



# ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

## ΤΜΗΜΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΝΑΝΤΙ  
ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ  
ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

Σωτήριος Ε. Μικρός

### ΕΡΓΑΣΙΑ

Που υποβλήθηκε στο Τμήμα Στατιστικής  
του Οικονομικού Πανεπιστημίου Αθηνών  
ως μέρος των απαιτήσεων για την απόκτηση

Μεταπτυχιακού Διπλώματος

Συμπληρωματικής Ειδίκευσης στη Στατιστική  
Μερικής Παρακολούθησης (Part-time)

Αθήνα  
Μάρτιος 2007

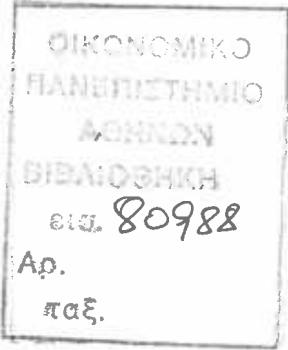


ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ



0 000000 595605





# ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

## ΤΜΗΜΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΝΑΝΤΙ  
ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ  
ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ  
ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

Σωτήριος Επαμεινώνδα Μικρός

### ΕΡΓΑΣΙΑ

Που υποβλήθηκε στο Τμήμα Στατιστικής  
του Οικονομικού Πανεπιστημίου Αθηνών  
ως μέρος των απαιτήσεων για την απόκτηση

Μεταπτυχιακού Διπλώματος

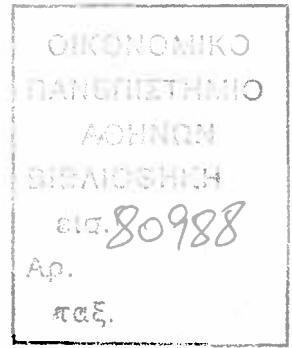
Ειδίκευσης στη Στατιστική

Μερικής Παρακολούθησης (Part-time)



Αθήνα  
Δεκέμβριος 2006





# ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

## ΤΜΗΜΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ

Εργασία που υποβλήθηκε ως μέρος των απαιτήσεων για την απόκτηση  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Συμπληρωματικής Ειδίκευσης στη Στατιστική  
Μερικής Παρακολούθησης (Part-time)

### ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΝΑΝΤΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Σωτήριος Ε. Μικρός

Υπεύθυνο μέλος ΔΕΠ:

Α. Κωστάκη  
Επίκουρος Καθηγήτρια

Ο Διευθυντής Μεταπτυχιακών Σπουδών

Επομεινώνδας Πανάς  
Καθηγητής



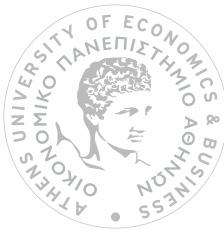
## **ΑΦΙΕΡΩΣΗ**

Στους δικούς μου...



## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Ευχαριστώ τον φίλο, συνάδελφο και μέντορα Σταύρο Αντωνόπουλο για τις  
ιδέες του. Επίσης το Μιχάλη και το Δημήτρη για τη συμπαράσταση και φιλία  
τους. Την Αγγελική για όλα.





## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

Γεννήθηκα στην Αθήνα το 1974 και έκτοτε ζω στον Πειραιά. Εκεί ολοκλήρωσα την υποχρεωτική μου εκπαίδευση το 1992. Από το 1994 ως το 2000 φοίτησα στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κρήτης απ' όπου αποφοίτησα με βαθμό «Λίαν Καλώς». Μετά τη στρατιωτική θητεία και την υποχρεωτική υπηρεσία υπαίθρου εργάστηκα από το 2003 ως το 2005 ως ειδικευόμενος ιατρός παθολόγος στο Τζάνειο Γ.Ν. Πειραιά. Συνεχίζω την εκπαίδευσή μου στη Νεφρολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών από το Δεκέμβριο του 2006.





## ABSTRACT

Sotirios Mikros

### **Monotherapy against combination therapy in the treatment of elderly hypertensive patients.**

December 2006

Arterial hypertension has been recognised as a major cardiovascular risk factor that affects the overall morbidity and mortality of patients worldwide. National and international expert committees have developed guidelines of best practice for the control of blood pressure at high risk populations.

The aim of this study was to compare the efficacy of monotherapy against combination therapy in the treatment of elderly hypertensive patients without additional cardiovascular risk factors. For this purpose we formed four groups of patients who met our inclusion criteria. At each group we randomly assigned a specific anti-hypertensive treatment. We measured blood pressure at week 4 after initiation of treatment. Then we doubled the doses of the agents and we measured blood pressure once more at week 8. We compared the efficacy of treatment among the four groups, as well as within each group separately, by means of one – way ANOVA and paired t – tests respectively.

The study's results confirmed the international guidelines' recommendations for hypertension treatment in the elderly. While in the first 4 weeks of treatment all four treatment options were effective, there was no significant difference among the four groups in terms of better blood pressure control. However, at week 8, after having doubled the doses of anti – hypertensives, the groups that received combination therapy achieved a significantly better control of their blood pressure, compared with the groups that received monotherapy.

We cannot overemphasise on the need of prompt blood pressure control for all categories of the general population, as hypertension is proven to be the cornerstone of the development of cardiovascular disease, especially in the context of our stressful modern way of living.





## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σωτήριος Μικρός

### ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΝΑΝΤΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Δεκέμβριος 2006

Η αρτηριακή υπέρταση έχει αναγνωριστεί ως ένας μείζων παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου, που συνεισφέρει στη συνολική νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών παγκοσμίως. Εθνικές και διεθνείς επιτροπές ειδικών έχουν εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες για τον καλύτερο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης στους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου.

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας έναντι του συνδυασμού φαρμάκων σε ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου. Σχηματίσαμε 4 ομάδες ασθενών, που ικανοποιούσαν τα κριτήρια εισόδου και χορηγήσαμε με τυχαίο τρόπο σε κάθε ομάδα ένα συγκεκριμένο είδος αντιϋπερτασικής θεραπείας. Μετρήσαμε την αρτηριακή πίεση των ασθενών στις 4 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Στη συνέχεια διπλασιάσαμε τη δόση και μετρήσαμε ξανά την αρτηριακή τους πίεση στις 8 εβδομάδες. Συγκρίναμε την αποτελεσματικότητα των αντιϋπερτασικών ανάμεσα στις τέσσερις ομάδες αλλά και μέσα σε κάθε ομάδα ξεχωριστά χρησιμοποιώντας αντίστοιχα Ανάλυση διακύμανσης κατά ένα Παράγοντα και κατά ζεύγη σύγκριση μέσων με το t – test.

Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν τα διεθνή δεδομένα για τη θεραπεία της υπέρτασης σε ηλικιωμένους. Ενώ στα πλαίσια κάθε ομάδας ξεχωριστά όλες οι θεραπείες ήταν αποτελεσματικές στις 4 εβδομάδες, δε φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση της αρτηριακής πίεσης ανάμεσα στις τέσσερις ομάδες. Ωστόσο στην 8<sup>η</sup> εβδομάδα, μετά από το διπλασιασμό των δόσεων, φάνηκε καθαρά ότι οι συνδυασμοί αντιϋπερτασικών υπερέχουν έναντι της μονοθεραπείας.

Οφείλουμε να δώσουμε έμφαση στη σωστή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, αφού η τελευταία αποτελεί το θεμέλιο για την ανάπτυξη



καρδιαγγειακής νόσου, ειδικά στα πλαίσια του νοσογόνου σύγχρονου τρόπου ζωής στις κοινωνίες μας.



# ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

	<u>Σελίδα</u>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 – ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b>	1
1.1 Καρδιαγγειακός Κίνδυνος	1
1.2 Στοιχεία Βιολογίας	2
1.3 Ιστορικά Στοιχεία	3
1.4 Η Μελέτη Framingham	5
1.5 Παράγοντες Καρδιαγγειακού Κινδύνου	5
1.5.1 Χαρακτηριστικά των ΠΚΚ	5
1.5.2 Κατηγορίες Π.Κ.Κ.	7
1.5.3 Σημασία των Π.Κ.Κ.	8
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - Η ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</b>	9
2.1 Στοιχεία Φυσιολογίας	9
2.2 Ιστορικά Στοιχεία	10
2.3 Επιδημιολογικά Στοιχεία	10
2.4 Αιτιολογία της Αρτηριακής Υπέρτασης	12
2.5 Επιπτώσεις της Αρτηριακής Υπέρτασης	12
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ</b>	17
3.1 Μη Φαρμακευτική Θεραπεία της Αρτηριακής Υπέρτασης	17
3.2 Φαρμακευτική Αντιμετώπιση της Υπέρτασης	19
3.2.1 Είδη Αντιύπερτασικών Φαρμάκων	19
3.2.2 Κατευθυντήριες Οδηγίες και Τιμές – Στόχοι	21
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - ΤΟ ΠΕΙΡΑΜΑ</b>	23
4.1 Σκοπός του Πειράματος	23
4.2 Σχεδιασμός του Πειράματος	23
4.3 Υλικό του Πειράματος	24
4.4 Στατιστική Μεθοδολογία	25
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 - ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ</b>	27
5.1 Παρουσίαση Δεδομένων	27
5.2 Έλεγχος για την ισότητα των μέσων ηλικιών στις 4 ομάδες	28
5.3 Πρώτη Φάση του Πείραματος	31



5.4 Δεύτερη Φάση του Πειράματος	35
5.5 Σχολιασμός Αποτελεσμάτων	39
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ, ΕΠΙΛΟΓΟΣ</b>	<b>41</b>
6.1 Συμπεράσματα	41
6.2 Επίλογος	42
<b>ΑΝΑΦΟΡΕΣ</b>	<b>45</b>

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

<u><b>Πίνακας</b></u>	<u><b>Σελίδα</b></u>
<u>Πίνακας 2.1:</u> Τεχνική Μέτρησης της Αρτηριακής Πίεσης	11
<u>Πίνακας 2.2:</u> Προσδιορισμός Καρδιαγγειακού Κινδύνου ανάλογα με το στάδιο της Υπέρτασης και την παρουσία πρόσθετων παραγόντων	15
<u>Πίνακας 2.3:</u> Καρδιαγγειακός Κίνδυνος και Ευεργετικά Αποτελέσματα Μείωσης της Αρτηριακής Πίεσης	15
<u>Πίνακας 3.1:</u> Επιπρόσθετες Αλλαγές του Τρόπου Ζωής για την Αντιμετώπιση της Υπέρτασης, που προτείνονται από τη JNC 7.	17
<u>Πίνακας 3.2:</u> Ταξινόμηση Αρτηριακής Υπέρτασης και τιμές – στόχοι	21
<u>Πίνακας 3.3:</u> Απόφαση για έναρξη αντιϋπερτασικής θεραπείας αναλόγως της Αρτηριακής Πίεσης και των συνοδών Παραγόντων Κινδύνου	22
<u>Πίνακας 4.1:</u> Υπόμνημα συντμήσεων που ακολουθούνται στην παρουσίαση και επεξεργασία των δεδομένων	25
<u>Πίνακας 5.1:</u> Περιγραφικά στατιστικά για τις μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης πριν την έναρξη του πειράματος.	27
<u>Πίνακας 5.2:</u> Έλεγχοι κανονικότητας για τις μεταβλητές του πειράματος στις τέσσερις ομάδες	29
<u>Πίνακας 5.3:</u> Έλεγχος ισότητας διακυμάνσεων για τις μεταβλητές του πειράματος στις τέσσερις ομάδες	30
<u>Πίνακας 5.4:</u> Ανάλυση Διακύμανσης για τον έλεγχο της ισότητας των μέσων ηλικιών στα τέσσερα δείγματα	30
<u>Πίνακας 5.5:</u> Δεδομένα μετρήσεων αρτηριακής πίεσης στην 4 <sup>η</sup> εβδομάδα θεραπείας για τις τέσσερις ομάδες	31
<u>Πίνακας 5.6:</u> t – test για τον έλεγχο της μείωσης της αρτηριακής πίεσης στην 4 <sup>η</sup> εβδομάδα θεραπείας στις τέσσερις ομάδες	32
<u>Πίνακας 5.7:</u> Έλεγχοι κανονικότητας για τα δεδομένα της πρώτης φάσης του πειράματος στις τέσσερις ομάδες	33
<u>Πίνακας 5.8:</u> Έλεγχος ισότητας διακυμάνσεων για τα δεδομένα της πρώτης φάσης του πειράματος στις τέσσερις ομάδες	33
<u>Πίνακας 5.9:</u> Ανάλυση Διακύμανσης για τον έλεγχο της ισότητας των μέσων αρτηριακών πιέσεων στην πρώτη φάση του πειράματος στα τέσσερα δείγματα	34
<u>Πίνακας 5.10:</u> Δεδομένα μετρήσεων αρτηριακής πίεσης στην 8 <sup>η</sup> εβδομάδα θεραπείας για τις τέσσερις ομάδες	35
<u>Πίνακας 5.11:</u> t – test για τον έλεγχο της μείωσης της αρτηριακής πίεσης στην 4 <sup>η</sup> εβδομάδα θεραπείας στις τέσσερις ομάδες	36



<u>Πίνακας 5.12:</u> Έλεγχοι κανονικότητας για τα δεδομένα της δεύτερης φάσης του πειράματος στις τέσσερις ομάδες	37
<u>Πίνακας 5.13:</u> Έλεγχος ισότητας διακυμάνσεων για τα δεδομένα της δεύτερης φάσης του πειράματος στις τέσσερις ομάδες	37
<u>Πίνακας 5.14:</u> Ανάλυση Διακύμανσης για τον έλεγχο της ισότητας των μέσων αρτηριακών πιέσεων στη δεύτερη φάση του πειράματος στα τέσσερα δείγματα	38
<u>Πίνακας 5.15:</u> Πολλαπλές συγκρίσεις μέσων αρτηριακών πιέσεων στη δεύτερη φάση του πειράματος	39

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ - ΕΙΚΟΝΩΝ

<u>Γράφημα – Εικόνα</u>	<u>Σελίδα</u>
<u>Εικόνα 1.1</u> : Εγκάρσια τομή θρομβωμένου αγγείου	2
<u>Εικόνα 1.2</u> : Σχηματική εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου	3
<u>Γράφημα 1.1</u> : Δείκτες Θνητιμότητας σε σχέση με τον αριθμό των υπαρχόντων Παραγόντων Καρδιαγγειακού Κινδύνου.	8
<u>Γράφημα 2.1</u> : Διαίρεση των υπερτασικών ασθενών αναλόγως της αναγνώρισης της νόσου και της ικανοποιητικής ρύθμισής της.	12
<u>Εικόνα 2.1</u> : Επιπτώσεις της Αρτηριακής Υπέρτασης στον Οργανισμό	14
<u>Γράφημα 3.1</u> : Οι πιθανοί συνδυασμοί των κύριων ομάδων αντιϋπερτασικών φαρμάκων. Οι πιο λογικοί συνδυασμοί υποδηλώνονται με παχιές γραμμές	20
<u>Γράφημα 5.1</u> : Boxplots με τα δεδομένα του πειράματος	28
<u>Γράφημα 5.2</u> : Διαγράμματα μέσων αρτηριακών πιέσεων στην πρώτη φάση του πειράματος στις τέσσερις ομάδες	34



## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Πολύς λόγος γίνεται στις μέρες μας για τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (Π.Κ.Κ.), οι οποίοι έχουν αναγνωριστεί σαν η ‘μάστιγα’ ή ‘σύγχρονη επιδημία’ της εποχής μας. Η παγκόσμια βιβλιογραφική παραγωγή μετρά κατά χιλιάδες τα κατινόργια άρθρα που εμφανίζονται στο διεθνή τύπο με θέμα τους Π.Κ.Κ. και τη σχέση τους με την ολική νοσηρότητα και θνησιμότητα στις σύγχρονες κοινωνίες. Η σημασία τους και το επιδημιολογικό τους βάρος είναι που υπαγορεύουν τον προσανατολισμό και τη διοχέτευση τεράστιων κονδυλίων στη σχετική έρευνα. Οι Π.Κ.Κ. απασχολούν όχι μόνο τους ειδικούς της υγείας αλλά και τους οικονομολόγους, κοινωνιολόγους και πολιτικούς παράγοντες υπεύθυνους για την χάραξη πολιτικής στον τομέα της υγείας, της πρόνοιας και της κοινωνικής ασφάλισης καθώς αγγίζουν πλατιά κοινωνικά στρώματα και όλες σχεδόν τις παραγωγικές δομές μιας σύγχρονης οικονομίας.

