei cohorte, prevalența hipertensiunii arteriale refractare (tensiunea arterială necontrolată cu ≥ 5 agenți antihipertensivi) a fost de doar 0,5% dintre toți participanții hipertensivi și 3,6% dintre participanții cu hipertensiune rezistentă [74]. Aceasta este probabil o subestimare, deoarece a existat o proporție mare de pacienți care nu au fost controlați la 2 și 3 medicamente, astfel încât, după titrare corespunzătoare, 1% ar fi rămas necontrolat pe 5 agenți și astfel identificat ca având hipertensiune refractară. Dimpotrivă, clortalidona și spironolactona au fost rareori utilizate în această cohortă și la o utilizare mai largă ratele de control ar fi fost mai bune. Cu toate acestea, concluziile acestor studii indică faptul că în populația hipertensivă generală aflată la terapia antihipertensivă intensivă oferită de specialiști

în hipertensiune, inclusiv utilizarea de clortalidona și spironolactona, adevăratul eșec al tratamentului antihipertensiv este rar (Figura 1.2).

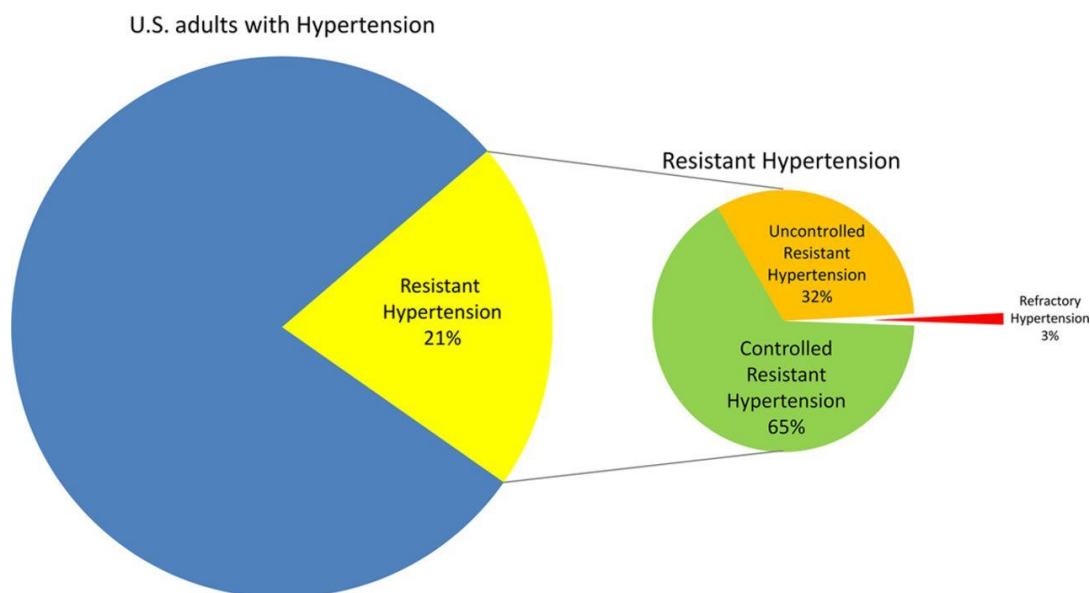


Figura 1.2. Prevalența hipertensiunii arteriale rezistente și refractare

Sursa: [67]

Caracteristica pacienților cu hipertensiune rezistentă

Analizele mari de secțiune transversală identifică în mod constant vârsta înaintată, indicele crescut de masă corporală, rasa afro-americană și sexul masculin ca factori de risc puternici și independenți pentru hipertensiune rezistentă, rasa negroidă fiind cel mai frecvent asociată cu rezistența la tratament. Aceste studii totodată au demonstrat că BCR, diabetul zaharat, bolile de inimă și hipertrofia ventriculului stâng sunt comorbidități comune asociate cu hipertensiunea rezistentă, BCR fiind deosebit de frecventă [70, 36, 68, 75, 76, 77].

Astfel, o altă analiză a studiului *REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke)* care a evaluat prevalența HTA rezistente la pacienți hipertensivi cu BCR a estimat că aceasta ar fi în jur de 28,1%, prin urmare aproape dublu față de pacienți hipertensivi aflați la tratament fără BCR [78].

Studiul *RIACE (Renal Insufficiency and Cardiovascular Events)* a înrolat pacienți diabetici consecutiv din 19 clinice de diabet din Italia pe parcursul anilor 2007-2008. HTA rezistentă, definită ca persistența TAS > 130 mmHg și/sau TAD > 80 mmHg pe fondalul administrării a ≥ 3 remedii antihipertensive, a fost identificată la 2363 din 13,544 pacienți (17,4%) cu diabet și HTA și la 21,2% de pacienți diabetici hipertensivi aflați la tratament [39].

Dintre 17,190 adulți ai studiului *INVEST* (*INternational VERapamil-trandolapril STudy*) cu HTA și boala coronariană 37,8% au fost constatați cu HTA rezistentă, definită ca TAS $\geq$ 140 mmHg și/sau TAD $\geq$ 90 mmHg la administrare a $\geq$ 3 (25,1%) sau $<140/<90$ mmHg la administrare a $\geq$ 4 remedii antihipertensive din diverse clase farmaceutice (12,6%). Această analiză a exclus pacienți hipertensivi controlați ($n = 5386$) cu TA $< 130/ < 80$ mmHg care de regulă sunt incluși în calcularea prevalenței HTA rezistente [79].

Anormalitățile fiziologice în HTA rezistentă includ boala/disfuncția vasculară, evidențiate de rate înalte de ateroscleroză periferică sau a arterelor carotide, disfuncția endotelială, complianța arterială redusă și majorarea rezistenței vasculare sistemice, toate dintre acestea ar putea fi mai pronunțate comparativ cu pacienții cu HTA controlată non-rezistentă [80 - 84]. Declinul nocturn normal al TA, de asemenea, este atenuat într-o proporție înaltă (43% - 65%) de indivizi cu HTA rezistentă [85, 86]. Totodată, declinul nocturn atenuat al TA este și mai pronunțat la pacienți cu HTA rezistentă necontrolată versus controlată [87]. Profilul diurn non-dipper la indivizi cu HTA rezistentă este asociat cu o variabilitate redusă a ritmului cardiac - un marker al hiperactivității sistemului nervos simpatic [88]. Profilul diurn over-dipper, caracterizat prin majorarea nocturnă paradoxală a TA, poate cauza creșterea afectării subclinice de organe-țintă și, eventual, a evenimentelor CV majore. Acest profil diurn patologic de asemenea este asociat cu activitatea nocturnă sporită a SNS [89, 90].

În același timp, HTA rezistentă a fost corelată cu unele dereglări metabolice, precum ar fi hiperuricemia, exces de aldosteron și nivelul suprimat de renină plasmatică (în jur de 60 % dintre pacienți cu HTA rezistentă au nivelul redus de renină plasmatică) [91-93]. În general, HTA rezistentă este caracterizată printr-o sensibilitate deosebită la excesul de sare. Reducerea aportului de sodiu la niveluri semnificativ mai joase de nivelul obișnuit de consum în societățile occidentale a scăzut prompt și impresionant valorile TA la o mare parte dintre pacienți cu HTA rezistentă [94].

HTA indiscutabil are și o bază genetică, care însă la momentul actual nu este cercetată pe deplin. Astfel, se presupune că prevalența disproporțional mai înaltă a HTA rezistente la pacienți de rasă negroidă reflectă impactul factorilor genetici, dar sunt posibili determinanți ai mediului sau psihosociali de control al valorilor TA [95]. Majoritatea studiilor genetice ale HTA rezistente au fost limitate la gene candidate și nu au avut o dimensiune adecvată a eșantionului [96-98]. Sunt necesare studii mult mai mari asupra pacienților cu HTA rezistentă și evaluarea acestora înainte și după aplicarea tratamentelor antihipertensive specifice pentru a defini mai cert rolul variației genetice comune și rare în determinarea HTA rezistente și modularea răspunsului la terapie.

Prognosticul hipertensiunii rezistente

Studii observaționale au demonstrat că pacienții cu HTA rezistentă au un risc mai înalt de evenimente CV comparativ cu pacienții fără HTA rezistentă [35]. Într-un studiu retrospectiv a peste 200 000 de pacienți hipertensivi, cei cu HTA rezistentă au avut un risc cu 47% mai mare pentru evenimente CV majore, precum deces, infarct miocardic, insuficiență cardiacă, AVC sau BCR în perioada medie de monitorizare pe parcurs a 3,8 ani [99]. Diferențele în evenimentele CV din acest studiu au fost determinate în mare parte de un risc mai mare pentru dezvoltarea de BCR. Un alt studiu, care a comparat peste 400 000 de pacienți cu sau fără HTA rezistentă, a raportat că pacienții cu HTA rezistentă au un risc mai mare cu 32 % pentru dezvoltarea stadiului terminal al BCR, cu 24 % pentru un eveniment coronarian ischemic, cu 46 % pentru dezvoltarea insuficienței cardiace, cu 14 % pentru AVC și cu 6 % pentru deces [35]. Studiile prospective cu folosirea MAATA au sugerat un risc majorat aproape dublu pentru evenimente CV majore la pacienții cu HTA rezistentă versus HTA non-rezistentă [100-103].

HTA rezistentă este asociată cu un prognostic mai prost în rândul pacienților cu unele afecțiuni comorbide. Astfel, la pacienții cu BCR HTA rezistentă este asociată cu un risc mai mare pentru infarct miocardic, AVC, boala arterială periferică, insuficiență cardiacă și mortalitate de orice cauză [39]. Similar, la pacienții cu cardiopatie ischemică HTA rezistentă este asociată cu o incidență mai înaltă a evenimentelor CV, inclusiv decesul, infarctul miocardic și AVC [79, 27, 104]. În schimb, HTA rezistentă nu este asociată cu un risc de evenimente CV majore la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție redusă și poate reduce rata de spitalizări legate de insuficiență cardiacă [105].

Între pacienții cu HTA rezistentă, valorile mai reduse ale TA au fost asociate cu un risc redus pentru unele evenimente CV [75, 106]. În studiul *REGARDS* HTA rezistentă necontrolată era asociată cu un risc dublu pentru boala coronariană față de pacienți cu HTA rezistentă controlată. Controlul valorilor tensionale a redus riscul incidenței AVC, bolii coronariene și a insuficienței cardiace cu 13 % la pacienții cu HTA rezistentă comparativ cu un risc mai mic cu 31 % de aceste rezultate la pacienții fără HTA rezistentă [75]. Deși controlul valorilor tensionale este asociat cu un risc mai scăzut pentru unele evenimente CV, este posibil ca beneficiul reducerii TA să fie mai mic la pacienții cu HTA rezistentă comparativ cu cei non-rezistenți.

1.2. Diagnosticarea hipertensiunii arteriale rezistente

Diagnosticul de HTA rezistentă necesită o abordare detaliată și multilaterală astfel, încât să includă: 1) detalii despre stilul de viață al pacientului, consumul de alcool, sare, medicamente

și substanțe active care ar putea interacționa, precum și detalii despre somn; 2) medicația și dozele de antihipertensive; 3) examen clinic orientat spre identificarea afectării organelor țintă mediată de hipertensiune (AOȚMH) sau a semnelor de HTA secundară; 4) confirmarea rezistenței la tratament folosind tehnicile de măsurare a TA în afara cabinetului 5) confirmarea aderenței la terapia antihipertensivă; 6) investigații paraclinice pentru a determina posibile anomalii electrolitice (hipopotasemie), factori de risc asociați (diabet) și hipertensiune secundară [42].

1.2.1. Evaluarea stilului de viață

Dintre toți factori de risc cei comportamentali joacă un rol major în patogenia HTA rezistente.

Obezitatea

Excesul de masă corporală se situează printre cei mai importanți factori responsabili de creșterea prevalenței HTA. Obezitatea abdominală joacă un rol fundamental în majorarea valorilor tensionale printr-o varietate de mecanisme care rezultă în sensibilitatea crescută la sare, disfuncție vasculară și activarea sistemului nervos simpatic și a celui renină-angiotensină [107]. Totodată, are loc și creșterea activității mineralocorticoide, aceasta având un rol important în menținerea valorilor majorate ale TA [108]. Descoperirile recente din *NHANES (National Health and Nutrition Examination Examination)* după examinarea a 13 375 adulți hipertensivi demonstrează că $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ aproximativ dublează riscul de HTA rezistentă [33]. La 14 461 pacienți cu HTA rezistentă din *Registrul Spaniol* de monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ de asemenea reprezintă un factor de risc independent pentru HTA rezistentă [109]. În cele din urmă, într-o bază de date largă ($> 470\,000$ pacienți) din sistemul de sănătate *Kaiser Permanente* din sudul Californiei, obezitatea ($IMC \geq 30 \text{ kg m}^2$) a fost, de asemenea, considerată a fi un factor de risc independent pentru HTA rezistentă [31].

Aportul de sodiu

Exces alimentar de sodiu este incontestabil legat de majorarea valorilor tensionale [110, 111]. Cu toate acestea, există variații interindividuale relativ mari în „sensibilitatea la sare” a TA. Mecanismele sunt complexe și implică o serie de răspunsuri dincolo de retenția excesivă de volum, incluzând disfuncția vasculară, rigiditatea arterială, activarea simpatică, afectarea suprimării sistemului renină-angiotensină, activarea receptorilor mineralocorticoizi și modularea celulelor imune [112]. Este mai dificil să cuantificăm cu precizie importanța excesului de sodiu alimentar, în special în ceea ce privește determinarea HTA rezistente, din varii motive, inclusiv complexitățile caracterizării precise a aportului de rutină în populațiile relevante [113]. Într-un studiu realizat pe 204 de pacienți cu HTA rezistentă, confirmată prin MAATA, o treime a prezentat dovezi pentru excesul alimentar de sodiu (nivelul sodiului în urină în 24 de ore > 200

mEq) [114]. Mai multe dovezi indirecte pot fi obținute din studiile populaționale mari în care insuficiența renală cronică, o cauză bine stabilită a "sensibilității crescute la sare" a TA, a fost legată în mod repetat de HTA rezistentă [33, 68]. Posibil, cele mai convingătoare dovezi provin din puținele studii clinice care demonstrează reduceri marcate ale TA la pacienții cu HTA rezistentă în urma unei diete cu conținut redus de sodiu [94, 115].

Consumul de alcool

Aportul de alcool a fost legat de creșterea valorilor tensionale și riscul de a dezvolta HTA [116, 117]. Asocierea doză-răspuns poate să difere între bărbați (liniare) și femei (în formă de J) și poate fi modificată prin gene metabolice [118]. Cu toate acestea, aportul mare de alcool (> 30–50 g/d) este un factor de risc bine stabilit pentru hipertensiune [119].

Hipodinamia

Atât activitatea fizică redusă, cât și pregătirea fizică slabă sunt factori de risc independenți pentru hipertensiune [120, 121]. Există dovezi că un stil de viață sedentar în sine promovează în mod independent debutul hipertensiunii [122]. În schimb, există doar un număr redus de studii care au raportat asociere între inactivitatea fizică și HTA rezistentă. Alături de alți factori de risc, inactivitatea fizică auto-raportată nu a fost un predictor pentru HTA rezistentă în rândul pacienților din cohorta *REGARDS*. Pe de altă parte, sprijinul indirect pentru rolul important al activității fizice provine dintr-un studiu randomizat care a demonstrat că un program de exerciții de mers pe jos timp de 8-12 săptămâni a scăzut semnificativ valorile TA în timpul zilei ($6 \pm 12/3 \pm 7$ mmHg; $p = 0,03$) la 50 de pacienți cu HTA rezistentă aflați la tratament [123].

Regim alimentar și alți factori de risc

Abordarea dietetică pentru stoparea hipertensiunii arteriale (dieta DASH) a fost bine stabilită pentru a reduce TA cu 6,7 / 3,5 mmHg într-o meta-analiză recentă [124]. Cu toate acestea, la fel ca în cazul altor factori comportamentali din cohorta *REGARDS*, un scor scăzut la chestionarul dietei DASH nu a fost asociat independent cu HTA rezistentă [120]. Sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica rolul precis al abordării dietetice în patogeneza HTA rezistente. Stresul psihosocial, trăsături negative de personalitate (anxietate, furie, depresie) și reducerea duratei/calității somnului au fost, de asemenea, asociate cu un nivel crescut al TA, cu toate acestea, datele care confirmă legătura dintre acești factori de risc și HTA rezistentă lipsesc [125-127]. În sfârșit, o varietate de expuneri de mediu, inclusiv zgomote puternice (de exemplu, trafic), temperatura scăzută (de exemplu iarna), altitudini mari și poluanți ai aerului, stimulează majorarea valorilor tensionale [128]. Studii viitoare sunt necesare pentru a elucida impactul potențial al acestor factori de mediu frecvent întâlnite asupra HTA rezistente.

Medicamente sau substanțe cu potențial hipertensiv

Mai multe clase de agenți farmacologici pot crește TA și contribuie la dezvoltarea HTA rezistente indusă de medicamente. Dintre aceștia fac parte: antiinflamatoare nesteroidiene, anticoncepționale orale, agenți simpatomimetici (ex. decongestionante nazale), ciclosporina, eritropoetina, glucocorticoizii, unele terapii antineoplazice, substanțe recreaționale (psihostimulante, ex. cocaina, amfetamina, efedra și mahuang), steroizi anabolizanți, ingestia excesivă de liquorice [129, 130]. Cu toate acestea, efectele acestor agenți s-au dovedit a fi extrem de individualizate, majoritatea indivizilor manifestând un efect mic sau deloc, iar alții demonstrează creșteri severe ale TA.

1.2.2. Confirmarea complianței la terapia antihipertensivă

Complianța la tratament este un factor determinant important în controlul valorilor tensionale. Cu toate acestea, un sfert din pacienții care au inițiat terapia antihipertensivă nu reușesc să-și completeze prescripția inițială [131]. În primul an de tratament pacientul în mediu administrează tratament antihipertensiv doar 50 % din timp, și doar 1 din 5 pacienți are o complianță suficient de înaltă pentru a obține beneficiile observate în studiile clinice [132]. Cu toate acestea, peste 70 % dintre pacienți aflați la tratament antihipertensiv demonstrează o tendință de îmbunătățire a controlului TA, fapt ce sugerează că strategiile recente de îmbunătățire a complianței au avut succes [133].

Evaluarea și confirmarea complianței optime la tratament sunt pași esențiali în evaluarea și managementul pacienților cu HTA rezistentă. Prin definiție, acești pacienți iau ≥ 3 medicamente antihipertensive, iar informațiile privind nivelul de complianță la regimul prescris sunt cruciale pentru a ghida raționamentul clinic și luarea deciziilor. Un criteriu major al succesului este capacitatea pacientului de a urma zilnic recomandările (respectarea) și de a rămâne pe terapie (persistență), acesta din urmă fiind cel mai important aspect în practica clinică [134]. De fapt, diagnosticul de HTA rezistentă este bazat pe respectarea pacientului la regimul prescris, iar neidentificarea complianței adecvate contribuie la supraestimarea prevalenței HTA rezistente „adevărate”. Complianța adecvată necesară pentru ca pacienții să beneficieze de o expunere completă la terapia farmacologică prescrisă este, în general, definită ca administrarea a cel puțin 80% din doze recomandate, deși baza științifică pentru aceste limite (*cut-off*) este neclară [135]. Deși datele sunt limitate, o revizuire a studiilor privind complianța la tratament în HTA rezistentă a identificat rate de non-aderență la această populație, de la 7 %, folosind înregistrările de reumplere ale farmaciei, până la > 60 %, folosind concentrațiile plasmatice de medicamente, într-o clinică de referință [136]. Identificarea pacienților cu complianță inadecvată între cei cu HTA rezistentă va evita intensificarea tratamentului inutil și potențial dăunător și va

permite implementarea strategiilor pentru îmbunătățirea complianței și alocarea mai eficientă a resurselor financiare în sănătate. Mai mult, evaluarea modificării complianței la tratament este esențială în studiile care evaluează noile modalități de tratament ale HTA rezistente [137]. Astfel, o abordare sistematică cu metode practice fiabile în aprecierea complianței la tratament ar facilita abilitățile cardiologilor de a optimiza regimurile antihipertensive.

Datorită naturii complexe și dinamice a complianței, aceasta este dificil de apreciat, în special printr-o evaluare unică. Impresiile clinicianului și tehnicile, cum ar fi numărarea de comprimate sunt adesea inexacte. Cu toate acestea, sunt disponibile metode indirecte și directe tot mai fiabile și sofisticate pentru evaluarea complianței la tratament [138]. Metodele indirecte, incluzând instrumentele de evaluare a aderenței la tratament prin auto-raportare, cum ar fi scala Morisky și scala Hill-Bone, au demonstrat valabilitatea predictivă într-o varietate de populație hipertensivă și identifică factorii de risc aderențiali care pot fi folosiți pentru a adapta mesajele care vizează îmbunătățirea aderenței [139, 140]. Metodele directe includ consumul de medicamente față de martor și monitorizarea concentrației medicamentelor în lichidele corporale. Administrarea de medicamente față de martor, urmată de monitorizarea efectului asupra TA, a fost eficientă în identificarea suspiciunii de non-aderență în studiile unor noi metode de tratament, deși această abordare nu a fost utilizată pe scară largă în practica generală. Aprecierea în urină sau în sânge a medicamentului sau a metaboliților prin spectroscopie de masă determină în mod fiabil dacă un medicament este prezent sau absent, dar nu stabilește dacă a fost luat în mod regulat sau la un nivel terapeutic. O abordare inovativă, fluorometria urinară, a fost raportată recent ca o metodă sigură, ușoară și fiabilă pentru evaluarea aderenței [141]. O altă tehnologie digitală implementată în practica clinică de către FDA include un senzor în tabletă care la interacțiune cu suc gastric emite un semnal, detectat de un senzor situat pe piele [142]. Cu toate acestea, nu există un standard de aur pentru aprecierea complianței la tratament. Metodele indirecte sunt simple, ieftine și utilizate pe scară largă, pe când metodele directe sunt considerate mai robuste, în același timp fiind relativ costisitoare, au o disponibilitate limitată și nu reflectă perfect nivelul de aderență. Toate metodele au limitări și, în mod ideal, evaluarea exactă a aderenței ar trebui să implice o combinație de abordări.

1.2.3 Confirmarea rezistenței la tratament

Deseori, stabilirea diagnosticului de HTA rezistentă este supraestimată, nefiind exclusă HTA pseudorezistentă. Aceasta poate fi cauzată atât de unele medicamente/substanțe folosite și complianța redusă a pacienților la tratament, cât și măsurarea inexactă a valorilor tensionale, prezența efectului de „halat alb” și tratament medicamentos suboptimal. Totodată, HTA secundară nediagnosticată de asemenea poate fi cauza stabilirii eronate de rezistență la tratament.

Măsurarea incorectă a TA poate crea aparența unei HTA rezistente. Astfel, într-un studiu comparativ de evaluare a măsurătorilor standard a TA de birou de către personal medical cu cele apreciate cu un dispozitiv automat cu o posibilitate de obținere până la 6 măsurători la distanță de 1 minut, în timp ce pacientul era singur așezat într-o cameră separată, s-a demonstrat că TAS de birou era în mediu cu 17 mmHg mai înaltă, diferența fiind cea mai mare în grupul pacienților cu valori inițiale ale TAS peste 160 mmHg. Acest studiu, care a inclus doar pacienții cu HTA rezistentă, a estimat că inacuratețea măsurării TA a constituit 33% [143].

Anumite aspecte ale tehnicii de măsurare a TA au fost standardizate cu acceptarea pe scară largă a dispozitivelor oscilometrice pentru a măsura TA în spital, la locul de muncă și acasă. De exemplu, potențialele confuzii de măsurare, cum ar fi prejudecata observatorului, preferința cifrelor finale și prezența unui decalaj auscultator sunt excluse la metodele nonauscultatorii. Cu toate acestea, mărimea manșetei, poziționarea corpului și a brațului, condițiile de măsurare sunt factori comuni pentru metode auscultative și oscilometrice care afectează precizia măsurării TA [23].

TA apreciată cu manșetă poate diferi de presiunea intra-arterială. Rigiditatea arterială severă sau calcifierea medială a arterei brahiale poate duce la o detectare inexactă a sunetelor Korotkoff atunci când TA se măsoară prin metoda auscultatorie. Tensiunea arterială majorată necorespunzător la pacienții cu boală arterială severă a fost numită pseudohipertensiune arterială [144]. Gradul în care rigiditatea sau calcifierea arterei brahiale afectează aprecierea TA cu dispozitive oscilometrice nu a fost stabilit, dar se presupune că acesta este mai puțin pronunțat. În plus, s-a dovedit că metoda auscultatorie supraestimează valorile TAD în rândul indivizilor hipertensivi, fapt, care probabil nu are nicio legătură cu arterele calcificate [145].

Valori tensionale exagerat majorate cauzate de efectul „halatului alb” au fost constatate la 28% - 39% pacienți cu HTA rezistentă la măsurarea TA de cabinet [70]. În populația pacienților cu HTA rezistentă riscul CV din hiperdiagnosticarea rezistenței din cauza efectului de „halat alb” este comparabil cu cel la pacienții hipertensivi controlați [101]. Într-o cohortă braziliană de pacienți cu HTA rezistentă, TA ambulatorie a fost un predictor independent al mortalității de toate cauze și al unui rezultat compus al evenimentelor CV majore, în timp ce TA de birou nu a demonstrat nicio valoare prognostică [102]. Măsurarea ambulatorie a TA sau măsurarea TA la domiciliu sunt recomandate tuturor pacienților cu HTA rezistentă pentru excluderea efectului de „halat alb”.

1.2.4. Evaluarea tratamentului antihipertensiv administrat

Terapia antihipertensivă suboptimală, cunoscută sub denumire de inerția clinică, este cea mai frecventă cauză de hipertensiune pseudorezistentă (Figura 1.3.) [143]. Aceasta este definită

ca lipsa intensificării tratamentului la pacientul care nu a atins valorile țintă ale TA și reprezintă un alt factor major care contribuie la controlul inadecvat al valorilor tensionale. Inerția clinică pentru prima dată a fost evaluată în anul 1998 în studiul *Veterans Administration*, în care rata acesteia a atins 75% [146]. În perioada 2007-2010 doar 49,6% dintre pacienții cu HTA rezistentă necontrolată identificați într-o rețea de practică comunitară din Statele Unite au primit un regim antihipertensiv optim. La mai mult de 90% din cei 84 193 pacienți cu HTA rezistentă li s-a prescris în mod corespunzător un diuretic. Cu toate acestea, medicamentele antihipertensive au fost administrate la <50% din doza maximă recomandată la 42,1% dintre pacienții cu HTA rezistentă necontrolată. Pacienții cărora li s-a prescris un regim optim au fost de rasa negroidă sau au fost diagnosticați cu BCR, diabet zaharat sau boli coronariene [34].

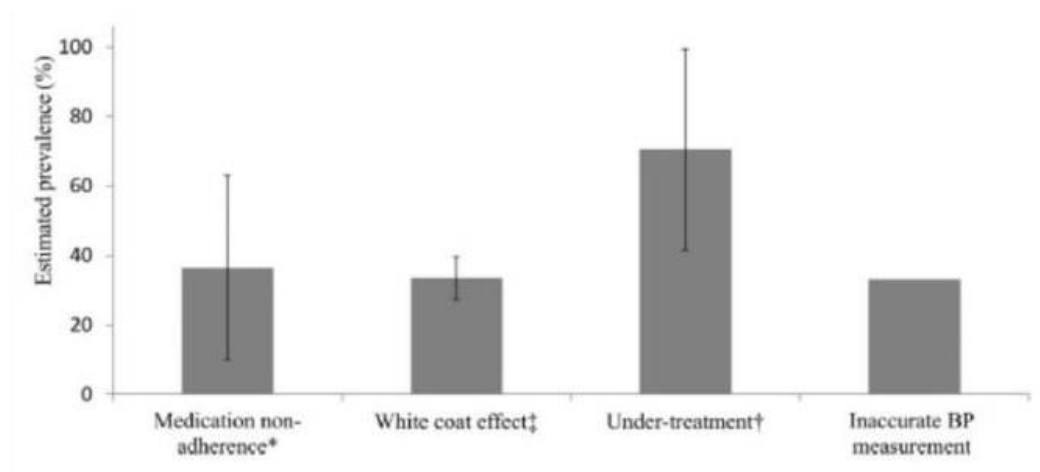


Figura 1.3. Prevalența estimată a cauzelor hipertensiunii pseudorezistente

Sursa: [143]

Depășirea inerției clinice poate fi realizată printr-un model integrat de asistență medicală. Ratele de control ale HTA depășesc media națională în sistemele de sănătate *Kaiser Permanente* și *Veternas Affairs*, unde abordarea controlului TA este sistematică și multidisciplinară. Identificarea pacienților cu hipertensiune arterială, standardizarea măsurărilor TA și utilizarea unui algoritm de tratament în trepte au dus la o creștere a ratelor de control ale TA de la 54% în 2004 la 84% în 2010 în sistemul de sănătate *Kaiser Permanente* din sudul Californiei [147]. Studiul clinic randomizat *STITCH* (*Simplified Treatment Intervention To Control Hypertension*), desfășurat în Canada a evaluat eficacitatea folosirii unui algoritm de tratament antihipertensiv simplificat, care a inclus: 1) inițierea tratamentului cu doze mici de combinații fixe de diuretic și blocant al sistemului renină-angiotensină; 2) creșterea dozei combinației fixe; 3) suplimentarea

tratamentului cu creșterea ulterioară a dozei unui BCC; 4) suplimentarea tratamentului cu medicamente de treapta a doua. Rezultatele acestui studiu au demonstrat superioritatea acestei abordări față de practica bazată pe ghiduri în atingerea valorilor țintă ale TAS de birou sub 140/90 mmHg după 6 luni de monitorizare (64,7% versus 52,7%, respectiv, $p = 0,026$) [148]. Asemenea algoritme pot fi introduse în practica clinică pentru a reduce rata inerției clinice, însă rezultatele ipotetice de îmbunătățire a controlului valorilor TA la pacienți cu HTA rezistentă rămân incerte. Într-adevăr, în studiul clinic *DENERHTN* (*Renal Denervation for Hypertension*) doar 18% dintre pacienți cu HTA rezistentă aflați la tratament standardizat cu terapia antihipertensivă triplă și randomizați cu grupul de control au atins controlul valorilor tensionale ($< 130/80$ mmHg la MAATA) în pofida aplicării unui algoritm strict care a inclus adăugarea secvențială de spironolactona 25 mg, bisoprolol 10 mg, prazosina 5 mg și rilmenidina 1 mg la vizitele lunare în funcție de valorile tensionale măsurate la domiciliu [149].

1.2.5. Screening-ul pentru HTA secundară

Pacienții trebuie să fie evaluați pentru o cauză de hipertensiune secundară, în special pentru cele frecvent întâlnite, precum hiperaldosteronismul primar, afectarea aterosclerotică renovasculară, apnee în somn sau BCR, dar și pentru cele rare – feocromocitom, displazie fibromusculară, coarctația de aortă, sindrom Cushing, hipeparatiroidism.

Majoritatea studiilor indică faptul că hiperaldosteronismul primar este o cauză deosebit de frecventă a HTA rezistente. Studiile observaționale din diferite țări au demonstrat o rată de prevalență a acestuia de $\approx 20\%$ la pacienții cu HTA rezistentă confirmată [150-153]. Această prevalență relativ înaltă contrastează cu prevalența totală de $\approx 8\%$ a hiperaldosteronismului primar în hipertensiunea arterială primară [154]. Cu toate acestea, prevalența hiperaldosteronismului primar confirmat la 1656 de pacienți hipertensivi chinezi cu HTA rezistentă a fost de doar 7,1%, ceea ce indică o variație semnificativă a prevalenței la diferite populații [155]. Luând în considerare frecvența înaltă a hiperaldosteronismului primar, este important să nu acceptăm doar un raport pozitiv de aldosteronă/renină ca diagnostic al bolii, ci să confirmăm rezultatele acestui test de screening cu 1 din 4 teste confirmatoare recomandate [154].

Hipertensiunea arterială accelerată sau agravată de stenoza arterei renale rămâne printre cele mai frecvente cauze ale HTA rezistente, în special la pacienții vârstnici [156]. Într-o serie de 4494 de pacienți referiți la clinici de specialitate în hipertensiune, 12,7% au avut cauze secundare per general, dintre care 35% au fost asociate cu boală renovasculară ocluzivă [157]. Studiile mai recente indică faptul că 24% dintre subiecții vârstnici (vârsta medie 71 de ani) cu HTA rezistentă au boală arterială renală semnificativă [158]. Majoritatea cazurilor sunt cauzate de boala aterosclerotică, dar sindromul de hipertensiune arterială renovasculară poate rezulta și din alte

leziuni obstructive mai rar întâlnite, incluzând o varietate de displazii fibromusculare, disecția sau infarctul arterei renale, arterita Takayasu ș.a. [159]. Imagistica duplex pentru identificarea vitezei sistolice maxime majorate în arterele renale este cea mai frecvent utilizată, adesea cu confirmarea ulterioară prin angiografie tomografică computerizată sau angiografie prin rezonanță magnetică înainte de a ajunge la studii invazive.

Apnee în somn este frecvent întâlnită la pacienții cu HTA rezistentă, cu o rată de prevalență de la 70% până la 90%, iar odată fiind diagnosticată adesea are o evoluție severă [160]. Asocierea frecventă a apneei în somn cu HTA rezistentă a fost atribuită unei retenții sporite de lichide urmată de edemul căilor respiratorii superioare, fapt confirmat în studii care au demonstrat o corelare directă între prezența și severitatea apneei în somn cu excesul de aldosteron și aportul majorat de sodiu alimentar [161-163]. Studiul *HIPARCO* a demonstrat că tratamentul cu CPAP timp de 12 săptămâni la pacienții cu apnee în somn și HTA rezistentă a contribuit la reducerea TAS și TAD media 24 ore și ameliorarea profilului diurn circadian [164]. Evaluarea de rutină prin polisomnografie nu este indicată pentru toți pacienții cu HTA rezistentă. Cu toate acestea, reieșind din prevalența înaltă a apneei în somn la pacienții cu HTA rezistentă, această categorie de bolnavi ar trebui minuțios evaluată pentru simptomele caracteristice precum sforăit puternic, trezirile nocturne frecvente, apnee vizibilă și somnolență excesivă în timpul zilei.

BCR poate fi atât o cauză, cât și o complicație a hipertensiunii arteriale prost controlate. Reducerea funcției renale are ca rezultat dereglarea excreției de sodiu, creșterea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron și a sistemului nervos simpatic, dar și reducerea eficacității medicamentelor. Rezistența la tratament la pacienții cu BCR este, indiscutabil, în mare parte legată de retenția crescută de sodiu și lichide și ca consecința expansiunea volumului intravascular. Un exces de sodiu și apă limitează eficacitatea claselor de medicamente antihipertensive care nu au un efect natriuretic. În plus, sodiu poate avea un efect direct asupra vasculaturii, accelerând dezvoltarea arteriosclerozei și reducând răspunsul vascular la medicamente [165].

Pe măsura îmbătrânirii populației prevalența BCR va fi în ascensiune și, ca rezultat, numărul persoanelor cu HTA rezistentă va crește. Deși cea mai mare parte a populației cu BCR va necesita în cele din urmă terapia cu medicamente antihipertensive (30,2% în stadiul 1 BCR, crescând la 78,9% cu stadiul 4 BCR), atingerea obiectivelor actuale ale TA ($\leq 130/80$ mmHg) scade cu progresarea stadiului BCR de la 49,5% în stadiul 1 până la 30,2% în stadiul 4 în pofida utilizării a mai multor clase de antihipertensive. Chiar și atunci când a fost utilizat un obiectiv mai mare de $\leq 140/90$ mmHg, doar 66,5% în total au atins această țintă [166].

Dificultatea de a controla TA în stadii avansate ale BCR a fost observată și în studiul *CRIC*, în care 88% dintre participanți au prezentat stadiul 3 sau 4 BCR. Dintre 86% de pacienți hipertensivi, la 67% pacienți valorile tensionale au fost controlate la $< 140/90$ mmHg și la 46% pacienți - la $< 130/80$ mmHg, cu o prevalență mai mare de HTA necontrolată la cei cu eGFR redusă [167]. HTA rezistentă a fost prezentă la 40% și era asociată cu rate mai înalte de evenimente cardiovasculare și mortalitate, fie că TA a fost necontrolată ($\geq 140/90$ mmHg) cu 3 agenți antihipertensivi (52,5%) sau controlată cu ≥ 4 agenți (47,5%) [39].

1.3. Tratamentul farmacologic al hipertensiunii arteriale rezistente

Suplimentar la factorii enumerați anterior, fiziopatologia hipertensiunii rezistente implică o interacțiune complexă între mai mulți factori care cuprind diverse căi neurohormonale, inclusiv excesul de aldosteron, hiperactivitatea simpatică și hiperactivitatea endotelinei-1, mecanisme complexe de contrareglare care reglează reabsorbția de sodiu în tubulii renali și leziuni ale organelor țintă, inclusiv leziuni vasculare și renale [168-171]. Acești factori contribuie la dezvoltarea unui grad divers de suprasarcină cu volum și sodiu, la creșterea rigidității arteriale și fibroza renală pe termen mediu și la distanță. Prin urmare, administrarea a mai multor clase de medicamente sunt, de obicei, necesare pentru atingerea controlului eficient al TA prin interferența a diferitor căi implicate în patogeneza hipertensiunii rezistente [172, 173].

Terapia farmacologică a HTA rezistente este bazată pe utilizarea unor combinații eficiente de trei sau mai multe remedii antihipertensive, iar pentru o complianță mai bună la tratament preferabilă se consideră folosirea combinațiilor fixe de medicamente [174]. Deși combinațiile trebuie individualizate în funcție de comorbiditățile prezente, intoleranța anterioară la medicamente și considerațiile financiare, regimul inițial de trei medicamente trebuie să fie standardizat pe cât posibil pentru a include un blocant al sistemului renină-angiotensină (SRA), în special un inhibitor al enzimei de conversie (IEC) sau blocant al receptorilor de angiotensină (BRA), un blocant al canalelor de calciu (BCC) cu acțiune prolongată și un diuretic cu acțiune lungă de tip tiazidic, de preferință clortalidona sau indapamida. Anume această combinație de clase antihipertensive cu mecanisme de acțiune complementare și-au demonstrat eficacitatea în reducerea valorilor TA și prevenirea patologiilor CV și a decesului.

Primul pas constă în optimizarea dozelor tratamentului curent sau prescrierea combinațiilor de medicamente antihipertensive adecvate [21, 24]. Prin definiție, pacienții cu HTA rezistentă ar trebui să primească cel puțin trei remedii antihipertensive din diverse clase în doze maximal tolerate, combinația utilizată preferabilă a fi un diuretic tiazidic sau derivat de tiazidă, un blocant al SRA și un BCC. Una dintre cauzele HTA rezistente este retenția refractară

de volum de origine multifactorială, fapt sugerat de nivelurile scăzute de renină detectate frecvent la această categorie de pacienți [175]. Prin urmare, ghidurile internaționale principal recomandă reducerea aportului de sodiu sub 100 mmol/zi și intensificarea tratamentului cu diuretice. Într-adevăr, piatra de temelie a terapiei este tratamentul diuretic, menit pentru a scădea suprasarcina cu volum, împreună cu restricția aportului de sare, în special la pacienții cu BCR [39]. Controlul valorilor tensionale poate fi îmbunătățit prin majorarea dozei de diuretic sau înlocuirea acestuia cu un diuretic mai potent din grupul tiazidelor/derivat de tiazidă (clortalidon sau indapamida) în cazul, când eGFR este ≥ 30 mL/min [176]. Pe de altă parte, clortalidon și indapamida sunt superioare hidroclortiazidei și bendroflumetiazidei grație caracteristicilor sale farmacokinetice (biodisponibilitatea mai înaltă, timpul de înjumătățire mai mare) și eficacității mai înalte în reducerea valorilor tensionale și, posibil, a evenimentelor cardiovasculare [177]. Cu toate acestea, administrarea de clortalidon poate fi asociată cu un risc înalt de efecte adverse, care includ hipopotasemie sau hiponatremie [178]. Într-adevăr, tiazidele au o curbă plană de doză-răspuns pentru tensiunea arterială și curbe mai abrupte pentru efecte adverse electrolitice și metabolice [179]. Folosirea diureticelor economisitoare de potasiu sau antagoniștilor receptorilor mineralocorticoizi în combinație cu tiazidice poate preveni hipopotasemia indusă de tiazidice, totodată îmbunătățind controlul valorilor tensionale.

Diuretice de ansă ar trebui folosite atunci, când eGFR este mai mică de 30 mL/min, indicație recomandată de ghidurile NICE și KDIGO [176, 180]. Furosemida și bumetanida ar trebui administrate de două ori pe zi, pe când torasemida, grație efectului prelungit de acțiune, poate fi administrat în priză unică [179, 181]. Doza sau frecvența administrării diureticelor de ansă la necesitate poate fi majorată la pacienții cu BCR avansată și/sau albuminurie [176]. Monitorizarea prudentă a funcției renale și nivelului plasmatic de electroliți este necesară pentru detectarea timpurie a dehidratării, hipopotasemiei, hiponatremiei, hipovolemiei sau disfuncției renale.

După optimizarea terapiei triple continuă și managementul stilului de viață, adăugarea secvențială a altor medicamente antihipertensive trebuie luată în considerare. Există tot mai multe dovezi care sugerează că tratamentul de linia a patra ar trebui să implice o blocare a efectelor biologice ale aldosteronului prin utilizarea de antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi, precum spironolactona sau eplerenona. Eplerenona este un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi de acțiune scurtă cu o potență mai scăzută, dar cu o selectivitate mai înaltă pentru receptori mineralocorticoizi față de spironolactona [182]. În dozele comerciale disponibile (50 și 100 mg) aceasta nu interferează cu receptori de progesteron sau androgeni, astfel nu are efecte adverse sexuale caracteristice spironolactonei, cum ar fi impotența,

ginecomastia, sensibilitatea mamară și dereglări menstruale care pot limita folosirea medicamentului pe termen lung [183]. Cu toate acestea, eplerenona nu este aprobată pentru tratamentul HTA în multe țări europene.

Blocarea receptorilor mineralocorticoizi este o cale eficace în reducerea valorilor tensionale la pacienții cu HTA rezistentă din mai multe considerente patofiziologice, fapt confirmat în trialuri randomizate și meta-analize. Astfel, într-o meta-analiză care a inclus 3 studii clinice randomizate și 12 studii observaționale (1024 pacienți) tratamentul cu spironolactona (12,5-100 mg) și eplerenona (50-100 mg) a rezultat cu reducerea TAS m/24 ore cu 9,32 mmHg (de la 6,2 la 12,44 mmHg, $p < 0,001$) și o micșorare nesemnificativă a TAD m/24 ore cu 2,57 mmHg (de la - 0,27 la 5,4 mmHg, $p = 0,08$) mai mult versus placebo la pacienții cu HTA rezistentă, perioada de evaluare variind între 1,4 și 10,3 luni [184]. Studiul dublu-orb încrucișat *PATHWAY2* a furnizat dovezi puternice în favoarea utilizării de spironolactona ca a patra linie de tratament la regim medicamentos triplu preexistent (IEC, BCC și doze mici de bendroflumetiazida) la pacienți supraponderali cu HTA rezistentă, $eGFR \geq 45$ mL/min și concentrațiile plasmatice de potasiu în limitele valorilor de referință [48]. Țintirea receptorilor mineralocorticoizi cu 25-50 mg de spironolactona a fost cel mai eficient tratament de linia a patra, obținând rezultate mai bune versus cele primite la blocarea receptorilor beta-1 cu bisoprolol (5-10 mg) sau alfa-receptorilor cu doxazosina (4-8 mg). În acest mod, după 12 săptămâni de tratament, controlul valorilor tensionale a fost obținut la 58% pacienți tratați cu spironolactona și doar la 42% din cei tratați cu doxazosina și 43% cu bisoprolol. În plus, a existat o relație liniară inversă între concentrația inițială a reninei plasmatice la terapia inițială combinată triplă și răspunsul TA la spironolactona, ceea ce sugerează că spironolactona este mai eficientă la pacienți cu profil scăzut de renină (adică, cu suprasarcină persistentă de volum și sodiu). O asemenea corelare însă nu a fost notată la bisoprolol și doxazosina.

Cu toate acestea, studiul *PATHWAY2* a fost subiectul unui număr de limitări:

- Aproximativ 150 pacienți au avut cel puțin o determinare a concentrației serice de potasiu de 3,5 mmol/l sau mai puțin la regimul standard de triplă terapie plus doxazosina, bisoprolol sau placebo. Acest fapt sugerează, că există o proporție necunoscută de pacienți, care ar putea avea hiperaldosteronismul primar nediagnosticat, condiție care nu a fost exclusă în mod special și care sporește eficacitatea spironolactonei în reducerea valorilor tensionale.
- Doze mici de bendroflumetiazidă, remediu mai puțin eficace decât clortalidonă sau indapamidă, au putut intensifica efectul antihipertensiv al spironolactonei.

- Valori medii inițiale ale TA obținute prin auto-monitorizare la pacienți aflați la terapie triplă au fost relativ scăzute (148/84 mmHg), facilitând astfel obținerea controlului valorilor tensionale [185].
- Timpul scurt de tratament (6 săptămâni) cu doze maxime de spironolactona (50 mg/zi) a fost insuficient pentru o evaluare exactă a tolerabilității acestuia pe termen lung. Într-adevăr, a existat o rată neașteptat de redusă de reacții adverse, inclusiv ginecomastia și impotența, care se cunoaște că apar pe termen lung de tratament și pot duce la oprirea acestuia la cererea furnizorului de servicii medicale sau a pacientului.
- Este neclar, dacă eficacitatea antihipertensivă va fi similară la pacienți de origine Africană.
- Riscul hiperkalemiei poate fi mai mare la pacienți cu BCR, îndeosebi dacă spironolactona a fost suplimentată la tratamentul anterior cu blocantele SRA, fiind necesară monitorizarea prudentă a potasiului plasmatic și concentrațiilor de creatinină [186].

În concluzie, spironolactonă (25-50 mg/zi) sau eplerenonă (50-100 mg/zi) ar trebui administrate la pacienți cu HTA rezistentă și limitate la cei cu eRFG ≤ 45 mL/min și concentrația plasmatică de potasiu $\geq 4,5$ mmol/l, în particular în cazuri de indicații convingătoare, precum insuficiență cardiacă, în conformitate cu recomandările ghidurilor existente [21, 176].

Eficacitatea spironolactonei în reducerea suprasarcinii cu sodiu și, astfel, în reducerea valorilor TA la pacienții cu HTA rezistentă, poate fi sporită prin folosirea combinației cu diuretice de ansă și tiazide în doze mici sau prin blocarea secvențială a nefronilor, fapt dovedit în studiul *French*. Acest studiu prospectiv, randomizat, simplu-orb a inclus 167 pacienți cu HTA rezistentă la administrarea tratamentului triplu standardizat cu irbesartan 300 mg/zi, hidroclortiazida 12,5 mg/zi și amlodipina 5 mg/zi care au fost randomizați la blocarea secvențială a nefronilor (administrarea secvențială a spironolactonei în doză de 25 mg/zi, urmată de 20 și apoi 40 mg furosemida, și amilorid 5 mg/zi) sau blocarea secvențială a SRA (administrarea secvențială a ramiprilului în doză de 5 mg/zi, titrată până la 10 mg/zi, urmată de 5 mg de bisoprol cu majorarea ulterioară a dozei până la 10 mg/zi) bazată pe valorile TA măsurate la domiciliu. Către a 12-a săptămână de tratament, diferența medie între grupuri a TA m/zi a fost de 10/4 mmHg în favoarea blocării secvențiale a nefronilor, oferind un sprijin puternic pentru utilizarea abordărilor care vizează inversarea suprasarcinii de sodiu în tratamentul pacienților cu hipertensiune rezistentă [187]. Cu toate acestea, strategia blocării secvențiale a nefronilor, deși fiind bine tolerată în studiul dat, necesită o monitorizare prudentă a funcției renale, nivelului

plasmatic de electroliți și statutul volemic pentru detectarea dehidratării, hipokalemiei, hiponatremiei, hipovolemiei sau disfuncției renale.

Ca o treaptă ulterioară ghidurile internaționale recomandă consultarea specialistului în clinicile specializate în HTA, în cazul când valorile tensionale rămân necontrolate. La această etapă de preferință este abordarea pas cu pas care include blocarea secvențială a SNS prin adăugarea treptată de beta-blocante, alfa-blocante și alfa-2-adrenomimetice cu acțiune centrală. Beta-blocante pot fi utilizate la orice treaptă, în special la pacienți cu boala coronariană, insuficiența cardiacă, aritmii sau BCR. Vasodilatatoarele directe, precum hidralazina sau minoxidil, sunt rar folosite, deoarece pot cauza retenție hidrică severă și tahicardie. Acest lucru este valabil în special pentru minoxidil, care are și alte efecte adverse (hirsutism, efuziune pericardică) [21, 176].

Blocarea dublă a SRA cu IEC și BRA sau cu inhibitor direct al reninei nu se recomandă de utilizat la pacienții cu HTA rezistentă, deoarece asemenea combinații nu sunt suficient de eficace în reducerea TA și pot fi asociate cu un risc sporit de efecte adverse, precum hiperkalemie, hipotensiune și insuficiență renală acută [188]. Blocarea dublă a SRA este descurajată atât de ghidul european de hipertensiune, cât și de FDA (*Food and Drug Administration*) și EMA (*European Medicines Agency*).

Există o necesitate continuă în dezvoltarea medicamentelor antihipertensive contemporane bazate pe concepte noi, deoarece controlul valorilor tensionale rămâne de neatins la o proporție semnificativă de pacienți. Într-adevăr, nu toate mecanismele fiziopatologice implicate în hipertensiunea rezistentă pot fi neutralizate în totalitate de diversele clase de remedii antihipertensive disponibile în prezent, iar mecanismele de contrareglare declanșate de acestea pot depăși parțial efectul de reducere a tensiunii arteriale [189].

Blocarea calei ET1 reprezintă o abordare rațională în tratamentul HTA rezistente. Antagonist dublu ETA/ETB darusentan a fost cu mult mai eficient, decât placebo în reducerea valorilor tensionale la pacienți cu HTA rezistentă, dar a crescut riscul de retenției volumice, edeme și evenimente cardiace [170]. Inhibitorii sintezei de aldosteronă și blocanții nesteroidieni ai receptorilor mineralocorticoizi de generația a patra bazate pe dihidropiridine (finerenonă) de asemenea pot fi folosite pentru neutralizarea efectelor nocive a aldosteronei asupra rinichilor, vaselor și a cordului [190, 191]. Inhibitorii aminopeptidazei A cu acțiune centrală blochează formarea cerebrală a angiotensinei III, una dintre principalele peptide efectoare ale sistemului de renină angiotensină a creierului, actualmente sunt în faza timpurie de cercetare clinică [192].

1.4. Rolul sistemului nervos simpatic în dezvoltarea hipertensiunii arteriale rezistente

Menținerea valorilor normale ale tensiunii arteriale se datorează acțiunii coordonate a mai multor sisteme, SNS având un rol important printre acestea. Creșterea activității simpatice corelează cu toate fenotipurile hipertensiunii, activitatea simpatică centrală, apreciată la nivelul activității simpatice musculare, fiind majorată în toate gradele de HTA comparativ cu pacienții normotensivi [20]. Rolul major al SNS renal în inițierea și menținerea hipertensiunii a fost demonstrat prin experimente pe animale și experiență umană fie prin măsurarea activității sale la subiecți hipertensivi, fie prin monitorizarea modificărilor valorilor TA după manipulări simpatice [193, 194].

S-a demonstrat că activitatea crescută a SNS renal contribuie la creșterea tensiunii arteriale prin intermediul a trei mecanisme majore care includ: 1) creșterea reabsorbției tubulare de sodiu și apă, 2) reducerea fluxului sangvin renal și a ratei de filtrare glomerulară și 3) eliberarea reninei din aparatul juxtaglomerular, activând astfel cascada renină-angiotensină-aldosteronă. Hiperactivitatea simpatică continuă a fost asociată cu dezvoltarea de leziuni ale organelor țintă, cum ar fi hipertrofia cardiacă, deteriorarea funcției renale și altele [195].

SNS renal este compus din fibrele eferente direcționate de la sistemul nervos central spre rinichi și fibrele aferente cu o direcție opusă.

Terminațiunile renale eferente sunt predominant adrenergice. Eliberarea norepinefrinei mediază vasoconstricția vasculaturii renale, precum și reabsorbția de sodiu și apă la celulele epiteliale tubulare renale și eliberarea de renină din celulele juxtaglomerulare. Activitatea sporită a SNS renal mediază contracția celulelor musculare netede ale vaselor de rezistență arterială, ceea ce duce primar la constricția arteriolelor renale aferente și eferente și, ulterior, deși într-o măsură mai mică, a arterelor interlobulare, rezultând în scăderea fluxului sangvin renal.

