

**UNIVERSITATEA DE MEDICINA SI FARMACIE  
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ  
DEPARTAMENTUL VI CARDIOLOGIE**

**TURI VLADIANA-ROMINA**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**CARACTERISTICI EVOLUTIVE ȘI PREDICTORI AI  
DISFUNCTIEI ARTERIALE ÎN POPULAȚIILE SPECIALE  
(SARCINĂ): PERSPECTIVE ȘI IMPLICAȚII ALE  
HIPERTENSIUNII ARTERIALE**

Conducător Științific

**CONFERENȚIAR UNIVERSITAR DR. DRAGOȘ COZMA**

**Timișoara  
2022**

## INTRODUCERE

Bolile cardiovasculare (BCV) sunt principala cauză a morbidității și mortalității la nivel mondial. În Uniunea Europeană, peste 1,5 milioane de persoane mor anual din cauza BCV, ceea ce înseamnă mai mult de o treime din totalul deceselor. Mai mult decât atât, deși în 2017, speranța de viață a fost de 73 de ani, speranța de viață sănătoasă a fost de doar 63 de ani, dovedind existența unui deceniu de stare nesănătoasă.

O altă constatare a Raportului Global al studiului privind povara bolilor a arătat că, în timp ce patologiiile transmisibile (infecțioase) au scăzut cu 41%, cauzele netransmisibile au crescut cu 40%.

În ultimii ani, tiparul bolilor cardiovasculare s-a schimbat. În trecut, ateroscleroza și consecințele sale au fost prerogativele țărilor dezvoltate; în prezent, această situație este întâlnită și în țările sărace sau în curs de dezvoltare. Această schimbare de paradigmă a avut loc ca urmare a modificărilor situației sociale, cum ar fi îmbunătățirea condițiilor de igienă, accesul ușor la apă și alimente, tratamentul prompt al infecțiilor acute și programele internaționale de sprijin, care au determinat populația acestor regiuni să trăiască mai mult și, prin urmare, să sufere într-o proporție mai semnificativă de bolile cardiovasculare.

Un alt aspect critic al bolilor cardiovasculare este reprezentat de disparitățile dintre țări, regiuni, rase și sexe. Deși România este unul dintre locurile cu cel mai mare risc cardiovascular din Europa, programele de prevenție sunt insuficiente și, cel mai adesea, nu includ anumite categorii, cum ar fi gravidele și minoritățile rome.

În România, rata mortalității cauzate de boala BCV este mai accentuată în comparație cu restul țărilor Uniunii Europene (locul doi), cu peste 60% din numărul total de decese, iar un alt aspect îngrijorător este că în restul țărilor dezvoltate, mortalitatea prin CV a scăzut, în timp ce în țara noastră a crescut.

O altă discrepanță este legată de gen. Datele din literatura de specialitate au demonstrat că femeile prezintă un risc mai mare de risc cardiovascular din cauza subdiagnosticării și a tratamentului insuficient sau tardiv. Această situație este, de asemenea, menținută și în timpul sarcinii. Riscul cardiovascular nu este evaluat în mod corespunzător, deși BCV complică aproximativ 4% din sarcini și, în țările dezvoltate, reprezintă principala cauză de deces în timpul gestației și postpartumului.

În plus, nu doar mama este cea care suferă efectele nefaste; fătul poate suferi consecințe atât in utero, cât și pe termen lung, având un risc crescut de hipertensiune arterială și boli cronice de rinichi la vârstă adultă, iar mama este, de asemenea, predispusă la hipertensiune arterială cronică, boli cardiovasculare și accident vascular cerebral mai târziu în viață.

În ultimii ani, a avut loc o creștere exponențială a bolilor cardiovasculare în rândul femeilor din cauza vârstei avansate de concepție, tehnicilor de reproducere umană asistată, a fumatului, obezității, stilului de viață sedentar, dietei occidentale, stresului, obezității, dislipidemiei și diabetului.

Acești factori de risc sunt, de asemenea, responsabili pentru creșterea rigidității arteriale și aterosclerozei precoce, declanșând continuuul cardiovascular și sindromul cardio-renal metabolic. Cel mai răspândit factor de risc pentru BCV este hipertensiunea arterială.

În populația generală, potrivit Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), 1,28 miliarde de adulți cu vârste cuprinse între 30 și 79 de ani din întreaga lume au hipertensiune arterială, majoritatea (două treimi) trăiesc în țări cu venituri mici și medii și aproape jumătate nu sunt conștienți de acest lucru, și astfel, nu beneficiază de tratament. Doar 21% dintre adulții cu hipertensiune arterială o țin sub control. Hipertensiunea arterială este, de asemenea, întâlnită în mod semnificativ la femeile gravide, afectând până la 10% din sarcini, cu o incidență a preeclampsiei (PE) de aproximativ 3%.

Deoarece hipertensiunea arterială este o cauză principală de deces prematur la nivel mondial, una dintre țintele globale pentru bolile netransmisibile este reducerea prevalenței hipertensiunii arteriale cu 33% între 2010 și 2030 și poate, prin identificarea unor markeri noi, valoroși, ieftini, neinvazivi, general aplicabili, am putea preveni sau diagnostica precoce și trata mai eficient și atinge acest obiectiv chiar mai devreme.

Hipertensiunea arterială și rigiditatea arterială sunt strâns legate între ele. Ambele duc la ateroscleroză și complicații consecutive, iar rigiditatea arterială poate crește ireversibil din cauza modificărilor structurale induse de hipertensiune arterială la nivelul arterei, deoarece creșterile susținute ale tensiunii arteriale accelerează ateroscleroza, hiperplazia musculară netedă arterială și hipertrofia, iar sinteza colagenului accentuează suplimentar rigiditatea arterială. Cu toate acestea, procesul este incomplet descoperit și înțeles și, pe măsură ce știința evoluează, apar noutățile, iar terapia trebuie ajustată conform acestora.

Deoarece BCV este o cauză fundamentală a simptomelor debilitante, a incapacității de a lucra, handicapurilor și costurilor enorme de asistență medicală, reprezintă o problemă pentru întreaga omenire.

În rândul femeilor, bolile cardiovasculare reprezintă principala cauză de deces și, deoarece factorii de risc care stau la baza BCV sunt frecvent prezenți de ani de zile înainte de debutul patologiei reale, este esențial să se identifice femeile care ar trebui să fie supuse screening-ului de risc la o vârstă mai fragedă prin metode mai inovatoare. Sarcina și perioada postpartum oferă o fereastră de oportunitate pentru a cerceta posibilitățile de gestionare timpurie a anumitor complicații legate de sarcină (tulburări hipertensive de sarcină, diabet gestațional, naștere prematură idiopatică, nașterea unui copil cu restricție de creștere intrauterină sau dezlipire placentară) care pot ajuta la identificarea fiabilă a femeilor cu factori de risc mascați de BCV.

Prin lucrarea actuală, intenționăm să explorăm implicațiile rigidității arteriale și ale hipertensiunii arteriale în mai multe populații, concentrându-ne în principal pe grupurile de gravide.

## **PARTEA GENERALĂ**

Ne propunem să studiem capacitatea markerilor specifici ai rigidității arteriale în evaluarea riscului cardiovascular și de a prognoza evenimentele cardiovasculare viitoare.

