

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA”

BUCUREȘTI

TEZĂ DE DOCTORAT

Tensiunea arterială în timpul testului de efort la pacienții

hipertensivi controlați terapeutic

REZUMAT

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

Prof. Dr. Ioan Tiberiu Nanea

DOCTORAND:

Dr. Maria Viorela Dobroiu

București

2018

CUPRINS

A. NOȚIUNI GENERALE

I. Introducere	3
II. Definiția, clasificarea și fiziopatologia hipertensiunii arteriale esențiale	4
III. Determinarea presiunii arteriale	5
III.1. Determinarea presiunii arteriale la cabinetul medical	5
III.2. Determinarea presiunii arteriale în afara cabinetului medical	6
III.2.1. Monitorizarea presiunii arteriale la domiciliu	6
III.2.2. Monitorizarea ambulatorie a presiunii arteriale	6
III.2.2.1. Fenomenul de dipping și profilul tensional nocturn	6
III.2.2.2. Parametri derivați din monitorizarea ambulatorie a presiunii	7
III.3. Hipertensiunea de halat alb și hipertensiunea mascată	7
III.4. Efectul de halat alb	8
III.5. Actualități în determinarea presiunii arteriale	8
III.6. Presiunea arterială în timpul testului de efort fizic	8
III.6.1. Tipuri de efort	9
III.6.2. Proceduri de testare la efort	9
III.6.2.1. Protocol de testare la efort	10
III.6.2.2. Comparatie test de efort pe bicicleta ergometrica și covor rulant	10
III.6.3. Răspunsul cardiovascular al subiecților normotensivi la efort	11
III.6.4. Medicamentele antihipertensive și testarea la efort	11
III.6.5. Indicele de masă corporală și testarea la efort	11
IV. Afectarea organelor țintă	12
IV.1. Cardiopatia hipertensivă	12
IV.2. Vasculopatia hipertensivă	12
IV.3. Boala cerebrovasculară hipertensivă	12
IV.4. Boala renală hipertensivă	13
V. Presiunea arterială și diabetul zaharat.....	13
B. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
I. Scopul și obiectivele cercetării	13
II. Material și metodă	14
II.1. Criterii de includere	14
II.2. Criterii de excludere	14
II.3. Metodă de evaluare bolnavilor.....	14
III. Rezultate și discuții.....	15
III.1. Analiza descriptivă a lotului de studiu	15
III.2. Analiza statistică în funcție de modalitatea de testare la efort	16
III.3. Analiza statistică a valorilor MATA și TA maximală la efort.....	19
III.4. Analiza statistică în funcție de răspunsul TA la efort	20
III.5. Analiza statistică a efectului de halat alb	21
IV. Concluzii	22
V. Implicații practice	25
Bibliografie selectivă.....	26
Lista lucrărilor științifice rezultate din cercetarea doctorală.....	30

A. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

I. INTRODUCERE

Hipertensiunea arterială (HTA) este o problemă de sănătate publică majoră și o importantă cauză de morbiditate și mortalitate în întreaga lume. Studiile clinice internaționale certifică prevalența crescută a HTA, în special în aglomerațiile urbane comparativ cu zonele rurale [1]. Profilaxia și controlul hipertensiunii arteriale reprezintă deziderate de importanță majoră pentru sănătatea publică.

Modificarea factorilor de risc (obiceiuri alimentare nesănătoase, abuzul de alcool, activitatea fizică scăzută, diabetul zaharat și obezitatea[2]) este importantă pentru profilaxia sau controlul hipertensiunii arteriale. Studii țintite au arătat că activitatea fizică de intensitate ușoară/moderată reduce presiunea arterială(TA) sistolică, și scade mortalitatea și mobiditatea de cauze cardiovasculare [3][4].

În literatura de specialitate nu sunt suficiente date care să ateste diferențele valorilor presiunii arteriale în funcție de intensitatea sau tipul efortului.[5] Practic efortul fizic are caractere diferite. Există două modalități medicale standardizate de testare la efort. Acestea folosesc covorul rulant și bicicleta ergometrică [3]. Majoritatea studiilor sunt realizate cu ajutorul celor două dispozitive la subiecții normotensivi, cât și la cei hipertensivi. Astfel până în acest moment nu s-au adunat suficiente date despre comportamentul TA la efort, la pacienții hipertensivi controlați terapeutic. Valorile limită ale TA pentru testarea la efort a pacienților hipertensivi nu sunt stabilite cu claritate [6]. Aceasta lucrare își propune să evalueze răspunsul presiunii arteriale la pacienții hipertensivi controlați terapeutic testați la efort fizic cuantificat (bicicletă ergometrică sau covor rulant).

La normotensivi este considerat răspuns anormal/exagerat al presiunii arteriale la efort o valoare sistolică mai mare sau egală cu 190 mmHg la femei, respectiv 210 mmHg la bărbați și o presiune diastolică mai mare sau egală cu 90 mmHg [7]. Hipertensiunea arterială nu reprezintă o indicație expresă de testare la efort, însă numeroși pacienți care au indicație de testare la efort asociază și hipertensiune arterială. Asociația Americană de Cardiologie stabilește un standard de testare la efort, a capacității fizice, unde se menționează valorile limită ale presiunii arteriale care trebuie respectate în timpul acestei proceduri. Dacă în repaus TA sistolică este mai mare de 200 mmHg, respectiv diastolică mai mare de 115 mmHg, testul de efort trebuie temporizat. De asemenea dacă în timpul

efortului TA sistolică este mai mare de 250 mmHg, respectiv diastolică mai mare de 115 mmHg, testul trebuie oprit [7].

Aceste valori sunt – aparent - exagerate și sunt necesare studii care să ofere o nouă perspectivă asupra comportamentului tensiunii arteriale la efortul fizic, în special la pacienții hipertensivi controlați terapeutic. În cazul acestora, dacă în repaus TA este normală, putem să presupunem că TA se păstrează în limite acceptate și în timpul efortului fizic ?

Lucrarea își propune să studieze comportamentul presiunii arteriale la pacienții hipertensivi controlați terapeutic în timpul efortului fizic efectuat pe bicicleta ergometrică și pe covorul rulant și semnificația clinică și terapeutică a acesteia. Tipul de efort, caracteristicile demografice și comorbiditățile pacienților hipertensivi reprezintă o parte din factorii care influențează valorile TA.

Literatura de specialitate furnizează puține date legate de răspunsul presiunii arteriale la efort la pacienții hipertensivi controlați. O cunoaștere mai bună a acestuia ar putea crește substanțial gradul de reușită terapeutică. Recomandând tipul de exercițiu fizic corespunzător, pacienții hipertensivi vor avea mai multe beneficii pe perioada antrenamentului cu evitarea salturilor tensionale și consecințelor acestora (accidentul vascular cerebral, infarctul miocardic). Un studiu din 2016 analizează răspunsul presiunii arteriale la adulți în timpul efortului submaximal și susține faptul că presiunea arterială sistolică crește cu aproximativ 10 mmHg la fiecare creștere a intensității efortului dinamic cu 1 MET, în timp ce TA diastolică rămâne constantă, sau scade cu până la 10mmHg față de valoarea din repaus [8]. Constatarea este susținută și de Colegiul American de Medicină Sportivă.

II. DEFINIȚIA, CLASIFICAREA ȘI FIZIOPATOLOGIA HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENȚIALE

Pentru a simplifica diagnosticarea HTA, Ghidul ESC/ESH de HTA 2013 [9] stabilește valorile limită. Se numește HTA orice valoare sistolică mai mare de 140 mmHg, respectiv diastolică mai mare de 90 mmHg, indiferent de vârstă sau gen [9]. Tabel Nr 1.

JNC 7 consideră diagnosticul de hipertensiune arterială la valori sistolice mai mari de 140 mmHg, respectiv diastolice >90 mmHg. JNC 7 modifică clasificarea față de JNC 6 (și față de Ghidul European) introducând categoria de pre-hipertensiune arterială care înlocuiește termenii “normal” și “normal înalt” și împarte HTA în stadiul 1 și 2 [10][11].

În 2017, ACC/AHA (Ghidul American de Hipertensiune arterială) lansează un nou ghid de profilaxie și management al hipertensiunii arteriale care schimbă definiția bolii. Presiunea arterială normală include valorile sistolice < 120 mmHg și diastolice < 80 mmHg; presiunea arterială înaltă cuprinde valori sistolice între 120-129 mmHg, respectiv diastolice între 80-89 mmHg; stadiul 1 include valori ale TA sistolice între 130-139 mmHg sau diastolice între 80-89 mmHg, iar stadiul 2 valori ≥ 140 mmHg, respectiv 90 mmHg [12].

Tablelul Nr 1: Definiția și clasificarea HTA la cabinetul medical și în afara cabinetului

CATEGORIA	TA sistolică(mmHg)		TA diastolica(mmHg)
TA la cabinet	≥ 140	Și/sau	≥ 90
MATA			
Diurnă	≥ 135	Și/sau	≥ 85
Nocturnă	≥ 120	Și/sau	≥ 70
24 ore	≥ 130	Și/sau	≥ 80
Monitorizare la domiciliu	≥ 135	Și/sau	≥ 85

adaptat după Ghidul ESC/ESH de HTA 2013[9]

La cei mai mulți pacienți determinanții hipertensiunii arteriale primare(esențiale) sunt: nicotina din țigări (crește TA cu 10 - 20 mmHg), alcoolul în cantități crescute (150ml alcool 12%, mai mult de trei ori pe zi), cafeina mai ales în asociere cu băuturile dulci din comerț, sedentarismul, consumul crescut de carbohidrați sau sodiu. Toți acești factori cresc riscul de a dezvolta hipertensiune arterială [13]. În prezent mai mult de 50% din hipertensivi au ca principal factor de risc obezitatea. De asemenea factorii genetici au un rol important în apariția HTA [13] [14].