Adrenoreceptorii α_1 sunt localizați în vasculatura renală, nefronii și tubii proximali, unde contribuie la vasoconstricție, reabsorbție de sodiu, glicogeneză și producție de prostaglandine. În nefron, printre mai multe subtipuri de adrenoreceptori, receptorii α_{1A} sunt responsabili în primul rând de reglarea fluxului sangvin renal și reabsorbția de sodiu și apă în tubii proximali. Distribuția α_2 -adrenoreceptorilor la rinichi este similară cu cea a α_1 -adrenoreceptorilor, în timp ce α_1 și α_2 -adrenoreceptorii au efecte sinergice asupra reabsorbției de sodiu la nivelul tubilor proximali, receptorii α_2 mediază și diureza în tubii colectori prin suprimarea secreției, precum și inhibarea hormonului antidiuretic [196].

Adrenoreceptorii renali β_1 sunt localizați în celulele juxtaglomerulare, nefroni, tubuli distali și tubii colectori unde stimulează secreția de renină și suprimă secreția de potasiu.

Adrenoreceptorii β_2 există în special în tubii proximali și distali și în tubii colectori. Stimularea β -adrenoreceptorilor mediază reabsorbția de Ca^{2+} și Mg^{2+} în cortex și clorură de sodiu (NaCl) în cortex și medula renală prin activarea cAMP [197].

Receptorii dopaminici D_1 sunt răspândiți larg în vasculatura renală, tubulii proximali, distali și tubul colector și mediază vasodilatația și inhibarea reabsorbției de sodiu prin activarea adenilat-ciclazei. În schimb, receptorii D_2 sunt localizați în nefroni și terminațiile nervoase simpatice presinaptice unde inhibă eliberarea de norepinefrină prin suprimarea adenilat-ciclazei [198].

Astfel, reglarea simpatică a funcției renale constă în modularea hemodinamică sistemică și renală, efecte simpatice prin secreția agenților neurohumorali și efecte adrenergice și dopaminergice directe asupra receptorilor din arteriolele renale și a tubulelor (Figura 1.4)

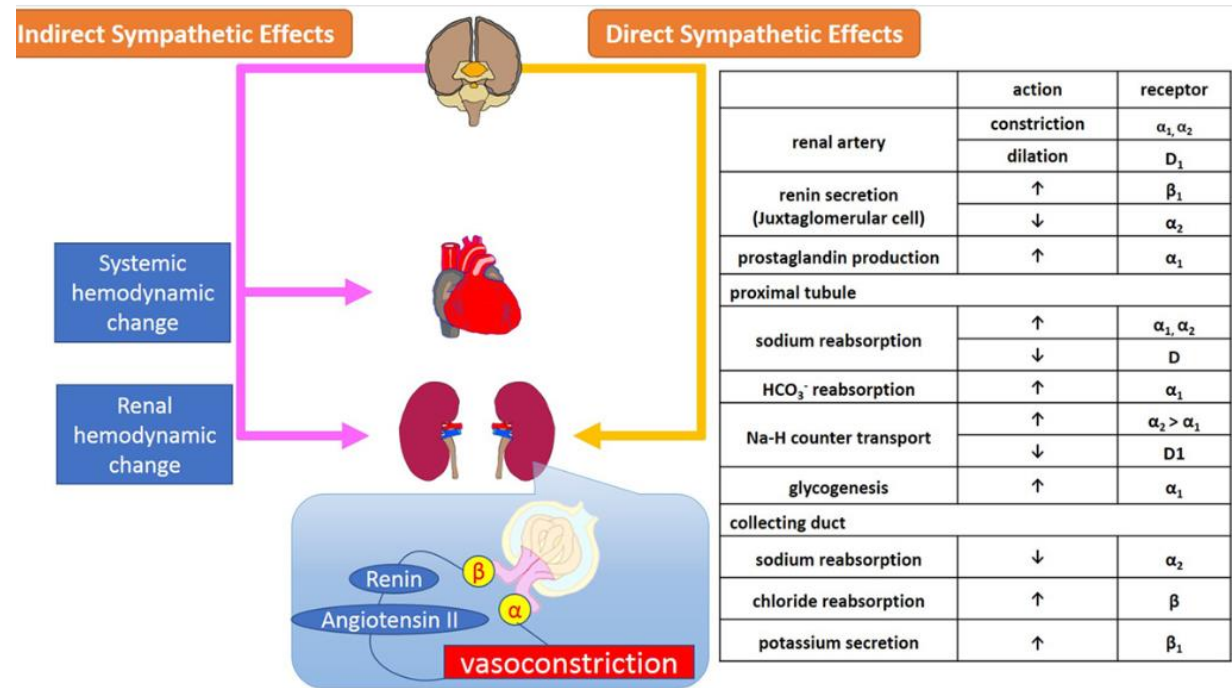


Figura 1.4. Reglarea simpatică a funcției renale, filtrarea glomerulară și reabsorbție de electroliți, sodiu și apă în rinichi

Sursa: [196]

Nivelul activității SNS renal este dependent de activitatea neuronală în nucleii premotorii simpatici din trunchiul cerebral și hipotalamus, incluzând nucleii rostroventrolateral, rostroventromedial și paraventricular. Nucleul rostroventrolateral este simpato-excitator și joacă un rol pivot în reglarea activității nervoase renale eferente. Reducerea remarcabilă a tensiunii

arteriale după distrugerea neuronilor premotorii a acestuia este o dovadă a rolului său important. Activitatea neuronilor premotorii în nucleii rostromedial și paraventricular este modulată de reflexele mecano- și chemoreceptorilor renali mediate prin nervii aferenți renali. Ca răspuns la creșterea tensiunii arteriale, activarea sinusului carotid și a nervilor depresori aortici are loc stimularea neuronilor din nucleul tractului solitar care activează neuronii din nucleul ventrolateral caudal. Neurotransmisia dintre nucleii ventrolateral caudal și rostromedial este mediata de neuronii inhibitori GABAergici care suprimă activitatea neuronală în nucleul rostromedial, reduce activitatea simpatică și scade astfel tensiunea arterială. Nervii senzitivi aferenți renali se proiectează în nucleul rostromedial prin nucleul tractului solitar și paraventricular, unde are loc integrarea semnalelor aferente din rinichi, determinate de ischemie, stres oxidativ și nivelurile majorate de angiotensina II și glucoza. (Figura 1.5).

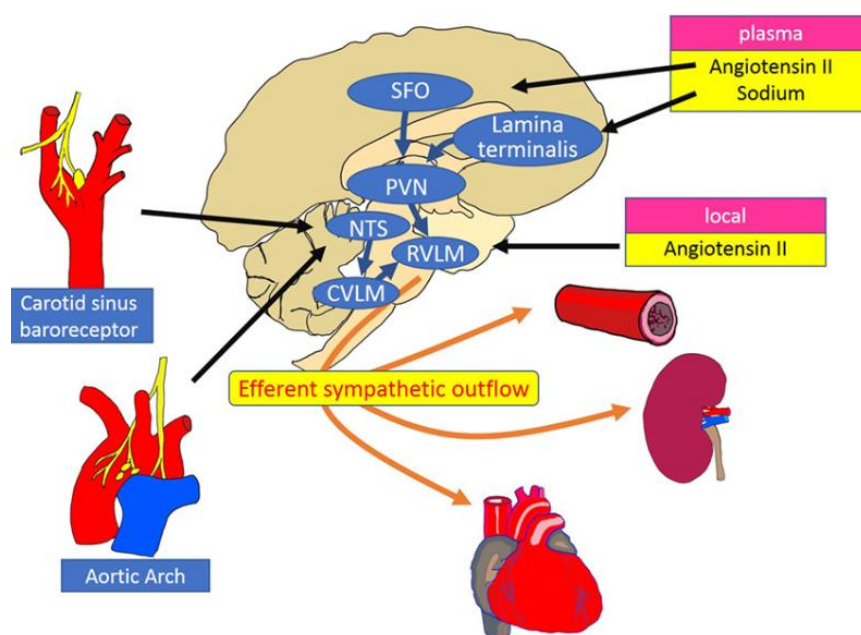


Figura 1.5. Diagrama schematică a mecanismelor centrale și periferice ale reglării simpatică a cordului, vaselor și rinichilor

Sursa: [196]

Majoritatea nervilor aferenți renali își au originea în ureterul proximal, în jurul vaselor mari, precum și în adventiția și stratul muscular neted al pelvisului renal. În pelvisul renal fibrele nervoase eferente și aferente se distribuie separat, în ciuda faptului că fac parte din același fascicul nervos. Corpurile celulare neuronale ale nervilor aferenți renali sunt localizate în ganglionii radiculari dorsali T12-L1. Activitatea aferentă a SNS renal este modulată de nervii

simpatici renali eferenți prin norepinefrină ca neurotransmițător. Nervii simpatici renali eferenți activează α_1 și α_2 -adrenoreceptorii nervilor renali aferenți, în acest mod crescând sau reducând activitatea acestora. Astfel de interacțiuni sunt esențiale în reglarea tensiunii arteriale, în special în contextul unei diete bogate în sare. Reducerea activității simpatice renale ca răspuns la un aport mare de sodiu alimentar scade retenția urinară de sodiu pentru a preveni creșterea suplimentară a tensiunii arteriale. Există, de asemenea, dovezi de o acțiune inhibitorie centrală directă a sodiului asupra activității SNS renal. Modularea dietetică a activității simpatice renale eferente este, prin urmare, un mecanism-cheie de menținere a volumului, sodiului și homeostazei TA [199].

Nervii aferenți renali joacă un rol crucial în cadrul arcului reflex care controlează activitatea SNS renal. Stimulii primiți de la receptorii periferici sunt transmiși prin fibrele aferente structurilor de control central care la rândul lor generează semnale eferente vizate diferitor organe periferice. Reflexul reno-renal este un reflex inhibitor în care activarea nervilor aferenți renali determină o scădere a activității nervoase renale ipsilaterale și contralaterale, rezultând în natriureză și diureză compensatorie. Acest mecanism contribuie la reglarea homeostatică a echilibrului sodiu-apă și a tensiunii arteriale. Pe de altă parte, nervii eferenți și aferenți renali funcționează printr-un sistem de feed-back negativ, unde o creștere a activității nervoase eferente renale ridică activitatea aferentă renală, care la rândul său suprimă activitatea eferentă renală (Figura 1.6).

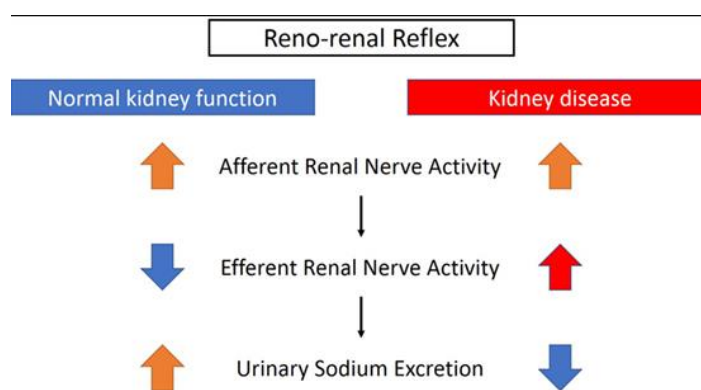


Figura 1.6. Efecte diverse ale reflexelor reno-renale cu funcție renală normală sau afectată

Sursa: [200]

Aceast mecanism de feedback negativ contribuie, de asemenea, la homeostază prin prevenirea hiperactivării nervilor simpatici renali și a retenției ulterioare excesive de sodiu. Cu

toate acestea, în starea de boală renală, acest sistem de feedback negativ este atenuat și există o hiperactivare a activității nervoase renale aferente care nu suprimă activitatea nervilor eferenți renali, dar duce la simpatoexcitare, vasoconstricție și, ulterior, o creștere a tensiunii arteriale [200].

1.5. Tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente bazat pe dispozitive

Complexitatea regimurilor terapeutice multidrog utilizate la pacienții cu HTA rezistentă crește probabilitatea de apariție a efectelor secundare legate de medicamente și contribuie la lipsa respectării tratamentului de pacienți care pot lua deja un număr mare de alte medicamente pentru afecțiuni comorbide. În urma acestor considerente, dar și recunoașterii rolului major al SNS în menținerea valorilor înalte ale TA a apărut premiza pentru dezvoltarea unor tratamente noi bazate pe dispozitive și menite pentru a reduce hiperactivitatea simpatică. Cele patru ținte de acțiune ale dispozitivelor de modulare a SNS sunt cercetate pentru gestionarea HTA rezistente: desimpatizarea arterelor renale (DSAR), stimularea baroreceptorilor, stimularea nervilor vagali și stimularea măduvei spinale (Figura 1.7) [201].

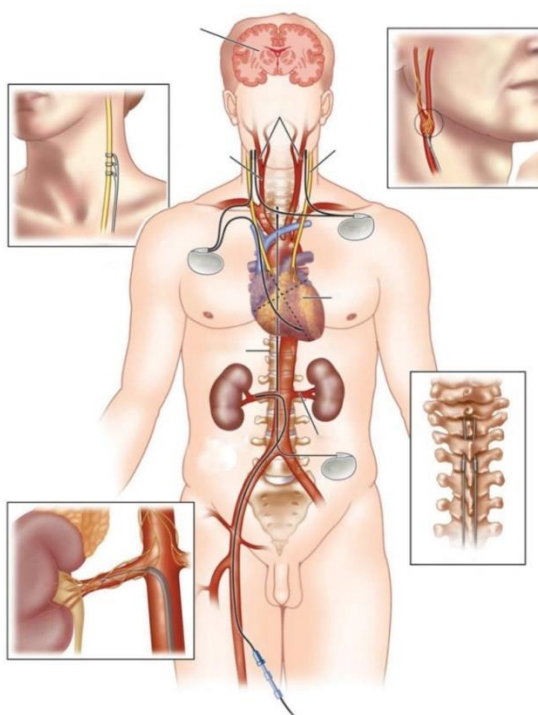


Figura 1.7. Patru ținte de acțiune ale dispozitivelor de modulare a SNS

Sursa: [201]

Disponibilitatea și dezvoltarea tehnologiilor de tratament al HTA bazate pe dispozitive la etapa actuală este prezentată în Tabelul 1.1.

Tabelul 1.1. Disponibilitatea și dezvoltarea tehnologiilor de tratament al HTA bazate pe dispozitive

Tehnologia	Eficacitatea și siguranța demonstrată
DSAR cu unde de radiofrecvență	Da
DSAR cu ultrasunet	Da
DSAR alcool-mediată	În curs de cercetare
Anastomoza arterio-venoasă (ROX Coupler)	Retrasă din motivul ratei înalte de stenoză venoasă și a suprasarcinii cu volum (insuficiență cardiacă)
Stimularea baroreceptorilor (CVRx)	În curs de cercetare
Stimularea baroreceptorilor	În curs de cercetare
Tratamentul HTA pace-maker mediată	În curs de cercetare

Fezabilitatea controlului HTA prin dispozitive care modulează activitatea simpatică a apărut la începutul anului 2000, odată cu dezvoltarea tehnologiilor pentru activarea electrică a baroreceptorilor carotidieni și ablația nervilor renali bazată pe cateter. Ambele abordări sunt puternic susținute de studii experimentale și studii clinice. Cu toate acestea, pe măsură evoluției studiilor clinice, obiectivele critice pentru eficacitate și siguranță a acestora nu au fost în totdeauna obținute, necesitând modificări în tehnologia dispozitivelor și corecții ale deficiențelor în proiectarea studiilor. Aceste tehnici în prezent sunt activ evaluate în studiile clinice critice care vor determina soarta lor ca opțiuni viabile în tratamentul HTA atunci, când sunt utilizate ca o singură entitate sau în combinație cu medicamente antihipertensive.

1.5.1. Terapia de activare a baroreceptorilor

Ideea de a trata HTA prin terapia de activare a baroreceptorilor nu este nouă. Studiile clinice efectuate în anii 1960 și începutul anilor '70 la pacienții cu HTA severă necontrolată medicamentos au demonstrat reducerea TA în timpul stimulării electrozilor amplasați în jurul sinusului carotid. Cu toate acestea, tehnologia era prea brută pentru a obține o activare fiabilă susținută a baroreceptorilor și un răspuns antihipertensiv pe termen lung, în special în absența efectelor adverse. În consecință, desfășurarea unor studii clinice controlate nu a fost posibilă. Astfel, această abordare a fost abandonată la mijlocul anilor '70 din cauza limitărilor tehnice și a începutului unei ere noi de dezvoltare a medicamentelor antihipertensive [202, 203].

Baroreceptori reprezintă mecanoreceptori situați în sinusul carotid și arcu aortic care răspund la extindere indusă de modificări ale TA. Creșteri acute ale TA duc la transmiterea

semnalului de către baroreceptorii extinși prin fibrele aferente a nervului sinusului carotid și nervului glosofaringeal către sistemul nervos central. Nervii eferenți influențează cordul și vasele sangvine atât prin intermediul inervației simpatice, cât și parasimpatice. În condițiile de expunere cronică la valori majorate ale TA, răspunsul baroreceptorilor este diminuat. Principiul de bază a terapiei de stimulare a baroreceptorilor constă în reactivarea reflexului baroreceptorilor prin stimularea bilaterală a sinusurilor carotide, folosind electrozii plasați pe suprafața acestora și conectați cu un generator de impulsuri implantabil situat în partea anterioară a cutiei toracice. Generatorul de impulsuri este manipulat extern și permite livrarea controlată a curentului pe parcursul zilei, doza fiind dependentă în funcție de valorile TA (Figura 1.8) [204].

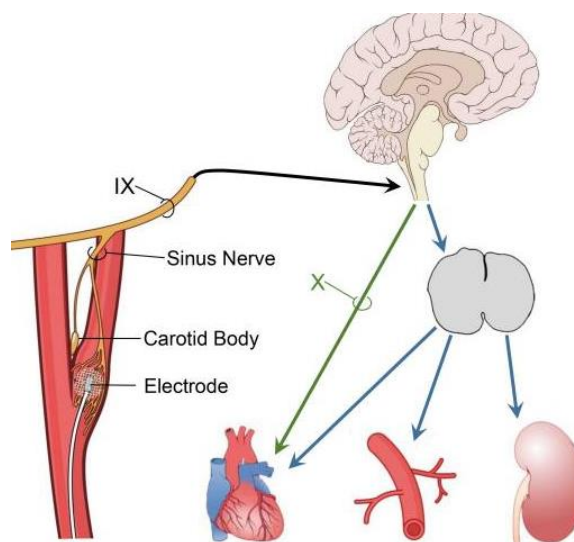


Figura 1.8. Principiul terapiei de stimulare a baroreceptorilor

Sursa: [204]

Studiile preclinice pe animale au demonstrat eficacitatea terapiei de stimulare a baroreceptorilor în reducerea presiunii arteriale medii și alurei ventriculare. Mai mult, reducerea susținută a presiunii arteriale medii prin reducerea activității simpatice nu a fost însoțită de creșterea activității reninei plasmatice [205].

În anul 2007 rezultatele studiului de fezabilitate și siguranță care a examinat 17 pacienți cu HTA rezistentă supuși tratamentului de stimulare a baroreceptorilor cu sistemul Rheos au notat reduceri semnificative ale TAS, TAD și FCC cu o siguranță rezonabilă a acestuia [206]. Studiul multicentric *DEBuT-HT* (Device-Based Therapy in Hypertension) a evaluat 45 pacienți

cu HTA rezistentă și a demonstrat o reducere medie a valorilor TA cu 33/22 mmHg la 2 ani postprocedural în lipsa reacțiilor adverse majore [207].

Rheos Pivotal - studiu clinic randomizat, dublu orb, placebo controlat a inclus 265 pacienți cu HTA rezistentă, care la o lună după implantarea dispozitivului au fost randomizați în două loturi: pacienții din lotul A au fost supuși terapiei de stimulare a baroreceptorilor în primele 6 luni, în lotul B terapia a fost efectuată după 6 luni. Studiul a avut 5 obiective primare: rata răspunsului acut al TAS la 6 luni, menținerea acestuia la 12 luni, inofensivitatea procedurală a dispozitivului și terapiei de stimulare a baroreceptorilor. Studiul nu a atins obiectivul răspunsului acut și de inofensivitate procedurală la 6 luni, deși a atins celelalte trei obiective, inclusiv menținerea efectului antihipertensiv la 12 luni. Cu toate că terapia de stimulare a baroreceptorilor a demonstrat eficacitatea în reducerea valorilor tensionale, aceasta a fost asociată cu complicații procedurale, precum leziuni ale nervilor și alte probleme legate de intervenție [208]. Sunt necesare mai multe studii clinice care vor aborda limitările acestui studiu și vor defini în continuare beneficiile terapeutice ale acestui tip de tratament. În prezent sunt evaluate dispozitive noi de generația a doua Barostim neo cu o procedură simplificată de implantare, care deja au demonstrat reducerea susținută a valorilor tensionale și un profil de siguranță îmbunătățit [209].

1.5.2. Desimpatizarea arterelor renale – premise patofiziologice, dovezi clinice și noi orizonturi în tratamentul HTA rezistente

Studiile care au evaluat DSAR ca terapie potențială în HTA datează cel puțin din anii 1930, când Page și Heuer au raportat că DSAR bilaterală chirurgicală nu a avut niciun efect semnificativ asupra TA la o pacientă de sex feminin cu HTA esențială [210]. La 5 pacienți cu nefrită cronică și HTA, denervarea renală a redus valorile TA la câteva săptămâni după intervenție, dar cu revenirea ulterioară a acestora la valorile preoperatorii [211]. Studiile din anii 1950 și 1960 au demonstrat că splanchnicectomia toraco-lombară, care întrerupe activitatea SNS renal, a redus TA și a îmbunătățit rata de supraviețuire la pacienții cu HTA esențială severă [212]. Cu toate acestea, valorile tensionale s-au redus doar la aproximativ jumătate din peste 1000 de pacienți studiați. Astfel, studiile timpurii au sugerat faptul că activitatea crescută a SNS renal contribuie la creșterea TA la unii, dar nu și la toți pacienți cu HTA.

Pare evident că DSAR ar trebui să fie cea mai eficientă în reducerea TA atunci, când activitatea SNS renal este majorată și mai puțin eficientă la pacienții cu activitatea redusă a acestuia. Totuși, evaluarea activității SNS la specii umane sau determinarea apriori a pacienților care vor avea reduceri substanțiale ale TA după DSAR a fost o provocare. Măsurătorile microneurografice ale activității nervilor simpatici musculari, deși nu sunt practice pentru

majoritatea studiilor clinice, au fost utilizate ca surogat pentru evaluarea activității simpatice la om, chiar dacă există diferențe regionale în activitatea SNS la subiecți hipertensivi slabi și cei obezi [213, 214]. În condițiile de repaus o parte substanțială de pacienți cu HTA esențială pare să aibă activitatea simpatică musculară crescută [215, 216]. Spre exemplu, pacienți hipertensivi cu obezitate viscerală, apnee în somn și unii subiecți hipertensivi slabi au activitatea simpatică musculară majorată comparativ cu cei normotensivi [217]. În orice caz, variabilitatea acesteia poate fi considerabilă, fapt probabil dependent de distribuția grăsimii corporale, vârstă, sex și etnie.

Măsurările indirecte ale activității simpatice prin aprecierea excesului renal de norepinefrină ("norepinephrine spillover") de asemenea sugerează că mulți pacienți cu HTA esențială au o activitate simpatică crescută [215]. Cu toate acestea, provocările tehnice ale acestei metode i-au limitat utilizarea în studii clinice, iar concluziile referitor la activitatea simpatică renală sunt adesea bazate pe măsurătorile activității simpatice musculare, excreție urinară și concentrațiile plasmatice de norepinefrină. Limitări suplimentare ale metodelor actuale de evaluare a activității simpatice la om sunt: 1) măsurătorile sunt făcute în condiții de repaus mai des, decât la activități zilnice normale în care modificările marcate ale activității simpatice pot influența reglarea TA și 2) factori care influențează activitatea simpatică (de exemplu, distribuția corporală a grăsimilor, sexul, vârsta) nu sunt adesea luate în considerare. Prin urmare, poate nu este surprinzător faptul că a existat o variabilitate considerabilă în răspunsurile TA la DSAR la pacienții hipertensivi și că relația dintre activitatea simpatică renală și răspunsurile ulterioare ale TA la DSAR nu este bine stabilită.

Astfel, o lungă istorie de studii experimentale pe animale și la subiecte umane a furnizat o justificare pentru DSAR, ca terapie potențială pentru pacienții hipertensivi, valori tensionale ale cărora nu sunt controlate în mod corespunzător prin modificările ale stilului de viață și terapie farmacologică. Pentru a evita necesitatea unei intervenții chirurgicale majore și a simplifica procedura DSAR au fost dezvoltate mai multe metode minim invazive bazate pe cateter cu utilizarea undelor de radiofrecvență, a ultrasunetului sau injectării de agenți neurotoxici, precum alcoolul pentru a deteriora nervii renali aferenți și eferenți situate de-a lungul adventitiei arterelor renale [218].

Sobotka și Esler, pionerii desimpatizării percutane a arterelor renale, au realizat primele studii clinice de DSAR bazată pe cateter cu folosirea undelor de radiofrecvență. Această procedură implică inserarea unui cateter endovascular în artera femurală și accesarea acestuia până la partea distală a arterei renale sub controlul fluoroscopic. Energia cu radiofrecvență a fost aplicată printr-un electrod situat pe vârful cateterului endovascular și unit extern cu un generator

de unde de radiofrecvență. Aplicările erau efectuate circumferențial în partea distală, iar la retragerea cateterului și în partea proximală a aa.renale, fiecare ablație având durată de 60 secunde (Figura 1.9).

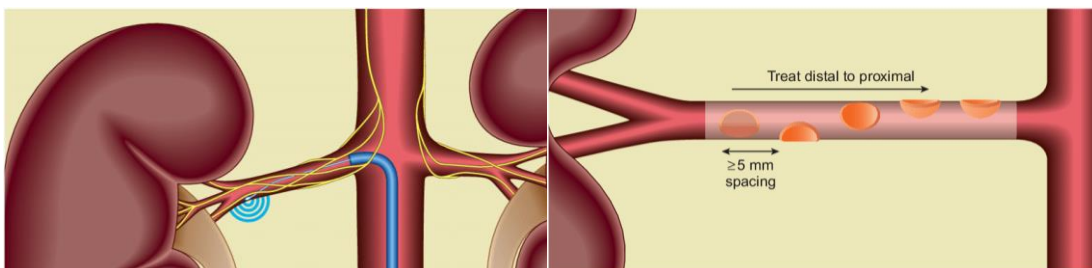


Figura 1.9. Desimpatizarea arterelor renale cu folosirea primei generație de catetere

Sursa: [55]

Astfel, se obțineau leziuni termice selective la nivelul nervilor simpatici renali, în timp ce nervii abdominali, pelvieni și ale membrilor inferioare nu erau afectați, ce a permis evitarea apariției efectelor adverse a splanchniectomiei toraco-lombare chirurgicale. Pentru efectuarea DSAR cu asemenea catetere (Symplicity, EnligHTN) de prima generație arterele renale necesitau să corespundă unor criterii de eligibilitate anatomică strictă: lungimea acestora ≥ 20 mm și diametrul ≥ 4 mm pentru a evita afectarea structurală a peretelui arterial [52].

Evoluția trialurilor clinice dedicate DSAR în ultima decadă a avut o dinamică spectaculoasă, începând cu primul studiu clinic înregistrat în anul 2009 până la 167 trialuri în anul 2020.

Symplicity HTN-1 a fost primul studiu clinic realizat pe subiecte umane, care a evaluat siguranța și fezabilitatea DSAR la pacienți cu HTA rezistentă. Per total 153 pacienți cu HTA rezistentă au fost supuși DSAR și monitorizați pentru aprecierea reducerii TA de birou și a excesului de noradrenalină renală. Obiectivele primare ale studiului au inclus aprecierea efectului antihipertensiv și siguranței tratamentului minim invaziv. Obiectivele secundare au cuprins efectele asupra funcției renale și excesului de noradrenalină renală. Vârsta medie a pacienților a fost 58 ani, iar numărul mediu al medicamentelor antihipertensive administrate a constituit 4,7. Rezultatele studiului au demonstrat o reducere semnificativă a valorilor tensionale de birou cu -22/ -10 mmHg la 6 luni și cu -32/ -14 mmHg la 36 luni postprocedural. La 10 pacienți au fost evaluate modificări intraprocedurale în nivelul renal al noradrenalinei, care s-a redus în mediu cu 47%. Procedura s-a dovedit a fi inofensivă, înregistrând o rată redusă de efecte

adverse, cele mai importante dintre acestea fiind disecția de arteră renală, notată la un pacient și rezolvată intraprocedural prin angioplastia cu stent și complicații în locul accesului minim invaziv într-un caz. De notat este faptul că, deși efectul antihipertensiv postprocedural a fost unul impresionant, 13% dintre pacienți nu au marcat modificări statistic semnificative ale TA. Trebuie de menționat că nu există informația referitor la modificările în tratamentul medicamentos administrat după 12 luni de monitorizare [52].

Symplcity HTN-2 a fost primul studiu clinic multicentric prospectiv randomizat care a evaluat DSAR la 106 pacienți cu HTA rezistentă, obiectivul primar de eficacitate al căruia a fost reducerea TAS de birou la 6 luni postprocedural. Către a 6-a lună de monitorizare în grupul DSAR s-a notat o reducere semnificativă a TAS și TAD de birou (-32/-12 mmHg) de la valori inițiale. 84% dintre pacienții supuși tratamentului minim invaziv au prezentat o reducere a TA cu ≥ 10 mmHg versus 35% din grupul de control ($p < 0,0001$), efectul benefic fiind menținut pentru o perioadă de 3 ani. Totodată, nu au fost înregistrate complicații majore [219].

Symplcity HTN-3 a fost un studiu clinic prospectiv, randomizat, simplu orb, conceput pentru a facilita obținerea aprobării de reglementare a DSAR. Acest studiu a examinat siguranța și eficacitatea DSAR la pacienți cu HTA rezistentă efectuată cu sisteme de catetere a companiei Medtronic. Obiectivul primar al acestuia a fost modificarea TAS de birou la 6 luni postprocedural, obiectivul secundar – modificarea valorilor medii ale TA apreciate la MAATA la 6 luni de evaluare. Obiectivul primar de siguranță a fost compus din mortalitate de orice cauză, stadiu terminal al bolii renale, evenimente embolice semnificative, stenoza arterei renale primar apărută, perforația/disecția arterei renale care necesită intervenție, complicații vasculare și spitalizarea din motivul puseului hipertensiv. Pacienții cu vârsta cuprinsă între 18 și 80 ani au fost randomizați 2:1 pentru efectuarea DSAR sau procedura falsă („*sham procedure*”). Comparativ cu studiile anterioare acest studiu a folosit procedura falsă, MAATA 24 ore și a inclus o populație mai mare de pacienți cu HTA rezistentă. După screening-ul inițial pacienții au urmat tratament ambulator constant pe parcurs a 2 săptămâni cu monitorizarea constantă a TA. La etapa ulterioară de evaluare, în urma confirmării rezistenței la tratament farmacologic, 535 pacienți din 88 centre de specialitate din SUA au fost înrolați în studiu.

În martie 2014 apar rezultatele mult așteptate ale studiului *Symplcity HTN-3*, iar acestea par a spulbera speranțele construite în jurul DSAR ca metodă de tratament minim invaziv al pacienților cu HTA rezistentă. La 6 luni de evaluare TAS de birou s-a redus cu - 14,1 mmHg în lotul DSAR versus - 11,7 mmHg în lotul de control, diferența de 2,39 mmHg ($p = 0,26$) fiind statistic ne semnificativă. Reducerea TAS m/24 ore la 6 luni a constituit – 6,8 mmHg în grup de

denervare versus – 4,8 mmHg în grupul de control, diferența de 1,96 mmHg ($p = 0,98$) de asemenea nefiind autentică [55].

Cu toate acestea, studiul a atins obiectivul primar de siguranță, efectele adverse fiind înregistrate la 5 (1,4%) pacienți în lotul DSAR versus 1 (0,6%) pacient în lotul de control. Aceste rezultate au contrastat mult cu rezultate studiilor *Symlicity HTN-1* și *Symlicity HTN-2* anterior raportate. Motivele diferențelor observate, cel mai probabil, au fost cauzate de faptul că acest studiu a fost bine conceptualizat, randomizat, orb, controlat prin procedura de DSAR falsă, ce nu a fost prezentă și în studiile anterioare [220]. Au fost emise mai multe ipoteze, precum că au existat pacienți care nu au fost stabilizați corespunzător înainte de randomizare, având în vedere că unele medicamentele necesită mai mult de 8 săptămâni pentru a obține efectul maxim, iar urmărirea înainte de includere în studiu a fost de numai 2 săptămâni. Mai mult, în acest studiu 40% dintre pacienți au utilizat vasodilatatoare directe și un procent mai mare a luat spironolactonă. Populația pacienților din studiu a constituit o altă diferență - o treime dintre subiecți erau afro-americieni, în timp ce caucazieni au predominat în studiile anterioare, fiind recunoscut faptul unui răspuns mai dificil al pacienților hipertensivi afro-americieni la terapie medicamentoasă [221]. Numărul total de ablații aplicate circumferențial a fost un predictor în reducerea TAS de birou la 6 luni, această constatare având o importanță majoră în conștientizarea efectelor DSAR și proiectarea studiilor pe viitor. Cunoștințele anatomiei și fiziologiei efectelor DSAR sunt probabil superficiale, iar anatomia inervației aferente și eferente a arterelor renale este mai complexă. Densitatea fibrelor nervoase pare să fie mai înaltă în segmentele distale și medii ale arterelor renale, în timp ce distanța între fibrele nervoase și lumenul arterial este mai mare în segmentele proximale. În studiul *Symlicity HTN-3* doar la 19 pacienți ablația a fost efectuată în toate patru cadrante ale arterelor renale, de aici apăruse întrebarea în intensitatea tratamentului în lotul pacienților supuși DSAR. Aceste date sunt în favoarea unei ablații mai ample cu extindere în ramurile distale ale arterelor renale principale. Argumentele menționate au fost cruciale în designul cateterelor pentru studiile ulterioare [222].

Experiența operatorului de asemenea a putut influența rezultatele finale. Datele din *Global Symlicity Registry*, studiu clinic multicentric, care actualmente este în proces de derulare, au demonstrat o mai mare reducere a valorilor tensionale ambulatorii și de birou versus rezultatele din *Symlicity HTN-3*. Astfel, experiența operatorilor din *Global Symlicity Registry* a fost mai mare în timp, precum și timpul mediu de 120 s a tratamentului ablativ, fapt ce sugerează că intensitatea tratamentului și experiența operatorului pot influența rezultatele [223].

DENERHTN (Renal Denervation for Hypertension) studiu clinic deschis, randomizat, multicentric care a evaluat eficacitatea DSAR, cu folosirea cateterelor *Symlicity*, treptat

suplimentat cu tratament farmacologic (n = 53) versus doar tratament farmacologic (n = 53) în reducerea valorilor tensionale la pacienți cu HTA rezistentă. Rezultatele acestuia au demonstrat o reducere medie a TAS m/24 ore la 6 luni de evaluare cu – 15,8 mmHg versus – 9,9 mmHg în lotul cu și fără DSAR, respectiv. Limitările majore ale acestui studiu sunt similare cu studiile anterioare care nu includeau controlul cu procedura de DSAR falsă [224].

Reieșind din experiența acumulată în urma studiului *Symlicity HTN-3*, au fost inițiate mai multe trialuri clinice noi pentru reevaluarea metodei de DSAR cu catetere de generația a doua și o metodologie de studiu îmbunătățită. Astfel, studiile *SPYRAL HTN-OFF MED* și *SPYRAL HTN-ON MED* au stat la temelia unei ere noi de tratament al HTA. Aceste trialuri clinice au fost concepute astfel, încât să excludă la maxim toate neajunsurile studiilor anterioare, inclusiv selectarea pacienților, modificarea tratamentului prescris și aprecierea aderenței, experiența insuficientă a operatorului, performanța suboptimă a procedurii prin folosirea cateterelor monopolare de prima generație *Symlicity*. În ambele trialuri au fost utilizate catetere multielectrod de a doua generație *Spyral*, studiile au fost prospective, randomizate, dublu-orbe, cu folosirea procedurii de DSAR falsă, iar aderența la pacienții cu sau fără tratament medicamentos fiind apreciată prin determinarea concentrațiilor plasmatice/urinare a medicamentelor.

Studiul *SPYRAL HTN-OFF MED* a inclus 80 pacienți cu HTA ușoară-moderată, la care a fost posibilă întreruperea tratamentului farmacologic administrat anterior pentru aprecierea eficacității DSAR în reducerea valorilor tensionale per se. În acest mod, în studiu au fost înrolați pacienți cu valorile TAS de birou 150-180 mmHg și TAD $\geq$ 90 mmHg, iar TAS m/24 ore după 3-4 săptămâni de perioada de spălare (washout) fiind 140-170 mmHg. Pacienții care au corespuns criteriilor de includere au fost supuși angiografiei renale pentru aprecierea eligibilității anatomice, ulterior fiind randomizați 1:1 în grupele DSAR (n=38) versus procedura de DSAR falsă („sham therapy”) (n=42). Eforturi mari s-au depus pentru asigurarea orbirii adecvate a pacienților prin folosirea sedării și izolării senzoriale (legarea ochilor și căști cu muzica), aceasta fiind apreciată prin utilizarea indicelui de orbire stabilit. DSAR a fost efectuată de un singur operator în fiecare centru de investigații, monitorizat de către proctor pentru a minimiza variabilitatea procedurală. Toate arterele renale accesibile, ramificațiile și artere renale accesorii cu un diametru de 3-8 mm au fost țintele tratamentului ablativ. În lotul pacienților supuși DSAR numărul total de ablații a constituit $43,8 \pm 13,1$, acesta fiind de patru ori mai mare numărului ablațiilor livrate fiecărui pacient din *Symlicity HTN-3*. În pofida faptului că s-a acordat mare atenție asigurării stabilității tratamentului pe parcursul studiului, s-a constatat că trei pacienți din grupul DSAR și cinci pacienți din grupul de control au luat medicamente antihipertensive la

începutul studiului, conform rezultatelor testelor medicamentoase. Respectarea generală a cerinței de a fi în afara medicației pe parcursul studiului a fost de 85%. Obiectivul acestui studiu a fost aprecierea reducerii valorilor tensionale de birou și apreciate la MAATA 24 ore în grupul DSAR la 3 luni de evaluare. Astfel, la 3 luni postprocedural a fost înregistrată reducerea statistic autentică atât a valorilor TAS (-10 mmHg, $p = 0,0004$) și TAD (-5,3 mmHg, $p = 0,0002$) de birou, cât și a TAS m/24 ore (-5,5 mmHg, $p = 0,0031$) și TAD m/24 ore (-4,8 mmHg, $p < 0,0001$). Modificări semnificative în grupul de DSAR fals nu au existat, prin urmare, diferența medie între grupurile a favorizat DSAR. Totodată, a fost remarcată o eterogenitate marcată între pacienți în reducerea valorilor tensionale (mai mult de jumătate din grupul DSAR a prezentat o reducere TAS m/24 ore > 10 mm Hg) și prezența pacienților non-responderi. Evenimente majore de siguranță procedurală sau clinică nu au fost notate în niciun grup pe parcursul desfășurării studiului [62].

Studiul *SPYRAL HTN-ON MED* a avut ca scop evaluarea eficacității DSAR la pacienții cu HTA ușoară-moderată aflați la terapia medicamentoasă cu 1-3 remedii antihipertensive (Indapamida+BCC+IECA/BRA/beta-blocant). Design-ul studiului și criteriile de includere a pacienților au fost similare cu cele din *SPYRAL HTN-OFF MED*. Pacienții au fost evaluați la 1 (obiectiv de siguranță), 3 și 6 luni. Modificarea tratamentului antihipertensiv nu a fost posibilă până la 6 luni de monitorizare, deși au existat și criteriile de scăpare ("escape criteria"). Astfel, pacienți eligibili au fost randomizați 1:1 în două loturi: DSAR ($n=38$) versus DSAR falsă ($n=42$), acestea fiind omogene după numărul remediilor antihipertensive administrate și valorile medii ale TAS și TAD de birou și a celor apreciate la MAATA. Numărul total de ablații a constituit $45,9 \pm 13,7$, dintre care $19,3 \pm 8,9$ ablații în artere renale principale și $26,6 \pm 11,7$ în ramificațiile acestora. La 3 luni postprocedural nu au fost notate diferențe semnificative între loturi în reducerea TAS și TAD m/24 ore, de la 3 la 6 luni fiind înregistrată o tendință de reducere progresivă a valorilor tensionale de birou și celor ambulatorii în lotul pacienților supuși DSAR. În acest mod, diferența în reducerea TA în lotul DSAR versus procedura falsă la 6 luni de evaluare a constituit: pentru TAS m/24 ore – 7,4 mmHg ($p = 0,0051$), TAD m/24 ore – 4,1 mmHg ($p = 0,029$), TAS de birou – 6,8 mmHg ($p = 0,0205$) și TAD de birou – 3,5 mmHg ($p = 0,048$). Evaluarea aderenței la medicamentele antihipertensive a scos în evidență câteva descoperiri surprinzătoare, la 10 -15% dintre toți pacienți fiind detectate remedii antihipertensive care nu au fost prescrise. În plus, complianța la terapia prescrisă a fost de numai $\sim 60\%$. Totodată, acest studiu a demonstrat siguranța DSAR, fără evenimente procedurale sau clinice la 6 luni de monitorizare [61, 225].

În pofida eficacității demonstrate a ambelor abordări, a existat o variație mare între pacienți în răspunsul la DSAR, chiar și în aceste studii optim concepute. Acest lucru s-ar putea datora gradului variabil de ablație a nervilor renali obținut în absența unui marker procedural al succesului sau datorită unei contribuții mai mici a activității SNS în baza fiziopatologiei HTA la unii pacienți [226].

Aceste două studii au găsit continuarea în studiile *SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal* și *SPYRAL HTN-ON MED Expansion*, care actualmente sunt în faza de înrolare a pacienților. În baza acestora stă un design Bayesian unic care face utilizarea eficientă a informațiilor anterioare din studiile pilot și avansează în continuare un program de dezvoltare prin combinarea perfectă a studiilor unui design clinic similar [227].

Studiul *RADIANCE SOLO* a fost un studiu clinic internațional multicentric, simplu orb, randomizat cu procedura falsă, scopul acestuia fiind evaluarea eficacității și siguranței sistemelor de catetere Paradise în DSAR efectuată cu aplicarea undelor ultrasunet la pacienți hipertensivi fără tratament medicamentos. Similar cu programul studiilor *SPYRAL*, a fost inițiat și studiul clinic *RADIANCE TRIO*, care a inclus pacienți cu HTA rezistentă aflați la terapia combinată fixă din 3 remedii antihipertensive, în prezent acesta se află în stadiu de recrutare a pacienților.

Conform protocolului *RADIANCE SOLO* denervarea a necesitat cel puțin două activări a ultrasunetului pe artera renală, dar nu mai mult de 3, numărul mediu a constituit 5,4 aplicări bilateral. Studiul a atins obiectivele principale de eficacitate și siguranță la 2 luni. La 6 luni, rezultatele au confirmat menținerea și durabilitatea efectului antihipertensiv al DSAR cu ultrasunet [228].

Ambele metode de ablație renală au fost comparate la pacienți cu HTA rezistentă în studiul deschis randomizat *RADIOSOUND*. Acesta a demonstrat că DSAR cu ultrasunet în ambele artere renale are eficacitatea similară în reducerea valorilor tensionale cu DSAR cu unde de radiofrecvență efectuată în artere renale principale, accesorii și ramificațiile mici ale acestora și o eficacitate antihipertensivă mai mare de DSAR cu radiofrecvență doar în artere principale [229].

Atât recomandările americane, cât și cele europene afirmă că utilizarea terapiei bazate pe dispozitive nu este recomandată pentru tratamentul de rutină al HTA și ar trebui rezervată studiilor clinice, deoarece dovezi disponibile la momentul reactualizării ghidurilor nu au fost considerate suficient de informative, în același timp făcând un apel întru desfășurarea în viitor a unor trialuri clinice controlate prin procedura falsă pentru demonstrarea eficacității și inofensivității acestora [21,23].

Cele mai relevante provocări de cercetare și dezvoltare a terapiei bazate pe dispozitive au fost discutate recent în cadrul celei de-a 3-a Conferință Europeană de Consens Clinic pentru trialuri în terapie bazată pe dispozitive. Dintre acestea fac parte: selectarea pacienților, aprecierea predictorilor răspunsului antihipertensiv, definirea obiectivelor de siguranță, evaluarea durabilității efectului antihipertensiv, proiectarea optimă a studiilor clinice, indicațiile terapiei bazate pe dispozitive dincolo de HTA și evaluarea cost-eficiență a acestor tipuri de tratament (Figura 1.10) [230].

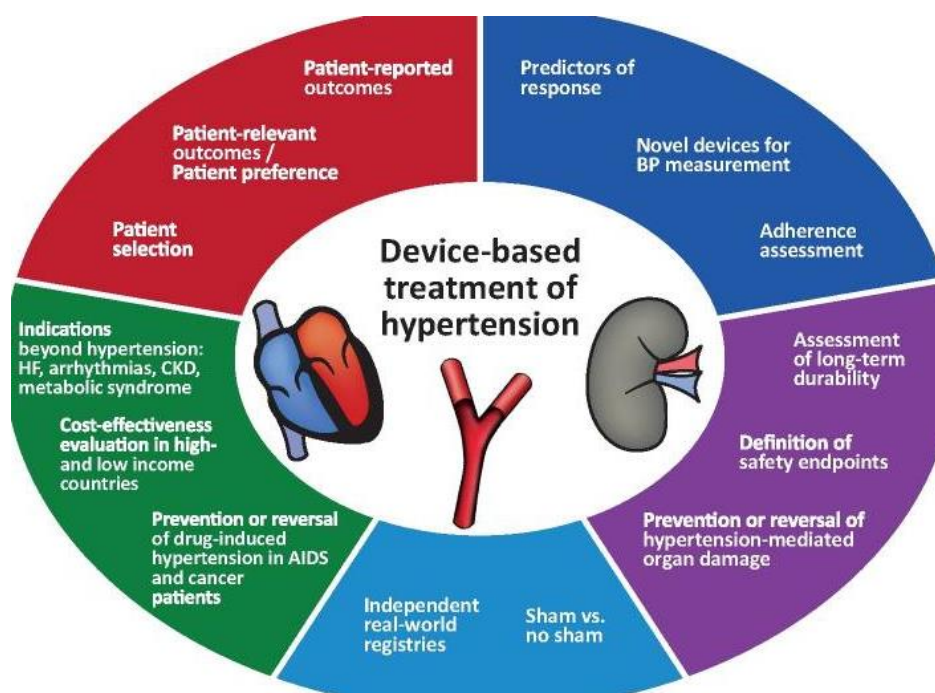


Figura 1.10. Rezumatul provocărilor de cercetare și dezvoltare în tratamentul hipertensiunii arteriale bazat pe dispozitive

Sursa: [230]

1.6. Concluzii la Capitolul 1:

1. HTA rezistentă rămâne o problemă majoră în sănătate publică. Studiile observaționale au demonstrat un risc mai înalt de evenimente CV la această categorie de pacienți.
2. Diagnosticarea pacienților cu HTA rezistentă necesită o abordare multilaterală, un rol important fiind atribuit identificării factorilor etiologici care contribuie la dezvoltarea acesteia, dar și confirmării rezistenței și aderenței pacienților la terapia antihipertensivă.
3. Tratamentul farmacologic al HTA rezistente este bazat pe utilizarea unor combinații eficiente de trei sau mai multe remedii antihipertensive cu implicarea diverselor căi de control neuro-

umoral. Regimul farmacologic standardizat trebuie să includă un blocant al SRA, un BCC și un diuretic din grupul derivatelor de tiazidă, acesta fiind urmat la necesitate de suplimentarea treptată cu spironolactona, beta-blocante, alfa-blocante și alfa-agoniști cu acțiune centrală.

4. Recunoașterea rolului major al SNS în patogenia HTA rezistente a dus la dezvoltarea metodelor noi de tratament bazat pe dispozitive. Actualmente, doar DSAR cu unde de radiofrecvență și ultrasunet au demonstrat eficacitatea și siguranța, toate celelalte metode fiind în curs de cercetare.
5. DSAR cu radiofrecvență are cea mai mare și convingătoare baza de dovezi clinice privind eficacitatea antihipertensivă, dar și inofensivitatea peri- și postprocedurală. Cu toate acestea, există o necesitate continuă pentru desfășurarea unor trialuri clinice noi pentru evaluarea criteriilor de selectare a pacienților pentru acest tip de tratament, determinarea predictorilor de răspuns antihipertensiv și evaluarea indicațiilor DSAR dincolo de HTA, precum insuficiență cardiacă, aritmii, BCR, sindrom metabolic ș.a.

2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE

2.1. Materialul și design-ul cercetării

Pentru desfășurarea studiului și aprecierea eficacității tratamentului farmacologic versus intervențional la pacienții cu HTA rezistentă materialul clinic a fost selectat în baza IMSP Institutul de Cardiologie, departamentul "Hipertensiuni arteriale" în perioada anilor 2015 – 2018.

În scopul realizării obiectivelor cercetării a fost proiectat un studiu clinic cu selectarea randomizată a pacienților în loturile de cercetare. Administrarea tratamentului a fost efectuată în mod deschis, cu informarea în privința tipului tratamentului selectat atât a cercetătorului, cât și a subiecților înrolați în studiu. Calcularea numărului necesar de pacienți pentru includerea în studiu a fost efectuată conform formulei A. Serenco, V. Ermakova [231]:

$$n = \frac{t^2 * \sigma^2}{\Delta^2}$$

unde:

n – volumul eșantionului reprezentativ;

t – coeficientul testului de semnificație. Când semnificația statistică este de 95%, atunci coeficientul t = 2,0;

σ – devierea standard calculată reieșind din datele statistice și este egală cu 12;

Δ – eroarea maximă admisă, este egală cu 5,0.

La introducerea datelor din formulă s-a constatat că numărul necesar este de 23 subiecți. Astfel, fiecare lot de cercetare a inclus cel puțin 23 pacienți cu HTA rezistentă la tratament.

Pentru alcătuirea loturilor de studiu screening-ului au fost supuși 123 pacienți. Pe parcurs 48 pacienți au decăzut din studiu din varii motive: 3 pacienți – cu hiperaldosteronism primar, 4 pacienți – cu feocromocitom, 11 pacienți nu au corespuns criteriilor de eligibilitate, la 10 pacienți anatomia arterelor renale s-a dovedit a fi nefavorabilă pentru efectuarea DSAR, 13 pacienți au prezentat aderența scăzută la tratament și la 7 pacienți valorile MAATA nu au corespuns HTA rezistente. 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 FE_p) în lipsa patologiilor 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, astfel luând cunoștință de metodele de investigații și tipurile de tratament folosite, dar și de posibile reacții

adverse și complicații ale acestora. 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 finalizarea 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. La fiecare etapă pacienții au fost intervievați, au completat chestionarul Morisky pentru a aprecia complianța la tratament, au fost supuși unui examen clinic și paraclinic [139]. Design-ul studiului este prezentat în figura 2.1.

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. 1 din 30.01.2014) a IMSP Institutul de Cardiologie.

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.