Evaluarea parametrilor de rigiditate arterială utilizează tehnici neinvazive, ieftine, reproductibile, accesibile și nedureroase. Sperăm să demonstrăm că acestea ar putea fi utilizate pe scară largă în screening-ul riscului de boli cardiovasculare, în fazele subclinice, dar și în stadiile clinice, cu implicații terapeutice și beneficii clare pentru evoluțiile viitoare.

Prin identificarea factorilor de risc care pot provoca rigiditate arterială și studierea metodelor de reducere a acestora, putem influența semnificativ prevalența și mortalitatea bolii cardiovasculare. Factorii de risc cardiovasculari pot declanșa un lanț de evenimente numit "continuumul bolilor cardiovasculare (CBCV)". Lăsarea nesupravegheată a acestora poate conduce la insuficiență cardiacă în stadiu terminal și exitus.

Principalii factori de risc cardiovascular incriminați în CBCV sunt *hipertensiunea arterială (HTA)*, dislipidemia, obezitatea, diabetul zaharat (DM) și fumatul. Factorii de risc cardiovasculari vor declanșa modificări ale întregului sistem și ateroscleroză, cu patologii consecutive (boală coronariană, infarct miocardic acut), modificări organice ventriculare stângi (hipertrofie și dilatare), urmate de disfuncții, insuficiență cardiacă în stadiu terminal și moarte.

Susceptibilitatea și vulnerabilitatea unei femei la viitoare boli vasculare sau metabolice pot fi dezvoltate de dezvoltarea anumitor complicații în timpul sarcinii și, astfel, o putem considera (gestația) un adevărat test de stres.

Evaluarea riscului cardiovascular în timpul sarcinii depinde enorm de starea CV-ului și de istoricul mamei. Să presupunem că ea nu are nici o istorie de BCV și nici semne de ea. În acest caz, ea va fi evaluată doar pe scurt și la un nivel de bază, ceea ce înseamnă că, dacă este cunoscută cu antecedente de BCV, va beneficia de un istoric cuprinzător și de un examen fizic, de o electrocardiogramă cu 12 plumb și de ecocardiogramă transtoracică. Acestea sunt adesea combinate pentru a genera scoruri de risc, care sunt derivate statistic. O analiză sistematică și meta-analiză au demonstrat că, dacă o femeie a avut în antecedente preeclampsie, acest lucru ar trebui considerat un factor de risc, deoarece au observat că a existat o creștere a riscurilor relative (intervale de încredere de 95%) pentru hipertensiune arterială de 3,70 după 14,1 ani de urmărire medie ponderată, pentru boala cardiacă ischemică 2,16 după 11,7 ani, accident vascular cerebral 1,81 după 10,4 ani, iar tromboembolismul venos 1,79 după 4,7 ani. Într-o *sarcină sănătoasă*, apar fenomene precum creșterea rezistenței la insulină, hiperlipidemie, hipercoagulabilitate, inflamație și circulație hiperdinamică. Acestea sunt exacerbate la femeile cu preeclampsie; unele sunt, de asemenea, caracteristici ale sindromului metabolic, o boală cardiovasculară "factor de risc." Câteva CV-uri RFs sunt asociate cu un risc crescut de preeclampsie, cum ar fi rezistența la insulina, obezitate, inflamație sistemică, hipertensiune arterială preexistentă, diabet zaharat, și boli cronice de rinichi. Preeclampsia poate crește riscul de boli cardiovasculare viitoare din cauza unei cauze comune sau leziuni vasculare subclinice apar în timpul preeclampsie. Mai mult decât atât, preeclampsia este considerată un sindrom cardiorenal de tip 5. Subliniem faptul că preeclampsia poate fi considerată un veritabil sindrom cardio-renal-metabolic datorită combinației dintre sindromul metabolic și factorii de leziuni renale. Este larg acceptat și demonstrat că îmbătrânirea duce la modificări vasculare și rigiditate arterială crescută. În plus, starea vasculară poate fi utilizată ca indicator al vârstei biologice versus vârsta cronologică. În afară de procesul ireversibil și de neoprit al îmbătrânirii, alți factori de risc considerați "clasici", cum ar fi hipertensiunea arterială, dislipidemia, diabetul, obezitatea, contribuie la modificări vasculare timpurii, începând de la cele mai mici până la cele mai semnificative vase. Există diferite modalități invazive și non-invazive de evaluare a funcției arteriale. Modalitățile cele mai utilizate și preferabile includ viteza undei pulsului carotid-femural (cf-PWV), PWV brahial-gleznă (ba-PWV), Indicele vascular cardio gleznă (CAVI), analiza undelor pulsului (PWV) și indicele de augmentare (Aix). Toți parametrii se bazează pe viteza undei pulsului în întregul arbore arterial, dar standardul de aur recomandat în liniile directe este cf-PWV. CfPWV prezice evenimente cardiovasculare și mortalitate de toate cauzele la pacienții cu hipertensiune arterială, boli cronice de rinichi, vârstnici și populația generală.

## **PARTEA SPECIALA – CONTRIBUTII PERSONALE**

Munca noastră în echipă include trei studii separate interconectate de fenomenul central: hipertensiunea arterială. Cercetările noastre și-au propus să răspundă la următoarele întrebări:

- a) Funcția arterială se modifică în timpul gestației în comparație cu starea non-sarcină și, dacă da, este diferită în funcție de trimestrul de sarcină?
- b) Evaluarea rigidității arteriale și valorile parametrilor săi pot prezice apariția hipertensiunii arteriale și a evenimentelor viitoare la femeile gravide?
- c) Măsurile de stil de viață, de exemplu pregătirea fizică, influențează funcția arterială și, dacă da, în ce fel?

**Studiul numărul unu - Evaluarea funcției arteriale la femeile gravide sănătoase față de femeile care nu sunt însărcinate**

Rigiditatea arterială este asociată pozitiv cu hipertensiunea arterială, accidentul vascular cerebral, insuficiența cardiacă și boala arterială ischemică, cu o creștere a riscului unui prim eveniment cardiovascular major, care este principala cauză de deces la femeile gravide din țările dezvoltate. În plus, rigiditatea arterială este legată și de rezultatele fătului și neonatale. Parametrii funcției arteriale ar putea fi instrumente utile pentru a detecta modificări timpurii ale funcției vasculare a pacienților gravide înainte ca manifestările clinice și complicațiile ulterioare să apară atât la mamă, cât și la făt. Ele ar putea servi, de asemenea, pentru evaluarea rezultatelor terapeutice. Lipsa valorilor de referință la pacienții gravide limitează aplicabilitatea acestora în practica clinică. Studiul actual a vizat compararea rigidității arteriale la femeile gravide și non-gravide și evaluarea diferențelor. Nu există valori de referință pentru perioada gestațională, iar cercetările anterioare s-au bazat pe numere pentru populația generală. La toți pacienții gravide cu boli legate de sarcină, afecțiuni cronice înainte de gestație sau factori de risc sau chiar femei sănătoase, este necesar să se evalueze parametrii lor de rigiditate arterială ca predictor pentru posibile evenimente viitoare. Este obligatoriu să se studieze temeinic rigiditatea arterială înainte, în timpul și după gestație pe grupuri mari de subiecți și să se stabilească valorile limită exacte pentru această populație. Acest studiu prospectiv a fost realizat la pacienții internați la Secția obstetrică-ginecologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu" din Timișoara, România, pe o perioadă de 10 ani (în perioada 2010-2019). Studiul a fost realizat cu aprobarea Comitetului de Etică al spitalului menționat mai sus și a fost realizat în conformitate cu principiile stabilite ale Declarației de la Helsinki. În primul rând, 1000 de pacienți au fost incluși în studiu. Pacienții cu hipertensiune arterială, aritmii cardiace, diabet, obezitate, hipercolesterolemie, boală renală cronică și vasculită sistemică au fost excluși din studiu. Grupul final a fost format din 887 de femei sănătoase însărcinate și non-gravide, cu vârste cuprinse între 20 și 45 de ani, după ce au semnat consimțământul în cunoștință de cauză. Pacienții au fost împărțiți în două grupe diferite: grupa 1 - pacienți gravide primipare sănătoase (N1 = 471, 53,1%), fără comorbidități sau factori de risc și grupa 2 - control, pacienți sănătoși care nu sunt gravide (N2 = 416, 46,9%).