III. DETERMINAREA PRESIUNII ARTERIALE

III.1. DETERMINAREA PRESIUNII ARTERIALE LA CABINETUL MEDICAL

Ghidul ESC/ESH de HTA 2013 recomandă măsurarea presiunii arteriale la nivelul membrelor superioare, bilateral, cu o manșetă cu circumferință corespunzătoare grosimii brațului, după cel puțin 3-5 minute de repaus. În cazul în care diferența dintre brațe depășește 10 mmHg se va lua în considerare valoarea mai mare, urmând ca determinările ulterioare să se facă la acest braț [9].

O măsurătoare corectă se face de cel puțin două ori, la interval de 1-2 minute, în șezut, cu brațul la nivelul cordului (atriului drept)- de preferat [9][15].

III.2. DETERMINAREA PRESIUNII ARTERIALE ÎN AFARA CABINETULUI MEDICAL

III.2.1. MONITORIZAREA PRESIUNII ARTERIALE LA DOMICILIU (MDTA)

Tehnic, pacientul își va măsura presiunea arterială singur, la domiciliu, după ce va fi instruit la cabinet de către o persoană avizată. Pacientul este învățat ce nu ar trebui să facă înainte de evaluarea presiunii arteriale (e.g. să evite fumatul, produsele cu cafeină, să evite efortul cu aproximativ 30 minute înainte, să stea liniștit cu 5 minute înainte). Este instruit să adopte o poziție corectă: în șezut, cu brațul susținut (e.g. pe o masă) [12]. În unele cazuri poate fi necesar ajutorul unui membru din familie, o a treia persoană. În prezent sunt recomandate aparatele pentru braț (i.e. artera brahială) cu manșetă de dimensiuni corespunzătoare brațului. În cazul persoanelor obeze sunt acceptate și alte tipuri de dispozitive [9]. Acest proces este îmbunătățit cu ajutorul tensiometrelor moderne cu memorie sau prin telemonitorizare a presiunii arteriale[16].

III.2.2. MONITORIZAREA AMBULATORIE A PRESIUNII ARTERIALE (MATA)

MATA se realizează cu ajutorul unui aparat automat portabil care este setat să pornească evaluarea la interval de 15 minute pe perioada zilei și la interval de 30 minute pe timp de noapte, pentru 24-25 ore [17]. Dispozitivul este montat pe brațul non dominant, iar pacientul este instruit să urmeze activitățile obișnuite, doar în momentul măsurătorii să se oprească din mișcare sau din vorbit și să mențină brațul cu manșetă stabil și la nivelul cordului, dacă este posibil. Pacientul este rugat să realizeze un jurnal cu simptomele și evenimentele din perioada monitorizării, să noteze orele de administrare a medicamentelor și momentul în care se culcă și se trezește [9].

III.2.2.1.FENOMENUL DIPPING ȘI PROFILUL TENSIONAL NOCTURN

În literatura de specialitate profilul nocturn este clasificat în 4 clase în funcție de procentul de scădere a mediei TA nocturne față de media TA diurnă sau raportul valorilor TA noapte/zi. Pacienții non-dipper au media TA nocturnă mai mică cu 10% ($0.9 < \text{raport} \leq 1.0$) față de cea diurnă. Dipperii au o scădere a TA de 10%-20% ($0.8 < \text{raport} \leq 0.9$), extreme dipper - o scădere mai mare de 20% ($\text{raport} \leq 0.8$), iar creșterea mediei nocturne se definește ca revers dipper ($\text{raport} > 1.0$) [18][19].

Profilul de dipping este explicat de activitatea scăzută a sistemului nervos simpatic și crescută a celui parasimpatic pe perioada nopții. Centrul de control al ritmului circadian este reprezentat de nucleii supra-chiasmatici localizați în hipotalamusul anterior [20].

III.2.2.2.PARAMETRII DERIVAȚI DIN MONITORIZAREA AMBULATORIE A PRESIUNII ARTERIALE

Parametrii urmăriți la înregistrarea MATA sunt *media presiunii arteriale pe 24 ore, diurnă, nocturnă*. Pentru 24 de ore, frecvent se folosește formula (media diurnă x numărul de ore de trezire + media nocturnă x numărul de ore de somn) [21].

Media presiunilor arteriale cu două ore înainte de trezire reprezintă *media TA pretrezire*. Două ore după momentul trezirii se poate calcula media *TA posttrezire sau TA matinală* [22]. Toate aceste valori au fost calculate atât pentru TA sistolică cât și pentru TA diastolică folosind calculul mediei aritmetice.

Saltul tensional în timpul somnului (STS) este definit ca TA matinală minus cea mai mică TA nocturnă (media a 3 valori TA nocturne centrate de cea mai mică valoare nocturnă) [23] [24] [25]. O meta-analiză arată că pacienții cu salt tensional în timpul somnului au risc crescut de mortalitate de orice cauză mai mare [26].

Saltul tensional pretrezire (STP) este definit ca TA matinală minus TA pretrezire (media valorilor măsurate în cursul a 2 ore înaintea trezirii) [23] [24] [25].

TA medie pe 24 ore, diurnă, nocturnă, pretrezire se calculează conform formulei: $TAM = \frac{2}{3}TA_{diastolică} + \frac{1}{3}TA_{sistolică}$. Se folosesc valorile medii pe 24 de ore, diurne și nocturne și în perioada de trezire pentru TA sistolică respectiv diastolică.

Presiunea pulsului (PP) pe 24 ore, diurnă, nocturnă, pretrezire este definită ca diferența între TA sistolică și TA diastolică [27].

III.3. HIPERTENSIUNEA DE HALAT ALB ȘI HIPERTENSIUNEA MASCATĂ

Hipertensiunea de halat alb se referă la TA crescută la cabinet în prezența medicului, la fiecare vizită și normală/scăzută în afara cabinetului. Hipertensiunea arterială mascată este definită de valori normale sau scăzute determinate în cabinet, în prezența medicului și de valori patologice în rest.

Valoarea limită de referință este de 140/90 mmHg. Acești parametri sunt utilizați pentru subiecții care nu primesc tratament ambulator antihipertensiv [9].

O serie de studii arată că morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară la pacienții cu HTA de halat alb este USOR mai crescută decât la normotensivi [28][29][30]. Efectul de halat alb poate fi confundat cu hipertensiunea de halat alb, ceea ce explică contradicția constatărilor.

III.4. EFECTUL DE HALAT ALB

Efectul de halat alb (EHA) și hipertensiunea de halat alb sunt frecvent întâlnite în practica medicală. Primul pare a fi unul din mecanismele generatoare ale HTA de halat alb. Relația dintre cele două entități nu este pe deplin lămurită [31]. Efectul de halat alb este definit ca o creștere tranzitorie a presiunii arteriale, la pacienții hipertensivi, înainte de a începe vizita medicală și care se menține pe parcursul acesteia. HTA de halat alb înseamnă valori presionale crescute, susținute în prezența cadrelor medicale, asociate cu valori normale în afara cabinetului [32].

În 1999 Patrick Owens et al. [33] definește EHA utilizând MATA. El a pornit de la observarea valorilor crescute în prima și ultima oră de înregistrare la 1350 pacienți hipertensivi. A folosit media TA din prima și ultima oră, prima și ultima valoare TA înregistrată și valoarea maximă din prima și ultima oră [33].

III.5. ACTUALITAȚI ÎN DETERMINAREA PRESIUNII ARTERIALE

ACC/AHA de HTA 2017 decide scăderea agresivă a limitei hipertensiunii arteriale stabilind: HTA stadiul 1 cu valori sistolice între 130-139 mmHg sau diastolice între 80-89 mmHg și HTA stadiul 2 cu valori ≥ 140 mmHg, respectiv ≥ 90 mmHg. Dispare categoria prehipertensivi, dar este păstrată categoria TA normal înaltă cu valori sistolice între 120-129 mmHg, respectiv diastolice 80-89 mmHg și TA normală de $< 120/80$ mmHg [12]. De asemenea ACC/AHA de HTA 2017 recomandă folosirea aparatelor electronice la cabinet, pentru a determina presiunea arterială.

III.6. PRESIUNEA ARTERIALĂ ÎN TIMPUL TESTULUI DE EFORT FIZIC

Răspunsul fiziologic la efort (dinamic sau static) presupune creșterea TA sistolice, iar TA diastolică rămâne constantă sau scade ușor (prin vasodilatație periferică) [9]. Uneori, în timpul efortului maximal, la normotensivi, zgomotele TA diastolice pot fi auscultate aproape de zero [7]. Creșterea

medie a TA sistolice este de aproximativ 10 mmHg/ MET. Această creștere depinde de vârstă și de gen [34] [35].

În prezent nu există un consens asupra noțiunii de normal [8], însă TA sistolică mai mare de 210 mmHg la bărbați și mai mare de 190 mmHg la femei este considerată hipertensiune de efort sau răspuns sistolic exagerat la efort [9]. Răspuns diastolic exagerat înseamnă o creștere a TA diastolice la efort cu mai mult de 10 mmHg față de valoarea din repaus sau o valoare mai mare de 90 mmHg, indiferent de gen [7].

Multe studii au arătat că răspunsul exagerat la efort precede apariția HTA, fără a ține cont de valoarea TA de repaus [36]. De asemenea răspunsul presional exagerat la efort este asociat cu alterarea structurii și funcției cardiace (inclusiv hipertrofie ventriculară stângă, rigiditate arterială) [4] [37] [38]. Totuși testarea la efort nu este recomandată pentru prezicerea riscului de HTA, deoarece există limitări (lipsa unei metodologii standardizate, lipsa definițiilor, limitări tehnice – determinarea valorilor TA sistolice și diastolice în timpul efortului). Răspunsul presional exagerat este asociat cu HTA mascată, fapt demonstrat cu ajutorul MATA [36].