Τι εννοούμε όμως λέγοντας ‘Καρδιαγγειακός Κίνδυνος’ και τι ακριβώς είναι οι ‘Παράγοντες Καρδιαγγειακού Κινδύνου’;

#### **1.1 ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ**

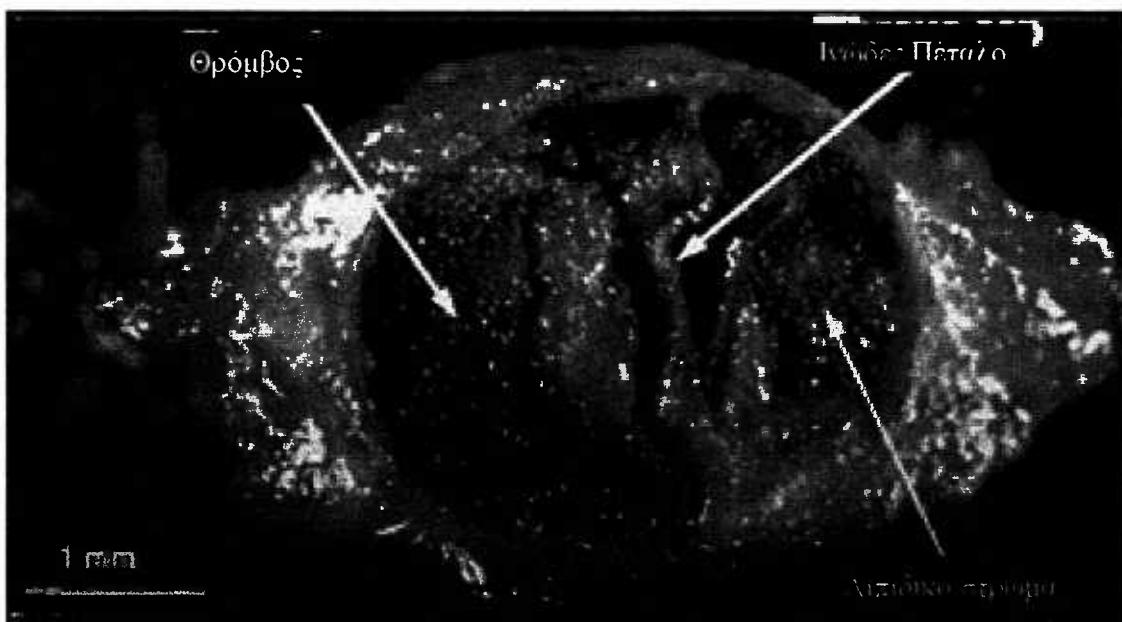
Καρδιαγγειακός Κίνδυνος (Κ.Κ.) είναι ο κίνδυνος (στατιστικά ορισμένος) της εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε ένα άτομο ή ομάδα ατόμων του πληθυσμού σε έναν δεδομένο χρονικό ορίζοντα. Ως καρδιαγγειακές νόσοι παραδοσιακά εννοούνται η ισχαμική καρδιακή νόσος, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η διαλείπουσα χωλότητα, δηλαδή οι τρεις κύριες αθηρωματικές νόσοι.

Φυσικά προστίθεται σ' αυτές και ο θάνατος, ως καρδιαγγειακό συμβάν και, τελευταία, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου όταν είναι απότοκος αθηρωματικών βλαβών στο επίπεδο της νεφρικής αγγειώσης. Για την ακρίβεια η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια θεωρείται ταυτόχρονα παράγοντας κινδύνου και τελική καρδιαγγειακή νόσος.

## **1.2 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ**

Για να κατανοηθούν καλύτερα οι διαταραχές που προκαλούνται όταν μιλάμε για καρδιαγγειακό κίνδυνο και καρδιαγγειακές νόσους, είναι χρήσιμο να κάνουμε μια μικρή ανασκόπηση στις βιολογικές αιτίες των καρδιαγγειακών νόσων.

Πολλά σημαντικά καρδιακά νοσήματα και τα νοσήματα του κυκλοφορικού συστήματος οφείλονται στην αθηρωμάτωση των αγγείων. Η αθηρωμάτωση είναι μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος. Έχει ως αφετηρία τη συνάθροιση λιπιδίων (κυρίως LDL – Low Density Lipoprotein) στο αγγειακό τοίχωμα, την τοπική τροποποίησή τους και την πυροδότηση της διαδικασίας της φλεγμονής. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη συγκέντρωση των μακροφάγων κυττάρων του αίματος, τη διαφοροποίησή τους και το σχηματισμό της πρόδρομης βλάβης στο αγγειακό τοίχωμα.. Η επιπλέον άθροιση φλεγμονωδών κυττάρων και η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των παραγόντων πήξης του αίματος έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας, τη βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων και τη σταδιακή στένωσή τους, με επακόλουθη δυσλειτουργία ή και νέκρωση των οργάνων που αρδεύονται από αυτά τα αγγεία (καρδιακός μυς, εγκέφαλος, νεφροί, κάτω άκρα) και την εκδήλωση καρδιαγγειακών νόσων (στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νεφρική ανεπάρκεια, διαλείπουσα χωλότητα).



Εικόνα 1.1 : Εγκάρσια τομή θρομβωμένου αγγείου



Εικόνα 1.2: Σχηματική Εξέλιξη της Αθηρωματικής Νόσου

### 1.3 ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όλο το ενδιαφέρον γι αυτό που αποκαλούμε σήμερα Καρδιαγγειακός Κίνδυνος ξεκίνησε με αργά βήματα στις δεκαετίες 1930 – 1940. Βεβαίως, πολύ πριν την αυγή του 20<sup>ου</sup> αιώνα οι ασχολούμενοι με τη δημόσια υγεία είχαν αντιληφθεί ότι ορισμένες νοσολογικές οντότητες και ορισμένες συνήθειες και ‘τρόποι ζωής’ φαίνεται να σχετίζονται περισσότερο από άλλους με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, χωρίς, ωστόσο, να έχουν καταδείξει με επιστημονικό (στατιστικό) τρόπο την τυχούσα αιτιολογική σχέση μεταξύ παράγοντα και τελικής καρδιαγγειακής νόσου.

Η βιομηχανική επανάσταση και η άνθιση του πρώιμου καπιταλισμού έφεραν στο επίκεντρο της κοινωνικοοικονομικής και πολιτικής συζήτησης αναπόφευκτα, ανάμεσα στα άλλα, και το εργατικό δυναμικό ως θεμελιώδες στοιχείο και κινητήριο δύναμη της ακμάζουσας οικονομίας. Η ανάγκη διατήρησης ενός αποδεκτού βιοτικού επιπέδου για τις μάζες των εργατών είχε δύο στόχους. Αφενός την αποφυγή μείωσης της παραγωγής λόγω μαζικών επιδημιών και απώλειας εργατοωρών και, αφετέρου, την ελαχιστοποίηση των εξόδων θεραπείας και αποκατάστασης της υγείας των παραγωγικών μονάδων ώστε

να καταστούν ξανά χρήσιμες και αξιοποιήσιμες. Είναι η εποχή που, το καθένα με τις δικές του επιλογές, τα νέα βιομηχανικά κράτη στη μεταποιητική περίοδο συγκροτούν εθνικά συστήματα υγείας και κοινωνικής ασφάλισης, κάτι που αποτελούσε, εξάλλου, και αίτημα της ριζοσπαστικής σοσιαλιστικής σκέψης που γεννιώταν εκείνη την περίοδο.

Μέσα στα πλαίσια των συστημάτων ασφάλισης και περιθαλψης που ιδρύονται σταδιακά σε όλον το δυτικό κόσμο, η δημόσια υγεία και η επιδημιολογία προβάλλουν ως τα πλέον αξιόπιστα εργαλεία ελέγχου και καταγραφής του επιπέδου υγείας του πληθυσμού. Στην αρχή αποσπασματικά, αλλά στη συνέχεια μαζικά και οργανωμένα, ιδρύονται οι φορείς της πρωτόγονης τότε επιδημιολογικής επιτήρησης με στόχο όχι απλώς την καταγραφή και εξαγωγή πολιτικών συμπερασμάτων, αλλά και την πρωτογενή πρόληψη για την αποφυγή μαζικών απωλειών υγείας. Είναι η εποχή που θεσμοθετούνται ο οικογενειακός γιατρός και ο γιατρός της εργασίας όχι μόνο ως θεραπευτές αλλά και ως επόπτες υγείας του πληθυσμού της δικαιοδοσίας τους.

Οι παραπάνω εξελίξεις είχαν ως αποτέλεσμα την έναρξη μιας συνεχούς ροής πληροφοριών σχετικά με τους δείκτες υγείας του πληθυσμού από την περιφέρεια προς την κεντρική εξουσία. Η τελευταία, με γνώμονα τη συνολική εικόνα που συνέθετε μετά από στατιστική επεξεργασία των δεδομένων, αποφάσιζε για τη διάθεση κονδυλίων ή τη θεσμοθέτηση τακτικών με στόχο τη διατήρηση και βελτίωση του μέσου επιπέδου υγείας του πληθυσμού.

Ο μηχανισμός αυτός ροής των πληροφοριών ήταν που επέτρεψε στις ΗΠΑ των δεκαετιών 1930-40 τη διαπίστωση μιας αύξησης της επύπτωσης των καρδιαγγειακών νόσων στο γενικό πληθυσμό. Οι αιτίες άλλοτε ήταν προφανείς και άλλοτε μπορούσε κανείς να τις υποπτευθεί εύκολα. Αλλαγή του τρόπου ζωής, άνοδος του βιοτικού επιπέδου και καταναλωτισμός, μεταπολεμική άνθιση μιας μεσαίας τάξης, άνοδος του μέσου προσδόκιμου επιβίωσης, αστυφιλία, όλα οδήγησαν σε συμπεριφορές διαβίωσης και διατροφικές συνήθειες που ευνοούσαν την εμφάνιση των ως άνω αναφερθέντων αθηρωματικών νόσων. Κανείς όμως δεν είχε ακόμα ‘μετρήσει’ αυτή τη σχέση αιτίου-αιτιατού ούτε είχε διεξάγει μεγάλης κλίμακας έρευνες, προσανατολισμένες στον πληθυσμό, προς αυτήν την κατεύθυνση.

## **1.4 Η ΜΕΛΕΤΗ FRAMINGHAM**

Το 1948 το Εθνικό Καρδιολογικό Ιδρυμα (National Health Institute) των ΗΠΑ οργάνωσε και άρχισε τη διεξαγωγή μίας μεγάλης κλίμακας προοπτικής μελέτης των νοσολογικών καταστάσεων και συνηθειών που ευθύνονται για την παρατηρούμενη έξαρση των καρδιαγγειακών συμβάντων. Η μελέτη περιέλαβε 5209 κατοίκους ηλικίας 30 – 62 ετών της μικρής πόλης Framingham, προαστίου της Βοστόνης. Οι ερευνητές εξέταζαν όλους τους συμμετέχοντες κάθε 2 χρόνια ως προς μία σειρά παραμέτρων όπως τη αρτηριακή πίεση, η χοληστερόλη, το βάρος, η κατάσταση των αγγείων, το κάπνισμα κ.ο.κ. Μάλιστα, στις αρχές της δεκαετίας του 70 ακόμα 5135 κάτοικοι, απόγονοι των πρώτων συμμετεχόντων περιελήφθησαν στη μελέτη η οποία συνεχίζεται ως σήμερα.

Οι ερευνητές του Framingham πολύ γρήγορα διαπίστωσαν ότι υπάρχει ένα σύνολο παραγόντων που προδιαθέτουν μόνοι ή σε συνδυασμό στην εμφάνιση αθηροματικής νόσου. Η λίστα των παραγόντων αυτών συνεχώς μεγαλώνει με τη σταδιακή μελέτη και πειραματική επιβεβαίωση και νέων παραμέτρων. Οι παράγοντες αυτοί ονομάστηκαν Παράγοντες Καρδιαγγειακού Κινδύνου (ΠΚΚ) από τον Dr. William Kannel, πρώτο διευθυντή της μελέτης Framingham.

## **1.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

Ως παράγοντας κινδύνου μίας νόσου μπορεί να οριστεί μία φυσιολογική (π.χ. η ηλικία) ή παθολογική κατάσταση (π.χ. Αρτηριακή Υπέρταση – ΑΥ) ή ακόμα και μία συνήθεια ή τρόπος ζωής (π.χ. κάπνισμα) που συνδέονται με αυξημένη επίπτωση της νόσου.

