

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
FROM TIMISOARA
FACULTY OF MEDICINE
Department V Internal Medicine**

RAD ROXANA-CRISTINA



PHD THESIS

**CONTROLLED PHYSICAL ACTIVITY AND MEDICATION IN
ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL
HYPERTENSION**

A B S T R A C T

Scientific Coordinator:

Professor Dr. ANDOR MINODORA

Timișoara

2025

ABSTRACT

INTRODUCTION- Hypertension worldwide and in Romania

Of the total deaths worldwide-18 million are due to cardiovascular diseases (CVD) in 2019 [1], in-depth statistical analysis shows the association of 10.8 million of them with hypertension [2]. Statistical predictability shows us possible increases in the global mortality rates considering that in 2023 alone, 1.8 billion new cases of hypertension (HBP) were diagnosed among adults [3]. The World Health Organization found that almost 50% of hypertensives are unaware that they have this health problem, and of the other 50% diagnosed with HBP, most ignore their treatments, only 1 in 5 adults follow the prescribed treatments to control their BP value. WHO proposed in 2010 that by 2030 the incidence of HTN would decrease by 33% [4].

Cardiovascular diseases continue to be among the top pathologies worldwide, including hypertension. Due to its complications, hypertension is responsible for 45% of all deaths from cardiovascular diseases and 51% of deaths from stroke, thus together representing two of the largest causes of morbidity worldwide. We must underline that “lowering blood pressure saves lives” [5]. Projections for 2030 are worrying, estimates show that the number of deaths from cardiovascular disease could reach 23 million annually in the absence of effective and sustainable intervention measures [6]. This seemingly contradictory dynamic — a decline followed by a significant increase in a short period of time — has led to the initiation of global analysis and coordination efforts, including the establishment of the World Heart Summit in 2023. Analyses presented at this international forum highlighted that the resurgence of cardiovascular mortality is mainly associated with low- and middle-income countries, which are in the process of development, where access to preventive, diagnostic and treatment medical services remains deficient [7].

Global maps of cardiovascular mortality reveal an uneven distribution of risk, with areas of steady decline, parallel to regions where incidence and mortality continue to increase at an alarming rate. Analysis of these regions highlights a number of major risk factors, the prevalence of which is increasing: uncontrolled hypertension, chronic exposure to air pollutants, active and passive smoking, dyslipidemias, and lifestyle changes associated with accelerated urbanization [7].

In Romania, the records of family doctors show over 4 million patients with cardiovascular diseases. If in Europe CVD in 2020 led to 1.7 million deaths (32.7%), in Romania it is double (52%) - 1 in 2 deaths was due to CVD [6]. In this context, the effective control of risk factors, especially HBP - the most important modifiable contributor to the burden of CVD - becomes a major public health priority at the international level.

The Romanian Society of Cardiology presents that mortality due to CVD, at national and global level, can be reduced if the main triggering cause, vascular atheromatosis, is intervened, but also through interventions targeting arterial hypertension. It must be considered that HBP is a preventable cause, and its consequences can be avoided or at least postponed in the long term if the population becomes aware and understands the importance of early screening of this pathology that sets in asymptotically. Early detection and treatment of HBP will lead to a reduction in CVDs in general and specifically in the number of patients affected by myocardial infarction and stroke. „In diagnosing and treating HBP, we often talk about the “rule of halves”: only half of patients with high blood pressure are diagnosed, only half of those diagnosed are treated and, in the best case, only half of those treated follow the treatment” [4].

Because hypertension is a silent and asymptomatic condition for a long time, the Romanian Society of Hypertension continuously carries out information and medical education campaigns for the population regarding the risks of this disease not detected in time or untreated. The large number of patients diagnosed with HBP in recent years marks the necessity to develop new programs for the treatment of this pathology. According to the latest SEPHAR IV campaign (SEPHAR Follow-up 2020-2021) 1 in 4 Romanians suffers from HBP [8]. Given the high prevalence of HBP and its profound impact on cardiovascular morbidity and mortality, a thorough understanding of the mechanisms involved in its pathogenesis, as well as the early identification of risk factors, are strategic priorities of contemporary public health.

The present thesis aims to comprehensively investigate the therapeutic possibilities available in the management of the hypertensive patient [9], including both pharmacological [10] and non-pharmacological interventions. In this context, the current recommendations regarding the choice of a healthy lifestyle are analyzed, as well as the role of rehabilitation programs through physiotherapy or combined thermo-hydro-physiotherapy methods [11, 12]. Through this complex and integrated approach, the work aims to contribute in clarifying and deepening some essential aspects related to optimizing treatment strategies and improving the quality of life of the hypertensive patient.

The thesis aims to achieve three objectives:

- control and decrease systolic and diastolic blood pressure values by reducing endothelial dysfunction, an early marker of vascular damage in hypertensive patients
- increase exercise capacity by improving cardiovascular parameters for effective performance of daily activities, optimizing oxygen saturation and improving heart rate values along with blood pressure values
- decrease hypertensive risk factors by controlling anthropometric indicators specific to overweight and their influence on blood pressure values

MATERIAL AND METHODS

Patient selection - Since the beginning of 2023, approximately 300 new cases of patients diagnosed with hypertension have been selected from the records of cardiologists from Mureș County. During the medical visit, patients with hypertension degree 1 signed an informed consent, expressing their written agreement to the processing of data from their medical files and in order to determinate if they can participate in the study.

Considering cardiovascular risk factors for hypertensive patients, clinical and paraclinical inclusion/exclusion criteria were applied, following which a number of 227 eligible patients were selected. We used the following criteria for patient selection:

Inclusion criteria:

- ✓ age 30-60 years
- ✓ diagnosis: hypertension degree 1 (SBP 140-159 mmHg and DBP 90-99 mmHg)
- ✓ signed informed consent for data analysis of the medical records and active involvement and participation in the study investigations

Exclusion criteria

- pregnancy or lactation for female patients
- blood pressure values with a difference higher than 15 mmHg between the left and right arm - considered high cardiovascular risk - possible atheromatous vascular disease
- dermatological conditions or other skin pathologies according to which physical activity and/or hydrotherapy are contraindicated
- associated chronic pathologies
- inflammatory pathologies that may influence the involvement and/or the results obtained in the tests
- treatments, in the last 6 months and/or currently, that may influence the involvement and/or the results obtained in the tests, other than the prescribed antihypertensives

(contraceptives, diet pills, nasal decongestants, drugs or other abuse of medicinal substances, excessive tea consumption, immunosuppressants)

During the cardiology consultation, some of the patients received exclusively recommendations related to a healthy lifestyle, without being prescribed antihypertensive drug treatment. They were included in the α group. The remaining patients received both recommendations for a healthy lifestyle and antihypertensive treatment, being included in group β . Patients in group α who expressed their written consent to participate in the study formed group A (control group).

Patients in group β who accepted participation in the study were randomly assigned by the research team into three experimental subgroups: group B received antihypertensive drug treatment only; group C received drug treatment associated with a physiotherapy program for eight weeks; group D received drug treatment associated with a thermo-hydro-physiotherapy program.

Homogeneity of patient groups - After applying the inclusion and exclusion criteria, 9 clinical and paraclinical criteria were applied to ensure the homogeneity of the 4 groups A, B, C and D (gender, perimenopause, menopause, family history of HTN, smoking, overweight, active lifestyle, active workplace, BP difference higher than 10mmHg between arms). Also, regarding the age of the patients, there were no statistically significant differences between the 4 groups according to the ANOVA analysis. Thus, the data of 100 patients who fully completed the proposed program, divided into 4 homogeneous groups - A, B, C and D, were considered for the statistical processing of the results.

Research location - The initial part of the study was conducted in cardiology offices in Mureș County, to collect data from medical records, conduct interviews, complete medical histories and sign informed consent by patients. The physical recovery program was conducted within the Rheum-Care Târgu-Mureș Foundation, a recovery center with a socio-medical interventional and prophylactic profile. The thermo-hydro physiotherapy program was conducted within the Apollo Wellness Club Sângiorgiu de Mureș Balneo Physiotherapy recovery center within the Băile Sărate Spa Resort in Mureș County.