Datele din literatura de specialitate despre răspunsul tensional la efort sunt contradictorii. Nu există o valoare limită pentru a defini normalul. Majoritatea studiilor sunt realizate cu ajutorul celor două aparate, fiecare având avantaje și dezavantaje. Răspunsul pacienților hipertensivi controlați terapeutic, este insuficient cercetat.

III.6.1. TIPURI DE EFORT

Tipul de efort este frecvent clasificat în: dinamic și static (din punct de vedere al consumului metabolic) [39]. Efortul dinamic (izotonic) implică mișcarea membrelor, cu modificarea ritmică a lungimii fibrei musculare. Forța intramusculară produsă este relativ mică. Efortul static (izometric) presupune dezvoltarea unei forțe intramusculare importante, fără modificarea lungimii fibrei musculare sau cu o modificare foarte mică a acesteia [40].

III.6.2. PROCEDURI DE TESTARE LA EFORT

În practica medicală testarea la efort este o procedură utilizată relativ frecvent. Scopul inițial al testării la efort a fost identificarea ischemiei miocardice.

Bicicleta ergometrică are un sistem de frânare a pedalelor, util în dozarea intensității efortului, astfel se obține controlul asupra efortului efectuat. Dezavantajul metodei constă în oboseala musculară la nivelul membrelor inferioare, fapt care poate limita toleranța testării [41].

Covorul rulant este preferat în Statele Unite ale Americii. Aici mersul pe bicicletă nu este atât de întâlnit, spre deosebire de jogging. Sunt persoane care nu prezintă contraindicații, dar asociază diverse limitări ortopedice motiv pentru care se preferă bicicleta [7]. O parte din greutatea pacientului este susținută și efortul realizat este mai scăzut [42].

III.6.2.1. PROTOCOL DE TESTARE LA EFORT

Testarea la efort presupune o perioadă de încălzire/acomodare și ulterior creșterea treptată a intensității efortului. Această creștere se face controlat, la intervale de timp și cu încărcătură prestabilită. Majoritatea protocoalelor pentru testarea cardiovasculară folosesc exerciții dinamice. Post-efort este necesară o perioadă de recuperare la o intensitate scăzută a efortului [13].

Protocoalele utilizate la testul de efort, folosind cele două dispozitive sunt: Balke, Astrand, Bruce, Ellestad și colaboratorii acestora [41] [43]. Protocolul Bruce este cel mai studiat și cel mai frecvent utilizat.

III.6.2.2.COMPARAȚIE TEST DE EFORT PE BICICLETĂ ERGOMETRICĂ ȘI COVOR RULANT

În practica medicală, în prezent sunt folosite două dispozitive de testare la efort: covorul rulant și bicicleta ergometrică care testează efortul dinamic [9].

Datele din literatură legate de acest subiect nu sunt concludente. Unele studii susțin că efortul fizic pe covor rulant oferă un răspuns cardiovascular mai apropiat de cel fiziologic. Cicloergometrul este potrivit pentru a determina parametrii testului cu acuratețe mai mare [3][7]. Mecanismele adaptării constantelor cardiovasculare – inclusiv TA – în timpul efortului fizic nu sunt pe deplin cunoscute. O înțelegere mai bună a comportamentului tensional al pacienților hipertensivi la efort este utilă pentru ajustarea medicației antihipertensive în funcție de stilul de viață al pacientului (activ sau pasiv). Astfel controlul valorilor presiunii arteriale ar fi mai ușor de obținut.

III.6.3. RĂSPUNSUL CARDIOVASCULAR AL SUBIECȚILOR NORMOTENSIVI LA EFORT

Fie că este vorba de efort static sau dinamic, odată cu creșterea intensității crește și cerința de oxigen și substanțe nutritive, mai ales la nivelul musculaturii striate [44]. Exercițiul fizic este cel care întreține vasodilatația periferică prin adenosin trifosfat (ATP), acid lactic, dioxid de carbon și potasiu. Acest proces se află în balanță cu efectul α adrenergic vasoconstrictor [44].

III.6.4. MEDICAMENTELE ANTIHIPERTENSIVE ȘI TESTAREA LA EFORT

Beta blocantele fac parte din tratamentul de prima linie în boala cardiacă ischemică. În același timp angina este cea mai frecventă indicație de testare la efort[45]. Unele β -blocantele (carvedilol, nebivolol) au și efect vasodilatator, reducând presiunea centrală și rigiditatea arterială [9]. β -blocantele scad presiunea arterială și frecvența cardiacă în timpul efortului maximal la indivizii hipertensivi mai mult decât alte antihipertensive[46] [47].

Diuretice reprezintă baza tratamentului antihipertensiv [9]. Cele mai multe au efect minim asupra frecvenței cardiace, însă determină diminuarea volumului circulant, rezistența periferică și presiunea arterială.

Inhibitorii enzimei de conversie(IEC)și blocantele de receptori de angiotensină II sunt o latură esențială a terapiei antihipertensive.

Blocantele de canale de calciu: Amlodipina scade presiunea arterială sistolică la efort, iar nifedipina scade presiunea arterială diastolică la efort [48].

III.6.5. INDICELE DE MASĂ CORPORALĂ ȘI TESTAREA LA EFORT

Testarea la efort a persoanele obeze poate fi dificilă din cauza problemelor legate de tulburările de statică și mers, de asocierea unor afecțiuni ortopedice și reumatologice și din cauza disfuncțiilor ventilatorii generate de obezitate [7]. La persoanele obeze protocolul Bruce este dificil de practicat, frecvența cardiacă țintă fiind, frecvent, greu realizabilă. Din aceste motive se utilizează protocoale care au stadii mai scurte și creștere mai lentă a intensității efortului [7].

Covorul rulant care presupune mers rapid/alergat este mai puțin potrivit pentru persoanele obeze din cauza dificultăților de deplasare ale acestor pacienți. La obezi datorită susținerii greutății testul de efort este mai potrivit a fi efectuat pe bicicleta ergometrică [49].

IV. AFECTAREA ORGANELOR ȚINTĂ

IV.1. CARDIOPATIA HIPERTENSIVĂ

Este diagnosticată prin electrocardiograma (ECG) și ecocardiografie și mai rar prin alte metode imagistice (rezonanță magnetică nucleară(RMN)) [12]. Morfologic, HVS presupune hiperplazia și hipertrofia rbdomiocitelor cardiace, alterarea matrixului extracelular, creșterea gradului de fibrozare, anomalii ale vascularizației coronare intramiocardice (i.e. hipertrofie de medie și fibroză perivasculară). Aceste modificări sunt generate prin efectul mecanic al presiunii arteriale crescute și prin activarea sistemelor neuroendocrine [50].

Remodelarea concentrică este cea mai frecventă tipologie întâlnită la pacienții hipertensivi [51] [52]. Este cunoscut faptul că HVS crește riscul cardiovascular și că masa ventricului stâng crescută crește consumul de oxigen [53] [54].

IV.2. VASCULOPATIA HIPERTENSIVĂ

Grosimea intimă medie (GIM) și prezența plăcilor de aterom la nivelul arterelor carotide se evaluează cu ajutorul ecografiei doppler. Cei doi parametri prezic probabilitatea de apariție a infarctului miocardic sau accidentului vascular cerebral [9].

Velocitatea undei de puls: Evaluarea rigidității arteriale prin velocitatea undei de puls este demonstrată. Aceasta este factor independent predictor al evenimentelor cardiovasculare [55].

Index gleznă braț (IGB): Este cunoscut faptul că IGB are specificitate și sensibilitate crescută ca marker pentru boala arterială periferică.

IV.3. BOALA CEREBROVASCULARĂ HIPERTENSIVĂ

HTA esențială afectează structura vaselor cerebrale și influențează mecanismele vasculare de adaptare a fluxului sanguin cerebral [56]. Aceste fenomene duc la afectare ischemică cerebrală, la apariția demenței la vârstnici și într-o oarecare măsură se corelează cu boala Alzheimer [57].

Leziunile cerebrovasculare (44%) sunt mai frecvente decât afecarea subclinică cardiacă (21%) sau renală (26%).

Afectarea cerebrovasculară se clasifică în: encefalopatie hipertensivă, tromboza vaselor mari (în urma afectării cardiace-IMA, fibrilație atrială) și suferința vaselor mici. Ultimul tip cuprinde leziuni ischemice cu infarcte lacunare, leucoaraioză cu distrugerea substanței albe precum și infarcte silențioase și hemoragii intracerebrale [56].

IV.4. BOALA RENALĂ HIPERTENSIVĂ

Rinichiul și HTA fac parte dintr-un cerc vicios. Lezarea arterelor și arteriolelor prerenale conduce la ischemie prerenală care la rândul ei duce la afectarea funcției renale [58]. Modificările structurale ale microcirculației conduc la apariția arteriolosclerozei hialine care ulterior generează nefroangioscleroză. Rigiditatea arterială prin creșterea presiunii pulsului are un rol important în leziunea glomerulară progresivă. La rândul lor, boala renală parenchimotoasă și renovasculară, determină progresia hipertensiunii [59].

V. PRESIUNEA ARTERIALĂ SI DIABETUL ZAHARAT

HTA este frecvent întâlnită la pacienții cu diabet zaharat(DZ) tip 1 sau 2 [9]. Recent a fost demonstrat că sedentarismul și regimul alimentar hipercaloric cresc progresiv incidența DZ tip 2 în rândul copiilor. Profilaxia presupune două aspecte importante și anume scăderea greutatei și creșterea activității fizice zilnice [60][61].

Riscul cardiovascular la populația cu DZ este crescut. Asocierea HTA la diabetici amplifică semnificativ suplimentar riscul de morbiditate și mortalitate cardiovasculară.

B. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

I. SCOPUL ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII

Scopul prezentei lucrări este de a observa comportamentul valorilor tensiunii arteriale controlate terapeutic (verificate prin monitorizare ambulatorie a TA pe 24 de ore), în timpul efortului fizic cuantificat (bicicletă ergometrică sau covor rulant).