### **1.5.1 Χαρακτηριστικά των ΠΚΚ**

Για να κατονομάσουμε κάποιες καταστάσεις ως ‘παράγοντες κινδύνου’ πρέπει να ισχύουν ορισμένα κριτήρια :

1. **Ισχύς της συσχέτισης:** Εκφράζεται με το σχετικό κίνδυνο για ανάπτυξη της νόσου που παρατηρείται στα εκτεθειμένα στον παράγοντα άτομα σε σχέση με τα μη εκτεθειμένα.
2. **Παράλληλη συσχέτιση:** Ο κίνδυνος για ανάπτυξη της νόσου αυξάνεται όσο αυξάνεται το επίπεδο του παράγοντα κινδύνου.
3. **Χρονική συσχέτιση:** Ο παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου προϋπάρχει της νόσου και όχι το αντίστροφο. Γι' αυτό το λόγο οι επιδημιολογικές μελέτες που μελετούν ένα χαρακτηριστικό είναι προοπτικές και οι μετρήσεις του παράγοντα γίνονται σε υγιή άτομα πριν την εμφάνιση της νόσου.
4. **Συμφωνία ανάμεσα σε διαφορετικές μελέτες:** Η συσχέτιση ενός χαρακτηριστικού με τη νόσο πρέπει να έχει καταδειχθεί από πολλαπλές μελέτες που έγιναν υπό διαφορετικές συνθήκες και σε διαφορετικούς πληθυσμούς σε διαφορετικούς τόπους.
5. **Ανεξαρτησία:** Η συσχέτιση του παράγοντα με τη νόσο διατηρείται ακόμα και αν λάβουμε υπόψη μας ('ελέγξουμε') τις επιδράσεις και άλλων παραγόντων κινδύνου (πολυμεταβλητή ανάλυση). Για παράδειγμα, η συσχέτιση υπερχοληστερολαιμίας και στεφανιαίας νόσου παραμένει ισχυρή ακόμα και αν λάβουμε υπόψη μας το κάπνισμα. Αντιθέτως, η επίδραση της παχυσαρκίας στην ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου 'εξαρτάται' σε μεγάλο βαθμό από την παρουσία άλλων παραγόντων όπως η υπέρταση, οι δυσλιπιδαιμίες και ο σακχαρώδης διαβήτης.
6. **Η αληθοφάνεια της συσχέτισης:** Η παρατηρούμενη κλινική συσχέτιση είναι συμβατή με προηγούμενες, εργαστηριακές, μελέτες στο επίπεδο των βασικών επιστημών και από πειράματα *in vitro* ή σε πειραματόζωα.
7. **Αναστρεψιμότητα:** Αν η διόρθωση του παράγοντα κινδύνου αναστέλλει την εξέλιξη προς τη νόσο (ακριβέστερα, αν μειώνει την επίπτωσή της), πρόκειται για το πιο ισχυρό επιχείρημα υπέρ μιας αιτιολογικής σχέσης ανάμεσα στον παράγοντα και τη νόσο. Για να καταδειχθεί κάτι τέτοιο γίνονται κλινικές μελέτες παρέμβασης.

### 1.5.2 Κατηγορίες Π.Κ.Κ.

Οι Π.Κ.Κ χωρίζονται σε διάφορες κατηγορίες με βάση ορισμένα κριτήρια. Κατ' αρχάς χωρίζονται σε παραδοσιακούς και νεώτερους. Οι πρώτοι έχουν στατιστικά επιβεβαιωμένη και ισχυρά θεμελιωμένη συσχέτιση με την αθηρωματική νόσο, αποδεδεγμένη από πολλαπλές κατοπινές μελέτες. Οι νεώτεροι παρουσιάζουν πιθανή συσχέτιση που μένει να επιβεβαιωθεί και από νέες μεγάλης κλίμακας μελέτες στο μέλλον.

Επιπλέον, οι Π.Κ.Κ χωρίζονται για προφανείς λόγους σε τροποποιήσιμους (modifiable), όπως το κάπνισμα, και μη τροποποιήσιμους (non modifiable), όπως η ηλικία.

Τέλος, κάποιοι ανάμεσα σε όλους τους παράγοντες που μελετήθηκαν φάνηκε να έχουν προστατευτική δράση κατά της εμφάνισης αθηρωματικής νόσου έναντι των υπολοίπων που προδιαθέτουν σ' αυτήν, δηλαδή δεν αποτελούν κατ' ουσίαν παράγοντες κινδύνου ή, θα μπορούσαμε να πούμε, είναι παράγοντες αρνητικού κινδύνου.

Οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου είναι:

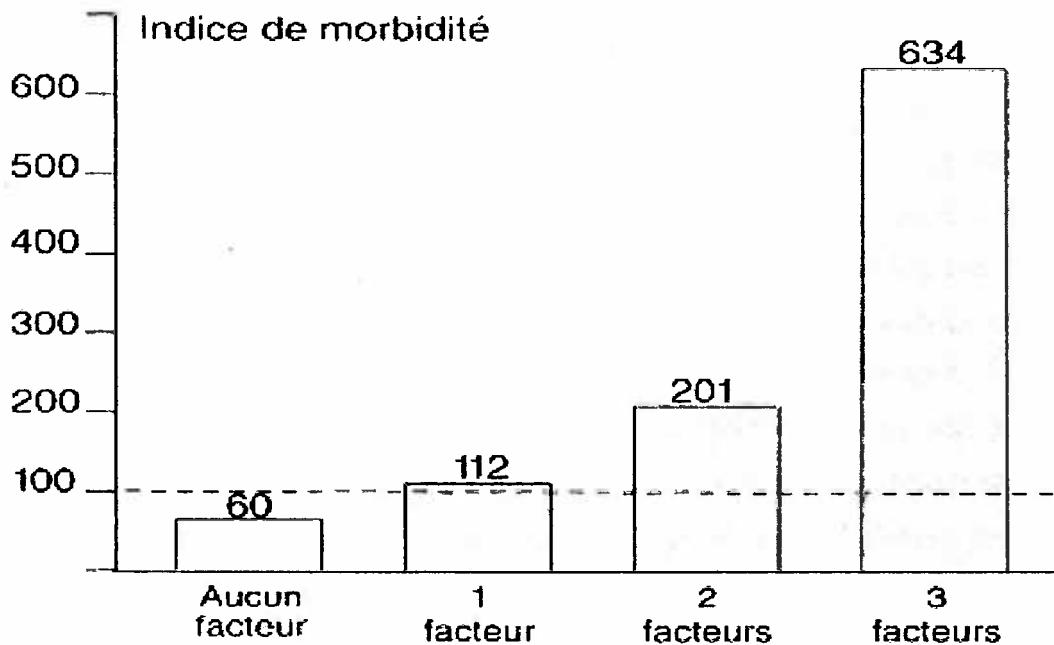
1. Η Ηλικία
2. Το Φύλο
3. Το Οικογενειακό Αναμνηστικό
4. Το Κάπνισμα
5. Η Αρτηριακή Υπέρταση
6. Οι Δυσλιπιδαιμίες
7. Ο Σακχαρώδης Διαβήτης
8. Η Παχυσαρκία
9. Οι Διατροφικές Συνήθειες
10. Η Απουσία Φυσικής Άσκησης

Οι νεο-εμφανιζόμενοι Π.Κ.Κ των οποίων η συσχέτιση με τη νόσο δεν είναι ακόμα αντικειμενικά θεμελιωμένη και βρίσκονται στο στάδιο του ελέγχου είναι η ομοκυστεΐναιμία, η αυξημένη C – αντιδρώσα πρωτεΐνη, ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, οι διαταραχές της πηκτικότητας, οι ορμονικές θεραπείες, η καρδιακή συχνότητα κ.ο.κ. Ο

κατάλογος είναι μακροσκελής και οι κλινικές και εργαστηριακές μελέτες συνεχίζονται και εμπλουτίζονται καθημερινά με νέα δεδομένα.

### 1.5.3 Σημασία των Π.Κ.Κ.

Η έννοια του «Συνολικού Καρδιαγγειακού Κινδύνου» διατυπώθηκε πρώτη φορά το 1996 από ομάδα ειδικών του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας. Εκτός από τους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνει και τη συνολική έκταση των βλαβών που δημιουργούν στα όργανα στόχους. Η σύγχρονη κλινική και επιδημιολογική έρευνα αναλώνει τεράστιους πόρους και απασχολεί ένα πολυπληθές επιστημονικό δυναμικό στη διερεύνηση, εξιχνίαση και κατανόηση των Π.Κ.Κ καθώς και στην ανακάλυψη επιπλέον Π.Κ.Κ που φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των καρδιαγγειακών νοσημάτων.



**Γράφημα 1.1:** Δείκτες Θνησιμότητας σε σχέση με τον αριθμό των υπαρχόντων Παραγόντων Καρδιαγγειακού Κινδύνου.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### Η ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

#### 2.1 Στοιχεία Φυσιολογίας

Για να κατανοήσουμε τι εννοούμε όταν λέμε «αρτηριακή πίεση» θα παραθέσουμε λίγα στοιχεία φυσιολογίας.

Το αίμα κυκλοφορεί στο ανθρώπινο σώμα μέσα σ' ένα τεράστιο αρδευτικό δίκτυο, τα αιμοφόρα αγγεία, συνολικού μήκους περίπου 60000 μιλίων. Με κάθε χτύπο της καρδιάς 60 – 90 ml οξυγονωμένου αίματος εκτοξεύονται στην κυκλοφορία. Αυτό το αίμα διατρέχει όλο το αρτηριακό δίκτυο μέχρι τα απώτατα όριά του, τα τελικά τριχοειδή. Εκεί γίνεται η απόδοση οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών στους ιστούς και το αίμα επιστρέφει μέσω του φλεβικού δικτύου στους πνεύμονες και στην καρδιά και ξεκινά εμπλουτισμένο τον ίδιο κύκλο.

Για να εξασφαλίζεται η κίνηση του αίματος στο αχανές αγγειακό δίκτυο απαιτείται μια ορισμένη κινητήριος δύναμη. Η ποσότητα της δύναμης που ασκείται πάνω στο τοίχωμα των αγγείων καθώς τις διατρέχει το αίμα ονομάζεται αρτηριακή πίεση (ΑΠ). Η ώθηση δίδεται από την αντλία – καρδιά, αλλά η ρύθμιση της πίεσης γίνεται από τις μικρές αρτηρίες (αρτηρίδια), οι οποίες χάρις στο ελαστικό μυϊκό τους τοίχωμα συστέλλονται αυξάνοντας την πίεση ή διαστέλλονται μειώνοντας την πίεση.

Το αίμα δε ρέει μέσα στα αγγεία με ομαλή ροή. Κινείται κατά ώσεις ακολουθώντας τους χτύπους της καρδιάς. Ο καρδιακός μυς συστέλλεται διώχνοντας μία ποσότητα αίματος στην κυκλοφορία και στη συνέχεια διαστέλλεται για να δεχτεί την επόμενη ποσότητα αίματος που με νέα συστολή θα διοχετεύσει στην περιφέρεια. Ετσι, η αρτηριακή πίεση δεν είναι σταθερή αλλά αυξομειώνεται με κάθε καρδιακή ώση. Στη συστολική φάση, φυσιολογικά, η πίεση που ασκεί το αίμα στο τοίχωμα των αγγείων είναι στα 120 mmHg συστολική πίεση), ενώ στη διαστολική φάση είναι στα 80 mmHg (διαστολική πίεση).

Η αρτηριακή πίεση μεταβάλλεται επίσης και αναλόγως των αναγκών του οργανισμού. Σε στιγμές ηρεμίας ή ανάπauσης οι ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού

είναι μειωμένες και η καρδιά δε χρειάζεται να χτυπά ούτε πολύ συχνά ούτε με μεγάλη ένταση, άρα και η ΑΠ δεν είναι υψηλή. Αντιθέτως, σε καταστάσεις σωματικής καταπόνησης ή ψυχολογικού stress οι ανάγκες αυξάνονται και η καρδιά χτυπά με πιο γρήγορο ρυθμό και πιο δυνατά αυξάνοντας την ΑΠ.

## **2.2 Ιστορικά Στοιχεία**

Η μέτρηση της ΑΠ όπως τη γνωρίζουμε σήμερα έχει ιστορία ενός αιώνα περίπου. Στις αρχές του 17<sup>ο</sup> αιώνα ο Harvey ήταν ο πρώτος που κατέδειξε χωρίς αμφιβολία ότι το αίμα κυκλοφορεί στον οργανισμό μέσα σε ένα κλειστό κύκλωμα και ότι η καρδιά δεν είναι η έδρα των συναισθημάτων αλλά απλά η αντλία αυτού του κυκλώματος. Εκτότε πολλές προσπάθειες έγιναν να μετρηθεί η πίεση του κυκλοφορούντος αίματος χωρίς όμως πρακτική αξία. Οι προσπάθειες συνεχίστηκαν μέχρι και το τέλος του 19<sup>ο</sup> αιώνα όταν περιγράφηκε για πρώτη φορά η περιχειρίδα με τον αέρα που χρησιμοποιείται και σήμερα. Ωστόσο ήταν ο Korotkoff το 1905, που πρότεινε την ακρόαση των σφυγμών για τη μέτρηση της συστολικής και διαστολικής πίεσης με χρήση της περιχειρίδος. Η ανακάλυψη αυτή έτυχε ευρείας αποδοχής και η φτηνή αυτή μέθοδος αποτέλεσε μια ταχεία, αξιόπιστη και επαναλαμβανόμενη μέθοδο μέτρησης της ΑΠ που μπορούσε να εφαρμοστεί σε όλον τον πληθυσμό.

Ο πίνακας 2.1 δείχνει τη σωστή και αξιόπιστη μέθοδο μέτρησης της αρτηριακής πίεσης.