Au fost colectate date cu caracter personal despre stilul de viață, starea fumatului, exerciții fizice, istoricul medical (inclusiv istoricul familial), caracteristicile antropometrice (cum ar fi vârsta, înălțimea, greutatea, indicele de masă corporală (IMC) și rezultatele evaluărilor funcției arteriale. În grupul 1 (gravidă sănătoasă), datele despre funcțiile arteriale au fost colectate în timpul a patru vizite separate, în primul, al doilea și al treilea trimestru de sarcină și 6 săptămâni după naștere. În plus, au fost adăugate date despre perioada gestațională, greutatea fătului și sexul și tipul de naștere (vaginală sau cezariană).

Unda de puls a fost analizată printr-o metodă ușoară, neinvazivă și un dispozitiv medical acreditat: Arteriograf (TensioMed, Ungaria). Fiecare pacient a fost pregătit cu 24 de ore înainte de test, iar procedura a fost explicată (conform documentului "informații despre pacient"). Pentru determinarea PWV, a fost urmat protocolul din cartea tehnică a dispozitivului. Evaluarea complexă a funcției arteriale a inclus parametri precum tensiunea arterială sistolică (SBP), tensiunea arterială diastolică (DBP), presiunea pulsului (PP), ritmul cardiac (HR), SBP aortic (SBPao), viteza undelor pulsului aortic (PWVao) și indicele de augmentare (AIx). Toate măsurătorile au fost efectuate cu același dispozitiv, TensioMed Arteriograph, menționat anterior. La femeile gravide, AIx brahial a scăzut progresiv în timpul sarcinii și a crescut din nou în post-partum (valoarea medie în primul trimestru a fost  $-47,41\% \pm \text{SD}$ , în al doilea trimestru a fost  $-51,93\% \pm \text{SD}$ , iar în al treilea a fost  $-58,40\% \pm \text{SD}$ ; în post-partum, a crescut la  $-45,57\% \pm \text{SD}$ ). PWVAo a început să scadă în al doilea trimestru și a continuat să scadă în al treilea trimestru; în post-partum, a fost crescut comparativ cu primul trimestru (pwvao medie în primul trimestru a fost  $6.78 \text{ m/s} \pm \text{SD}$ , în al doilea trimestru  $5.99 \text{ m/s} \pm \text{SD}$  și în ultimul trimestru  $5.93 \text{ m/s} \pm \text{SD}$ ; în post-partum a crescut la  $7.17 \text{ m/s} \pm \text{SD}$ ). Pentru a vedea dacă există diferențe semnificative în cele patru puncte de timp testate, au fost aplicate testul unifactorial ANOVA și testul Friedman, rezultând diferențe extrem de semnificative ( $p < 0,001$ ) între valorile brahiale AIx (%) și PWVao în timpul perioadei de studiu. Brahial AIx % a scăzut până în al treilea trimestru, când a început să crească din nou până la etapa post-partum. PWVao a scăzut în al doilea trimestru, a fost menținută în ultimul trimestru și a crescut din nou în post-partum, chiar mai mult, comparativ cu valoarea inițială (primul trimestru). Următoarele au fost valorile medii pentru perioada gestațională ( $39,34$  săptămâni  $\pm \text{SD}$ ),

scorul APGAR ( $9,22 \pm SD$ ) și greutatea fătului ( $3468,97 \text{ g} \pm SD$ ). Pentru a vedea dacă activitatea fizică poate modifica rezultatele, au fost aplicate atât testul Student t nepereche, cât și testul Mann-Whitney, pentru fiecare grup în parte. S-au obținut diferențe semnificative ( $p < 0,05$ ) pentru valorile IMC, brahiale AIx, PWVao, SBP, DBP, PP, SBPao și HR. În grupa 1, femeile care au făcut exerciții fizice în mod regulat (33,97%) au fost comparate cu femeile care nu au făcut exerciții fizice (66,03%). De asemenea, le-am comparat în toate momentele de 4 ori: primul, al doilea, al treilea trimestru și în post-partum. Pacienții care sunt activi fizic au avut rezultate mai bune semnificative din punct de vedere statistic ( $p < 0,05$ ) pentru livrare, caracteristici antropometrice, stare hemodinamică și funcții arteriale.

Valorile de referință pentru femeile gravide trebuie să fie stabilite pentru o mai bună evaluare și detectare timpurie. În studiul actual, femeile gravide sănătoase au avut statistic valori semnificativ diferite în comparație cu femeile sănătoase care nu sunt însărcinate; astfel, sunt necesare studii prospective mai ample, pentru a stabili valori de referință pentru parametrii funcției arteriale pentru această categorie.

Având în vedere datele din literatura de specialitate, am presupus că femeile însărcinate ar avea un model diferit de funcție arterială în comparație cu femeile care nu sunt însărcinate. Acest domeniu nu a fost încă explorat. Unele studii au concluzionat că, în timpul sarcinii fiziologice, există o scădere semnificativă a PWV aortic neajustate de la pre-concepție la al doilea trimestru. În cercetarea de față s-a observat o progresie interesantă a markerilor arteriali: pornind de la linia de bază (la înscriere), AIx brahial a scăzut până în al treilea trimestru și apoi a început să crească din nou până în stadiul post-partum. PWVao a scăzut în al doilea trimestru, și a fost menținută în ultimul trimestru, și a crescut din nou în post-partum, chiar mai mult în comparație cu valoarea inițială (primul trimestru). Acest model specific ar trebui studiat în cohorte mai mari în viitor.