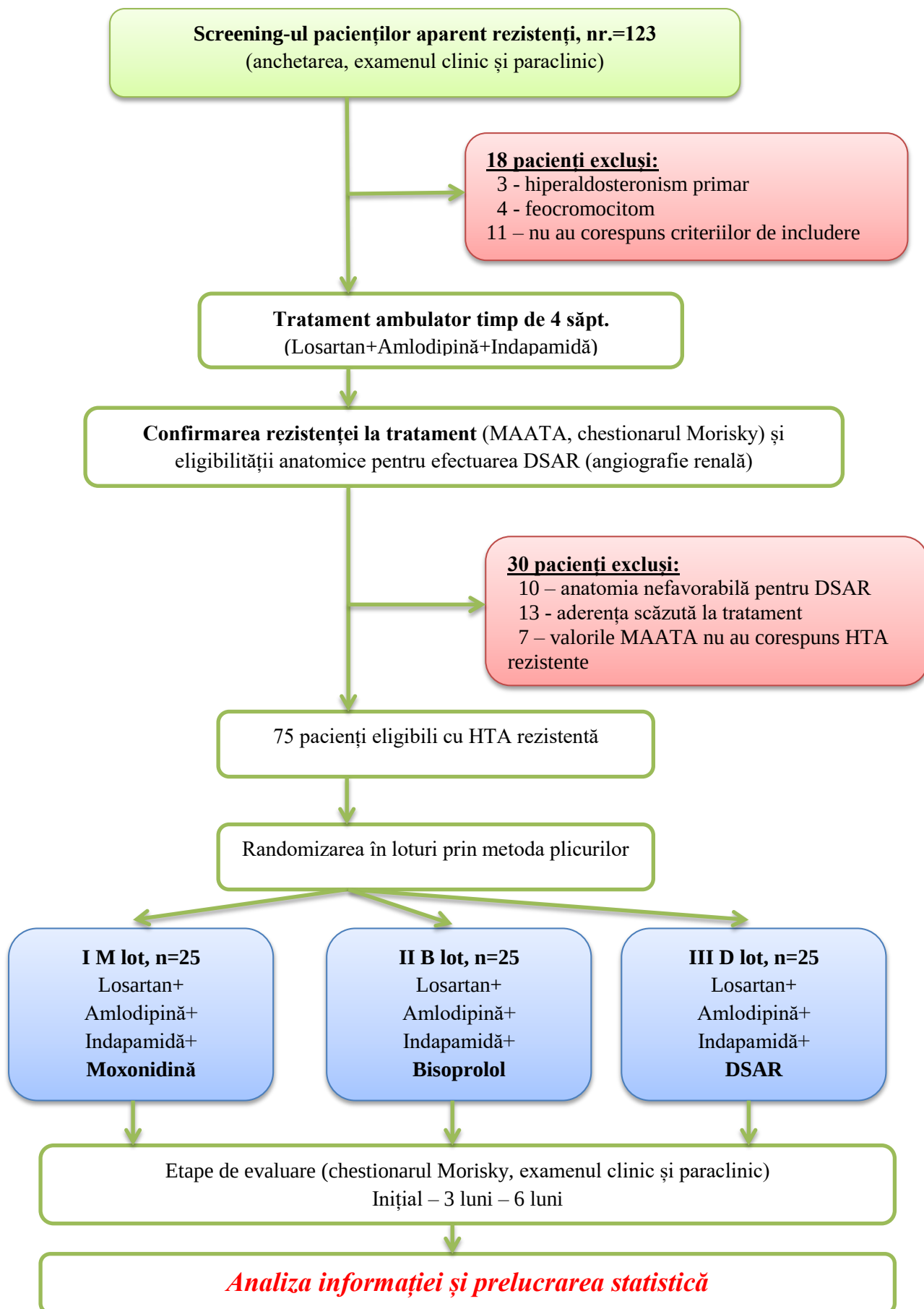


Figura 2.1. Design-ul studiului

2.2. Metodele de cercetare utilizate în studiu

Pacienții înrolați în studiu au fost supuși la fiecare etapă de evaluare unei examinări complexe, care a inclus interviuarea cu precizarea duratei maladiei și anamnesticalui eredo-colateral agravat, examenul clinic și paraclinic. Toate datele obținute au fost incluse în tabelele de codificare conform unui chestionar elaborat.

2.2.1. Anchetarea pacienților s-a efectuat la fiecare etapă de evaluare și a inclus date generale, parametrii antropometrici, anamnestical bolii și durata maladiei, anamnestical eredo-colateral, prezența factorilor de risc cardiovascular, starea subiectivă a pacientului inițial și pe parcursul monitorizării, date privind reacții adverse la medicamente, parametrii hemodinamici centrali, complianța la tratament (chestionarul Morisky).

Chestionarul Morisky (versiunea MMAS-8) a fost folosit la fiecare etapă de evaluare pentru aprecierea complianței pacienților la tratament. Acesta a inclus următoarele întrebări:

- 1) Ați uitat vre-o dată să administrați medicamentele dvs.?
- 2) Uneori pacienții omit administrarea medicamentelor din motive diverse de uitare. Gândindu-vă la ultimele două săptămâni ați putea spune că au fost zile când nu ați luat medicamentul?
- 3) Ați redus sau abandonat vre-o dată tratamentul prescris fără să anunțați medicul dvs. din motiv că nu v-ați simțit bine după administrarea acestuia?
- 4) Ați uitat vre-o dată să luați medicamentele când călătoriți sau plecați de acasă?
- 5) Ați administrat toate medicamente ieri?
- 6) Stopați uneori medicația când simțiți că simptomele patologiei sunt sub control?
- 7) Administrarea zilnică a medicamentelor este o incomoditate reală pentru unii pacienți. V-ați simțit vre-o dată îngrijorat de dependență de planul dvs. de tratament?
- 8) Cât de des aveți dificultăți în a vă aminti să luați toate medicamentele:
 - A. Niciodată/rar
 - B. De când în când
 - C. Uneori
 - D. De obicei
 - E. Permanent.

Pentru fiecare răspuns pozitiv se acumulează un punct. În funcție de numărul de răspunsuri pozitive obținute se apreciază complianța pacientului la tratament:

- compliance înaltă 0 puncte
- compliance medie 1-2 puncte
- compliance scăzută 3-8 puncte.

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.

Aprecierea datelor antropometrice a inclus Indice Masei Corporale (IMC), care conform recomandărilor OMS [*Global Database on Body Mass Index. World Health Organization, 2012*] a fost calculat după formula Quetelet:

$$\text{IMC (indice masă corporală)} = \text{kg/m}^2$$

Conform acestei ecuații pacienții au fost repartizați în cinci clase, în funcție de valoarea IMC :

- 18,5 – 24,99 kg/m² – normoponderali
- 25,0 – 29,99 kg/m² – supraponderali
- 30,0 – 34,99 kg/m² – obezitate gr.I
- 35,0 – 39,99 kg/m² – obezitate gr.II
- ≥ 40 kg/m² – obezitate gr.III.

Merită de menționat faptul că în cercetare au fost incluși doar pacienții normo- și supraponderali, obezitatea fiind un criteriu de excludere din studiu.

Aprecierea indicilor hemodinamici centrali a inclus măsurarea frecvenței contracțiilor cardiace și valorilor tensiunii arteriale sistolice și diastolice. Măsurarea valorilor tensionale a fost efectuată utilizând fazele I și V a zgomotelor Korotkoff, cu respectarea următoarelor condiții:

- poziționarea confortabilă a pacientului într-un mediu liniștit pentru 5 min înainte de a începe măsurătorile TA;
- trei măsurători TA înregistrate la 1-2 min distanță și măsurători adiționale efectuate doar dacă primele două citiri diferă cu > 10 mmHg. TA se înregistrează ca media ultimelor două citiri ale TA;
- manșeta poziționată la nivelul inimii, spatele și brațul susținute pentru a evita creșterile TA dependente de contractura musculară sau exercițiul izometric;
- măsurarea TA la ambele brațe la prima vizită pentru a detecta posibile diferențe între brațe. Ca referință se va utiliza brațul cu valoarea mai mare;
- măsurarea TA la 1 minut și 3 minute după ridicarea în picioare la toți pacienți la prima măsurătoare pentru a exclude hipotensiunea ortostatică [5].

2.2.2. Investigațiile de laborator au fost efectuate în laboratorul Clinic al IMSP Institutul de Cardiologie și laboratorul Synevo. Pentru interpretarea rezultatelor au fost folosite valorile de

referință aprobate în laboratoarele respective. La fiecare etapă de evaluare au fost efectuate următoarele investigații de laborator:

- analiza generală de sânge (analizator automat Mindray);
- ionograma (K^+ , Na^+ , Cl^-) (analizator automat EasyLyfe PLUS);
- lipidograma (colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride) (analizator automat Dimension EXL 200);
- ureea, creatinina, ALT, AST (analizator automat Dimension EXL 200);
- NT-proBNP (analizator imunologic FIA – 8000);
- probele funcționale renale (analizator automat Dimension EXL 200);
- microalbuminuria (analizator automat Dimension EXL 200);
- proteina nictemirală în urină (fotocolorimetru KФK-2MII).

Funcția renală a fost evaluată folosind rata estimată a filtrării glomerulare (eRFG) calculată prin formula MDRD:

$$eRFG, ml/min/1,73m^2 = 186 \times (creatinina\ serică / 88.4)^{-1.154} \times (vârsta)^{-0.203} \times (0.742 \text{ pentru femei}) \times (1.210 \text{ pentru persoane de rasa negroidă})$$

Pentru excluderea hiperaldosteronismului la toți pacienții la etapă inițială a fost determinat aldosteronul seric, analiza fiind efectuată în laboratorul Synevo folosind metoda radioimunologică. Valori de referință aprobate: clinostatism (dimineața) – 29,4 - 161,5 pg/mL, ortostatism – 38,1 - 313,3 pg/mL.

Metanefrine libere plasmatice au fost determinate la fiecare etapă de evaluare atât pentru excluderea unei HTA secundare cauzate de feocromocitom sau paragangliom la etapa inițială, cât și pentru aprecierea activității SNS și modificarea acesteia sub influența tratamentului aplicat la următoarele etape de supraveghere. Sângele a fost prelevat după pregătirea necesară a pacientului pe parcursul a cel puțin 5 zile înaintea recoltării, ca apoi să fie analizat prin metoda ELISA de tip competitiv. Valori de referință aprobate de către laborator: metanefrine < 65 pg/mL, normetanefrine < 196 pg/mL.

2.2.3. Investigații instrumentale

ECG a fost înregistrată la electrocardiograful cu 3 canale Cardimax FX – 326U (Fukuda Denshi, Japonia) în 12 derivații standard.

Examenul ecocardiografic a fost efectuat la aparatul Siemens Sonoline Versa Plus folosind regimul M-mode, B-mode, doppler color și pulsatil. Astfel, au fost apreciați următorii parametri ecocardiografici:

- diametrul telediastolic și telesistolic a ventriculului stâng (DTDVS, DTSVS);

- grosimea peretelui posterior al VS și septului interventricular (PPVS, SIV);
- debitul cardiac (DC);
- fracția de ejeție a VS calculată după Teichholz (FE);
- dimensiunile și volumele cavităților cordului: AS, VS, AD, VD.

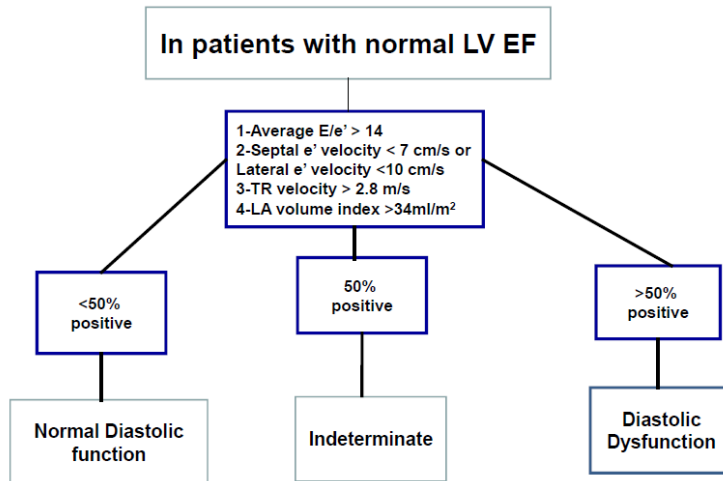
Funcția diastolică a VS a fost evaluată conform recomandărilor Societății Americane de Ecocardiografie în comun cu Societatea Europeană de Imagistică Cardiovasculară din 2016 [232]. Deoarece toți pacienții înrolați au avut fracția de ejeție a VS păstrată, a fost aplicat următorul algoritm de diagnostic al disfuncției diastolice și aprecierea gradului acesteia pentru această categorie de subiecți (Figura 2.2). În acest scop au fost estimați următorii parametri:

- volumul indexat al AS (LAVI - *left atrium volume index*), calculat după formula $\text{volAS (ml)}/\text{suprafața corporală (m}^2\text{)}$. Valorile de referință pentru LAVI sunt următoarele: normale - 16-28 mL/m², ușor anormale – 29-33 mL/m², moderat anormale – 34-39 mL/m² și sever anormale - $\geq 40 \text{ mL/m}^2$;
- viteza undei e' la nivelul septal, valoarea anormală acesteia $< 7 \text{ cm/s}$;
- raportul E/e' care estimează presiunea medie în capilarul pulmonar, valoarea cut-off fiind > 14 ;
- viteza maximă la nivelul valvei tricuspide ($\text{peak TR}_{\text{vel.}}$), patologică fiind valoarea de referință a acesteia $> 2,8 \text{ m/s}$.

Simultan a fost estimat pattern-ul fluxului transmitral prin aprecierea următorilor parametri a funcției diastolice: raportul E/A (valori de referință $0,8 < E/A < 2,0$), timpul de decelerare a undei E – TDE (valori de referință 180-220 msec), timpul de relaxare izovolumetrică - TRIV (valori de referință – 80-110 msec), viteza de propagare a fluxului sangvin intraventricular – Vp, valoarea acestuia $< 45 \text{ cm/s}$ fiind considerată patologică.

La examenul fluxului venos pulmonar au fost evaluate undele pozitive S și D care reflectă umplerea atrială și unda negativă retrogradă – Ar (anormală fiind valoarea $\geq 35 \text{ cm/s}$), din timpul contracției atriale. Totodată a fost apreciat și raportul S/D (valori de referință – 0,81-1,61) [233].

A



B

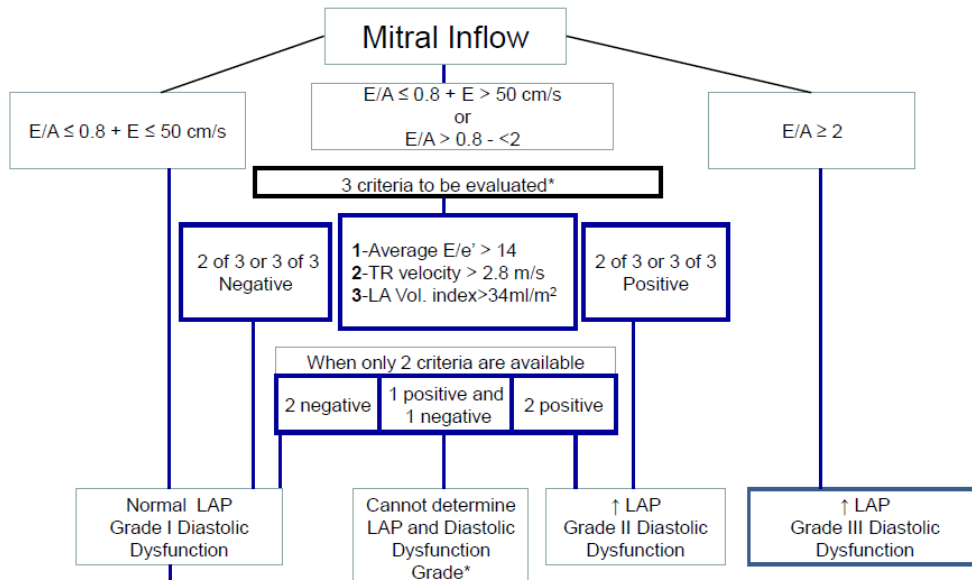


Figura 2.2. Algoritmul de diagnostic al disfuncției diastolice a VS la subiecți cu fracția de ejeție normală

Sursa: [232]

Evaluarea hipertrofiei miocardului VS și geometriei remodelării ventriculare.

- masa miocardului ventriculului stâng (MMVS) a fost calculată după formula modificată Devereux [234]:

$$MMVS = 0,8 \times [1,04 (SIV + PPVS + DTDVS)^3 - DTDVS^3] + 0,6g;$$

- indicele masei miocardului VS (IMM VS) reprezintă raportul dintre MMVS și suprafața corporală (SC):

$$IMMVS, g/m^2 = MMVS/SC, \text{ valori patologice pentru femei constituind } > 95 g/m^2 \text{ și } > 115 g/m^2 \text{ pentru bărbați [235];}$$

- un indice adițional reprezintă grosimea relativă a peretelui posterior al VS (GRPPVS) care diferențiază hipertrofia excentrică de cea concentrică și se calculează după formulă:

$GRPPVS = 2 \times PPVS / DTDVS$, valoarea prag a normalului fiind $GRPPVS < 0,43$ [235].

În funcție de valoarea GRPPVS și IMMVS pot fi distinse 4 tipuri geometrice a VS:

- 1) Geometria normală (GRPPVS și IMMVS normali);
- 2) Hipertrofia/remodelarea concentrică ($GRPPVS \geq 0,43$ + IMMVS normal sau majorat);
- 3) Remodelarea excentrică ($GRPPVS < 0,43$);
- 4) Hipertrofia excentrică ($GRPPVS < 0,43$ + IMMVS majorat).

Monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale (MAATA)

MAATA a fost realizată cu utilizarea aparatului "Travel Press" ATESMEDICA SOFT, (Italia). La etapa inițială aceasta avea ca scop principal excluderea HTA "de halat alb" și HTA mascate, ulterior fiind folosită pentru excluderea pseudorezistenței, aprecierea eficacității tratamentului aplicat, dar și estimarea variabilității TA pe parcursul zilei și precizarea profilului diurn la fiecare etapă de evaluare. Măsurările TA au fost efectuate la fiecare 15 min în perioada de zi (de la 7^{oo} până la 22^{oo}) și fiecare 30 min în perioada de noapte (de la 22^{oo} - 7^{oo}). În rezultatul MAATA au fost apreciați următorii parametri: valori medii ale TAS și TAD în perioada de zi, noapte și 24 ore, gradul de reducere a TAS(GM TAN (TAS), %) și TAD(GM TAN (TAD), %) în timpul nopții, variabilitatea TA sistolice și diastolice din timpul zilei și nopții (STD TAS medie/zi, STD TAD medie/zi, STD TAS medie/noapte, STD TAD medie/noapte). Variabilitatea TA se consideră crescută atunci, când $STD\ TAS > 15\text{ mmHg}$ și $STD\ TAD > 14\text{ mmHg}$, pacienții prezentând un risc majorat pentru evenimente cardiovasculare, deces și AOȚMH [236].

GMTAN TAS și GMTAN TAD au fost calculați după următoarele formulele:

$$GMTAN\ TAS\ (\%) = \frac{TAS\ medie/zi - TAS\ medie/noapte}{TAS\ medie/zi} \times 100\%$$

$$GMTAN\ TAD\ (\%) = \frac{TAD\ medie/zi - TAD\ medie/noapte}{TAD\ medie/zi} \times 100\%$$

Conform gradului de reducere a TA din timpul nopții (pentru TAS și TAD), pacienții au fost clasificați în următoarele tipuri de profil diurn: „dipper”, „non dipper”, „over dipper”, „night picker”:

- „dipper” – profil diurn normal, $10\% < \text{GMTAN} < 20\%$;
- „non - dipper” – grad insuficient de reducere a TA în orele nocturne, $0 < \text{GMTAN} < 10\%$;
- „over - dipper”- micșorare excesivă a TA în orele nocturne, $\text{GMTAN} > 20\%$;
- „night - picker” – majorare constantă a TA în orele nocturne, $\text{GMTAN} \leq 0\%$.

Ecografia Doppler a arterelor renale a fost realizată tuturor pacienților la etapa de înrolare în studiu pentru excluderea HTA secundare vaso-renale, ulterior, la 3 și 6 luni - doar pacienților supuși desimpatizării arterelor renale pentru a exclude o posibilă stenozare postprocedurală a acestora.

Testul „mers 6 minute” a fost efectuat la fiecare etapă de evaluare pentru a aprecia toleranța la efort fizic și gradul de insuficiență cardiacă. Astfel, în funcție de distanța parcursă pacienții au fost clasificați în următoarele trei clase funcționale ale insuficienței cardiace: 1) 426-550 m – CF I (NYHA); 2) 301-425 m – CF II (NYHA); 3) 151-300 m – CF III (NYHA).

Retinoscopia a fost efectuată după metoda standard, modificările retiniene vasculare fiind apreciate la toate etapele de evaluare. Examinarea a fost efectuată de către un singur specialist folosind oftalmoscopul portativ „Reister”. Modificările vasculare retiniene documentate au fost gradate conform clasificării Keith-Wagener-Barker în patru stadii:

stadiul I – scleroza incipientă, îngustarea segmentară minimală sau difuză a arteriolelor retiniene, venule ușor dilatate;

stadiul II – îngustarea generală sau circumscrisă a arteriolelor, îngroșarea pereților, încrucișarea arterio-venoasă (semnul Salus I-III), dilatarea venelor;

stadiul III – retinită angiospastică caracterizată prin hemoragii punctiforme și masive, exudate, modificări sclerotice și spastice ale arteriolelor;

stadiul IV – include modificările stadiului III asociate cu edemul papilei nervului optic bilateral, edemul retinian, exudate „dure” care fiind aglomerate în regiunea maculară au aspectul de „stea maculară”.

Angiografia renală a fost realizată cu scopul aprecierii eligibilității anatomice pentru tratament ulterior prin desimpatizarea arterelor renale, utilizând angiografele „Coroscop Plus” (SIEMENS, Germania) și „Innova 2100 IQ” (General Electric, SUA), înzestrate cu sistem digital de achiziționare și prelucrare a imaginii.

Desimpatizarea arterele renale (DSAR) a fost efectuată pacienților din lotul III D de evaluare. Aceasta s-a realizat în sala de cateterism, folosind angiografele „Coroscop Plus” (SIEMENS, Germania) și „Innova 2100 IQ” (General Electric, SUA) și sistemele multi-electrod

EnligHTN™ a companiei St.Jude Medical (13 pacienți) și Symplicity Spyral™ a companiei Medtronic (12 pacienți).

Sistemul EnligHTN™ include cateter endovascular flexibil, un capăt al căruia este prezentat de sistemul multi-electrod, iar celălalt fiind unit de un generator de unde de radiofrecvență. Electrozii sunt aranjați în formă de coș non-ocluziv, ceea ce permite să se obțină în timpul procedurii flux renal sangvin continuu. Procedura s-a efectuat sub anestezie locală și sedare adecvată a pacienților. Arterele renale se accesează prin artera femurală. Cateterul se introduce în partea distală a arterelor renale. Se efectuează administrarea simultană rapidă a undelor de radiofrecvență din toți cei patru electrozi pe parcurs a 60 sec , procedura dată fiind repetată de două ori în fiecare arteră renală. Astfel se produce distrugerea neselectivă a fibrelor nervilor simpatici eferenți și aferenți în artere renale principale.

Catetere multi-electrod Symplicity Spyral™ și generatorul Symplicity G3 (Medtronic, USA) au fost folosite la 12 pacienți din lotul III D. Cateterul endovascular folosit are o formă de spirală pe care sunt poziționate 4 electrozi prin intermediul cărora circumferențial se aplică energia cu radiofrecvență în toate patru cadrante a arterei renale și ramificațiile acesteia, inclusiv și în artere renale accesorii cu diametru 3-8 mm. Astfel, a fost obținută o ablație mai amplă, numărul total de ablații folosite variind de la un pacient la altul în funcție de anatomia arterelor renale.

2.3. Metodele de evaluare statistică

Datele obținute au fost introduse în chestionarele elaborate, ulterior prelucrarea statistică a acestora fiind efectuată în cadrul subdiviziunii “Asigurare Matematică a IMSP Institutul de Cardiologie” (șef C. Jucovschi) utilizând programele GraphPad Prisma 6,0, Microsoft Office Excell 2010. În acest scop au fost folosite metodele epidemiologice de analiză variațională, descriptivă, corelațională și dispersională.

În procesarea statistică a datelor au fost folosite următoarele teste: *criteriul Student* a fost utilizat pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a două grupe, *T-criteriu* de selecții coerente – pentru testarea dinamicii parametrilor de grup, procedura *ANOVA* – analiza dispersională pentru testarea egalității a trei și mai multe medii, testul χ^2 – *Pearson al gradului de concordanță* a fost calculat pentru aprecierea gradului de omogenitate a loturilor după parametrii calitativi, *criteriul U-Fisher* – pentru estimarea diferențelor semnificative în valorile ponderilor probelor pozitive în două grupe. Statistic semnificativă în cazul tuturor metodelor de analiză a fost considerată valoarea $p < 0,05$.

Prezentarea datelor statistice a fost efectuată prin procedee de tabelare sau grafice.

2.4. Concluzii la capitolul 2

1. Cercetarea actuală reprezintă un studiu clinic prospectiv, randomizat, deschis care a inclus subiecți cu HTA rezistentă și disfuncție diastolică de divers grad conform unor criterii bine stabilite. La momentul de înrolare toți pacienți au semnat un acord informat, studiul fiind desfășurat în corespundere cu exigențele etice.
2. Pacienții eligibili în mod aleatoriu au fost randomizați în trei loturi în funcție de medicație suplimentată la cea anterior administrată: tratamentul primului lot a fost suplimentat cu un blocant central al SNS – Moxonidină, al doilea – cu un blocant periferic al SNS – Bisoprolol, pacienților lotului trei modularea SNS a fost realizată prin DSAR.
3. A fost conceput design-ul studiului. Pentru atingerea scopului și obiectivelor trasate au fost determinate investigații clinice și paraclinice necesare, datele fiind incluse în chestionarele elaborate.
4. 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 DISFUNCTIE DIASTOLICĂ

3.1. Caracteristica generală a pacienților la etapa de înrolare în studiu

Dintre 75 pacienți eligibili incluși în studiu au fost 45 (60%) bărbați și 30 (40%) femei, repartizarea după sex în loturi fiind omogenă.

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, loturile fiind omogene după acest parametru ($p > 0,05$).

Durata medie a hipertensiunii arteriale (ani) raportată de pacient la momentul includerii în studiu era în lotul I M - $30,96 \pm 2,23$, în lotul II B - $22,40 \pm 1,99$ și $26,28 \pm 2,45$ în lotul III D, $p < 0,05$. Totodată, ereditatea agravată a fost înregistrată la 40% (10) pacienți din lotul I M, 68 % (17) din lotul II B și 72% (18) din lotul III D de observație, $\chi^2 = 6,33$, $p < 0,05$.

În urma examenului antropometric au fost notate valorile IMC (kg/m^2) cu o diferență statistică între grupuri care însă exclude obezitatea de orice grad, astfel neavând influența asupra rezultatelor studiului: lotul I M - $25,43 \pm 0,67$, lotul II B - $26,43 \pm 0,60$, lotul III D - $23,74 \pm 0,19$, $p < 0,01$ (Tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Caracteristica generală a pacienților la etapa de înrolare

Indice	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	P
Vârsta medie, ani ($M \pm m$)	$48,56 \pm 1,13$	$50,88 \pm 1,34$	$49,08 \pm 0,83$	$> 0,05$
Bărbați, % (nr.)	72%(18)	48%(12)	60%(15)	$> 0,05$
Femei, % (nr.)	28%(7)	52%(13)	40%(10)	
IMC, kg/m^2 ($M \pm m$)	$25,43 \pm 0,67$	$26,43 \pm 0,60$	$23,74 \pm 0,19$	$< 0,01$
95% CI	24,09 – 26,77	25,23 – 27,63	23,36 – 24,12	
Durata maladii, luni ($M \pm m$)	$30,96 \pm 2,23$	$22,40 \pm 1,99$	$26,28 \pm 2,45$	$< 0,05$
95% CI	26,50 – 35,42	18,42 – 26,38	21,38 – 31,18	
Ereditatea agravată, % (nr.)	40%(10)	68%(17)	72%(18)	$< 0,05$

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 (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Complianța pacienților la tratament evaluată după scala Morisky

Variabile	Complianța înaltă	Complianța medie	Complianța scăzută
Lotul I M	92% (23)	8% (2)	-
Lotul II B	92% (23)	8% (2)	-
Lotul III D	96% (24)	4% (1)	-
Total	93,3% (70)	6,7% (5)	-
χ^2	0,43		
P	$> 0,05$		

TAS și TAD de birou apreciate prin metoda clasică nu au prezentat diferențe statistice între loturi. Astfel, TAS (mmHg) de birou a constituit $188,0 \pm 3,06$ în lotul I M, $193,30 \pm 3,21$ în lotul II B și $189,80 \pm 1,16$ 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, $p > 0,05$, $F = 1,02$.

Analiza FCC (c/min) la etapa inițială a furnizat următoarele date: lotul I M - $73,16 \pm 1,75$, lotul II B - $81,52 \pm 1,74$, lotul III D - $80,20 \pm 0,93$, $p < 0,001$, $F = 8,69$ (Tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Parametrii hemodinamici de birou

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p	F
TAS de birou, mmHg	$188,00 \pm 3,06$	$193,30 \pm 3,21$	$189,80 \pm 1,16$	$> 0,05$	1,04
TAD de birou, mmHg	$111,20 \pm 2,38$	$114,60 \pm 1,68$	$112,10 \pm 0,67$	$> 0,05$	1,02
FCC, c/min	$73,16 \pm 1,75$	$81,52 \pm 1,74$	$80,20 \pm 0,93$	$< 0,001$	8,69
95% CI	69,66 – 76,66	78,04 – 85,0	78,34 – 82,06		

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 (Tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Parametrii TAS și TAD înregistrate prin MAATA 24 ore

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p	F
TAS m/24 ore, mmHg	$179,00 \pm 2,88$	$178,00 \pm 3,49$	$176,90 \pm 1,97$	$> 0,05$	0,13
TAS m/zi, mmHg	$180,40 \pm 2,74$	$181,60 \pm 4,24$	$179,80 \pm 1,60$	$> 0,05$	0,09
TAS m/noapte, mmHg	$173,10 \pm 4,27$	$169,80 \pm 3,64$	$170,40 \pm 1,08$	$> 0,05$	0,28
TAD m/24 ore, mmHg	$105,50 \pm 1,83$	$108,60 \pm 2,28$	$107,20 \pm 0,92$	$> 0,05$	0,76
TAD m/zi, mmHg	$106,90 \pm 1,87$	$111,60 \pm 2,51$	$108,90 \pm 0,92$	$> 0,05$	1,56
TAD m/noapte, mmHg	$102,00 \pm 2,15$	$102,10 \pm 2,72$	$103,40 \pm 0,75$	$> 0,05$	0,14

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 ($p > 0,05$). Astfel, conform acestor parametri pacienții au fost supuși unui risc majorat pentru evenimente cardiovasculare, deces și AOȚMH. STD TAD m/noapte nu a înregistrat valori crescute la etapa inițială, loturile fiind comparabile după acest parametru ($p > 0,05$) (Tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Variabilitatea TA apreciată prin MAATA 24 ore

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p	F
STD TAS m/zi, mmHg	18,12 ± 0,47	17,61 ± 0,34	17,99 ± 0,27	> 0,05	0,52
STD TAS m/noapte, mmHg	16,81 ± 0,24	16,75 ± 0,18	16,75 ± 0,18	> 0,05	0,51
STD TAD m/zi, mmHg	15,88 ± 0,15	15,79 ± 0,08	15,66 ± 0,10	> 0,05	0,92
STD TAD m/noapte, mmHg	13,88 ± 0,14	13,53 ± 0,11	13,60 ± 0,11	> 0,05	2,44

Repartiția pacienților după tipul profilului circadian GMTAN TAS (% , nr.) a fost omogenă în toate loturile de observație ($p > 0,05$). Majoritatea pacienților au prezentat profilul diurn patologic „non-dipper”: 80% (20) în lotul I M, 68% (17) în lotul II B și 76% (19) în lotul III D de monitorizare. Concomitent, tipul de profil patologic „night-picker” a fost înregistrat la 12% (3) pacienți din lotul I M, 8% (2) din lotul II B și 12% (3) din lotul III D. O incidență mai redusă a fost notată la profilul „over-dipper, acesta constatându-se la 4% (1) pacienți din lotul I M, 12% (3) din lotul II B și 8% (2) din lotul III D. Profilul fiziologic „dipper” a fost apreciat doar la 4% (1) pacienți din lotul IM, 12% (3) din lotul II B și 4% (1) din lotul III D (Tabelul 3.6).

Tabelul 3.6. Repartiția pacienților după tipul profilului circadian GMTAN TAS, % (nr.)

Tipul profilului circadian	GMTAN TAS, % (nr.)			χ^2	p
	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D		
Night-picker	12% (3)	8% (2)	12% (3)	3,10	> 0,05
Non-dipper	80% (20)	68% (17)	76% (19)		
Dipper	4% (1)	12% (3)	4% (1)		
Over-dipper	4% (1)	12% (3)	8% (2)		

Distribuția pacienților după tipul profilului diurn GMTAN TAD de asemenea a fost omogenă, fără diferențe statistice între loturi de observație ($p > 0,05$). Astfel, profilul patologic „non-dipper” a avut cea mai mare incidență, fiind înregistrat la 72% (18), 64% (16) și 76% (19) subiecți din lotul I M, II B și III D, respectiv. Celelalte două tipuri de profil circadian patologic s-au înregistrat într-un număr mai mic de cazuri: „night-picker” – la 16% (4), 8% (2) și 8% (2) pacienți în loturile I M, II B și III D respectiv, „over-dipper” – la 4% (1) în lotul I M, 8% (2) în lotul II B și 4% (1) subiecți în lotul III D. Profilul fiziologic „dipper” s-a apreciat la 8% (2), 20% (5) și 12% (3) pacienți în loturile I M, II B și III D, respectiv (Tabelul 3.7).

Tabelul 3.7. Repartiția pacienților după tipul profilului circadian GMTAN TAD, % (nr.)

Tipul profilului circadian	GMTAN TAD, % (nr.)			χ^2	p
	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D		
Night-picker	16% (4)	8% (2)	8% (2)	3,16	> 0,05
Non-dipper	72% (18)	64% (16)	76% (19)		
Dipper	8% (2)	20% (5)	12% (3)		
Over-dipper	4% (1)	8% (2)	4% (1)		

3.2. Caracteristica parametrilor ecocardiografici

Diametrul telediastolic al VS (DTD VS) nu a depășit valorile de referință în niciun lot, acestea fiind omogene după acest parametru: $53,88 \pm 1,41$ mm în lotul I M versus $52,40 \pm 1,62$ mm în lotul II B versus $53,64 \pm 2,05$ mm în lotul III D, $p > 0,05$. Totodată, toți pacienții înrolați în studiu, având un anumit grad de disfuncție diastolică, au înregistrat fracția de ejeecție preservată, astfel, încadrându-se în grupul subiecților cu insuficiența cardiacă cu fracția de ejeecție păstrată (ICFEp). Așadar, FE a fost $61,16 \pm 0,69$ % versus $60,60 \pm 0,78$ % versus $56,80 \pm 0,63$ % în loturile I M, II B și III D, respectiv, $p < 0,001$.

Dimensiunile SIV și PPVS au fost majorate inițial în toate loturile de observație, fără diferența statistică a loturilor după acești parametri: în lotul I M SIV a constituit $14,20 \pm 0,48$ mm versus $13,84 \pm 0,33$ mm în lotul II B și $13,96 \pm 0,28$ mm în lotul III D, $p > 0,05$; PPVS în lotul I M - $13,40 \pm 0,36$ mm versus $13,20 \pm 0,30$ mm în lotul II B și $13,52 \pm 0,27$ mm în lotul III D, $p > 0,05$.

La aprecierea IMMVS nu au fost semnalate diferențe între grupurile analizate: în lotul I M - $170,96 \pm 11,69$ g/m² versus $156,50 \pm 11,08$ g/m² în lotul II B și $164,94 \pm 9,61$ g/m² în lotul III D, $p > 0,05$, $F = 0,45$. Simultan, a fost notată și valoarea GRPPVS majorată la etapa inițială în toate loturile de monitorizare, fără diferențe statistice la analiza comparativă între loturi: în lotul I M - $0,51 \pm 0,02$, în lotul II B - $0,52 \pm 0,02$ și $0,52 \pm 0,02$ în lotul III D, $p > 0,05$, $F = 0,16$ (Tabelul 3.8.).

Tabelul 3.8. Caracteristica loturilor la etapa inițială după indicii ecocardiografici

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p	F
FE, %	$61,16 \pm 0,69$	$60,60 \pm 0,78$	$56,80 \pm 0,63$	$< 0,001$	11,34
95% CI	59,78 – 62,54	59,04 – 62,16	55,54 – 58,06		
DTD VS, mm	$53,88 \pm 1,41$	$52,40 \pm 1,62$	$53,64 \pm 2,05$	$> 0,05$	0,21
SIV, mm	$14,20 \pm 0,48$	$13,84 \pm 0,33$	$13,96 \pm 0,28$	$> 0,05$	0,24
PPVS, mm	$13,40 \pm 0,36$	$13,20 \pm 0,30$	$13,52 \pm 0,27$	$> 0,05$	0,27
IMMVS, g/m ²	$170,96 \pm 11,69$	$156,50 \pm 11,08$	$164,94 \pm 9,61$	$> 0,05$	0,45
GRPPVS	$0,51 \pm 0,02$	$0,52 \pm 0,02$	$0,52 \pm 0,02$	$> 0,05$	0,16

Reieșind din valorile IMMVS și GRPPVS a fost apreciat tipul de remodelare al VS. Rapartizarea pacienților în loturi după acest parametru s-a dovedit a fi omogenă, astfel majoritatea pacienților au prezentat remodelarea a VS de tip hipertrofie concentrică: în lotul I M - 52% (13) versus 60% (15) în lotul II B și 56% (14) în lotul III D ($p > 0,05$, $F = 0,71$). Hipertrofie excentrică a fost înregistrată la 28% (7) în lotul I M, 20% (5) în lotul II B și 28% (7) în lotul III D. Cea mai mică pondere au constituit pacienții cu remodelare concentrică, aceasta

fiind notată la 20% (5) în lotul I M, 20% (5) în lotul II B și 16% (4) în lotul III D, $\chi^2 = 0,71$, $p > 0,05$ (Tabelul 3.9).

Tabelul 3.9. Repartiția pacienților după tipul de remodelare al VS

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	χ^2	p
Hipertrofie concentrică	52% (13)	60% (15)	56% (14)	0,71	> 0,05
Hipertrofie excentrică	28% (7)	20% (5)	28% (7)		
Remodelare concentrică	20% (5)	20% (5)	16% (4)		

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.

Așadar, viteza unde e' la nivelul septal a fost inițial redusă în toate loturile de observație: $4,13 \pm 0,24$ cm/s în lotul I M versus $3,61 \pm 0,19$ cm/s în lotul II B și $4,02 \pm 0,06$ cm/s în lotul III D, $p > 0,05$, $F = 2,34$.

Estimarea presiunii medii în capilarul pulmonar prin raportul E/e' a notat o valoare patologică (> 14) a acestuia în loturile II B ($14,71 \pm 0,36$) și III D ($14,22 \pm 0,04$), pe când în lotul I M de observație acest parametru nu a depășit valorile de referință ($13,36 \pm 0,72$). Cu toate acestea, analiza comparativă între loturi nu a relevat diferențe statistice semnificative ($p > 0,05$, $F = 2,15$).

Volumul indexat al AS (LAVI) a fost majorat în toate loturile (în lotul I M - $38,20 \pm 0,68$ ml/m², II B - $37,76 \pm 0,64$ ml/m², III D - $37,92 \pm 0,31$ ml/m²), acestea fiind omogene la examenul comparativ, $p > 0,05$, $F = 0,15$.

Velocitatea maximă la nivelul valvei tricuspide ($_{peak}TR_{vel}$) de asemenea s-a constatat a fi crescută față de normal ($< 2,8$ m/s), fără diferență statistică între loturi: în lotul I M - $3,03 \pm 0,02$ m/s versus $2,96 \pm 0,02$ m/s în lotul II B și $3,0 \pm 0,02$ m/s în lotul III D, $p > 0,05$, $F = 2,16$ (Tabelul 3.10).

Tabelul 3.10. Caracteristica criteriilor folosite pentru diagnosticarea disfuncției diastolice

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p	F
e' , cm/s	$4,13 \pm 0,24$	$3,61 \pm 0,19$	$4,02 \pm 0,06$	$> 0,05$	2,34
E/e'	$13,36 \pm 0,72$	$14,71 \pm 0,36$	$14,22 \pm 0,04$	$> 0,05$	2,15
LAVI, ml/m ²	$38,20 \pm 0,68$	$37,76 \pm 0,64$	$37,92 \pm 0,31$	$> 0,05$	0,15
$_{peak}TR_{vel}$, m/s	$3,03 \pm 0,02$	$2,96 \pm 0,02$	$3,00 \pm 0,02$	$> 0,05$	2,16

Metoda ecocardiografică Doppler transmitral a permis evaluarea unor parametri adiționali ai funcției diastolice, precum E, E/A, TDE, TRIV și Vp.

Velocitatea undei E în lotul I M a constituit $0,57 \pm 0,04$ mm/s versus $0,56 \pm 0,03$ mm/s în lotul II B și $0,59 \pm 0,02$ mm/s în lotul III D, $p > 0,05$, $F = 0,22$.

Raportul E/A a fost redus inițial în toate loturile de monitorizare, fără a nota diferențe statistice la analiza comparativă între ele. Astfel, în lotul I M raportul E/A a fost $0,78 \pm 0,04$ versus $0,72 \pm 0,03$ în lotul II D și $0,75 \pm 0,01$ în lotul III D, $p > 0,05$, $F = 0,87$.

Timpul de decelerare a undei E (TDE) a fost majorat în toate trei grupuri: lotul I M - $235,80 \pm 8,64$ msec versus $242,80 \pm 4,99$ msec în lotul II B și $238,30 \pm 1,36$ msec în lotul III D, $p > 0,05$, $F = 0,37$. Totodată, s-a înregistrat și timpului de relaxare izovolumetrică majorat (TRIV) - $122,50 \pm 3,57$ msec versus $120,0 \pm 2,96$ msec și $122,80 \pm 0,47$ msec în loturile I M, II B și III D, respectiv, $p > 0,05$, $F = 0,32$ (Tabelul 3.11).

Tabelul 3.11. Parametrii funcției diastolice apreciate prin Doppler transmitral

Variable	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p	F
E, mm/s	$0,57 \pm 0,04$	$0,56 \pm 0,03$	$0,59 \pm 0,02$	$> 0,05$	0,22
E/A	$0,78 \pm 0,04$	$0,72 \pm 0,03$	$0,75 \pm 0,01$	$> 0,05$	0,87
TDE, msec	$235,80 \pm 8,64$	$242,80 \pm 4,99$	$238,30 \pm 1,36$	$> 0,05$	0,37
TRIV, msec	$122,50 \pm 3,57$	$120,00 \pm 2,96$	$122,80 \pm 0,47$	$> 0,05$	0,32
Vp, cm/s	$40,05 \pm 0,34$	$41,04 \pm 0,39$	$40,62 \pm 0,15$	$> 0,05$	2,53

Reducerea progresivă a vitezei de propagare a fluxului sangvin intraventricular (Vp) se înregistrează pe parcursul agravării disfuncției diastolice. Toți pacienții din studiu, având un anumit grad de disfuncție diastolică la etapa de înrolare, au prezentat valori reduse ale Vp: în lotul I M - $40,05 \pm 0,34$ cm/s, în lotul II B - $41,04 \pm 0,39$ cm/s și $40,62 \pm 0,15$ cm/s în lotul III D, $p > 0,05$, $F = 2,53$.

Raportul velocităților sistolice și diastolice în venele pulmonare (S/D) a constituit în lotul I M $0,72 \pm 0,02$, în lotul II B - $0,78 \pm 0,01$ și în lotul III D - $0,77 \pm 0,01$ ($p < 0,01$).

Velocitatea undei retrograde A în venele pulmonare (Ar) majorată la etapa inițială a fost înregistrată în toate loturile de cercetare: $36,0 \pm 0,80$ versus $37,16 \pm 0,52$ și $35,88 \pm 0,13$ cm/sec în loturile I M, II B și III D, respectiv, $p > 0,05$ (Tabelul 3.12).

Tabelul 3.12. Examinarea fluxului venos pulmonar

Variable	I M	II B	III D	p	F
S/D	$0,72 \pm 0,02$	$0,78 \pm 0,01$	$0,77 \pm 0,01$	$< 0,01$	6,07
95% CI	$0,68 - 0,76$	$0,76 - 0,80$	$0,75 - 0,79$		
Ar	$36,00 \pm 0,80$	$37,16 \pm 0,52$	$35,88 \pm 0,13$	$> 0,05$	1,63

Aprecierea parametrilor ecocardiografici după tehnicile dopplerului transmitral, tisular și evaluarea fluxului venos pulmonar 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, repartitia pacienților după gradul de disfuncție diastolică în loturi a fost omogenă, fără diferențe statistice între ele ($\chi^2 = 2,0$, $p > 0,05$) (Tabelul 3.13).

Tabelul 3.13. Distribuția pacienților după pattern-ul de umplere al VS

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	χ^2	p
Afectarea relaxării	72% (18)	88% (22)	80% (20)	2,0	> 0,05
Afectarea pseudonormală	28% (7)	12% (3)	20% (5)		
Afectarea restrictivă	-	-	-		

3.3. Clasa funcțională NYHA a insuficienței cardiace la etapa inițială

La efectuarea testului „mers 6 minute” pacienții au parcurs distanța comparabilă în toate loturile de observație. Astfel, distanța parcursă în lotul I M a constituit $319,36 \pm 19,20$ m, în lotul II B - $309,20 \pm 16,68$ m și în lotul III D - $298,68 \pm 18,49$ m, $p > 0,05$, $F = 0,32$.

Repartiția conform CF (NYHA) a IC de asemenea a fost omogenă în loturi. Așadar, majoritatea pacienților au prezentat IC CF II (NYHA): 68% (17) în lotul I M versus 72% (18) în lotul II B și 64% (16) în lotul III D. La un număr mai mic de subiecți s-a notat IC CF III (NYHA): 32% (8) în lotul I M versus 28% (7) în lotul II B și 36% (9) în lotul III D, $\chi^2 = 0,37$, $p > 0,05$. CF I (NYHA) de insuficiență cardiacă nu a fost înregistrată în niciun caz (Tabelul 3.14).

Tabelul 3.14. Distribuția pacienților conform distanței parcurse și clasei funcționale NYHA a IC

Variabile		Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	χ^2	p	F
Distanța parcursă, m		$319,36 \pm 19,20$	$309,20 \pm 16,68$	$298,68 \pm 18,49$	-	> 0,05	0,32
CF IC (NYHA)	I	-	-	-	0,37	> 0,05	-
	II	68% (17)	72% (18)	64% (16)			
	III	32% (8)	28% (7)	36% (9)			

3.4. Modificări vasculare retiniene

Retinoscopia a înregistrat următoarele tipuri de modificări vasculare retiniene: angiopatie hipertensivă gr.I – 28% (7) în lotul I M versus 32% (8) în lotul II B și 24% (6) în lotul III D. Angiopatie hipertensivă gr.II – 72% (18) în lotul I M versus 68% (17) în lotul II B și 76 % (19) în lotul III D. Angiopatie hipertensivă gr.III și IV nu a fost înregistrată în niciun caz, $\chi^2 = 0,40$, $p > 0,05$ (Tabelul 3.15).

Tabelul 3.15. Repartiția pacienților în funcție de gradul modificărilor vasculare retiniene

Variable	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	χ^2	p
Angiopatie hipertensivă gr.I	28% (7)	32% (8)	24% (6)	0,40	> 0,05
Angiopatie hipertensivă gr.II	72% (18)	68% (17)	76% (19)		
Angiopatie hipertensivă gr.III	-	-	-		
Angiopatie hipertensivă gr.IV	-	-	-		

3.5. Aspectele parametrilor biochimici

Aldosteronul seric a fost apreciat doar la etapa inițială pentru excluderea HTA secundare. Valoarea acestuia s-a dovedit a fi în limitele normale în toate loturile de cercetare: I M - $89,95 \pm 9,17$ pg/mL, II B - $118,98 \pm 13,64$ pg/mL și $76,67 \pm 2,86$ pg/mL în lotul III D.

Metanefrine și normetanefrine plasmatice au fost apreciate atât pentru diagnosticarea HTA secundare, cât și estimarea activității SNS la etapa de înrolare în studiu. Valoarea medie a acestora s-a inclus în referințele normei, fiind comparabilă în toate loturile. Valoarea metanefrinelor plasmatice în lotul I M a constituit $29,90 \pm 3,47$ pg/mL, în lotul II B - $34,52 \pm 2,80$ pg/mL și în lotul III D - $30,23 \pm 2,19$ pg/mL, $p > 0,05$, $F = 0,81$. Normetanefrinele plasmatice au înregistrat următoarele valori: $75,47 \pm 8,05$ pg/mL în lotul I M, $84,69 \pm 7,10$ pg/mL în lotul II B și $73,52 \pm 6,36$ pg/mL în lotul III D, $p > 0,05$, $F = 0,81$.

Nivelul inițial al NT-proBNP a fost majorat în toate grupurile de observație, fără a prezenta diferențe statistice la analiza comparativă între ele. Astfel, în grupul I M acesta a constituit $270,64 \pm 44,67$ pg/mL, în grupul II B - $307,80 \pm 54,16$ pg/mL și în grupul III D - $300,55 \pm 13,91$ pg/mL, $p > 0,05$, $F = 0,23$.

Valorile potasiului și sodiului seric nu au depășit limitele normei (Tabelul 3.16).

Tabelul 3.16. Nivelul inițial al unor parametri biochimici

Variable	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p	F
Aldosteronul , pg/mL	$89,95 \pm 9,17$	$118,98 \pm 13,64$	$76,67 \pm 2,86$	< 0,01	5,05
95% CI	71,61 – 108,29	91,70 – 146,26	70,95 – 82,39		
Metanefrine, pg/mL	$29,90 \pm 3,47$	$34,52 \pm 2,80$	$30,23 \pm 2,19$	> 0,05	0,81
Normetanefrine, pg/mL	$75,47 \pm 8,05$	$84,69 \pm 7,10$	$73,52 \pm 6,36$	> 0,05	0,68
NT-proBNP, pg/mL	$270,64 \pm 44,67$	$307,80 \pm 54,16$	$300,55 \pm 13,91$	> 0,05	0,23
K ⁺ , mmol/l	$4,45 \pm 0,08$	$4,36 \pm 0,08$	$4,41 \pm 0,06$	> 0,05	0,37
Na ⁺ , mmol/l	$141,56 \pm 0,44$	$141,64 \pm 0,40$	$141,68 \pm 0,33$	> 0,05	0,02

Estimarea funcției renale a notat valorile ureei și creatininei serice normale în toate loturile de cercetare. Totodată, a fost calculată și eRFG, care de asemenea a prezentat valori medii normale, loturile fiind omogene după acest parametru: în lotul I M - $95,97 \pm 1,80$ ml/min/1,73 m² versus $95,76 \pm 1,37$ ml/min/1,73 m² în lotul II B și $95,10 \pm 0,81$ ml/min/1,73 m² în lotul III D, $p > 0,05$, $F = 0,11$. Nivelul microalbuminuriei a depășit valorile normei în toate trei

grupe de evaluare: $67,23 \pm 6,31$ 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, $p > 0,05$, $F = 0,06$ (Tabelul 3.17).

Tabelul 3.17. Evaluarea inițială a parametrilor funcției renale

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p	F
Ureea, mmol/l 95% CI	$5,52 \pm 0,19$ 5,14 - 5,90	$6,39 \pm 0,27$ 5,85 - 6,93	$5,67 \pm 0,17$ 5,33 - 6,01	$< 0,05$	4,66
Creatinina, mmol/l 95% CI	$89,76 \pm 2,82$ 84,12 - 95,40	$83,75 \pm 2,89$ 77,97 - 89,53	$76,08 \pm 1,76$ 72,56 - 79,60	$< 0,01$	7,26
eRFG, ml/min/1,73 m ²	$95,97 \pm 1,80$	$95,76 \pm 1,37$	$95,10 \pm 0,81$	$> 0,05$	0,11
Microalbuminuria, mg/24 ore	$67,23 \pm 6,31$	$68,88 \pm 4,02$	$69,52 \pm 4,28$	$> 0,05$	0,06

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, $\chi^2 = 0,44$, $p > 0,05$.

Discuții

Selectarea pacientului potrivit pentru tratament minim invaziv prin desimpatizarea arterelor renale este activ discutată până în prezent de către savanți și este unul dintre momentele-cheie a unei proceduri reușite. Reieșind din rolul major al SNS în patogenia HTA pare evident că DSAR ar trebui să fie cea mai eficientă în reducerea TA atunci, când activitatea SNS renal este majorată și mai puțin eficientă la pacienții cu activitatea redusă a acestuia. Totuși, evaluarea activității SNS la specii umane sau determinarea apriori a pacienților care vor avea reduceri substanțiale ale TA după DSAR rămâne a fi o provocare [213, 214]. În condițiile de repaus o parte substanțială de pacienți cu HTA esențială pare să aibă activitatea simpatică musculară crescută [215, 216]. Spre exemplu, pacienți hipertensivi cu obezitate viscerală, apnee în somn și unii subiecți hipertensivi slabi au activitatea simpatică musculară majorată comparativ cu cei normotensivi [217]. În orice caz, variabilitatea acesteia poate fi considerabilă, fapt probabil dependent de distribuția grăsimii corporale, vârstă, sex și etnie.

Prin urmare, poate nu este surprinzător faptul că a existat o variabilitate considerabilă în răspunsurile TA la DSAR la pacienții hipertensivi și că relația dintre activitatea simpatică renală și răspunsurile ulterioare ale TA la DSAR nu este bine stabilită. Vârsta medie a pacienților înrolați în majoritatea studiilor semnificative dedicate evaluării eficacității DSAR a fost cuprinsă între 18 și 80 ani, astfel în Simplicity HTN-1, Simplicity HTN-2, Simplicity HTN-3 și SPYRAL HTN OFF MED aceasta a constituit 57,1, 58,0, 57,9 și 55,8 ani, respectiv. În studiul nostru 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 ± 0,83 în lotul III D, loturile fiind omogene după acest parametru ($p > 0,05$). De sex masculin, ca factor de risc puternic și independent pentru hipertensiune rezistentă, au fost înrolați atât în studiile internaționale (58% în Simplicity HTN-1, 65% în Simplicity HTN-2 și 68,4%), cât și în cercetarea actuală (60%).