Interventions - The prospective interventional study was conducted with patients diagnosed with hypertension degree 1. Of these, 100, with an average age of 46 ± 0.32 years, met the inclusion/exclusion criteria and met the homogeneity requirements, so that the 4 groups of patients were unitary. The study was conducted over a period of 8 weeks and all patients benefited from the same investigations, before the implementation of the program -

initial testing - and after 8 weeks - final testing -, but depending on the group they were part of, they benefited from a different intervention program:

- ✚ Group A with healthy lifestyle advice only
- ✚ Group B with antihypertensive medication and healthy lifestyle advice
- ✚ Group C antihypertensive medication and kinetic exercise program in a rehabilitation center and healthy lifestyle advice
- ✚ Group D antihypertensive medication and hydrotherapy program in a specialized unit and healthy lifestyle advice

The special part of the paper details four distinct therapeutic strategies applied within an interventional protocol aimed at stabilizing blood pressure values in patients diagnosed with hypertension degree 1 at the beginning of 2024. These interventions were implemented accordingly in four study groups (A, B, C and D), each benefiting from a differentiated approach depending on the level of intervention. All participants, regardless of the group they belonged to, received personalized recommendations regarding the adoption of a healthy lifestyle, targeting nutrition, physical activity and giving up behavioral risk factors. Groups B, C and D additionally benefited from antihypertensive drug treatment, according to the latest therapeutic guidelines. In addition, groups C and D were included in interventional physical rehabilitation programs, consisting of physiotherapy sessions for group C, and hydrotherapy sessions for group D - according to a frequency of 2-3 sessions per week, so as to ultimately total was 20 sessions.

- **Recommendations for a healthy lifestyle** are part of the non-pharmaceutical interventions for hypertensive patients. Thus, to protect the cardiovascular system, all patients were instructed to implement changes according to the 4 directions: unhealthy diet, sedentary lifestyle, smoking and alcohol consumption.
- The individualized **antihypertensive drug plan** prescribed by cardiologists, according to the guidelines - at minimum doses - respecting the criteria imposed by the management of antihypertensive medication based on the drug classes that have proven their effectiveness
- **The implemented rehabilitation programs, cardiovascular physiotherapy and cardiovascular thermo-hydro physiotherapy**, were designed respecting three physiotherapy directions, which should lead to the control of the blood pressure values of the patients in the study by adapting their capacity to effort: the effort performed will be of medium intensity to stimulate the metabolism at the level of all muscle groups in order to favor the decrease in peripheral resistance through local skeletal muscle vasodilation, the

rhythm will be maintained from slow to moderate by associating general mobilizations with breathing exercises that also have a neuro-psychic effect, and the recovery periods after effort will be strictly respected in the form of breaks doubled in time compared to the duration of the effort

RESULTS

I. Assessment of blood pressure and endothelial function

This research aims to evaluate the effectiveness of antihypertensive medication in combination with recommendations for a healthy lifestyle, with physiotherapy and thermo-hydro physiotherapy recovery programs, to control blood pressure values and improve endothelial dysfunction. The control of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) values was monitored, along with asymmetric dimethylarginine (ADMA), anti-vascular endothelium antibodies (AECA) that affect endothelial cells. In addition, the effects on the following biological markers were evaluated: high-density lipoprotein cholesterol (HDL) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL); platelets (PLT), fibrinogen (FI), hemoglobin (Hb); blood inflammatory markers; Interleukin-6 (IL-6), Leukocytes (WBC), Neutrophils (NEUT), C-reactive protein (CRP); Early markers of kidney disease caused by HBP: Serum creatinine (sCr), micro albuminuria (MA), urinary creatinine (uCr), urinary albumin/creatinine ratio (uACR)

The results, both according to the ANOVA statistical analysis between groups and after the analysis within groups with the Wilcoxon test and the Student's T-Test, highlight the fact that after 8 weeks, between the initial and final evaluation, groups C and D have the best results with values significantly below the threshold of statistical significance (≤ 0.05). Thus, we note the importance of physiotherapy and hydrotherapy recovery programs in association with antihypertensive medication and recommendations for a healthier lifestyle that have managed to bring improvements in the lives of hypertensive patients by regulating several biological parameters.

According to the comparison between groups A and B with groups C and D, values with a positive evolution are highlighted within eight parameters belonging to intervention groups C and D: systolic and diastolic blood pressure values, endothelial dysfunction markers asymmetric dimethylarginine and anti-vascular endothelium antibodies, high-density lipoprotein cholesterol values as well as low-density lipoprotein cholesterol, along with leukocytes and neutrophils (Table 1.)

Table 1. Endothelial dysfunction and blood pressure parameters - intergroup analysis of final values

	Group A	Group B	Group C	Group D	p
SBP	150.1±10.24	148.2±5.95	144.8±4.77	144.0±4.43	0.005*
DBP	95.12±2.63	94.2±2.36	91.92±2.97	90.16±2.52	< 0.0001*
ADMA	131.0 (98.5-143.0)	110 (90.50-140.0)	110.0 (92-121.0)	109 (85-114)	0.01**
HDL	53.32±11.73	51.16±15.94)	68.52±7.43	70.96±8.33	< 0.0001†
LDL	108.7±18.88	99.96±28.53	88.2±14.40	87.76±10.18	0.0003‡
IL-6	2.15 (1.74-3.38)	2.35 (1.87-3.89)	2.14 (1.37-3.19)	1.6 (1.15-3.40)	0.08
CRP	0.26 (0.19-0.26)	0.30 (0.20-0.46)	0.21 (0.11-0.84)	0.2 (0.10-0.30)	0.3
WBC	5910 (5120-6775)	6830 (5715-9815)	8710 (7995-8710)	7890 (6845-9670)	< 0.0001~
NEU	3200 (2500-3870)	5140 (1970-6215)	5820 (5000-6665)	5690 (5230-7230)	< 0.0001≈
PLT	235000 (191000-259000)	223000 (172000-366500)	255000 (184500-2965000)	255000 (198000-297000)	0.68
FI	2.59±0.56	3.14±0.94	2.70±0.56	2.97±0.59	0.11
HGB	13.19±1.96	14.3±1.98	13.86±1.04	13.66±0.84	0.09
sCr	0.795±0.24	0.82±0.26	0.74±0.16	0.74±0.13	0.44
MA	5.37±2.54	5.34±2.95	4.52±2.19	4.25±1.99	0.37
uCr	199.4±76.04	325.1±80.85	201.1±67.78	204.2±62.76	0.31
uACR	2.5 (1.65-3.50)	2.6 (1.7-4.55)	2.60 (180-3.80)	2.50 (1.55-3.95)	0.89

p ≤ 0.05 significative statistic; - test Turkey and Dunn test; *: A-C, A-D; **: A-C, A-D, B-C, B-D; **: A-D; †: A-C, A-D, B-C, B-D; ‡: A-C, A-D; ~: A-C, A-D, B-C ≈: A-C, A-D

Another aspect that draws our attention is the fact that the values of five parameters, obtained by group D in the final evaluation of the eight previously mentioned, are closer to the optimal reference values, compared to those of group C. However, there are no statistically significant differences between the two groups; the temporal extension of the study may bring new information regarding possible differences between the two recovery programs of physiotherapy and hydro-thermotherapy.

II. Evaluation of blood pressure and exercise capacity

This research aims to evaluate the changes in cardiovascular exercise parameters in hypertensive patients by comparing four different treatment directions: recommendations for a healthy lifestyle, antihypertensive medication, cardio-respiratory physiotherapy recovery program and thermo-hydro physiotherapy program

In this research, 2 test batteries were used in accordance with the predetermined objectives: adaptation of exercise capacity - reduction of anticipatory signs of fatigue: dyspnea, tachycardia, increased blood pressure values; increase of exercise capacity - ability to move patients in correlation with control of systolic and diastolic blood pressure values.

A. Adaptation of exercise capacity

For adaptation of exercise capacity, the specific aim was to reduce anticipatory signs of fatigue: dyspnea, tachycardia, increased blood pressure values. The evaluation of the 4 groups was carried out in two stages during the initial evaluation, before and after performing an average effort, and after 8 weeks of recovery program during the final evaluation, the same procedure was followed, testing in 2 stages, before and after performing an average effort (Table 2. and Table 3.).

To record and compare the patients' ability to perform moderate exercise without signs of cardiovascular fatigue, six parameters were monitored: systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), Borg Scale (S. Borg), Medical Research Council Modified Dyspnea Scale (S. mMRC), pulse (P) and oxygen saturation (O₂).