## **2.3 Επιδημιολογικά Στοιχεία**

Η ΑΥ είναι μία νοσολογική οντότητα που αφορά στο ένα τέταρτο με ένα τρίτο του πληθυσμού στη χώρα μας όπως και στις περισσότερες ανεπτυγμένες δυτικές χώρες. Τα ακριβή δεδομένα για τον ελληνικό πληθυσμό λείπουν, αλλά υπάρχουν έρευνες που δείχνουν ότι το 40% των υπερτασικών δε γνωρίζουν ότι έχουν αυξημένη ΑΠ, ενώ μόνο το 27% των υπερτασικών επιτυγχάνουν ικανοποιητική ρύθμιση της αρτηριακής τους πίεσης (Γράφημα 2.1)

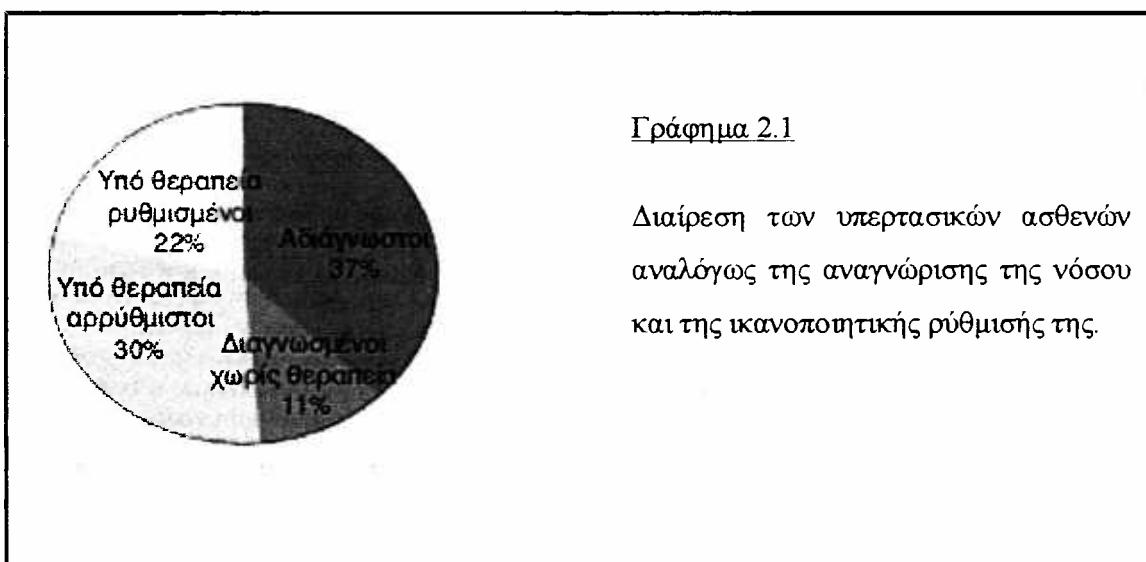
## Τεχνική μέτρησης της αρτηριακής πίεσης

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Κατά το διάστημα των 30-60 λεπτών πριν από την μέτρηση της αρτηριακής πίεσης συνιστάται η αποφυγή καπνίσματος, καφέ, οινοπνεύματος, μεγάλων γευμάτων και έντονης άσκησης.</li> <li>• Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την διαδικασία και τον αριθμό των μετρήσεων που θα γίνουν.</li> <li>• Σε κάθε επίσκεψη είναι σκόπιμο να γίνονται τουλάχιστον δύο μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης μετά από μερικά λεπτά σε καθιστή θέση και να καταγράφεται ο μέσος όρος.</li> <li>• Αν οι δύο τελευταίες μετρήσεις παρουσιάζουν διαφορά συστολικής αρτηριακής πίεσης <math>&gt;10</math> mmHg ή διαστολικής αρτηριακής πίεσης <math>&gt;5</math> mmHg θα πρέπει να γίνονται και άλλες (1-2) μετρήσεις.</li> <li>• Τουλάχιστον ένα λεπτό πρέπει να μεσολαβεί μεταξύ των μετρήσεων.</li> <li>• Σε αρρώστους που υποβάλλονται σε φαρμακευτική θεραπεία, σε διαβολικούς, σε ηλικιωμένους και όπου υπάρχει υποψία ορθοστατικής υπότασης, η πίεση μετράται και σε όρθια θέση μετά από 1-3 λεπτά ορθοστασίας.</li> <li>• Παράλληλα με τις μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης προσδιορίζεται και ο αριθμός των σφύξεων ανά λεπτό σε καθιστή και όρθια θέση, με ψηλάφηση της κερικιδικής αρτηρίας επί μισό τουλάχιστον λεπτό.</li> <li>• Κατά την πρώτη επίσκεψη και σε όλους τους αρρώστους, η αρτηριακή πίεση μετρέται και στα δύο χέρια. Αν υπάρχει σταθερή διαφορά μεταξύ των δύο όκρων, τότε οι μετρήσεις θα γίνονται στο εξής στο χέρι με την μεγαλύτερη πίεση.</li> <li>• Ο ασθενής πρέπει να κάθεται κατά το δυνατόν αναπαυτικά και να μην μιλάει κατά τη διάρκεια των μετρήσεων.</li> <li>• Ο βραχίονάς του πρέπει να βρίσκεται σε οχεδόν οριζόντια θέση, ακουμπισμένος σε τραπέζι (στην καθιστή θέση) ή να υποστηρίζεται από τον εξεταστή (στην όρθια θέση), ώστε η περιχειρίδα να βρίσκεται περίπου στο ύψος της καρδιάς.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Για κάθε ασθενή επιλέγεται το κατάλληλο μέγεθος περιχειρίδας, ώστε ο αεροθάλαμος της να καλύπτει τουλάχιστον το 80% της περιμέτρου του βραχίονά του. Κατόπιν εντοπίζεται το σημείο όπου ψηλάφωνται καλά οι σφύξεις της βραχιόνιας αρτηρίας.</li> <li>• Η τοποθέτηση της περιχειρίδας γίνεται έτοι, ώστε το κέντρο του αεροθάλαμου να βρίσκεται περίπου πάνω από την βραχιόνια αρτηρία και το κατώτερο άκρο της να απέχει 2-3 cm από το σημείο όπου ψηλάφωνται καλά οι σφύξεις.</li> <li>• Ακολουθεί η πρώτη μέτρηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, μόνο με την ψηλάφηση της κερικιδικής ή της βραχιόνιας αρτηρίας. Κατόπιν τοποθετείται ο κώδωνας του σπηδοσκοπίου στο σημείο όπου ψηλάφωνται καλά η βραχιόνια αρτηρία.</li> <li>• Η στήλη του υδραργύρου προωθείται περίπου 30 mmHg πάνω από την συστολική πίεση που έχει ήδη προσδιοριστεί και ακολουθεί η μέτρηση της διαστολικής και της διαστολικής πίεσης. Η ταχύπτα καθόδου της στήλης του υδραργύρου θα πρέπει να είναι περίπου 2-3 mmHg ανά δευτερόλεπτο.</li> <li>• Το σημείο όπου πρωτεμφανίζεται σαφής ρυθμικός ήχος (ήχος Korotkoff I) αντιπροσωπεύει την συστολική αρτηριακή πίεση και το σημείο όπου ο ρυθμικός ήχος εξαφανίζεται (ήχος Korotkoff V) τη διαστολική πίεση.</li> <li>• Οι τιμές και των δύο μετρήσεων θα πρέπει να καταγράφονται στο πλησιέστερο ζυγό ψηφίο (0, 2, 4, 6 ή 8).</li> <li>• Σε μερικές περιπτώσεις (παιδιά, εγκυμοσύνη, ηλικιωμένοι) ο ρυθμικός ήχος είναι δυνατόν να ακούγεται μέχρι το μηδέν. Στις περιπτώσεις αυτές, για να προσδιοριστεί η διαστολική πίεση χρησιμοποιείται ο ήχος Korotkoff IV, δηλαδή το σημείο εξασθένησης του ρυθμικού ήχου. Η χρησιμοποίηση του ήχου IV εφαρμόζεται, κατά κανόνα, κατά την εγκυμοσύνη και το όπι χρησιμοποιήθηκε ο ήχος IV πρέπει να σημειώνεται κάθε φορά δίπλα στην τιμή της αρτηριακής πίεσης (π.χ., 172/94 mmHg - ήχος IV).</li> </ul>
---	---

Πίνακας 2.1: Τεχνική Μέτρησης της Αρτηριακής Πίεσης

## 2.4 Αιτιολογία της Αρτηριακής Υπέρτασης

Όσον αφορά την αιτιολογία της υπέρτασης, αυτή παραμένει άγνωστη στο 90% των περιπτώσεων («Ιδιοπαθής Υπέρταση»). Πολλοί παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί και η σχετική έρευνα συνεχώς διευρύνεται αλλά δεν έχει μέχρι τώρα αποδοθεί σε συγκεκριμένη αιτία. Στο υπόλοιπο 10% ανευρίσκονται συγκεκριμένα αίτια όπως νεφρικές νόσοι, στένωση νεφρικής αρτηρίας, όγκοι, φάρμακα.



## 2.5 Επιπτώσεις της Αρτηριακής Υπέρτασης

Η αρτηριακή υπέρταση έχει χαρακτηριστεί ως ο ‘σιωπηλός δολοφόνος’. Πραγματικά, η υπέρταση δεν δίνει κανένα χαρακτηριστικό σύμπτωμα και μπορεί να περάσει απαρατήρητη επί σειρά ετών. Ο υπερτασικός που δεν έχει αντιληφθεί τη νόσο μπορεί να αισθάνεται καλά αλλά η βλαπτική δράση της αυξημένης αρτηριακής πίεσης στα όργανα-στόχους συνεχίζεται και αθροίζεται επί σειρά ετών. Πολύ συχνά η πρώτη εκδήλωση μιας ανεξέλεγκτης υπέρτασης είναι και μοιραία, ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή μια ‘καρδιακή προσβολή’.

Τα κύρια όργανα – στόχοι, που υφίστανται σε μεγαλύτερο βαθμό τη βλαπτική δράση της υπέρτασης είναι η καρδιά, ο εγκέφαλος, οι νεφροί και ο οφθαλμός. Η υπέρταση προκαλεί προοδευτική σκλήρυνση των αρτηριών και ευνοεί το σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας με επακόλουθη στένωση και σχηματισμό θρόμβων. Αυτή η διαδικασία αναλόγως των αγγείων που προσβάλλονται οδηγεί στις διάφορες κλινικές εκδηλώσεις της υπέρτασης.

Η άμεση επίπτωση της υπέρτασης στην καρδιά είναι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Στον υπερτασικό ασθενή ο καρδιακός μυς αναγκάζεται να εργάζεται και να πιέζεται περισσότερο να σπρώξει το αίμα σ' ένα υψηλών αντιστάσεων αγγειακό δίκτυο. Όπως κάθε μυς που υπερλειτουργεί, έτσι και το μυοκάρδιο υπερτρέφεται. Αυτό αρχικά έχει ως αποτέλεσμα τη διατήρηση ενός ικανοποιητικού όγκου παλμού. Ωστόσο, η συνεχής καταπόνηση έχει ως μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα τη σκλήρυνση του υπερδιογκωμένου μυοκαρδίου, το οποίο καθίσταται προοδευτικά αδύναμο, οδηγώντας σε καρδιακή ανεπάρκεια.

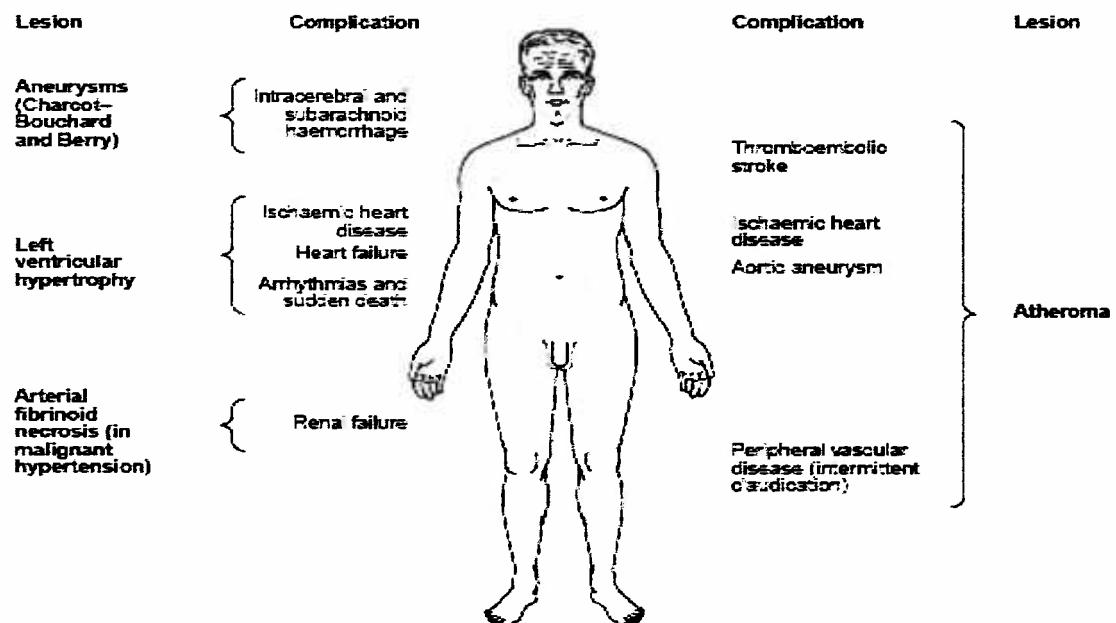
Η έμμεση επίπτωση αφορά στην προαναφερθείσα αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων που αρδεύουν τον καρδιακό μυ, η οποία ευνοείται από την υπέρταση και οδηγεί σε στένωση ή και θρόμβωση με επακόλουθα την καρδιακή ισχαιμία και το έμφραγμα το μυοκαρδίου.

Οι επιπτώσεις της υπέρτασης στον εγκέφαλο είναι δραματικές. Η προοδευτική σκλήρυνση των εγκεφαλικών αρτηριών οδηγεί σε διαταραχή της φυσιολογικής δομής του αγγειακού τοιχώματος, το οποίο καθίσταται εύθραυστο και ευένδοτο, οδηγεί σε ανευρύσματα ή και ρήξεις με επακόλουθη εγκεφαλική αιμορραγία. Σε διαφορετική περίπτωση, τα αθηρωματικά αγγεία του υπερτασικού στενεύουν παρεμποδίζοντας τη φυσιολογική παροχή αίματος στον εγκεφαλικό ιστό με επακόλουθα τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Και στις δύο περιπτώσεις, ανάλογα με την έκταση της βλάβης, το αποτέλεσμα είναι η αναπτηρία ή ο θάνατος.

Ανάλογες βλάβες δημιουργούνται και στα αγγεία του νεφρού. Το αποτέλεσμα είναι η υπερλειτουργία και καταπόνηση του διηθητικού ηθμού των νεφρικών σπειραμάτων, η σκλήρυνση και ίνωσή τους με κατάληξη τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Η χρόνια υπέρταση οδηγεί σε σκλήρυνση και ευθρυπτότητα των αγγείων του αμφιβληστροειδή με επακόλουθα τις μικροαιμορραγίες και τις διαταραχές της όρασης. Η

αρτηριακή υπέρταση αποτελούσε στο παρελθόν μια από τις κυριότερες αιτίες τύφλωσης παγκοσμίως.



**Εικόνα 2.1:** Επιπτώσεις της Αρτηριακής Υπέρτασης στον Οργανισμό

Παρατηρούμε λοιπόν ότι οι επιπτώσεις της αρτηριακής υπέρτασης, μέσω της δυσλειτουργίας που προκαλείται σε σημαντικά όργανα – στόχους, έχουν ως αποτέλεσμα βαριά επιβάρυνση της υγείας, ακόμη και το θάνατο. Η υπέρταση, όπως είδαμε, αποτελεί ίσως το σοβαρότερο θεραπεύσιμο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και ένα μείζον επιδημιολογικό πρόβλημα. Δεν είναι τυχαίο ότι η παραγωγή γνώσης που στοχεύει στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της υπέρτασης, στην πρόληψη και στη θεραπεία της αποτελεί εδώ και δεκαετίες την αιχμή του δόρατος της ιατρικής έρευνας παγκοσμίως.