Cu toate acestea, sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma dacă reducerea PWV prin această abordare poate preveni în mod direct BCV la femeile gravide. Este necesar să se lucreze cu parametri ajustați în mod corespunzător alături de datele brute. Există puține informații în literatura medicală cu privire la efectele terapiei asupra funcției arteriale. Acest studiu oferă informații cu privire la analiza PWV și informații suplimentare despre rigiditatea arterială la femeile gravide față de măsurătorile convenționale ale tensiunii arteriale brahiale. În plus, modelul arterial la femeile gravide este diferit de femeile care nu sunt însărcinate. Aceasta ar putea fi o bază potențială pentru cercetări suplimentare cu privire la importanța studiului PWV pentru evaluarea, gestionarea și predicția evenimentelor cardiovasculare legate de sarcină. Perspectivile viitoare includ stabilirea unor valori limită exacte ale rigidității arteriale pentru femeile însărcinate sănătoase și demonstrarea beneficiilor obiective ale terapiei fizice în timpul sarcinii în grupuri mai mari. Rezultatele obținute în acest studiu au demonstrat că funcția arterială este modificată în timpul sarcinii și aceste modificări diferă în funcție de trimestrul de gestație; a existat o scădere atât a Aix brahial și PWV în al doilea și al treilea trimestru, urmată de o creștere post-partum. În plus, femeile care au făcut exerciții fizice în mod regulat au ameliorat caracteristicile antropometrice, starea hemodinamică și rezultatele livrării. Datorită acestor modificări specifice care apar în sarcinile normale sănătoase, sunt necesare studii suplimentare pentru a stabili valori limită pentru această categorie de pacienți, pentru a detecta modificări timpurii ale parametrilor de rigiditate arterială. Evaluarea rigidității arteriale reprezintă un instrument util în diagnosticarea timpurie a sarcinilor cu risc și poate duce la o îngrijire de rutină mai bună și la rezultate mai bune pentru acești pacienți, prin depistarea precoce și activitatea fizică.

### **Studiul numărul doi - Evaluarea funcției arteriale la femeile gravide hipertensive**

Această cercetare a fost menită să analizeze rigiditatea arterială la trei categorii de pacienți, femei însărcinate hipertensive vs. femei sănătoase (atât gravide, cât și non-gravide). Implicațiile clinice ale acestei cercetări constau în scăderea sarcinii atât a leziunilor organelor țintă, cât și a BCV clinic prin scăderea rigidității arteriale, prevenind complicațiile ulterioare secundare hipertensiunii induse de sarcină (PIH) atât pentru mamă, cât și pentru făt. Pentru a atinge aceste obiective, trebuie să evaluăm și

să diagnosticăm cu precizie și din timp funcția arterială înainte de a se dezvolta BP ridicat. Rezultatele obținute pot deschide o ușă pentru studii viitoare și ar putea oferi posibilitatea de a pune în aplicare strategii și orientări noi, neinvazive, ieftine pentru detectarea timpurie, diagnosticarea și tratamentul PIH.

Studiul de caz-control a fost realizat în perioada 2018-2019 în cadrul Secției obstetrică-ginecologie a Spitalului Clinic de Urgență "Pius Brînzeu", Timișoara, România; peste 4000 de pacienți au fost înscrși consecutiv. Criteriile de selecție a subiecților au fost următoarele: criterii de incluziune - femei cu vârste cuprinse între 20 și 40 de ani, cu sau fără sarcină. Pentru grupele de sarcină, a fost efectuată în mod obișnuit o scanare cu ultrasunete pentru a confirma vârsta gestațională; s-au înregistrat acteristice maternelle și antecedente medicale. Pentru grupurile gestaționale, ca criterii de includere au fost considerate și sarcina normotensivă singleton și absența defectelor fetale majore sau a aneuploidiei. Toate femeile incluse au fost sănătoase și de obicei active, și nu au fost sub tratamente farmacologice; criterii de excludere - vârsta <20 sau peste 40 de ani, prezența unor boli cronice majore, cum ar fi diabetul preexistent, BCV, hipertensiunea cronică (HTN), nefropatiile sau insuficiența renală (creatinina serică mai mare de 1,0 mg/dl), boli autoimune, afecțiuni maligne, trombofilie, sarcină anterioară cu HTN gestațional, PE sau alte rezultate adverse perinatale. De asemenea, au fost excluse sarcinile care se încheie cu decesul fetal sau avortul spontan înainte de 24 de săptămâni de gestație sau întrerupere a sarcinii și cazurile de evaluări incomplete. Toate măsurătorile au fost efectuate în mod obișnuit. Pacientele gravide au fost urmărite în mod regulat. Femeile care nu sunt însărcinate au fost evaluate o singură dată pentru că erau sănătoase și nu prezentau nicio afecțiune sau factor de risc pentru modificări potențial semnificative ale parametrilor cardiovasculari (grupul de control). Femeile gravide au fost evaluate lunar, dar o evaluare complexă cu evaluarea parametrilor de rigiditate arterială a fost efectuată de patru ori: la includerea în studiu (primul trimestru), în al doilea și al treilea trimestru și postpartum. Baza de date a fost creată utilizând programul Microsoft Excel. Pacienții au fost repartizați în trei grupe, după cum urmează: în grupul 1 au fost incluse femeile gravide sănătoase la înscriere și care au dezvoltat numai BP >140/90 mm Hg (HTN) după 20 de săptămâni de gestație (pacienți gravide hipertensivi, N1 50, 33,3%); grupa 2 cuprindea gravide sănătoase (N2 50, 33,3%), fără comorbidități la înscriere și care au rămas sănătoase pe tot parcursul sarcinii; în grupul 3 (grupul de control) au fost repartizați pacienți sănătoși, care nu sunt gravide (N3 = 50, adică 33,3%). De la început, ne-am propus să avem grupuri împărțite în mod egal, iar expertul statistic a declarat că cel puțin 33 de pacienți sunt necesari pentru un studiu semnificativ. Deoarece pacienții hipertensivi au fost cei mai puțini, numărul de pacienți din celelalte grupuri a fost ajustat în consecință. Randomizarea simplă duce de cele mai multe ori la dimensiuni inegale ale grupurilor; randomizarea blocului stratificat a fost utilizată pentru a controla și echilibra în- fluența covariaților și de aceea toate grupurile au avut dimensiuni egale. Pentru toți pacienții, au fost colectate informații despre vârstă, înălțime, greutate, IMC, valorile brahiale AIX, PWVao (m/s), SBP, DBP, PP (presiunea pulsului brahial în mm Hg, care este diferența dintre valorile sistolice și diastolice BP), SBPao și HR. Pacienții au fost chestionați cu privire la starea lor de fumat și activitatea fizică. Pentru grupele 1 și 2, au fost create câmpuri suplimentare: AIX brahial, valorile PWVao în dinamică, pentru primul, al doilea și al treilea semestru de sarcină și 6 săptămâni postpartum.

Întregul studiu de cercetare a fost realizat în conformitate cu Declarația Asociației Medicale Mondiale de la Helsinki (Principii etice pentru cercetarea medicală care implică subiecți umani); de asemenea, a fost aprobat de Comisia de Etică a Spitalului Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu" din Timișoara, județul Timiș, România. Fiecare pacient inclus în studiu a semnat formularul de consimțământ informat.