Obiectivele studiului:

- observarea valorilor HTA la efort în relație cu vechimea apariției bolii și caracteristicile demografice ale subiecților;
- influența clasei de medicamente antihipertensive asupra valorilor tensiunii arteriale maximale, la efort fizic;
- evaluarea valorilor tensiunii arteriale maximale la stresul fizic în relație cu tipul de remodelare a ventriculului stâng;
- evaluarea valorilor tensiunii arteriale maximale la stresul fizic în relație cu parametrii derivați din monitorizarea ambulatorie a presiunii arteriale;
- evaluarea efectului de halat alb la hipertensivii controlați prin monitorizarea ambulatorie a presiunii arteriale.

II. MATERIAL ȘI METODĂ

Criterii de includere: Au fost înrolați consecutiv 74 de pacienți cu hipertensiune arterială esențială gradul I, II sau III, diagnosticați conform Ghidului ESH/ESC 2013 de HTA [62], care sunt controlați terapeutic (media TA diurnă/24ore < 135/80 mmHg și media TA nocturnă/24ore < 120/70 mmHg [62]) și pot efectua test de efort submaximal (pe covor rulant sau bicicletă ergometrică)[7].

Criterii de excludere: HTA secundară; insuficiență cardiacă, boală cardiacă ischemică documentată, valvulopatii severe, aritmii severe, tulburări electrolitice, insuficiență respiratorie, insuficiență renală, insuficiență hepatică; afectare articulară (artroză/artropatie); test de efort maximal pozitiv în antecedente; contraindicații ale testului de efort absolute sau relative [7].

Metode de evaluare a bolnavilor

S-a realizat anamneza amănunțită și s-au notat caracteristicile demografice ale pacienților (vârstă, gen, greutate, înălțime, indice de masă corporală(IMC)) prezența diabetului zahrat, gradul HTA, vechimea bolii (debutul bolii), aderența la tratament, clasele de medicamente administrate. S-a efectuat electrocardiogramă de repaus, ecocardiografie și s-a realizat monitorizare ambulatorie a presiunii arteriale pe 24 ore. Dacă pacienții au fost controlați terapeutic au fost supuși testului de efort submaximal (pe bicicletă ergometrică sau pe covor rulant, frecvența țintă fiind calculată conform formulei $(220 - \text{vârsta(ani)}) \times 85\%$).

S-a considerat răspuns exagerat al presiunii arteriale în timpul efortului TA sistolică maximală ≥ 210 mmHg la bărbați, respectiv ≥ 190 mmHg la femei, iar TA diastolică maximală ≥ 90 mmHg sau atunci când crește cu >10 mmHg față de valoarea din repaus

S-a obținut consimțământul informat al participanților și avizul Comisie de Etică. S-a respectat anonimatul și datele au fost protejate conform legilor în vigoare.

Activitatea de cercetare, recrutarea pacienților și investigarea acestora s-a desfășurat în Clinica de Medicină Internă și Cardiologie a Spitalului Clinic "Theodor Burghele" București.

Colectarea datelor s-a realizat cu ajutorul unei baze de date create cu Microsoft Excel din Microsoft Office 2010, cu respectarea confidențialității. Analiza statistică s-a realizat cu ajutorul softului SPSS Statistics. Graficile au fost realizate cu ajutorul softului SPSS Statistics 23 și Microsoft Excel din Microsoft Office 2010. Pragul de semnificație statistică ales este pentru o valoare $p < 0,05$.

III. REZULTATE ȘI DISCUȚII

III.1. Analiza descriptivă a lotului de studiu

Lotul de studiu a inclus 74 de pacienți hipertensivi controlați terapeutic. Subiecții sunt diagnosticați cu HTA esențială gradul I, II și III (Figura nr 2) și au vârsta medie de 56.7 ani ± 11.7 DS. 43(58.1%) sunt femei.

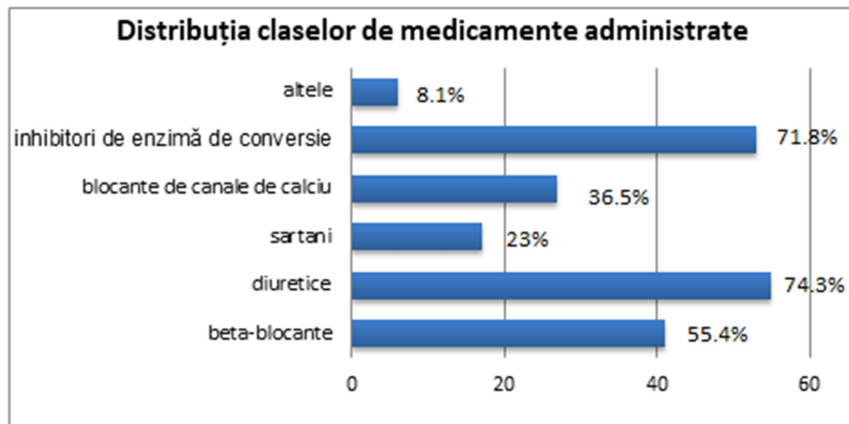
Tabel nr. 1. Caracteristicile de bază ale lotului

Parametru	Total (n=74)
Vârsta (ani)	56.7 \pm 11.7
Gen masculin	31 (41.9%)
Greutate(kg)	78.39 \pm 16.27
Înălțime (m)	1.67 \pm 0.08
Indice de masă corporală (kg/m ²)	27.75 \pm 4.24
Vechime HTA(ani)	8.48 \pm 7.32
Dibet Zaharat	11 (14.9%)
Clase de medicamente	2.6 \pm 0.96

administrare

HTA=hipertensiune arterială

Figura nr 1. Distribuția frecvențelor claselor de medicamente administrate



III.2 Analiza statistică în funcție de modalitatea de testare la efort

41 (55.4%) de subiecți au efectuat test de efort pe bicicletă ergometrică, dintre aceștia 21 sunt femei. Restul de 33(44.6%) au fost supuși testului de efort pe covor rulant, dintre care 22 femei. Caracteristicile demografice și clinice ale celor două subgrupuri (supuși la test de efort pe bicicletă ergometrică versus covor rulant) au fost similare. Nu s-au decelat diferențe semnificative statistic, astfel cele două subloturi au fost considerate omogene.

Subiecții au fost supuși unui test de efort submaximal, frecvența țintă a fost calculată conform formulei $(220 - \text{vârsta}) \times 85\%$ [7], indiferent de aparatul folosit.

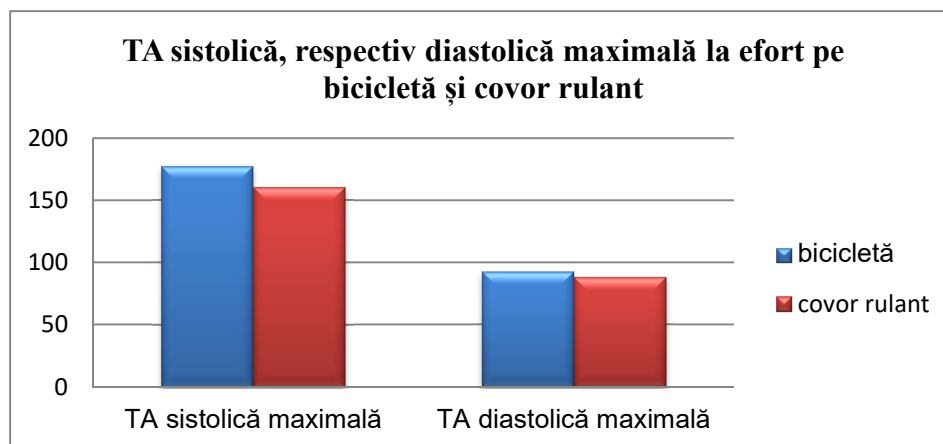
Pacienții care au fost testați pe bicicletă ergometrică au avut TA sistolică, respectiv diastolică maximală la efort mai mare față de cei testați pe covor rulant: 177.12 ± 24.05 mmHg versus 160.30 ± 13.69 mmHg, diferența medie de 16.81mmHg, respectiv 92.24 ± 9.96 mmHg versus 87.76 ± 7.39 mmHg, diferența medie de 4.48 mmHg.

Rezultatele au fost contradictorii cu cele obținute de Olugbenga O Abiodun et al [3], într-un studiu pe 110 nigerieni hipertensivi gradul I sau II, în 2015. La test de efort maximal (frecvența țintă = $220 - \text{vârsta(ani)}$) presiunea arterială maximală sistolică a fost semnificativ mai mare la subiecții testați pe

covor rulant față de cei testați pe bicicletă ergometrică $205,3 \pm 24,92$ mmHg versus $199,5 \pm 24,96$ mmHg, iar pentru TA maximală diastolică nu s-au obținut rezultate semnificative $72,9 \pm 12,61$ mmHg (la covor rulant) versus $72,8 \pm 11,77$ mmHg (la bicicletă) [3]. De asemenea Ravikiran Kisan et al [63] pe un lot de 21 bărbați tineri sănătoși a obținut rezultate contradictorii cu cele ale acestui studiu; TA sistolică la efort submaximal ($(220 - \text{vârsta}) \times 85\%$) pe covor rulant $144,1 \pm 4,0$ mmHg a crescut mai mult față de TA sistolică la efortul pe bicicletă ergometrică $127,1 \pm 6$ mmHg.