Πίνακας 2.2: Προσδιορισμός Καρδιαγγειακού Κινδύνου ανάλογα με το στάδιο της Υπέρτασης και την παρουσία πρόσθετων παραγόντων

	ΟΡΙΑΚΗ ΑΡΤ. ΠΙΕΣΗ	ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΑΔΙΟ 1	ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΑΔΙΟ 2	ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΑΔΙΟ 3
ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΣΑΠ 130-139 ή ΔΑΠ 85-89	ΣΑΠ 140-159 ή ΔΑΠ 90-99	ΣΑΠ 160-179 ή ΔΑΠ 100-109	ΣΑΠ $\geq$ 180 ή ΔΑΠ $\geq$ 110
Χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου	ΣΥΝΗΘΗΣ	ΜΙΚΡΟΣ	ΜΕΣΟΣ	ΜΕΓΑΛΟΣ
1-2 παράγοντες κινδύνου	ΜΙΚΡΟΣ	ΜΕΣΟΣ	ΜΕΣΟΣ	ΜΕΓΑΛΟΣ
$\geq$ 3 ή ΒΟΣ, διαβήτης, νεφρική βλάβη, καρδιαγγειακή νόσος	ΜΕΓΑΛΟΣ	ΜΕΓΑΛΟΣ	ΜΕΓΑΛΟΣ	ΜΕΓΑΛΟΣ

ΣΑΠ = αυτολική πίεση, ΔΑΠ = διαστολική πίεση, ΒΟΣ = βλάβη οργάνων-στόχων (υπερτροφία αριστερής κοιλίας, λευκωματουρία, αθηρομάτωση καρωτίδων ή περιφερικών αρτηριών).

Ομάδα ασθενών	Απόλυτος κινδύνος (καρδιαγγειακά επεισόδια μέσα σε 10 έτη)	Απόλυτο αποτέλεσμα θεραπείας (καρδιαγγειακά επεισόδια που αναμένεται να προληφθούν σε 1000 ασθενείς-έτη) ανάλογα με το βαθμό ελάττωσης της ΑΠ	
		Ελάττωση συστολικής/διστολικής κατά 10:6 mmHg	20:10 mmHg
Ασθενείς μικρού κινδύνου	<15%	<5	<9
Ασθενείς μέτριου κινδύνου	15-20%	5-7	8-11
Ασθενείς μεγάλου κινδύνου	20-30%	7-10	11-17
Ασθενείς πολύ μεγάλου κινδύνου	>30%	>10	>17

Πίνακας 2.3: Καρδιαγγειακός Κίνδυνος και Ευεργετικά Αποτελέσματα Μείωσης της Αρτηριακής Πίεσης



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

#### 3.1 Μη Φαρμακευτική Θεραπεία της Αρτηριακής Υπέρτασης

Πριν το δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο η αρτηριακή υπέρταση αποτελούσε μία από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στις ΗΠΑ και στη Δυτική Ευρώπη. Στα αμερικανικά νοσοκομεία της εποχής η μία στις τρεις κλίνες καταλαμβανόταν από ασθενή με κάποια μείζονα επιπλοκή της υπέρτασης. Οι τρόποι αντιμετώπισης της περιορίζονταν σε γενικά μέτρα υγιεινής, στην άναλο δίαιτα και σε πρωτόγονα φάρμακα με διαφορετικές ενδείξεις, που μείωναν την ΑΠ μόνο παρεμπιπόντως, έχοντας ταυτόχρονα πολλές και δυσάρεστες παρενέργειες. Η αλματώδης ανάπτυξη της έρευνας στην επιδημιολογία και στη φαρμακευτική οδήγησε, κατ' αρχάς, στην αναγνώριση της αρτηριακής υπέρτασης ως ενός μείζονος καρδιαγγειακού παράγοντα κινδύνου και στο σχεδιασμό ειδικών αντιυπερτασικών φαρμάκων για τον καλύτερο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Παρ' όλα αυτά, οι μη φαρμακευτικοί τρόποι αντιμετώπισης της υπέρτασης εξακολουθούν να παίζουν ένα σημαντικό ρόλο ως πρώτη θεραπευτική προσέγγιση στις νεοδιαγνωσθείσες περιπτώσεις (Πίνακας 3.1).

**Πίνακας 3.1:** Επιπρόσθετες Αλλαγές του Τρόπου Ζωής για την Αντιμετώπιση της Υπέρτασης, που προτείνονται από τη JNC 7.

Χαρακτηριστικά τρόπου ζωής	Οδηγίες
Διατήρηση βάρους εάν $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$	Ισορροπημένη δίαιτα για διατήρηση του σωματικού βάρους
Απώλεια βάρους εάν υπέρβαρος ή παχύσαρκος ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ )	Περιορισμός θερμίδων, ισορροπημένη δίαιτα
Άσκηση και φυσική δραστηριότητα	Μέτρια ένταση για 30 λεπτά/ημέρα, τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας
Μέτρια πήψη απκούρα	≤ 2 ποτά/ημέρα (άντρες) ≤ 1 ποτά/ημέρα (γυναίκες)
Διακοπή καπνίσματος	Συμβουλευτική υποστήριξη, υποκατάστατα νικοτίνης

Η άναλος δίαιτα είχε από πολύ νωρίς παρατηρηθεί ότι βελτιώνει περιστασιακά τις τιμές αρτηριακής πίεσης. Πολυάριθμες κατοπινές έρευνες έδειξαν ότι σε μια μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων υπέρτασης η περίσσεια άλατος στην καθημερινή διατροφή δεν αποτελεί γενεσιοναργό αιτία αλλά, μάλλον, επιβαρυντικό παράγοντα για την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης. Στην «άλατο-ευαίσθητη» ομάδα, που αριθμεί περίπου το ένα τρίτο των υπέρτασικών, υπάρχει γενετική προδιάθεση για την ανάπτυξη σοβαρής υπέρτασης, που υποχωρεί με την εξάλειψη του άλατος από το καθημερινό διαιτολόγιο. Σε κάθε περίπτωση ο περιορισμός του μαγειρικού άλατος σε 4 – 6 γραμμάρια ημερησίως η αντικατάστασή του από αρωματικά φυσικά συστατικά και η αποφυγή έτοιμων υπεραλατισμένων φαγητών συνιστούν ένα σωστό πρώτο θεραπευτικό βήμα στον έλεγχο της υπέρτασης.

Άλλα βασικά υγιεινοδιαιτητικά μέτρα για την βελτίωση της αρτηριακής πίεσης περιλαμβάνουν την αποφυγή της κατάχρησης του αλκοόλ και, κυρίως, την απώλεια περίσσιου βάρους και τη φυσική δραστηριότητα. Είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι σωματικό βάρος μεγαλύτερο από 20% του ιδανικού προδιαθέτει στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης αλλά και πολλών άλλων προβλημάτων όπως είναι η ινσουλινο-αντοχή και η εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη. Η φυσική δραστηριοποίηση, με την έννοια της μετριοπαθούς καθημερινής άσκησης και όχι της επίπονης και προγραμματισμένης ενασχόλησης με τη γυμναστική, βοηθά ποικιλοτρόπως τόσο στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης όσο και στη διατήρηση μιας φυσικής κατάστασης ευεξίας και προστατεύει μακροπρόθεσμα από την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αυτό γίνεται με απλές, καθημερινές ενέργειες όπως οι απλοί περίπατοι ή το ανέβασμα σκάλας, το κολύμπι κ.α. Όπως σε κάθε περίπτωση η υπερβολή οδηγεί σε αντίθετα αποτελέσματα και μάλλον επιβαρύνει παρά ωφελεί.

Δυστυχώς, αντίθετα με ότι υποστηρίζεται καθημερινά στα μέσα μαζικής ενημέρωσης, ακόμα και η πιστή εφαρμογή υγιεινοδιαιτητικών κανόνων μειώνει την αρτηριακή πίεση μόνο σε 20 – 25% των ασθενών. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις είναι απαραίτητη η καταφυγή σε φαρμακευτική αγωγή για τον έλεγχο της αρτηριακής υπέρτασης. Πολλές δήθεν φυσικές μέθοδοι και υπόπτου προελεύσεως σκευασμάτα που υπόσχονται δραστικά αποτελέσματα χωρίς χημική επιβάρυνση θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με σκεπτικισμό.

### **3.2 Φαρμακευτική Αντιμετώπιση της Υπέρτασης**

Η ερευνητική δραστηριότητα στο χώρο της φαρμακολογίας της υπέρτασης αναπτύχθηκε αλματωδώς τις τελευταίες δύο δεκαετίες και, φυσικά, συνεχίζεται ακόμα πιο έντονα στις μέρες μας. Το αποτέλεσμα είναι μια σειρά φαρμακευτικών ουσιών με υψηλότατους δείκτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, που, μόνες ή σε συνδυασμό, επιτυγχάνουν εξαιρετικά αποτελέσματα στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Επιπλέον, κάποια από αυτά τα φάρμακα έχει βρεθεί να προσφέρουν επιπλέον προστασία, πέραν της αρτηριακής υπέρτασης, έναντι του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου.

#### **3.2.1 Είδη Αντιϋπερτασικών Φαρμάκων**

Τα κυριότερα αντιϋπερτασικά χωρίζονται σε ομάδες αναλόγως του τρόπου δράσης τους. Οι ομάδες αυτές είναι:

**Οι πέντε κύριες ομάδες αντιϋπερτασικών:**

- 1) Διουρητικά
- 2) β – Αδρενεργικοί Αποκλειστές
- 3) Αναστολείς Διαύλων Ασβεστίου
- 4) Αναστολείς Μετατρεπτικού Ενζύμου Αγγειοτασίνης
- 5) Αποκλειστές AT<sub>1</sub> Υποδοχέων Αγγειοτασίνης II

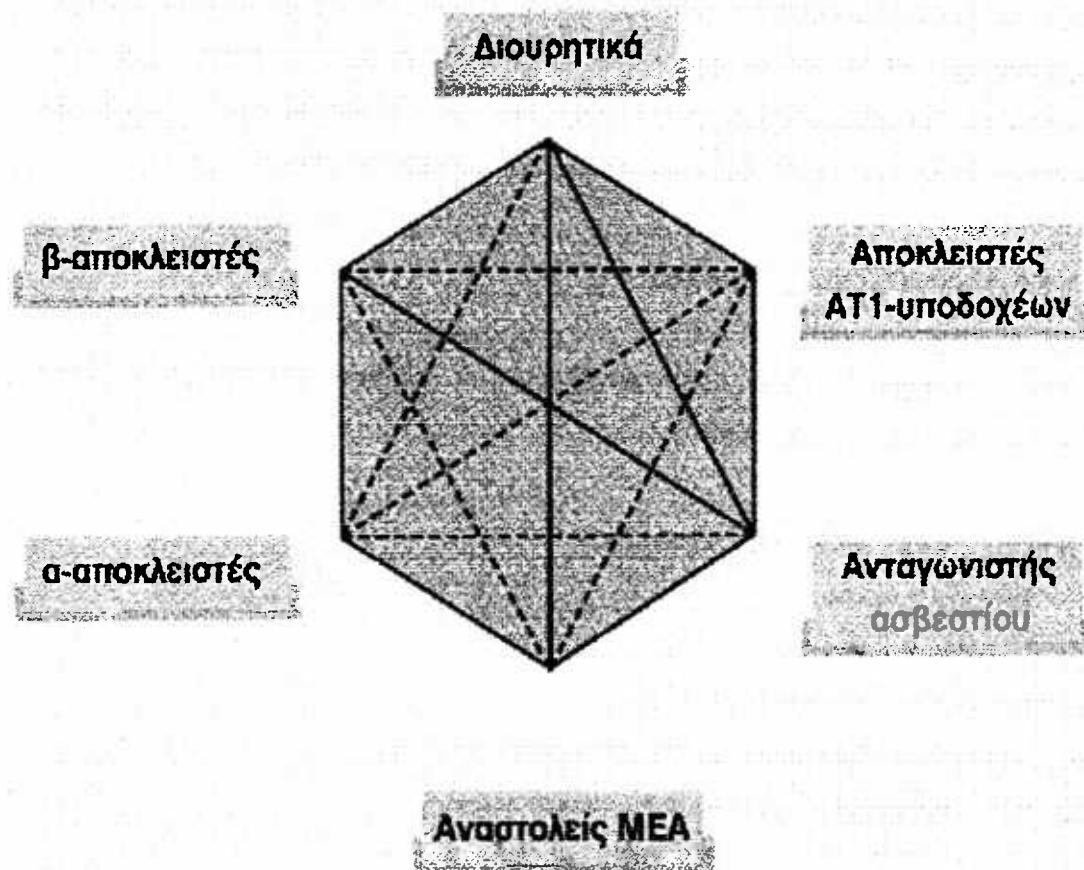
**Οι τρεις δευτερεύουσες ομάδες αντιϋπερτασικών:**

- 6) Κεντρικώς Δρώντα Αντιαδρενεργικά
- 7) α – Αδρενεργικοί Αποκλειστές
- 8) Αμέσως Δρώντα Αγγειοδιασταλτικά



Κάθε μία από τις παραπάνω κατηγορίες έχει αρκετά μέλη. Όλες οι παραπάνω ομάδες έχουν ως κύριο στόχο τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο κάποια φάρμακα ανεξαρτήτως ομάδας έχουν και ειδικές ενδείξεις που υπαγορεύουν συχνά την επιλεκτική χρήση τους. Η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης γίνεται με έναν παράγοντα από κάθε

ομάδα ή με συνδυασμό παραγόντων από δύο, τρεις ή και τέσσερις, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, ομάδες (Γράφημα 3.1). Η αποτελεσματικότητα όλων των παραγόντων έχει ελεγχθεί από πολλές κλινικές μελέτες.