Table 2. Final results - after the medium effort test

	A	B	C	D	p
TAS	151 (143-157)	149 (145-154)	152 (142-155)	152 (143.5-156)	0.89
TAD	95 (93-97.50)	94 (93-96.5)	94 (94-96.5)	94 (92.5-97)	0.55
S. Borg	3 (2-4)	3 (2-3)	1 (1-2)	1 (1-2)	< 0.0001*
S. mMRC	1 (1-2)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.0004*
Pulse	76 (70.50-83.0)	72 (65-84.5)	65 (60-77)	71 (60.5-82)	0.01**
O ₂	97 (96-98)	97 (94-99)	98 (97-99)	98 (97.5-99)	0.0006†

*: A-C, A-D, B-C, B-D; †: A-B, A-C, A-D; **: A-C †: A-C, A-D

Table 3. Final results - after the medium effort test

	A	B	C	D	p
TAS	182 (176-191.0)	180 (169-189)	154 (148.5-156)	157 (151-158)	< 0.0001‡
TAD	115 (98.5-136.0)	123 (110.5-131.5)	97 (95-101)	98 (97-99)	< 0.0001~
S. Borg	6 (4-7)	5 (4-6)	2 (1-3)	2 (1-3)	< 0.0001≈
S. mMRC	2 (2-3)	3 (2-3)	1 (1-2)	1 (1-2)	< 0.0001~
Pulse	115 (99.50-128.0)	110 (97-128)	110 (97-128)	94 (84-98.5)	< 0.0001-
O ₂	95 (92.5-96)	93 (90.5-96)	95 (93.5-96)	94 (92.5-96)	0.69

‡: A-C, A-D, B-C, B-D; ~: A-C, B-C, B-D; ≈: A-C, A-D, B-C, B-D; -: A-C, A-D, B-C, B-D; -: A-C, A-D, B-C, B-D

Analyzing the changes recorded for group A, we observe that after 8 weeks of receiving the recommendations for changing the current lifestyle to a healthier one, as the only method implemented, not only did it not bring benefits but for 58% of the parameters the progression of the pathology was highlighted by statistically significant higher final values compared to the initial ones. Within group B, the results, following the association of the recommendations for changing the lifestyle with antihypertensive medication, report statistically significant changes also in a proportion of 58% between the parameters of the initial and final evaluation, but they

are positive. At this point, our study attributes the approach of the values of the effort parameters to normality to the pharmacological intervention.

For both groups A and B, the statistical analysis shows statistically significant changes within the group, between the initial and final assessment, for two parameters assessed before exercise (DBP and SmMRC – group A; SBP and O₂ – group B) and for five parameters in the post-exercise assessment. Consequently, the Recovery Program consisting of recommendations for lifestyle change in association with antihypertensive pharmacological intervention managed to increase the adaptability of the patients' exercise capacity. The same can be said about group A, but in the opposite direction, given the unfavorable changes in the tested parameters, the recommendations for a healthier lifestyle, as a unique method of intervention, led to a decrease in the patients' adaptability to exercise.

The statistical analysis performed in pairs shows us the same results for the 2 recovery programs, of groups C and D - each of them registers statistically significant changes, for the same parameters, 13 times, compared to groups A and B. Summing up how many times, within the evaluations, groups C and D register significant changes compared to groups A and B, we observe the more frequent appearance of group C. From this point of view, group C has better results, but we emphasize the fact that between groups C and D, at this moment, the differences are not statistically significant. Moreover, the statistical analysis within each group, for both the physiotherapy and hydrotherapy programs, shows us statistically significant changes for all parameters measured after 8 weeks of the recovery program.

B. Increasing exercise capacity

To increase exercise capacity, the patients' ability to move was specifically monitored in correlation with the control of systolic and diastolic blood pressure values (SBP and DBP), by applying the 6-minute walk test (6MWT). Thus, two tests were applied to record the initial and final exercise capacity: before the start of the recovery program and after 8 weeks, for all patients in groups A, B, C and D.

For a more detailed analysis of the exercise capacity of patients affiliated with 6MWT, 6MWT was calculated, which represents the distance that patients should have walked according to their physiological characteristics, following the application of standardized equations. These formulas represent a predictive coefficient of the level of effort and come to complete the interpretation of the 6MWT test of hypertensive patients in relation to their physiological characteristics. Thus, the 6MWD was calculated both during the initial and final

assessment, providing information about the body's possible adaptation to physical activity (Table 4.)

Table 4. Exercise capacity parameters - intergroup analysis of final values

	Group A	Group B	Group C	Group D	p
SBP	151 (143-157)	149 (145-154)	144 (141-148)	143 (140-147)	0.002†
DBP	95 (93-97.50)	94 (93-96.5)	92 (90-94)	91 (89.5-92)	< 0.0001‡
6MWT	277.0 (192.5-330.5)	278.0 (179-355.0)	303 (254.5-404.5)	305 (246.5-428.5)	0.06
6MWD	673.5 (632.9-767.7)	670.6 (628.5-733)	669.5 (627.2-742.6)	693.1 (667.9-867)	0.19

6MWT: Six minutes walking test; 6MWD: Six minutes Distance walking test; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; p ≤ 0.5 significant statistic; †: A-C, A-D, B-D; ‡: A-C, A-D, B-C, B-D.

After 8 weeks, group A, which only received recommendations to change their current lifestyle to a healthy lifestyle, the changes in the values during the final testing compared to the initial one predicts the progression of the condition. The monitored parameters, with increased values for systolic and diastolic blood pressure, indicate the progression of hypertension, due to the decrease in the 6-minute walk test index we understand a decrease in the exercise capacity of these patients. In analogy with group B, which had the same recommendations for changing their lifestyle to a healthier way, but in addition they also started a pharmacological treatment to stabilize blood pressure values, the results are better after 8 weeks. We thus understand that the antihypertensive treatment brought benefits both on the control of blood pressure values and on the exercise capacity. On the other hand, the groups benefiting from recovery programs, cardiovascular for group C and hydro-thermal kinesiotherapy for group D, indicate significant improvements for all the parameters tested.

Both cardiovascular rehabilitation programs (kinesitherapy and hydro kinesitherapy) brought improvements in the health of the beneficiary patients both in terms of controlling blood pressure values and increasing exercise capacity. However, after 8 weeks between the two groups C and D who participated in the recovery programs, there are no statistically significant differences. Therefore, at this time, we consider, according to the results, that recovery programs whether based on cardiovascular respiratory recovery, kinesitherapy or hydro kinesitherapy carried out in specialized centers and under the supervision of specialists bring benefits to the subjects.

III. Evaluation of BP in correlation with BMI and abdominal circumference

The research aims to identify how body mass index (BMI) and waist circumference (Wcir) can be influenced by a healthy lifestyle, along with anti-hypertensive medication and specialized recovery programs, kinesitherapy and hydrotherapy, along with controlling blood pressure values after a period of 8 weeks for hypertensive patients. Consequently, the main

aim of this study was to compare 4 different intervention programs on BMI, Wcir and BP values for hypertensive patients.

Secondly, it was aimed to see if the reduction of the two anthropometric parameters, BMI and Wcir, brought about by the programs implemented after 8 weeks, will be able to control the values of systolic and diastolic blood pressure. The influences of physical activity, under professional guidance, on body mass index, waist circumference and blood pressure values will be observed in order to present the influences of the factors and the clinical changes of the parameters of patients with hypertension (Table 5.)

Table 5. Anthropometric and blood pressure parameters - intergroup analysis of final values

	Group A	Group B	Group C	Group D	p
BMI	32.10±4.07	32.1±4.07	31.27±4.17	29.33±3.96	p=0.03*
Wcir	89 (85-97)	89 (85-101.5)	85 (81.5-96)	85 (81-94)	p=0.03*
SBP	151 (143-157)	149 (145-154)	144 (141-148)	143 (140-147)	p=0.002†
DBP	95 (93-97.5)	94 (93-96.5)	92 (90-94)	91 (89.5-92)	p<0.0001‡

BMI: body mass index; Wcir: waist circumference; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; p≤ 0.5 significant statistic; *: A-D; †: A-C, A-D, B-D; ‡: A-C, A-D, B-C, B-D.

Regarding anthropometric changes in hypertensive patients, who implicitly manage to control systolic and diastolic blood pressure values, the best and fastest results were obtained in programs with specialized continuous supervision, physiotherapy for group C and hydro-thermal physiotherapy for group D. Group A, which received only recommendations for a healthy lifestyle, did not progress in 8 weeks, moreover, a regression was observed for one of the parameters. It is possible that the results of group A represent the progression of the pathology, but to support this statement, a temporal extension of the study is needed. We believe that for group B, an extension of the study will also clarify the possibility of progress at the level of all evaluated parameters.

DISCUSSIONS

The results obtained from the application of the four therapeutic strategies highlight the essential role of drug treatment in controlling blood pressure values and improving other clinical parameters, compared to exclusive lifestyle intervention. Although changing dietary behavior and increasing physical activity levels remain first-line recommendations in current guidelines, their implementation as the only intervention did not generate statistically significant improvements in the parameters monitored in the study.

The two physical rehabilitation programs — physiotherapy and hydrotherapy — led to the most consistent benefits on the general health of the patients, demonstrating statistically

significant improvements, compared to the groups that benefited exclusively from healthy lifestyle counseling (group A) or drug treatment without physical rehabilitation (group B). However, there were no statistically significant differences between the two types of physical interventions, which makes it difficult to formulate a firm conclusion regarding the superiority of one of the methods.

This study highlights the need for an integrated therapeutic approach in the management of grade 1 hypertension, combining pharmacological treatment with structured physical rehabilitation interventions. The contribution of the research consists in identifying effective ways of blood pressure control, in parallel with the optimization of endothelial function, serum and urinary biological parameters, as well as the functional capacity of patients, expressed indirectly by the improvement of anthropometric indicators such as body mass index (BMI) and abdominal circumference.