John R. Wicks et al [64] a obținut rezultate similare cu cele ale acestui studiu, la efort maximal, TA sistolică maximală a fost semnificativ mai mare la efort pe bicicletă ergometrică $194 \pm 5,8$ mmHg versus efortul pe covor rulant $181 \pm 5,0$ mmHg [64]. Rezultate asemănătoare cu cele ale studiului de față, a obținut și Young Joo Kim et al [65] pe 15 subiecți de genul masculin, aparent sănătoși, cu vârste cuprinse în intervalul 19 ani-23 ani și IMC între $21,0 - 28,1$ kg/m² (medie $24,0 \pm 1,7$ kg/m²), TA sistolică maximală a fost semnificativ mai mare la efort pe bicicletă ergometrică $170 \pm 2,4$ mmHg versus efortul pe covor rulant $154 \pm 1,7$ mmHg [65].

Figura nr 5 Media TA sistolică, respectiv diastolică maximală la efort pe bicicletă este mai mare față de cei testați pe covor rulant



TA=presiune arterială

Media de METs efectuați a fost de $10,27 \pm 3,81$ METs. Pacienții testați pe covor rulant au avut o medie de METs mai mare față de cei testați pe bicicletă ergometrică: $12,39 \pm 4,19$ METs versus $9,38 \pm 2,88$ METs, diferența medie de $-3,00$ METs, $t(72) = -3,63$, $p < 0,01$.

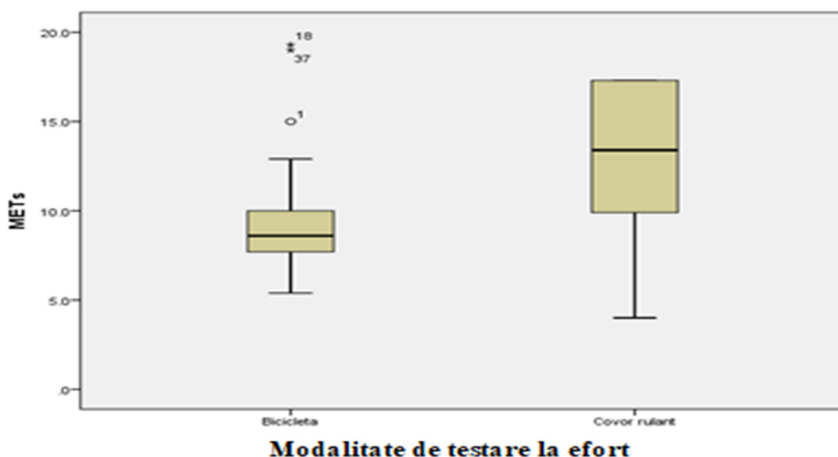
Rezultate similare au fost descrise pentru studiul cu 110 nigerieni cu hipertensiune ușoară/moderată testați la efort: $19,8 \pm 5,31$ METs la covorul rulant comparativ cu $6,2 \pm 1,35$ METs la bicicleta ergometrică [3].

METs reprezintă o modalitate convenabilă, de a descrie capacitatea funcțională sau toleranța la efort a unui individ; METs sunt determinați în cursul testelor de efort și ajută la definirea activităților fizice ce pot fi practicate în siguranță, în funcție de particularitățile fiecărui individ în parte [66].

Prin urmare în această lucrare, toleranța la efort este mai mare la testul pe covorul rulant față de testul pe bicicleta ergometrică. Pare un paradox că obținerea frecvenței cardiace țintă la covorul rulant necesită un număr de METs semnificativ statistic superior față de obținerea frecvenței țintă la testarea pe bicicletă ergometrică. Aparentul eveniment paradoxal l-aș explica prin aceea că la obținerea frecvenței cardiace țintă la testul pe covorul rulant participă efortul fizic, în sine, asociat greutatei corporale. Totuși pacienții la care am obținut frecvența țintă pe covorul rulant au prezentat un mecanism încă operabil de vasodilatație periferică, ce a dus la scăderea valorii diastolice arteriale și implicit prin scăderea presarcinii (reducerea întoarcerii venoase) și a TA sistolice. În aceste condiții obținerea frecvenței cardiace țintă a necesitat creșterea cantității de efort (METs).

Subiecții hipertensivi testați pe covor rulant au avut vechimea medie a diagnosticului de HTA semnificativ mai crescută față de cei din grupul testat pe bicicletă ergometrică: $10,61 \pm 7,71$ ani versus $6,77 \pm 6,59$ ani, diferența medie de -3.84 ani.

Figura nr 7 Distribuția METs în funcție de modalitatea de testare la efort.



METs=metaboliți echivalenți.

Bărbații au TA sistolică maximală mai mare semnificativ față de femei: 178,45 mmHg versus 163,26 mmHg, diferența medie de 15,19 mmHg și TA diastolică maximală la efort: 93,45 mmHg vs 87,93 mmHg, diferența medie = 5,52mmHg, respectiv TA diastolică maximală la efort: 95,35 mmHg vs 89,29 mmHg, diferența medie 6,06 mmHg.

Greutatea și IMC-ul au fost factor predictor al TA sistolice maxime la efort pe bicicletă ergometrică, în timp ce pentru grupul testat pe covor rulant nu au fost.

Rezultate similare a obținut și Sven Glaser et al [67] TA maximală la efort pe bicicletă ergometrică, la bărbați a fost influențată de IMC crescut, din intervalul 20 – 35 kg/m², de asemenea la femei TA sistolică maximală este influențată de IMC.

Ravikiran Kisan et al [63] în 2012, pe un lot de 21 bărbați tineri sănătoși a obținut rezultate contradictorii; greutatea subiecților nu a influențat capacitatea de exercițiu la efort pe bicicletă, tot odată rata de lucru a fost dependentă de greutate la efortul pe covor rulant.

III.3 Analiza statistică a valorilor MATA și TA maximală la efort

Media TA/24 ore, media TA diurnă, media TA nocturnă sistolică, medie TA pretrezire, respectiv diastolică au fost considerate valori baseline, echivalentul valorilor TA din repaus. Acestea au fost în limite normale conform ESH/ESC Ghidul de Management a HTA 2013 (media TA diurnă $\leq 130/80$ mmHg, media TA nocturnă $\leq 120/70$ mmHg)[62]. Media TA diurnă sistolică a fost $124,49 \pm 8,03$ mmHg, respectiv diastolică de $77,79 \pm 5,55$ mmHg. Media TA nocturnă a fost de $112,38 \pm 9,99$ mmHg, respectiv diastolică de $66,28 \pm 6,34$ mmHg.

De asemenea au fost evaluate și TA medie /24 ore, TA medie diurnă, TA medie nocturnă și TA medie pretrezire. TA medie pe 24 ore a avut media $90,44 \pm 5,42$ mmHg, TA medie diurnă a avut media $93,36 \pm 5,77$ mmHg, TA medie nocturnă – $81,20 \pm 7,88$ mmHg, TA medie pretrezire $85,75 \pm 8,03$ mm Hg.

Presiunea arterială sistolică maximală s-a corelat semnificativ cu genul, greutatea, înălțimea, IMC-ul, obezitatea și cu masa ventriculului stâng. De asemenea TA sistolică maximală s-a corelat cu metoda de testare la efort și cu răspunsul exagerat la efort. Presiunea arterială diastolică maximală s-a corelat semnificativ cu genul și înălțimea. De asemenea TA diastolică maximală s-a corelat cu metoda de testare la efort și cu răspunsul exagerat la efort.

Explicația pentru corelarea TA diastolică maximală și înălțime ar putea fi că înălțimea s-ar asocia cu magnitudinea crescută a patului vascular, indiferent de metoda de testare la efort.

Presiunea arterială sistolică maximală s-a corelat semnificativ media TA sistolică pe 24 ore ($p=0.03$) și cu media TA sistolică diurnă ($p=0.02$). De asemenea s-a corelat cu TA medie /24 ore ($p=0,05$) și cu TA medie diurnă ($p=0,03$). Iar presiunea arterială diastolică maximală s-a corelat semnificativ cu media TA diastolică diurnă ($p=0.01$) și media TA diastolică matinală ($p=0,03$), cu saltul presional diastolic în timpul somnului ($p=0,00$).

În literatura de specialitate s-au folosit determinări manuale sau automate la cabinet, în repaus pentru a determina TA anterioară testului de efort. Vladimir Tuka et al [68] a observat în 2015 (313 subiecți cu 136 hipertensivi, 116 cu tratament ambulator) că TA sistolică maximală (la efort submaximal) a depins de indexul de masă corporală, iar contribuția acestuia nu a fost mică. În schimb TA diastolică maximală a depins de TA diastolică din repaus [68].

Katarzyna Wielemborek-Musial et al [8] 2016 a folosit 3 determinări ale valorilor TA din repaus pentru a include subiecți normotensivi, fara alte patologii cronice, care au fost supuși unui test de efort maximal pe bicicletă ergometrică; valorile medii au fost pentru TA sistolică $123,7 \pm 11,0$ mmHg, respectiv diastolică $80,6 \pm 5,7$ mmHg [8]. Post efort s-a monitorizat TA pentru 24 ore (MATA) și s-a observat că pacienții cu valori $TA \geq 150$ mmHg în stadiile inițiale de testare s-au asociat cu prezența HTA (diagnosticată prin metoda MATA) [8].

Maria del Carmen Bouzas-Mosquera et al [38] a observat că pacienții cu răspuns exagerat la efort au avut și TA în repaus mai mare.

III.4. Analiza statistică în funcție de răspusul TA la efort

Răspunsul exagerat al presiunii arteriale în timpul efortului a fost definit ca TA sistolică maximală ≥ 210 mmHg la bărbați și TAS maximală ≥ 190 mmHg la femei, iar TA diastolică maximală ≥ 90 mmHg sau dacă crește > 10 mmHg decât valoarea din repaus [7].

Din lotul de 74 pacienți, 43 (58,1%) au avut răspuns presional exagerat la efort. Caracteristicile clinice, demografice ale celor două subloturi (răspuns presional normal versus răspuns presional exagerat la efort) au fost similare. Nu s-au decelat diferențe semnificative statistic, astfel cele două subloturi au fost considerate omogene.