**Γράφημα 3.1:** Οι πιθανοί συνδυασμοί των κύριων ομάδων Αντιϋπερτασικών φαρμάκων. Οι πιο λογικοί συνδυασμοί υποδηλώνονται με παχιές γραμμές

### 3.2.2 Κατευθυντήριες Οδηγίες και Τιμές - Στόχοι

Η αναγνώριση της Αρτηριακής Υπέρτασης ως σημαντικού Παράγοντα Καρδιαγγειακού Κινδύνου οδήγησε από πολύ νωρίς τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (W.H.O.) και ανεξάρτητες διεθνείς επιτροπές εμπειρογνωμόνων όπως η Ευρωπαϊκή Εταιρία Υπέρτασης (E.S.H.), η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία (E.S.C.), η Αμερικανική Εθνική Επιτροπή για την Υπέρταση (J.N.C.) στην ανακοίνωση κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση της υπέρτασης αναλόγως του κλινικού πλαισίου και της συννοσηρότητας, με σκοπό τη μείωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Αυτές εκδίδονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα αφομοιώνοντας τις νεώτερες εξελίξεις στο ερευνητικό πεδίο της υπέρτασης διεθνώς. Αντίστοιχα, η Ελληνική Εταιρία Υπέρτασης και άλλοι φορείς εκδίδουν τις δικές τους οδηγίες, προσαρμοσμένες στα διεθνή δεδομένα αλλά και στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ελληνικού πληθυσμού. Ενός πληθυσμού, που λόγω της μεσογειακής διατροφής και των γενικότερων συνθηκών ζωής του, παρουσιάζει μικρότερο συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο από τα μέσα ευρωπαϊκά επίπεδα αλλά και που, προσφάτως, γέρνει επικίνδυνα προς ξενόφερτους τρόπους ζωής με αντίτιμο την αυξανόμενη επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Οι παραπάνω διεθνείς και εθνικοί φορείς έχουν θεσπίσει και τιμές – στόχους για την αρτηριακή πίεση που, σύμφωνα με μεγάλες κλινικές μελέτες, συσχετίζονται με μειωμένο συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο, νοσηρότητα και θνησιμότητα στο γενικό πληθυσμό αλλά και σε ειδικότερες ομάδες ασθενών.

Πίνακας 3.2: Ταξινόμηση Αρτηριακής Υπέρτασης και τιμές - στόχοι

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ	ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ	
Άριστη αρτηριακή πίεση	<120	κανή	<80
Φυσιολογική αρτηριακή πίεση	120-129	κανή	80-84
Οριακή αρτηριακή πίεση	130-139	κανή	85-89
<b>Υπέρταση</b>			
Στόδιο 1	140-159	κανή	90-99
Στόδιο 2	160-179	κανή	100-109
Στόδιο 3	≥180	κανή	≥110
Μειονωμένη συστολική	≥140	και	<90

Ταξινόμηση της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης - Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας (2003) που έχει υιοθετηθεί και από την Βρετανική Εταιρεία Υπέρτασης (2004).

**Πίνακας 3.3:** Απόφαση για έναρξη αντιϋπερτασικής θεραπείας αναλόγως της Αρτηριακής Πίεσης και των συνοδών Παραγόντων Κινδύνου

**ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ  
(mmHg)**

**ΕΝΑΡΞΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**ΟΡΙΑΚΗ ΑΡΤ. ΠΙΕΣΗ  
Συστολική 130-139  
και/ή διαστολική 85-89**

- Έναρξη θεραπείας μόνο σε αρρώστους με διαβήτη ή νεφρική βλάβη μετά από τουριάστων 3 επισκέψεις σε διάσπορα τουριάστων 3 μηνών.

**ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΑΔΙΟΥ 1  
Συστολική 140-159  
και/ή διαστολική 90-99**

- Μικρός κίνδυνος:<sup>\*</sup> Παρακολούθηση - αθημογή τρόπου ζωής για 6-12 μήνες. Κατόπιν, έναρξη θεραπείας ανάποδα με την προτίμου του αρρώστου.
- Μέσος κίνδυνος:<sup>\*</sup> Παρακολούθηση - αθημογή τρόπου ζωής για 3-6 μήνες. Κατόπιν, έναρξη θεραπείας.
- Μεγάλος κίνδυνος:<sup>\*</sup> Επιβεβαίωση σε 2-3 επισκέψεις σε μερικές εβδομάδες και έναρξη θεραπείας.

**ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΑΔΙΟΥ 2  
Συστολική 160-179  
και/ή διαστολική 100-109**

- Μέσος κίνδυνος:<sup>\*</sup> Παρακολούθηση - αθημογή τρόπου ζωής για 3-6 μήνες. Κατόπιν, έναρξη θεραπείας.
- Μεγάλος κίνδυνος:<sup>\*</sup> Επιβεβαίωση σε 2-3 επισκέψεις σε μερικές εβδομάδες και έναρξη θεραπείας.

**ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΑΔΙΟΥ 3  
Συστολική ≥180  
και/ή διαστολική ≥110**

- Επιβεβαίωση σε 2-3 επισκέψεις σε μερικές μέρες και έναρξη θεραπείας

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΤΟ ΠΕΙΡΑΜΑ

Με την εμφάνιση κάθε νέας ομάδας αντιύπερτασικών φαρμάκων και με αφορμή τις ανανεωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της υπέρτασης, γιατροί από όλο τον κόσμο πραγματοποιούν κλινικές μελέτες για να συγκρίνουν τη δραστικότητα, τα οφέλη ή και τα μειονεκτήματα που παρουσιάζουν κάποια φάρμακα έναντι άλλων. Οι κλινικές αυτές δοκιμασίες είναι άλλοτε μεγάλης κλίμακας πολυκεντρικές μελέτες με χιλιάδες ασθενείς και άλλοτε μικρότερες μελέτες σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες, που, εντούτοις συνεισφέρουν στη γενικότερη ερευνητική δραστηριότητα.

#### 4.1 Σκοπός του Πειράματος

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η σύγκριση του θεραπευτικού αποτελέσματος που είχαν τέσσερις διαφορετικές αντιύπερτασικές θεραπείες πάνω σε τυχαία επιλεγμένους ηλικιωμένους ασθενείς, χωρισμένους σε τέσσερις ομάδες, και το κατά πόσο επετεύχθησαν οι τιμές – στόχοι αρτηριακής πίεσης, που προβλέπονται από τις διεθνείς και ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

#### 4.2 Σχεδιασμός του Πειράματος

Εγιναν συνολικά τρεις μετρήσεις της συστολικής και της διαστολικής πίεσης. Μία φορά στην έναρξη της μελέτης, μία φορά τέσσερις μήνες μετά και, τέλος, μία ακόμα φορά στο οκτάμηνο από την έναρξη της θεραπείας με ενισχυμένη δόση των φαρμάκων. Η σύγκριση των μέσων αρτηριακών πιέσεων έγινε τόσο μέσα στους κόλπους της ίδιας ομάδας, όσο και ανάμεσα στις τέσσερις ομάδες μεταξύ τους.

### **4.3 Υλικό του Πειράματος**

Το υλικό του πειράματός μας αποτέλεσαν 86 ηλικιωμένοι υπερτασικοί ασθενείς που παρακολουθούνται στο αντι-υπερτασικό ιατρείο ενός γενικού νοσοκομείου. Οι ασθενείς αυτοί δεν ήταν διαβητικοί και δεν είχαν άλλους, πλην της υπέρτασης, παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Αναλόγως της αντιϋπερτασικής θεραπείας που δέχτηκαν, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες.

Η ομάδα Α περιείχε 22 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν τον αποκλειστή διαύλων ασβεστίου Αμλοδιπίνη σε δοσολογία 5 mg ημερησίως το πρώτο τετράμηνο. Η δοσολογία αυξήθηκε στα 10 mg ημερησίως από τον τέταρτο μήνα ως το τέλος του πειράματος στους 8 μήνες.

Η ομάδα Β περιείχε 20 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν τον αποκλειστή των υποδοχέων AT<sub>1</sub> της αγγειοτασίνης ΙΙ Επροσαρτάνη σε δοσολογία 600 mg ημερησίως το πρώτο τετράμηνο. Η δοσολογία αυξήθηκε στα 1200 mg ημερησίως από τον τέταρτο μήνα ως το τέλος του πειράματος στους 8 μήνες.

Η ομάδα Γ περιείχε 21 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν το συνδυασμό του διουρητικού Ινδαπαμίδη με τον αποκλειστή διαύλων ασβεστίου Αμλοδιπίνη σε δοσολογία 5 mg ημερησίως το πρώτο τετράμηνο. Από τον τέταρτο μήνα ως το τέλος του πειράματος στους 8 μήνες η δοσολογία της Αμλοδιπίνης αυξήθηκε στα 10 mg ημερησίως, χωρίς αλλαγή της δοσολογίας της Ινδαπαμίδης.

Η ομάδα Δ περιείχε 23 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν το συνδυασμό του διουρητικού Ινδαπαμίδη με τον ανταγωνιστή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης Ι Ιμιδαπρίλη σε δοσολογία 10 mg ημερησίως το πρώτο τετράμηνο. Από τον τέταρτο μήνα ως το τέλος του πειράματος στους 8 μήνες η δοσολογία της Ιμιδαπρίλης αυξήθηκε στα 20 mg ημερησίως, χωρίς αλλαγή της δοσολογίας της Ινδαπαμίδης.

Με άλλα λόγια, πραγματοποιήσαμε ένα πλήρως τυχαιοποιημένο πείραμα σε τέσσερα ανεξάρτητα τυχαία δείγματα ασθενών για να μελετήσουμε την επίδραση των τεσσάρων επιπέδων του παράγοντα “αντιϋπερτασική αγωγή” (δοκιμασίες) πάνω στην εξαρτημένη μεταβλητή “αρτηριακή πίεση”. Η εξαρτημένη μεταβλητή μετρήθηκε κατά την έναρξη του πειράματος πριν τη χορήγηση της θεραπείας. Η επόμενη μέτρηση έγινε ακριβώς με τη συμπλήρωση 4 μηνών θεραπείας. Στη συνέχεια διπλασιάστηκαν οι

δοσολογίες όπως περιγράψαμε παραπάνω και η τελευταία μέτρηση έγινε 4 μήνες μετά, με τη συμπλήρωση 8 μηνών συνολικής θεραπείας.

#### 4.4 Στατιστική Μεθοδολογία

Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας της αντιϋπερτασικής αγωγής στις τέσσερις ομάδες ήταν η Ανάλυση Διακύμανσης κατά ένα Παράγοντα. (One – Way ANOVA).

Αντίστοιχα, για τη μελέτη της αποτελεσματικότητας της θεραπείας μέσα στην ίδια ομάδα χωριστά, χρησιμοποιήθηκε η παραμετρική σύγκριση μέσων τιμών κατά ζεύγη με το t – test.

<u>Μεταβλητή</u>	<u>Σύντμηση</u>
Συστολική Αρτηριακή Πίεση	Σ.Α.Π. / sap
Διαστολική Αρτηριακή Πίεση	Δ.Α.Π. / dap
Συστολική / Διαστολική Αρτηριακή Πίεση στη χρονική στιγμή 0	sap 0 / dap 0
Συστολική / Διαστολική Αρτηριακή Πίεση στις 4 εβδομάδες	sap 1 / dap 1
Συστολική / Διαστολική Αρτηριακή Πίεση στις 8 εβδομάδες	sap 2 / dap 2
Ηλικία	Age

**Πίνακας 4.1:** Υπόμνημα συντμήσεων που ακολουθούνται στην παρουσίαση και επεξεργασία των δεδομένων



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

#### 5.1 Παρουσίαση Δεδομένων

**Πίνακας 5.1:** Περιγραφικά στατιστικά για τις μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης πριν την έναρξη του πειράματος.

**Ομάδα Α:** Αμλοδιπίνη 5 mg → Αμλοδιπίνη 10 mg

<b>Μεταβλητή</b>	<b>N</b>	<b>Μέσος</b>	<b>Τυπική Απόκλιση</b>	<b>Τυπικό Σφάλμα του Μέσου</b>
<i>Ηλικία</i>	22	73,73	4,733	1,009
<i>ΣΑΠ 0</i>	22	164	6,568	1,4
<i>ΔΑΠ 0</i>	22	94	4,429	0,944

**Ομάδα Β:** Επροσαρτάνη 600 mg → Επροσαρτάνη 1200 mg

<b>Μεταβλητή</b>	<b>N</b>	<b>Μέσος</b>	<b>Τυπική Απόκλιση</b>	<b>Τυπικό Σφάλμα του Μέσου</b>
<i>Ηλικία</i>	20	72,20	4,034	0,902
<i>ΣΑΠ 0</i>	20	162,8	7,824	1,750
<i>ΔΑΠ 0</i>	20	93,55	5,735	1,282

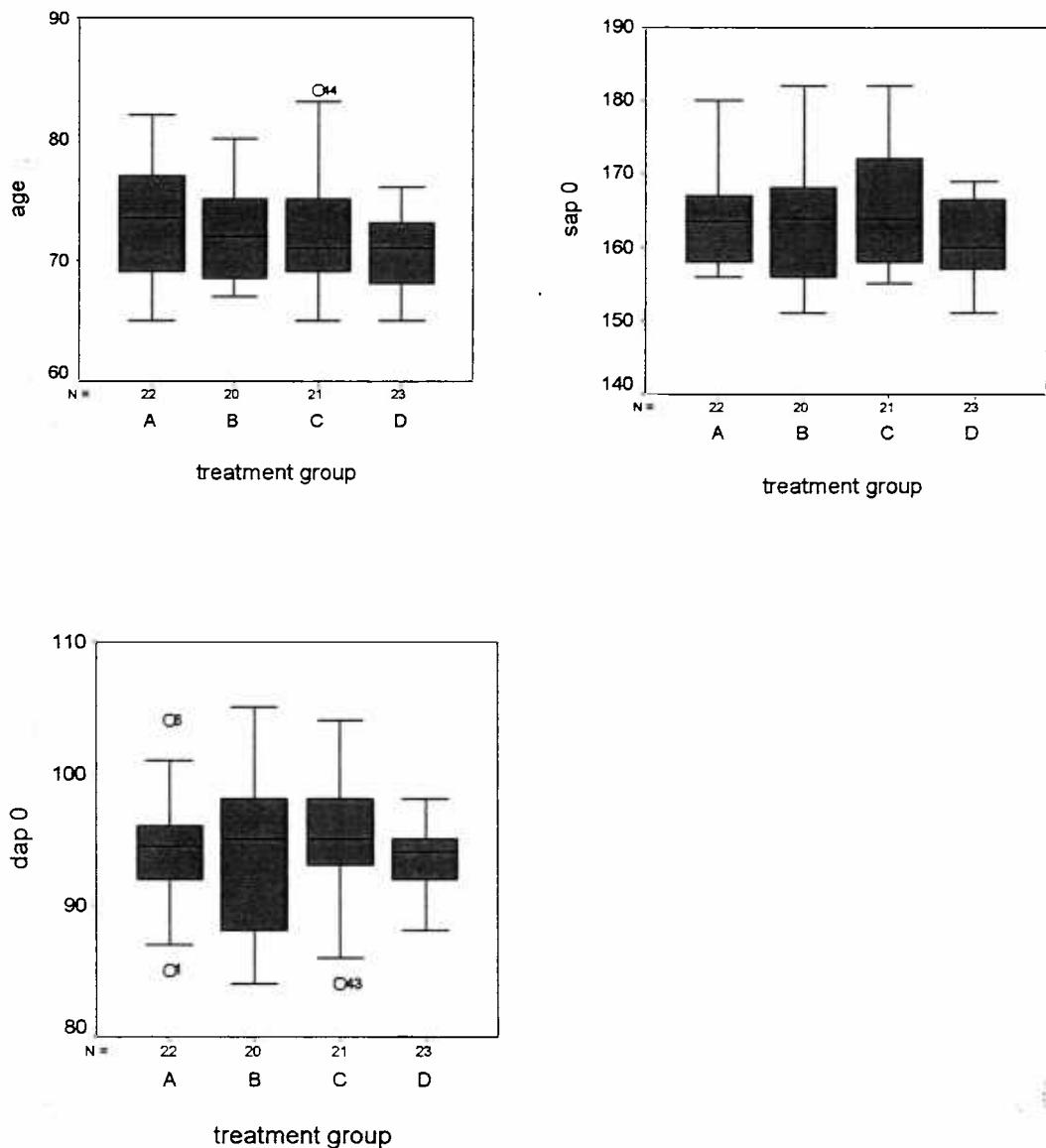
**Ομάδα Γ:** Αμλοδιπίνη 5 mg + Ινδαπαμίδη → Αμλοδιπίνη 10 mg + Ινδαπαμίδη