CONCLUSIONS

Study I. After 8 weeks from the initial testing, the final evaluation highlights the benefits brought to hypertensive patients on endothelial dysfunction and implicitly on blood pressure values but also on other biological markers correlated with the pathology, for three groups (B, C and D) out of the four included in the study (A, B, C and D). The best results were obtained by this program in group D, which managed to reduce endothelial dysfunction and lower systolic and diastolic blood pressure values. A similar positive impact was also achieved by group C, which benefited from the physiotherapy program.

Study II. The creation and implementation of individualized recovery programs in order to increase the adaptability of hypertensive patients to effort led to remarkable results for both groups C and D, which recorded statistically significant changes compared to the other two groups, A and B, both according to the analysis carried out between groups and that carried out within each group.

Study III. The research results present the progress of three of the four groups, both the recovery programs carried out under supervision in specialized clinics (groups C and D), and the one supported by patients at home through lifestyle changes and antihypertensive medication (group B). However, we admit that after 8 weeks, of the three groups that recorded progress, groups C and D evolved statistically significantly at the level of all the researched parameters, compared to group B, which achieved statistical significance only for one of the evaluated parameters.

According to the results obtained by the two groups C and D, interventions planned and organized as early as possible will have the greatest impact on the health of the cardiovascular system of hypertensives. In conclusion, at this point, the postponement of the drug prescription, implemented within group A, led to the progression of the condition. The research results bring to the fore the hydro-thermotherapeutic recovery program as a new approach, often avoided in the case of cardiovascular pathologies.

Bibliografie

1. Cardiovascular Diseases - Our World in Data accesat în 19.03.2025 <https://ourworldindata.org/cardiovascular-diseases>
2. Di Cesare M, Perel P, Taylor S. et al. The Heart of the World. Glob Heart. 2024 Jan 25;19(1):11. doi: 10.5334/gh.1288
3. Mancia, G.; Kreutz, R.; Brunström, M.; Burnier, M.; Grassi, G.; Januszewicz, A. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J. Hypertens. 2023, 41, 1874–2071.
4. Comunicat de presa: Ziua Mondială de luptă împotriva Hipertensiunii Arteriale | Cardioportal <https://www.cardioportal.ro/comunicat-de-presa-ziua-mondiala-de-lupta-impotriva-hipertensiunii-arteriale/>. 2018; accesat în 20.03.2025
5. Press release: World Hypertension Day | Cardioportal, <https://www.cardioportal.ro/comunicat-de-presa-ziua-mondiala-de-lupta-impotriva-hipertensiunii-arteriale/> 2021 accesat în 20.03.2025
6. Decembrie 2023 – Campania Inimi în dar – Institutul Național de Sănătate Publică accesat în 19.03.2025 <https://insp.gov.ro/2023/12/04/decembrie-2023-campania-inimi-in-dar/>
7. Global Cardiovascular Deaths Surge 60% Over 30 Years: WHF Report accesat în 19.03.2025 <https://world-heart-federation.org/news/deaths-from-cardiovascular-disease-surged-60-globally-over-the-last-30-years-report/>
8. Dorobantu M, Vijilac AE, Gheorghe Fronea OF. The SEPHAR-FUp 2020 Project (Study for the Evaluation of Prevalence of Hypertension and Cardiovascular Risk in Romania – Follow-up 2020) J Hypertens Res (2021) 7(1):29-33
9. Romero-Vera, L.; Ulloa-Díaz, D.; Araya-Sierralta, S.; Guede-Rojas, F.; Andrades-Ramírez, O.; Carvajal-Parodi, C.; Muñoz-Bustos, G.; Matamala-Aguilera, M.; Martínez-García, D. Effects of High-Intensity Interval Training on Blood Pressure Levels in Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Life 2024, 14, 1661.
10. Cappello B, Chowdhury N, Dorji G, Farrington J, Khan T, Ordunez P, et al. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; ISBN 978-92-4-003398-6.
11. Pop, D.; Zdrenghea, D.; Roșu, R.; Gușteu, G.; Mureșan, L.; Cismaru, G. Cardiovascular Recovery; University Medical Iuliu Hațieganu: Cluj-Napoca, Romania, 2016; pp. 24–26, ISBN 978-973-693-721-7.
12. Cinteza, D.; Marcu, V. Cardiovascular Medical Recovery; Balneră: Bucharest, Romania, 2011; pp. 51–62, 54–59, ISBN 978-606-92826-2-5.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA

FACULTATEA DE MEDICINĂ

Departamentul V Medicină Internă

RAD ROXANA-CRISTINA



TEZĂ DE DOCTORAT

**ACTIVITATE FIZICĂ CONTROLATĂ ȘI MEDICAȚIE ÎN DISFUNCTIA
ENDOTELIALĂ LA PACIENȚI CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ**

R E Z U M A T

Conducător de doctorat:

Profesor Dr. ANDOR MINODORA

Timișoara

2025

R E Z U M A T

INTRODUCERE - Hipertensiunea arterială la nivel mondial și în România

Din totalul deceselor la nivel mondial - 18 milioane sunt datorate bolii cardiovasculare (BCV) în 2019 [1], analiza statistică aprofundată prezintă asocierea 10.8 milioane dintre acestea cu hipertensiunea arterială [2]. Predictivitatea statistică ne arată posibile creșteri ale acestor rate de mortalitate mondială luând în calcul că doar în 2023 au fost diagnosticate 1.8 miliarde de noi cazuri de hipertensiune arterială (HTA) în rândul adulților [3]. Organizația mondială a sănătății a constatat că aproape 50% dintre hipertensivi nu sunt știu că au această problemă de sănătate, iar dintre ceilalți 50%, diagnosticați cu HTA, majoritatea își ignoră tratamentele, doar 1 din 5 adulți urmează tratamentul prescris pentru a își controla valorile TA. OMS și-a propus în anul 2010 ca până în 2030 incidența HTA să scadă cu 33% [4].

Afecțiunile cardiovasculare sunt în continuare în topul patologiilor la nivel mondial, printre care se regăsește și hipertensiunea arterială. Datorită complicațiilor sale hipertensiunea arterială este responsabilă pentru 45% din totalul deceselor cauzate de boli cardiovasculare și 51 % dintre decesele cauzate de accidente vasculare cerebrale, astfel împreună reprezintă două dintre cele mai mari cauze ale morbidității la nivel mondial. Trebuie să tragem un semnal de alarmă asupra faptului că „Reducerea valorilor tensionale arteriale salvează vieți” [5]. Proiecțiile pentru anul 2030 sunt îngrijorătoare, estimându-se că numărul deceselor cauzate de boli cardiovasculare ar putea atinge pragul de 23 de milioane anual, în absența unor măsuri eficiente și sustenabile de intervenție [6]. Această dinamică aparent contradictorie — un declin urmat de o creștere semnificativă într-un interval scurt de timp — a condus la inițierea unor demersuri globale de analiză și coordonare, printre care se numără și înființarea World Heart Summit în anul 2023. Analizele prezentate în cadrul acestui forum internațional au evidențiat faptul că recrudescența mortalității cardiovasculare este asociată în principal cu țările cu venituri mici și medii, aflate în plin proces de dezvoltare, unde accesul la servicii medicale de prevenție, diagnostic și tratament rămâne deficitar [7].

Hărțile globale ale mortalității cardiovasculare relevă o distribuție inegală a riscului, cu zone în care se constată un declin stabil, în paralel cu regiuni în care incidența și mortalitatea continuă să crească într-un ritm alarmant. Analiza acestor regiuni aduce în prim-plan o serie de factori de risc majori, a căror prevalență este în creștere: hipertensiunea arterială necontrolată, expunerea cronică la poluanți atmosferici, fumatul activ și pasiv, dislipidemiile, precum și modificările stilului de viață asociate urbanizării accelerate [7].

În România, evidența medicilor de familie, arată peste 4 milioane de pacienți cu boli cardiovasculare. Dacă în Europa BVC în 2020 au dus la 1.7 milioane de decese (32.7 %), în România este dublu (52%) 1 din 2 decese s-a datorat BVC [6]. În acest context, controlul eficient al factorilor de risc, în special al HTA - cel mai important contributor modificabil la povara BVC- devine o prioritate majoră de sănătate publică la nivel internațional.

Societatea Română de Cardiologie prezintă faptul că mortalitatea datorată BVC, la nivel național și global, poate fi redusă dacă se intervine asupra cauzei principale declanșatoare, ateromatoza vasculară, dar și prin intervenții care vizează hipertensiunea arterială. Trebuie să se ia în calcul faptul că HTA este o cauză ce poate fi prevenită, iar consecințele acesteia pot fi împiedicate sau cel puțin amânate pe termen lung dacă populația devine conștientă și înțelege importanța screeningul precoce ale acestei patologii ce se instalează a asimptomatic. Depistarea timpurie și tratarea HTA va duce la reducerea BVC în general și im mod specific a numărului de pacienți afectați de infarct miocardic și atacuri vasculare cerebrale. „În diagnosticarea și tratarea HTA, vorbim adesea de «regula jumătăților»: doar o jumătate dintre pacienții cu tensiune arterială crescută sunt diagnosticați, doar jumătate dintre cei diagnosticați sunt tratați și, în cel mai bun caz, doar jumătate dintre cei tratați urmează tratamentul” [4].