Rigiditatea arterială a fost evaluată de dispozitivul Medexpert Arteriograph (TensioMed, Ungaria). Conform specificațiilor dispozitivului, au fost evaluați următorii parametri: SBP, DBP, HR și PP. De asemenea, a fost urmat AIX, fiind calculat ca diferența dintre amplitudinile undei sistolice târzii (înapoi) (P2) și unda sistolică timpurie (pentru- ward) (P1) peste presiunea pulsului (PP) și înmulțită cu 100;  $Aix = (P2 - P1) / PP * 100$ ; aortic AIX – indice de augmentare centrala (%) calculat pe baza unui foarte puternic ( $R > 0,9$ ) relație liniară. între indicele de augmentare brahială și cel central; ED – durata de eiecție a ventriculului stâng (ms), este perioada de sistole mecanice, adică intervalul de timp dintre

- deschiderea și închiderea valvelor aortice. PWVao a fost calculat pe baza distanței parcurse (măsurată ca creștătură suprasternală – distanța osoasă pubiană) a unde pulsului din aortă împărțită la timpul de tranzit măsurat (RT/2). Pentru PWVao, valorile de referință încep de la 6,1 (4,6-7,5) m/s pentru persoanele tinere și sănătoase. Nu există valori de referință pentru femeile însărcinate. Tulburările hipertensive ale sarcinii sunt clasificate în HTN ușoară (SBP 140-159 mm Hg și/sau DBP 90-109 mm Hg) sau HTN severă (BP 160/110 mm Hg). Această clasificare ia în considerare calendarul primului diagnostic de HTN și persistența bp ridicat după naștere. Următoarele categorii sunt descrise în orientările europene recente: HTN preexistente: Diagnosticul HTN înainte de sarcina, devreme în pregnancy (înainte de 20 de săptămâni de gestație), sau HTN continuă șase săptămâni postpartum; HTN gestational: HTN primul diagnostic în timpul sarcinii, după 20 săptămâni de gestație; de obicei, se rezolvă în termen de șase săptămâni postpartum. Este considerată o formă de HTN secundară; HTN preexistent plus HTN gestational suprapus cu proteinurie; PE; hipertensiune antenatală neclasificabilă. Termenul PE este utilizat atunci când HTN este diagnosticat pentru prima dată după 20 săptămâni de gestație și nu este clar dacă HTN a fost preexistent. Reevaluările de șase săptămâni postpartum vor ajuta la distingerea preexistențelor de HTN gestaționale. În prezent, diagnosticul de PE aprobat de Societatea Internațională pentru Studiul Hipertensiunii arteriale în timpul sarcinii (ISSHP) include HTN cu debut nou (sistolică >140 mm Hg și diastolică >90 mm Hg), împreună cu una sau mai multe alte caracteristici: proteinurie, alte disfuncții ale organelor materne (inclusiv ficat, rinichi, neurologice) sau implicare hematologică și / sau disfuncție uteroplacentară, cum ar fi restricția de creștere fetală și / sau constatările anormale ale ultrasunetelor Doppler ale fluxului sanguin uteroplacental.

Vârsta medie a fost de aproximativ 30 de ani în toate cele trei grupe, iar IMC a fost de 26,2 kg/m<sup>2</sup> în prima grupă, 20,1 kg/m<sup>2</sup> la femeile gravide sănătoase și 21,13 kg/m<sup>2</sup> la pacienții sănătoși care nu sunt gravide. În studiu nu au fost incluși pacienți obezi. În primul trimestru, nu au existat diferențe între grupuri în ceea ce privește BP și PP. Cele mai mari valori ale BP au fost atinse în grupul gravidă HTN, cu o medie de 157,52/102,86 mm Hg, și cea mai mică la subiecții gravide sănătoși, cu o medie de 106,24/61,62 mmHg, în timp ce grupul de control a variat în mijloc. Valorile PP au fost cele mai mari din primul grup și cele mai scăzute din al doilea grup. La momentul înscrierii, nu au existat diferențe între cele trei grupuri. În al doilea trimestru, cele mai mari valori BP au fost în grupul gravidă HTN.

Tendențele centrale de SBP și HR, au arătat valori crescute în grupul gravidă HTN și cele mai mici valori la pacienții controlați, cu o medie de 166,58 mm Hg pentru BP și 80,76 bpm pentru HR în primul grup față de 104,66 mm Hg și 71,74 bpm. Brachial AIX a fost calculat în toate cele trei trimestre de sarcină și postpartum pentru grupele 1 și 2 și numai la momentul înscrierii pentru grupa 3. PWVao medie în grupa 1, în primul trimestru, a fost de 7,74 m/s ±SD; în al doilea trimestru a fost de 7,75 m/s±SD, iar în ultimul trimestru 8,80 m/s ±SD. Postpartum, a scăzut ușor la 8,37 m/s±SD. Pentru al doilea grup, PWV a fost mai mic în comparație cu grupul unu pe parcursul întregii sarcini; a avut o tendință de scădere în timpul gestației, cu o ușoară creștere postpartum. PWV medie în grupa 3 a fost de 7,41± SD m/s. În ceea ce privește valorile BP, grupul 1 a inclus numai pacienți hipertensivi, 34% având HTN severă și 23,5% dintre ei în curs de dezvoltare PE, 66% au avut BP ușoară ridicată. Niciunul dintre pacienții cu HTN sever nu a efectuat nicio activitate fizică și 41,2% au fumat. Aproape jumătate (42,4%) dintre pacienții cu HTN ușoară au avut activitate fizică, iar 63,6% au fumat. Niciunul dintre ei nu a dezvoltat PE. În grupul 2, 68% au efectuat activitate fizică, 44% au fumat și niciunul nu a dezvoltat PE. În grupa 3, mai mult de jumătate (52%) au efectuat activitate fizică și au fumat (54%). Histogramele au fost descrise pentru a vedea distribuția BP sistolică și diastolică în cele trei grupuri; valorile de referință au fost aceleași pentru toate grupurile incluse în studiu (BP < 120/80 mm Hg). Pentru a vedea distribuția datelor, a fost aplicat testul de normalitate Kolmogorov-Smirnov și a rezultat că datele acestui studiu nu au fost distribuite în mod normal ( $p > \alpha = 0,05$ ); astfel, au fost utilizate teste neparametrice. Testul Mann-Whitney a fost aplicat pentru a vedea dacă au existat diferențe între grupa 1 și grupa 2, respectiv între grupa 2 și grupa 3, în ceea ce privește vârsta, IMC, valorile brahiale AIX, PWVao, SBP, DBP, PP, SBPao și valorile HR. Pentru primul test Mann-Whitney desfășurat între grupele 1 și 2, s-au obținut diferențe semnificative ( $p < 0,001$ ) pentru majoritatea variabilelor testate (SBP, DBP, SBPao, PP, AIX brahial, PWV, BMI), cu excepția HR (diferențe semnificative ( $p = 0,006$ ) au fost ob- pătate) și variabila