Aceleași valori limită au fost folosite de către Hyemooon Chung et al în 2017, pentru a defini răspunsul exagerat la efort, într-un studiu cu 797 pacienți normotensivi supuși unui test de efort ecocardiografic pe bicicletă ergometrică (189 cu răspuns TA exagerat)[69].

Răspunsul presional exagerat s-a corelat semnificativ cu gradul hipertensiunii arteriale ($p=0,009$). Din cei 43 de pacienți cu răspuns presional exagerat la efort, 22 de pacienți au fost diagnosticați cu HTA gradul II și 21 pacienți cu HTA gradul III. Acest răspuns ar putea fi explicat de inhibarea mecanismelor fiziopatologice de adaptare la efort odată cu creșterea gravității hipertensiunii arteriale.

Clasele de medicamente antihipertensive nu s-au corelat semnificativ statistic cu răspunsul TA la efort. Însă bolnavii cu răspuns presional exagerat la efort au probabilitatea crescută de a fi sub tratament cu β -blocantele, această clasă de antihipertensive s-a corelat marginal semnificativ ($p=0,07$).

β -blocantele au arătat efecte benefice importante pe termen lung asupra mortalității și afecțiunilor cardio-vasculare, la pacienții cu insuficiență cardiacă sau infarct miocardic acut, însă beneficiile ca terapie de primă linie în hipertensiunea arterială încă sunt controversate [70]. Această clasă de medicamente antihipertensive nu este recomandată pentru a iniția tratamentul hipertensiunii arteriale [71]. Totuși β -blocantele sunt luate în considerare la pacienții tineri care au intoleranță sau contraindicație la inhibitori de enzimă de conversie sau antagoniști de receptori de angiotensină II, la femeile însărcinate și pacienții cu activitate simpatică crescută evidentă [71]. Efectul hipotensor a β -blocantele este inferior celorlalte antihipertensive [70].

III.5. Analiza statistică a efectului de halat alb

Efectul de halat alb a fost descris la pacienții hipertensivi care prezintă o creștere tranzitorie a presiunii arteriale sistolice sau diastolice la vizita medicală [72]. Această creștere presională începe înainte de a fi consultat pacientul de către medic și continuă câteva minute după ce se termină vizita [73].

În studiu de față efectul de halat alb a fost definit cu ajutorul mai multor parametrii din prima și ultima oră a înregistrării MATA. Au fost calculate media valorilor din prima și ultima oră, s-au notat prima și ultima valoare, și valorile maxime din prima și ultima oră de înregistrare TA prin MATA.

În funcție de acești parametrii au fost folosite șase metode de a determina efectul de halat alb atât pentru TA sistolică, cât și pentru TA diastolică.

Efectul de halat alb determinat cu ajutorul primei valori diastolice ($p=0.005$) și valorii maxime diastolice din prima oră ($p=0,014$) s-a asociat semnificativ statistic cu răspunsul presional exagerat la efort.

Două modalități de a determina efectul de halat alb diastolic s-au asociat cu răspunsul presional exagerat la efort. Ambele au folosit valorile înregistrate în prima oră MATA. Din acest punct de vedere salturile presiunii arteriale ar putea fi explicate de anxietatea [74] ce apare în timpul vizitei medicale (noutatea montării aparatului pentru monitorizarea ambulatorie a presiunii arteriale) sau de terapia antihipertensivă insuficientă în ceea ce privește reglarea valorilor diastolice.

În acest studiu, identificarea efectului de halat alb sistolo-diastolic folosind parametrii din prima oră înregistrată prin metoda MATA pe 24 ore a fost mai sensibilă, decât identificarea efectului de halat alb definit prin parametrii din ultima oră înregistrată prin metoda MATA.

IV. Concluzii

1. Răspunsul maximal al presiunii arteriale la efort a fost influențat **de modalitatea de testare la efort** (bicicletă ergometrică sau covor rulant). Pacienții testați pe bicicletă ergometrică au TA sistolică maximală ($177.12 \pm 24,05$ mmHg versus $160.30 \pm 13,69$ mmHg, diferența medie de 16.81 mmHg, $p < 0.001$), respectiv diastolică ($92.24 \pm 9,96$ mmHg versus $87.76 \pm 7,39$ mmHg, diferența medie de 4.48 mmHg, $p < 0.001$) maximală la efort mai mare față de cei testați pe covor rulant.
2. **Vârsta nu a influențat răspunsul presional maximal la efort**, indiferent de metoda de testare a capacității fizice (pentru TA sistolică maximală la efort: pentru grupul testat pe bicicletă $R^2 = 0,008$, coeficient standardizat $\beta = -0,08$, $p > 0,58$ și pentru grupul testat pe covor rulant $R^2 = 0,004$, coeficientul standardizat $\beta = -0,06$, $p > 0,73$), în schimb **genul** influențează răspunsul presional maximal la efort, în sensul că **genul masculin are valori presionale maxime la efort mai mari față de genul feminin**, atât sistolice ($178,45 \pm 23,26$ mmHg vs $163,26 \pm 18,20$ mmHg, diferența medie de $15,19$ mmHg, $t(72) = -3,15$, $p < 0,01$), cât și diastolice ($93,45 \pm 10,93$ mmHg vs $87,93 \pm 6,81$ mmHg, diferența medie = $5,52$ mmHg, $t(72) = -2,67$, $p < 0,01$).

3. La testarea pe bicicletă ergometrică greutatea corporală ($R^2 = 0,16$, $\beta = 0,43$, $p < 0,01$) și indicele de masă corporală ($R^2 = 0,11$, $\beta = 0,33$, $p < 0,05$) au fost factori predictivi pentru comportamentul valorilor presionale maxime la efort, în contrast cu comportamentul la testarea pe covor rulant (greutatea corporală - $R^2 = 0,05$, $\beta = 0,02$, $p > 0,05$ și indicele de masă corporală - $R^2 = 0,03$, $\beta = 0,19$, $p > 0,05$).
4. Presiunea arterială sistolică maximală la efort s-a corelat cu genul ($r(74) = 0,34$, $p < 0,01$), indicele de masă corporală ($r(74) = 0,28$, $p < 0,01$), masa ventriculului stâng ($r(74) = 0,26$, $p < 0,05$), în contrast cu presiunea arterială diastolică maximală la efort care s-a corelat doar cu genul ($r(74) = 0,30$, $p < 0,01$) și înălțimea ($r(74) = 0,26$, $p < 0,05$) (înălțimea s-a asociat cu magnitudinea crescută a patului vascular), indiferent de metoda de testare la efort.
5. Presiunea arterială sistolică maximală la efort s-a corelat cu media presiunii arteriale sistolice pe 24 ore ($r(74) = 0,24$, $p < 0,05$), media valorilor sistolice diurne ($r(74) = 0,26$, $p < 0,05$), presiunea arterială medie pe 24 ore ($r(74) = 0,22$, $p < 0,05$), presiunea arterială medie diurnă ($r(74) = 0,24$, $p < 0,05$) (valori înregistrate prin monitorizarea ambulatori a presiunii arteriale în condiții de repaus).
6. Presiunea arterială diastolică maximală la efort s-a corelat cu media presiunii arteriale diastolice diurne ($r(74) = 0,28$, $p < 0,01$), media presiunii arteriale diastolice matinală ($r(74) = 0,24$, $p < 0,05$) și saltul presional diastolic din timpul somnului ($r(74) = 0,32$, $p < 0,05$) (valori înregistrate prin monitorizarea ambulatori a presiunii arteriale în condiții de repaus).
7. Comportamentul presional arterial anormal la efort (58.1%) s-a corelat cu gradul hipertensiunii arteriale; valorile patologice la efort s-au asociat cu hipertensiune arterială gradul II respectiv gradul III.
8. La pacienții cu răspuns presional arterial anormal la efort s-au înregistrat predominant, media presiunii arteriale diastolice diurne ($78,81 \pm 5,10$ mmHg vs $76,37 \pm 5,92$ mmHg, $p = 0,06$), presiunea arterială medie diurnă ($94,41 \pm 4,41$ mmHg vs $91,89 \pm 7,07$ mmHg, $p = 0,06$), presiunea arterială medie pretrezire ($84,97 \pm 7,97$ mmHg vs $79,40 \pm 16,67$ mmHg, $p = 0,06$) (valori înregistrate MATA) mai mari față de cei cu răspuns normal în condiții de efort.
9. Saltul tensional diastolic din timpul somnului a fost mai mare la pacienții cu răspuns presional sistolo-diastolic anormal la efort ($20,28 \pm 9,38$ mmHg vs $15,26 \pm 7,98$ mmHg, $t(70) = -2,37$, $p < 0,05$), în contrast cu saltul tensional sistolic ($21,50 \pm 11,98$ mmHg vs $17,17$

$\pm 11,80$ mmHg, $p > 0.05$) din timpul somnului care nu s-a corelat răspons presional anormal la efort .