Pentru că hipertensiune arterială este o afecțiune silențioasă și pentru mult timp asimptomatică Societatea Română de Hipertensiune arterială realizează continuu campanii de informare și educare medicală pentru populație cu privire la riscurile acestei boli nedepistate la timp sau netratate. Numărul mare de pacienți diagnosticați cu HTA din ultimii ani face necesară elaborarea unor noi programe de tratare a acestei patologii. Conform ultimei campanii SEPHAR IV (SEPHAR Follow-up 2020-2021) 1 din 4 români suferă de HTA [8].

Având în vedere prevalența ridicată a HTA și impactul său profund asupra morbidității și mortalității cardiovasculare, înțelegerea aprofundată a mecanismelor implicate în patogeneza sa, precum și identificarea precoce a factorilor de risc, reprezintă priorități strategice ale sănătății publice contemporane.

Teza de față își propune să investigheze în mod cuprinzător posibilitățile terapeutice disponibile în managementul pacientului hipertensiv [9], incluzând atât intervențiile farmacologice [10], cât și cele nefarmacologice. În acest context, sunt analizate recomandările actuale referitoare la adoptarea unui stil de viață sănătos, precum și rolul programelor de recuperare prin kinetoterapie sau prin metode combinate termo-hidro-kinetoterapeutice [11, 12]. Prin această abordare complexă și integrată, lucrarea urmărește să contribuie la clarificarea și aprofundarea unor aspecte esențiale legate de optimizarea strategiilor de tratament și de îmbunătățire a calității vieții pacientului hipertensiv.

Teza își propune atingerea a trei obiective:

- controlul și scăderea valorilor tensiunii arteriale sistolice și diastolice prin reducerea disfuncției endoteliale marker precoce al afectării vasculare la pacienții hipertensivi
- creșterea capacității de efort prin îmbunătățirea parametrilor cardiovasculari pentru desfășurarea eficace a activităților zilnice, optimizarea saturației de oxigen și îmbunătățirea valorilor frecvenței cardiace alături de cele ale tensiunii arteriale
- diminuarea factorilor de risc hipertensivi prin controlul indicatorilor antropometrici specifici supraponderabilității și influența lor asupra valorilor tensiunii arteriale

MATERIAL ȘI METODE

Selectia pacienților - De la începutul anului 2023, au fost selectate aproximativ 300 de cazuri noi de pacienți diagnosticați cu hipertensiune arterială din evidențele medicilor cardiologi din județul Mureș. În cadrul vizitei medicale, pacienții cu hipertensiune arterială de grad 1 au semnat un consimțământ informat, exprimându-și acordul în scris pentru prelucrarea datelor din dosarul medical în scopul participării la studiu.

Luând în considerare factorii de risc cardiovasculari pentru pacienții hipertensivi s-au aplicat criterii clinice și paraclinice de includere/excludere în urma cărora au fost selectati un numar de 227 pacienti eligibili. Am utilizat urmatoarele criterii pentru selectia pacientilor:

Criterii de includere:

- ✓ vârsta 30-60 de ani
- ✓ diagnostic: HTA grad 1 (TAS 140-159 mmHg și TAD 90-99 mmHg)
- ✓ consimțământ informat semnat pentru analiza datelor din dosarul medical, implicare activă și participare la investigațiile studiului

Criterii de excludere

- sarcină sau lăuzie pentru pacientele de sex feminin
- valori ale tensiunii arteriale cu o diferență mai mare de 15 mmHg între brațul stâng și cel drept- considerat risc cardiovascular ridicat- posibil boala vasculară ateromatoasă
- afecțiuni dermatologice sau alte patologii ale pielii conform cărora activitatea fizică și sau hidroterapia sunt contraindicate
- patologii cronice asociate
- patologii inflamatorii care pot influența implicarea și/sau rezultatele obținute în cadrul tasărilor
- tratamente în ultimele 6 luni și/sau în prezent care pot influența implicarea și/sau rezultatele obținute în cadrul testărilor, altele decât cele antihipertensive prescrise

(contraceptive, pastile de slăbit, decongestionante nazale, droguri sau alt abuz de substanțe medicamentoase, consum excesiv de ceai, imunosupresoare)

În cadrul consultului cardiologic, o parte dintre pacienți au primit exclusiv recomandări legate de adoptarea unui stil de viață sănătos, fără a li se indica tratament medicamentos antihipertensiv. Aceștia au fost încadrați în grupul α . Ceilalți pacienți au primit atât recomandări pentru un stil de viață sănătos, cât și tratament antihipertensiv, fiind incluși în grupul β . Pacienții din grupul α care și-au exprimat în scris acordul de a participa la studiu au format grupul A (grup de control).

Pacienții din grupul β care au acceptat participarea la studiu au fost repartizați randomizati, de către echipa de cercetare, în trei subgrupuri experimentale: grupul B a urmat doar tratament medicamentos antihipertensiv; grupul C a urmat tratament medicamentos, asociat cu un program de kinetoterapie timp de opt săptămâni; grupul D a urmat tratament medicamentos, asociat cu un program de termo-hidro-kinetoterapie.

Omogenitatea grupurilor de pacienți - După aplicarea criteriilor de includere/excludere s-au aplicat 9 criterii clinice și paraclinice pentru a asigura omogenitatea celor 4 grupuri A, B, C și D (gen, premenopauza, menopauză, istoric familial HTA, fumat, supraponderabilitate, stil de viață activ, loc de muncă activ, diferență TA mai mare de 10mmHg între brațe). De asemenea în ceea ce privește vârsta pacienților, nu au existat diferențe semnificativ statistic între cele 4 grupuri conform analizei ANOVA. Astfel datele a 100 de pacienți care au finalizat în întregime programul propus, repartizați în 4 grupuri omogene -A, B, C și D, au fost luate în considerare pentru prelucrarea statistică a rezultatelor.

Locul desfășurării cercetării - Partea inițială a studiului s-a desfășurat în cadrul cabinetelor de cardiologie, din județul Mureș, pentru colectarea datelor din fișele medicale, realizarea interviurilor, completarea istoricului medical și semnarea acordului informat de către pacienți. Programul de recuperare fizică s-a desfășurat în cadrul fundației Rheum-Care Târgu-Mureș, un centru de recuperare cu profil socio-medical intervențional și profilactic. Programul termo-hidro kinetoterapeutic s-a desfășurat în cadrul centrului de recuperare Balneo fizioterapie Apollo Wellness Club Sângiorgiu de Mureș din cadrul Stațiunii balneare Băile Sărate din județul Mureș.

Intervenții - Studiul prospectiv intervențional a fost realizat cu pacienți diagnosticați cu hipertensiune arterială de gradul 1. Dintre aceștia 100, cu vârsta medie de 46 ± 0.32 de ani, au îndeplinit criteriile de includere/excludere respectiv s-au încadrat cerințelor de omogenitate, astfel încât cele 4 grupuri de pacienți au fost unitare. Studiul a fost realizat pe o perioadă de 8

săptămâni și toți pacienții au beneficiat de aceleași investigații, înainte de implementarea programului – testare inițială- respectiv după 8 săptămâni- testare finală-, dar în funcție de grupul din care au făcut parte au beneficiat de un program intervențional diferit:

- ✚ Grup A doar cu indicații de stil de viață sănătos
- ✚ Grup B cu medicație anti hipertensivă și indicații de stil de viață sănătos
- ✚ Grup C medicație anti hipertensivă și program de exerciții kinetice în centru de recuperare și indicații de stil de viață sănătos
- ✚ Grup D medicație anti hipertensivă și program de hidroterapie în unitate specializată și indicații de stil de viață sănătos

Partea specială a lucrării detaliază patru strategii terapeutice distincte aplicate în cadrul unui protocol intervențional destinat stabilizării valorilor tensionale la pacienții diagnosticați cu hipertensiune arterială de gradul 1 la începutul anului 2024. Aceste intervenții au fost implementate corespunzător în patru grupuri de studiu (A, B, C și D), fiecare beneficiind de o abordare diferențiată în funcție de nivelul de intervenție. Toți participanții, indiferent de grupul de apartenență, au primit recomandări personalizate privind adoptarea unui stil de viață sănătos, vizând alimentația, activitatea fizică și renunțarea la factorii de risc comportamentali. Grupurile B, C și D au beneficiat suplimentar de tratament antihipertensiv medicamentos, conform ghidurilor terapeutice în vigoare. În plus, grupurile C și D au fost incluse în programe intervenționale de reabilitare fizică, constând în ședințe de kinetoterapie pentru grupul C, respectiv în sesiuni de hidroterapie pentru grupul D - conform unei frecvențe de 2-3 sesiuni pe săptămână astfel încât la final să însumeze 20 de ședințe.