de vârstă (fără diferențe semnificative ( $p = 0,694 > 0,05$ )). Pentru cel de-al doilea test Mann-Whitney, desfășurat între grupele 2 și 3, a rezultat după cum urmează: diferențe semnificative ( $p < 0,001$ ) pentru valorile SBP, DBP și PWVao; diferențe semnificative ( $p < \alpha$ ,  $\alpha 0,05$ ) pentru IMC, SBPao ( $p = 0,02$ ), AIx brahial [%] ( $p = 0,01$ ) și PP ( $p = 0,049$ ). Nu au rezultat diferențe semnificative ( $p > \alpha$ ,  $\alpha 0,05$ ) pentru vârstă ( $p = 0,939$ ) și HR ( $p = 0,384$ ). Un model de regresie multiliniară a fost aplicat pentru a vedea dacă există o asociație între IMC și BP (atât sistolice și diastolice). În grupa 1 a rezultat o corelație pozitivă puternică semnificativă ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,835$ ). În grupul 2, s-a obținut o corelație pozitivă semnificativă slabă ( $p = 0,042$ ,  $r = 0,288$ ), iar în cea de-a treia, o corelație slab pozitivă nesemnificativă ( $p = 0,677$ ,  $r = 0,128$ ). De asemenea, a fost aplicat un model de regresie liniară pentru a vedea dacă există o asociație între IMC și PP. În grupa 1 a rezultat o corelație pozitivă medie semnificativă ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,582$ ). În al 2-lea grup, s-a evidențiat o corelație pozitivă semnificativă slabă ( $p = 0,014$ ,  $r = 0,211$ ), iar în ultimul grup, o corelație slab pozitivă nesemnificativă ( $p = 0,467$ ,  $r = 0,105$ ). Astfel, s-a subliniat faptul că un IMC mai mare este asociat cu bp crescut la femeile gravide, iar asocierea este mai pronunțată la femeile gravide hipertensive. În cercetările actuale, s-au observat diferențe semnificative ( $p < 0,001$ ) pentru parametrii de rigiditate hemodinamică și arterială și diferențe semnificative ( $p = 0,006$ ) pentru ritmul cardiac (HR) între femeile gravide, cu sau fără HTN.

Femeile cu PIH au avut valori diferite ale parametrilor funcției arteriale cu mult timp înainte de apariția primelor semne de BP ridicat. De asemenea, IMC a avut un efect vătămător la toți pacienții, dar mai ales la această categorie. Acest lucru a fost în concordanță cu studiile anterioare, în cazul în care femeile cu IMC mai mare sarcină timpurie au crescut SBP și DBP decât omologii lor cu greutate normală pe tot parcursul sarcinii. De asemenea, s-au obținut diferențe semnificative ( $p < 0,001$ ) pentru BP și PWVao aortic și diferențe semnificative ( $p < 0,05$ ) pentru IMC, BP sistolic aortic ( $p = 0,02$ ), AIx brahial ( $p = 0,01$ ) și PP ( $p = 0,049$ ) valori între grupele 2 și 3. Rigiditatea arterială crește odată cu vârsta și BP; aceștia sunt principalii factori determinanți ai PWV și liniar legați de BPs și, simetric, la orice nivel BP depinde de vârsta pătatică, iar PWV crește de 1,5 ori între BP mai tânăr/inferior și bp mai tânăr/mare. Asocierea vârstei cu diferiți parametri de distensibilitate arterială a fost descrisă exhaustiv în literatura de specialitate și a demonstrat că PWV variază în funcție de vârstă și sex. Valorile medii pentru adulți ale PWV sunt de 7,4 m/s pentru femei și de 8,2 m/s pentru bărbați. Valorile de referință sunt prezentate pe deceniu de vârstă și pe categoria BP. Aceste valori normale și de referință reprezintă un pas critic în implementarea PWV ca instrument clinic pentru detectarea leziunilor organelor subclinice în activitatea de rutină a pacientului. Din păcate, nu există valori de referință pentru femeile însărcinate. Studiile anterioare au arătat că AIx, SBPao și PWVao determinate de oscilometrie au valori similare cu cele obținute invaziv. Rigiditate arterială, măsurată ca PWV aortic, și reflecție val, măsurată ca AIx, sunt predictori independenți pentru morbiditate totală și cardiovasculare și mortalitate. În studiul actual, arteriografia a fost utilizată pentru a evalua rigiditatea arterială a pacienților cu prudență suplimentară la plasarea manșetei și statornicia pacientului, deoarece cele mai semnificative limitări ale acestei tehnici sunt poziționarea manșetei și necesitatea unui braț complet nemișcat. S-a observat că, în comparație cu varianța și reproductibilitatea măsurătorilor PWV, arteriografia a avut cea mai mică variație. În plus, s-a demonstrat că detectarea aterosclerozei și evaluarea rigidității arteriale este esențială, deoarece acestea sunt asociate cu rezultatele cardiovasculare, independent de factorii de risc tradiționali (cum ar fi îmbătrânirea, HTN, diabetul, dislipidemia, obezitatea și fumatul). Femeile, în special, prezintă un risc mai mare în ceea ce privește conduita medicală adecvată. Acestea rămân insuficient diagnosticate și, ulterior, subtratate sau maltratate. Principalele motive pentru această situație sunt simptomele atipice, prezentarea târzie în cabinetul medicului și convingerea generală că estrogenul oferă protecție înainte de menopauză și, astfel, riscul este subapreciat. Un alt aspect important în populația feminină este reprezentat de obezitate, care este mai frecvent întâlnită la femei și, ulterior, un risc mai mare pentru diabetul zaharat. Diabetul poate fi atât un factor de risc, cât și o consecință a BCV. Factorii de risc precum dislipidemia, BP ridicat, IMC ridicat și boala ficatului gras sunt adesea întâlniți la pacienții cu diabet zaharat, ceea ce îi face vulnerabili pentru morbiditatea cardiovasculară. Femeile gravide sunt o categorie specială, deoarece nu pot fi tratate pentru diabet, BP ridicat sau dislipidemie ca pacienți standard, din cauza contraindicațiilor tratamentului. Prin urmare, este obligatorie evaluarea cu atenție a riscului/beneficiului de echilibru al medicamentelor și, cel mai important, prevenirea