10. Toleranța la efort este mai mare pe covorul rulant față de bicicleta ergometrică, prin operabilitatea mecanismului de vasodilatație periferică. Pacienții **testați pe covor rulant au avut o medie de METs mai mare** față de cei testați pe bicicletă ergometrică: 12.39 ± 4.19 METs versus 9.38 ± 2.88 METs, diferența medie de -3.00 METs, $t(72) = -3,63$, $p < 0,01$.
11. Efectul de halat alb survenit la pacienții hipertensivi controlați terapeutic, definit prin *prima înregistrarea valorii TA diastolice* ($\chi^2 (72) = 7,72$, $p < 0.01$) și prin *valoarea presională diastolică maximă din prima oră* (din MATA) ($\chi^2(72) = 6,02$, $p < 0,01$) s-a asociat cu răsponsul presional anormal la efort, indiferent de modalitatea de testarea la efort; sugerând posibilitatea unui interval de timp prelungit a efectului de halat alb
12. 58% dintre subiecții hipertensivi controlați terapeutic la repaus au avut răspons presional anormal la efort submaximal (pe covor rulant sau bicicletă ergometrică), ceea ce sugerează că terapia antihipertensivă (indiferent de asocieri) nu controlează absolut valorile presionale în condiții de efort.
13. Din punct de vedere a tratamentului farmacologic (β -blocante, diuretice, inhibitori de enzimă de conversie, sartani, blocante de canale de calciu, alte antihiperensive sau asociere medicamentosă hipotensoare), răspons presional anormal la efort s-a înregistrat *predominant* la pacienții din grupa care au asociat betablocante ($\chi^2 (74) = 3,28$, $p = 0,07$ – marginal semnificativ).
14. Identificare a efectului de halat alb sistolo-diastolic folosind parametrii din prima oră înregistrată prin metoda MATA este mai sensibilă, decât identificarea efectului de halat alb ce folosește parametrii din ultima oră înregistrată prin MATA pe 24 ore.
15. Efectul de halat alb definit prin diferența dintre *media TA sistolice din prima oră minus media TA sistolica diurna pe 24 ore* (din MATA) s-a asociat semnificativ statistic cu profilul nocturn (revers dipper - 11.8%, dipper – 52.9%, non dipper – 23.5%, extreme dipper – 11.8%) ($\chi^2 (72) = 8,804$, $p < 0,05$).

V. Implicații practice

1. **Indicația modului de testare la efort** (covor rulant sau bicicletă ergometrică) trebuie să ia în considerare **particularitățile pacientului** (vârstă, indice de masă corporală, gen) care pot influența răspunsul presional (la efort).
2. **58%** dintre pacienții **hipertensivi controlați terapeutic la repaus** au avut **răspuns presional anormal la efort submaximal** (covor rulant /bicicletă ergometrică), sugerând că **terapia farmacologică** (indiferent de combinațiile medicamentoase antihipertensive) **nu controlează valorile presionale în condiții de efort**.
3. De asemenea **tratamentul antihipertensiv farmacologic nu** este suficient pentru a **controla salturile presionale în orice condiții** (ex. prezența efectului de halat alb).
4. Pacienții sub tratament cu asocieri medicamentoase antihipertensive, care includ **β -blocante** au prezentat **răspuns presional anormal la efort**, indiferent de metoda de testare (covor rulant sau bicicletă ergometrică).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVA:

- [1] B. V. Mittal and A. K. Singh, "Hypertension in the Developing World: Challenges and Opportunities," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 55, no. 3, pp. 590–598, 2010.
- [2] A. Chockalingam, N. R. Campbell, and J. G. Fodor, "Worldwide epidemic of hypertension," *Can. J. Cardiol.*, vol. 22, no. 7, pp. 553–555, 2006.
- [3] O. O. Abiodun *et al.*, "Comparison between treadmill and bicycle ergometer exercise tests in mild-to-moderate hypertensive Nigerians," *Integr. Blood Press. Control*, vol. 8, pp. 51–55, 2015.
- [4] P. Kokkinos and J. Myers, "Exercise and physical activity: Clinical outcomes and applications," *Circulation*, vol. 122, no. 16, pp. 1637–1648, 2010.
- [5] R. H. Fagard, "Ejercicio intensidad y respuesta de la presión arterial durante el ejercicio," *Hipertens. y Riesgo Vasc.*, vol. 28, no. 1, pp. 20–23, 2011.
- [6] P. Lim, R. MacFadyen, P. Clarkson, and T. MacDonald, "Impaired exercise tolerance in hypertensive patients.," *Ann Intern Med*, vol. 124, no. 1 Pt 1, pp. 41–55.
- [7] G. F. Fletcher *et al.*, "Exercise standards for testing and training: A scientific statement from the American heart association," *Circulation*, vol. 128, no. 8, pp. 873–934, 2013.
- [8] K. Wielemborek-Musial, K. Szmigielska, J. Leszczynska, and A. Jegier, "Blood Pressure Response to Submaximal Exercise Test in Adults," *Biomed Res. Int.*, vol. 2016, 2016.
- [9] G. Mancia *et al.*, "2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)," *Eur. Heart J.*, vol. 34, no. 28, pp. 2159–2219, 2013.
- [10] P. Verdecchia *et al.*, "How can we use the results of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice?," *Hypertension*, vol. 11, no. 3, pp. 102–107, 2016.
- [11] D. W. Jones and J. E. Hall, "Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and Evidence from New Hypertension Trials," *Hypertension*, vol. 43, no. 1, pp. 1–3, 2004.
- [12] W. Pk *et al.*, *2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association T.* 2017.
- [13] R. O. Bonow, "Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed.," *Saunders*, vol. 2. p. 1159, 2012.
- [14] R. Fabsitz *et al.*, "The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk factors: methodology and summary of results," *American Journal of Epidemiology*, vol. 106, no. 4, pp. 284–285, 1977.
- [15] T. G. Pickering *et al.*, "Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: Blood pressure measurement in humans - A statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Co," *Circulation*, vol. 111, no. 5, pp. 697–716, 2005.
- [16] G. Parati and S. Omboni, "Role of home blood pressure telemonitoring in hypertension management: An update," *Blood Press. Monit.*, vol. 15, no. 6, pp. 285–295, 2010.
- [17] M. D. I. Rienzo, G. Grassi, A. Pedotti, and G. Mancia, "Continuous vs Intermittent Blood Pressure Measurements in Estimating 24-Hour Average Blood Pressure," *Hypertension*, vol. 5, pp. 264–269, 1983.
- [18] Z. Dubielski, M. Zamojski, B. Wiechecki, O. Mozenska, M. Petelcyc, and D. A. Kosior, "The current state of

- knowledge about the dipping and non-dipping hypertension,” *Nadcisnienie Tetnicze*, vol. 20, no. 2, pp. 33–43, 2016.
- [19] R. H. Fagard, “Dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with hypertension,” *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, vol. 7, pp. 599–605, 2009.
- [20] I. Biaggioni, “Circadian clocks, autonomic rhythms, and blood pressure dipping,” *Hypertension*, vol. 52, no. 5, pp. 797–798, 2008.
- [21] J. C. S. Guidelines, “Guidelines for the Clinical Use of 24 Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) (JCS 2010),” *Circ. J.*, vol. 76, no. 2, pp. 508–519, 2012.
- [22] A. Amici *et al.*, “Exaggerated morning blood pressure surge and cardiovascular events. A 5-year longitudinal study in normotensive and well-controlled hypertensive elderly,” *Arch. Gerontol. Geriatr.*, vol. 49, no. 2, pp. 105–109, 2009.
- [23] K. Kario *et al.*, “Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: A prospective study,” *Circulation*, vol. 107, no. 10, pp. 1401–1406, 2003.
- [24] H. Metoki *et al.*, “Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: The Ohasama study,” *Hypertension*, vol. 47, no. 2, pp. 149–154, 2006.
- [25] Y. Li *et al.*, “Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations,” *Hypertension*, vol. 55, no. 4, pp. 1040–1048, 2010.
- [26] J. C. Xie, H. Yan, Y. X. Zhao, and X. Y. Liu, “Prognostic value of morning blood pressure surge in clinical events: A meta-analysis of longitudinal studies,” *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, vol. 24, no. 2, pp. 362–369, 2015.
- [27] O. Paul and A. M. Ostfeld, “Epidemiology of hypertension,” *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 8, no. 2, pp. 106–116, 1965.
- [28] A. Briasoulis, E. Androulakis, M. Palla, N. Papageorgiou, and D. Tousoulis, “White-coat hypertension and cardiovascular events: A meta-analysis,” *J. Hypertens.*, vol. 34, no. 4, pp. 593–599, 2016.
- [29] G. Mancia *et al.*, “Long-term prognostic value of white coat hypertension: An insight from diagnostic use of both ambulatory and home blood pressure measurements,” *Hypertension*, vol. 62, no. 1, pp. 168–174, 2013.
- [30] G. S. Stergiou *et al.*, “Prognosis of white-coat and masked hypertension: International database of home blood pressure in relation to cardiovascular outcome,” *Hypertension*, vol. 63, no. 4, pp. 675–682, 2014.
- [31] P. Verdecchia *et al.*, “White coat hypertension and white coat effect. Similarities and differences,” *American journal of hypertension*, vol. 8, no. 8, pp. 790–8, 1995.
- [32] S. Abir-Khalil, S. Zaimi, M. A. Tazi, S. Bendahmane, O. Bensaoud, and M. Benomar, “Prevalence and predictors of white-coat hypertension in a large database of ambulatory blood pressure monitoring,” *Easter Mediterr. Heal. J.*, vol. 15, no. 2, pp. 400–407, 2009.
- [33] P. Owens, N. Atkins, and E. O’Brien, “Diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring,” *J. Am. Hear. Assoc.*, vol. 34, no. 2, pp. 267–272, 1999.
- [34] H. Itoh *et al.*, “Heart rate and blood pressure response to ramp exercise and exercise capacity in relation to age, gender, and mode of exercise in a healthy population,” *J. Cardiol.*, vol. 61, no. 1, pp. 71–78, 2013.
- [35] G. W. Gleim, N. S. Stachenfeld, N. L. Coplan, and J. A. Nicholas, “Gender differences in the systolic blood pressure response to exercise,” *Am. Heart J.*, vol. 121, no. 2, pp. 524–530, 1991.
- [36] A. Berger *et al.*, “Exercise systolic blood pressure variability is associated with increased risk for new-onset hypertension among normotensive adults,” *J. Am. Soc. Hypertens.*, vol. 10, no. 6, p. 527–535.e2, 2016.