Evaluarea și confirmarea complianței optime la tratament sunt pași esențiali în evaluarea și managementul pacienților cu HTA rezistentă. Identificarea pacienților cu complianță inadecvată între cei cu HTA rezistentă va evita intensificarea tratamentului inutil și potențial dăunător și va permite implementarea strategiilor pentru îmbunătățirea complianței și alocarea mai eficientă a resurselor financiare în sănătate. Mai mult, evaluarea modificării complianței la tratament este esențială în studiile care evaluează noile modalități de tratament ale HTA rezistente [137]. Unul dintre eșecurile mari unanim acceptate a studiilor de evaluare a eficacității DSAR cu catetere de prima generație a fost lipsa aprecierii complianței pacienților la terapia antihipertensivă administrată pre- și postprocedural (Simplicity HTN-1, 2, 3), fapt care cu siguranță a influențat rezultatele studiilor. Studiile SPYRAL HTN ON MED, OFF MED, Pivotal, Extension încă la etapa de conceptualizare au inclus evaluarea obligatorie a complianței la tratament apreciată prin determinarea concentrațiilor de medicamente în plasmă și urină, în acest mod fiind exclusă pseudorezistența. Spre exemplu, în trialul Spyral HTN ON MED complianța înaltă la tratament au avut doar 62,5% pacienți. Rezultatele prezentului studiu relevă o complianță înaltă la tratament la 93,3% pacienți înrolați.

Din momentul inițierii primelor studii clinice pe DSAR o perioadă îndelungată acestea au inclus doar pacienți cu HTA rezistentă, un criteriu obligator de înrolare fiind valorile TAS de birou ≥ 160 mmHg pe fondalul administrării a ≥ 3 remedii antihipertensive în doze zilnice maxim tolerate, unul dintre care a fost diuretic din grupul tiazidelor. Actualmente, tot mai mare amploare se dă preferințelor pacienților pentru selectarea tratamentului medicamentos versus minim invaziv, acestea fiind influențate de efecte adverse ale medicației antihipertensive administrate anterior, perceperea pacientului a valorilor majorate a TA ca risc semnificativ, dar și experiența personală a pacientului, manifestată ca consecințe reale ale TA majorate. Astfel, în prezent, cele mai renumite și mari studii SPYRAL înrolează subiecți hipertensivi valorile TA care corespund HTA gr.II și III, rezistența la tratament nefiind un criterii de includere obligator.

La conceptualizarea studiului nostru ne-am bazat totuși pe ultimele recomandări ale Societății Europene de Cardiologie și Societății Europene de Hipertensiune care sugerează apelarea la tratament prin desimpatizarea arterelor renale doar în cazul rezistenței la terapia medicamentoasă și în cadrul trialurilor clinice. În acest mod, am înrolat doar pacienți cu HTA rezistentă cu valorile TAS de birou necontrolate prin administrarea a ≥ 3 remedii

antihipertensive, unul dintre caree fiind diuretic din grupul tiazidelor. Această diferență în criterii de includere s-a reflectat nemijlocit pe valorile medii ale TA de birou a pacienților înrolați: Simplicity HTN-1 – 175/98 mmHg, Simplicity HTN-2 - 178/97 mmHg, SPYRAL HTN – OFF MED – 162/100 mmHg și 190/112 mmHg în lotul pacienților supuși DSAR în studiul prezent. Totodată, în studiile clinice anterioare, precum Simplicity HNT-1 și Simplicity HTN-2 nu a fost folosită monitorizarea ambulatorie a TA, fiind un dezavantaj mare. Începând cu studiul Simplicity HTN-3 și până în prezent MAATA se efectuează atât la etapele de înrolare în studiu pentru excluderea pseudorezistenței, cât și la etapele ulterioare pentru aprecierea veridică a modificărilor TA în urma aplicării tratamentului medicamentos sau minim invaziv. În studiul nostru am încercat la maxim să excludem toate neajunsurile studiilor anterior desfășurate, astfel MAATA a fost efectuată pacienților în mod obligator la toate etapele de evaluare. Comparativ cu studiul clinic SPYRAL HTN OFF MED, unde media TAS 24 ore a constituit $153,40 \pm 9,0$ mmHg și TAD 24 ore – $99,10 \pm 7,70$ mmHg [62], pacienții studiului prezent au notat valori medii tensionale mai mari la etapa inițială, fapt datorat diferențelor în criterii de includere: TAS m/24 ore a constituit $179,0 \pm 2,88$ mmHg în lotul I M, $178,0 \pm 3,49$ mmHg în lotul II B și $176,90 \pm 1,97$ mmHg în lotul III D ($p > 0,05$); TAD m/24 ore a fost $105,50 \pm 1,83$ mmHg versus $108,60 \pm 2,28$ mmHg și $107,20 \pm 0,92$ mmHg în loturile I M, II B și III D, respectiv.

În selectarea pacienților potriviți pentru DSAR extrem de important este excluderea HTA secundare, care poate duce la persistența valorilor tensionale majorate în pofida tratamentelor administrate. În studiul prezentat pacienții au fost evaluați minuțios în vederea excluderii cauzelor posibile a HTA secundare, precum stenoza arterelor renale, hiperaldosteronism primar, feocromocitom. Totodată, acest fapt a fost omis în studiile pilot pe DSAR, precum Simplicity HTN-1, 2 și 3, acestea ar trebui considerate exploratorii și generatoare de ipoteze noi în proiectarea studiilor ulterioare pe DSAR.

3.6. Concluzii la capitolul 3

1. La etapa de înrolare în studiu loturile au fost comparabile după caracteristice generale (vârsta, sex, complianța la tratament, TAS și TAD de birou).
2. MAATA 24 ore la etapa inițială a înregistrat valori majorate ale TAS și TAD și variabilitatea nictemirală crescută a acestora în toate loturile de cercetare, majoritatea pacienților prezentând profilul circadian patologic „non-dipper”.

3. S-a constatat prevalența pacienților cu hipertrofia concentrică a miocardului VS, precum și a pattern-ului patologic de umplere a VS de tip afectarea relaxării.
4. Conform distanței parcurse la testul „mers 6 minute” majoritatea pacienților au prezentat IC CF II (NYHA), nivelul plasmatic al NTpro-BNP fiind majorat comparabil în toate loturile de observație.
5. 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, totodată majoritatea pacienților notând prezența proteinuriei.

4. EFECTUL ANTIHIPERTENSIV AL TRATAMENTULUI CU BLOCANTELE SISTEMULUI NERVOS SIMPATIC VERSUS DESIMPATIZAREA ARTERELOR RENALE

4.1. Complanța la tratament

Evaluarea complianței pacienților la tratament după scala Morisky pentru confirmarea HTA rezistente a fost efectuată la fiecare etapă de monitorizare. Astfel, în loturile de tratament farmacologic s-a demonstrat o migrare a pacienților între grupuri cu complianță înaltă și medie, însă spre finele studiului rata pacienților cu complianța înaltă la tratament a rămas aceeași comparativ cu etapa inițială în lotul I M - 92% (23) și a crescut în lotul II B, constituind 96% (24). În lotul pacienților supuși desimpatizării arterelor renale s-a înregistrat creșterea complianței la tratament de la 96% (24) la etapa de înrolare până la 100% (25) pacienți la 6 luni de monitorizare. Complanța scăzută la tratament nu a fost înregistrată în niciun lot la nicio etapă de evaluare (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Complanța pacienților la tratament pe parcursul studiului

Variabile	inițial			3 luni			6 luni		
	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D
Complanța înaltă	23 (92%)	23 (92%)	24 (96%)	22 (88%)	25 (100%)	25 (100%)	23 (92%)	24 (96%)	25 (100%)
Complanța medie	2 (8%)	2 (8%)	1 (4%)	3 (12%)	-	-	2 (8%)	1 (4%)	-
Complanța scăzută	-	-	-	-	-	-	-	-	-
χ^2	0,43			6,25			2,08		
p	> 0,05			< 0,05			> 0,05		

Complanța înaltă la medicație a majorității pacienților din studiu a permis aprecierea veridică a eficacității diverselor scheme de tratament aplicat – farmacologic sau intervențional.

4.2. Evoluția valorilor tensiunii arteriale de birou

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 statistic 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 (Tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Dinamica valorilor TAS de birou (mmHg, $M \pm m$) în funcție de tratamentul aplicat

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p	F
Inițial	$188,00 \pm 3,06$	$193,30 \pm 3,21$	$189,80 \pm 1,16$	$> 0,05$	1,04
3 luni	$174,60 \pm 3,68$	$175,60 \pm 3,53$	$170,36 \pm 0,88$	$> 0,05$	0,87
6 luni	$168,16 \pm 2,87$	$170,00 \pm 3,58$	$163,20 \pm 0,82$	$> 0,05$	1,71
Dinamica 3 luni	$-13,40 \pm 2,70^{***}$	$-17,72 \pm 3,97^{***}$	$-19,48 \pm 1,16^{***}$	$> 0,05$	1,20
Dinamica 6 luni	$-19,84 \pm 1,90^{***}$	$-23,32 \pm 4,20^{***}$	$-26,64 \pm 1,41^{***}$	$> 0,05$	1,49

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

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 acestora: $102,48 \pm 1,87$ 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, $p < 0,01$, $F = 7,79$ (Tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. Dinamica valorilor TAD de birou (mmHg, M±m) în funcție de tratamentul aplicat

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p	F
Inițial	111,20 ± 2,38	114,60 ± 1,68	112,10 ± 0,67	> 0,05	1,02
3 luni	102,48 ± 1,87	104,60 ± 2,02	95,80 ± 0,68	< 0,01	7,85
95% CI	98,74 – 106,22	100,56 – 108,64	94,44 – 97,16		
6 luni	99,44 ± 1,47	100,20 ± 2,07	91,56 ± 0,61	< 0,001	10,07
95% CI	96,50 – 102,38	96,06 – 104,34	90,34 – 92,78		
Dinamica 3 luni	- 8,76 ± 1,45***	- 10,00 ± 2,06***	- 16,32 ± 0,75***	< 0,01	7,13
Dinamica 6 luni	- 11,80 ± 1,75***	- 14,40 ± 2,07***	- 20,56 ± 0,67***	< 0,01	7,79

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

În acest mod, toate trei scheme de tratament au redus statistic semnificativ valorile TA de birou începând cu 3 luni de observație, efectul benefic fiind menținut până la finele studiului. Grupul pacienților supuși desimpatizării arterelor renale a demonstrat o potență mai mare în reducerea valorilor TAS de birou și un efect net superior în reducerea TAD de birou.

4.3. Evoluția valorilor tensiunii arteriale apreciate la MAATA

TAS m/zi la 3 luni de observație a constituit $174,40 \pm 2,74$ mmHg în lotul I M, $175,68 \pm 3,47$ mmHg în lotul II B și $159,72 \pm 1,97$ mmHg în lotul III D, $p < 0,001$. Deși la etapa inițială loturile erau omogene după acest parametru, datorită dinamicii superioare în lotul pacienților supuși tratamentului intervențional versus loturile de tratament medicamentos, la 3 luni apare o diferență statistic semnificativă între valorile absolute ale TAS m/zi. Astfel, reducerea a constituit $- 6,04 \pm 1,26$ mmHg în lotul I M ($p < 0,001$) versus $- 5,88 \pm 1,29$ mmHg în lotul II B ($p < 0,001$) și $- 20,04 \pm 1,58$ mmHg în lotul III D ($p < 0,001$). Reducerea valorilor TAS m/zi a evoluat în toate loturile de cercetare până la 6 luni, când în lotul I M acestea au alcătuit $167,0 \pm 2,58$ mmHg versus $169,60 \pm 3,20$ mmHg în lotul II B și $149,16 \pm 1,48$ mmHg în lotul III D, păstrând diferența la analiza comparativă între loturi ($p < 0,001$). Analiza dinamicilor la această etapă a notat reducerea cu $- 13,44 \pm 1,26$ mmHg în lotul I M versus $- 11,96 \pm 2,38$ mmHg în lotul II B și $- 30,60 \pm 1,65$ mmHg în lotul III D ($p < 0,001$), fiind documentată o potență superioară a Moxonidinei față de Bisoprolol și un efect net superior al DSAR față de tratamentul farmacologic (Tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. Evoluția parametrilor TAS m/zi conform datelor MAATA

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p	F
Inițial	180,40 ± 2,74	181,60 ± 4,24	179,80 ± 1,60	> 0,05	0,09
3 luni	174,40 ± 2,74	175,68 ± 3,47	159,72 ± 1,97	< 0,001	10,07
95% CI	168,92 – 179,88	168,74 – 182,62	155,78 – 163,66		
6 luni	167,00 ± 2,58	169,60 ± 3,20	149,16 ± 1,48	< 0,001	19,47
95% CI	161,84 – 172,16	163,20 – 176,0	146,20 – 152,12		
Dinamica 3 luni	- 6,04 ± 1,26***	- 5,88 ± 1,29***	- 20,04 ± 1,58***	< 0,001	34,50
Dinamica 6 luni	- 13,44 ± 1,26***	- 11,96 ± 2,38***	- 30,60 ± 1,65***	< 0,001	32,28

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

Reducerea valorilor TAS m/noapte a fost înregistrată la 3 luni de monitorizare, însă aceasta s-a dovedit a fi statistic nesemnificativă în lotul I M ($p > 0,05$), loturile II B și III D înregistrând o reducere cu semnificație statistică înaltă ($p < 0,001$) și un efect superior în lotul de tratament prin DSAR versus grupul cu Bisoprolol. În acest mod, au fost notate următoarele valori ale TAS m/noapte (mmHg): lotul I M – 167,88 ± 2,85, lotul II B – 162,84 ± 3,15 și în lotul III D – 152,68 ± 1,07, $p < 0,001$. Către 6 luni de observație dinamica reducerii valorilor TAS m/noapte în lotul I M crește progresiv, obținând nu doar semnificația statistică înaltă ($p < 0,001$), dar și superioritatea efectului față de lotul II B. Ca și la etapa precedentă lotul III D demonstrează cea mai înaltă reducere a valorilor tensionale. Deci, la 6 luni au fost înregistrate următoarele valori ale TAS m/noapte: 158,20 ± 3,16 mmHg în lotul I M cu o reducere de – 14,88 ± 3,11 mmHg față de inițial, în lotul II B – 159,24 ± 2,93 mmHg, reducerea constituind – 10,56 ± 1,50 mmHg și în lotul III D – 142,16 ± 1,15 mmHg cu o reducere de – 28,28 mmHg (Tabelul 4.5).

Tabelul 4.5. Evoluția parametrilor TAS m/noapte conform datelor MAATA

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p	F
Inițial	173,10 ± 4,27	169,80 ± 3,64	170,40 ± 1,08	> 0,05	0,28
3 luni	167,88 ± 2,85	162,84 ± 3,15	152,68 ± 1,07	< 0,001	9,35
95% CI	162,18 – 173,58	156,54 – 169,14	150,54 – 154,82		
6 luni	158,20 ± 3,16	159,24 ± 2,93	142,16 ± 1,15	< 0,001	13,83
95% CI	151,88 – 164,52	153,38 – 165,10	139,86 – 144,46		
Dinamica 3 luni	- 5,20 ± 3,03	- 6,96 ± 1,43***	- 17,76 ± 1,02***	< 0,001	11,29
Dinamica 6 luni	- 14,88 ± 3,11***	- 10,56 ± 1,50***	- 28,28 ± 1,26***	< 0,001	18,95

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

La etapa inițială TAS m/24 ore a fost majorată în toate loturile de cercetare: 179,0 ± 2,88 mmHg în lotul I M versus 178,0 ± 3,49 mmHg în lotul II B și 176,9 ± 1,97 mmHg în lotul III D, nefiind înregistrată diferența statistică la analiza comparativă între loturi ($p > 0,05$). O ameliorare statistic veridică a acestui parametru a fost notată deja la 3 luni de monitorizare în toate trei

loturi, efectul benefic fiind menținut până la finele studiului ($p < 0,001$). Astfel, la 3 luni TAS m/24 ore a înregistrat următoarele valori: în lotul I M – $172,52 \pm 2,73$ mmHg (cu o reducere de $-6,48 \pm 1,16$ mmHg), în lotul II B – $171,76 \pm 2,87$ mmHg (cu o reducere de $-6,20 \pm 1,26$ mmHg) și în lotul III D – $153,64 \pm 2,51$ mmHg (cu o reducere de $-23,28 \pm 1,90$ mmHg), $p < 0,001$. 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 4.6).

Tabelul 4.6. 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

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

Valorile TAD m/zi majorate la etapa de înrolare în studiu în toate trei grupuri de cercetare ($106,90 \pm 1,87$ mmHg în lotul I M, $101,60 \pm 2,51$ mmHg în lotul II B și $108,90 \pm 0,92$ mmHg în lotul III D, $p > 0,05$) s-au redus statistic semnificativ începând cu luna a 3-a de medicație, constituind la această etapă $102,04 \pm 2,12$ mmHg în lotul I M, $107,24 \pm 2,45$ mmHg în lotul II B și $96,76 \pm 0,97$ mmHg în lotul III D. La analiza comparativă a valorilor absolute ale TAD m/zi la această etapă este de notat apariția diferenței statistice între loturi ($p < 0,01$), care obține o veridicitate și mai înaltă spre finele studiului ($p < 0,001$). Această diferență apare din contul unui efect antihipertensiv net superior al grupului de tratament prin desimpatizarea arterelor renale versus grupurile de tratament farmacologic. Astfel, reducerea TAD m/zi la 3 luni de monitorizare a constituit în lotul I M – $4,88 \pm 1,56$ mmHg, în lotul II B - $4,36 \pm 0,89$ mmHg și în lotul III D - $12,12 \pm 1,06$ mmHg. La analiza dispersională ANOVA între dinamicile loturilor s-a înregistrat o diferență statistică cu o veridicitate înaltă ($p < 0,001$), loturile I M și II B prezentând o dinamică semnificativă similară în reducerea valorilor tensionale, însă inferioară lotului III D.

La 6 luni de evaluare valorile TAD m/zi au constituit $97,36 \pm 2,07$ mmHg versus $103,64 \pm 2,44$ mmHg și $91,24 \pm 0,53$ mmHg în loturile I M, II B și III D, respectiv, $p < 0,001$, $F = 19,49$. Așadar, dinamica la finele perioadei de supraveghere a fost $-9,56 \pm 1,57$ mmHg în lotul I M, $-7,96 \pm 0,85$ mmHg în lotul II B și $-17,64 \pm 0,98$ mmHg în lotul III D față de inițial, $p < 0,001$. De menționat faptul că dinamica reducerii valorilor tensionale apreciate prin MAATA în lotul de tratament cu Moxonidină la 3 luni de monitorizare este relativ similară, iar în unele cazuri (TAS m/noapte) chiar și inferioară celei din grupul de tratament cu Bisoprolol, însă către luna a 6-a de evaluare aceasta demonstrează o potență superioară în efectul antihipertensiv (Tabelul 4.7).

Tabelul 4.7. Evoluția parametrilor TAD m/zi conform datelor MAATA

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p	F
Inițial	$106,90 \pm 1,87$	$101,60 \pm 2,51$	$108,90 \pm 0,92$	$> 0,05$	1,56
3 luni	$102,04 \pm 2,12$	$107,24 \pm 2,45$	$96,76 \pm 0,97$	$< 0,01$	7,19
95% CI	97,80 – 106,28	102,34 – 112,14	94,82 – 98,70		
6 luni	$97,36 \pm 2,07$	$103,64 \pm 2,44$	$91,24 \pm 0,53$	$< 0,001$	10,96
95% CI	93,22 – 101,50	98,76 – 108,52	90,18 – 92,30		
Dinamica 3 luni	$-4,88 \pm 1,56^{**}$	$-4,36 \pm 0,89^{***}$	$-12,12 \pm 1,06^{***}$	$< 0,001$	13,04
Dinamica 6 luni	$-9,56 \pm 1,57^{***}$	$-7,96 \pm 0,85^{***}$	$-17,64 \pm 0,98^{***}$	$< 0,001$	19,49

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

TAD m/noapte la 3 luni de evaluare a înregistrat următoarele valori: în lotul I M – $95,40 \pm 1,80$ mmHg față de $102,0 \pm 2,15$ mmHg la etapa inițială, lotul II B – $98,04 \pm 2,51$ mmHg față de $102,10 \pm 2,72$ mmHg, în lotul III D – $90,76 \pm 0,55$ mmHg față de $103,40 \pm 0,75$ mmHg. La analiza dispersională de comparație a loturilor s-a înregistrat o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$). Dinamica reducerilor intragrup la această etapă a fost una mai lentă, însă statistic autentică, în lotul I M ($p < 0,01$) și mai rapidă în loturile II B și III D, cu o superioritate a lotului D ($p < 0,001$): $-6,56 \pm 2,02$ în lotul I M versus $-4,04 \pm 0,98$ mmHg în lotul II B și $-12,60 \pm 0,73$ mmHg în lotul III D, cu o diferență statistic autentică între loturi, $p < 0,001$.

La 6 luni de monitorizare au fost înregistrate următoarele valori ale TAD m/noapte: $89,36 \pm 2,09$ mmHg în lotul I M, $93,84 \pm 2,26$ mmHg în lotul II B și $85,84 \pm 0,57$ mmHg în lotul III D, păstrând diferența statistică la analiza comparativă între grupuri prezentă la etapa precedentă, $p < 0,05$. În lotul I M la această etapă crește gradul de reducere, obținând semnificație statistică maximă ($p < 0,001$), cu o potență superioară în reducerea valorilor TAD m/noapte față de lotul II B și inferioară lotului III D. Astfel, dinamica la 6 luni a constituit $-12,60 \pm 1,99$ mmHg în lotul I M versus $-8,24 \pm 1,23$ mmHg în lotul II B și $-17,52 \pm 0,81$ mmHg în lotul III D, $p < 0,001$, $F = 10,52$ (Tabelul 4.8).

Tabelul 4.8. Evoluția parametrilor TAD m/noapte conform datelor MAATA

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p	F
Inițial	102,00 ± 2,15	102,10 ± 2,72	103,40 ± 0,75	> 0,05	0,14
3 luni	95,40 ± 1,80	98,04 ± 2,51	90,76 ± 0,55	< 0,05	4,14
95% CI	91,80 – 99,0	93,02 – 103,06	89,66 – 91,86		
6 luni	89,36 ± 2,09	93,84 ± 2,26	85,84 ± 0,57	< 0,05	4,92
95% CI	85,18 – 93,54	89,32 – 98,36	84,70 – 86,98		
Dinamica 3 luni	- 6,56 ± 2,02**	- 4,04 ± 0,98***	- 12,60 ± 0,73***	< 0,001	10,44
Dinamica 6 luni	- 12,60 ± 1,99***	- 8,24 ± 1,23***	- 17,52 ± 0,81***	< 0,001	10,52

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

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 4.9).

Tabelul 4.9. Evoluția parametrilor TAD m/24 ore conform datelor MAATA

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

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

4.4. Impactul diverselor scheme de tratament asupra variabilității și profilului diurn al TA

Analiza variabilității TAS m/zi a înregistrat valori majorate ale acestui parametru în toate loturile de observație la etapa inițială: 18,12 ± 0,47 mmHg în lotul I M versus 17,61 ± 0,34 mmHg în lotul II B și 17,99 ± 0,27 mmHg în lotul III D, $p > 0,05$. Reducerea statistic semnificativă a acestuia ($p < 0,001$ pentru toate loturi) s-a notat deja la 3 luni de monitorizare în toate trei loturi de cercetare, efectul benefic fiind menținut pe toată perioada de desfășurare a studiului. În acest mod, la 3 luni de evaluare în lotul I M STD TAS m/zi a constituit 15,06 ± 0,41 mmHg, demonstrând o reducere cu - 3,06 ± 0,33 mmHg față de valori inițiale; în lotul II B - 15,37 ± 0,28 mmHg, cu o reducere de - 2,24 ± 0,22 mmHg; lotul III D a avut o potență superioară în îmbunătățirea acestui parametru atingând valori normale - 14,25 ± 0,28 mmHg (o diminuare de - 3,74 ± 0,20 mmHg). Analiza comparativă a variabilității TAS m/zi între loturi la această etapă nu a demonstrat diferențe statistice între ele ($p > 0,05$), dinamica însă având o diferență statistică înaltă ($p < 0,001$).

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 ± 0,48 mmHg în lotul I M versus 12,91 ± 0,37 mmHg în lotul II B și 11,62 ± 0,33 mmHg în lotul III D, $p < 0,05$. Dinamica reducerilor la această etapă a constituit - 6,38 ± 0,30 mmHg în lotul I M versus - 4,70 ± 0,29 mmHg în lotul II B și - 6,37 ± 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 ($p < 0,001$) (Tabelul 4.10).

Tabelul 4.10. Evoluția variabilității TAS m/zi în funcție de tratamentul aplicat, mmHg

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p	F
Inițial	18,12 ± 0,47	17,61 ± 0,34	17,99 ± 0,27	> 0,05	0,52
3 luni	15,06 ± 0,41	15,37 ± 0,28	14,25 ± 0,28	> 0,05	3,09
6 luni	11,74 ± 0,48	12,91 ± 0,37	11,62 ± 0,33	< 0,05	3,25
95% CI	10,78 – 12,70	12,17 – 13,65	10,96 – 12,28		
Dinamica 3 luni	- 3,06 ± 0,33***	- 2,24 ± 0,22***	- 3,74 ± 0,20***	< 0,001	8,67
Dinamica 6 luni	- 6,38 ± 0,30***	- 4,70 ± 0,29***	- 6,37 ± 0,26***	< 0,001	11,62

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

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. Astfel, majorată la etapa de înrolare în studiu (16,81 ± 0,24 versus 16,75 ± 0,18 și 17,01 ± 0,15 mmHg în loturile I M, II B și III D, respectiv), variabilitatea la 3 luni de observație a înregistrat următoarele valori: în lotul I M – 14,16 ± 0,22 mmHg, în lotul II B – 14,94 ± 0,13 mmHg și în lotul III D – 13,79 ± 0,28 mmHg. Analiza comparativă a valorilor STD TAS m/noapte între loturi, omogene la etapa inițială, la această etapă a notat apariția diferenței statistice semnificative ($p < 0,01$) din contul ritmului divers de scădere a acestora sub acțiunea schemelor de tratament: - 2,65 ± 0,16 mmHg în lotul I M versus - 1,81 ± 0,10 mmHg în lotul II B și - 3,22 ± 0,25 mmHg în lotul III D, $p < 0,001$. Dinamica modificărilor în fiecare lot la 3 luni de monitorizare a fost statistic autentică.

Variabilitatea TAS m/noapte a continuat să scadă până la 6 luni, constituind la această etapă 11,98 ± 0,30 mmHg în lotul I M versus 13,23 ± 0,19 mmHg în lotul II B și 11,56 ± 0,29 mmHg în lotul III D, loturile nefiind comparabile după acest parametru, $p < 0,001$. Din momentul de includere în studiu și până la finele perioadei de monitorizare reducerea variabilității TAS m/noapte a constituit – 4,84 ± 0,26 mmHg în lotul I M, - 3,52 ± 0,19 mmHg în lotul II B și - 5,45 ± 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 ($p < 0,001$), (Tabelul 4.11).

Tabelul 4.11. Evoluția variabilității TAS m/noapte în funcție de tratamentul aplicat

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p	F
Inițial	16,81 ± 0,24	16,75 ± 0,18	17,01 ± 0,15	> 0,05	0,51
3 luni	14,16 ± 0,22	14,94 ± 0,13	13,79 ± 0,28	< 0,01	7,09
95% CI	13,72 – 14,60	14,68 – 15,20	13,23 – 14,35		
6 luni	11,98 ± 0,30	13,23 ± 0,19	11,56 ± 0,29	< 0,001	10,69
95% CI	11,38 – 12,58	12,85 – 13,61	10,98 – 12,14		
Dinamica 3 luni	- 2,65 ± 0,16***	- 1,81 ± 0,10***	- 3,22 ± 0,25***	< 0,001	15,66
Dinamica 6 luni	- 4,84 ± 0,26***	- 3,52 ± 0,19***	- 5,45 ± 0,25***	< 0,001	17,39

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

Variabilitatea TAD m/zi majorată la etapa inițială ($15,88 \pm 0,15$ mmHg în lotul I M versus $15,79 \pm 0,08$ mmHg în lotul II B și $15,66 \pm 0,10$ mmHg în lotul III D, $p > 0,05$) 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, $p < 0,001$. Dinamica reducerii variabilității la această etapă a fost neomogenă între loturi, demonstrând un efect benefic comparabil în loturile I M ($- 2,37 \pm 0,12$ mmHg) și III D ($- 2,68 \pm 0,23$ mmHg), acesta fiind superior lotului II B ($- 1,61 \pm 0,08$), $p < 0,001$.

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, $p < 0,001$. Dinamica modificărilor produse a avut ca și la etapa precedentă o veridicitate cu semnificație statistică înaltă în fiecare grup ($p < 0,001$). 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, $p < 0,001$ (Tabelul 4.12).

Tabelul 4.12. Evoluția variabilității TAD m/zi în funcție de tratamentul aplicat

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p	F
Inițial	15,88 ± 0,15	15,79 ± 0,08	15,66 ± 0,10	> 0,05	0,92
3 luni	13,50 ± 0,12	14,18 ± 0,11	12,98 ± 0,25	< 0,001	12,45
95% CI	13,26 – 13,74	13,96 – 14,40	12,48 – 13,48		
6 luni	11,70 ± 0,16	12,45 ± 0,19	11,13 ± 0,26	< 0,001	10,27
95% CI	11,38 – 12,02	12,07 – 12,83	10,61 – 11,65		
Dinamica 3 luni	- 2,37 ± 0,12***	- 1,61 ± 0,08***	- 2,68 ± 0,23***	< 0,001	12,55
Dinamica 6 luni	- 4,18 ± 0,16***	- 3,34 ± 0,18***	- 4,53 ± 0,23***	< 0,001	9,80

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

Evoluția variabilității TAD m/noapte a notat efect benefic statistic autentic începând cu 3 luni de observație: $11,70 \pm 0,12$ mmHg în lotul I M versus $11,96 \pm 0,12$ mmHg în lotul II B și $11,29 \pm 0,16$ mmHg în lotul III D, $p < 0,01$. 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, $p < 0,001$. Analiza comparativă a dinamicii reducerilor a demonstrat prezența diferenței statistice între loturi atât la 3 ($- 2,18 \pm 0,12$ mmHg în lotul I M versus $- 1,57 \pm 0,09$ mmHg în lotul II B și $- 2,31 \pm 0,17$ mmHg în lotul III D), cât și la 6 luni de monitorizare ($- 3,0 \pm 0,14$ mmHg în lotul I M versus $- 2,36 \pm 0,11$ mmHg în lotul II B și $- 3,50 \pm 0,19$ mmHg în lotul III D). 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 (Tabelul 4.13).

Tabelul 4.13. Evoluția variabilității TAD m/noapte în funcție de tratamentul aplicat

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p	F
Inițial	$13,88 \pm 0,14$	$13,53 \pm 0,11$	$13,60 \pm 0,11$	$> 0,05$	2,44
3 luni	$11,70 \pm 0,12$	$11,96 \pm 0,12$	$11,29 \pm 0,16$	$< 0,01$	6,34
95% CI	11,46 – 11,94	11,72 – 12,20	10,97 – 11,61		
6 luni	$10,89 \pm 0,10$	$11,16 \pm 0,10$	$10,10 \pm 0,16$	$< 0,001$	20,16
95% CI	10,69 – 11,09	10,96 – 11,36	9,78 – 10,42		
Dinamica 3 luni	$- 2,18 \pm 0,12^{***}$	$- 1,57 \pm 0,09^{***}$	$- 2,31 \pm 0,17^{***}$	$< 0,001$	9,20
Dinamica 6 luni	$- 3,00 \pm 0,14^{***}$	$- 2,36 \pm 0,11^{***}$	$- 3,50 \pm 0,19^{***}$	$< 0,001$	14,42

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

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

Astfel, aprecierea pattern-ului diurn al ritmului circadian GMTAN TAS la etapa de înrolare în studiu a notat prezența profilurilor patologice „night-picker”, „non-dipper” și „over-dipper” la majoritatea pacienților: 24 (96%) subiecți în lotul I M, 22 (88%) - în lotul II B și 24 (96%) - în lotul III D, repartitia pacienților fiind omogenă între loturi ($p > 0,05$). Profilul patologic „night-picker” a fost notat inițial la 3 (12%) pacienți din lotul I M, 2 (8%) pacienți din lotul II B și 3 (12%) - din lotul III D. La 3 luni de medicație ponderea subiecților cu acest tip de profil s-a redus până la 2 (8%) în lotul I M, 1 (4%) în lotul II B și 1 (4%) în lotul III D. Către luna a 6-a de tratament prezența profilului diurn patologic „night-picker” a fost constatat doar la 1 (4%) pacient din lotul tratat cu Moxonidină, nefiind înregistrat la pacienții din loturile de tratament cu Bisoprolol și DSAR (Tabelul 4.14).

Tabelul 4.14. Repartiția pacienților după tipul profilului diurn circadian GMTAN TAS

		Lotul I M N (%)	Lotul II B N (%)	Lotul III D N (%)	χ^2	p
Inițial	Night-picker	3 (12%)	2 (8%)	3 (12%)	3,10	> 0,05
	Non-dipper	20 (80%)	17 (68%)	19 (76%)		
	Dipper	1 (4%)	3 (12%)	1 (4%)		
	Over-dipper	1 (4%)	3 (12%)	2 (8%)		
3 luni	Night-picker	2 (8%)	1 (4%)	1 (4%)	3,91	> 0,05
	Non-dipper	21 (84%)	19 (76%)	18 (72%)		
	Dipper	1 (4%)	3 (12%)	5 (20%)		
	Over-dipper	1 (4%)	2 (8%)	1 (4%)		
6 luni	Night-picker	1 (4%)	-	-	6,28	> 0,05
	Non-dipper	19 (76%)	21 (84%)	15 (60%)		
	Dipper	5 (20%)	4 (16%)	10 (40%)		
	Over-dipper	-	-	-		

Profilul patologic „non-dipper” pentru GMTAN TAS a fost notat la majoritatea pacienților la etapa inițială: în lotul I M – 20 (80%), în lotul II B – 17 (68%) și în lotul III D – 19 (76%). La 3 luni de evaluare se observă majorarea numărului de subiecți cu acest profil patologic în loturile de tratament cu Moxonidină (21 (84%) pacienți) și Bisoprolol (19 (76% pacienți)) din contul reculului acestora din profilurile mai agresive „night-picker” și „over-dipper”, în grupul tratat prin DSAR s-a înregistrat reducerea acestui număr (18 (72%) pacienți) datorită revenirii pacienților la profil fiziologic „dipper”. Această „migrare” a pacienților dintr-un profil mai nefast într-unul mai puțin nefast sau normal a continuat până la finele studiului, când ponderea pacienților cu profilul diurn „non-dipper” pentru GMTAN TAS a constituit 76% (19) în lotul I M, 84% (21) în lotul II B și 60% (15) în lotul III D (Tabelul 4.14).

Profilul fiziologic „dipper” pentru GMTAN TAS a fost apreciat la etapa inițială doar la 3 (12%) pacienți din lotul II B și câte 1 (4%) pacient din loturile I M și III D. Acest număr a rămas constant la 3 luni de monitorizare în loturile I M și II B și s-a majorat în lotul III D, fiind apreciat la 5 (20%) subiecți. Către luna a 6-a s-a notat efectul maxim de ameliorare a profilurilor diurne patologice, astfel profilul fiziologic „dipper” fiind înregistrat la 5 (20%) pacienți din lotul I M, 4 (16%) pacienți din lotul II B și 10 (40%) din lotul III D, ultimul prezentând superioritate absolută față de grupurile de tratament farmacologic (Tabelul 4.14).

La etapa inițială profilul patologic „over-dipper” pentru TAS a fost notat la 1 (4%) pacient din lotul I M, 3 (12%) pacienți din lotul II B și 2 (8%) pacienți din lotul III D. La 3 luni de evaluare acest număr a rămas constant în lotul I M și s-a redus în loturile II B și III D, fiind înregistrat la 2 (8%) și 1 (4%) pacient, respectiv. Spre sfârșitul studiului acest tip de profil diurn patologic nu a fost apreciat în niciun lot (Tabelul 4.14).

Aprecierea profilului diurn pentru TAD (GMTAN TAD) la etapa de înrolare a notat prezența profilurilor patologice la majoritatea pacienților înrolați: 92% (23 pacienți) din lotul I M, 80% (20 pacienți) din lotul II B și 88% (22 pacienți) din lotul III D, repartitia între loturi fiind omogenă ($p > 0,05$).

Profilul patologic „night-picker” a fost înregistrat la etapa inițială la 16% (4), 8% (2) și 8% (2) pacienți din loturile I M, II B și III D, respectiv. La 3 luni de monitorizare rata subiecților cu acest tip de profil a scăzut considerabil în lotul tratat cu Moxonidină, constituind 8% (2), și în lotul pacienților supuși DSAR – 4% (1), totodată a dispărut în rândul pacienților schema de tratament a cărora a fost suplimentată cu Bisoprolol. La finele perioadei de supraveghere profilul „night-picker,, nu a fost consemnat în niciun lot (Tabelul 4.15).

Tabelul 4.15. Repartitia pacienților după tipul profilului diurn circadian GMTAN TAD (N, %)

		Lotul I M N (%)	Lotul II B N (%)	Lotul III D N (%)	χ^2	p
Inițial	Night-picker	4 (16%)	2 (8%)	2 (8%)	3,16	> 0,05
	Non-dipper	18 (72%)	16 (64%)	19 (76%)		
	Dipper	2 (8%)	5 (20%)	3 (12%)		
	Over-dipper	1 (4%)	2 (8%)	1 (4%)		
3 luni	Night-picker	2 (8%)	-	1 (4%)	5,10	> 0,05
	Non-dipper	20 (80%)	19 (76%)	18 (72%)		
	Dipper	2 (8%)	5 (20%)	6 (24%)		
	Over-dipper	1 (4%)	1 (4%)	-		
6 luni	Night-picker	-	-	-	0,90	> 0,05
	Non-dipper	19 (76%)	18 (72%)	16 (64%)		
	Dipper	6 (24%)	7 (28%)	9 (36%)		
	Over-dipper	-	-	-		

Majoritatea pacienților la etapa inițială au avut profil diurn patologic pentru TAD „non-dipper”: în lotul I M – 72% (18), în lotul II B – 64% (16) și 76% (19) în lotul III D, $p > 0,05$, $\chi^2 = 3,16$. Către a 3-a lună de monitorizare rata pacienților cu acest tip de profil diurn s-a majorat în loturile I M și II B datorită migrării pacienților din profiluri mai agresive „night-picker” și „over-dipper”, astfel, constituind 80% (20) și 76% (19), respectiv. Lotul III D a înregistrat reducerea ponderii pacienților cu profil „non-dipper” (72% (18) pacienți) prin recuperarea profilului fiziologic „dipper”. La finele perioadei de supraveghere s-a notat prezența doar a două tipuri de profiluri diurne – fiziologic „dipper” și patologic „non-dipper”, ultimul fiind consemnat la 76% (19) pacienți din lotul tratat cu Moxonidină, 72% (18) – din lotul tratat cu Bisoprolol și 64% (16) pacienți supuși DSAR (Tabelul 4.15).

Profilul fiziologic „dipper” la etapa inițială a fost apreciat la 8% (2) pacienți din lotul I M, 20% (5) din lotul II B și 12% (3) din lotul III D. Recuperarea profilului fiziologic a durat mai lent în loturile de tratament cu Moxonidină și Bisoprolol, astfel la 3 luni de evaluare rata pacienților cu profil „dipper” rămâne neschimbată comparativ cu etapa inițială, dinamica fiind înregistrată abia la 6 luni de tratament continuu – 24% (6) și 28% (7) pacienți în loturile I M și II B, respectiv. Lotul pacienților supuși DSAR a demonstrat, în acest sens, un efect net superior, dinamica fiind notată deja la 3 luni după procedură, când numărul subiecților cu profil fiziologic s-a dublat față de etapa preprocedurală, constituind 24% (6 subiecți). La 6 luni de evaluare lotul III D a fost format din 36% (9) pacienți cu profil „dipper” (Tabelul 4.15).

Profilul diurn patologic „over-dipper,, pentru TAD a fost înregistrat la 4% (1), 8% (2) și 4% (1) pacienți din loturile I M, II B și III D, respectiv. La 3 luni de monitorizare s-a notat ameliorarea profilului diurn patologic prin reculul pacienților din profil „over-dipper” în „non-dipper” în lotul de tratament cu Bisoprolol (4% (1)) și DSAR, în care a dispărut complet profilul „over-dipper”. Grupul de tratament cu Moxonidină nu a înregistrat dinamica la această etapă. Spre finele studiului profilul diurn „over-dipper” pentru TAD nu a fost notat în niciun lot (Tabelul 4.15).

4.5. Analiza medicației antihipertensive administrate pacienților supuși DSAR

La etapa inițială pacienții din lotul III D au administrat remedii antihipertensive în număr mediu de $5,30 \pm 0,40$. 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 $3,0 \pm 0,30$.

Analizând tratamentul antihipertensiv administrat în perioada de desfășurare a studiului, putem constata că toți pacienți la etapa inițială au administrat BRA, BCC și diuretice, 11 (44%) subiecți au necesitat suplimentarea tratamentului cu beta-blocante, 8 (32%) - agoniști selectivi ai receptorilor imidazolinici II și 6 (24%) – antagoniști de aldosteron. 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 4.16).

Tabelul 4.16. Medicația antihipertensivă administrată de către pacienții supuși DSAR

	inițial	3 luni	6 luni
Numărul total de medicamente administrate, M ± m	5,30 ± 0,40	3,18 ± 0,70	3,00 ± 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 I1	8 (32%)	-	-
Antagoniștii aldosteronului	6 (24%)	3 (12%)	1 (4%)

Așadar, tratamentul minim invaziv prin DSAR odată cu reducerea valorilor tensionale a dus la micșorarea numărului de medicamente antihipertensive administrate.

Discuții

Evaluarea efectului antihipertensiv a fost și rămâne a fi obiectivul principal al tuturor studiilor dedicate aprecierii eficacității DSAR. *Symlicity HTN-1* a fost primul studiu clinic realizat pe subiecte umane, care a evaluat 153 pacienți cu HTA rezistentă supuși DSAR și monitorizați pentru aprecierea reducerii TA de birou. Rezultatele studiului au demonstrat o reducere semnificativă a valorilor tensionale de birou cu -22/-10 mmHg la 6 luni [52].

Symlicity HTN-2 a fost primul studiu clinic multicentric prospectiv randomizat care a evaluat DSAR la 106 pacienți cu HTA rezistentă, obiectivul primar de eficacitate al căruia a fost reducerea TAS de birou la 6 luni postprocedural. Către a 6-a lună de monitorizare în grupul DSAR s-a notat o reducere semnificativă a TAS și TAD de birou (-32/-12 mmHg) de la valori inițiale. 84% dintre pacienții supuși tratamentului minim invaziv au prezentat o reducere a TA cu ≥ 10 mmHg versus 35% din grupul de control ($p < 0,0001$), efectul benefic fiind menținut pentru o perioadă de 3 ani [219].

Symlicity HTN-3 a fost un studiu clinic prospectiv, randomizat, simplu orb, conceput pentru a facilita obținerea aprobării de reglementare a DSAR. Obiectivul primar al acestuia a fost modificarea TAS de birou la 6 luni postprocedural, obiectivul secundar – modificarea valorilor medii ale TA apreciate la MAATA la 6 luni de evaluare. La 6 luni de evaluare TAS de birou s-a redus cu -14,1 mmHg în lotul DSAR versus -11,7 mmHg în lotul de control, diferența de 2,39 mmHg ($p = 0,26$) fiind statistic nesemnificativă. Reducerea TAS m/24 ore la 6 luni a constituit – 6,8 mmHg în grup de denervare versus – 4,8 mmHg în grupul de control, diferența de 1,96 mmHg ($p = 0,98$) de asemenea nefiind autentică [55].

DENERHTN - studiu clinic deschis, randomizat, multicentric care a evaluat eficacitatea DSAR, cu folosirea cateterelor Symplicity, treptat suplimentat cu tratament farmacologic (n = 53) versus tratament farmacologic izolat (n = 53) în reducerea valorilor tensionale la pacienți cu HTA rezistentă. Rezultatele acestuia au demonstrat o reducere medie a TAS m/24 ore la 6 luni de evaluare cu – 15,8 mmHg versus – 9,9 mmHg în lotul cu și fără DSAR, respectiv [224].

Studiul *SPYRAL HTN-OFF MED* a inclus 80 pacienți cu HTA ușoară-moderată, la care a fost posibilă întreruperea tratamentului farmacologic administrat anterior pentru aprecierea eficacității DSAR în reducerea valorilor tensionale per se. Obiectivul acestui studiu a fost aprecierea reducerii valorilor tensionale de birou și apreciate la MAATA 24 ore în grupul DSAR la 3 luni de evaluare. Astfel, la 3 luni postprocedural a fost înregistrată reducerea statistic autentică atât a valorilor TAS (-10 mmHg, p = 0,0004) și TAD (-5,3 mmHg, p = 0,0002) de birou, cât și a TAS m/24 ore (-5,5 mmHg, p = 0,0031) și TAD m/24 ore (-4,8 mmHg, p <0,0001). Modificări semnificative în grupul de DSAR fals nu au existat, prin urmare, diferența medie între grupurile a favorizat DSAR [62]. Studiul *SPYRAL HTN-ON MED* a avut ca scop evaluarea eficacității DSAR la pacienții cu HTA ușoară-moderată aflați la terapia medicamentoasă cu 1-3 remedii antihipertensive. La 3 luni postprocedural nu au fost notate diferențe semnificative între loturi în reducerea TAS și TAD m/24 ore, dar la 6 luni a fost înregistrată o tendință de reducere progresivă a valorilor tensionale de birou și celor ambulatorii în lotul pacienților supuși DSAR. În acest mod, diferența în reducerea TA în lotul DSAR versus procedura falsă la 6 luni de evaluare a constituit: pentru TAS m/24 ore – 7,4 mmHg (p = 0,0051), TAD m/24 ore – 4,1 mmHg (p = 0,029), TAS de birou – 6,8 mmHg (p = 0,0205) și TAD de birou – 3,5 mmHg (p = 0,048) [61, 225]. În pofida eficacității demonstrate a ambelor abordări, a existat o variație mare între pacienți în răspunsul la DSAR, chiar și în aceste studii optim concepute. Acest lucru s-ar putea datora gradului variabil de ablație a nervilor renali obținut în absența unui marker peri-procedural al succesului sau datorită unei contribuții mai mici a activității SNS în baza fiziopatologiei HTA la unii pacienți [226]. Extrapolând rezultatele obținute în studiul nostru cu cele din studiile prezentate, putem zice că efectul antihipertensiv obținut la pacienții supuși DSAR este media rezultatelor obținute în studii cu folosirea cateterelor de prima și a doua generație, momentul care probabil, poate fi explicat prin folosirea în studiu actual a cateterelor de ambele generații, jumătate dintre pacienți obținând o ablație mai amplă cu catetere de a doua generație.

Tratamentul medicamentos administrat de către pacienți înainte și după efectuarea DSAR nu a fost standardizat până în prezent în niciun studiu, pacienților din același studiu fiind recomandate remedii antihipertensive din diverse clase farmacologice. Aprecierea numărului de

medicamente folosite a fost efectuată doar la etapa de înrolare în studiile Spyral, acestea au inclus doar pacienți cu HTA ușoară-moderată și calcularea numărului de remedii administrate postprocedural pentru controlul valorilor tensionale a fost considerată inutilă. În studiul nostru am încercat la maxim să omogenizăm loturile cercetate prin administrarea unei scheme standardizate de tratament care a inclus un BRA, BCC și diuretic derivat de tiazidă, pentru o evaluare comparabilă cât mai exactă a efectului antihipertensiv obținut în urma tratamentului cu DSAR versus tratament medicamentos izolat cu blocantele centrale și periferice a SNS suplimentate la cel standardizat. Odată cu reducerea valorilor tensionale în urma desimpatizării arterelor renale a fost notată și micșorarea numărului de remedii antihipertensive administrate de către pacienți. Astfel, la 3 luni de monitorizare acesta s-a redus de la $5,30 \pm 0,40$ până la $3,18 \pm 0,70$ remedii, iar spre finele perioadei de supraveghere a constituit $3,0 \pm 0,30$.

4.6. Concluzii la capitolul 4

1. Toți participanții au avut o complianță bună la tratament pe întreagă perioadă de desfășurare a studiului.
2. Toate trei scheme de tratament au demonstrat un efect antihipertensiv autentic începând cu 3 luni de medicație continuă, cu reducerea atât a valorilor TA de birou, cât și celor apreciate la MAATA 24 ore, efectul benefic fiind menținut până la finele perioadei de supraveghere. Această ameliorare a valorilor tensionale a fost comparabilă în grupurile de tratament farmacologic cu o potență superioară a Moxonidinei față de Bisoprolol. Totodată, DSAR a avut un efect antihipertensiv cert superior față de tratamentul medicamentos.
3. 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. DSAR în acest context a demonstrat o superioritate netă față de tratamentul farmacologic.
4. Ameliorarea 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.

5. La pacienții supuși DSAR odată cu reducerea valorilor tensionale s-a constatat și micșorarea numărului total de remedii antihipertensive administrate.

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 pacienții au prezentat un anumit grad de hipertrofie a miocardului VS, grosimea medie a SIV în lotul I M constituind $14,20 \pm 0,48$ mm, în lotul II B – $13,84 \pm 0,33$ mm și în lotul III D – $13,96 \pm 0,28$ mm, PPVS înregistrând o valoare medie de $13,40 \pm 0,36$ mm în lotul I M versus $13,20 \pm 0,30$ mm în lotul II B și $13,52 \pm 0,57$ mm în lotul III D, loturile fiind comparabile după acești parametri. Administrarea tratamentului antihipertensiv combinat în asocierea cu blocantele SNS sau DSAR la pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă a demonstrat eficiență asupra reducerii grosimii SIV și PPVS la 6 luni de evaluare. Astfel, la această etapă grosimea SIV în lotul I M a fost $13,68 \pm 0,41$ mm, prezentând o reducere cu $-0,52 \pm 0,12$ mm față de valoarea inițială, $p < 0,001$; în lotul II B – $13,48 \pm 0,32$ mm cu o reducere de $-0,36 \pm 0,10$ mm, $p < 0,01$; în lotul III D – $13,20 \pm 0,26$ mm cu o reducere de $-0,76 \pm 0,11$ mm, $p < 0,001$. 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 (Figura 5.1).

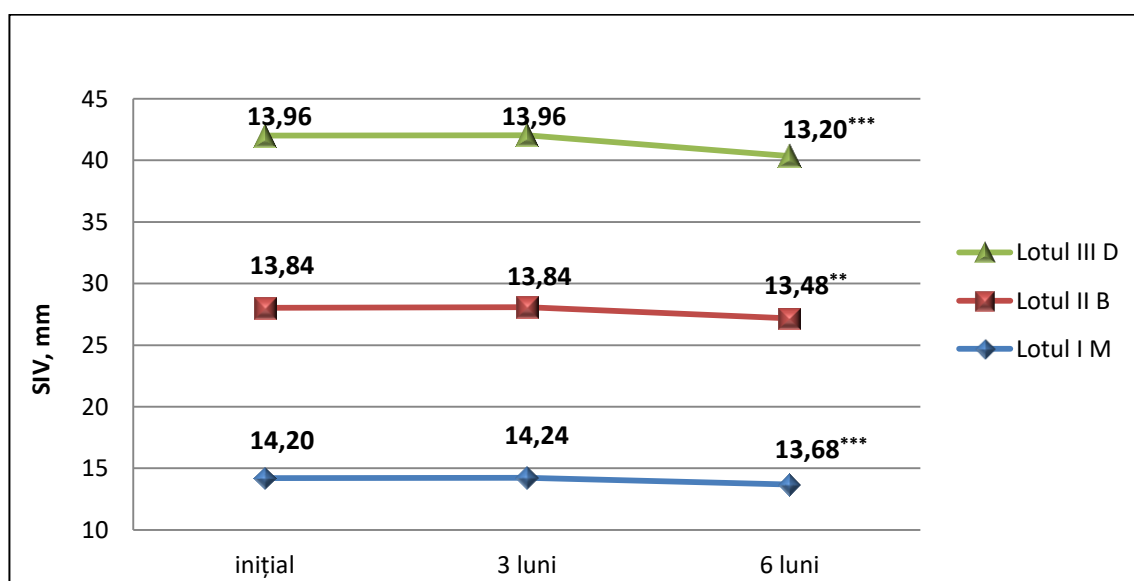


Figura 5.1. Evoluția SIV în funcție de tratamentul aplicat

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. În acest mod, la finele perioadei de supraveghere PPVS a constituit $13,12 \pm 0,35$ mm versus $12,96 \pm 0,29$ mm și $13,04 \pm 0,22$ mm în loturile I M, II B și III D, respectiv, $p > 0,05$. În lotul de tratament suplimentat cu Moxonidină s-a notat o reducere cu $-0,28 \pm 0,14$ mm față de valoarea inițială ($p > 0,05$), în lotul de tratament cu Bisoprolol $-0,24 \pm 0,13$ mm ($p > 0,05$) și cea mai evidentă, statistic semnificativă dinamică de reducere a grosimii PPVS s-a înregistrat la pacienții supuși DSAR, aceasta constituind $-0,48 \pm 0,12$ mm față de valoarea inițială, $p < 0,001$ (Figura 5.2).