oricărei etape care ar putea duce la necesitatea tratamentului medical. Pentru a realiza acest lucru, medicii trebuie să se bazeze pe orice tehnică, test sau dispozitiv care poate prezice sau îmbunătăți diagnosticul precoce la femeile gravide. În acest spirit, măsurarea PWV este un instrument neinvaziv simplu și fiabil pentru a îmbunătăți detectarea și stratificarea riscurilor pentru BCV. PWV aortic neajustat scade semnificativ de la preconcepție la al doilea trimestru în sarcini normale. Acest lucru este în concordanță cu rezultatele obținute, iar această tendință a fost menținută și în al treilea trimestru și a crescut în postpartum, arătând o progresie la femeile gravide cu gestație fiziologică în comparație cu pacienții care nu sunt gravide. Acest lucru a fost în concordanță cu rezultatele studiilor anterioare. Nu s-au observat aceleași modificări în sarcinile hipertensive. Aspectul mai puțin cunoscut și dovedit al acestei corelații este că valorile sunt mai mari la femeile gravide predispușe la HTN, ceea ce poate fi considerat, prin urmare, un predictor util pentru diagnosticarea și tratamentul foarte precoce. Comparativ cu datele similare publicate, studiul actual a oferit o comparație suplimentară (cu grupul de femei sănătoase care nu sunt însărcinate) cu analogia standard a rigidității arteriale la femeile gravide sănătoase vs nesănătoase. Acest studiu cu trei brațe a fost opțiunea noastră pentru a observa toate modificările care apar în arborele arterial al femeilor, atât într-o sarcină, atât cu, cât și fără HTN. În plus, motivul acestei comparații a fost reprezentat de lipsa unor praguri clare pentru femeile însărcinate. O altă noutate pe care această lucrare o aduce în domeniu constă în măsurarea mai multor parametri pentru rigiditatea arterială, nu numai PWV. În plus, am cuantificat Aix brahial și PP pentru o abordare mai cuprinzătoare. Una dintre principalele constatări ale acestui studiu arată modificările de rigiditate arterială care apar în mod natural în timpul sarcinii și a fost în concordanță cu rezultatele din literatura de specialitate. Datele obținute adaugă informații suplimentare și subliniază necesitatea unor studii mari, randomizate, pentru stabilirea valorilor de referință pentru femeile însărcinate, pentru a evalua cu exactitate riscul cardiovascular al acestora. În plus, valorile limită trebuie stabilite în funcție de perioada gestațională, pentru că am demonstrat că se modifică de la un trimestru la altul și de la sarcină la postpartum, ceea ce este în concordanță cu alte studii. O altă constatare a studiului a fost că femeile care dezvoltă HTN în timpul sarcinii au crescut rigiditatea arterială în comparație cu femeile care au rămas sănătoase pe tot parcursul sarcinii. Rezultatele obținute aduc posibilitatea unei măsurători noi, standard, neinvazive, low-cost și rapide, care poate fi utilizată atât ca predictor, cât și ca factor de prognostic la femeile gravide. Consecințele prezicerii riscului de HTN și PE induse de sarcină ar duce la o concentrare sporită asupra acestor pacienți, la o monitorizare mai frecventă și la recunoașterea pacienților a riscului și la controlul tuturor celorlalți factori de risc existenți (cum ar fi obezitatea, stilul de viață sedentar, stresul, fumatul, excesul de sare, apneea în somn). Dacă toate măsurile non-farmacologice eșuează și se dezvoltă HTN, este para-mount pentru a diagnostica precoce și trata imediat, scăzând astfel riscul de complicații atât pentru mamă, cât și pentru făt. Această cercetare poate fi un semn de exclamare și o ușă deschisă pentru studii viitoare și, sperăm, începutul unor studii mari în care toate aceste rezultate și concluzii pot fi reproduse. Acest lucru ar putea duce la modificări ale orientării și la abordări diferite în practica clinică. Este necesar să se aplice acest lucru și la femeile gravide hipertensive, nu numai în populația generală. Cu toate acestea, o evaluare exactă necesită un interval de valori de referință specific femeilor însărcinate. Limita studiului și dificultatea aplicării rezultatelor actuale rezidă în dimensiunea relativ mică a grupurilor. În viitor, luăm în considerare extinderea scării și adăugăm follow-up-uri cu măsurători la cel puțin un an după vizita postpartum de 6 săptămâni. Studiul actual a demonstrat că modificările funcției arteriale pe parcursul perioadei de sarcină atât la femeile sănătoase, cât și la cele hipertensive sporesc rigiditatea arterială, care este corelată cu gradul de creștere a BP. Acesta subliniază importanța parametrilor funcției arteriale și IMC ca markeri pentru valorile și rezultatele viitoare ale BP pe tot parcursul gestației și necesitatea ca medicii să informeze și să ia măsuri ferme pentru a recunoaște factorii de risc și pentru a reduce riscul de complicații al femeilor. Vârsta maternă avansată și alți factori de risc pun în pericol femeile în timpul gestației și expun atât mama, cât și fătul. Deoarece principala cauză a decesului matern în timpul gestației este BCV, este important să se detecteze problemele cardiovasculare înainte ca acestea să se manifeste clinic. Evaluarea rigidității arteriale este un instrument util care poate detecta chiar și cea mai mică modificare a funcției arteriale înainte de apariția semnelor clinice.

## **Studiul numărul trei - Efectele antrenamentului fizic asupra funcției arteriale la pacienții hipertensivi**

Antrenamentul fizic are mai multe beneficii asupra inimii și vaselor de sânge, dar mecanismele precise, intrinseci ale ajustărilor corpului la exerciții fizice sunt mai puțin clare. Ghidurile clinice actuale au recomandări ample privind schimbarea stilului de viață pentru pacienții cu hipertensiune arterială însoțită de o pregătire fizică susținută și regulată. Pe baza datelor controversate anterioare, ne-am propus să studiem impactul pregătirii fizice personalizate, specifice și al modificărilor stilului de viață asupra parametrilor hemodinamici periferici și centrali selectați, precum și asupra rigidității arteriale.

Au fost incluși în total 129 de pacienți hipertensivi. Acestea au fost selectate în funcție de următoarele criterii: valori controlate ale BP de până la 140/90 mm Hg, medicamente stabile timp de cel puțin 30 de zile înainte de începerea studiului, vârsta cuprinsă între 40 și 70 de ani și o bună abilitate de comunicare a pacientului cu medicul. Am stabilit ca criterii de excludere orice afecțiune incompatibilă cu pregătirea fizică, tensiunea arterială necontrolată, alte boli cardiovasculare, cum ar fi boala cardiacă ischemică, patologia valvulară semnificativă (mai mare decât gradul II), cardiomiopatia, bolile cardiace congenitale, miocardita, pericardita și lipsa de cooperare. Toți acești pacienți au fost tratați și au fost instruiți în conformitate cu orientările ESC/ESH privind pacienții hipertensivi. După includere, am împărțit pacienții în două grupe: grupa A=63 de pacienți, care și-au dat consimțământul informat pentru a fi implicați într-un program de pregătire fizică, și grupa B cu 66 de pacienți care au refuzat să participe la programul de pregătire fizică, dar și-au dat acordul pentru a fi înscriși în prezentul studiu ca parte a grupului de control. Am evaluat parametrii hemodinamici și rigiditatea arterială la momentul inițial și la 4 luni în ambele grupuri. Pacienții din grupa A au efectuat un test de exerciții la momentul inițial pentru a evalua capacitatea de exercițiu și pentru a-i include în programul de reabilitare.

Pentru evaluarea parametrilor, am folosit un dispozitiv de arteriograf (TensioMed, Budapesta, Ungaria). Sistemul este echipat cu un software capabil să măsoare mai mulți parametri hemodinamici și rigiditate arterială. Parametrii vasculari pe care ne-am propus să-i evaluăm în acest studiu au fost: SBP, DBP, PP, presiunea boudului sistolic aortic (SBPao), presiunea pulsului aortic (PPao), viteza undei pulsului aortic (PWVao). Acești parametri au fost evaluați la începutul studiului și la 4 luni.

Pacienții au avut 15 până la 20 de minute de odihnă totală înainte de evaluarea inițială a parametrilor vasculari într-o cameră liniștită cu temperatură normală. Consumul de alcool sau cafea și fumatul au fost interzise 12 ore, respectiv 3 ore înainte de evaluare. Parametrii au fost înregistrați înainte de micul dejun în postura culcat pe spate. Două evaluări au fost înregistrate la fiecare 5 minute, iar valoarea finală a reprezentat media celor două măsurători pentru fiecare grupă.

Proiectarea pregătirii fizice. Intervenția a fost aplicată doar în grupa A și a constat în 50 de minute de antrenament de exerciții fizice, de patru ori pe săptămână timp de 4 luni, sub supravegherea unui kinetoterapeut licențiat cu experiență în reabilitarea cardiovasculară. Programul de antrenament pentru exerciții fizice a cuprins o combinație de 30 de minute de exerciții aerobice și 20 de minute de exerciții de rezistență pe sesiune. Antrenamentul de exerciții aerobice a fost efectuat pe o bicicletă ergometru și banda de alergat. Sesiunile de exerciții fizice au fost, de asemenea, efectuate la o intensitate de 60% din rezerva de ritm cardiac maxim prezisă de vârstă a fiecărui pacient. Pentru a supraveghea intensitatea exercițiilor fizice și cheltuielile de energie ale pacienților, am folosit monitoare polare FT80 pentru ritmul cardiac (fabricate de Polar Electro, Kempele, Finlanda).