- **Recomandările pentru un stil de viață sănătos** fac parte din intervențiile non-farmaceutice pentru pacienții hipertensivi. Astfel, pentru protejarea sistemului cardiovascular toți pacienții au fost instruiți să implementeze schimbări conform celor 4 direcții: dietă nesănătoasă, sedentarism, fumat și consum de alcool.
- **Planul medicamentos antihipertensiv** individualizat prescris de medicii specialiști cardiologi, conform ghidurilor - la doze minime – respectându-se criteriile impuse de managementul medicației antihipertensive bazate pe clasele medicamentoase care și-au dovedit eficacitatea
- **Programele de reabilitare** implementate, **kinetoterapie cardiovasculară** și de cel de termo **hidro kinetoterapie cardiovasculară**, au fost concepute respectând trei direcții kinetoterapeutice, care să ducă la controlul valorilor tensiuni arteriale ale pacienților din studiu prin adaptarea capacității lor la efort: efortul realizat va fii de intensitate medie pentru

stimularea metabolismului la nivelul tuturor grupelor musculare pentru a favoriza scăderea rezistenței periferice prin vasodilatație locală musculară scheletică, ritmul se va menține de la lent la moderat prin asocierea mobilizărilor generale cu exerciții de respirație care au și efect neuro-psihic, iar perioadele de refacere după efort vor fi cu strictețe respectate sub formă de pauze dublate ca și timp față de durata de realizare a efortului

REZULTATE

I. Evaluarea tensiunii arteriale și a funcției endoteliale

Această cercetare își propune să evalueze eficacitatea medicației anti-hipertensive în asociere cu recomandări pentru un stil de viață sănătos, cu programe kinetoterapeutice și termo hidro kinetoterapeutice de recuperare, pentru a controla valorile tensiunii arteriale și a îmbunătății disfuncția endotelială. S-a urmărit controlul valorilor tensiunii arteriale sistolice (TAS) și diastolice (TAD), împreună cu Dimetilarginina asimetrică (ADMA), anticorpilor anti-endotelium vascular (AECA) care afectează celulele endoteliale. În plus, au fost evaluate efectele asupra următorilor markeri biologici: colesterol de tip lipoproteine cu densitate mare (HDL) și colesterol de tip lipoproteine cu densitate scăzută (LDL); trombocite (PLT), fibrinogen (FI), hemoglobină (Hb); markerilor inflamatori din sânge; Interleukina-6 (IL-6), Leucocite (WBC), Neutrofile (NEUT), Proteina C-reactivă (PCR); markeri precoce ale afecțiunilor renale cauzate de HTA: Creatinină serică (CrCIS) micro albuminurie (MicroAlbU sau MA), creatinină urinară (CrCIU), raportul albumină/creatinină urinară (AlbU/CrCI)

Rezultatele, atât conform analizei statistice ANOVA între grupuri cât și după analiza în interiorul grupurilor cu testul Wilcoxon și Testul T Student, ne scot în evidență faptul că după 8 săptămâni, între evaluarea inițială și cea finală, grupurile C și D au cele mai bune rezultate cu valori semnificativ sub pragul de semnificativ statistică (≤ 0.05). Astfel, remarcăm importanța programelor de recuperare kinetoterapeutică și de hidroterapie în asociere cu medicația antihipertensivă și recomandări pentru un stil de viață mai sănătos care au reușit să aducă îmbunătățiri în viața pacienților hipertensivi prin reglarea mai multor parametri biologici.

Conform comparației între grupurile A și B cu grupurile C și D se evidențiază valori cu o evoluție pozitivă în cadrul a opt parametri ce aparțin grupurilor intervenționale C și D: valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice, markeri disfuncției endoteliale dimetilarginina asimetrică și anticorpii anti-endotelium vascular, valorile colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mare dar și a celui cu densitate scăzută, alături de leucocite și neutrofile (Tabelul 1.)

Tabelul 1. Parametri disfuncției endoteliale și tensiunii arteriale - analiza valorilor finale inter grup

	Grup A	Grup B	Grup C	Grup D	p
TAS	150.1±10.24	148.2±5.95	144.8±4.77	144.0±4.43	0.005*
TAD	95.12±2.63	94.2±2.36	91.92±2.97	90.16±2.52	< 0.0001*
ADMA	131.0 (98.5-143.0)	110 (90.50-140.0)	110.0 (92-121.0)	109 (85-114)	0.01**
HDL	53.32±11.73	51.16±15.94)	68.52±7.43	70.96±8.33	< 0.0001†
LDL	108.7±18.88	99.96±28.53	88.2±14.40	87.76±10.18	0.0003‡
IL-6	2.15 (1.74-3.38)	2.35 (1.87-3.89)	2.14 (1.37-3.19)	1.6 (1.15-3.40)	0.08
PCR	0.26 (0.19-0.26)	0.30 (0.20-0.46)	0.21 (0.11-0.84)	0.2 (0.10-0.30)	0.3
WBC	5910 (5120-6775)	6830 (5715-9815)	8710 (7995-8710)	7890 (6845-9670)	< 0.0001~
NEUT	3200 (2500-3870)	5140 (1970-6215)	5820 (5000-6665)	5690 (5230-7230)	< 0.0001≈
PLT	235000 (191000-259000)	223000 (172000-366500)	255000 (184500-2965000)	255000 (198000-297000)	0.68
FI	2.59±0.56	3.14±0.94	2.70±0.56	2.97±0.59	0.11
Hb	13.19±1.96	14.3±1.98	13.86±1.04	13.66±0.84	0.09
Crs	0.795±0.24	0.82±0.26	0.74±0.16	0.74±0.13	0.44
MA	5.37±2.54	5.34±2.95	4.52±2.19	4.25±1.99	0.37
CrCIU	199.4±76.04	325.1±80.85	201.1±67.78	204.2±62.76	0.31
AlbU/CrCl	2.5 (1.65-3.50)	2.6 (1.7-4.55)	2.60 (180-3.80)	2.50 (1.55-3.95)	0.89

p ≤ 0.05 a fost considerat semnificativ statistic; comparațiile în perechi au fost realizate cu evaluarea posthoc- testul Turkey pentru mediane-intervalul intercuartilic și cu testul pentru comparații multiple Dunn pentru medii ±deviație standard; *: A-C, A-D; †: A-C, A-D, B-C, B-D; **: A-D; ‡: A-C, A-D, B-C, B-D; ~: A-C, A-D; ≈: A-C, A-D, B-C ≈ A-C, A-D

Un alt aspect care ne atrage atenția este faptul că valorile a cinci parametrii, obținuți de grupul D în cadrul evaluării finale dintre cei opt menționați anterior, sunt mai apropiate de valorile de referință optime, în comparație cu cele ale grupului C. Cu toate acestea nu există diferențe semnificative statistic între cele două grupuri; extinderea temporală a studiului va putea aduce noi informații referitoare la posibile diferențe între cele două programe de recuperare kinetoterapie și hidro termo terapie.

II. Evaluarea tensiunii arteriale și a capacității de efort

Această cercetare își propune să evalueze modificările parametrilor cardiovasculari de efort la pacienții hipertensivi prin comparația a patru direcții diferite de tratament: recomandări pentru un stil de viață sănătos, medicație antihipertensivă, program de recuperare kinetoterapeutic cardio-respirator și program termo hidro kinetoterapeutic

În cadrul acestei cercetări s-au utilizat 2 baterii de teste în concordanță cu obiectivele prestabilite: adaptarea capacității de efort - diminuarea semnelor anticipative ale oboselii: dispnee, tahicardie, creșterea valorilor tensiunii arteriale; creșterea capacității de efort -

abilitatea de deplasare a pacienților în corelație cu controlul valorilor tensiunii arteriale sistolice și diastolice.

A. Adaptarea capacității de efort

Pentru adaptarea capacității de efort s-a urmărit în mod specific diminuarea semnelor anticipative ale oboselii: dispnee, tahicardie, creșterea valorilor tensiunii arteriale. Evaluarea celor 4 grupuri s-a desfășurat în doua etape în cadrul evaluării inițiale, înainte și după efectuarea unui efort mediu, iar după 8 săptămâni de program recuperator în cadrul evaluării finale, s-a procedat la fel, testare în 2 etape, înainte și după efectuarea unui efort mediu (Tabelul 2. și Tabelul 3.).

Pentru a înregistra și compara abilitatea pacienților de a realiza efort mediu fără apariția semnelor de oboseală cardiovasculară s-au monitorizat șase parametri: tensiunea arterială sistolică (TAS), tensiunea arterială diastolică (TDA), Scala Borg (S. Borg), Scala de dispnee modificată după Consiliul Medical de Cercetare (Medical Research Council) (S. mMRC), puls (P) și saturația oxigenului (O_2).