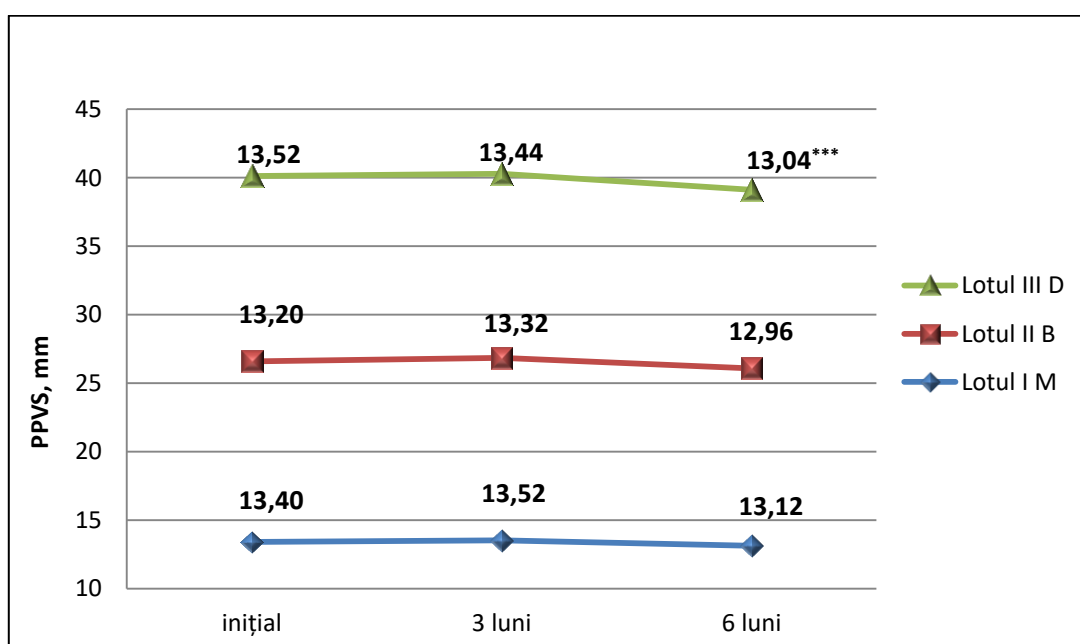


Figura 5.2. Evoluția PPVS în funcție de tratamentul aplicat

Odată cu regresia grosimii SIV și a PPVS a fost înregistrată și reducerea IMMVS și GRPPVS. Fiind comparabilă între loturi la etapa inițială, valoarea IMMVS a notat o dinamică statistic autentică în lotul III D începând cu 3 luni de evaluare, reducerea progresivă a acestuia menținându-se până la finele perioadei de supraveghere. În acest mod, IMMVS la 3 luni a constituit $170,60 \pm 11,26$ g/m² ($-0,36 \pm 1,90$ g/m² de la inițial, $p > 0,05$) în lotul I M versus $155,33 \pm 11,40$ g/m² ($-1,17 \pm 2,33$ g/m² de la inițial, $p > 0,05$) în lotul II B și $163,61 \pm 8,93$ g/m² ($-1,33 \pm 11,30$ g/m² de la inițial, $p < 0,05$) în lotul III D, $p > 0,05$. La 6 luni de monitorizare dinamica IMMVS a atins semnificația statistică în toate loturile de observație, grupul pacienților tratați cu Moxonidină și DSAR având un efect comparabil și superior grupului tratat cu Bisoprolol. Dinamica reducerii IMMVS de la valoarea inițială la finele studiului a fost $-11,94 \pm$

2,33 g/m² (159,02 ± 10,34 de la 170,96 ± 11,69 g/m²) , p < 0,001, versus – 6,0 ± 2,44 g/m² (150,50 ± 10,51 de la 156,50 ± 11,08 g/m²), p < 0,05, și – 15,79 ± 11,17 g/m² (149,15 ± 9,31 de la 164,94 ± 9,61 g/m²), p < 0,001, în loturile I M, II B și III D respectiv, aceasta fiind neomogenă între loturi (p < 0,05) (Tabelul 5.1).

Tabelul 5.1. Evoluția IMMVS în funcție de tratamentul aplicat, g/m² (M ± m)

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	F	p
Inițial	170,96 ± 11,69	156,50 ± 11,08	164,94 ± 9,61	0,45	> 0,05
3 luni	170,60 ± 11,26	155,33 ± 11,40	163,61 ± 8,93	0,22	> 0,05
6 luni	159,02 ± 10,34	150,50 ± 10,51	149,15 ± 9,31	1,02	> 0,05
Dinamica 3 luni	- 0,36 ± 1,90	- 1,17 ± 2,33	- 1,33 ± 11,30*	1,33	> 0,05
Dinamica 6 luni	- 11,94 ± 2,33***	- 6,00 ± 2,44*	- 15,79 ± 11,17***	1,97	< 0,05

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

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 ± 0,001 mm, p < 0,05) și III D (- 0,02 ± 0,01 mm, p < 0,01). Spre finele studiului GRPPVS a constituit 0,50 ± 0,02 mm în lotul I M, 0,50 ± 0,02 mm în lotul II B și 0,50 ± 0,01 mm în lotul III D, p > 0,05 (Tabelul 5.2).

Tabelul 5.2. Evoluția GRPPVS în funcție de tratamentul aplicat, mm (M ± m)

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	F	p
Inițial	0,51 ± 0,02	0,52 ± 0,02	0,52 ± 0,02	0,16	> 0,05
3 luni	0,51 ± 0,02	0,52 ± 0,02	0,52 ± 0,02	0,87	> 0,05
6 luni	0,50 ± 0,02	0,50 ± 0,02	0,50 ± 0,01	0,02	> 0,05
Dinamica 3 luni	0,01 ± 0,004	0,004 ± 0,01	0,002 ± 0,02	0,57	> 0,05
Dinamica 6 luni	- 0,003 ± 0,01	- 0,01 ± 0,001*	- 0,02 ± 0,01**	0,17	> 0,05

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

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. Conform GRPPVS și IMMVS repartitia pacienților după geometria miocardului VS a fost următoarea: la inițierea studiului toate tipurile de remodelare ventriculară stângă au avut o incidență comparabilă între loturi. În acest context, s-a remarcat prevalența pacienților cu geometria ventriculară tip hipertrofie concentrică: 13 pacienți (52%) în lotul I M, 15 (60%) în lotul II B și 14 (56%) în lotul III D, p > 0,05. Maladaptarea miocardului VS la suprasolicitarea cu presiune a determinat dezvoltarea remodelării concentrice la a câte 5 (20%) pacienți în lotul I M și II B și la 4 (16%) pacienți în lotul III D. Pattern-ul de remodelare tip hipertrofie excentrică a fost notat la 7 (28%) pacienți în lotul I M, 5 (20%) pacienți în lotul II B și 7 (28%) în lotul III D. Pe

parcursul tratamentului, numărul de pacienți care exprimau pattern patologic de remodelare progresiv s-a redus, dar cu obținerea unei consemnări statistice autentice către luna a 6-a de evaluare. Către această perioadă, ponderea pacienților care manifestau cea mai nefavorabilă geometrie de remodelare - HVS concentrică, a constituit a câte 13 (52%) pacienți în lotul I M și II B și 10 (40%) pacienți în lotul III D, determinându-se o reducere semnificativă ($p < 0,05$) a subiecților la tratamentul cu Bisoprolol și DSAR față de etapa inițială.

Micșorarea numărului de subiecți cu hipertrofia concentrică a m-lui VS s-a obținut datorită reculului pacienților cu acest pattern patologic în unul mai favorabil – hipertrofie excentrică sau remodelare concentrică. Astfel, la 6 luni de evaluare remodelare concentrică prezentau 3 (12%) pacienți din lotul I M și câte 7 (28%) pacienți din loturile II B și III D; hipertrofia excentrică s-a notat la 8 (32%) subiecți din lotul I M și câte 5 (20%) subiecți în loturile II B și I M. Restabilirea pattern-ului fiziologic al VS s-a notat spre finele studiului la 1 (4%) pacient din lotul I M și 3 (12%) - din lotul III D (Tabelul 5.3).

Tabelul 5.3. 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%)		

În acest mod, datele obținute au confirmat beneficiul utilizării atât a tratamentului combinat cu blocantele SNS, cât și cu DSAR în inducerea revers-remodelării miocardului VS, indiferent de pattern-ul geometric ventricular inițial, dar administrarea β -adrenoblocantului Bisoprolol a demonstrat o eficiență inferioară față de agonistul selectiv al receptorilor imidazolinici II Moxonidină, iar tratamentul minim invaziv prin DSAR – o superioritate absolută față de ambele scheme farmacoterapice în regresia HVS, eveniment notabil spre finele perioadei de cercetare.

Evaluarea funcției diastolice a fost efectuată la toate etapele de monitorizare cu ajutorul examenului ecocardiografic transtoracic și folosirea tehnicilor de doppler transmitral și tisular.

La examenul Doppler transmitral au fost estimați cei mai relevanți parametri ai funcției diastolice: raportul E/A, timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV), timpul de decelerare a undei E (TDE), viteza de propagare a fluxului intraventricular (Vp).

Evoluția raportului E/A pe parcursul progresiei disfuncției diastolice este rezultatul a două procese de sens opus: alterarea relaxării (determinând scăderea raportului E/A) și creșterea presiunilor de umplere (determinând creșterea raportului E/A). Astfel, raportul E/A descrie o curbă “în U” pe măsura progresiei disfuncției diastolice a VS.

Redus la etapa de înrolare în studiu în toate grupurile de evaluare, raportul E/A a notat o majorare statistic semnificativă la sfârșitul perioadei de monitorizare în lotul pacienților tratamentul cărora a fost suplimentat cu Bisoprolol și DSAR în mod comparabil, dar cu o semnificație statistică mai mare în grupul tratamentului ablativ. În acest mod, la 6 luni raportul E/A a înregistrat următoarele valori: $0,88 \pm 0,08$ (majorare cu $0,10 \pm 0,08$ de la inițial, $p > 0,05$) în lotul I M, $0,77 \pm 0,03$ (majorare cu $0,05 \pm 0,01$ de la inițial, $p < 0,01$) în lotul II B și $0,88 \pm 0,01$ (majorare cu $0,13 \pm 0,01$ de la inițial, $p < 0,001$) în lotul III D, $p > 0,05$ (Figura 5.3).

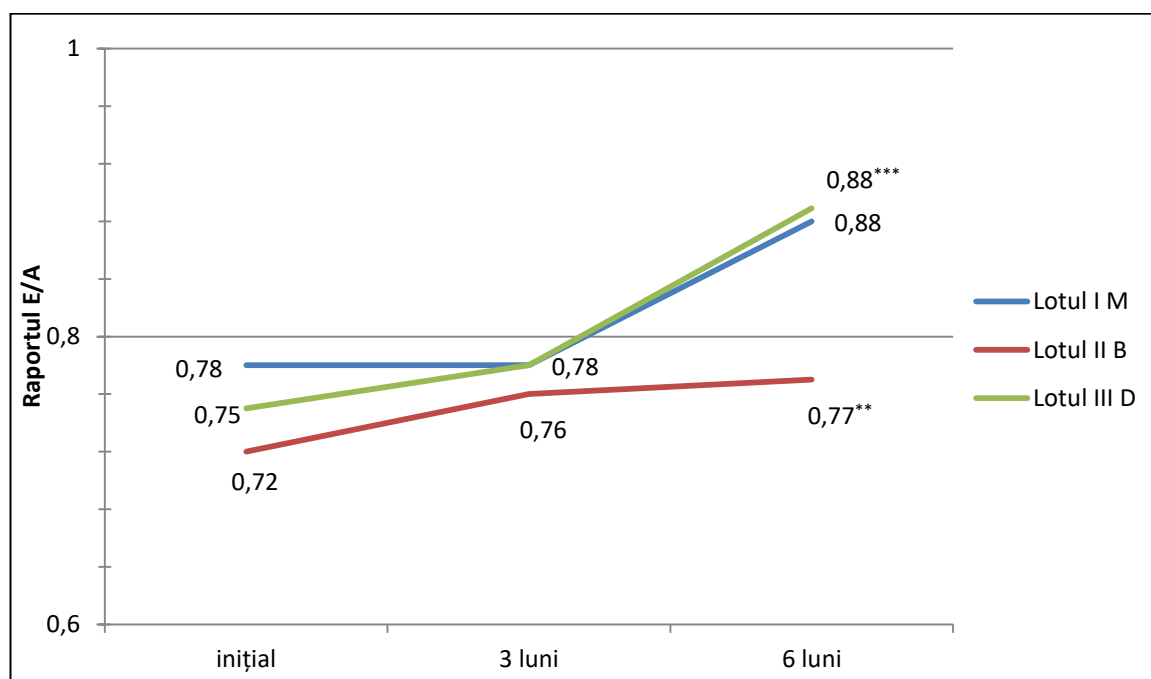


Figura 5.3. Evoluția raportului E/A în funcție de tratamentul aplicat

Timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV), caracterizat ca intervalul între închiderea cuspelor valvei aortice și deschiderea cuspelor valvei mitrale, în cadrul prezenței disfuncției diastolice crește peste 100 msec, eveniment notabil în toate grupurile de observație la etapa de înrolare în studiu. 3 luni de medicație nu au influențat semnificativ acest indicator. Administrarea

tratamentului combinat cu blocantele SNS și DSAR a dus la reducerea autentică a TRIV doar în lotul III D de observație la 6 luni de evaluare, când acesta a înregistrat $118,32 \pm 1,85$ msec (cu o dinamică de $-4,20 \pm 2,78$ msec de la valoarea inițială, $p > 0,05$) în lotul I M, $115,56 \pm 1,85$ msec (dinamica de la valori inițiale cu $-4,48 \pm 2,26$ msec, $p > 0,05$) în lotul II B și $117,16 \pm 0,35$ msec (dinamica statistic semnificativă față de valorile inițiale cu $-5,68 \pm 0,54$ msec, $p < 0,001$) în lotul III D, $p > 0,05$ (Figura 5.4).

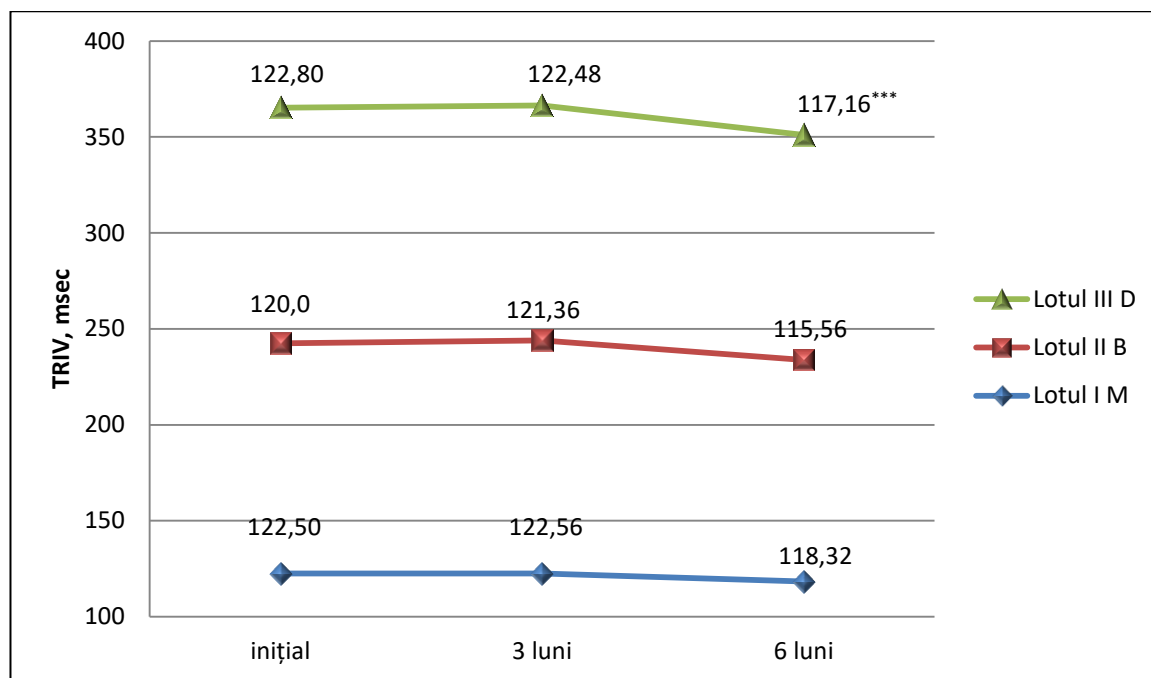


Figura 5.4. Evoluția TRIV în funcție de tratamentul aplicat

La etapa de recrutare în studiu loturile au fost omogene și după timpul de decelerare a undei E (TDE) – $235,80 \pm 8,64$ msec versus $242,80 \pm 4,99$ msec și $238,30 \pm 1,36$ msec în loturile I M, II B și III D, respectiv, $p > 0,05$. Analiza dinamicii acestui parametru pe parcursul desfășurării studiului a demonstrat o reducere statistic autentică a acestuia la 6 luni de evaluare în loturile de tratament cu Bisoprolol și DSAR, dinamica în lotul de tratament cu Moxonidină neatingând semnificația statistică. Așadar, la 3 luni de tratament dinamica a fost $-1,88 \pm 2,40$ msec în lotul I M versus $0,52 \pm 3,38$ msec în lotul II B și $-1,96 \pm 1,34$ msec în lotul III D, $p > 0,05$; la 6 luni reducerea duratei undei E a fost $-6,72 \pm 3,58$ msec versus $-7,48 \pm 3,01$ msec și $-9,72 \pm 1,26$ msec în loturile I M, II B și III D ($p > 0,05$), respectiv, și a constituit $229,08 \pm 8,18$ msec în lotul I M versus $235,28 \pm 3,96$ msec în lotul II B și $228,56 \pm 0,43$ msec în lotul III D, $p > 0,05$ (Figura 5.5).

Astfel, tratamentul combinat cu Bisoprolol și DSAR a îmbunătățit statistic autentic TDE către a 6-a lună de evaluare în mod comparabil, cu o semnificație statistică mai înaltă în grupul tratamentului intervențional ($p < 0,001$ în grupul III D versus $p < 0,05$ în grupul II B), neatingând însă redresarea acestui parametru către valorile de referință până la finele studiului.

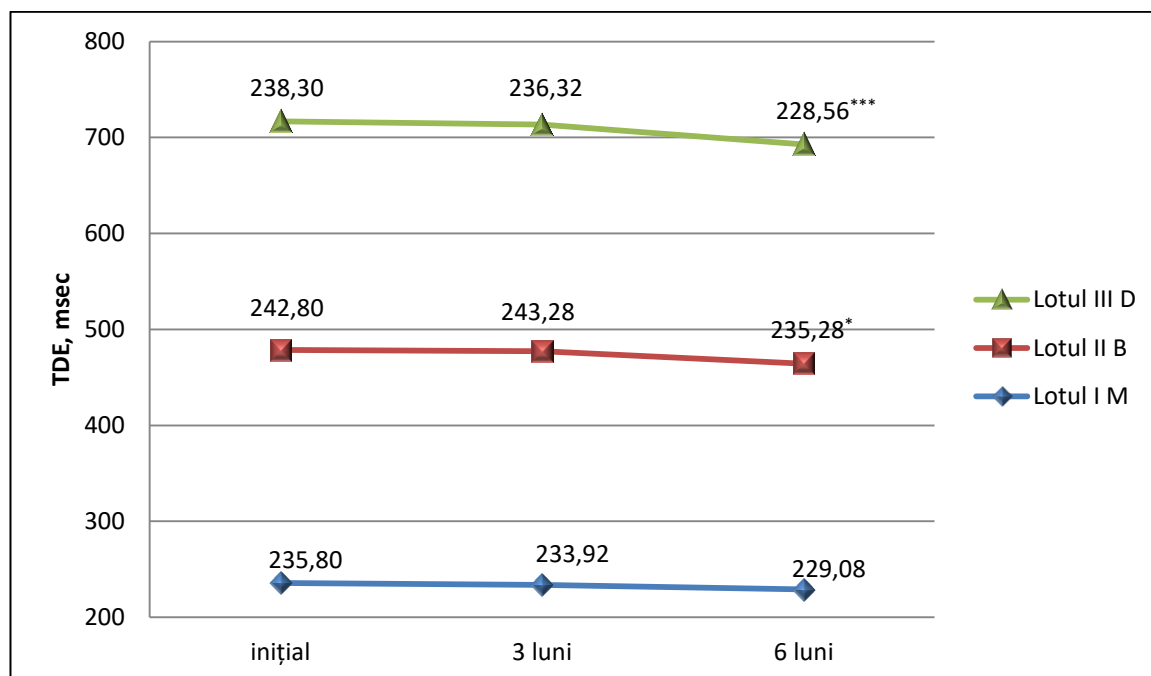


Figura 5.5. Evoluția TDE în funcție de tratamentul aplicat

Fluxul sangvin intraventricular (V_p) scade progresiv pe parcursul agravării disfuncției diastolice, valoarea redusă a acestuia fiind înregistrată în toate loturile de evaluare la etapa de înrolare în studiu – $40,05 \pm 0,34$ cm/s în lotul I M versus $41,04 \pm 0,39$ cm/s în lotul II B și $40,62 \pm 0,15$ cm/s în lotul III D, loturile fiind omogene după acest parametru ($p > 0,05$). Administrarea a toate trei scheme de tratament s-a dovedit a fi eficace în ameliorarea V_p , o majorare statistic autentică fiind notată la 3 luni de evaluare în lotul de tratament cu Bisoprolol și la 6 luni în toate loturile de observație în mod comparabil. La 3 luni de observație viteza de propagare a fluxului sangvin intraventricular în lotul I M a constituit $40,17 \pm 0,42$ cm/s versus $41,24 \pm 0,38$ cm/s în lotul II B și $40,92 \pm 0,12$ cm/s în lotul III D ($p > 0,05$), prezentând o majorare de la valoarea inițială cu $0,12 \pm 0,31$ cm/s ($p > 0,05$) versus $0,20 \pm 0,08$ cm/s ($p < 0,05$) și $0,30 \pm 0,19$ cm/s ($p > 0,05$) în loturile I M, II B și III D, respectiv, $p > 0,05$. Spre finele studiului valoarea V_p nu a atins valori normale ($V_p > 45,0$ cm/s) în niciun lot, însă a înregistrat o ameliorare comparabilă statistic autentică în toate trei loturi, constituind $41,16 \pm 0,33$ cm/s în lotul I M (majorare cu $1,11 \pm 0,29$ cm/s de la inițial, $p < 0,01$) versus $42,40 \pm 0,34$ cm/s ($+ 1,36 \pm 0,18$ cm/s de la inițial, $p <$

0,001) în lotul II B și $42,02 \pm 0,09$ cm/s (+ $1,41 \pm 0,19$ cm/s de la inițial, $p < 0,001$) în lotul III D, $p < 0,01$ (Tabelul 5.4).

Tabelul 5.4. Dinamica Vp în funcție de tratamentul aplicat, cm/s ($M \pm m$)

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	F	p
Inițial	$40,05 \pm 0,34$	$41,04 \pm 0,39$	$40,62 \pm 0,15$	2,53	$> 0,05$
3 luni	$40,17 \pm 0,42$	$41,24 \pm 0,38$	$40,92 \pm 0,12$	2,65	$> 0,05$
6 luni	$41,16 \pm 0,33$	$42,40 \pm 0,34$	$42,02 \pm 0,09$	5,17	$< 0,01$
95% CI	40,50 – 41,82	41,72 – 43,08	41,84 – 42,20		
Dinamica 3 luni	$0,12 \pm 0,31$	$0,20 \pm 0,08^*$	$0,30 \pm 0,19$	0,18	$> 0,05$
Dinamica 6 luni	$1,11 \pm 0,29^{**}$	$1,36 \pm 0,18^{***}$	$1,41 \pm 0,19^{***}$	0,49	$> 0,05$

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

Examinarea fluxului venos pulmonar s-a efectuat prin aprecierea raportului velocităților sistolice și diastolice în venele pulmonare (S/D) și a velocității unde retrograde A în venele pulmonare (Ar).

Pe parcursul evoluției stadiale a disfuncției diastolice raportul S/D are și el o distribuție parabolică, descriind o curbă cu aspect de „U inversat”. Dinamica statistic autentică a acestui parametru la pacienții înrolați în studiu apare de la a 3-a lună de evaluare în lotul de tratament intervențional și la 6 luni în toate loturile de observație, fără diferența dinamicilor între loturi. În acest mod, la 3 luni raportul S/D a fost $0,73 \pm 0,01$ în lotul I M versus $0,79 \pm 0,004$ în lotul II B și $0,79 \pm 0,003$ în lotul III D ($p < 0,001$), prezentând o majorare a acestuia cu $0,004 \pm 0,02$ ($p > 0,05$) versus $0,01 \pm 0,01$ ($p > 0,05$) și $0,02 \pm 0,01$ ($p < 0,05$) în loturile I M, II B și III D, respectiv ($p > 0,05$). La 6 luni de monitorizare crește semnificația statistică a dinamicii în lotul pacienților supuși DSAR, iar modificările în loturile pacienților aflați la tratament cu blocantele SNS devin statistic autentice – în lotul I M – $0,08 \pm 0,02$ ($p < 0,001$), constituind o valoare medie de $0,80 \pm 0,01$, în lotul II B – $0,07 \pm 0,01$ ($p < 0,001$) cu o valoare medie de $0,85 \pm 0,004$ și în lotul III D – $0,08 \pm 0,01$ ($p < 0,001$), valoarea medie fiind de $0,86 \pm 0,002$, fără diferența statistică a dinamicilor între loturi (Tabelul 5.5).

Tabelul 5.5. Dinamica raportului S/D în funcție de tratamentul aplicat ($M \pm m$)

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	F	p
Inițial	$0,72 \pm 0,02$	$0,78 \pm 0,01$	$0,77 \pm 0,01$	6,07	$< 0,01$
95% CI	0,68 – 0,76	0,76 – 0,80	0,75 – 0,79		
3 luni	$0,73 \pm 0,01$	$0,79 \pm 0,004$	$0,79 \pm 0,003$	70,58	$< 0,001$
95% CI	0,71 – 0,75	0,78 – 0,80	0,78 – 0,80		
6 luni	$0,80 \pm 0,01$	$0,85 \pm 0,004$	$0,86 \pm 0,002$	55,24	$< 0,001$
95% CI	0,78 – 0,82	0,84 – 0,86	0,85 – 0,86		
Dinamica 3 luni	$0,004 \pm 0,02$	$0,01 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,01^*$	0,26	$> 0,05$
Dinamica 6 luni	$0,08 \pm 0,02^{***}$	$0,07 \pm 0,01^{***}$	$0,08 \pm 0,01^{***}$	0,23	$> 0,05$

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

Astfel, blocarea SNS prin metoda intervențională a dus la ameliorarea mai precoce a raportului S/D, care se egalează și devine comparabilă cu blocantul central al SNS Moxonidină și periferic – Bisoprolol spre finele studiului, acesta însă rămânând subunitar în toate loturile de cercetare.

La progresarea disfuncției diastolice odată cu reducerea raportului S/D crește viteza unde retrograde A în venele pulmonare (Ar). La etapa de recrutare în studiu s-a notat o majorare comparabilă a vitezei unde Ar în toate loturile de observație – $36,0 \pm 0,80$ cm/s în lotul I M versus $37,16 \pm 0,52$ cm/s în lotul II B și $35,88 \pm 0,13$ cm/s în lotul III D, $p > 0,05$. La 3 luni de evaluare Ar a constituit $36,19 \pm 0,77$ cm/s în lotul I M, $37,04 \pm 0,52$ cm/s în lotul II B și $36,04 \pm 0,20$ cm/s în lotul III D ($p > 0,05$), fără a marca o dinamică autentică la această etapă – $0,19 \pm 0,25$ cm/s versus – $0,12 \pm 0,09$ cm/s și $0,16 \pm 0,22$ cm/s în loturile I M, II B și III D, respectiv. Spre finele studiului, la 6 luni de observație dinamica reducerii vitezei unde Ar devine statistic semnificativă, comparabilă în toate loturile de cercetare – în lotul I M - - $0,83 \pm 0,24$ cm/s, constituind $35,17 \pm 0,77$ cm/s, în lotul II B - - $0,98 \pm 0,21$ cm/s, constituind $36,18 \pm 0,46$ cm/s, și - $0,80 \pm 0,29$ cm/s în lotul III D, cu o valoare medie de $35,08 \pm 0,21$ cm/s, $p > 0,05$ (Figura 5.6).

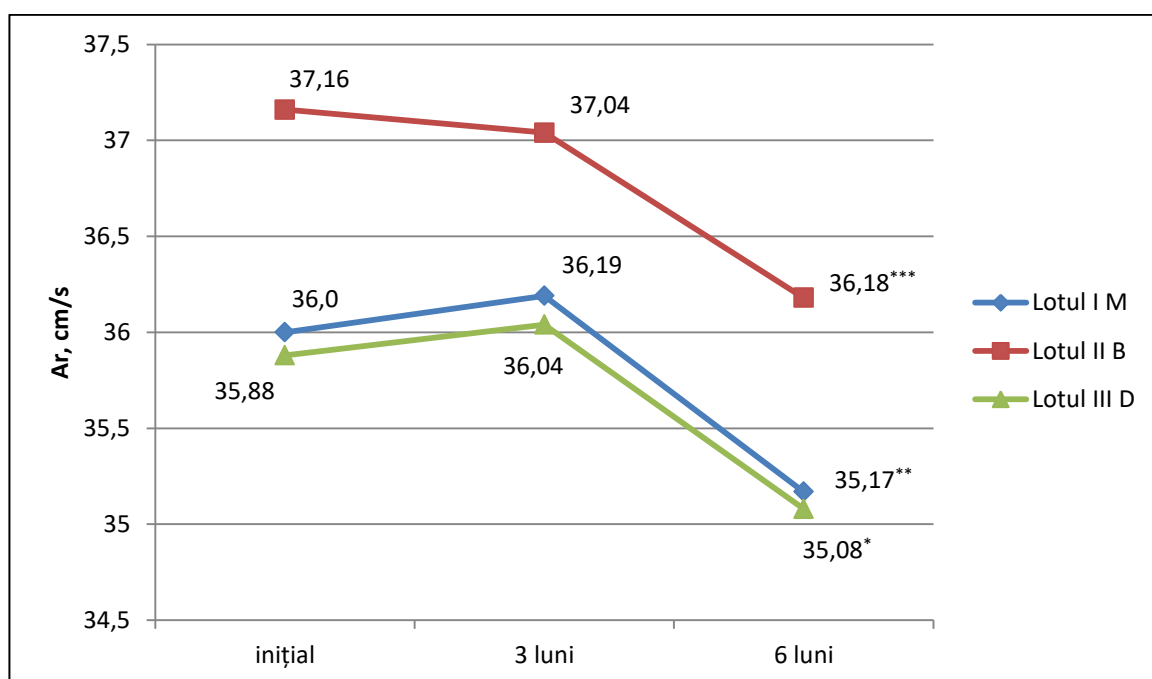


Figura 5.6. Evoluția vitezei unde Ar în funcție de tratamentul aplicat

Conform recomandărilor Societății Americane de Ecocardiografie și Asociației Europene de Imagistică cardiovasculară diagnosticarea și aprecierea gradului disfuncției diastolice se efectuează conform algoritmului elaborat (Figura 2.2) și aprecierea următoarelor patru variabile

– volumul indexat al atriului stâng (LAVI), viteza unde e' la nivel septal sau lateral, raportul E/e' și viteza maximă la nivelul valvei tricuspide ($_{peak}TR_{vel}$).

Volumul indexat al AS reflectă efectele cumulative ale presiunilor de umplere ale VS majorate în timp, valoarea crescută a acestuia fiind un predictor independent pentru deces, insuficiență cardiacă, fibrilația atrială și AVC ischemic.

Pacienți cu HTA rezistentă înrolați în studiu au prezentat valori majorate ale LAVI la etapa inițială, loturile fiind comparabile după acest parametru – $38,20 \pm 0,68 \text{ ml/m}^2$ în lotul I M versus $37,76 \pm 0,64 \text{ ml/m}^2$ în lotul II B și $37,92 \pm 0,31 \text{ ml/m}^2$ în lotul III D, $p > 0,05$. 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: în lotul I M acesta a constituit $37,99 \pm 0,71 \text{ ml/m}^2$ (- 0,58 % de la inițial, $p < 0,05$) versus $37,64 \pm 0,62 \text{ ml/m}^2$ (- 0,30 % de la inițial, $p > 0,05$) în lotul II B și $37,64 \pm 0,26 \text{ ml/m}^2$ (- 0,73 % de la inițial, $p < 0,01$) în lotul III D, $p > 0,05$. 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: - 3,30 % ($p < 0,001$) versus - 3,22 % ($p < 0,001$) și - 3,82 % ($p < 0,001$) în loturile I M, II B și III D respectiv, $p > 0,05$. 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: la 6 luni LAVI în lotul I M a fost $36,96 \pm 0,59 \text{ ml/m}^2$, în lotul II B – $36,56 \pm 0,51 \text{ ml/m}^2$ și $36,52 \pm 0,25 \text{ ml/m}^2$ în lotul III D, $p > 0,05$ (Tabelul 5.6).

Tabelul 5.6. Dinamica LAVI în funcție de tratamentul aplicat, ml/m^2 ($M \pm m$)

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	F	p
Inițial	$38,20 \pm 0,68$	$37,76 \pm 0,64$	$37,92 \pm 0,31$	0,15	$> 0,05$
3 luni	$37,99 \pm 0,71$	$37,64 \pm 0,62$	$37,64 \pm 0,26$	0,13	$> 0,05$
6 luni	$36,96 \pm 0,59$	$36,56 \pm 0,51$	$36,52 \pm 0,25$	0,27	$> 0,05$
Dinamica 3 luni	- 0,58 %*	- 0,30 %	- 0,73 %**	0,87	$> 0,05$
Dinamica 6 luni	- 3,30 %***	- 3,22 %***	- 3,82 %***	0,57	$> 0,05$

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

La etapa de înrolare în studiu viteza redusă a unde e' la nivel septal a fost înregistrată în toate trei loturi de cercetare, fără diferența statistică între acestea. Inițierea tratamentului combinat cu Moxonidină și Bisoprolol în primele două loturi, sau completarea acestuia cu DSAR în lotul trei de observație a favorizat majorarea treptată a acestui parametru cu obținerea autenticității statistice la 3 luni în lotul III D și 6 luni în lotul II B. În acest mod, la 3 luni de evaluare viteza unde e' a constituit în lotul I M $4,24 \pm 0,26 \text{ cm/s}$ (+ 1,85 % de la

inițial, $p > 0,05$) versus $3,68 \pm 0,17$ cm/s (+ 1,19 % de la inițial, $p > 0,05$) în lotul II B și $4,18 \pm 0,03$ cm/s (+ 3,63 % de la inițial, $p < 0,05$) în lotul III D, $p > 0,05$. La 6 luni de monitorizare viteza undei e' în lotul I M a constituit $4,47 \pm 0,20$ cm/s, dinamica majorării acesteia neavând semnificația statistică (+ 6,82 % de la inițial, $p > 0,05$), în lotul II B – $4,02 \pm 0,19$ cm/s, dinamica modificărilor obținând semnificația statistică (+ 8,72 % de la inițial, $p < 0,05$), în lotul III D – $4,50 \pm 0,02$ cm/s cu obținerea veridicității statistice maxime a dinamicii la această etapă (+ 10,56 % de la inițial, $p < 0,001$) (Figura 5.7).

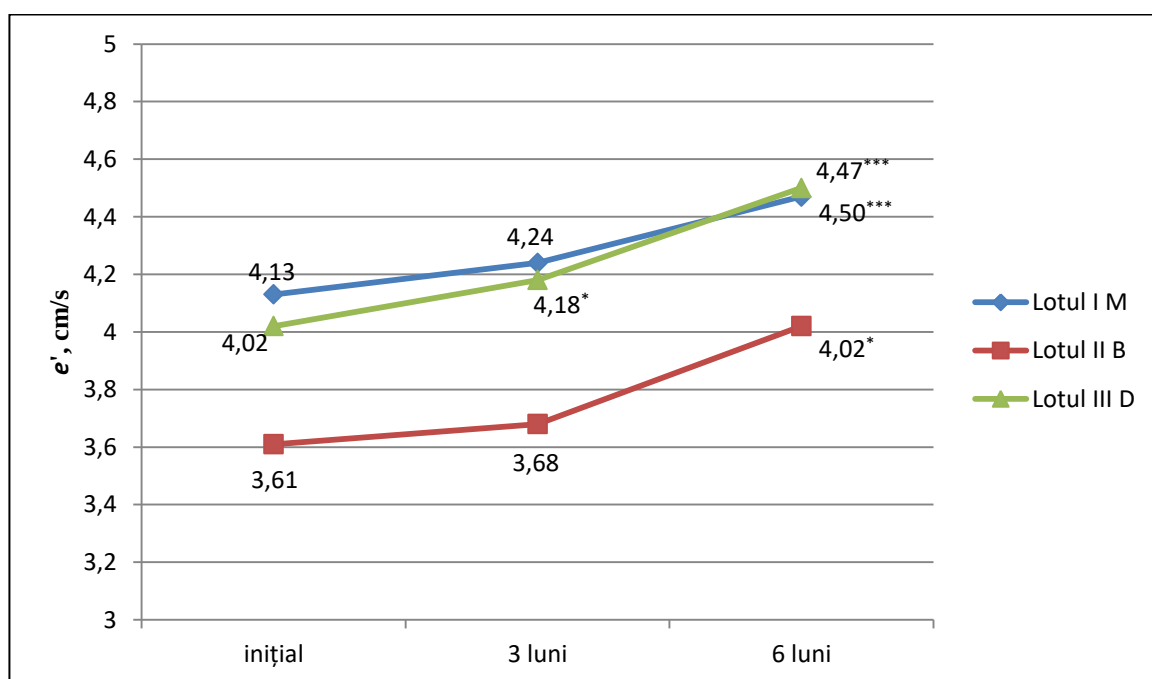


Figura 5.7. Evoluția vitezei undei e' în funcție de tratamentul aplicat

Astfel, tratamentul cu Moxonidină a influențat modest ameliorarea velocității undei 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.

Analizarea raportului E/e' la etapa inițială a notat valori majorate ale acestuia în lotul II B și III D: $13,37 \pm 0,72$ în lotul I M versus $14,71 \pm 0,36$ în lotul II B și $14,22 \pm 0,05$ în lotul III D, $p > 0,05$. Dinamica reducerii acestuia 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. Așadar, la 3 luni raportul E/e' a constituit $13,38 \pm 0,69$ în lotul I M (+ 0,27 % de la inițial, $p > 0,05$), în lotul II B – $14,54 \pm 0,35$ (- 1,15 % de la inițial, $p < 0,05$) și în

lotul III D – $13,61 \pm 0,03$ (- 1,47 % de la inițial, $p < 0,01$), $p > 0,05$; la 6 luni – $13,0 \pm 0,62$ (- 2,13 %, $p > 0,05$) versus $14,21 \pm 0,32$ (- 3,36 % de la inițial, $p < 0,001$) și $13,61 \pm 0,03$ (- 4,52 % de la inițial, $p < 0,001$) în loturile I M, II B și III D, respectiv, $p > 0,05$. 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 (Figura 5.8).

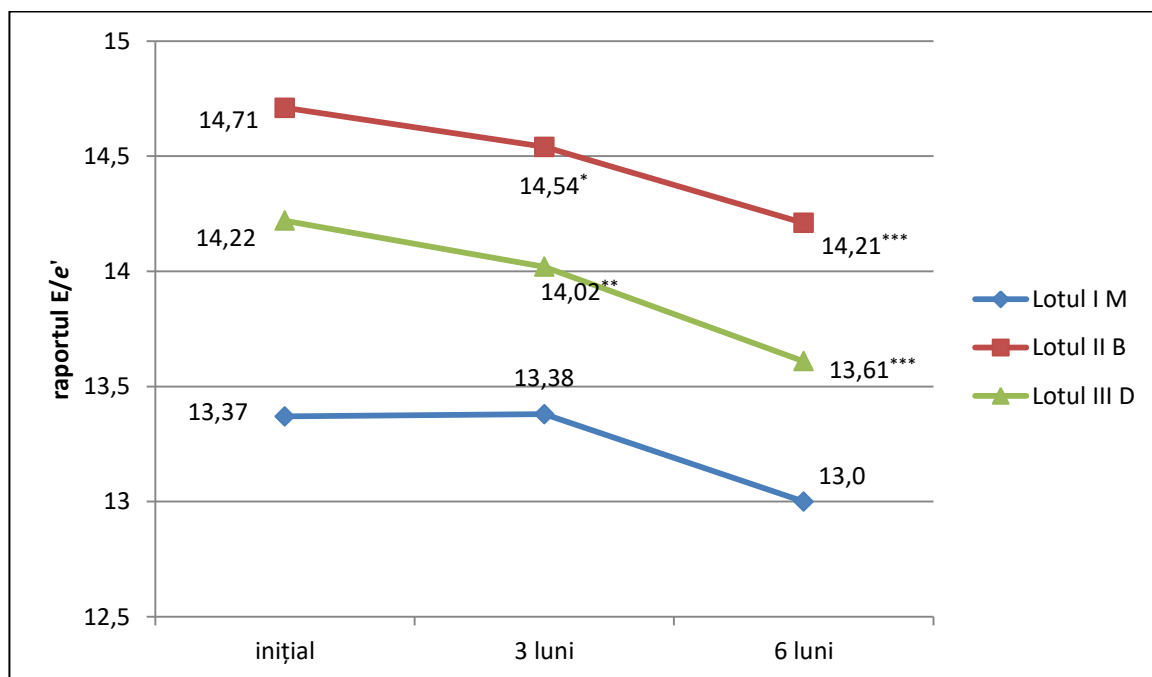


Figura 5.8. Evoluția raportului E/e' în funcție de tratamentul aplicat

Viteza înaltă ($> 2,80$ m/s) de regurgitare sistolică la nivelul valvei tricuspide ($_{peak}TR_{vel}$) implică o presiune sistolică ridicată în artera pulmonară, aprecierea acesteia fiind suplimentară în diagnosticarea disfuncției diastolice.

Majorată la etapa de recrutare în studiu ($3,03 \pm 0,02$ m/s versus $2,96 \pm 0,02$ m/s și $3,0 \pm 0,02$ m/s în loturile I M, II B și III D, respectiv), viteza maximă tricuspidiană a notat o reducere statistic autentică deja la a 3-a lună de evaluare în toate trei loturi de observație: - 0,39 %, constituind $3,01 \pm 0,02$ m/s în lotul I M versus - 0,61 %, constituind $2,94 \pm 0,02$ m/s în lotul II B și - 2,77 %, constituind $2,92 \pm 0,02$ m/s în lotul III D, DSAR manifestând o superioritate absolută față de Moxonidină și Bisoprolol ($p < 0,001$), faptul care a dus la apariția diferenței statistice între valorile absolute a loturilor la această etapă ($p < 0,05$), efectul benefic fiind menținut până la finele studiului. Către a 6-a lună de monitorizare $_{peak}TR_{vel}$ a constituit $2,94 \pm$

0,01 m/s în lotul I M versus $2,90 \pm 0,02$ m/s în lotul II B și $2,89 \pm 0,02$ m/s în lotul III D, $p > 0,05$. Analiza comparativă a dinamicilor la această etapă a notat o reducere cu $- 3,05 \%$ de la valoarea inițială în lotul I M versus $- 2,05 \%$ în lotul II B și $- 3,94 \%$ în lotul III D, grupul de tratament cu Moxonidină și Bisoprolol având un efect comparabil și inferior grupului de tratament cu DSAR ($p < 0,01$) (Tabelul 5.7).

Tabelul 5.7. Evoluția TRvel în funcție de tratamentul aplicat, m/s (M $\pm$ m)

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	F	p
Inițial	$3,03 \pm 0,02$	$2,96 \pm 0,02$	$3,00 \pm 0,02$	2,16	$> 0,05$
3 luni	$3,01 \pm 0,02$	$2,94 \pm 0,02$	$2,92 \pm 0,02$	4,96	$< 0,05$
95% CI	2,97 – 3,05	2,90 – 2,98	2,88 – 2,96		
6 luni	$2,94 \pm 0,01$	$2,90 \pm 0,02$	$2,89 \pm 0,02$	2,52	$> 0,05$
Dinamica 3 luni	$- 0,39 \%^{*}$	$- 0,61 \%^{*}$	$- 2,77 \%^{***}$	32,20	$< 0,001$
Dinamica 6 luni	$- 3,05 \%^{***}$	$- 2,05 \%^{***}$	$- 3,94 \%^{***}$	5,48	$< 0,01$

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

În baza parametrilor funcției diastolice apreciate și algoritmului de diagnosticare și gradare a disfuncției diastolice la subiecți cu fracția de ejeție prezervată (Figura 2.2), toți pacienți au fost repartizați în trei grupe: 1) gradul 1 (afectarea relaxării); 2) gradul 2 (afectarea pseudonormală a funcției diastolice) și 3) gradul 3 de disfuncție diastolică (afectarea restrictivă a funcției diastolice). La 3 luni de evaluare poate fi notată o tendință de ameliorare a pattern-ului de umplere ventriculară în loturile de tratament cu Moxonidină și DSAR, când la a câte un pacient din fiecare lot a fost înregistrată migrarea din gradul II (aspect pseudonormal) în gradul I (afectarea relaxării) de disfuncție diastolică. O dinamică semnificativă însă poate fi notată la 6 luni de evaluare în toate trei loturi de observație, cu o predilecție în ameliorarea funcției diastolice în grupul pacienților supuși DSAR. Astfel, spre finele studiului gradul II de disfuncție diastolică a fost înregistrat la 5 (20%) pacienți din lotul I M, 3 (12%) din lotul II B și 2 (8%) pacienți din lotul III D; gradul I de disfuncție diastolică – la 2 (8%), 2 (8%) și 3 (12%) pacienți din loturile I M, II B și III D, respectiv (Tabelul 5.8).

Tabelul 5.8. 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	-	-	-		

Normalizarea funcției diastolice a fost notată la a câte 2 (8%) pacienți din loturile de tratament suplimentat cu Moxonidină și Bisoprolol și la 3 (12%) subiecți supuși DSAR. Merită de notat faptul, că gradul III de disfuncție diastolică (aspect restrictiv) nu a fost notat la niciun pacient inclus în cercetare. Repartiția pacienților conform gradului de disfuncție diastolică între loturi a rămas omogenă până la sfârșitul perioadei de supraveghere ($p > 0,05$). Așadar, toate trei scheme de tratament s-au dovedit a fi eficace în ameliorarea gradului de disfuncție diastolică, DSAR prezentând în acest context un efect mai convingător versus tratamentul farmacologic.

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 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 clasei funcționale NYHA a IC apreciată prin testul "mers 6 minute", începând cu 3 luni de monitorizare în toate trei loturi. Astfel, la această etapă CF III (NYHA) de insuficiență cardiacă a fost înregistrată la 3 (12%), 5 (20%) și 3 (12%) pacienți din lotul I M, II B și III D, respectiv; CF II (NYHA) a fost notată la a câte 15 (60%) pacienți din loturile I M și II B și 14 (56%) pacienți din lotul III D. Concomitent, grație migrării din alte clase funcționale, la această etapă au fost documentați 7 (28%) pacienți în lotul I M, 5 (20%) - în lotul II B și 8 (32%) pacienți în lotul III D cu clasa funcțională I (NYHA) (Tabelul 5.9).

Tabelul 5.9. 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	-	-	-		

Către finele studiului nu au mai fost înregistrați pacienți cu CF III (NYHA), iar numărul pacienților cu CF I (NYHA) a constituit 12 (48%) în lotul I M, 10 (40%) în lotul II B și 16 (64%) în lotul III D. CF II (NYHA) a fost înregistrată la 13 (52%) pacienți din lotul I M, 15 (60%) din lotul II B și 9 (36%) din lotul III D, $p > 0,05$. 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.

Ameliorarea clinică a CF (NYHA) a fost confirmată de creșterea progresivă a distanței parcurse la testul „mers 6 minute”. Astfel, loturile fiind comparabile după distanța parcursă la etapa de înrolare în studiu, au notat o dinamică statistic autentică începând cu 3 luni de medicație continuă constituind $392,48 \pm 14,88$ m în lotul I M (+ 20,45 % de la valori inițiale) versus $359,84 \pm 15,15$ m în lotul II B (+ 15,0 % de la valori inițiale) și $386,08 \pm 11,99$ m în lotul III D (+ 24,33 % de la valori inițiale), $p > 0,05$. Majorarea distanței parcurse a continuat până la 6 luni de evaluare în toate trei loturi de observație cu următoarele valori: $416,12 \pm 13,50$ m (+ 25,06 % de la inițial) versus $387,80 \pm 12,85$ m (+ 21,55 % de la inițial) și $424,28 \pm 10,30$ m (+ 31,06 % de la inițial) în loturile I M, II B și III D, respectiv. 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 (Figura 5.9).

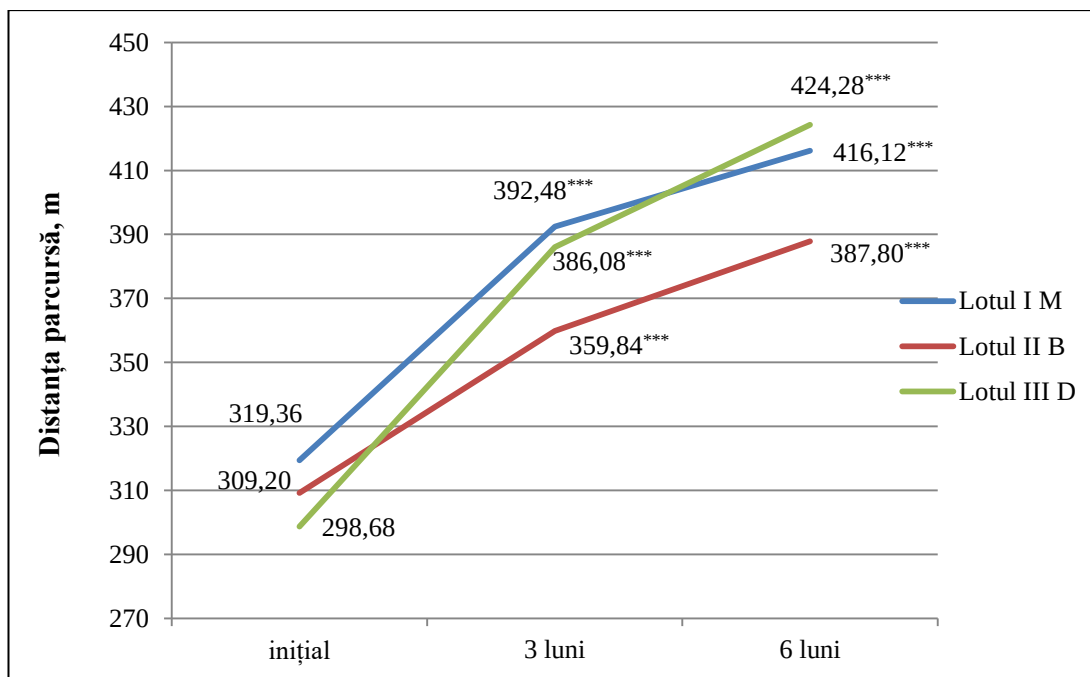


Figura 5.9. Dinamica distanței parcurse la test „mers 6 minute” în funcție de tratamentul aplicat

5.3. Evoluția statutului neurohormonal în funcție de tratamentul aplicat

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 3 luni de observație, constituind $198,40 \pm 41,54$ pg/mL în lotul I M versus $249,77 \pm 46,05$ pg/mL în lotul II B și $190,76 \pm 10,14$ pg/mL în lotul III D, $p > 0,05$. Reducerea progresivă a acestui parametru în toate trei loturi de monitorizare a continuat până la finele studiului când s-au înregistrat următoarele valori: $165,87 \pm 32,59$ pg/mL ($- 104,77 \pm 22,94$ pg/mL de la valoarea inițială) în lotul I M versus $173,28 \pm 34,01$ pg/mL ($- 134,52 \pm 28,60$ pg/mL de la valoarea inițială) în lotul II B și $130,84 \pm 8,26$ pg/mL ($- 169,71 \pm 14,30$ pg/mL de la valoarea inițială) în lotul III D, $p > 0,05$. Deși analiza comparativă între loturi a demonstrat o dinamică statistic semnificativă comparabilă la toate etapele de evaluare, lotul pacienților aflați la tratament cu Bisoprolol și supuși DSAR prezintă o semnificație statistică înaltă chiar de la 3 luni de evaluare, astfel manifestând o potență superioară față de lotul de tratament cu Moxonidină în reducerea nivelului plasmatic al NTpro-BNP (Tabelul 5.10).