- [37] M. G. Schultz, D. S. Picone, S. B. Nikolic, A. D. Williams, and J. E. Sharman, "Exaggerated blood pressure response to early stages of exercise stress testing and presence of hypertension," *J. Sci. Med. Sport*, vol. 19, no. 12, pp. 1039–1042, 2016.
- [38] M. D. C. Bouzas-Mosquera, A. Bouzas-Mosquera, J. Peteiro, F. J. Broullón, N. Álvarez-García, and A. Castro-Beiras, "Exaggerated exercise blood pressure response and risk of stroke in patients referred for stress testing," *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 25, no. 6, pp. 533–537, 2014.
- [39] M. Weihrauch and C. Handschin, "Pharmacological targeting of exercise adaptations in skeletal muscle: Benefits and pitfalls," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 147, pp. 211–220, 2018.
- [40] J. H. Mitchell, W. L. Haskell, and P. B. Raven, "Classification of sports," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 24, no. 4, pp. 864–866, 1994.
- [41] J. Myers *et al.*, "Comparison of the ramp versus standard exercise protocols," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 17, no. 6, pp. 1334–1342, 1991.
- [42] I. L. Pina, G. J. Balady, P. Hanson, A. J. Labovitz, D. W. Madonna, and J. Myers, "Guidelines for Clinical Exercise Testing Laboratories," vol. 2, pp. 912–921, 1995.
- [43] B. R. A. Bruce, R. Pearson, F. W. Lovejoy, P. N. G. Yu, and G. B. Brothers, "VARIABILITY OF RESPIRATORY AND CIRCULATORY PERFORMANCE may provide the means of rating disability in re-insufficiency and circulatory insufficiency .," pp. 1431–1438, 1949.
- [44] A. C. Guyton and J. E. Hall, *Tratat de fiziologie a omului*, Ed a-11-A. Editura Medicala Callisto, 2007.
- [45] S. D. Fihn *et al.*, "2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the," *Circulation*, vol. 126, no. 25, pp. e354–e471, 2012.
- [46] L. C. Chen, Y. T. Chen, J. J. Hsieh, Z. M. Liu, J. C. Lin, and C. C. Liang, "Comparison of peak oxygen consumption in patients with idiopathic hypertension treated with beta-blockers and other antihypertensives," *Tzu Chi Med. J.*, vol. 23, no. 3, pp. 82–85, 2011.
- [47] R. Hung *et al.*, "Effect of Beta-Blocker Therapy, Maximal Heart Rate and Exercise Capacity During Stress Testing on Long-Term Survival," *Circulation*, vol. 131, no. 2, p. AMP78, 2015.
- [48] M. Arita *et al.*, "Effects of antihypertensive agents on blood pressure during exercise.," *Hypertension Research*, vol. 24, no. 6, pp. 671–678, 2001.
- [49] B. Capostagno and A. Bosch, "Higher fat oxidation in running than cycling at the same exercise intensities," *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.*, vol. 20, no. 1, pp. 44–55, 2010.
- [50] M. H. Drazner, "The progression of hypertensive heart disease," *Circulation*, vol. 123, no. 3, pp. 327–334, 2011.
- [51] T. Sha *et al.*, "Prevalence and determinants of left ventricular geometric abnormalities in hypertensive patients: A study based on the updated classification system of left ventricular geometry," *Hell. J. Cardiol.*, vol. 58, no. 2, pp. 124–132, 2017.
- [52] D. Tousoulis, "Assessment of left ventricle function and geometry in hypertensive patients: Novel approaches in every day clinical practice," *Hell. J. Cardiol.*, pp. 171–173, 2017.
- [53] G. Schillaci, P. Verdecchia, C. Porcellati, O. Cuccurullo, C. Cosco, and F. Perticone, "Continuous Relation Between Left Ventricular Mass and Cardiovascular Risk in Essential," *Hypertension*, vol. 35, no. 2, pp. 580–586, 2000.
- [54] M. R. Di Tullio, D. R. Zwas, R. L. Sacco, R. R. Sciacca, and S. Homma, "Left ventricular mass and geometry

and the risk of ischemic stroke,” *Stroke*, vol. 34, no. 10, pp. 2380–2384, 2003.

- [55] A. R. Khoshdel, S. L. Carney, B. R. Nair, and A. Gillies, “Better Management of Cardiovascular Diseases by Pulse Wave Velocity: Combining Clinical Practice with Clinical Research using Evidence-Based Medicine,” *Clin. Med. Res.*, vol. 5, no. 1, pp. 45–52, 2007.
- [56] F. Veglio, C. Paglieri, F. Rabbia, D. Bisbocci, M. Bergui, and P. Cerrato, “Hypertension and cerebrovascular damage,” *Atherosclerosis*, vol. 205, no. 2, pp. 331–341, 2009.
- [57] C. Iadecola and R. L. Davisson, “Hypertension and Cerebrovascular Dysfunction,” *Cell Metab.*, vol. 7, no. 6, pp. 476–484, 2008.
- [58] G. Ruiz-hurtado and L. M. Ruilope, “Microvascular injury and the kidney in hypertension,” vol. 35, no. 1, pp. 24–29, 2018.
- [59] M. Jain, “Hypertensive renal disease: Histological aspects,” *Clin. Queries Nephrol.*, vol. 2, no. 1, pp. 23–28, 2013.
- [60] T. Barrett, “Type 2 diabetes mellitus: incidence, management and prognosis,” *Paediatr. Child Health (Oxford)*, vol. 27, no. 4, pp. 166–170, 2017.
- [61] D. Walther *et al.*, “Hypertension, diabetes and lifestyle in the long term - Results from a swiss population-based cohort,” *Prev. Med. (Baltim)*, vol. 97, pp. 56–61, 2016.
- [62] G. Mancia *et al.*, “2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension,” *Eur. Heart J.*, vol. 34, pp. 2159–2219, 2013.
- [63] R. Kisan, S. R. Kisan, O. . Anitha, and S. . Chandrakala, “Treadmill and Bicycle Ergometer Exercise: Cardiovascular Response comparison,” *Glob. J. Med. Res.*, vol. 12, no. 5, 2012.
- [64] J. R. Wicks, J. R. Sutton, N. B. Oldridge, and N. L. Jones, “Comparison of the electrocardiographic changes induced by maximam exercise testing with treadmill and cycle ergometer.,” *Circulation*, vol. 57, no. 6, pp. 1066–1070, 1978.
- [65] Y. J. Kim, H. Chun, and C. H. Kim, “Exaggerated response of systolic blood pressure to cycle ergometer,” *Ann. Rehabil. Med.*, vol. 37, no. 3, pp. 364–372, 2013.
- [66] M. Jetté, K. Sidney, and G. Blümchen, “Metabolic equivalents (METS) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity,” *Clin. Cardiol.*, vol. 13, no. 8, pp. 555–565, 1990.
- [67] S. Gläser *et al.*, “Exercise blood pressure and heart rate reference values,” *Hear. Lung Circ.*, vol. 22, no. 8, pp. 661–667, 2013.
- [68] V. Tuka, J. Rosa, M. Dedinova, and M. Matoulek, “The determinants of blood pressure response to exercise,” *Cor Vasa*, vol. 57, no. 3, pp. e163–e167, 2015.
- [69] H. Chung *et al.*, “Arterial stiffness, sex, and age difference on hypertensive response to supine bicycle exercise,” *J. Clin. Hypertens.*, vol. 19, no. 12, pp. 1260–1268, 2017.
- [70] C. Wiysonge, H. Bradley, J. Volmink, B. Mayosi, and L. Opie, “Beta-blockers for hypertension (Review),” *Cochrane Database Syst Rev*, no. 1, 2017.
- [71] National Institute for Health and Care Excellence, “Hypertension in adults: diagnosis and management,” *NICE Guidel.*, no. August 2011, 2011.
- [72] P. Verdecchia *et al.*, “White coat hypertension and white coat effect. Similarities and differences.,” *Am. J. Hypertens.*, vol. 8, no. 8, pp. 790–8, 1995.
- [73] G. Parati, G. Bilo, G. Mancia, A. Biotechnologies, S. Luca, and I. A. Italiano, “White Coat Effect and White

Coat Hypertension : What Do They Mean ?,” *Hypertension*, vol. 24, no. September, pp. 1–8, 2003.

[74] G. Ogedegbe, “White-coat effect: Unraveling its mechanisms,” *Am. J. Hypertens.*, vol. 21, no. 2, p. 135, 2008.

Lucrări rezultate din cercetarea doctorală

Lucrări publicate in extenso ca prim autor în reviste CNCSIS B+

1. **Maria Viorela Dobroiu**, Ion Relu Ondin Zaharia, Diana Cornelia Nistorescu, Mădălina Ababei, Ioan Tiberiu Nanea. *Comportamentul tensiunii arteriale în circadian și la efort la hipertensivii controlați terapeutic*. *Medicina Interna* 2017 (XIV) 6: 37-44
2. **Maria Viorela Dobroiu**, Ion Relu Ondin Zaharia, Diana Cornelia Nistorescu, Camelia Nicolae, Ioan Tiberiu Nanea. *Blood pressure in controlled hypertensive patients during exercise stress test*. *Romanian Journal of Cardiology* 2018 (28) I: 21-26

Lucrări prezentate la congrese naționale, ale caror rezumate sunt publicate în reviste CNCSIS B+ în calitate de prim autor

1. **Maria Dobriu**, O. Zaharia, D. Nistorescu, A.M. Deleanu, T. Nanea, *Comportamentul tensiunii arteriale la hipertensivii controlați terapeutic în funcție de tipul de efort*. prezentare orala la Congresul National de Medicina Interna, Calimanesti-Caciulata, 2018 si rezumat publicat in Revista de Medicina Interna 2018, volumul de rezumate

Lucrări prezentate la conferințe naționale și publicate în extenso în reviste locale

1. **Maria Deaconu**, Ioan Tiberiu Nanea, *Comportamentul hipertensiunii arteriale controlate terapeutic la testul de efort*, Foaie de informare medicala, Ioan Tiberiu Nanea, Nr 60, 2014, Bucuresti