Tabelul 2. Rezultate finale-după proba de efort mediu

	A	B	C	D	p
TAS	151 (143-157)	149 (145-154)	152 (142-155)	152 (143.5-156)	0.89
TAD	95 (93-97.50)	94 (93-96.5)	94 (94-96.5)	94 (92.5-97)	0.55
S.Borg	3 (2-4)	3 (2-3)	1 (1-2)	1 (1-2)	< 0.0001*
S.MRC	1 (1-2)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.0004*
Puls	76 (70.50-83.0)	72 (65-84.5)	65 (60-77)	71 (60.5-82)	0.01**
O_2	97 (96-98)	97 (94-99)	98 (97-99)	98 (97.5-99)	0.0006†

*: A-C, A-D, B-C, B-D; *: A-B, A-C, A-D; **: A-C †: A-C, A-D

Tabelul 3. Rezultate finale-după proba de efort mediu

	A	B	C	D	p
TAS	182 (176-191.0)	180 (169-189)	154 (148.5-156)	157 (151-158)	< 0.0001‡
TAD	115 (98.5-136.0)	123 (110.5-131.5)	97 (95-101)	98 (97-99)	< 0.0001~
S.Borg	6 (4-7)	5 (4-6)	2 (1-3)	2 (1-3)	< 0.0001≈
S.MRC	2 (2-3)	3 (2-3)	1 (1-2)	1 (1-2)	< 0.0001~
Puls	115 (99.50-128.0)	110 (97-128)	110 (97-128)	94 (84-98.5)	< 0.0001-
O_2	95 (92.5-96)	93 (90.5-96)	95 (93.5-96)	94 (92.5-96)	0.69

‡: A-C, A-D, B-C, B-D; ~: A-C, B-C, B-D; ≈: A-C, A-D, B-C, B-D; -: A-C, A-D, B-C, B-D

Analizând modificările înregistrate pentru grupul A, observăm că după 8 săptămâni de la primirea recomandărilor pentru schimbarea stilului de viață curent cu unul mai sănătos, ca metodă unică implementată, nu numai ca nu a adus beneficii dar pentru 58% dintre parametrii s-a subliniat progresia patologiei prin valori finale mai mari semnificative statistic față de cele inițiale. În cadrul grupului B rezultatele, în urma asocierii recomandărilor schimbării sitului de

viață cu medicația antihipertensivă, relatează modificări semnificative statistic tot în proporție de 58% între parametrii evaluării inițiale și cele finale, dar sunt pozitive. În acest moment studiul nostru atribuie apropierea valorilor parametrilor efortului de normalitate intervenției farmacologice.

Pentru ambele grupuri A și B analiza statistică prezintă modificări semnificative statistic intra grup, între evaluarea inițială și finală, pentru doi parametri evaluați înainte de efort (TAD și SmMRC – grup A; TAS și O2 – grup B) și pentru cinci parametri în cadrul evaluării după efort. În consecință, Programul de recuperare format din recomandări pentru schimbarea stilului de viață în asociere cu intervenție farmacologică antihipertensivă a reușit să crească adaptabilitatea capacității de efort a pacienților. Același aspect poate fi spus și despre grupul A, dar în sens opus, având în vedere modificările nefavorabile ale parametrilor testați, recomandările pentru un stil de viață mai sănătos, ca metodă unică de intervenție a dus la scăderea adaptabilității pacienților la efort.

Analiza statistică realizată în perechi ne arată aceleași rezultate pentru cele 2 programe de recuperare, ale grupurilor C și D - fiecare dintre ele înregistrează modificări semnificative statistic, pentru aceleași parametri, de câte 13 ori, față de grupurile A și B. Însușind de câte ori, în cadrul evaluărilor, grupurile C și D înregistrează modificări semnificative față de grupurile A și B, observăm apariția mai frecventă a grupului C. Din acest punct de vedere grupul C are rezultate mai bune, dar subliniem faptul că între grupurile C și D, în acest moment, diferențele nu sunt semnificative statistic. Mai mult decât atât, analiza statistică în interiorul fiecărui grup, atât pentru programul de kinetoterapie cât și pentru cel de hidroterapie, ne arată modificări semnificative statistic pentru toți parametrii măsurați după 8 săptămâni de program recuperator.

B. Creșterea capacității de efort

Pentru creșterea capacității de efort s-a urmărit în mod specific abilitatea de deplasare a pacienților în corelație cu controlul valorilor tensiunii arteriale sistolice și diastolice (TAD și TAD), prin aplicarea testului de mers de 6 minute (TM6M). Astfel, s-au aplicat două testări care să înregistreze capacitatea de efort inițială și finală: înainte de începerea programului de recuperare și după 8 săptămâni, pentru toți pacienții grupurilor A, B, C și D.

Pentru o analiză mai amănunțită a capacității de efort a pacienților în afiliere cu TM6M s-a calculat DM6M ce reprezintă distanța pe care pacienții ar fi trebuit să o parcurgă conform particularităților lor fiziologice, în urma aplicării unor ecuații standardizate. Aceste formule reprezintă un coeficient predictiv al nivelului de efort și vine să completeze interpretarea testului TM6M a pacienților hipertensivi raportată la particularitățile fiziologice ale acestora.

Astfel DM6M s-a calculat atât în cadrul evaluării inițiale, cât și a celei finale, oferind informații despre posibila adaptare a organismului la activitatea fizică (Tabelul 4.)

Tabelul 4. Parametrii capacității de efort- analiza inter grup a valorilor finale

	Grup A	Grup B	Grup C	Grup D	p
TAS	151 (143-157)	149 (145-154)	144 (141-148)	143 (140-147)	0.002†
TAD	95 (93-97.50)	94 (93-96.5)	92 (90-94)	91 (89.5-92)	< 0.0001‡
TM6M	277.0 (192.5-330.5)	278.0 (179-355.0)	303 (254.5-404.5)	305 (246.5-428.5)	0.06
DM6M	673.5 (632.9-767.7)	670.6 (628.5-733)	669.5 (627.2-742.6)	693.1 (667.9-867)	0.19

TM6M: Test de mers de șase minute; DM6M: Distanța de mers de șase minute; TAS: Tensiune arterială sistolică; TAD: Tensiune arterială diastolică; $p \leq 0.5$ semnificativ statistic; †: A-C, A-D, B-D; ‡: A-C, A-D, B-C, B-D.

După 8 săptămâni, grupul A, care a primit doar recomandări pentru a-și schimba stilul de viață actual cu un stil de viață sănătos, modificările valorilor în cadrul testării finale față de cea inițială prevăd progresia afecțiunii. Parametrii urmăriți, cu valori crescute pentru tensiunea arterială sistolică și diastolică, indică progresia hipertensiunii arteriale, datorită scăderii indicelui testului de mers de 6 minute înțelegem o scădere a capacității de efort a acestor pacienți. În analogie cu grupul B, care a avut același recomandări pentru schimbare stilului de viață spre un mod mai sănătos, dar în plus au început și un tratament farmacologic pentru stabilizarea valorilor tensionale, rezultatele sunt mai bune după 8 săptămâni. Înțelegem astfel că tratamentul antihipertensiv a adus beneficii atât asupra controlului valorilor tensiunii arteriale cât și asupra capacității de efort. Pe de altă parte grupurile beneficiare de programe de recuperare, cardiovasculară pentru grupul C și hidro termo kinetoterapie pentru grupul D, indică îmbunătățiri semnificative pentru toți parametrii testați.

Ambele programe de recuperare cardiovasculară (kinetoterapie și hidrokinetoterapie) au adus îmbunătățiri asupra sănătății pacienților beneficiari atât în ceea ce privește controlul valorilor tensiunii arteriale cât și a creșterii capacității de efort. Însă după cele 8 săptămâni între cele două grupuri C și D care au participat la programele de recuperare, nu există diferențe semnificative statistice. De aceea în acest moment, considerăm, conform rezultatelor, că programele de recuperare fie ele bazate pe recuperare cardiovasculară respiratorie, kinetoterapie sau hidro kinetoterapie desfășurate în centre specializate și sub supravegherea specialiștilor aduc beneficii subiecților.

III. Evaluarea TA în corelație cu IMC și circumferința abdominală

Cercetarea își propune să identifice cum indicele de masă corporală (IMC) și circumferința taliei (Tcir) pot fi influențate de un stil de viață sănătos, alături de medicație anti-hipertensivă și programe specializate de recuperare, kinetoterapie și hidro-terapie, împreună cu controlarea valorilor tensiunii arteriale după o perioadă de 8 săptămâni pentru pacienți hipertensivi. În consecință, scopul principal al acestui studiu a fost să comparăm 4 programe intervenționale diferite, asupra IMC, Tcir și valorile TA pentru pacienții hipertensivi.