Tabelul 5.10. 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

La toți pacienții înrolați în studiu la etapa inițială examenul retinoscopic a notat prezența modificărilor vasculare caracteristice angiopatiei hipertensive de gradul I și II, gradele III și IV nefiind diagnosticate în niciun caz. Majoritatea pacienților înrolați au prezentat gradul II de angiopatie hipertensivă: 18 (72%) pacienți din lotul I M versus 17 (68%) în lotul II B și 19 (76%) în lotul III D. Angiopatie hipertensivă de gradul I a fost constatată la 7 (28%) subiecți din lotul I M versus 8 (32%) în lotul II B și 6 (24%) în lotul III D. Ameliorarea modificărilor vasculare retiniene apare deja la a 3-a lună de evaluare, când 3 (12%) subiecți din lotul I M, 2 (8%) din lotul II B și 6 (24%) din lotul III D prezintă trecerea din gradul II în gradul I a angiopatiei hipertensive. Ulterior are loc ameliorarea progresivă a modificărilor retinoscopice astfel, încât spre finele studiului majoritatea pacienților prezintă angiopatie hipertensivă de gradul I: câte 13 (52%) subiecți în loturile I M și II B versus 18 (72%) subiecți în lotul III D. Angiopatie hipertensivă de gradul II la 6 luni de evaluare a fost semnalată la a câte 12 (48%) pacienți din loturile I M și II B, și 7 (28%) pacienți din lotul III D (Tabelul 5.11).

Tabelul 5.11. Evoluția modificărilor vasculare retiniene în funcție de tratamentul aplicat, N (%)

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	χ^2	p
Inițial	Angiopatie gr.I	7 (28%)	8 (32%)	0,40	> 0,05
	Angiopatie gr.II	18 (72%)	17 (68%)		
3 luni	Angiopatie gr.I	10 (40%)	10 (40%)	0,44	> 0,05
	Angiopatie gr.II	15 (60%)	15 (60%)		
6 luni	Angiopatie gr.I	13 (52%)	13 (52%)	2,75	> 0,05
	Angiopatie gr.II	12 (48%)	7 (28%)**		

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

În acest mod, odată cu reducerea valorilor tensionale toate trei regimuri terapeutice au rezultat cu 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

Evaluarea funcției renale a prezentat interes atât pentru aprecierea afectării renale mediate de hipertensiune arterială și evoluția acesteia în funcție de medicație aplicată, cât și pentru evaluarea la distanță a reacțiilor adverse posibile la pacienții supuși DSAR.

Nivelul ureei și creatininei serice a variat în limitele valorilor de referință pe întreagă perioadă de desfășurare a studiului, fără modificări statistic semnificative ale acestora. Astfel, ureea serică la 6 luni de evaluare a constituit $5,63 \pm 0,27$ mmol/l în lotul I M versus $5,92 \pm 0,24$ mmol/l în lotul II B și $5,21 \pm 0,22$ mmol/l în lotul III D, loturile fiind omogene după acest parametru pe toată perioada de evaluare ($p > 0,05$), iar dinamica fluctuațiilor înregistrate neputând autenticitatea statistică. Simultan, la toate etapele de monitorizare au fost notate și valorile normale ale creatininei serice, aceasta spre finele studiului constituind $83,75 \pm 1,77$ mmol/l versus $84,28 \pm 1,24$ mmol/l și $83,27 \pm 2,15$ mmol/l în loturile I M, II B și III D, respectiv, $p > 0,05$ (Tabelul 5.12).

Tabelul 5.12. Evoluția concentrațiilor ureei și creatininei serice în funcție de tratamentul aplicat

Variabile	Ureea, mmol/L			Creatinina, mmol/L		
	inițial	3 luni	6 luni	inițial	3 luni	6 luni
Lotul I M	$5,52 \pm 0,19$	$5,76 \pm 0,26$ + 4,35%	$5,63 \pm 0,27$ + 1,99%	$89,76 \pm 2,82$	$86,75 \pm 2,89$ - 3,35%	$83,75 \pm 1,77$ - 6,70%
Lotul II B	$5,39 \pm 0,27$	$5,87 \pm 0,23$ + 8,91%	$5,92 \pm 0,24$ + 9,83%	$87,58 \pm 1,32$	$86,12 \pm 1,42$ - 1,67%	$84,28 \pm 1,24$ - 3,77%
Lotul III D	$5,67 \pm 0,17$	$5,53 \pm 0,12$ - 2,47%	$5,21 \pm 0,22$ - 8,11%	$88,75 \pm 1,77$	$85,42 \pm 2,11$ - 3,75%	$83,27 \pm 2,15$ - 6,17%
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Totodată, a fost apreciată și rata de filtrare glomerulară (eRFG). Aceasta având valori normale în toate loturile de cercetare la etapa de înrolare în studiu, s-a redus statistic nesemnificativ la aplicarea a toate trei scheme de tratament astfel, încât spre finele studiului a rămas în limitele valorilor de referință: $93,90 \pm 1,84$ ml/min/1,73m² (- 2,16% de la inițial) în lotul I M versus $94,22 \pm 2,17$ ml/min/1,73m² (- 1,60% de la inițial) în lotul II B și $93,33 \pm 0,66$ ml/min/1,73m² (- 1,90% de la inițial) în lotul III D, $p > 0,05$ (Tabelul 5.13).

Tabelul 5.13. Dinamica eRFG în funcție de tratamentul aplicat, ml/min/1,73m²

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	p
inițial	95,97 ± 1,80	95,76 ± 1,37	95,10 ± 0,81	> 0,05
3 luni	92,93 ± 1,04 - 3,20%	94,19 ± 1,38 - 1,60%	93,83 ± 0,69 - 1,30%	> 0,05
6 luni	93,90 ± 1,84 - 2,16%	94,22 ± 2,17 - 1,60%	93,33 ± 0,66 - 1,90%	> 0,05

Microalbuminuria reprezintă un marker precoce cert de disfuncție endotelială și de afectare renală mediată de hipertensiune arterială, iar micșorarea nivelului acesteia contribuie substanțial la reducerea riscului de evenimente CV și progresia bolii cronice de rinichi. Astfel, reducerea microalbuminuriei este considerată drept o țintă terapeutică.

La etapa de înrolare în studiu, nivelul majorat al microalbuminuriei a fost notat în toate loturile de observație, acestea fiind omogene după parametru dat: 67,23 ± 6,31 mg/24 ore versus 68,88 ± 4,03 mg/24 ore și 69,52 ± 4,29 mg/24 ore în loturile I M, II B și III D, respectiv, $p > 0,05$. Aplicarea a toate trei scheme de tratament a redus statistic autentic nivelul microalbuminuriei deja la 3 luni de evaluare, când datorită dinamicii mai rapide în lotul pacienților supuși DSAR față de loturile de tratament medicamentos apare și o diferență statistică semnificativă între valorile absolute a loturilor, tendința fiind menținută până la finele perioadei de supraveghere. Astfel, la 3 luni de monitorizare nivelul microalbuminuriei în lotul I M a constituit 39,48 ± 3,82 mg/24 ore, prezentând o reducere de la valori inițiale cu - 27,75 ± 3,52 mg/24 ore, în lotul II B – 37,08 ± 2,05 mg/24 ore, cu o reducere de - 31,80 ± 2,40 mg/24 ore, și în lotul III D s-a înregistrat redresarea microalbuminuriei către valorile de referință, constituind o valoare medie în grup de 29,68 ± 1,09 mg/24 ore și o dinamică la această etapă de - 39,84 ± 3,67 mg/24 ore, $p < 0,001$. Ulterior, are loc micșorarea progresivă a microalbuminuriei cu exprimarea efectului maxim către luna a 6-a de evaluare, când nivelul acesteia atinge valorile de referință în toate loturile de cercetare. În acest mod, la finele studiului microalbuminuria a notat următoarele valori: 24,56 ± 1,67 mg/24 ore versus 23,60 ± 0,91 mg/24 ore și 18,48 ± 0,53 mg/24 ore în loturile I M, II B și III D respectiv, $p < 0,01$. Reducerea maximă a acesteia a constituit în lotul I M - 42,67 ± 5,18 mg/24 ore versus - 45,28 ± 3,33 mg/24 ore în lotul II B și - 51,04 ± 3,99 mg/24 ore în lotul III D, $p > 0,05$ (Tabelul 5.14).

Tabelul 5.14. Evoluția microalbuminuriei în funcție de tratamentul aplicat, mg/24 ore ($M \pm m$)

Variabile	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	F	p
inițial	67,23 $\pm$ 6,31	68,88 $\pm$ 4,03	69,52 $\pm$ 4,29	0,06	> 0,05
3 luni	39,48 $\pm$ 3,82	37,08 $\pm$ 2,05	29,68 $\pm$ 1,09	3,92	< 0,05
95% CI	31,84 – 47,12	32,98 – 41,18	27,50 – 31,86		
6 luni	24,56 $\pm$ 1,67	23,60 $\pm$ 0,91	18,48 $\pm$ 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 $\pm$ 3,52***	- 31,80 $\pm$ 2,40***	- 39,84 $\pm$ 3,67***	3,60	< 0,05
Dinamica 6 luni	- 42,67 $\pm$ 5,18***	- 45,28 $\pm$ 3,33***	- 51,04 $\pm$ 3,99***	1,02	> 0,05

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

Astfel, microalbuminuria s-a dovedit a fi un marker sensibil, care manifestă în termene scurte eficacitatea tratamentului aplicat. Toate trei regimuri terapeutice au indus reducerea autentică a acesteia, lotul de tratament cu Moxonidină manifestând inferioritatea față de Bisoprolol, iar DSAR – o eficacitate net superioară față de ambele loturi de tratament farmacologic.

Simultan cu reducerea nivelului de microalbuminurie s-a notat și micșorarea numărului de pacienți care au prezentat proteinurie. În acest mod, autenticitatea statistică apare în toate trei loturi de observație începând cu 3 luni de monitorizare, cu o semnificație statistică mai mare în loturile de tratament suplimentat cu Bisoprolol și DSAR, efectul benefic progresând treptat cu atingerea semnificației maxime la finele studiului în toate trei grupuri de tratament. Reculul numărului de pacienți cu proteinurie în lotul de tratament cu Moxonidină a fost de la 18 (72%) la 2 (8%), în lotul de tratament cu Bisoprolol - de la 20 (80%) la 3 (12%) subiecți și lotul pacienților supuși DSAR, manifestând un efect superior ambelor loturi de tratament farmacologic, a notat o reducere de la 19 (76%) la 1 (4%) pacienți ($\chi^2 = 1,09$, $p > 0,05$) (Figura 5.10).

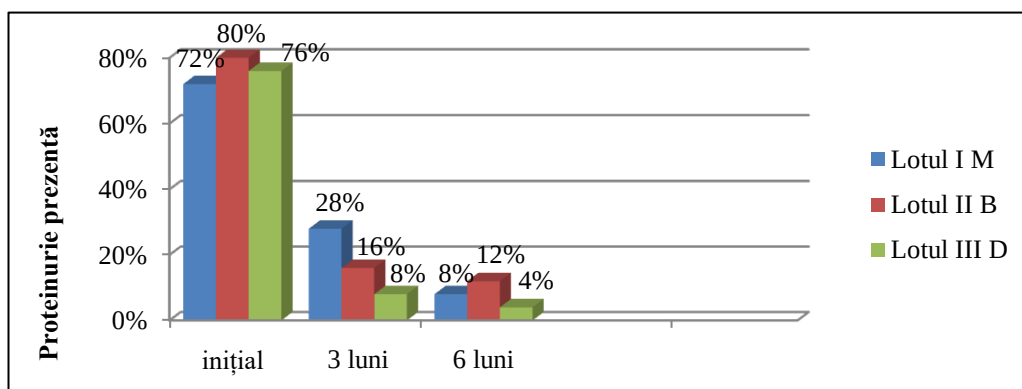


Figura 5.10. Evoluția proteinuriei în funcție de tratamentul aplicat

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

Analiza corelativă între valorile TA apreciate prin MAATA, parametrii funcției diastolice și hipertrofia miocardului VS a fost efectuată la finele perioadei de supraveghere. Valoarea pozitivă a indicelui de corelație „ r ” a fost apreciată ca *corelație directă* între parametrii analizați, valoarea negativă a acestuia – *corelație indirectă*. Totodată, *putere slabă de corelație* a fost considerată la valorile r mai mici de 0,3, *medie* – 0,3 – 0,7 și *înaltă* - > 0,7.

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 ($r = 0,33$, $p < 0,01$) și o putere slabă, însă statistic autentică cu TAS m/noapte ($r = 0,21$, $p < 0,05$), TAD m/24 ore ($r = 0,26$, $p < 0,05$) și TAD m/noapte ($r = 0,24$, $p < 0,05$). 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 ($r = 0,31$, $p < 0,01$) și o putere slabă de corelație cu TAD m/24 ore ($r = 0,27$, $p < 0,05$) și TAD m/noapte ($r = 0,27$, $p < 0,05$). 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 ($r = 0,43$, $p < 0,001$), și putere slabă statistic semnificativă de corelație cu TAS m/24 ore ($r = 0,24$, $p < 0,05$) și TAD m/noapte ($r = 0,25$, $p < 0,05$). 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 ($r = 0,41$, $p < 0,001$) și putere slabă cu TAD m/24 ore ($r = 0,27$, $p < 0,05$) (Tabelul 5.15).

Tabelul 5.15. Corelația valorilor TA cu indicii de variabilitate

	TAS m/24 ore	TAS m/zi	TAS m/noapte	TAD m/24 ore	TAD m/zi	TAD m/noapte
STD TAS m/zi	0,31**	0,34**	0,21*	0,26*	0,33**	0,24*
STD TAS m/noapte	0,35**	0,45***	0,38**	0,27*	0,31**	0,27*
STD TAD m/zi	0,24*	0,42***	0,34**	0,35**	0,43***	0,25*
STD TAD m/noapte	0,39***	0,46***	0,33**	0,27*	0,40***	0,41***

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

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 ($r = 0,63$, $p < 0,001$), $_{peak}TR_{vel}$ ($r = 0,56$, $p < 0,001$), 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 ($r = 0,41$, $p < 0,001$), $_{peak}TR_{vel}$ ($r = 0,42$, $p < 0,001$), 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 ($r = -0,32$, $p < 0,01$) (Tabelul 5.16).

Tabelul 5.16. Corelația valorilor TAS m/24 ore și TAD m/24 ore cu parametrii funcției diastolice

	LAVI	$_{peak}TR_{vel}$	E/e'	E/A	TRIV	TDE
TAS m/24 ore	0,63***	0,56***	0,44***	- 0,37**	0,33**	0,36***
TAD m/24 ore	0,41***	0,42***	0,40***	- 0,32**	0,31***	0,35**

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

A prezentat interes și evaluarea corelației între hipertrofia miocardului VS și funcția diastolică. În acest mod, s-a înregistrat corelarea statistic semnificativă a reducerii indicilor de hipertrofie cu ameliorarea unor parametri ai funcției diastolice. Valoarea SIV a avut o corelație medie directă de semnificație statistică maximă cu raportul E/e' ($r = 0,41$, $p < 0,001$), $_{peak}TR_{vel}$ ($r = 0,45$, $p < 0,001$) și LAVI ($r = 0,42$, $p < 0,001$) și indirectă cu raportul E/A ($r = -0,33$, $p < 0,01$). PPVS a corelat indirect cu raportul E/A ($r = -0,24$, $p < 0,05$) și direct cu TRIV ($r = 0,28$, $p < 0,05$), raportul E/e' ($r = 0,38$, $p < 0,01$), TR_{vel} ($r = 0,33$, $p < 0,01$) și LAVI ($r = 0,32$, $p < 0,01$). O interrelație directă de putere medie a fost marcată și între IMMVS și TDE, TRIV, raportul E/e' , $_{peak}TR_{vel}$ și LAVI (Tabelul 5.17).

Tabelul 5.17. Corelația indicilor de hipertrofie a miocardului VS cu parametrii funcției diastolice

	E/A	TDE	TRIV	E/e'	$_{peak}TR_{vel}$	LAVI
SIV	- 0,33**	-	-	0,41***	0,45***	0,42***
PPVS	- 0,24*	-	0,28*	0,38**	0,33**	0,32**
IMMVS	-	0,30**	0,34**	0,36**	0,32**	0,43***

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

Reducerea valorilor tensionale la aplicarea a toate trei scheme de tratament a determinat ameliorarea gradului de insuficiență cardiacă apreciată prin nivelul plasmatic de NTpro-BNP și distanța parcursă la test „mers 6 minute”.

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 $r = 0,42$, $p < 0,001$) (Figura 5.11).

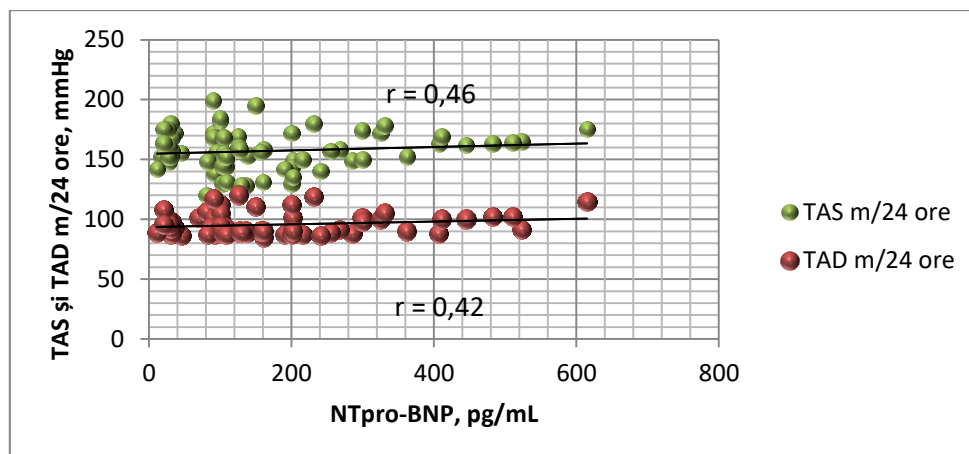


Figura 5.11. Corelația valorilor TAS și TAD m/24 ore cu nivelul NTpro-BNP

Figura prezentată denotă odată cu reducerea valorilor tensionale și scăderea nivelului NTpro-BNP la majoritatea pacienților. Excepția o reprezintă un punct îndepărtat care se evidențiază clar de celelalte și corespunde datelor unui pacient care a fost supus tratamentului minim invaziv prin DSAR, dar în pofida tratamentului administrat a rămas rezistent la tratament cu valori majorate atât TAS și TAD 24/ore, cât și nivelul NTproBNP.

Totodată, reducerea valorilor medii noctemirale 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 5.12).

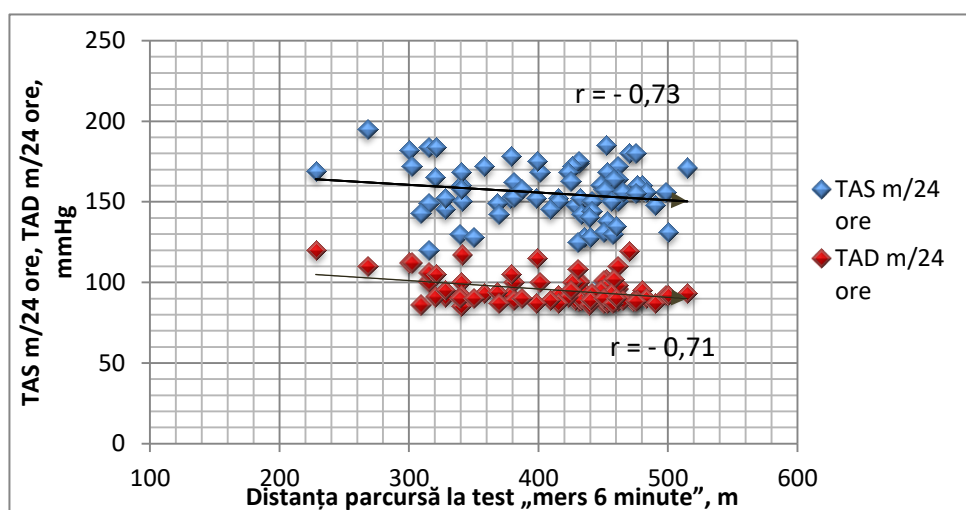


Figura 5.12. Corelația valorilor TAS și TAD m/24 ore cu distanța parcursă la testul „mers 6 minute”

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 5.13).

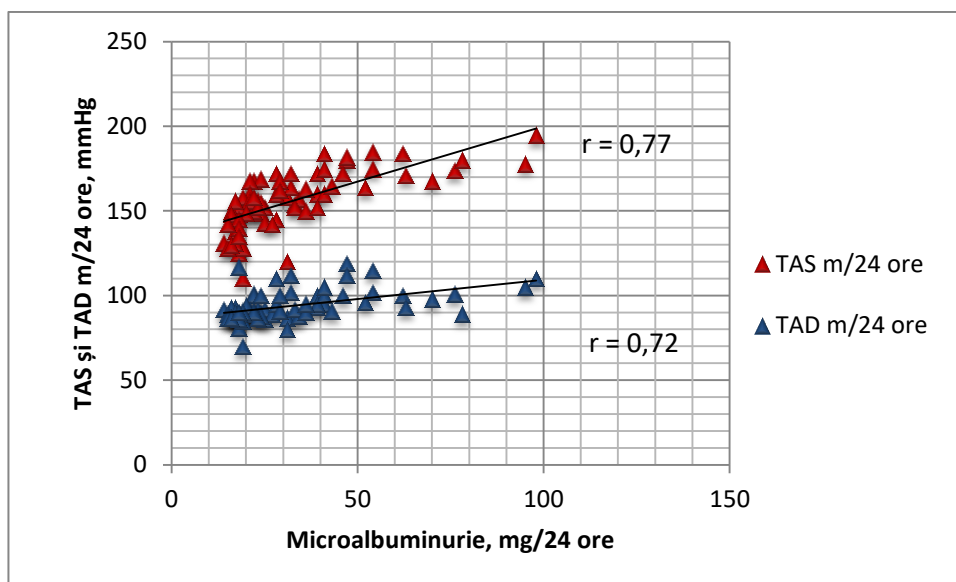


Figura 5.13. Corelația valorilor TAS și TAD m/24 ore cu nivelul microalbuminuriei

5.7. Incidența reacțiilor adverse în funcție de tratamentul aplicat

Aprecierea incidenței reacțiilor adverse în funcție de tratamentul administrat a fost stabilită drept unul din obiectivele cercetării. Utilizarea mai multor remedii antihipertensive din diverse clase farmacoterapice (derivați tiazidici, BCC, BRA, β -blocante, agoniști selectivi ai receptorilor imidazolinici I_1), a definit supoziția declanșării mai multor efecte adverse caracteristice acestor clase. În pofida acestui fapt, doar la 3 (9,1%) pacienți a fost notată apariția xerostomiei, cauzată de administrarea Moxonidinei, aceasta însă nu a fost vădit deranjată și a cedat la 1,5 – 2 luni de tratament continuu, nefiind motiv pentru abandonarea tratamentului și excluderea din studiu. La general, tratamentul farmacologic a fost bine tolerat de către pacienți, iar efectele adverse cel mai frecvent relatate în literatura de specialitate, precum - tuse seacă, vertij, hipotensiune, hiperpotasemie, agravarea funcției renale ș.a. nu au fost documentate. Concomitent, pe toată perioada de desfășurare a studiului nu au fost semnalate nici efecte adverse din categoria celor rar întâlnite.

Un interes deosebit a prezentat evaluarea reacțiilor adverse și complicațiilor intra- și periprocedurale, dar și la distanța la pacienții supuși DSAR. Astfel, din grupul reacțiilor adverse intraprocedurale la 3 (12%) pacienți din 25 a fost notată apariția hipotensiunii, cauzate de

administrarea anestheticului, dar și nerespectarea de către pacienți a regimului de hidratare preoperatorie recomandat de către medicul anesteziolog care a fost corijată prin administrarea de fenilefrină. De preparatele anestetice a fost legată și dezvoltarea intraprocedurală a bradicardiei cu o frecvență de 44 b/min la 1 (4%) pacient, aceasta fiind rezolvată prin administrarea atropinei.

Din grupul complicațiilor intraprocedurale rar întâlnite face parte și disecția arterei renale care s-a produs la 1 (4%) pacient și soluționată prin angioplastie cu instalare de stent. Interesant faptul, că la evaluarea ulterioară a acestui pacient a fost documentat un efect antihipertensiv statistic autentic, nefiind notată agravarea funcției renale sau stenozarea arterelor renale până la finele perioadei de supraveghere.

Din reacții adverse minore a fost înregistrată apariția lombalgiilor de intensitate moderată la 4 (16%) pacienți la câteva ore distanță postprocedural, acestea posibil fiind explicate prin leziuni termice locale la nivelul arterelor renale și jugulate prin administrarea preparatelor antiinflamatoare nesteroidiene.

Complicații locale în locul puncției, raportate în literatura de specialitate ca posibilă complicație postintervențională, nu au fost consemnate.

Examenul dopplerografic efectuat la 3 și 6 luni postprocedural nu a depistat o altă posibilă complicație a ablației arterelor renale, precum stenozarea cicatriceală a acestora.

Către finele studiului toți pacienții supuși DSAR au prezentat o stare generală satisfăcătoare, marcând o ameliorare clinică comparativ cu etapa de înrolare. Evaluarea funcției renale nu a relevat afectarea acesteia în urma ablației arterelor renale.

Astfel, tratamentul minim invaziv prin DSAR s-a dovedit a fi inofensiv pentru pacienți, cu o rată scăzută de complicații și efecte adverse, majoritatea dintre acestea fiind minore și tranzitorii, evenimente cardiovasculare majore, precum infarct miocardic, atac vascular cerebral sau deces nefiind înregistrate în niciun caz.

Discuții

Pacienții cu HTA rezistentă au un risc crescut pentru evenimente cardiovasculare majore. Hipertrofia ventriculară stângă este o modificare comună structurală a cordului în hipertensiune și este considerată un factor de risc mai important, decât valorile majorate ale TA per se. La fel ca hipertrofia ventriculară stângă, disfuncția diastolică a VS a fost asociată cu creșterea mortalității cardiovasculare. Prin urmare, îmbunătățirea parametrilor de remodelare a VS și a funcției diastolice este o țintă importantă de tratament la pacienții cu HTA rezistentă. Cu toate acestea, majoritatea studiilor dedicate DSAR au avut doar două obiective principale – evaluarea

efectului antihipertensiv și siguranței procedurale, evaluarea modificărilor structurale a cordului și funcției diastolice fiind regăsită doar în studii unice cu un număr relativ mic a pacienților înrolați, rezultatele acestora fiind contradictorii. Astfel, Tsioufis et al. au demonstrat o reducere autentică a IMMVS apreciat ecocardiografic la pacienții supuși DSAR la 6 luni postprocedural ($WMD = -13.88 \text{ g/m}^2$, $95\% \text{ CI} = -19.94 - 7.82 \text{ g/m}^2$, $I^2 = 0$), cu un efect mai pronunțat la 12 luni ($WMD = 16.67 \text{ g/m}^2$, $95\% \text{ CI} = -25.38 - 7.97 \text{ g/m}^2$, $I^2 = 0$). Rezonanța magnetică cardiacă efectuată a confirmat reducerea IMMVS la 6 luni, dar nu și la 12 luni [100]. Conform rezultatelor obținute din cercetarea noastră a fost notată o reducere autentică a IMMVS la aplicarea a toate trei scheme de tratament la 6 luni de evaluare, lotul pacienților supuși DSAR manifestând o superioritate în ameliorarea acestui parametru ($-11.94 \pm 2.33 \text{ g/m}^2$ în lotul I M versus $-6.00 \pm 2.44 \text{ g/m}^2$ în lotul II B și $-15.79 \pm 11.17 \text{ g/m}^2$ în lotul III D, $p < 0.05$).

Totodată, putem regăsi în aceste studii mici și evaluarea unor parametri ai funcției diastolice. Rosa et al. într-un studiu clinic randomizat la 12 luni de evaluare nu au notat modificări semnificative a LAVI la pacienții supuși DSAR versus tratament medicamentos ($-0.3 \pm 20.1 \text{ ml/m}^2$, $p = 0.71$) [106]. Rezultate similare au fost notate și în studiul realizat de noi, astfel, toate trei scheme de tratament au prezentat o dinamică autentică comparabilă în ameliorarea LAVI la 6 luni (-3.30% în lotul I M versus -3.22% în lotul II B și -3.82% în lotul III D, $p > 0.05$). Deși, evaluarea complexă a tuturor parametrilor funcției diastolice spre finele studiului a demonstrat un efect benefic comparabil a tratamentului cu DSAR și a celui suplimentat cu Bisoprolol față de lotul de tratament cu Moxonidină.

Brandt et al. au evaluat evoluția fragmentului NT pro-BNP la pacienții supuși DSAR și au demonstrat o reducere semnificativă a acestuia la 6 luni postprocedural, efect înregistrat și în studiul nostru [105]. Efectele DSAR asupra insuficienței cardiace au fost investigate mai des pe modele de animale. Un studiu mic REACH-Pilot care a înrolat 7 pacienți a demonstrat îmbunătățirea testului mers 6 minute la 6 luni postprocedural [220]. Aceleași rezultate am obținut și noi demonstrând 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.

Un interes deosebit reprezintă evaluarea reacțiilor adverse și complicațiilor intra- și periprocedurale, dar și la distanță la pacienții supuși DSAR, acesta fiind unul dintre obiectivele principale a tuturor studiilor din domeniul respectiv. Astfel, absolut toate studiile din străinătate, cât și studiul realizat de noi subliniază inofensivitatea absolută a DSAR pentru pacienți,

evenimente cardiovasculare majore nefiind înregistrate în niciun caz, iar din grupul reacțiilor adverse posibile rar întâlnite și raportate și în studiile anterioare am înregistrat un caz de disecție intraprocedurală de arteră renală, rezolvat prin angioplastie.

5.8. Concluzii la capitolul 5

1. Utilizarea a toate trei regimuri terapeutice a demonstrat beneficiul în inducerea revers-remodelării, 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.
2. Tratamentul aplicat a condiționat ameliorarea parametrilor funcției diastolice și pattern-ului de umplere ventriculară, lotul pacienților tratați cu Moxonidină prezentând în acest context inferioritate față de Bisoprolol, iar tratamentul ablativ – un efect superior versus tratamentul medicamentos.
3. Blocarea sistemului nervos simpatic s-a soldat cu regresia progresivă a gradului de IC și creșterea capacității fizice la efort, loturile de tratament farmacologic prezentând un efect comparabil, însă inferior lotului pacienților supuși DSAR.
4. 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.
5. 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.
6. Atât tratamentul medicamentos, cât și cel intervențional au contribuit substanțial la ameliorarea funcției endoteliale prin reducerea nivelului de microalbuminurie și micșorarea numărului de pacienți cu proteinurie, Moxonidina manifestând inferioritate față de Bisoprolol, iar DSAR – o eficacitate net superioară față de ambele loturi de tratament farmacologic.

7. 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, nivelul NTpro-BNP și o putere înaltă de corelație cu distanța parcursă la test „mers 6 minute” și nivelul microalbuminuriei. Totodată, reducerea hipertrofiei miocardului VS a corelat cu ameliorarea parametrilor funcției diastolice, notând un grad moderat de corelație.

8. 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.

Deși numărul total de pacienți supuși DSAR nu a fost atât de mare, am considerat necesară prezentarea analizei comparative a rezultatelor obținute între 13 pacienți la care desimpatizarea arterelor renale a fost efectuată cu catetere EnligHTN și 12 pacienți cu catetere Spyral.

Astfel, tratamentului minim invaziv au fost supuși 7 (53,8%) pacienți de gen feminin și 6 (46,2%) pacienți de gen masculin din subplotul I versus 3 (25%) și 9 (75%) subiecți din subplotul II de gen feminin și masculin, respectiv ($p > 0,05$). Vârsta medie a pacienților a fost $49,31 \pm 0,23$ ani în subplotul I versus $48,83 \pm 0,35$ ani în subplotul II, $p > 0,05$. Ereditatea agravată a fost constatată la câte 9 pacienți din fiecare subplot. (Tabelul 6.1). În acest context, subploturile au fost omogene după caracteristici generale la etapa de înrolare în studiu.

Tabelul 6.1. Caracteristica generală a pacienților supuși DSAR

Variabile		Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Vârsta, ani		49,31 ± 0,23	48,83 ± 0,35	> 0,05
Sexul	feminin	7 (53,8%)	3 (25%)	> 0,05
	masculin	6 (46,2%)	9 (75%)	
Ereditate agravată		9 (69,2%)	9 (75%)	> 0,05

Complianța pacienților la tratament apreciată prin completarea chestionarului Morisky a fost înaltă la 12 (92,3%) pacienți din sublotul I versus 12 (100%) pacienți din sublotul II, aderența medie fiind constatată la 1 (7,7%) pacient din sublotul I, $p > 0,05$. La etapele următoare de evaluare toți pacienții din ambele subloturi au înregistrat o complianță înaltă la tratament, eveniment notabil până la finele perioadei de supraveghere (Tabelul 6.2).

Tabelul 6.2. Complianța la tratament a pacienților supuși DSAR

Variabile		Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	χ^2	p
inițial	înaltă	12 (92,3%)	12 (100%)	0,96	> 0,05
	medie	1 (7,7%)	-		
3 luni	înaltă	13 (100%)	12 (100%)	-	-
6 luni	înaltă	13 (100%)	12 (100%)	-	-

Luând în considerare diferența în procesul tehnic de efectuare a ablației renale cu diverse tipuri de catetere, interes reprezintă și analiza comparativă a numărului mediu de artere renale principale și ramificațiile acestora supuse ablației, cât și numărul total al punctelor de ablație. În acest mod, pacienții la care DSAR a fost efectuată cu catetere EnligHTN au avut câte 2 artere renale principale supuse ablației, aceasta nefiind efectuată în ramificațiile arterelor renale. Pe când, numărul arterelor renale principale supuse ablației cu catetere Spyral a constituit $2,33 \pm 0,14$, iar numărul mediu al ramificațiilor – $5,17 \pm 0,35$. Numărul total al punctelor de ablație a constituit în mediu $11,08 \pm 0,29$ în sublotul I versus $41,33 \pm 2,43$ în sublotul II, fiind consemnată o diferență statistic semnificativă maximă între acestea ($p < 0,001$) (Tabelul 6.3).

Tabelul 6.3. Caracteristica tehnică a procesului ablativ cu diverse tipuri de catetere

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Numărul arterelor renale principale supuse ablației	$2,00 \pm 0$	$2,33 \pm 0,14$	< 0,05
Numărul ramificațiilor supuse ablației	0	$5,17 \pm 0,35$	< 0,001
Numărul total al punctelor de ablație	$11,08 \pm 0,29$	$41,33 \pm 2,43$	< 0,001

Astfel, 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.

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

Analiza comparativă a valorilor TAS de birou la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere a constatat omogenitatea subploturilor la etapa de înrolare în studiu: $189,77 \pm 1,97$ mmHg în subplotul I versus $189,92 \pm 1,23$ mmHg în subplotul II, $p > 0,05$. La 3 luni postprocedural s-a înregistrat reducerea autentică a TAS de birou în ambele subploturi cu o superioritate manifestă în subplotul II, ceea ce determină și apariția diferenței statistice între valorile absolute la această etapă, tendința fiind menținută până la finele perioadei de supraveghere. Astfel, TAS de birou a constituit $173,15 \pm 0,78$ mmHg (- 9,57% de la valoarea inițială, $p < 0,001$) în subplotul I versus $167,33 \pm 1,09$ mmHg (- 13,54% de la valoarea inițială, $p < 0,001$) în subplotul II, $p < 0,001$. La 6 luni după efectuarea DSAR s-a notat o reducere totală a TAS de birou cu - 14,67% în subplotul I, constituind $165,54 \pm 0,67$ mmHg, și - 18,27% în subplotul II, constituind $160,67 \pm 1,20$ mmHg, $p < 0,05$ (Tabelul 6.4).

Tabelul 6.4. Evoluția TAS de birou la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Inițial	$189,77 \pm 1,97$	$189,92 \pm 1,23$	$> 0,05$
3 luni	$173,15 \pm 0,78$	$167,33 \pm 1,09$	$< 0,001$
95% CI	171,59 – 174,71 - 9,57%***	165,15 – 169,51 - 13,54%***	$< 0,01$
6 luni	$165,54 \pm 0,67$	$160,67 \pm 1,20$	$< 0,01$
95% CI	164,20 – 166,88 - 14,67%***	158,27 – 163,07 - 18,27%***	$< 0,05$

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

Valorile TAD de birou au evoluat în mod similar TAS de birou fiind omogene în subploturi la etapa inițială ($112,62 \pm 0,79$ mmHg versus $111,58 \pm 1,13$ mmHg în subploturile I și II, respectiv, $p > 0,05$), a fost notată apariția diferenței statistice începând cu 3 luni de evaluare atât între valorile absolute, cât și dinamicile acestora grație efectului superior în subplotul pacienților tratați cu catetere tip Spyral. În acest mod, la 3 luni de monitorizare TAD de birou a constituit $97,62 \pm 0,90$ mmHg în subplotul I versus $93,83 \pm 0,68$ mmHg în subplotul II, $p < 0,01$. Analiza comparativă a dinamicilor la această etapă a constatat o reducere cu - 15,47% versus - 18,93% de la valori inițiale în subploturile I și II, respectiv, $p < 0,05$. Micșorarea progresivă a valorilor

TAD de birou a continuat până la finele perioadei de monitorizare, când acestea au constituit $93,54 \pm 0,61$ mmHg cu o dinamică de la valori inițiale de $-20,44\%$ ($p < 0,001$) în subplotul I versus $89,42 \pm 0,66$ mmHg, notând o dinamică de $-24,80\%$ ($p < 0,001$) în subplotul II, $p < 0,01$ (Tabelul 6.5).

Tabelul 6.5. Evoluția TAD de birou la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Inițial	$112,62 \pm 0,79$	$111,58 \pm 1,13$	$> 0,05$
3 luni	$97,62 \pm 0,90$	$93,83 \pm 0,68$	$< 0,01$
95% CI	$95,82 - 99,42$ $-15,47\%^{***}$	$92,47 - 95,19$ $-18,93\%^{***}$	$< 0,05$
6 luni	$93,54 \pm 0,61$	$89,42 \pm 0,66$	$< 0,001$
95% CI	$92,32 - 94,76$ $-20,44\%^{***}$	$88,10 - 90,74$ $-24,80\%^{***}$	$< 0,01$

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

Astfel, 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.

Valorile TAS m/24 ore majorate la etapa de înrolare în studiu în ambele subploturi s-au redus statistic semnificativ de la a 3-a lună de evaluare, efectul benefic maxim fiind notat la finele perioadei de supraveghere, subplotul pacienților supuși DSAR cu catetere tip Spyral manifestând o superioritate absolută față de subplotul I. În acest mod, valorile TAS m/24 ore la 3 luni postprocedural au constituit $157,46 \pm 3,58$ mmHg în subplotul I versus $149,50 \pm 3,25$ mmHg în subplotul II, $p > 0,05$. Analiza comparativă a dinamicilor la această etapă a notat o reducere statistic autentică ($p < 0,001$) în ambele subploturi cu efect superior în subplotul II: $-12,46\%$ versus $-18,94\%$ în subploturile I și II, respectiv, $p < 0,05$. Micșorarea TAS m/24 ore a continuat până la 6 luni de evaluare, când se înregistrează $-18,38\%$ de la valoarea inițială în subplotul I versus $-26,17\%$ în subplotul II, $p < 0,05$. Astfel, DSAR a redus valorile TAS m/24 ore de la $176,54 \pm 3,30$ mmHg la etapa inițială la $149,46 \pm 3,11$ mmHg în subplotul I și de la $177,33 \pm 2,19$ mmHg la $141,0 \pm 3,10$ mmHg în subplotul II, cateterele Spyral manifestând un efect net superior (Tabelul 6.6).

Tabelul 6.6. Dinamica TAS m/24 ore la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	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: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Reducerea autentică a valorilor TAS m/zi s-a notat în ambele subloturi de la 3 luni de evaluare cu exprimarea efectului maxim către finele studiului și reducerea totală de la valori inițiale cu – 17,25% în sublotul I versus – 24,45% în sublotul II, $p < 0,01$. Ulterior, valorile TAS m/zi s-au redus către a 6-a lună de evaluare până la $153,0 \pm 1,36$ mmHg și $145,0 \pm 2,17$ mmHg în subloturile I și II, respectiv, sublotul II marcând efect superior sublotului I (Tabelul 6.7).

Tabelul 6.7. Dinamica TAS m/zi la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Inițial	179,39 ± 2,37	180,17 ± 2,22	> 0,05
3 luni	163,77 ± 1,99	155,33 ± 3,10	< 0,05
95% CI	159,79 – 167,75 - 9,53%***	149,13 – 161,53 - 16,31%***	< 0,01
6 luni	153,00 ± 1,36 - 17,25%***	145,00 ± 2,17 - 24,45%***	> 0,05 < 0,01

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

Omogene după valorile TAS m/noapte la etapa de înrolare în studiu ambele subloturi au înregistrat o reducere statistic semnificativă a acestora de la 3 luni de evaluare, notând o dinamică cu – 9,47% în sublotul I versus – 14,11% în sublotul II, aceasta fiind statistic superioară în favoarea sublotului II, $p < 0,001$. Către a 6-a lună de monitorizare valorile TAS m/noapte au constituit $144,0 \pm 1,88$ mmHg în sublotul I versus $140,17 \pm 1,04$ mmHg în sublotul II, $p > 0,05$. La analiza comparativă a dinamicilor la această etapă putem nota o diferență statistic autentică a acestora între subloturi: - 16,99% de la valoarea inițială versus – 23,31% în subloturile I și II, $p < 0,001$ (Tabelul 6.8).

Tabelul 6.8. Dinamica TAS m/noapte la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Inițial	168,31 ± 1,78	172,75 ± 0,77	> 0,05
3 luni	153,85 ± 1,94 - 9,47%***	151,42 ± 0,68 - 14,11%***	> 0,05 < 0,001
6 luni	144,00 ± 1,88 - 16,99%***	140,17 ± 1,04 - 23,31%***	> 0,05 < 0,001

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

Odată cu reducerea valorilor TAS a fost înregistrată și reducerea autentică a valorilor TAD apreciate prin MAATA începând cu 3 luni postprocedural, efectul benefic fiind în creștere progresivă până la finele perioadei de supraveghere. Astfel, TAD m/24 ore s-a redus de la 106,08 ± 1,22 mmHg la 90,31 ± 0,71 mmHg în sublotul I, prezentând o reducere cu - 17,48% de la valoarea inițială și de la 108,50 ± 1,36 mmHg la 88,33 ± 0,43 mmHg în sublotul II, diminuarea cu - 22,82%. Subloturile fiind omogene după valorile TAD m/24 ore la etapa inițială și 3 luni de evaluare, către a 6-a lună postprocedural devin neomogene ($p < 0,05$) din contul dinamicii mai exprimate în sublotul pacienților tratați cu catetere Spyral ($p < 0,01$) (Tabelul 6.9).

Tabelul 6.9. Dinamica TAD m/24 ore la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	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 95% CI	90,31 ± 0,71 88,89 – 91,73 - 17,48%***	88,33 ± 0,43 87,47 – 89,19 - 22,82%***	< 0,05 < 0,01

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

TAD m/zi s-a redus substanțial deja la 3 luni postprocedural în ambele subloturi, dinamica fiind neomogenă pe toată perioada de desfășurare a studiului, sublotul II de pacienți manifestând un efect net superior. Totodată, subloturile omogene după valori medii ale TAD m/zi la etapa de înrolare în studiu, începând cu 3 luni de monitorizare prezintă diferența statistică între ele. Așadar, la 3 luni de evaluare TAD m/zi în sublotul I a constituit 100,0 ± 1,24 mmHg, prezentând o dinamică de - 9,07% de la inițial, în sublotul II 93,25 ± 0,61 mmHg cu o dinamică de - 16,65% de la valori inițiale, $p < 0,001$. La 6 luni de monitorizare TAD m/zi s-a redus de la valori inițiale cu 17,23% versus 21,76% în subloturile I și II, respectiv, $p < 0,05$. Valorile medii

ale TAD m/zi la 6 luni au constituit $93,0 \pm 0,58$ mmHg în subplotul I versus $89,33 \pm 0,51$ mmHg în subplotul II, $p < 0,001$ (Tabelul 6.10).

Tabelul 6.10. Dinamica TAD m/zi la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Inițial	$109,00 \pm 1,36$	$108,75 \pm 1,30$	$> 0,05$
3 luni	$100,00 \pm 1,24$	$93,25 \pm 0,61$	$< 0,001$
95% CI	97,52 – 102,48 - 9,07%***	92,03 – 94,47 - 16,65%***	$< 0,001$
6 luni	$93,00 \pm 0,58$	$89,33 \pm 0,51$	$< 0,001$
95% CI	91,84 – 94,16 - 17,23%***	88,31 – 90,35 - 21,76%***	$< 0,05$

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

La etapa inițială subploturile au fost omogene după valori ale TAD m/noapte: $103,54 \pm 1,10$ mmHg în subplotul I versus $103,17 \pm 1,03$ mmHg în subplotul II, $p > 0,05$. Începând cu 3 luni postprocedural subploturile devin neomogene ($92,46 \pm 0,73$ mmHg versus $88,92 \pm 0,40$ mmHg în subploturile I și II, respectiv, $p < 0,001$) datorită efectului superior al subplotului II în ameliorarea TAD m/noapte, astfel notând o dinamică de $-11,99\%$ în subplotul I versus $-16,04\%$ în subplotul II, $p < 0,05$. Către finele studiului valorile TAD m/noapte scad progresiv în ambele subploturi, înregistrând la 6 luni de evaluare $88,0 \pm 0,60$ mmHg în subplotul I versus $83,50 \pm 0,34$ mmHg în subplotul II, $p < 0,001$. Astfel, DSAR cu catetere EnligHTN a condiționat reducerea TAD m/noapte cu $17,69\%$ și cu $23,55\%$ la folosirea cateterelor Spyral, ultimele prezentând un efect superior în ameliorarea acestui parametru ($p < 0,01$) (Tabelul 6.11).

Tabelul 6.11. Dinamica TAD m/noapte la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Inițial	$103,54 \pm 1,12$	$103,17 \pm 1,03$	$> 0,05$
3 luni	$92,46 \pm 0,73$	$88,92 \pm 0,40$	$< 0,001$
95% CI	91,0 – 93,92 - 11,99%***	88,12 – 89,72 - 16,04%***	$< 0,05$
6 luni	$88,0 \pm 0,60$	$83,50 \pm 0,34$	$< 0,001$
95% CI	86,80 – 89,20 - 17,69%***	82,82 – 84,18 - 23,55%***	$< 0,01$

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

Variabilitatea majorată pentru TAS m/zi la etapa de înrolare în studiu a diminuat statistic autentic în ambele subploturi, atingând valori de referință de la 3 luni postprocedural, efectul

benefic semnalând o creștere progresivă până la finele perioadei de supraveghere. Astfel, subloturile fiind omogene la etapa inițială după valorile medii ale TAS m/zi ($16,87 \pm 0,22$ mmHg în sublotul I versus $17,17 \pm 0,19$ mmHg în sublotul II, $p > 0,05$), la 3 luni de evaluare devin neomogene ($14,79 \pm 0,42$ mmHg în sublotul I versus $13,67 \pm 0,29$ mmHg în sublotul II, $p < 0,05$) grație dinamicii superioare în sublotul pacienților supuși DSAR cu catetere Spyral. Reducerea variabilității TAS m/zi la această etapă a constituit – 22,61% în sublotul I și – 31,17% în sublotul II, $p < 0,01$. Această tendință se menține până la finele studiului, când variabilitatea TAS m/zi a constituit $12,34 \pm 0,50$ mmHg în sublotul I versus $10,83 \pm 0,33$ mmHg în sublotul II, $p < 0,05$. Dinamica totală semnalată la această etapă – 47,93% de la valoarea inițială în sublotul I și – 66,26% în sublotul II, $p < 0,01$ (Figura 6.1).

O evoluție similară a fost înregistrată și în variabilitatea valorilor medii ale TAS pe parcursul orelor nocturne. La etapa inițială valori majorate a variabilității TAS m/noapte au fost notate în ambele subloturi, acestea fiind omogene după parametru dat: $15,81 \pm 0,16$ mmHg versus $15,49 \pm 0,10$ mmHg în subloturile I și II, respectiv, $p > 0,05$. Începând cu 3 luni postprocedural sublotul pacienților supuși DSAR manifestă superioritatea absolută în reducerea variabilității nocturne a TAS, efectul fiind menținut până la 6 luni de evaluare. În acest mod, variabilitatea TAS m/noapte la 3 luni de monitorizare s-a redus cu 17,62% de la valoarea inițială, constituind $14,39 \pm 0,29$ mmHg (95% CI [13,81 – 14,97]) în sublotul I, și cu 31,81%, constituind $13,15 \pm 0,43$ mmHg (95% CI [12,29 – 14,01]) în sublotul II, $p < 0,01$. Spre finele perioadei de supraveghere variabilitatea TAS m/noapte a înregistrat valori medii de $12,23 \pm 0,38$ mmHg (95% CI [11,47 – 12,99]) versus $10,83 \pm 0,36$ mmHg (95% CI [10,11 – 11,55]) în subloturile I și II, respectiv, $p < 0,05$. Micșorarea variabilității TAS m/noapte de la valori inițiale a constituit – 39,04% în sublotul I și – 59,86% în sublotul II, analiza comparativă a dinamicilor la această etapă notând diferența statistică între ele ($p < 0,01$) grație efectului superior a cateterelor Spyral (Figura 6.1).

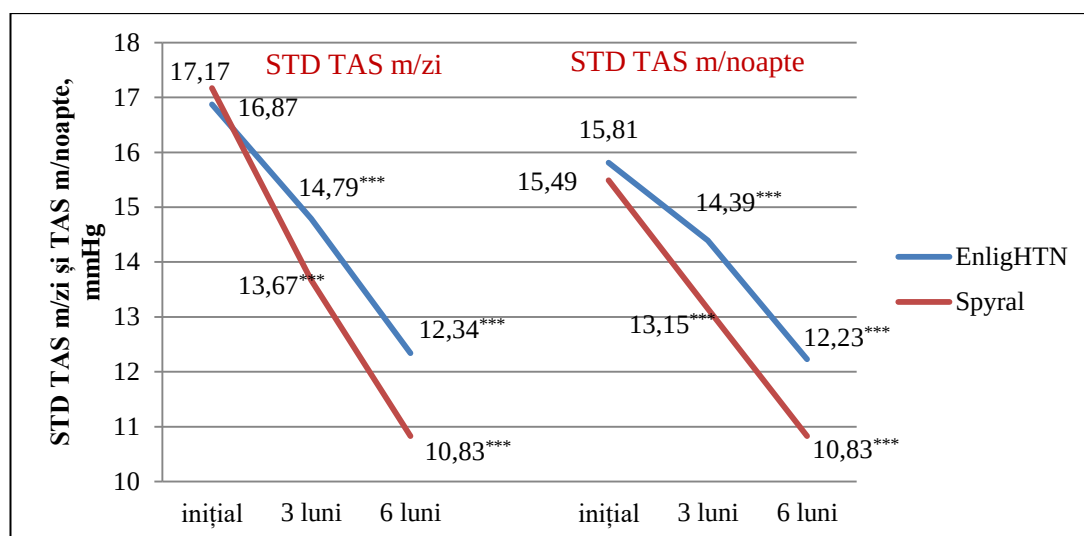


Figura 6.1. Evoluția variabilității TAS la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere

Valori majorate ale variabilității TAD m/zi și omogenitatea subloturilor au fost constatate la etapa de înrolare în studiu: $15,81 \pm 0,16$ mmHg în sublotul I versus $15,49 \pm 0,10$ mmHg în sublotul II, $p > 0,05$. La următoarele etape de evaluare subloturile nu mai sunt omogene datorită dinamicii mai evidente în sublotul pacienților supuși DSAR cu catetere Spyral, deși modificări statistice autentice în reducerea variabilității TAD m/zi au fost notate în ambele subloturi. Astfel, la 3 luni de evaluare s-a înregistrat redresarea variabilității TAD m/zi către valori de referință: $13,64 \pm 0,26$ mmHg (95% CI [13,12 – 14,16]) în sublotul I, cu o reducere de la valori inițiale de 16,27%, versus $12,26 \pm 0,33$ mmHg (95% CI [11,60 – 12,92]) în sublotul II, marcând o reducere de – 27,45%, $p < 0,01$. Spre finele studiului variabilitatea TAD m/zi a constituit $11,89 \pm 0,31$ mmHg (95% CI [11,27 – 12,51]) versus $10,30 \pm 0,26$ mmHg (95% CI [9,78 – 10,82]) în subloturile I și II, respectiv, $p < 0,01$. Analiza comparativă a dinamicilor la această etapă (– 33,83% în sublotul I versus – 51,51% în sublotul II, $p < 0,01$) denotă superioritatea absolută a sublotului I în ameliorarea variabilității TAD m/zi (Figura 6.2).