<b>Μεταβλητή</b>	<b>N</b>	<b>Μέσος</b>	<b>Τυπική Απόκλιση</b>	<b>Τυπικό Σφάλμα του Μέσου</b>
<i>Ηλικία</i>	21	72,43	5,653	1,234
<i>ΣΑΠ 0</i>	21	165,57	8,406	1,834
<i>ΔΑΠ 0</i>	21	94,90	5,118	1,117

**Ομάδα Δ:** Ιμιδαπρύλη 5 mg + Ινδαπαμίδη → Ιμιδαπρύλη 10 mg + Ινδαπαμίδη

<b>Μεταβλητή</b>	<b>N</b>	<b>Μέσος</b>	<b>Τυπική Απόκλιση</b>	<b>Τυπικό Σφάλμα του Μέσου</b>
<i>Ηλικία</i>	23	70,43	3,369	0,702
<i>ΣΑΠ 0</i>	23	161,35	5,432	1,133
<i>ΔΑΠ 0</i>	23	93,09	2,891	0,603

Γράφημα 5.1: Boxplots με τα δεδομένα του πειράματος



## 5.2 Έλεγχος για την ισότητα των μέσων ηλικιών στις 4 ομάδες

Για να ελεγχθεί αν η ηλικία δεν έχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 4 ομάδες και , άρα, δεν επηρεάζει τις πιθανές διαφορές της αρτηριακής πίεσης, πραγματοποιούμε μια ανάλυση διακύμανσης με εξαρτημένη μεταβλητή την ηλικία.

Για να πραγματοποιηθεί ο έλεγχος ισότητας των μέσων με την ANOVA θα πρέπει να ισχύουν οι δύο βασικές προϋποθέσεις του γραμμικού μοντέλου:

#### A) Τα δείγματα ακολουθούν την κανονική κατανομή

Πράγματι, οι μη παραμετρικοί έλεγχοι των που συγκρίνουν τις παρατηρούμενες κατανομές των δειγμάτων με την κανονική κατανομή, δείχνει ότι δεν μπορεί να απορριφθεί η μηδενική υπόθεση ότι τα δείγματά μας προέρχονται από πληθυσμό κανονικής κατανομής. Εξαίρεση αποτελεί η ΣΑΠ της τρίτης ομάδας και η ΔΑΠ της τέταρτης ομάδας, χωρίς όμως να επηρεάζουν τη συνολική ισχύ του ελέγχου.

Tests of Normality

treatment group	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
age	A ,114	22	,200*	,974	22	,806
	B ,186	20	,068	,913	20	,073
	C ,142	21	,200*	,934	21	,164
	D ,156	23	,150	,944	23	,223
sap 0	A ,167	22	,114	,920	22	,078
	B ,130	20	,200*	,954	20	,437
	C ,194	21	,038	,891	21	,023
	D ,122	23	,200*	,942	23	,202
dap 0	A ,144	22	,200*	,960	22	,483
	B ,150	20	,200*	,966	20	,666
	C ,174	21	,096	,959	21	,490
	D ,224	23	,004	,889	23	,015

\* This is a lower bound of the true significance.

<sup>a</sup> Lilliefors Significance Correction

Πίνακας 5.2: Έλεγχοι κανονικότητας για τις μεταβλητές του πειράματος στις τέσσερις ομάδες

#### B) Οι κατανομές των δειγμάτων έχουν την ίδια διακύμανση $\sigma^2$

Χρησιμοποιώντας το τεστ του Levene για την ισότητα των διακυμάνσεων ανάμεσα στις ομάδες, παρατηρούμε ότι, χωρίς μεγάλο σφάλμα εξαιτίας της τιμής  $p = 0,048$ , δεν απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση ότι τα δείγματα έχουν την ίδια διακύμανση.

**Test of Homogeneity of Variances**

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
age	1,827	3	82	,149
sap 0	1,344	3	82	,266
dap 0	2,753	3	82	,048

**Πίνακας 5.3:** Έλεγχος ισότητας διακυμάνσεων για τις μεταβλητές του πειράματος στις τέσσερις ομάδες

Η ANOVA που φαίνεται στον πίνακα 5.1 μας δείχνει σαφώς πως πριν την έναρξη του πειράματος δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στους μέσους των μεταβλητών ηλικία, συστολική ΑΠ και διαστολική ΑΠ ανάμεσα στις τέσσερις ομάδες, αφού σε όλα τα F – test το παραπηρούμενο επίπεδο σημαντικότητας είναι  $p > 0,05$ .

**ANOVA**

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
age	Between Groups	124,025	3	41,342	2,032	,116
	Within Groups	1668,359	82	20,346		
	Total	1792,384	85			
sap 0	Between Groups	210,998	3	70,333	1,396	,250
	Within Groups	4131,560	82	50,385		
	Total	4342,558	85			
dap 0	Between Groups	39,007	3	13,002	,611	,610
	Within Groups	1744,586	82	21,275		
	Total	1783,593	85			

**Πίνακας 5.4:** Ανάλυση Διακύμανσης για τον έλεγχο της ισότητας των μέσων ηλικιών στα τέσσερα δείγματα

### **5.3 Πρώτη Φάση του Πειράματος**

Στο πρώτο μέρος του πειράματος χορηγούμε τις τέσσερις διαφορετικές θεραπείες στις τέσσερις ομάδες. Επαναλαμβάνουμε τις μετρήσεις της ΑΠ τέσσερις εβδομάδες μετά. Τα δεδομένα μας διαμορφώνονται ως εξής (Πίνακας 5.4):

**Ομάδα Α:** Αμλοδιπίνη 5 mg

<b>Μεταβλητή</b>	<b>N</b>	<b>Μέσος</b>	<b>Τυπική Απόκλιση</b>	<b>Τυπικό Σφάλμα του Μέσου</b>
ΣΑΠ 1	22	148,09	10,221	2,179
ΔΑΠ 1	22	89,55	3,851	0,821

**Ομάδα Β:** Επροσαρτάνη 600 mg

<b>Μεταβλητή</b>	<b>N</b>	<b>Μέσος</b>	<b>Τυπική Απόκλιση</b>	<b>Τυπικό Σφάλμα του Μέσου</b>
ΣΑΠ 1	20	148,75	8,091	1,809
ΔΑΠ 1	20	89,05	4,696	1,050

**Ομάδα Γ:** Αμλοδιπίνη 5 mg + Ινδαπαμίδη

<b>Μεταβλητή</b>	<b>N</b>	<b>Μέσος</b>	<b>Τυπική Απόκλιση</b>	<b>Τυπικό Σφάλμα του Μέσου</b>
ΣΑΠ 1	21	143,05	7,546	1,647
ΔΑΠ 1	21	87,43	3,682	0,803

**Ομάδα Δ:** Ιμιδαπριλη 5 mg + Ινδαπαμίδη

<b>Μεταβλητή</b>	<b>N</b>	<b>Μέσος</b>	<b>Τυπική Απόκλιση</b>	<b>Τυπικό Σφάλμα του Μέσου</b>
ΣΑΠ 1	23	146,17	9,252	1,929
ΔΑΠ 1	23	89,39	2,950	0,615

**Πίνακας 5.5:** Δεδομένα μετρήσεων αρτηριακής πίεσης στην 4<sup>η</sup> εβδομάδα θεραπείας για τις τέσσερις ομάδες

Θα μετρήσουμε αρχικά αν βελτιώθηκε η μέση ΑΠ εντός της κάθε ομάδας ζεχωριστά, χρησιμοποιώντας τη σύγκριση μέσων κατά ζεύγη με το t – test (Πίνακας 5.5).

**Paired Samples Test for Group A**

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval of the Difference							
				Mean	Lower						
Pair 1 sap 0 - sap 1	<b>15,91</b>	11,916	2,541	10,63	21,19	6,262	21	,000			
Pair 2 dap 0 - dap 1	<b>4,45</b>	5,918	1,262	1,83	7,08	3,531	21	,002			

**Paired Samples Test for Group B**

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval of the Difference							
				Mean	Lower						
Pair 1 sap 0 - sap 1	<b>14,05</b>	12,722	2,845	8,10	20,00	4,939	19	,000			
Pair 2 dap 0 - dap 1	<b>4,50</b>	7,366	1,647	1,05	7,95	2,732	19	,013			

**Paired Samples Test for Group C**

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval of the Difference							
				Mean	Lower						
Pair 1 sap 0 - sap 1	<b>22,52</b>	11,822	2,580	17,14	27,91	8,731	20	,000			
Pair 2 dap 0 - dap 1	<b>7,48</b>	6,524	1,424	4,51	10,45	5,251	20	,000			

**Paired Samples Test for Group D**

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval of the Difference							
				Mean	Lower						
Pair 1 sap 0 - sap 1	<b>15,17</b>	11,027	2,299	10,41	19,94	6,599	22	,000			
Pair 2 dap 0 - dap 1	<b>3,70</b>	4,150	,865	1,90	5,49	4,271	22	,000			

Πίνακας 5.6: t – test για τον έλεγχο της μείωσης της αρτηριακής πίεσης στην 4<sup>η</sup> εβδομάδα θεραπείας στις τέσσερις ομάδες

Παρατηρούμε ότι και στις τέσσερις ομάδες η χορηγηθείσα θεραπεία προκάλεσε στατιστικά σημαντική μείωση τόσο της Συστολικής όσο και της Διαστολικής ΑΠ. Η προϋπόθεση για τη χρήση του t – test κατά ζεύγη είναι η κανονικότητα των δειγμάτων, αν και το t – test είναι ανθεκτικό σε μικρές παραβιάσεις της κανονικότητας.

Όμως, το δικό μας ερώτημα είναι αν υπερισχύει κάποια από τις τέσσερις θεραπείες έναντι των υπολούτων στη μείωση της Συστολικής και της Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης. Για το σκοπό αυτό θα εκτελέσουμε μια Ανάλυση Διακύμανσης κατά ένα Παράγοντα, συγκρίνοντας τη μέση ΑΠ των τεσσάρων ομάδων στην 4<sup>η</sup> εβδομάδα θεραπείας. Οι προϋποθέσεις για την καταλληλότητα του μοντέλου (κανονική κατανομή δειγμάτων, ίσες διακυμάνσεις) φαίνονται παρακάτω (Πίνακες 5.6 και 5.7).

**Tests of Normality**

treatment group	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
sap 1	amlodipine	,156	22	,173	,960	22
	errosartan	,208	20	,023	,880	20
	amlodipine + indapamide	,224	21	,007	,941	21
	imidapril + indapamide	,246	23	,001	,900	23
dap 1	amlodipine	,147	22	,200*	,966	22
	errosartan	,130	20	,200*	,930	20
	amlodipine + indapamide	,153	21	,200*	,972	21
	imidapril + indapamide	,157	23	,145	,933	23

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

**Πίνακας 5.7:** Έλεγχοι κανονικότητας για τα δεδομένα της πρώτης φάσης του πειράματος στις τέσσερις ομάδες

**Test of Homogeneity of Variances**

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
sap 1	,530	3	82	,663
dap 1	1,783	3	82	,157

**Πίνακας 5.8:** Έλεγχος ισότητας διακυμάνσεων για τα δεδομένα της πρώτης φάσης του πειράματος στις τέσσερις ομάδες

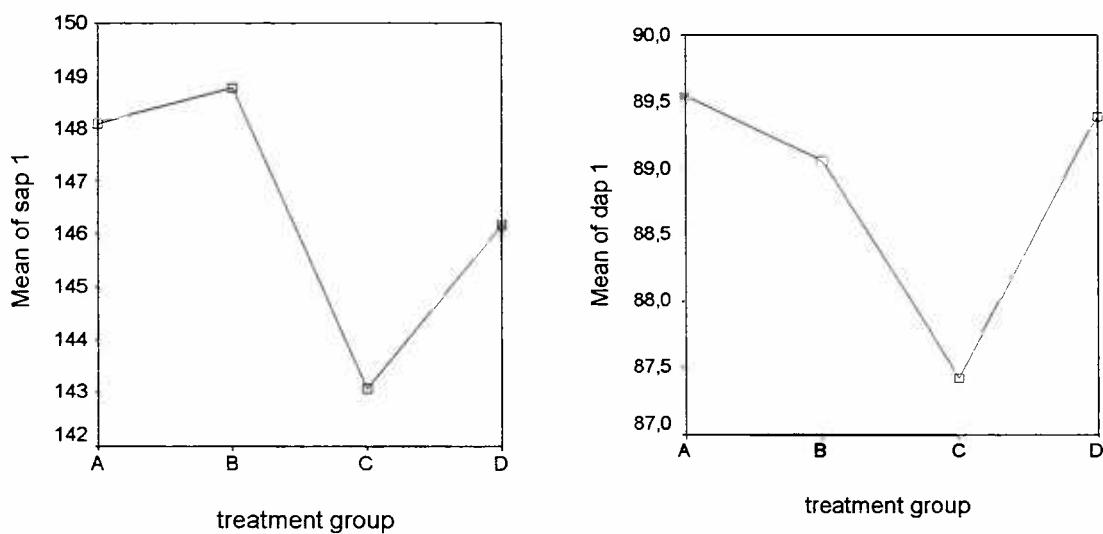
Η Ανάλυση Διακύμανσης φαίνεται στον επόμενο πίνακα (Πίνακας 5.8):

**ANOVA**

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
sap 1	Between Groups	409,675	3	136,558	1,733	,167
	Within Groups	6459,825	82	78,778		
	Total	6869,500	85			
dap 1	Between Groups	60,567	3	20,189	1,388	,252
	Within Groups	1193,026	82	14,549		
	Total	1253,593	85			

Πίνακας 5.9: Ανάλυση Διακύμανσης για τον έλεγχο της ισότητας των μέσων αρτηριακών πιέσεων στην πρώτη φάση του πειράματος στα τέσσερα δείγματα

Παρατηρούμε ότι, αν και υπάρχουν διαφορές στις μέσες πιέσεις ανάμεσα στις ομάδες, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ΣΑΠ ή τη ΔΑΠ των τεσσάρων ομάδων στις 4 εβδομάδες θεραπείας. Άρα, κανένα θεραπευτικό σχήμα δε φαίνεται να υπερισχύει έναντι του άλλου στο πείραμά μας. Παρακάτω φαίνονται τα διαγράμματα των μέσων ΑΠ για τα τέσσερα δείγματα στην 4<sup>η</sup> εβδομάδα θεραπείας.