Secundar, s-a urmărit dacă diminuarea celor doi parametri antropometrici, IMC și Tcir, aduse de programele implementate după 8 săptămâni, vor putea controla valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice. Influențele activității fizice, sub îndrumare profesională, asupra indicelui de masă corporală, circumferinței taliei și valorile tensiunii arteriale vor fi observate pentru a putea prezenta influențele factorilor și modificările clinice ale parametrilor pacienților cu hipertensiune arterială (Tabelul 5.)

Tabelul 5. Parametrii antropometrici și ai tensiunii arteriale - analiza inter grup a valorilor finale

	Grup A	Grup B	Grup C	Grup D	p
IMC	32.10±4.07	32.1±4.07	31.27±4.17	29.33±3.96	p=0.03*
Tcir	89 (85-97)	89 (85-101.5)	85 (81.5-96)	85 (81-94)	p=0.03*
TAS	151 (143-157)	149 (145-154)	144 (141-148)	143 (140-147)	p=0.002†
TAD	95 (93-97.5)	94 (93-96.5)	92 (90-94)	91 (89.5-92)	p<0.0001‡

IMC: indicele de masă corporală; Tcir: circumferința taliei; TAS: Tensiune arterială sistolică; TAD: Tensiune arterială diastolică; p≤ 0.5 semnificativ statistic; *: A-D; †: A-D, A-C; ‡: A-C, A-D, B-D; ‡: A-C, A-D, B-C, B-D.

În ceea ce privește modificările antropometrice la pacienții hipertensivi, care reușesc să controleze implicit și valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice, rezultatele cele mai bune și mai rapide au fost obținute în cadrul programelor cu supraveghere continuă specializată, kinetoterapie pentru grupul C și hidro termo kinetoterapie pentru grupul D. Grupul A care a primit doar recomandări pentru un stil de viață sănătos nu a înregistrat progrese în 8 săptămâni, mai mult decât atât pentru unul dintre parametri s-a observat un regres. Este posibil ca rezultatele grupului A să reprezinte progresia patologiei, dar pentru susținerea acestei afirmații este nevoie de extinderea temporală a studiului. Considerăm că și pentru grupul B o extindere a studiului va duce la clarificarea posibilității de progres la nivelul tuturor parametrilor evaluați.

DISCUȚII

Rezultatele obținute în urma aplicării celor patru strategii terapeutice evidențiază rolul esențial al tratamentului medicamentos în controlul valorilor tensionale și în ameliorarea altor parametri clinici, comparativ cu intervenția exclusivă asupra stilului de viață. Deși modificarea

comportamentului alimentar și creșterea nivelului de activitate fizică rămân recomandări de primă linie în ghidurile actuale, implementarea acestora ca unică intervenție nu a generat îmbunătățiri semnificative statistic ale parametrilor monitorizați în cadrul studiului.

Cele două programe de reabilitare fizică — kinetoterapia și hidroterapia — au condus la cele mai consistente beneficii asupra stării generale de sănătate a pacienților, demonstrând îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic, în comparație cu grupurile care au beneficiat exclusiv de consiliere pentru un stil de viață sănătos (grupul A) sau tratament medicamentos fără reabilitare fizică (grupul B). Totuși, între cele două tipuri de intervenții fizice nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic, ceea ce face dificilă formularea unei concluzii ferme privind superioritatea uneia dintre metode.

Acest studiu subliniază necesitatea unei abordări terapeutice integrate în managementul hipertensiunii arteriale de gradul 1, care să combine tratamentul farmacologic cu intervenții structurate de reabilitare fizică. Contribuția cercetării constă în identificarea unor modalități eficiente de control tensional, în paralel cu optimizarea funcției endoteliale, a parametrilor biologici serici și urinari, precum și a capacității funcționale a pacienților, exprimată indirect prin ameliorarea indicatorilor antropometrici precum indicele de masă corporală (IMC) și circumferința abdominală.

CONCLUZII

Studiul I. După 8 săptămâni de la testarea inițială, evaluarea finală evidențiază beneficiile aduse pacienților hipertensivi asupra disfuncției endoteliale și implicit asupra valorilor tensiunii arteriale dar și a altor markeri biologici corelați patologiei, pentru trei grupuri (B, C și D) din cele patru incluse în studiu (A, B, C și D). Cele mai bune rezultate au fost obținute de acest program al grupului D care a reușit să diminueze disfuncția endotelială și să scadă valorile sistolice și diastolice ale tensiunii arteriale. Impact pozitiv asemănător a avut și grupul C beneficiar al programului de kinetoterapie.

Studiul II. Crearea și implementarea unor programe individualizate de recuperare în vederea creșterii adaptabilității pacienților hipertensivi la efort au dus la rezultate remarcabile pentru ambele grupuri C și D care au înregistrat modificări semnificative statistic față de celelalte două grupuri, A și B, atât conform analizei realizată între grupuri cât și cea realizată în interiorul fiecărui grup.

Studiul III. Rezultatele cercetării prezintă progresul a trei dintre cele patru grupuri atât programele de recuperare desfășurate supravegheat în clinici de specialitate (grupurile C și D), cât și cel susținut de către pacienți acasă prin schimbarea stilului de viață și medicație

antihipertensivă (grupul B). Admitem însă faptul că după 8 săptămâni, dintre cele trei grupuri care au înregistrat progres, grupurile C și D au evoluat semnificativ statistic la nivelul tuturor parametrilor cercetați, față de grupul B a obținut semnificație statistică doar pentru unul dintre parametrii evaluați.

Conform rezultatelor obținute de cele două grupuri C și D, intervențiile planificate și organizate cât mai precoce vor avea cel mai mare impact asupra sănătății sistemului cardiovascular al hipertensivilor. În concluzie, în acest moment, amânarea prescripției medicamentoase, implementată în cadrul grupului A, a dus la progresia afecțiunii. Rezultatele cercetării aduc în prim plan programul de recuperare hidro termo terapeutic ca o nouă abordare, evitată adesea în cazul patologiilor cardiovasculare.

Bibliografie

1. Cardiovascular Diseases - Our World in Data accesat în 19.03.2025 <https://ourworldindata.org/cardiovascular-diseases>
2. Di Cesare M, Perel P, Taylor S. et al. The Heart of the World. Glob Heart. 2024 Jan 25;19(1):11. doi: 10.5334/gh.1288
3. Mancia, G.; Kreutz, R.; Brunström, M.; Burnier, M.; Grassi, G.; Januszewicz, A. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J. Hypertens. 2023, 41, 1874–2071.
4. Comunicat de presa: Ziua Mondială de luptă împotriva Hipertensiunii Arteriale | Cardioportal <https://www.cardioportal.ro/comunicat-de-presa-ziua-mondiala-de-lupta-impotriva-hipertensiunii-arteriale/>. 2018; accesat în 20.03.2025
5. Comunicat de presa: Ziua Mondială de luptă împotriva Hipertensiunii Arteriale | Cardioportal, <https://www.cardioportal.ro/comunicat-de-presa-ziua-mondiala-de-lupta-impotriva-hipertensiunii-arteriale/> 2021 accesat în 20.03.2025
6. Decembrie 2023 – Campania Inimi în dar – Institutul Național de Sănătate Publică accesat în 19.03.2025 <https://insp.gov.ro/2023/12/04/decembrie-2023-campania-inimi-in-dar/>
7. Global Cardiovascular Deaths Surge 60% Over 30 Years: WHF Report accesat în 19.03.2025 <https://world-heart-federation.org/news/deaths-from-cardiovascular-disease-surged-60-globally-over-the-last-30-years-report/>
8. Dorobantu M, Vijiac AE, Gheorghe Fronea OF. The SEPHAR-FUp 2020 Project (Study for the Evaluation of Prevalence of Hypertension and Cardiovascular Risk in Romania – Follow-up 2020) J Hypertens Res (2021) 7(1):29-33
9. Romero-Vera, L.; Ulloa-Díaz, D.; Araya-Sierralta, S.; Guede-Rojas, F.; Andrades-Ramírez, O.; Carvajal-Parodi, C.; Muñoz-Bustos, G.; Matamala-Aguilera, M.; Martínez-García, D. Effects of High-Intensity Interval Training on Blood Pressure Levels in Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Life 2024, 14, 1661.
10. Cappello B, Chowdhury N, Dorji G, Farrington J, Khan T, Ordunez P, et al. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; ISBN 978-92-4-003398-6.
11. Pop, D.; Zdrengea, D.; Roșu, R.; Gușteu, G.; Mureșan, L.; Cismaru, G. Cardiovascular Recovery; University Medical Iuliu Hațieganu: Cluj-Napoca, Romania, 2016; pp. 24–26, ISBN 978-973-693-721-7.
12. Cinteza, D.; Marcu, V. Cardiovascular Medical Recovery; Balneră: Bucharest, Romania, 2011; pp. 51–62, 54–59, ISBN 978-606-92826-2-5.