Omogenitatea subloturilor după valori medii ale variabilității nocturne a TAD a fost înregistrată la etapă inițială: $13,59 \pm 0,15$ mmHg în sublotul I versus $13,63 \pm 0,16$ mmHg în sublotul II, $p > 0,05$. La 3 luni după tratament ablativ s-a notat o reducere autentică a acesteia în ambele subloturi fără diferența statistică a dinamicilor: – 20,81% în sublotul I versus – 21,15% în sublotul II, $p > 0,05$. Spre finele studiului variabilitatea TAD m/noapte a fost $10,31 \pm 0,24$ mmHg în sublotul I versus $9,88 \pm 0,19$ mmHg în sublotul II ($p > 0,05$), iar micșorarea acesteia de la valori inițiale a constituit 32,76% versus 38,41% în subloturile I și II, respectiv, $p > 0,05$ (Figura 6.2).

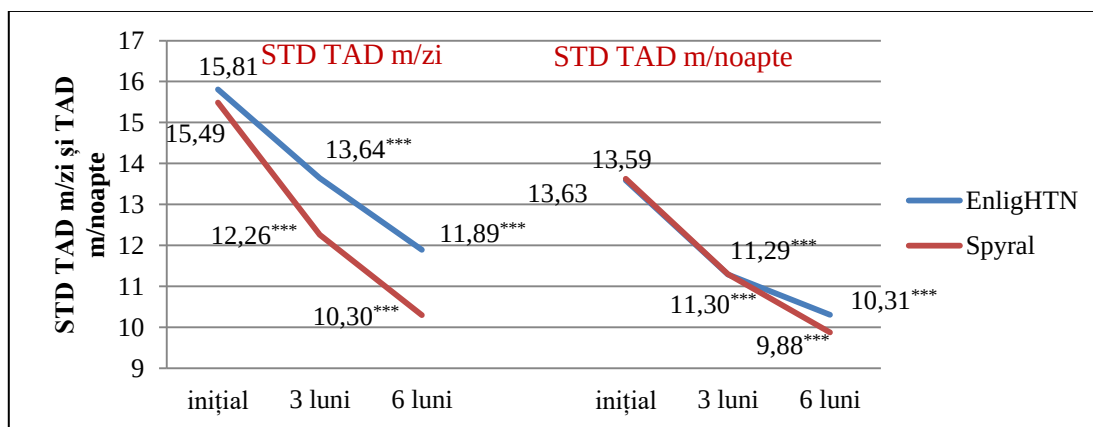


Figura 6.2. Evoluția variabilității TAD la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere

Analiza tipului de profil diurn circadian a demonstrat o repartitie omogenă a pacienților în ambele subploturi la etapa inițială cu ponderea cea mai mare a profilului „non-dipper”, astfel, acesta fiind înregistrat la 10 (76,9%) și 11 (84,6%) pacienți din subplotul I versus 9 (75%) și 8 (66,7 %) pacienți din subplotul II pentru TAS și TAD respectiv. Profilul patologic „night-picker” pentru TAS și TAD a fost notat la 3 (23,1%) și 2 (15,4%) subiecți din subplotul I, „over-dipper” – la 2 (16,7%) și 1 (8,3%) pacienți din subplotul II, respectiv. Profilul fiziologic „dipper” a fost constatat doar la 1 (8,3%) pacient pentru TAS și 3 (25%) – pentru TAD din subplotul II. Ameliorarea profilului diurn apare deja la 3 luni după efectuarea DSAR, când profilul fiziologic „dipper” este constatat la 2 (15,4%) pacienți pentru TAS și 1 (7,7%) pentru TAD din subplotul I versus 2 (16,7%) pentru TAS și TAD din subplotul II, fără a nota diferența statistică semnificativă a dinamicilor. Către finele studiului pacienții din subplotul II supuși DSAR cu catetere Spyral manifestă o superioritate față de pacienții din subplotul I în ameliorarea profilului diurn circadian astfel, profilul fiziologic „dipper” este recăpătat de către 5 (41,7%) și 4 (33,3%) pacienți pentru TAS și TAD din subplotul II versus 3 (23,1%) și 2 (15,4%) pacienți pentru TAS și TAD din subplotul I (Tabelul 6.12).

Tabelul 6.12. Repartiția pacienților după tipul profilului diurn circadian la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere, N (%)

Variabile		Sublotul I EnligHTN		Sublotul II Spyral		χ^2		p	
		TAS	TAD	TAS	TAD	TAS	TAD	TAS	TAD
Inițial	Night-picker	3 (23,1%)	2 (15,4%)	-	-	6,02	6,44	> 0,05	> 0,05
	Non-dipper	10 (76,9%)	11 (84,6%)	9 (75,0%)	8 (66,7%)				
	Dipper	-	-	1 (8,3%)	3 (25,0%)				
	Over-dipper	-	-	2 (16,7%)	1 (8,3%)				
3 luni	Night-picker	1 (7,7%)	1 (7,7%)	-	-	2,39	4,52	> 0,05	> 0,05
	Non-dipper	10 (76,9%)	11 (84,6%)	8 (66,7%)	7 (58,3%)				
	Dipper	2 (15,4%)	1 (7,7%)	3 (25,0%)	5 (41,7%)				
	Over-dipper	-	-	1 (8,3%)	-				
6 luni	Night-picker	-	-	-	-	3,23	5,00	> 0,05	< 0,05
	Non-dipper	10 (76,9%)	11 (84,6%)	5 (41,7%)	5 (41,7%)				
	Dipper	3 (23,1%)	2 (15,4%)	7 (58,3%)	7 (58,3%)				
	Over-dipper	-	-	-	-				

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

Odată cu reducerea valorilor tensionale la pacienții supuși DSAR a fost redusă și cantitatea medicamentelor administrate. Astfel, la etapa de înrolare în studiu numărul mediu de medicamente administrate a constituit $5,20 \pm 0,30$ și $5,30 \pm 0,10$ în subloturile I și II, respectiv, fără diferențe statistice între ele. La 3 luni postprocedural a fost înregistrată reducerea numărului de remedii farmacologice administrate până la $3,90 \pm 0,20$ în sublotul I și $3,70 \pm 0,40$ în sublotul II, cu apariția semnificației statistice între loturi ($p < 0,05$) datorită unui număr mai redus în sublotul II. Către a 6-a lună de evaluare grație reducerii progresive a valorilor tensionale în ambele subloturi se menține aceeași tendință de micșorare a numărului de medicamente administrate cu creșterea semnificației statistice între grupuri: $3,30 \pm 0,10$ în sublotul I versus $2,80 \pm 0,20$ în sublotul II, $p < 0,01$.

Remediile antihipertensive administrate au aparținut diverselor grupe farmacologice și au fost indicate conform profilului cardiovascular individual fiecărui pacient. În acest mod, la etapa inițială toți pacienții înrolați au administrat un BRA, BCC și diuretic, 6 (46,2%) pacienți din sublotul I și 5 (42,7%) pacienți din sublotul II au necesitat un beta-blocant, câte 4 pacienți din fiecare sublot – agonist selectiv al receptorilor I1 – Moxonidină și câte 3 pacienți – antagonist al

aldosteronului – Spironolactona. După tratament minim invaziv prin DSAR necesitatea în anumite grupe de medicamente a disparut treptat odată cu instalarea efectului antihipertensiv astfel, precum IECA/BRA au necesitat 10 (76,9%) și 8 (66,7%) pacienți, BCC – 6 (46,2%) și 4 (33,3%) pacienți, diuretice – câte 6 pacienți (46,2% și 50,0 %). Modificarea tratamentului pacienților, valorile tensionale ale cărora pe fondalul triplei terapie se mențineau peste valorile țintă, a fost posibilă începând cu 3 luni după efectuarea DSAR prin suplimentarea cu Spironolactonă. Astfel, la 3 luni postprocedural aceasta a fost introdusă în tratamentul a 2 (15,4%) subiecți din subplotul I și 1 (8,3%) din subplotul II. Spre finele studiului doar 1 (7,7%) pacient din subplotul I a necesitat tratamentul de a patra treaptă cu Spironolactonă (Tabelul 6.13).

Tabelul 6.13. Analiza comparativă a medicației antihipertensive administrate

	inițial		3 luni		6 luni	
	Sublotul I	Sublotul II	Sublotul I	Sublotul II	Sublotul I	Sublotul II
Numărul total de medicamente administrate, M ± m 95% CI	5,20±0,30	5,30±0,10	3,90±0,20 3,50-4,30	3,70±0,40 2,90-4,50	3,30±0,10 3,10-3,50	2,80±0,20 2,40-3,20
p	> 0,05		< 0,05		< 0,01	
Grupe de medicamente administrate, N (%)						
IECA/BRA	13 (100,0%)	12 (100%)	11 (84,6%)	9 (75,0%)	10 (76,9%)	8 (66,7%)
BCC	13 (100,0%)	12 (100,0%)	10 (76,9%)	9 (75,0%)	6 (46,2%)	4 (33,3%)
Diuretice	13 (100,0%)	12 (100,0%)	7 (53,8%)	8 (66,7%)	6 (46,2%)	6 (50,0%)
Beta-blocante	6 (46,2%)	5 (41,7%)	-	-	-	-
Agoniști selectivi ai receptorilor imidazolini I1	4 (30,8%)	4 (33,3%)	-	-	-	-
Antagoniști ai aldosteronului	3 (23,1%)	3 (25,0%)	2 (15,4%)	1 (8,3%)	1 (7,7%)	-

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

Desimpatizarea arterelor renale cu ambele tipuri de catetere a condiționat reducerea comparabilă a hipertrofiei miocardului VS prin micșorarea grosimii SIV, PPVS și a IMMVS, catetere Spyral exprimând o potență superioară în ameliorarea acestor parametri față de cateterele EnligHTN. Astfel, reducerea autentică a grosimii SIV a avut loc la 6 luni postprocedural: - 4,64% în subplotul I versus - 7,10% în subplotul II, $p > 0,05$. Analiza comparativă a dinamicilor între subploturi nu a notat diferența statistică între ele, însă în subplotul II dinamica a avut o semnificație statistică mai înaltă (Figura 6.4).

Modificări similare au fost înregistrate și în dinamica grosimii PPVS, aceasta notând o reducere statistic autentică la 6 luni de evaluare, cu o potență mai înaltă în rândul pacienților supuși ablației cu catetere Spyral: - 2,16% versus - 5,20% în subploturile I și II, $p > 0,05$. În acest mod, valoarea medie a PPVS către finele studiului a constituit $13,46 \pm 0,35$ mm (95% CI [12,76 – 14,16]) în subplotul I versus $12,58 \pm 0,19$ mmHg (95% CI [12,20 – 12,96]) în subplotul II, acestea devenind neomogene ($p < 0,05$) datorită dinamicii mai exprimate în subplotul II (figura 6.3).

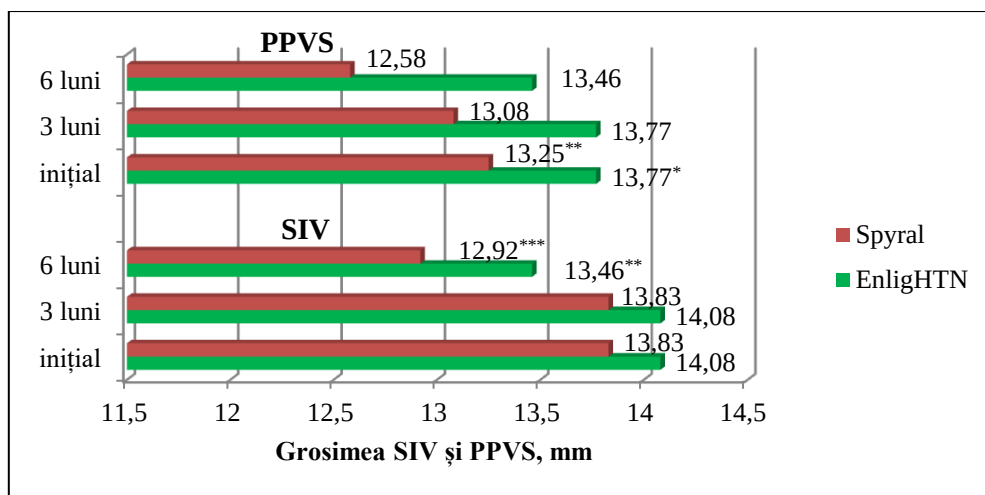


Figura 6.3. Evoluția SIV și PPVS la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere

În mod firesc, reducerea grosimii SIV și a PPVS a condiționat și micșorarea IMMVS, acesta notând o dinamică autentică la 6 luni de evaluare doar în subplotul II: 18,76% în subplotul I versus 32,30% în subplotul II, fără diferență statistică a dinamicilor la analiza comparativă între subploturi ($p > 0,05$). În acest mod, către finele studiului valorile medii ale IMMVS au constituit $131,76 \pm 10,0$ g/m² în subplotul I versus $147,37 \pm 14,47$ g/m² în subplotul II ($p > 0,05$), fără a atinge valorile de referință (Tabelul 6.14).

Tabelul 6.14. Evoluția IMMVS la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere, g/m² (M ± m)

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Inițial	148,97 ± 10,18	182,23 ± 15,66	> 0,05
3 luni	145,30 ± 10,10 - 2,42%	167,99 ± 14,61 - 14,86%	> 0,05 > 0,05
6 luni	131,76 ± 10,00 - 18,76%	147,37 ± 14,47 - 32,30%*	> 0,05 > 0,05

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

Repartiția pacienților după tipul de remodelare a miocardului VS a fost omogenă între subloturi la etapa inițială. Majoritatea pacienților au prezentat hipertrofia concentrică: 8 (61,5%) versus 6 (50,0%) pacienți din subloturile I și II, respectiv. Remodelarea concentrică a fost consemnată la 3 (23,1%) pacienți din sublotul I și 1 (8,3%) pacient din sublotul II. Cel mai nefavorabil tip de remodelare – hipertrofia excentrică a fost prezentă la 2 (15,4%) și 5 (41,7%) pacienți din subloturile I și II, respectiv. La 3 luni după efectuarea DSAR ameliorarea tipului de remodelare apare doar în sublotul II, în care 1 (8,3%) pacient a înregistrat trecerea din hipertrofia concentrică în remodelare concentrică. Către a 6-a lună de evaluare ameliorarea tipului de remodelare a miocardului VS poate fi notată în fiecare grup, sublotul pacienților supuși DSAR cu catetere Spyral manifestând o superioritate față de sublotul I. Astfel, către finele studiului s-a micșorat numărul pacienților care au prezentat hipertrofia concentrică, aceasta fiind notată la 7 (53,8%) și 3 (25,0%) pacienți din subloturile I și II, respectiv, precum și cea excentrică – 1 (7,7%) și 4 (33,3%) pacienți din subloturile I și II, respectiv. Remodelarea concentrică a fost înregistrată la 4 (30,8%) pacienți din sublotul I și 3 (25,0%) pacienți din sublotul II, iar la 1 (7,7%) și 2 (16,7%) pacienți din subloturile I și II a fost consemnată restabilirea geometriei normale a VS (Tabelul 6.15).

Tabelul 6.15. Repartiția pacienților conform tipului de remodelare a miocardului VS (N, %)

		Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	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

Pentru diagnosticarea și aprecierea gradului de disfuncție diastolică au fost evaluate patru variabile: volumul indexat al atrului stâng (LAVI), viteza unde e' la nivel septal, raportul E/ e' și viteza maximă la nivelul valvei tricuspide (TRvel).

Majorat la etapa de înrolare în studiu în ambele subloturi ($37,62 \pm 0,40$ ml/m² versus $38,25 \pm 0,48$ ml/m² în sublotul I și II, respectiv, $p > 0,05$), volumul indexat al AS s-a redus statistic semnificativ la 3 luni de evaluare doar în sublotul II (- 0,87%, $p < 0,05$), constituind la

această etapă $37,39 \pm 0,33 \text{ ml/m}^2$ versus $37,92 \pm 0,42 \text{ ml/m}^2$ în subloturile I și II, respectiv, fără diferența statistică a valorilor medii ($p > 0,05$). La 6 luni postprocedural LAVI a constituit $36,23 \pm 0,30 \text{ ml/m}^2$ în sublotul I versus $36,83 \pm 0,39 \text{ ml/m}^2$ în sublotul II, $p > 0,05$. Dinamica statistic autentică a parametrului dat la această etapă a fost notată în ambele subloturi, astfel reducerea totală de la valori inițiale fiind $-3,81\%$ în sublotul I și $-3,83\%$ în sublotul II. Deși reducerea autentică a LAVI în sublotul pacienților supuși DSAR cu catetere Spyral apare la o etapă mai precoce sublotului cateterelor EnligHTN, dinamica modificărilor nu a înregistrat diferențe statistice între subloturi, spre finele studiului acestea manifestând ameliorarea comparabilă a LAVI (Tabelul 6.16).

Tabelul 6.16. Evoluția LAVI la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere, ml/m^2 ($M \pm m$)

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Inițial	$37,62 \pm 0,40$	$38,25 \pm 0,48$	$> 0,05$
3 luni	$37,39 \pm 0,33$ $- 0,60\%$	$37,92 \pm 0,42$ $- 0,87\%^*$	$> 0,05$ $> 0,05$
6 luni	$36,23 \pm 0,30$ $- 3,81\%^{***}$	$36,83 \pm 0,39$ $- 3,83\%^{***}$	$> 0,05$ $> 0,05$

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

Velocitatea septală a undei e' la etapa inițială a fost redusă în ambele subloturi în mod comparabil: $4,08 \pm 0,10 \text{ cm/s}$ în sublotul I versus $3,96 \pm 0,06 \text{ cm/s}$ în sublotul II, $p > 0,05$. La 3 luni de evaluare aceasta a constituit $4,18 \pm 0,05 \text{ cm/s}$ în sublotul I și $4,18 \pm 0,03 \text{ cm/s}$ în sublotul II ($p > 0,05$), înregistrând o dinamică nesemnificativă în sublotul cateterelor EnligHTN ($+2,26\%$, $p > 0,05$) și una semnificativă în sublotul cateterelor Spyral ($+5,10\%$, $p < 0,05$). Spre finele studiului majorarea statistic autentică a vitezei septale a undei e' a fost notată în ambele subloturi, semnificația statistică în sublotul II fiind mai înaltă ($+12,02\%$, $p < 0,001$) comparativ cu sublotul I ($+9,21\%$, $p < 0,01$), dinamica modificărilor însă fiind comparabilă între subloturi. Astfel, la 6 luni după DSAR viteza septală a undei e' a rămas sub valorile de referință în ambele subloturi și a constituit $4,49 \pm 0,03 \text{ cm/s}$ în sublotul I versus $4,50 \pm 0,02 \text{ cm/s}$ în sublotul II, $p > 0,05$ (Tabelul 6.17).

Tabelul 6.17. Evoluția vitezei undei e' la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere, cm/s ($M \pm m$)

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Inițial	$4,08 \pm 0,10$	$3,96 \pm 0,06$	$> 0,05$
3 luni	$4,18 \pm 0,05$ $+ 2,26\%$	$4,18 \pm 0,03$ $+ 5,10\%^*$	$> 0,05$ $> 0,05$
6 luni	$4,49 \pm 0,03$ $+ 9,21\%^{**}$	$4,50 \pm 0,02$ $+ 12,02\%^{***}$	$> 0,05$ $> 0,05$

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

Analiza raportului E/e' a conturat omogenitatea subploturilor la etapa de înrolare în studiu: $14,21 \pm 0,06$ versus $14,24 \pm 0,07$ în subploturile I și II, respectiv, $p > 0,05$. La 3 luni de evaluare s-a notat redresarea acestuia la valori normale în subplotul pacienților supuși DSAR cu catetere EnligHTN, constituind $13,97 \pm 0,05$ și o dinamică de la valori inițiale de $-1,72\%$ ($p < 0,05$). În subplotul cateterelor Spyral raportul E/e' a constituit $14,08 \pm 0,04$, reducerea la această etapă nefiind statistic semnificativă ($-1,19\%$, $p > 0,05$). Către finele studiului raportul E/e' a notat valori de referință în ambele subploturi, fără diferența statistică între ele: $13,62 \pm 0,06$ în subplotul I versus $13,61 \pm 0,02$ în subplotul II, $p > 0,05$. Dinamica modificărilor produse la 6 luni de evaluare a înregistrat o reducere autentică de semnificație statistică înaltă în ambele subploturi, fără diferențe statistice între ele: $-4,39\%$ versus $-4,66\%$ în subploturile I și II, respectiv, $p > 0,05$ (Tabelul 6.18).

Tabelul 6.18. Evoluția raportului E/e' la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere, ($M \pm m$)

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Inițial	$14,21 \pm 0,06$	$14,24 \pm 0,07$	$> 0,05$
3 luni	$13,97 \pm 0,05$ $-1,72\%^*$	$14,08 \pm 0,04$ $-1,19\%$	$> 0,05$ $> 0,05$
6 luni	$13,62 \pm 0,06$ $-4,39\%^{***}$	$13,61 \pm 0,02$ $-4,66\%^{***}$	$> 0,05$ $> 0,05$

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

Majorată la etapa de recrutare în studiu ($3,0 \pm 0,03$ m/s în subplotul I versus $3,0 \pm 0,04$ m/s în subplotul II, $p > 0,05$) viteza maximă tricuspidiană a notat o reducere statistic semnificativă deja la 3 luni postprocedural în ambele subploturi: $-2,45\%$ în subplotul I, constituind o valoare medie de $2,93 \pm 0,03$ m/s, versus $-3,12\%$ în subplotul II, cu o valoare medie de $2,91 \pm 0,04$ m/s. Reducerea progresivă a TRvel a continuat până la finele perioadei de supraveghere, când aceasta a constituit $2,89 \pm 0,02$ m/s versus $2,88 \pm 0,03$ m/s în subploturile I și II, respectiv, $p > 0,05$. Micșorarea vitezei tricuspidiene de la valori inițiale către această etapă a fost $-3,74\%$ în subplotul I versus $-3,12\%$ în subplotul II, $p > 0,05$. Analiza comparativă atât a valorilor medii, cât și dinamicilor acestora nu a notat diferențe statistice semnificative între subploturi la nicio etapă, ambele tipuri de catetere astfel manifestând un efect benefic comparabil în ameliorarea parametrului dat (Tabelul 6.19).

Tabelul 6.19. Evoluția TRvel la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere, m/s (M ± m)

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Inițial	3,00 ± 0,03	3,00 ± 0,04	> 0,05
3 luni	2,93 ± 0,03 - 2,45%***	2,91 ± 0,04 - 3,12%***	> 0,05 > 0,05
6 luni	2,89 ± 0,02 - 3,74%***	2,88 ± 0,03 - 4,16%***	> 0,05 > 0,05

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

La evaluarea parametrilor fluxului transmitral (raportul E/A, TDE, TRIV) s-au notat valori anormale ale acestora la etapa de înrolare în studiu în ambele subloturi. Astfel, raportul E/A micșorat la etapa inițială ($0,76 \pm 0,01$ versus $0,74 \pm 0,01$ în subloturile I și II, respectiv, $p > 0,05$) a înregistrat o dinamică statistic autentică doar spre finele studiului. La 3 luni de monitorizare raportul E/A a constituit $0,87 \pm 0,05$ în sublotul I versus $0,79 \pm 0,01$ în sublotul II, $p > 0,05$. Către a 6-a lună postprocedural acesta s-a majorat în sublotul I cu + 15,88% ($p < 0,001$), notând o valoare medie de $0,90 \pm 0,02$, și în sublotul II cu + 13,07% ($p < 0,001$), cu o valoare medie de $0,86 \pm 0,01$. Analiza comparativă a dinamicilor nu a înregistrat diferențe statistic semnificative a acestora între subloturi (Tabelul 6.20).

Tabelul 6.20. Evoluția raportului E/A la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere, (M ± m)

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Inițial	0,76 ± 0,01	0,74 ± 0,01	> 0,05
3 luni	0,87 ± 0,05 + 9,96%	0,79 ± 0,01 + 6,76%	> 0,05 > 0,05
6 luni	0,90 ± 0,02 + 15,88%***	0,86 ± 0,01 + 13,07%***	> 0,05 > 0,05

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

Timpul de decelerare a undei E majorat a fost înregistrat în ambele subloturi la etapa inițială: $235,54 \pm 2,03$ msec în sublotul I versus $241,25 \pm 1,40$ msec în sublotul II, fiind consemnată omogenitatea subloturilor după parametru dat. O dinamică semnificativă a acestuia a fost notată la 3 luni de evaluare doar în sublotul II (- 2,16%, $p < 0,01$), constituind o valoare medie de $236,17 \pm 0,44$ msec, sublotul I prezentând valori medii comparabile cu sublotul II de $236,46 \pm 1,14$ msec, nefiind înregistrată dinamica autentică a acestora. Către a 6-a lună de monitorizare TDE a constituit $228,0 \pm 0,73$ msec versus $229,17 \pm 0,37$ msec în loturile I și II, respectiv, $p > 0,05$. Dinamica la această etapă a fost statistic semnificativă comparabilă în ambele subloturi: - 3,31% în sublotul I versus - 5,28% în sublotul II, $p > 0,05$. În acest mod,

DSAR cu catetere Spyral a ameliorat TDE la o etapă mai precoce, iar reducerea finală a acestuia a avut o semnificație statistică mai înaltă comparativ cu cateterele EnligHTN (Tabelul 6.21).

Tabelul 6.21. Evoluția TDE la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere, msec (M ± m)

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Inițial	235,54 ± 2,03	241,25 ± 1,40	> 0,05
3 luni	236,46 ± 1,14 + 0,39%	236,17 ± 0,44 - 2,16% ^{**}	> 0,05 < 0,05
6 luni	228,00 ± 0,73 - 3,31% ^{**}	229,17 ± 0,37 - 5,28% ^{***}	> 0,05 > 0,05

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

Timpul de relaxare izovolumetrică a înregistrat valori majorate la etapa de recrutare în studiu în ambele subloturi: 122,39 ± 0,61 msec în sublotul I versus 123,33 ± 0,72 msec în sublotul II, $p > 0,05$. La 3 luni postprocedural nu au fost notate modificări esențiale ale acestui parametru în niciun grup: 122,54 ± 0,79 msec versus 122,42 ± 0,43 msec în subloturile I și II, respectiv, $p > 0,05$. Către a 6-a lună de evaluare a fost consemnată reducerea statistic autentică a TRIV comparabilă în ambele subloturi: 4,07% în sublotul I, constituind 117,62 ± 0,54 msec, versus 5,73% în sublotul II, constituind o valoare medie de 116,67 ± 0,43 msec, $p > 0,05$ (Tabelul 6.22).

Tabelul 6.22. Evoluția TRIV la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere, msec (M ± m)

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Inițial	122,39 ± 0,61	123,33 ± 0,72	> 0,05
3 luni	122,54 ± 0,79 + 0,09%	122,42 ± 0,43 - 0,76%	> 0,05 > 0,05
6 luni	117,62 ± 0,54 - 4,07% ^{***}	116,67 ± 0,43 - 5,73% ^{***}	> 0,05 > 0,05

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

Evaluarea fluxului venos pulmonar a marcat valori reduse ale raportului S/D în ambele subloturi la etapa inițială: 0,78 ± 0,01 în sublotul I versus 0,76 ± 0,01 în sublotul II, $p > 0,05$. La 3 luni postprocedural acesta a constituit 0,79 ± 0,01 în sublotul I, notând o majorare nesemnificativă de 0,41% ($p > 0,05$), și 0,79 ± 0,01 în sublotul II, cu o dinamică autentică de 3,69% de la valoarea inițială ($p < 0,05$). Spre finele studiului raportul S/D s-a majorat până la valori medii de 0,85 ± 0,01 versus 0,86 ± 0,01 în subloturile I și II, respectiv, $p > 0,05$. Dinamica finală a modificărilor de la valori inițiale a fost + 8,28% în sublotul I versus + 11,23% în sublotul

II, $p < 0,05$. Astfel, DSAR cu ambele tipuri de catetere a condiționat majorarea autentică a raportului S/D, acesta rămânând subunitar la finele perioadei de supraveghere, dar cateterele Spyral au manifestat efectul benefic în ameliorarea acestui parametru la o etapă mai precoce (Tabelul 6.23).

Tabelul 6.23. Evoluția raportului S/D la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere, ($M \pm m$)

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Inițial	$0,78 \pm 0,01$	$0,76 \pm 0,01$	$> 0,05$
3 luni	$0,79 \pm 0,01$ + 0,41%	$0,79 \pm 0,01$ + 3,69%*	$> 0,05$ $< 0,05$
6 luni	$0,85 \pm 0,01$ + 8,28%***	$0,86 \pm 0,01$ + 11,23%***	$> 0,05$ $< 0,05$

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

Fluxul sangvin intraventricular redus a fost înregistrat în ambele subloturi la etapa de înrolare în studiu: $40,66 \pm 0,17$ cm/s în sublotul I versus $40,58 \pm 0,25$ cm/s în sublotul II, acestea fiind omogene după parametru dat. O majorare statistic autentică a Vp a fost notată doar spre finele studiului, neatingând valorile de referință a acestuia, dar manifestând un efect benefic comparabil în ambele subloturi. Astfel, la 3 luni de evaluare Vp a constituit $40,68 \pm 0,12$ cm/s în sublotul I și $41,17 \pm 0,18$ cm/s în sublotul II, $p < 0,05$. Către a 6-a lună postprocedural valorile medii ale Vp au constituit $42,04 \pm 0,15$ cm/s în sublotul I versus $42,0 \pm 0,10$ cm/s în sublotul II ($p > 0,05$), indicând o dinamică de + 3,28% versus + 3,39% de la valori inițiale cu în subloturile I și II, respectiv, fără diferența statistică între ele (Tabelul 6.24).

Tabelul 6.24. Evoluția Vp la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere, cm/s ($M \pm m$)

Variabile	Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	p
Inițial	$40,66 \pm 0,17$	$40,58 \pm 0,25$	$> 0,05$
3 luni	$40,68 \pm 0,12$	$41,17 \pm 0,18$	$< 0,05$
95% CI	$40,44 - 40,92$ + 0,05%	$40,81 - 41,53$ + 1,42%	$> 0,05$
6 luni	$42,04 \pm 0,15$ + 3,28%***	$42,00 \pm 0,10$ + 3,39%***	$> 0,05$ $> 0,05$

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

Aprecierea parametrilor funcției diastolice a permis repartizarea pacienților conform pattern-urilor de umplere a VS, care corespund gradelor de disfuncție diastolică. În acest mod, repartizarea la etapa inițială a fost neomogenă în subloturi astfel, 8 (61,5%) pacienți din sublotul I au notat disfuncția diastolică de tip afectarea relaxării și 5 (38,5%) – aspect pseudonormal, pe când toți 12

(100,0%) pacienții din subplotul I au înregistrat gradul I de disfuncție diastolică – afectarea relaxării. La 3 luni de evaluare la 1 (7,7%) pacient din subplotul I a fost documentată trecerea din gradul II de disfuncție diastolică (aspect pseudonormal) în gradul I (afectarea relaxării). La finele perioadei de supraveghere ameliorarea gradului de disfuncție diastolică a fost consemnată în ambele subploturi. Astfel, comparativ cu etapa inițială 3 (23,1%) pacienți din subplotul I au înregistrat trecerea din gradul II (aspect pseudonormal) în gradul I (afectarea relaxării) de disfuncție diastolică, iar 3 (25,0%) subiecți din subplotul II au redobândit funcția diastolică normală (Figura 6.4).

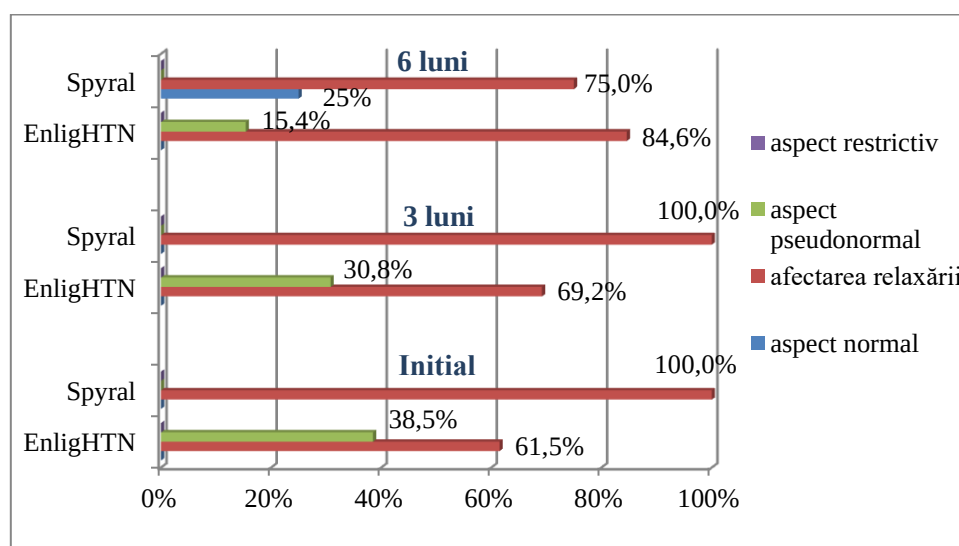


Figura 6.4. Repartiția pacienților supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere conform pattern-ului de umplere a VS

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

Analiza comparativă a gradului de ameliorare a CF (NYHA) în subploturi a demonstrat o repartiție omogenă la etapa inițială, majoritatea pacienților semnalând CF II (NYHA) – 8 (61,5%) versus 8 (66,7%) în subploturile I și II, respectiv, iar aproximativ a treia parte din pacienți notând CF III (NYHA) – 5 (38,5%) pacienți în subplotul I și 4 (33,3%) pacienți în subplotul II, $p > 0,05$. La 3 luni de monitorizare dinamica pozitivă au notat ambele grupuri, cu un efect superior în subplotul II: CF I (NYHA) au prezentat 3 (23,1%) și 5 (41,7%) pacienți, CF II (NYHA) – 8 (61,5%) și 6 (50,0%) pacienți, CF III (NYHA) – 2 (15,4%) și 1 (8,3%) pacient din subploturile I și II, respectiv, $p > 0,05$. Către finele studiului CF III (NYHA) nu a mai fost depistată la niciun subiect (Tabelul 6.25).

Tabelul 6.25. Repartiția pacienților conform CF (NYHA) la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere, N (%)

Variabile		Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	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)	-	-		

Odată cu ameliorarea gradului de insuficiență cardiacă a fost notată și creșterea distanței parcurse la test „mers 6 minute”. Astfel, la etapa inițială loturile au fost omogene după distanța medie parcursă, aceasta constituind $306,67 \pm 25,87$ m în sublotul I și $291,31 \pm 27,17$ m în sublotul II, $p > 0,05$. Majorarea autentică a distanței parcurse la test „mers 6 minute” a fost înregistrată deja la 3 luni de evaluare în ambele subloturi în mod comparabil, cu creșterea progresivă a acestora până la finele perioadei de supraveghere, sublotul pacienților supuși DSAR cu catetere Spyral manifestând o potență superioară în ameliorarea parametrului dat. În acest mod, la 3 luni de evaluare distanța parcursă a fost de $385,0 \pm 16,95$ m în sublotul I, marcând o majorare de 25,54% de la valori inițiale versus $387,08 \pm 17,59$ m în sublotul II cu o dinamică de 32,88% de la valorile inițiale, $p > 0,05$. Către a 6-a lună de evaluare aceasta a constituit $427,0 \pm 12,66$ m în sublotul I versus $421,77 \pm 16,48$ m în sublotul II, $p > 0,05$, prezentând o majorare de 39,24% versus 44,78% de la valorile inițiale în subloturile I și II, respectiv, $p > 0,05$ (Figura 6.5).

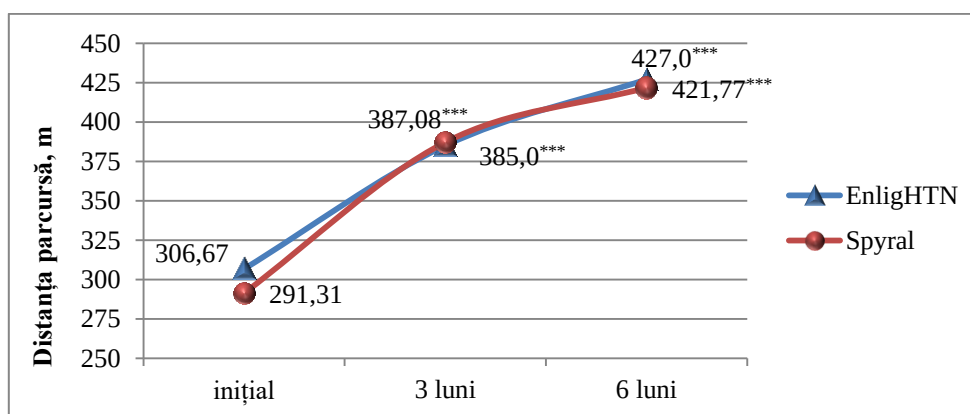


Figura 6.5. Distanța parcursă la test „mers 6 minute” la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere

Nivelul plasmatic al NTpro-BNP la etapa inițială a înregistrat valori majorate în ambele subloturi, constituind $296,30 \pm 11,24$ pg/mL în sublotul I și $304,48 \pm 25,19$ pg/mL în sublotul II, fiind consemnată omogenitatea subloturilor după parametru respectiv. Reducerea esențială a acestuia s-a notat deja la 3 luni după DSAR, marcând în sublotul I o dinamică de $-123,02 \pm 16,86$ pg/mL ($p < 0,001$) de la valori inițiale, cu o valoare medie de $200,83 \pm 17,38$ pg/mL, în sublotul II dinamica a constituit $-95,47 \pm 13,03$ pg/mL ($p < 0,001$) cu o valoare medie de $181,46 \pm 11,16$ pg/mL. Analiza comparativă atât a valorilor medii, cât și a dinamicilor la această etapă nu a relevat diferențe statistice între subloturi. Reducerea progresivă a nivelului NTpro-BNP a continuat până la finele perioadei de supraveghere când s-a înregistrat reducerea maximă a acestuia, sublotul pacienților supuși DSAR cu catetere Spyral manifestând superioritatea, aceasta fiind însă statistic nesemnificativă, în ameliorarea parametrului dat. În acest mod, la 6 luni de monitorizare nivelul plasmatic al NTpro-BNP a constituit $148,58 \pm 14,29$ pg/mL în sublotul I, cu o dinamică de $-190,02 \pm 23,32$ pg/mL de la valorile inițiale, și $114,46 \pm 6,58$ pg/mL în sublotul II, prezentând o reducere de $-147,72 \pm 14,23$ pg/mL cu atingerea valorilor de referință pentru această categorie de pacienți (Tabelul 6.26).

Tabelul 6.26. Evoluția nivelului NTpro-BNP la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere, pg/mL (M $\pm$ m)

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

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

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

Nivelul microalbuminuriei majorat la etapa de recrutare în studiu ($62,67 \pm 6,42$ mg/24 ore în sublotul I versus $75,85 \pm 5,37$ mg/24 ore în sublotul II, $p > 0,05$) s-a redus statistic semnificativ deja la a 3-a lună după DSAR cu ambele tipuri de catetere, marcând o micșorare progresivă a acestuia pe parcursul derulării studiului astfel, încât a atins la 6 luni de monitorizare valori de referință. În acest mod, la 3 luni de evaluare în sublotul I nivelul microalbuminuriei a înregistrat valori medii de $28,50 \pm 1,73$ mg/24 ore versus $30,77 \pm 1,35$ mg/24 ore în sublotul II, fiind menținută omogenitatea loturilor după acest parametru. Dinamica la această etapă a fost comparabilă în subloturi, notând o reducere de $-45,08 \pm 4,85$ pg/mL de la valori inițiale în sublotul I și $-34,17 \pm 5,28$ mg/24 ore în sublotul II, $p > 0,05$. Către a 6-a lună postprocedural

sublotul pacienților supuși DSAR cu catetere Spyral exprimă o potență superioară față de cateterele EnligHTN în reducerea nivelului de microalbuminurie, înregistrând o dinamică de $-57,31 \pm 5,15$ mg/24 ore de la valori inițiale versus $-44,25 \pm 5,76$ mg/24 ore în subloturile I și II, respectiv, $p > 0,05$. Astfel, la finele studiului microalbuminuria a înregistrat valori normale în ambele subloturi: $18,42 \pm 0,88$ mg/24 ore în sublotul I versus $18,54 \pm 0,66$ mg/24 ore în sublotul II, $p > 0,05$ (Figura 6.6).

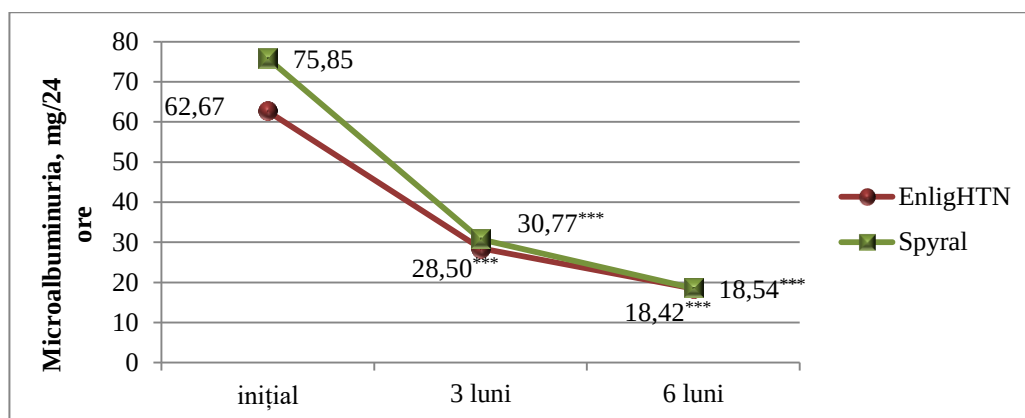


Figura 6.6. Evoluția microalbuminuriei după DSAR cu diverse tipuri de catetere

Simultan cu reducerea nivelului de microalbuminurie în urma DSAR s-a notat și micșorarea numărului de pacienți care au prezentat proteinurie. Astfel, dacă la etapa inițială proteinurie au înregistrat 11 (84,6%) pacienți din sublotul I și 8 (66,7%) din sublotul II, deja la 3 luni postprocedural acest număr s-a redus esențial până la 1 (7,7%) pacient din sublotul I și 1 (8,3%) din sublotul II, iar către finele studiului aceasta a fost prezentă doar la 1 (7,7%) pacient din sublotul I. În acest mod, DSAR cu ambele tipuri de catetere a redus semnificativ numărul pacienților care prezentau proteinurie, efectul benefic fiind comparabil în subloturi (Tabelul 6.27).

Tabelul 6.27. Evoluția proteinuriei la pacienții supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere, N (%)

Variabile		Sublotul I EnligHTN	Sublotul II Spyral	χ^2	p
inițial	absentă	2 (15,4%)	4 (33,3%)	0,95	> 0,05
	prezentă	11 (84,6%)	8 (66,7%)		
3 luni	absentă	12 (92,3%)	11 (91,7%)	0,003	> 0,05
	prezentă	1 (7,7%)	1 (8,3%)		
6 luni	absentă	12 (92,3%)	12 (100,0%)	0,003	> 0,05
	prezentă	1 (7,7%)	-		

Discuții

Numărul total de ablații aplicate circumferențial a fost un predictor în reducerea TAS de birou la 6 luni, această constatare având o importanță majoră în conștientizarea efectelor DSAR și proiectarea studiilor pe viitor. Cunoștințele anatomiei și fiziologiei efectelor DSAR sunt probabil superficiale, iar anatomia inervației aferente și eferente a arterelor renale este mai complexă. Densitatea fibrelor nervoase pare să fie mai înaltă în segmentele distale și medii ale arterelor renale, în timp ce distanța între fibrele nervoase și lumenul arterial este mai mare în segmentele proximale.

În studiul Symlicity HTN-3 doar la 19 pacienți ablația a fost efectuată în toate patru cadrante ale arterelor renale, de aici apăruse întrebarea în intensitatea tratamentului în lotul pacienților supuși DSAR. Aceste date sunt în favoarea unei ablații mai ample cu extindere în ramurile distale ale arterelor renale principale. Argumentele menționate au fost cruciale în designul cateterelor pentru studiile ulterioare [222].

Dat fiind faptul că din motive obiective în studiul realizat de către noi DSAR a fost efectuată cu catetere de ambele generații a fost oportună și prezentarea comparativă a eficacității acestora asupra valorilor tensionale, hipertrofiei miocardului VS, funcției diastolice, gradului de insuficiență cardiacă și evoluției fragmentului NTpro-BNP. În acest mod, analiza numărului total al punctelor de ablație la pacienții supuși DSAR cu a doua generație de catetere care a constituit $41,33 \pm 2,43$ și a fost comparabil cu rezultatele obținute dintr-un studiu similar SPYRAL HTN OFF MED - $43,8 \pm 13,1$, acesta fiind de patru ori mai mare numărului ablațiilor livrate fiecărui pacient din Symlicity HTN-3 [62]. Astfel, 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.

Din datele unei metaanalize Cochrane publicate recent, efectul antihipertensiv al DSAR crește odată cu numărul punctelor de ablație. Astfel, la compararea tratamentului ablativ standard versus tratament intens cu cuprinderea ramificațiilor mici a arterelor renale, s-a constatat că odată cu creșterea numărului de puncte de ablație se înregistrează o reducere mai semnificativă a TAS și TAD de birou [215]. Eveniment similar a fost notat și în studiul nostru, în subplotul pacienților la care DSAR a fost efectuată cu catetere de prima generație s-a notat un număr total al punctelor de ablație de $11,08 \pm 0,29$ și o reducere autentică a TAS de birou spre finele studiului cu $-9,57\%$ de la valori inițiale, pe când în subplotul pacienților supuși DSAR cu catere de a doua generație acest număr a constituit $41,33 \pm 2,43$ cu o reducere a TAS de birou cu $-18,27\%$ de la valori inițiale, analiza comparativă a dinamicilor între subploturi marcând o diferență statistic semnificativă în favoarea unei ablații mai ample obținute în subplotul II.

Nu putem compara rezultatele obținute în studiul nostru referitor la modificarea tratamentului antihipertensiv la pacienții supuși DSAR cu diverse categorii de catetere cu datele din alte trialuri clinice din motivul lipsei acestei analize. Astfel, din cercetarea noastră am conchis că odată cu creșterea numărului total al punctelor de ablație observăm o reducere mai semnificativă a numărului de medicamente administrate: de la $5,20 \pm 0,30$ administrate la etapa preprocedurală pacienților din subplotul I la $3,30 \pm 0,10$ la finele studiului și de la $5,30 \pm 0,10$ la etapa de înrolare în subplotul II la $2,80 \pm 0,20$ la 6 luni de evaluare, diferența dinamicilor fiind statistic semnificativă în favoarea cateterelor de a doua generație.

Cele mai relevante provocări de cercetare și dezvoltare a terapiei bazate pe dispozitive au fost discutate recent în cadrul celei de-a 3-a Conferință Europeană de Consens Clinic pentru trialuri în terapie bazată pe dispozitive. Dintre acestea fac parte: selectarea pacienților, aprecierea predictorilor răspunsului antihipertensiv, definirea obiectivelor de siguranță, evaluarea durabilității efectului antihipertensiv, proiectarea optimă a studiilor clinice, indicațiile terapiei bazate pe dispozitive dincolo de HTA și evaluarea cost-eficiență a acestor tipuri de tratament [230].

6.8. Concluzii la capitolul 6

1. Subloturile examinate a pacienților supuși DSAR cu diverse tipuri de catetere au fost omogene după vârstă, sex și anamneză ereditară 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.
2. DSAR cu ambele tipuri de catetere a redus statistic semnificativ atât valorile TA de birou, cât și cele apreciate la MAATA. 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.
3. 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 subploturi, ablația cu catetere Spyral exprimând o superioritate statistică.
4. Ablația cu ambele tipuri de catetere a favorizat în mod comparabil reducerea hipertrofiei miocardului VS și revers-remodelarea acestuia către finele studiului, catetere Spyral având o potență superioară față de catetere EnligHTN.
5. Ameliorarea autentică a funcției diastolice s-a înregistrat la 6 luni după DSAR cu ambele tipuri de catetere în mod comparabil.

6. 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.
7. 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.

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 I1 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. WILKINS, E., WILSON, L., WICKRAMASINGHE, K., et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. European Heart Network, Brussels. Disponibil: <http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>.
2. ZHOU, B., BENTHAM, J., MARIACHIARA, DC. et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 191 million participants. In: *Lancet*. 2017, vol. 389(10064), pp. 37-55. ISSN: 0140-6736.
3. TIMMIS, A., TOWNSEND, N., GALE, C. et al. ESC Scientific Document Group. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017. In: *European Heart Journal*. 2018, vol. 39, pp. 508-579. ISSN: 0195-668X.
4. VARDAS, P., MANIADAKIS, N., BARDINET, I. et al. The European Society of Cardiology Atlas of Cardiology: rational, objectives, and methods. In: *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2016, vol. 2(1), pp. 6-15. ISSN: 2058-1742.
5. FOROUZANFAR, M., ALEXANDER, L., ANDERSON, H. et al. GBD 2013 Risk Factors Collaborators Global, regional and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risk factors or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. In: *Lancet*. 2015, vol. 386, pp. 2287–2323. ISSN: 0140-6736.
6. ANAND, S., YUSUF, S. Stemming the global tsunami of cardiovascular disease. *Lancet*. 2011, vol.377, pp. 529-532. ISSN: 0140-6736.
7. **MOISEEVA, A., CĂRĂUȘ, A., POPESCU, L.** et al. Evoluția nivelului plasmatic a peptidei natriuretice cerebrale (tip-B) N-terminală sub tratament de lungă durată cu blocați ai sistemului nervos simpatic în hipertensiunea rezistentă. In: *Romanian Journal of Cardiology*. 2019, vol. 29, pp. 272-273. ISSN: 1583-2996.
8. HEDIC: Health Expenditures by Diseases and Conditions. *Eurostat*, 2016. [citat 25.11.2019]. ISBN 978-92-79-58542-5. Disponibil: DOI: 10.2785/434142.
9. 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.
10. MENDIS, S., PUSKA, P., NORRVING, B. *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. Geneva: World Health Organization/World Heart Federation/World Stroke Organization, 2011. ISBN 978-92-4-156437-3.

11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. LEWINGTON, S., CLARKE, R., QIZILBASH, N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. In: *Lancet*. 2002, vol. 360, pp. 1903-1913. ISSN: 0140-6736.
15. FOROUZANFAR, MH., LIU, P., ROTH, GA. et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at least 110 to 115 mmHg, 1990-2015. In: *Journal of the American Medical Association*. 2017, vol. 317, pp. 165-182. ISSN: 0098-7484.
16. YUSUF, S., HAWKEN, S., OUNPUU, S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. In: *Lancet*. 2004, vol. 364, pp. 937-952. ISSN: 0140-6736.
17. 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.
18. DOROBANȚU, M., BARTOȘ, D., APETREI, E. et al. Hypertension in Romania: where are we and what can we do? Results from SEPHAR II study. In: *Romanian Journal of Cardiology*. 2012, vol. 22(4), pp. 285-292. ISSN: 1583-2996.
19. 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.
20. **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.
21. WILLIAMS, B., MANCIA, G., SPIERING, W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). In: *European Heart Journal*. 2018, vol. 39(33), pp. 3021–3104. ISSN: 0195-668X.

22. CALHOUN, D., JONES, D., TEXTOR, S. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. In: *Hypertension*. 2008, vol. 51, pp. 1403–1419. ISSN: 0194-911X.
23. WHELTON, P., CAREY, R., ARONOW, W. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. In: *Journal of the American College of Cardiology*. 2018, vol. 71(19), pp. 127-248. ISSN: 0735-1097.
24. MYAT, A., REDWOOD, S., QURESHI, A. et al. Resistant hypertension. In: *British Medical Journal*. 2012, vol. 345, p. 7473. ISSN: 0959-8138.
25. WEITZMAN, D., CHODICK, G., SHALEV V. et al. Prevalence and factors associated with resistant hypertension in a large health maintenance organization in Israel. In: *Hypertension*. 2014, vol. 64, pp. 501–507. ISSN: 0194-911X.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. PERSELL, SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. In: *Hypertension*. 2011, vol. 57, pp. 1076–1080. ISSN: 0194-911X.
30. ROBERIE, D., ELLIOTT, W. What is the prevalence of resistant hypertension in the United States? In: *Current Opinion in Cardiology*. 2012, vol. 27, pp. 386–391. ISSN: 0268-4705.
31. SIM, J., BHANDARI, S., SHI, J. et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. In: *Mayo Clinic Proceedings*. 2013, vol. 88, pp. 1099–1107. ISSN: 0025-6196.
32. DE LA SIERRA, A., SEGURA, J., BANEGAS, J. et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. In: *Hypertension*. 2011, vol. 57, pp. 898–902. ISSN: 0194-911X.