Antrenamentul de rezistență a folosit metodele descrise anterior de Ho et al. (8) și a constat în 2-3 seturi, 10 proceduri repetate pe set la maxim de 10 repetări (RM) din diferite exerciții de rezistență: presa piciorului, curbarea piciorului, extensia piciorului, presa de banc și rândul deltoid spate. Fiecare grupă musculară majoră implicată în exercițiile de rezistență a fost evaluată săptămânal cu ajutorul testului 10RM: pacienții au efectuat fiecare exercițiu la o greutate selectată și dacă au finalizat mai puțin de 8 sau mai mult de 12 repetări, greutatea a fost ajustată în consecință și exercițiul a fost re-încercat după odihnă până la determinarea nivelului de 10 RM. Fiecare pacient a fost evaluat la nivelul de bază și la

sfârșitul protocolului de studiu (după 4 luni) în ceea ce privește rigiditatea arterială și performanța fizică. Pentru fiecare pacient, pregătirea fizică a fost oprită atunci când parametrii evaluați, cum ar fi BP și frecvența cardiacă, au atins 80% din valorile evaluate în timpul testului preliminar de exerciții fizice.

Considerații etice. Consimțământul informat a fost semnat de toți pacienții înscriși în acest studiu înainte de începerea procedurilor medicale. Comitetul de Etică al Universității de Medicină și Farmacie Victor Babeș Timișoara (România) a aprobat metodologia de cercetare și toate procedurile au fost efectuate în conformitate cu Declarația Asociației Medicale Mondiale de la Helsinki.

Analiza statistică a utilizat software-ul SPSS, versiunea 17 (SPSS Inc, Chicago, IL, SUA); o valoare  $p$  mai mică de 0,05 a fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic. Exercițiul fizic a fost individualizat ținând cont de parametrii hemodinamici, vârsta și capacitatea de exercițiu testată la momentul inițial pentru a obține beneficii maxime. La baza studiului, diferențele dintre cele două grupuri nu au fost semnificative din punct de vedere statistic.

Diferențe semnificative au fost înregistrate între cele două grupuri după 4 luni de pregătire fizică combinată cu medicația obișnuită administrată pacienților înainte și în timpul studiului nostru. Ca parametri generali, pacienții înscriși în grupa A și-au îmbunătățit calitatea vieții prin schimbarea stilului lor de viață, ceea ce a avut un impact puternic asupra vieții profesionale și personale. Pacienții din grupa A au devenit mai activi și au declarat că nu obosesc la fel de repede ca înainte de înscrierea în prezentul studiu. Pacienții din grupa A au declarat că în cele 4 luni de studiu, pregătirea fizică a devenit o obișnuință. De asemenea, aceștia au declarat că capacitatea lor de exercițiu a crescut treptat. Ei au înregistrat, de asemenea, o creștere a încrederii în sine și a voinței de a trăi. În schimb, pacienții din grupa B au devenit mai sedentari și cu o capacitate de efort scăzută. În grupa A, a existat, de asemenea, o tendință de a dori să crească rapid intensitatea tratamentului, dar din motive de siguranță, acest lucru a fost temperat de terapeut.

Îmbunătățirea parametrilor hemodinamici a fost semnificativă la pacienții implicați care au fost supuși pregătirii fizice. Am comparat parametrii înainte și după 4 luni de antrenament de exerciții supravegheate de kinetoterapeutul specializat. Pentru acest grup, am făcut doar recomandări privind schimbarea stilului de viață.

Prin evaluarea celor șapte parametri incluși în prezentul studiu, s-au observat diferențe semnificative între grupul instruit A în comparație cu grupul de control. PWV a scăzut pentru 60 de pacienți din grupa A ( $n = 63$ ) și numai pentru 14 pacienți din grupa B ( $n = 66$ ). Cele mai importante modificări au fost pentru PWV (figura 1), SBPao (figura 2) și PPao (figura 3) din grupa A. Majoritatea modificărilor din grupa B nu au fost semnificative din punct de vedere statistic, cu excepția PPao care a crescut. DBP și DBPao la bază și la 4 luni nu diferă între cele două grupuri. În timpul studiului, cinci pacienți au avut nevoie pentru a opri sesiunea de exerciții din cauza BP ridicat în timpul efortului ( $>200$  mmHg).

Cele mai bune rezultate traduse ca o îmbunătățire semnificativă a rigidității arteriale (PWV) și SBPao, ambele cu mare importanță clinică în îmbătrânirea vasculară și complicațiile secundare ale hipertensiunii arteriale (care sunt mai susceptibile de a fi cauzate de SBPao decât SBP brahial) au fost înregistrate în grupa A. Rezultatele noastre au susținut un impact negativ al lipsei de pregătire fizică pentru grupa B, unde acești parametri au avut tendința de a se deteriora în timp.

Subliniem că diferențele de parametri între grupuri sunt foarte reprezentative pentru continuarea studiilor în această direcție și pentru elaborarea de noi recomandări privind schimbarea stilului de viață în pregătirea generală și fizică, în special la pacienții hipertensivi (program de reabilitare cardiovasculară).

Beneficiile clinice generale ale pregătirii fizice aplicate pacienților cu BP ridicat sunt bine recunoscute și acceptate astăzi. Rezultatele noastre demonstrează că schimbarea stilului de viață nu este suficientă pentru a reduce riscul cardiovascular, dar trebuie să elaborăm programe de reabilitare adecvate și

individualizate evaluate de un grup de parametri hemodinamici evaluați comparativ. Trebuie să maximizăm beneficiile exercițiilor fizice și să îmbunătățim parametrii hemodinamici periferici și centrali și rigiditatea arterială. S-a demonstrat că prin îmbunătățirea acestor parametri, putem reduce morbiditatea cardiovasculară și mortalitatea. Deși și grupa B a primit recomandări în conformitate cu ghidurile de prevenție ale CES, parametrii nu au fost îmbunătățiți în comparație cu cei din grupa A instruiți cu programul riguros de reabilitare. Prin activitatea fizică în general și pregătirea fizică în special, putem îmbunătăți atât parametrii hemodinamici, cât și cei de rigiditate pentru a face un model pentru întârzierea îmbătrânirii arteriale. Considerăm că este un mare beneficiu care trebuie obținut din programele de reabilitare pentru pacienții hipertensivi datorită raportului cost-beneficiu în favoarea sănătății publice. Pe baza rezultatelor noastre, credem că programele de formare a exercițiilor îmbunătățesc parametrii hemodinamici, cum ar fi SBP, PP, SBPao și PPao. Astfel, pregătirea fizică ca parte a reabilitării cardiovasculare are un impact pozitiv asupra parametrilor de rigiditate arterială, cum ar fi PWVao. Programele de reabilitare sunt o metodă sigură și eficientă pentru reducerea riscului cardiovascular. Exercițierea de formare poate întârzia rigidizarea arterelor mari (aorta) și în acest fel, probabil, întârzia îmbătrânirea arterială.