33. EGAN, B., ZHAO, Y., AXON, R. et al. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. In: *Circulation*. 2011, vol. 124, pp. 1046–1058. ISSN: 0009-7322.
34. EGAN, B., ZHAO, Y., LI, J. et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. In: *Hypertension*. 2013, vol. 62, pp. 691–697. ISSN: 0194-911X.
35. SIM, J., BHANDARI, S., SHI, J. et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. In: *Kidney International*. 2015, vol. 88, pp. 622–632. ISSN: 0085-2538.
36. MUNTNER, P., DAVIS, B., CUSHMAN, W. et al. Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). In: *Hypertension*. 2014, vol. 64, pp. 1012–1021. ISSN: 0194-911X.
37. IGNAT, R., GAVRILIUC, S., CUROCICHIN, G. et al. Factorii antropometrice de risc cardiovascular la tinerii din Republica Moldova. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2016, vol. 3 (67), pp. 104 - 106. ISSN: 1729-8687.
38. DE BEUS, E., BOTS, M., VAN ZUILEN, A. et al. Prevalence of Apparent Therapy-Resistant Hypertension and Its Effect on Outcome in Patients With Chronic Kidney Disease. In: *Hypertension*. 2015, vol. 66, pp. 998–1005. ISSN: 0194-911X.
39. THOMAS, G., XIE, D., CHEN, H. et al. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. In: *Hypertension*. 2016, vol. 67, pp. 387–396. ISSN: 0194-911X.
40. DE NICOLA, L., BORRELLI, S., GABBAI, F. et al. Burden of resistant hypertension in hypertensive patients with non-dialysis chronic kidney disease. In: *Kidney and Blood Pressure Research*. 2011, vol. 34(1), pp. 58–67. ISSN: 1420-4096.
41. **MOISEEVA, A.**, CARAUȘ, A., SEDAIA, E. et al. Combinații fixe de medicamente în continuum cardiovascular. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2018, nr. 1(58), pp. 167-171. ISSN: 1857-0011.
42. IGNAT, R., GAVRILIUC, S., CUROCICHIN, G. et al. Caracteristica factorilor convenționali de risc cardiovascular la populația tânără din Republica Moldova: studiu transversal. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2017, vol. 1 (11), pp. 33 – 43. ISSN: 2345-1467.
43. OXLUND, C., HENRIKSEN, J., TARNOW, L. et al. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind

- randomized clinical trial. *Journal of Hypertension*. 2013, vol. 31, pp. 2094–2102. ISSN: 0263-6352.
44. WILLIAMS, B., MACDONALD, T., MORANT, S. et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. In: *Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2018, vol. 6, pp. 464–475. ISSN: 2213-8587.
 45. LIU, L., XU, B., JU, Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Clinical and Experimental Hypertension*. 2017;39:257–263. ISSN: 1064-1963.
 46. ZHAO, D., LIU, H., DONG, P. et al. A meta-analysis of add-on use of spironolactone in patients with resistant hypertension. In: *International Journal of Cardiology*. 2017, vol. 233, pp. 113–117. ISSN: 0167-5273.
 47. WANG, C., XIONG, B., HUANG, J. Efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. In: *Heart, Lung and Circulation*. 2016, vol. 25, pp. 1021–1030. ISSN: 1444-2892.
 48. WILLIAMS, B., MACDONALD, T., MORANT, S. et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. In: *Lancet*. 2015, vol. 386, pp. 2059–2068. ISSN: 0140-6736.
 49. MCCOMB, M., CHAO, J., NG, T. Direct Vasodilators and Sympatholytic Agents. In: *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2016, vol. 21(1), pp. 3-19. ISSN: 1074-2484.
 50. LAURENT, S., SCHLAICH, M., ESLER, M. New drugs, procedures, and devices for hypertension. In: *Lancet*. 2012, vol. 380, pp. 591–600. ISSN: 0140-6736.
 51. ILIESCU, R., LOHMEIER, T., TUDORANCEA, I. et al. Renal denervation for the treatment of resistant hypertension: review and clinical perspective. In: *American Journal of Physiology - Renal Physiology*. 2015, vol. 309(7), pp. 583–594. ISSN: 1522-1466.
 52. KRUM, H., SCHLAICH, M., SOBOTKA, P. et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. In: *Lancet*. 2014, vol. 383, pp. 622–629. ISSN: 0140-6736.
 53. ESLER, M., KRUM, H., SOBOTKA, P. et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. In: *Lancet*. 2010, vol. 376, pp. 1903–1909. ISSN: 0140-6736.

54. TĂNĂSESCU, R. Hipertensiunea refractară la tratament, între rezistență și pseudorezistență. In: *Medic*. 2017, vol. 115 (1), p.72. ISSN: 1841-3153.
55. BHATT, D., KANDZARI, D., O'NEILL, W. et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. In: *New England Journal of Medicine*. 2014, vol. 370, pp. 1393–1401. ISSN: 0028-4793.
56. MAHFOUD, F., BÖHM, M., SCHMIEDER, R. et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. In: *European Heart Journal*. 2019, vol. 40(42), pp. 3474–3482. ISSN: 0195-668X.
57. PEKARSKY, S., BAEV, A., MORDOVIN, V. et al. Failure of renal denervation in Symplicity HTN-3 is a predictable result of anatomically inadequate operative technique and not the true limitations of the technology. In: *Journal of Hypertension*. 2015, vol. 33(1), p.108. ISSN: 0263-6352.
58. МОРДОВИН, В., ПЕКАРСКИЙ, С., СЕМКЕ, Г. et al. Использование современных медицинских технологий для диагностики и лечения больных артериальной гипертонией. In: *Сибирский медицинский журнал*. 2015, vol. 30(2), сс. 29-35. ISSN: 1815-7572.
59. SARAFIDIS, P., BAKRIS, G. State of hypertension management in the United States: confluence of risk factors and the prevalence of resistant hypertension. In: *Journal of Clinical Hypertension*. 2008, vol. 10, pp.130–139. ISSN: 1524-6175.
60. KANDZARI, D., KARIO, K., MAHFOUD, F. et al. The Spyral htn global clinical trial program: rationale and design for studies of renal denervation in the absence (Spyral HTN OFF-MED) and presence (Spyral HTN ON-MED) of antihypertensive medications. In: *American Heart Journal*. 2016;171: p.82–91. ISSN: 0002-8703.
61. KANDZARI, D., BÖHM, M., MAHFOUD, F. et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. In: *Lancet*. 2018, vol. 391(10137), pp. 2346 - 2355. ISSN: 0140-6736.
62. TOWNSEND, R., MAHFOUD, F., KANDZARI, D. et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (Spyral HTN OFF-MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. In: *Lancet*. 2017, vol. 390, pp. 2160–2170. ISSN: 0140-6736.
63. VAN DYNE, JR. Iproniazid in the treatment of resistant hypertension. A preliminary report on twenty intractable cases. In: *Jornal of the American Geriatrics Society*. 1960, vol. 8, pp. 454–462. ISSN: 0002-8614.

64. GIFFORD, R. Resistant hypertension. Introduction and definitions. In: *Hypertension*. 1988, vol. 11, pp. 65-66. ISSN: 0194-911X.
65. GIFFORD, R., TARAZI, R. Resistant hypertension: diagnosis and management. In: *Annals of Internal Medicine*. 1978, vol. 88, pp. 661–665. ISSN: 0003-4819.
66. VATAMAN, E., LÎȘÎL, D., FILIMON, S. et al. Determinarea eficienței programului de reabilitare cardiacă complexă de durată la pacienții după revascularizare coronariană prin evaluarea capacității funcționale și calității vieții lor. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016, vol. 2 (51), pp. 34 – 40. ISSN: 1857-0011.
67. SIDDIQUI, M., DUDENBOSTEL, T., CALHOUN, D.. Resistant and refractory hypertension: antihypertensive treatment resistance vs treatment failure. In: *Canadian Journal of Cardiology*. 2016, vol. 32(5), pp. 603-606. ISSN: 0828-282X.
68. POPOVICI, M., IVANOV, V., RUDI, V. et al. Prevalența și impactul morbid al celor mai potenți factori de risc în populația rurală a Republicii Moldova. In: *Buletinul de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2006, vol. 1 (5), pp. 12 – 20. ISSN: 1857-0011.
69. 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.
70. 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: 1774-024.
71. XACELAJADO, M., PISONI, R., DUDENBOSTEL, T. et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. In: *Journal of Clinical Hypertension*. 2012, vol. 14, pp. 7–12. ISSN: 1751-7176.
72. DUDENBOSTEL, T., XACELAJADO, M., PISONI, R. et al. Refractory hypertension: evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure. In: *Hypertension*. 2015, vol. 66, pp. 126–133. ISSN: 0194-911X.
73. HOWARD, V., CUSHMAN, M., PULLEY, L. et al. The reasons for geographic and racial differences in stroke study: objectives and design. In: *Neuroepidemiology*. 2005, vol. 25, pp. 135–143. ISSN: 0251-5350.
74. CALHOUN, D., BOOTH, J., OPARIL, S. et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. In: *Hypertension*. 2014, vol. 63, pp. 451–458. ISSN: 0194-911X.

75. IRVIN, M., BOOTH, J., SHIMBO, D. et al. Apparent treatment-resistant hypertension and risk for stroke, coronary heart disease, and all-cause mortality. In: *Journal of the American Society of Hypertension*. 2014, vol. 8, pp. 405–413. ISSN: 1933-1711.
76. SOROCEANU, A., GRIB, L., CAPROȘ, N. et al. Evaluarea factorilor de risc cardiovascular la pacienții hipertensivi. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2016, nr. 2(66), pp. 70-72. ISSN: 1729-8687.
77. ERKUNER, O., VATAMAN, E., GROSU, A. Effect of Systemic Hypertension With Versus Without Left Ventricular Hypertrophy on the Progression of Atrial Fibrillation (from the Euro Heart Survey). In: *American Journal of Cardiology*. 2018, nr. 4(122), pp. 578-583. ISSN: 0002-9149.
78. TANNER, R., CALHOUN, D., BELL, E. et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. In: *Journal of American Society of Nephrology*. 2013, vol. 8, pp. 1583-1590. ISSN: 1046-6673.
79. SMITH, S., GONG, Y., HANDBERG, E. et al. Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension. In: *Journal of Hypertension*. 2014, vol. 32, pp. 635-643. ISSN: 0263-6352.
80. ACHARYA, T., TRINGALI, S., SINGH, M. et al. Resistant hypertension and associated comorbidities in a Veterans Affairs population. In: *Journal of Clinical Hypertension*. 2014, vol. 16, pp. 741–745. ISSN: 1524-6175.
81. CUSPIDI, C., MACCA, G., SAMPIERI, L. et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. In: *Journal of Hypertension*. 2001, vol. 19, pp. 2063–2070. ISSN: 0263-6352.
82. BAKHTAR, O., FERENC, B., HEDQUIST, L. et al. Relationship of resistant hypertension and treatment outcomes with total arterial compliance in a predominantly African American hypertensive cohort. In: *Journal of Clinical Hypertension*. 2012, vol. 14, pp. 618–622. ISSN: 1524-6175.
83. DE LA SIERRA, A., LARROUSSE, M., OLIVERAS, A. et al. Abnormalities of vascular function in resistant hypertension. In: *Blood Pressure*. 2012, vol. 21, pp. 104–109. ISSN: 0803-7051.
84. QUINAGLIA, T., MARTINS, L., FIGUEIREDO, V. et al. Nondipping pattern relates to endothelial dysfunction in patients with uncontrolled resistant hypertension. In: *Journal of Human Hypertension*. 2011, vol. 25, pp. 656–664. ISSN: 0950-9240.

85. SALLES, G., RIBEIRO, F., GUIMARÃES, G. et al. A reduced heart rate variability is independently associated with a blunted nocturnal blood pressure fall in patients with resistant hypertension. In: *Journal of Hypertension*. 2014, vol. 32, pp. 644–651. ISSN: 0263-6352.
86. KANSUI, Y., MATSUMURA, K., KIDA, H. et al. Clinical characteristics of resistant hypertension evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. In: *Clinical and Experimental Hypertension*. 2014, vol. 36, pp. 454–458. ISSN: 1064-1963.
87. ESLER, M. Does increased 24-h ambulatory heart rate identify de facto neurogenic hypertension, and facilitate selection of hypertensive patients for renal denervation? In: *European Heart Journal*. 2019, vol. 40, pp. 752–754. ISSN: 0195-668X.
88. KARIO, K. Nocturnal hypertension: new technology and evidence. In: *Hypertension*. 2018, vol. 71, pp. 997–1009. ISSN: 0194-911X.
89. CUSPIDI, C., SALA, C., TADIC, M. et al. Clinical and prognostic significance of a reverse dipping pattern on ambulatory monitoring: an updated review. In: *Journal of Clinical Hypertension*. 2017, vol. 19, pp. 713–721. ISSN: 1524-6175.
90. NEGRU-CEMORTAN, R., CARAUȘ, A., **MOISEEVA, A.** et al. Unele aspecte cronoterapice în hipertensiunea arterială. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016, nr. 2(51), pp. 135-139. ISSN: 1857-0011.
91. BORGHI, C., TUBACH, F., DE BACKER, G. et al. Lack of control of hypertension in primary cardiovascular disease prevention in Europe: results from the EURIKA study. In: *International Journal of Cardiology*. 2016, vol. 218, pp. 83–88. ISSN: 0167-5273.
92. GONZAGA, C., GADDAM, K., AHMED, M. et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2010, vol. 6, pp. 363–368. ISSN: 1550-9389.
93. EIDE, I., TORJESEN, P., DROLSUM, A. et al. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. In: *Journal of Hypertension*. 2004, vol. 22, pp. 2217–2226. ISSN: 0263-6352.
94. PIMENTA, E., GADDAM, K., OPARIL, S. et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension. In: *Hypertension*. 2009, vol. 54, pp. 475–481. ISSN: 0194-911X.
95. SHALLCROSS, A., BUTLER, M., TANNER, R. et al. Psychosocial correlates of apparent treatment-resistant hypertension in the Jackson Heart Study. In: *Journal of Human Hypertension*. 2017, vol. 31, pp. 474–478. ISSN: 0950-9240.
96. YUGAR-TOLEDO, J., MARTIN, J., KRIEGER, J. et al. Gene variation in resistant hypertension: multilocus analysis of the angiotensin 1-converting enzyme, angiotensinogen,

- and endothelial nitric oxide synthase genes. In: *DNA and Cell Biology*. 2011, vol. 30, pp. 555–564. ISSN: 1044-5498.
97. OLIVEIRA-PAULA, G., LACCHINI, R., COELI-LACCHINI, F. et al. Inducible nitric oxide synthase haplotype associated with hypertension and responsiveness to antihypertensive drug therapy. In: *Gene*. 2013, vol. 515, pp. 391–395. ISSN: 0378-1119.
 98. FONTANA, V., MCDONOUGH, C., GONG, Y. et al. Large-scale gene-centric analysis identifies polymorphisms for resistant hypertension. In: *Journal of American Heart Association*. 2014 vol. 3 (6), p. 1398. ISSN: 2047-9980.
 99. DAUGHERTY, S., POWERS, J., MAGID, D. et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. In: *Circulation*. 2012, vol. 125, pp. 1635–1642. ISSN: 0009-7322.
 100. TSIOUFIS, C., KASIAKOGIAS, A., KORDALIS, A. et al. Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study. In: *Journal of Hypertension*. 2014, vol. 32, pp. 415–422. ISSN: 0263-6352.
 101. PIERDOMENICO, S., LAPENNA, D., BUCCI, A. et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. In: *American Journal of Hypertension*. 2005, vol. 18, pp. 1422–1428. ISSN: 0895-7061.
 102. SALLES, G., CARDOSO, C., MUXFELDT, E. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. In: *Archives of Internal Medicine*. 2008, vo. 168, pp. 2340–2346. ISSN: 0003-9926.
 103. MUXFELDT, E., CARDOSO, C., SALLES, G. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. In: *Archives of Internal Medicine*. 2009, vol. 169, pp. 874–880. ISSN: 0003-9926.
 104. BANGALORE, S., FAYYAD, R., LASKEY, R. et al. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. Prevalence, predictors, and outcomes in treatment-resistant hypertension in patients with coronary disease. In: *American Journal of Medicine*. 2014, vol. 127, pp. 71–81. ISSN: 0002-9343.
 105. JIN, C., LIU, M., SUN, J. et al. The prevalence and prognosis of resistant hypertension in patients with heart failure. In: *PLoS One*. 2014, vol. 9, p 114958. ISSN: 1932-6203.
 106. EGAN, B., KAI, B., WAGNER, C. et al. Blood pressure control provides less cardiovascular protection in adults with than without apparent treatment-resistant hypertension. In: *Journal of Clinical Hypertension*. 2016, vol. 18, pp. 817–824. ISSN: 1524-6175.

107. LANDSBERG, L., ARONNE, L., BEILIN, L. et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. In: *Journal of Clinical Hypertension*. 2013, vol. 15, pp. 14–33. ISSN: 1524-6175.
108. HALL, J., DO CARMO, J., DA SILVA, A. et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. In: *Circulation Research*. 2015, vol. 116, pp. 991–1006. ISSN: 0009-7330.
109. DE LA SIERRA, A., BANEAS, J., OLIVERAS, A. et al. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. In: *Journal of Hypertension*. 2012, vol. 30, pp. 1211–1216. ISSN: 0263-6352.
110. O'DONNELL, M., MENTE, A., YUSUF, S. Sodium intake and cardiovascular health. In: *Circulation Research*. 2015, vol. 116, pp. 1046–1057. ISSN: 0009-7330.
111. HE, F., LI, J., MACGREGOR, G. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. In: *British Medical Journal*. 2013, vol. 346, p. 1325. ISSN: 0959-8138.
112. OH, Y., APPEL, L., GALIS, Z. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Report on Salt in Human Health and Sickness: building on the current scientific evidence. In: *Hypertension*. 2016, vol. 68, pp. 281–288. ISSN: 0194-911X.
113. COBB, L., ANDERSON, C., ELLIOTT, P. et al. Methodological issues in cohort studies that relate sodium intake to cardiovascular disease outcomes: a science advisory from the American Heart Association. In: *Circulation*. 2014, vol. 129, pp. 1173–1186. ISSN: 0009-7322.
114. FLORCZAK, E., PREJBISZ, A., SZWENCH-PIETRASZ, E. et al. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study. In: *Journal of Human Hypertension*. 2013, vol. 27, pp. 678–685. ISSN: 0950-9240.
115. McMAHON, E., BAUER, J., HAWLEY, C. et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. In: *Journal of American Society of Nephrology*. 2013, vol. 24, pp. 2096–2103. ISSN: 1046-6673.
116. McFADDEN, C., BRENSINGER, C., BERLIN, J. et al. Systematic review of the effect of daily alcohol intake on blood pressure. In: *American Journal of Hypertension*. 2005, vol. 18(1), pp. 276–286. ISSN: 0895-7061.
117. BRIASOULIS, A., AGARWAL, V., MESSERLI F. Alcohol consumption and the risk of hypertension in men and women: a systematic review and meta-analysis. In: *Journal of Clinical Hypertension*. 2012, vol. 14, pp. 792–798. ISSN: 1524-6175.

118. CHEN, L., SMITH, G., HARBORD, R. et al. Alcohol intake and blood pressure: a systematic review implementing a mendelian randomization approach. In: *PLoS Medicine*. 2008, vol. 5, p.52. ISSN: 1549-1277.
119. HUSSAIN, K., ARISARI, R., FERDER, L. Alcohol-induced hypertension: mechanism and prevention. In: *World Journal of Cardiology*. 2014, vol. 26, pp. 245–252. ISSN: 1949-8462.
120. SHIMBO, D., LEVITAN, E., BOOTH, J. et al. The contributions of unhealthy lifestyle factors to apparent resistant hypertension: findings from the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. In: *Journal of Hypertension*. 2013, vol. 31, pp. 370–376. ISSN: 0263-6352.
121. CRUMP, C., SUNDQUIST, J., WINKLEBY, M. et al. Interactive effects of physical fitness and body mass index on the risk of hypertension. In: *JAMA Internal Medicine*. 2016, vol. 176, pp. 210–216. ISSN: 2168-6106.
122. POULIOU, T., LAW, C. et al. Physical activity and sedentary behaviour at different life stages and adult blood pressure in the 1958 British cohort. In: *Journal of Hypertension*. 2012, vol. 30, pp. 275–283. ISSN: 0263-6352.
123. DIMEO, F., PAGONAS, N., SEIBERT, F. et al. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. In: *Hypertension*. 2012, vol. 60, pp. 653–658. ISSN: 0194-911X.
124. SANEELI, P., SALEHI-ABARGOUEI, A., ESMAILZADEH, A. et al. Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: a systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials. In: *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2014, vol. 24, pp. 1253–1261. ISSN: 0939-4753.
125. TRUDEL-FITZGERALD, C., GILSANZ, P., MITTLEMAN, M. et al. Dysregulated blood pressure: can regulating emotions help? In: *Current Hypertension Reports*. 2015, vol. 17, p. 92. ISSN: 1522-6417.
126. CUFFEE, Y., OGEDEGBE, C., WILLIAMS, N. et al. Psychosocial risk factors for hypertension: an update of the literature. In: *Current Hypertension Reports*. 2014, vol. 16, p. 483. ISSN: 1522-6417.
127. GANGWISCH, J. A review of evidence for the link between sleep duration and hypertension. In: *American Journal of Hypertension*. 2014, vol. 27, pp. 1235–1242. ISSN: 0895-7061.
128. BROOK, R., WEDER, A., RAJAGOPALAN, S. “Environmental hypertensionology” the effects of environmental factors on blood pressure in clinical practice and research. In: *Journal of Clinical Hypertension*. 2011, vol. 13, pp. 836–842. ISSN: 1524-6175.

129. RUSCHITZKA, F., BORER, J., KRUM, H. et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. In: *European Heart Journal*. 2017, vol. 38, pp. 3282–3292. ISSN: 0195-668X.
130. MANN, S. Labile and paroxysmal hypertension: common clinical dilemmas in need of treatment studies. In: *Current Cardiology Reports*. 2015, vol. 17, p. 99. ISSN: 1523-3782.
131. GWADRY-SRIDHAR, F., MANIAS, E., LAL, L. et al. Impact of interventions on medication adherence and blood pressure control in patients with essential hypertension: a systematic review by the ISPOR medication adherence and persistence special interest group. In: *Value in Health*. 2013, vol. 16, pp. 863–871. ISSN: 1098-3015.
132. PETRILLA, A., BENNER, J., BATTLEMAN, D. et al. Evidence-based interventions to improve patient compliance with antihypertensive and lipid-lowering medications. In: *International Journal of Clinical Practice*. 2005, vol. 59, pp. 1441–1451. ISSN: 1742-1241.
133. MOZAFFARIAN, D., BENJAMIN, E., GO, A. et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. In: *Circulation*. 2016, vol. 133(4), pp. 38–360. ISSN: 0009-7322.
134. BURNIER, M., WUERZNER, G. Ambulatory blood pressure and adherence monitoring: diagnosing pseudoresistant hypertension. In: *Seminars in Nephrology*. 2014, vol. 34, pp. 498–505. ISSN: 0270-9295.
135. HYMAN, D., PAVLIK, V. Medication adherence and resistant hypertension. In: *Journal of Human Hypertension*. 2015, vol. 29, pp. 213–218. ISSN: 0950-9240.
136. MEDDINGS, J., KERR, E., HEISLER, M. et al. Physician assessments of medication adherence and decisions to intensify medications for patients with uncontrolled blood pressure: still no better than a coin toss. In: *BMC Health Services Research*. 2012, vol. 12, p. 270. ISSN: 1472-6963.
137. BERRA, E., AZIZI, M., CAPRON, A. et al. Evaluation of adherence should become an integral part of assessment of patients with apparently treatment-resistant hypertension. In: *Hypertension*. 2016, vol. 68, pp. 297–306. ISSN: 0194-911X.
138. ESKÅS, P., HEIMARK, S., EEK MARIAMPILLAI, J. et al. Adherence to medication and drug monitoring in apparent treatment-resistant hypertension. In: *Blood Pressure*. 2016, vol. 25, pp. 199–205. ISSN: 0803-7051.

139. MORISKY, D., ANG, A., KROUSEL-WOOD, M. et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. In: *Journal of Clinical Hypertension*. 2008, vol. 10, pp. 348–354. ISSN: 1524-6175.
140. KIM, M., HILL, M., BONE, L. et al. Development and testing of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale. In: *Progress in Cardiovascular Nursing*. 2000, vol. 15, pp. 90–96. ISSN: 1751-7117.
141. CORREA, N., DE FARIA, A., RITTER, A. et al. A practical approach for measurement of antihypertensive medication adherence in patients with resistant hypertension. In: *Journal of the American Society of Hypertension*. 2016, vol. 10, pp. 510–516. ISSN: 1933-1711.
142. Proteus Digital Health. U.S. FDA accepts first digital medicine new drug application for Otsuka and Proteus Digital Health, © 2020 [citat 10.09. 2015]. Disponibil: <http://www.proteus.com/press-releases/u-s-fda-accepts-first-digital-medicine-new-drug-application-for-otsuka-and-proteus-digital-health/>.
143. BHATT, H., SIDDIQUI, M., JUDD, E. et al. Prevalence of pseudoresistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement. In: *Journal of the American Society of Hypertension*. 2016, vol. 10, pp. 493–499. ISSN: 1933-1711.
144. MESSERLI, F., VENTURA, H., AMODEO, C. Osler's maneuver and pseudohypertension. In: *New England Journal of Medicine*. 1985, vol. 312, pp. 1548–1551. ISSN: 0028-4793.
145. NIELSEN, P., LARSEN, B., HOLSTEIN, P. et al. Accuracy of auscultatory blood pressure measurements in hypertensive and obese subjects. In: *Hypertension*. 1983, vol. 5, pp. 122–127. ISSN: 0194-911X.
146. BERLOWITZ, D., ASH, A., HICKEY, E. et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. In: *New England Journal of Medicine*. 1998, vol. 339, pp. 1957-1963. ISSN: 0028-4793.
147. SIM, J., HANDLER, J., JACOBSEN, S. et al. Systemic implementation strategies to improve hypertension: the Kaiser Permanente Southern California experience. In: *Canadian Journal of Cardiology*. 2014, vol. 30, pp. 544–552. ISSN: 0828-282X.
148. FELDMAN, R., ZOU, G., VANDERVOORT, M. et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. In: *Hypertension*. 2009, vol. 53, pp. 646-653. ISSN: 0194-911X.
149. AZIZI, M., SAPOVAL, M., GOSSE, P. et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension

- (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. In: *Lancet*. 2015, vol. 385, pp. 1957-1965. ISSN: 0140-6736.
150. VATAMAN, E., LÎȘÎI, D., FILIMON, S. et al. Rolul tratamentului medicamentos de modulare neurohormonală în prognoza îndepărtată a pacienților cu disfuncție sistolică ischemică a ventriculului stâng. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2010, vol. 2 (25), pp. 202 – 211. ISSN: 1857-0011.
 151. BAHNAREL, I., COREȚCHI, L., IVANOV, V. et al. Fundamentarea științifică și implementarea Noii Sănătății Publice în Republica Moldova. In: *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*. 2015, vol. 4 (39), pp. 52 – 58. ISSN: 1857-0461.
 152. GALLAY, B., AHMAD, S., XU, L. et al. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. In: *American Journal of Kidney Disease*. 2001, vol. 37, pp. 699–705. ISSN: 0272-6386.
 153. STRAUCH, B., ZELINKA, T., HAMPF, M. et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. In: *Journal of Human Hypertension*. 2003, vol. 17, pp. 349–352. ISSN: 0950-9240.
 154. FUNDER, J., CAREY, R., MANTERO, F. et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. In: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016, vol. 101, pp. 1889–1916. ISSN: 0021-972X.
 155. SANG, X., JIANG, Y., WANG, W. et al. Prevalence of and risk factors for primary aldosteronism among patients with resistant hypertension in China. In: *Journal of Hypertension*. 2013, vol. 31, pp. 1465–1471. ISSN: 0263-6352.
 156. HERMANN, S., TEXTOR, S. Current concepts in the treatment of renovascular hypertension. In: *American Journal of Hypertension*. 2018, vol. 31, pp. 139–149. ISSN: 0895-7061.
 157. ANDERSON, G., BLAKEMAN, N., STREETEN, D. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. In: *Journal of Hypertension*. 1994, vol. 12, pp. 609–615. ISSN: 0263-6352.
 158. BENJAMIN, M., FAZEL, P., FILARDO, G. et al. Prevalence of and risk factors of renal artery stenosis in patients with resistant hypertension. In: *American Journal of Cardiology*. 2014, vol. 113, pp. 687–690. ISSN: 0002-9149.
 159. RAMAN, G., ADAM, G., HALLADAY, C. et al. Comparative effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: an updated systematic review. In: *Annals of Internal Medicine*. 2016, vol. 165, pp. 635–649. ISSN: 0003-4819.

160. MIN, H., CHO, Y., KIM, C. et al. Clinical features of obstructive sleep apnea that determine its high prevalence in resistant hypertension. In: *Yonsei Medical Journal*. 2015, vol. 56, pp. 1258–1265. ISSN: 0513-5796.
161. PREJBISZ, A., FLORCZAK, E., KLISIEWICZ, A. et al.. Relationship between primary aldosteronism and obstructive sleep apnoea, metabolic abnormalities and cardiac structure in patients with resistant hypertension. In: *Endokrynologia Polska*. 2013, vol. 64, pp. 363–367. ISSN: 2299-8306.
162. PIMENTA, E., STOWASSER, M., GORDON, R. et al. Increased dietary sodium is related to severity of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism. In: *CHEST*. 2013;143:978–983. ISSN: 0012-3692.
163. CABAC-POGOREVICI, I., REVENCO, V. Hemodinamica intrarenală în hipertensiunea arterială – corelații clinico-hemodinamice și antropometrice: studiu transversal. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2019. nr. 2(19), pp. 25-34. ISSN: 2345-1467.
164. MARTÍNEZ-GARCÍA, M., CAPOTE, F., CAMPOS-RODRÍGUEZ, F. et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. In: *JAMA*. 2013, vol. 310, pp. 2407–2415. ISSN: 0098-7484.
165. HOERGER, T., SIMPSON, S., YARNOFF, B. et al. The future burden of CKD in the United States: a simulation model for the CDC CKD Initiative. In: *American Journal of Kidney Disease*. 2015, vol. 65, pp. 403–411. ISSN: 0272-6386.
166. KUZNIK, A., MARDEKIAN, J., TARASENKO, L. Evaluation of cardiovascular disease burden and therapeutic goal attainment in US adults with chronic kidney disease: an analysis of National Health and Nutritional Examination Survey data, 2001–2010. In: *BMC Nephrology*. 2013, vol. 14, p. 132. ISSN: 1471-2369.
167. MUNTNER, P., ANDERSON, A., CHARLESTON, J. et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. In: *American Journal of Kidney Disease*. 2010, vol. 55, pp. 441–451. ISSN: 0272-6386.
168. CALHOUN, D. Hyperaldosteronism as a common cause of resistant hypertension. In: *Annual Review of Medicine*. 2013, vol. 64, pp. 233-247. ISSN: 0066-4219.
169. ESLER, M. Sympathetic nervous system moves toward center stage in cardiovascular medicine: from Thomas Willis to resistant hypertension. In: *Hypertension*. 2014, vol. 63, pp. 25-32. ISSN: 0194-911X.

170. WEBER, M., BLACK, H., BAKRIS, G. et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Lancet*. 2009, vol. 374, pp. 1423-1431. ISSN: 0140-6736.
171. SEDAIA, E., ESANU, A., **MOISEEVA, A.** et al. 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), p. 62. ISSN: 2514-2119.
172. RIMOLDI, S., MESSERLI, F., BANGALORE, S. et al. Resistant hypertension: what the cardiologist needs to know. In: *European Heart Journal*. 2015, vol. 36: pp. 2686-2695. ISSN: 0195-668X.
173. **MOISEEVA, A.**, CARAUS, A., CIOBANU, N. et al. 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), p.511. ISSN: 1879-0844.
174. **MOISEEVA, A.**, CARAUS, A., MOSCALU, V. et al. 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), p. 107. ISSN: 0263-6352.
175. CABAC-POGOREVICI, I. *Hemodinamica intrarenală în hipertensiunea arterială și disglucemie – veriga de conexiune între afectarea microvasculară și macrovasculară: rezumatul tezei de doctor în științe medicale*. Chișinău, 2019. 27 p.
176. WILLIS, K., CHEUNG, M., SLIFER, S. et al. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. In: *Kidney International Supplements*. 2012, vol. 2, pp. 337-414. ISSN: 2157-1716.
177. ROUSH, G., HOLFORD, T., GUDDATI, A. Chlorthalidon compared with hydrochlorthiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. In: *Hypertension*. 2012, vol. 59, pp. 1110-1117. ISSN: 0194-911X.
178. DHALLA, I., GOMES, T., YAO, Z. et al. Chlorthalidone versus hydrochlorthiazide for the treatment of hypertension in older adults: a population-based cohort study. In: *Annals of Internal Medicine*. 2013, vol. 158, pp. 447-455. ISSN: 0003-4819.

179. TAMARGO, J., SEGURA, J., RUILOPE, L. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 1: thiazide and thiazide-like diuretics. In: *Expert Opinion in Pharmacotherapy*. 2014, vol. 15, pp. 527-547. ISSN: 1465-6566.
180. KRAUSE, T., LOVIBOND, K., CAULFIELD, M., et al. Management of hypertension: summary of NICE guidance. In: *British Medical Journal*. 2011, vol. 343, p. 4891. ISSN: 0959-8138.
181. DURNEA, A. *Efectul nefroprotector al medicației cu ARA II versus IEC și impactul asupra elasticității arteriale în hipertensiunea arterială: teză de dr.în medicină*. Chișinău, 2011. 124 p.
182. ROUSH, G., ERNST, M., KOSTIS, G., et al. Dose doubling, relative potency and dose equivalence of potassium-sparing diuretics affecting blood pressure and serum potassium: systematic review and meta-analyses. In: *Journal of Hypertension*. 2016, vol. 34, pp. 11-19. ISSN: 0263-6352.
183. MENARD, J. The 45-year story of the development of an anti-aldosterone more specific than spironolactone. In: *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2004, vol. 217, pp. 45-52. ISSN: 1872-8057.
184. DAHAL, K., KUNWAR, S., RIVAL, J., et al. The effects of aldosterone antagonists in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. In: *American Journal of Hypertension*. 2015, vol. 28, pp. 1376-1385. ISSN: 0895-7061.
185. GUPTA, A., NASOTHIMIOU, E., CHANG, C., et al. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. In: *Journal of Hypertension*. 2011, vol. 29, pp. 2004-2013. ISSN: 0263-6352.
186. BOLIGNANO, D., PALMER, S., NAVANEETHAN, S., et al. Aldosterone Antagonists for Preventing the Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *Clinical Journal of American Society of Nephrology*. 2009, vol. 4(3), pp. 542–551. ISSN: 1555-9041.
187. BOBRIE, G., FRANK, M., AZIZI, M., et al. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open-blinded endpoint study. In: *Journal of Hypertension*. 2012, vol. 30, pp. 1656-1664. ISSN: 0263-6352.

188. MAKANI, H., BANGALORE, S., DESOUZA, K., et al. Efficacy and safety of combined vs. single renin-angiotensin system: meta-analysis of randomized trials. In: *British Medical Journal*. 2013, vol. 346, p.360. ISSN: 0959-8138.
189. MONGE, M., LORTHIOIR, A., BOBRIE, G., et al. New drug therapies interfering with the renin-angiotensin-aldosterone system for resistant hypertension. In: *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2013, vol. 14, pp. 285-289. ISSN: 1470-3203.
190. KOLKHOF, P., NOWACK, C., EITNER F. Nonsteroidal antagonists of the mineralocorticoid receptor. In: *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2015, vol. 24, pp. 417-424. ISSN: 1062-4821.
191. BAKRIS, G., AGARWAL, R., CHAN, J., et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. In: *JAMA*. 2015, vol. 314, pp. 884-894. ISSN: 0098-7484
192. BALAVOINE, F., AZIZI, M., BERGEROT, D., et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating phase I study of QGC001, a centrally acting aminopeptidase a inhibitor prodrug. In: *Clinical Pharmacokinetics*. 2014, vol. 53, pp. 385-395. ISSN: 0312-5963.
193. CONVERSE, R., JACOBSEN, T., TOTO, R. et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. In: *New England Journal of Medicine*. 1992, vol. 327, pp. 1912-1918. ISSN: 0028-4793.
194. ABRAMCZYK, P., ZWOLINSKA, A., OFICJALSKI, P. et al. Kidney denervation combined with elimination of adrenal-renal portal circulation prevents the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. In: *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 1999, vol. 26, pp. 32-34. ISSN: 0305-1870.
195. JOHNS, E., KOPP, U., DIBONA, G. Neural control of renal function. In: *Comprehensive Physiology*. 2011, vol. 1, pp. 731–67. ISSN: 2040-4603.
196. YUSUKE, S., GEOFFREI, A., DENTON, K., et al. Role of the sympathetic nervous system and its modulation in renal hypertension. In: *Frontiers in Medicine Nephrology*. 2018, vol. 5, p.82. ISSN: 2296-858X.
197. BAILLY, C., IMBERT-TEBOUL, M., ROINEL, N. et al. Isoproterenol increases Ca, Mg, and NaCl reabsorption in mouse thick ascending limb. In: *American Journal of Physiology - Renal Physiology*. 1990, vol. 258, pp.1224–1231. ISSN: 1522-1466.
198. YAMAGUCHI, I., JOSE, P., MOURADIAN, M. et al. Expression of dopamine D1A receptor gene in proximal tubule of rat kidneys. In: *American Journal of Physiology*. 1993, vol. 264, pp. 280–285. ISSN: 0002-9513.

199. MULDER, J., HOKFELT, T., KNUEPFER, M. et al. Renal sensory and sympathetic nerves reinnervate the kidney in a similar time dependent fashion following renal denervation in rats. In: *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2013, vol. 304, pp. 675–82. ISSN: 0363-6119.
200. COLINDRES, R., SPIELMAN, W., MOSS, N. et al. Functional evidence for renorenal reflexes in the rat. In: *American Journal of Physiology*. 1980, vol. 239, pp. 265–70. ISSN: 0002-9513.
201. PATEL, H., ROSEN, S., LINDSAY, A. et al. Targeting the autonomic nervous system: measuring autonomic function and novel devices for heart failure management. In: *International Journal of Cardiology*. 2013, vol. 170(2), pp. 107-117. ISSN: 0167-5273
202. VICTOR, RG. Carotid baroreflex activation therapy for resistant hypertension. In: *Nature Reviews Cardiology*. 2015, vol. 12, pp. 451–463. ISSN: 1759-5002.
203. BÎTCA, A., CARAUȘ, A., **MOISEEVA, A.** et al. Terapii intervenționale noi în hipertensiunea arterială rezistentă la tratament. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2019, nr. 1(61), pp. 93-96. ISSN: 1857-0011.
204. LOHMEIER, T., ILIESCU, R. The Baroreflex as a Long-Term Controller of Arterial Pressure. In: *Physiology*. 2015, vol. 30(2), pp.148-158. ISSN: 1548-9213.
205. LOHMEIER, T., IRWIN, E., ROSSING, M. et al. Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension. In: *Hypertension*. 2004, vol. 43, pp. 306-311. ISSN: 0194-911X.
206. TORDOIR, J., SCHEFFERS, I., SCHMIDLI, J. et al. An implantable carotid sinus baroreflex activating system: surgical technique an short-term outcome from a multi-center feasibility trial for the treatment of resistant hypertension. In: *European Journal of Vascular and Endovascular Surgical*. 2007, vol. 33, pp. 414-421. ISSN: 1078-5884.
207. SCHEFFERS, I., KROON, A., SCHMIDLI, J. et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. In: *Journal of American College of Cardiology*. 2010, vol. 56, pp. 1254-1258. ISSN: 0735-1097.
208. BAKRIS, G., NADIM, M., HALLER, H. et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. In: *Journal of the American Society of Hypertension*. 2012, vol. 6, pp. 152-158. ISSN: 1933-1711.
209. HOPPE, U., BRANDT, M., WACHTER, R. et al. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety

- profile: results from the Barostim neo trial. In: *Journal of the American Society of Hypertension*. 2012, vol. 6, pp. 270-276. ISSN: 1933-1711.
210. PAGE, I., HEUER, G. The Effect of Renal Denervation on the Level of Arterial Blood Pressure and Renal Function in Essential Hypertension. In: *Journal of Clinical Investigation*. 1935, vol. 14, pp. 27–30. ISSN: 0021-9738.
 211. PAGE, I., HEUER, G. The Effect of Renal Denervation on Patients Suffering from Nephritis. In: *Journal of Clinical Investigation*. 1935, vol. 14, pp. 443–458. ISSN: 0021-9738.
 212. SMITHWICK, R. Surgical treatment of hypertension. In: *American Journal of Medicine*. 1948, vol. 4, pp. 744–759. ISSN: 0002-9343.
 213. GRASSI, G., MARK, A., ESLER, M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. In: *Circulation Research*. 2015, vol. 116, pp. 976–990. ISSN: 0009-7330
 214. ESLER, M., LAMBERT, G., SCHLAICH M. et al. Obesity Paradox in Hypertension: Is This Because Sympathetic Activation in Obesity-Hypertension Takes a Benign Form? In: *Hypertension*. 2018, vol. 71, pp. 22–33. ISSN: 0194-911X.
 215. GRASSI, G., PISANO, A., BOLIGNANO, D. et al. Sympathetic Nerve Traffic Activation in Essential Hypertension and Its Correlates: Systematic Reviews and Meta-Analyses. In: *Hypertension*. 2018, vol. 72, pp. 483–491. ISSN: 0194-911X.
 216. **MOISEEVA, A.**, CARAUȘ, A., BITCA, A. et al. Impactul desimpatizării arterelor renale asupra patologiilor asociate cu activitate sporită a sistemului nervos simpatic. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016, nr. 2 (51), pp. 146-153. ISSN 1857-0011.
 217. JAVAHERI, S., BARBE, F., CAMPOS-RODRIGUEZ, F. et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. In: *Journal of the American College of Cardiology*. 2017, vol. 69, pp. 841–858. ISSN: 0735-1097.
 218. **MOISEEVA, A.**, CARAUS, A., CIOBANU, N. et al. 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), pp. 141 - 174. ISSN: 2047-4873.
 219. **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.
 220. HOWARD, J., SHUN-SHIN, M., HARLEY, A. et al. Quantifying the 3 biases that lead to unintentional overestimation of the blood pressure-lowering effect of renal denervation. In:

- Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2016, vol. 9, pp. 14-22. ISSN: 1941-7705.
221. **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.
 222. KANDZARI, D., BHATT, D., BRAR, S. et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. In: *European Heart Journal*. 2015, vol. 36, pp. 219-227. ISSN: 0195-668X.
 223. BÖHM, M., MAHFOUD, F., UKENA, C. et al. First report of the Global SYMPPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. In: *Hypertension*. 2015, vol. 65, pp. 766-774. ISSN: 0194-911X.
 224. **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.
 225. **MOISEEVA, A.**, CĂRĂUȘ, A., SUREV, A. et al. 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.
 226. POULTER, N., PRABHACARAN, D., CAULFIELD, M. Hypertension. In: *Lancet*. 2015, vol. 386, pp. 801-812. ISSN: 0140-6736.
 227. BÖHM, M., TOWNSEND, R., KARIO, K. et al. Rationale and design of two randomized sham-controlled trials of catheter-based renal denervation in subjects with uncontrolled hypertension in the absence (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal) and presence (SPYRAL HTN-ON MED Expansion) of antihypertensive medications: a novel approach using Bayesian design. In: *Clinical Research in Cardiology*. 2020, vol. 109(3), pp. 289–302. ISSN: 1861-0684.
 228. AZIZI, M., SCHMIEDER, R., MAHFOUD, F. et al. Six-month results of treatment-blinded medication titration for hypertension control after randomization to endovascular ultrasound renal denervation or a sham procedure in the RADIANCE-HTN SOLO trial. In: *Circulation*. 2019, vol. 139, pp. 2542–2553. ISSN: 0009-7322.
 229. FENGLER, K., ROMMEL, K., BLAZEK, S. et al. A three-arm randomized trial of different renal denervation devices and techniques in patients with resistant hypertension (RADIOSOUND-HTN). In: *Circulation*. 2019, vol. 139, pp. 590–600. ISSN: 0009-7322.

230. MAHFOUD, F., AZIZI, M., EWEN, S. et al. Proceedings from the 3rd European Clinical Consensus Conference for clinical trials in device-based hypertension therapies. In: *European Heart Journal*. 2020, vol. 41(16), pp. 1588–1599. ISSN: 0195-668X.
231. MARGINE, L., USATII, A., GREJDEANU, T. et al. *Testarea matematică a formulelor de calcul al eșantionului reprezentativ*. Nota de curs. Chisinau, 2015.
232. NAGUEH, S., SMISETH, O. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. In: *Journal of The American Society of Echocardiography*. 2016, vol. 29, pp. 277-314. ISSN: 0894-7317.
233. Carmen Ginghină, Bogdan A. Popescu, Ruxandra Jurcuț. ESENȚIALUL ÎN ECOCARDIOGRAFIE (ediția a II-a revizuită și adăugită) Editura Medicală Antaeus, București, 2013.
234. DEVEREUX, R., REICHEK, N. Echocardiografic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. In: *Circulation*. 1977, vol. 55(4), pp. 613-618. ISSN: 0009-7322.
235. PERRONE-FILARDI, P., COCA, A., GALDERISI, M. et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. In: *Journal of Hypertension*. 2017, vol. 35, pp. 1727-1747. ISSN: 0009-7322.
236. BILO, G., GIGLIO, A., STYCZKIEWICZ, K. et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. In: *Journal of Hypertension*. 2007, vol. 25(10), pp. 2058-66. ISSN: 0009-7322.

ANEXE

ACTE DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR CERCETĂRILOR ȘTIINȚIFICO-PRACTICE

APROB

Directorul general al IMSP Institutul de Cardiologie

Doctor în științe medicale, conferențiar cercet.,

Vitalie Moscalu

ACT

DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ

1. Denumirea ofertei pentru implementare

Aplicarea criteriilor unice de selectare a pacienților eligibili pentru tratament minim invaziv al hipertensiunii arteriale rezistente prin desimpatizarea arterelor renale.

2. De către cine și când a fost propusă

Autor: Moiseeva Anna, IMSP Institutul de Cardiologie, 10 martie 2020

3. Unde a fost implementată:

IMSP Institutul de Cardiologie

4. Sursa de informație

Materialul a fost elaborat în cadrul laboratorului științific Hipertensiuni arteriale a IMSP Institutul de Cardiologie.

5. Eficacitatea implementării: Aplicarea criteriilor unice de selectare a pacienților hipertensivi pentru efectuarea desimpatizării arterelor renale a favorizat majorarea prevalenței pacienților hipertensivi cu valori tensionale controlate. Implementarea actuală a contribuit la ameliorarea prognosticului și reducerea riscului de evenimente cardiovasculare majore la pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament

6. Obiecții, propuneri: nu au fost înaintate.

Vicedirector medical,
d.h.ș.m., prof.



Alexandru Carauș



APROB

Directorul general al Spitalului Polivalent Novamed

Doctor habilitat în științe medicale,

profesor cercet., **Ion Popovici**

ACT

DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ

1. Denumirea ofertei pentru implementare

Utilizarea ablației combinate în ramurile distale și proximale a arterelor renale folosind catetere de a doua generație Spyral în tratamentul pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament

2. De către cine și când a fost propusă

Autor: Moiseeva Anna, IMSP Institutul de Cardiologie, 15 martie 2020

3. Unde a fost implementată

Spitalul Polivalent Novamed

4. Sursa de informație

Materialul a fost elaborat în cadrul laboratorului științific Hipertensiuni arteriale a IMSP Institutul de Cardiologie.

5. Eficacitatea implementării

Aplicarea mai multor puncte de ablație asigură o intervenție vastă asupra fibrelor nervoase simpatice, cu o reducere mai eficientă a activității sistemului nervos simpatic. Ablația combinată a arterelor renale a contribuit la o reducere mai substanțială a valorilor tensionale versus ablația proximală.

6. Obiecții, propuneri: nu au fost înaintate.

Director medical, d.h.ș.m., prof.

Lucia Ciobanu



APROB

Directorul general
al Spitalului Internațional Medpark

Olga Șchiopu

ACT

DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare:** Aplicarea algoritmului de diagnostic și tratament al pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament.
- 2. De către cine și când a fost propusă**
Autor: Moiseeva Anna, IMSP Institutul de Cardiologie, 18 martie 2020
- 3. Unde a fost implementată**
Spitalul Internațional Medpark, 18 martie 2020
- 4. Sursa de informație**
Materialul a fost elaborat în cadrul laboratorului științific Hipertensiuni arteriale a IMSP Institutul de Cardiologie.
- 5. Eficacitatea implementării**
Implementarea acestei metode a facilitat diagnosticarea corectă și management-ul pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament. Totodată, aceasta a contribuit la îmbunătățirea controlului valorilor tensiionale, astfel reducând rata evenimentelor cardiovasculare majore la această categorie de pacienți.
- 6. Obiecții, propuneri:** nu au fost înaintate.

director medical,
d.ș.m., conf. univ.



Aurel Bătrînac

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Moiseeva Anna

Semnătura Data

CURRICULUM VITAE



Moiseeva Anna

Data și locul nașterii: 24.10.1983, s. Vișniovca, r-nul Cantemir, Republica Moldova

Studii:

- | | | |
|-----------|---|--|
| 2013-2017 | - | studii postuniversitare prin doctorat în cadrul IMSP Institutul de Cardiologie |
| 2011-2013 | - | studii postuniversitare prin secundariat clinic la specialitatea Cardiologie în cadrul USMF „N. Testemițanu” |
| 2008-2011 | - | studii postuniversitare prin rezidențiat, specialitatea Medicină Internă în cadrul USMF „N. Testemițanu” |
| 2002-2008 | - | studii USMF „N. Testemițanu”, facultatea Medicina generală |
| 2000-2002 | - | studii Liceul Teoretic „G.A. Gaidarji”, or. Comrat, Republica Moldova |
| 1991-2000 | - | Studii școala medie s. Vișniovca, r-nul Cantemir |

Domeniile de interes științific: cardiologie

Activitatea profesională:

- | | | |
|------------------------|---|---|
| 2012-2013 | - | medic cardiolog, Clinica Sancos, or. Chișinău |
| 2017 – până în prezent | - | Cercetător științific în laboratorul științific Hipertensiuni arteriale al IMSP Institutul de Cardiologie |

Participări în proiecte științifice naționale:

- | | | |
|------------------------|---|---|
| 2015-2019 | - | „Abordari inovative in managementul hipertensiunii arteriale rezistente: implicatii farmacologice versus interventionale” |
| 2020 – până în prezent | - | „Studiul comparativ al impactului unor abordări diverse în tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente la pacienții cu sau fără diabet zaharat” |

Participări cu rapoarte la foruri științifice (naționale și internaționale):

- Conferința științifico-practică „Actualități în cardiologie” în cadrul Expoziției Internaționale Specializate MoldMEDIZIN and MoldDENT, Chișinău, 2015
- Al 6-lea Congres al Societății Cardiologilor din Republica Moldova, 2016

- Congresul Național de Cardiologie, Sinaia, România 2018, 2019, 2020
- Congres European de Prevenție Cardiovasculară, Lisabona, Portugalia, 2019
- Congres European și Mondial de Insuficiență Cardiacă, Atena, Grecia, 2019
- Congres European de Hipertensiune Arterială, Milano, Italia, 2019
- EuroPCR 2020, participare online
- Congres European de Prevenție Cardiovasculară, participare online 2020
- Congres European de Insuficiență Cardiacă, participare online, 2020
- European Congress of Cardiology, best poster presentation, participare online, 2020
- Congres Național de Cardiologie, România, participare online, 2020
- Al 7-lea Congres al Societății Cardiologilor din Republica Moldova, participare online, 2020

Publicații: 37 lucrări științifice, inclusiv 2 articole în reviste de circulație internațională, 13 articole în reviste naționale recenzate, 2 articole în culegeri științifice, 17 comunicări rezumative incluse în materialele congreselor internaționale, coautor a 2 cărți cu caracter informativ și a unei lucrări de caracter științifico-metodic și didactic.

Apartenența la societăți/asociații științifice naționale, internaționale: membru al Societății Cardiologilor din Republica Moldova, Societății Europene de Cardiologie, Consiliului European de Hipertensiune arterială.

Limbi posedate: limba maternă (rusă), română, engleză.

Date de contact (adresa, telefon, email):

Str. Igor Vieru 14/2, ap.84, Chisinau, 2021

Tel. Mobil (+373) 69411641

e-mail: annamoiseeva.md@gmail.com