Γράφημα 5.2: Διαγράμματα μέσων αρτηριακών πιέσεων στην πρώτη φάση του πειράματος στις τέσσερις ομάδες

#### 5.4 Δεύτερη Φάση του Πειράματος

Στη δεύτερη φάση του πειράματος χορηγήσαμε στις τέσσερις ομάδες ασθενών τα ίδια θεραπευτικά σχήματα, αλλά με αυξημένη δόση. Έτσι, από την τέταρτη εβδομάδα, διπλασιάστηκε η δόση της Αμλοδιπίνης στην 1<sup>η</sup> και 3<sup>η</sup> ομάδα και διπλασιάστηκαν επίσης η δόση της Επροσαρτάνης στην 2<sup>η</sup> και η δόση της Ιμιδαπρίλης στην 4<sup>η</sup> ομάδα. Οι Αρτηριακές Πιέσεις των ασθενών μετρήθηκαν ξανά μετά από άλλες 4 εβδομάδες θεραπείας, δηλαδή στην 8<sup>η</sup> εβδομάδα από την έναρξη του πειράματος. Τα νέα δεδομένα φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

**Ομάδα Α:** Αμλοδιπίνη 5 mg → Αμλοδιπίνη 10 mg

<b>Μεταβλητή</b>	<b>N</b>	<b>Μέσος</b>	<b>Τυπική Απόκλιση</b>	<b>Τυπικό Σφάλμα του Μέσου</b>
ΣΑΠ 2	22	139,73	7,808	1,665
ΔΑΠ 2	22	86,36	3,526	0,752

**Ομάδα Β:** Επροσαρτάνη 600 mg → Επροσαρτάνη 1200 mg

<b>Μεταβλητή</b>	<b>N</b>	<b>Μέσος</b>	<b>Τυπική Απόκλιση</b>	<b>Τυπικό Σφάλμα του Μέσου</b>
ΣΑΠ 2	20	143,30	6,666	1,490
ΔΑΠ 2	20	86,70	4,342	0,971

**Ομάδα Γ:** Αμλοδιπίνη 5 mg + Ινδαπαμίδη → Αμλοδιπίνη 10 mg + Ινδαπαμίδη

<b>Μεταβλητή</b>	<b>N</b>	<b>Μέσος</b>	<b>Τυπική Απόκλιση</b>	<b>Τυπικό Σφάλμα του Μέσου</b>
ΣΑΠ 2	21	134,90	5,770	1,259
ΔΑΠ 2	21	81,86	4,028	0,879

**Ομάδα Δ:** Ιμιδαπρίλη 5 mg + Ινδαπαμίδη → Ιμιδαπρίλη 10 mg + Ινδαπαμίδη

<b>Μεταβλητή</b>	<b>N</b>	<b>Μέσος</b>	<b>Τυπική Απόκλιση</b>	<b>Τυπικό Σφάλμα του Μέσου</b>
ΣΑΠ 2	23	137	6,523	1,360
ΔΑΠ 2	23	85,39	3,100	0,646

**Πίνακας 5.10:** Δεδομένα μετρήσεων αρτηριακής πίεσης στην 8<sup>η</sup> εβδομάδα θεραπείας για τις τέσσερις ομάδες

Η αποτελεσματικότητα της αύξησης της δόσης των αντιϋπερτασικών στα πλαισια της κάθε ομάδας ξεχωριστά ελέγχεται με το t - test κατά ζεύγη, όπως προηγουμένως. Συγκρίνοντας τις μέσες αρτηριακές πιέσεις για κάθε ομάδα στην 4<sup>η</sup> και στην 8<sup>η</sup> εβδομάδα, παίρνουμε τα ακόλουθα αποτελέσματα:

**Paired Samples Test for Group A**

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)		
	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval of the Difference						
				Mean	Lower	Upper				
Pair 1 sap 1 - sap 2	8,36	5,661	1,207	5,85	10,87	6,929	21	,000		
Pair 2 dap 1 - dap 2	3,18	1,893	,404	2,34	4,02	7,883	21	,000		

**Paired Samples Test for Group B**

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)		
	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval of the Difference						
				Mean	Lower	Upper				
Pair 1 sap 1 - sap 2	5,45	3,203	,716	3,95	6,95	7,609	19	,000		
Pair 2 dap 1 - dap 2	2,35	1,694	,379	1,56	3,14	6,202	19	,000		

**Paired Samples Test for Group C**

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)		
	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval of the Difference						
				Mean	Lower	Upper				
Pair 1 sap 1 - sap 2	8,14	3,877	.846	6,38	9,91	9,626	20	,000		
Pair 2 dap 1 - dap 2	5,57	2,874	.627	4,26	6,88	8,885	20	,000		

**Paired Samples Test for Group 4**

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)		
	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval of the Difference						
				Mean	Lower	Upper				
Pair 1 sap 1 - sap 2	9,17	4,997	1,042	7,01	11,33	8,805	22	,000		
Pair 2 dap 1 - dap 2	4,00	2,335	,487	2,99	5,01	8,214	22	,000		

Πίνακας 5.11: t - test για τον έλεγχο της μείωσης της αρτηριακής πίεσης στην 8<sup>η</sup> εβδομάδα θεραπείας στις τέσσερις ομάδες

Παρατηρούμε ότι και στις τέσσερις ομάδες ο διπλασιασμός της δόσης των αντιϋπερτασικών φαρμάκων επέφερε μια περαιτέρω στατιστικά σημαντική μείωση της διαστολικής και της συστολικής αρτηριακής πίεσης.

Όπως και πριν, αυτό που κυρίως μας ενδιαφέρει είναι η σύγκριση της αποτελεσματικότητας των τεσσάρων θεραπευτικών σχημάτων. Ο έλεγχος και εδώ θα γίνει με μια one – way ANOVA. Οι προϋποθέσεις για την ορθότητα του μοντέλου φαίνονται παρακάτω:

**Tests of Normality**

treatment group	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
sap 2	amiodipine	,205	22	,016	,943	22
	eprosartan	,187	20	,066	,899	20
	amiodipine + indapamide	,183	21	,064	,943	21
	imidapril + indapamide	,135	23	,200*	,958	23
dap 2	amiodipine	,179	22	,066	,950	22
	eprosartan	,218	20	,014	,892	20
	amiodipine + indapamide	,201	21	,026	,939	21
	imidapril + indapamide	,189	23	,033	,948	23

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Πίνακας 5.12: Έλεγχοι κανονικότητας για τα δεδομένα της δεύτερης φάσης του πειράματος στις τέσσερις ομάδες

**Test of Homogeneity of Variances**

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
systolic bp at 8 weeks	,708	3	82	,550
diastolic bp at 8 weeks	1,154	3	82	,333

Πίνακας 5.13: Έλεγχος ισότητας διακυμάνσεων για τα δεδομένα της δεύτερης φάσης του πειράματος στις τέσσερις ομάδες

Χωρίς σημαντική παραβίαση της κανονικότητας και χωρίς να μπορούμε να απορρίψουμε τη υπόθεση της ισότητας των διακυμάνσεων ( $p > 0,05$  στη δοκιμασία του Levene), προχωρούμε στην ανάλυση της διακύμανσης:

**ANOVA**

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
sap 2	Between Groups	815,162	3	271,721	5,979	,001
	Within Groups	3726,373	82	45,444		
	Total	4541,535	85			
dap 2	Between Groups	309,090	3	103,030	7,313	,000
	Within Groups	1155,341	82	14,090		
	Total	1464,430	85			

Πίνακας 5.14: Ανάλυση Διακύμανσης για τον έλεγχο της ισότητας των μέσων αρτηριακών πιέσεων στη δεύτερη φάση του πειράματος στα τέσσερα δείγματα

Παρατηρούμε ότι το στατιστικό F του ελέγχου για την ισότητα των μέσων πιέσεων των τεσσάρων ομάδων δίνει τιμές στην περιοχή απόρριψης με  $p - value \leq 0,001$  τόσο για τη διαστολική όσο και για τη συστολική αρτηριακή πίεση. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις αρτηριακές πιέσεις στο τέλος του πειράματος ανάμεσα σε τουλάχιστον δύο ομάδες ασθενών.

Για να διαπιστώσουμε ανάμεσα σε ποιες συγκεκριμένα ομάδες συμβαίνει αυτό προχωρούμε σε δοκιμασίες πολλαπλών συγκρίσεων. Για τις πολλαπλές συγκρίσεις χρησιμοποιήσαμε το L.S.D. κριτήριο (Least Significant Difference). Τα αποτελέσματα φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

**Multiple Comparisons for ANOVA at week 8**

LSD

Dependent Variable (I) treatment group	(J) treatment group	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
<b>sap 2</b>	amlodipine (A)	-3,57	2,083	,090	-7,72	,57
	amlodipine + indap (C)	4,82*	2,057	,021	,73	8,91
	imidapril + indap (D)	2,73	2,010	,179	-1,27	6,73
	eprosartan (B)	3,57	2,083	,090	-,57	7,72
	amlodipine	8,40*	2,106	,000	4,21	12,59
	amlodipine + indap (C)	6,30*	2,061	,003	2,20	10,40
	amlodipine + indap (C)	-4,82*	2,057	,021	-8,91	-,73
	amlodipine	-8,40*	2,106	,000	-12,59	-4,21
	eprosartan (B)	-2,10	2,035	,306	-6,14	1,95
<b>dap 2</b>	imidapril + indap (D)	-2,73	2,010	,179	-6,73	1,27
	amlodipine	-6,30*	2,061	,003	-10,40	-2,20
	amlodipine + indap (C)	2,10	2,035	,306	-1,95	6,14
	amlodipine (A)	-,34	1,160	,773	-2,64	1,97
	amlodipine + indap (C)	4,51*	1,145	,000	2,23	6,78
	imidapril + indap (D)	,97	1,119	,388	-1,25	3,20
	eprosartan (B)	,34	1,160	,773	-1,97	2,64
	amlodipine	4,84*	1,173	,000	2,51	7,18
	imidapril + indap (D)	1,31	1,148	,257	-,97	3,59
	amlodipine + indap (C)	-4,51*	1,145	,000	-6,78	-2,23
	amlodipine	-4,84*	1,173	,000	-7,18	-2,51
	eprosartan (B)	-3,53*	1,133	,003	-5,79	-1,28
	imidapril + indap (D)	-,97	1,119	,388	-3,20	1,25
	amlodipine	-1,31	1,148	,257	-3,59	,97
	amlodipine + indap (C)	3,53*	1,133	,003	1,28	5,79

\*. The mean difference is significant at the .05 level.

Πίνακας 5.15: Πολλαπλές συγκρίσεις μέσων αρτηριακών πιέσεων στη δεύτερη φάση του πειράματος

## 5.5 Σχολιασμός Αποτελεσμάτων

Όσον αφορά τη Συστολική Αρτηριακή Πίεση, τα αποτελέσματα δείχνουν καθαρά την υπεροχή των θεραπευτικών σχημάτων με συνδυασμό φαρμάκων έναντι της μονοθεραπείας. Βλέπουμε ότι ο συνδυασμός Αμλοδιπίνη + Ινδαπαμίδη (Ομάδα 3) υπερέχει σαφώς τόσο έναντι της μονοθεραπείας με Αμλοδιπίνη (Ομάδα 1) ( $p = 0,021$ ), όσο και έναντι της μονοθεραπείας με Επροσαρτάνη (Ομάδα 2) ( $p < 0,001$ ). Ο συνδυασμός Ιμιδαπρίλη + Ινδαπαμίδη (Ομάδα 4) αποδεικνύεται ισοδύναμος με τον

συνδυασμό Αμλοδιπίνη + Ινδαπαμίδη ( $p = 0,306$ ) και με τη μονοθεραπεία με Αμλοδιπίνη ( $p = 0,179$ ), αλλά υπερέχει έναντι της μονοθεραπείας με Επροσαρτάνη ( $p = 0,003$ ).

Τα αποτελέσματα για τη Διαστολική Αρτηριακή Πίεση είναι ανάλογα. Ο συνδυασμός Αμλοδιπίνη και Ινδαπαμίδη (Ομάδα 3) αποδεικνύεται αποτελεσματικότερος όλων των λοιπών θεραπευτικών επιλογών ( $p < 0,003$ ). Τα υπόλοιπα σχήματα δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΕΠΙΛΟΓΟΣ

#### 6.1 Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα του πειράματος που διενεργήθηκε σε 86 ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς σχετικά με την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού φαρμάκων έναντι της μονοθεραπείας στη μείωση της Συστολικής και της Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης, θα λέγαμε ότι διαπιστώνεται μια σαφής υπεροχή της συνδυασμένης θεραπείας έναντι της μονοθεραπείας.

Ο συνδυασμός ενός καθιερωμένου αναστολέα των υποδοχέων ασβεστίου (Αμλοδιπίνη) με ένα δημοφιλές θειαζιδικό διουρητικό (Ινδαπαμίδη) απεδείχθη πολύ ισχυρός στη μεσοπρόθεσμη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ηλικιωμένους υπερτασικούς χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου. Αξίζει δε να σημειώσουμε ότι το αποτέλεσμα αυτό επετεύχθη όχι με τη δόση εφόδου της Αμλοδιπίνης (5 mg ημερησίως), αλλά με τη δόση των 10 mg ημερησίως σε σταθερό συνδυασμό με Ινδαπαμίδη 2,5 mg ημερησίως.

Ο συνδυασμός του αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης I Ιμιδαπρίλη 10 mg ημερησίως με την Ινδαπαμίδη απεδείχθη εξίσου αποτελεσματικός με τον προαναφερθέντα συνδυασμό στη μείωση της συστολικής ΑΠ, αλλά πιο αδύναμος στη μείωση της διαστολικής ΑΠ. Ωστόσο και εδώ ο συνδυασμός απεδείχθη πιο αποτελεσματικός από τη μονοθεραπεία με τον αποκλειστή των AT<sub>1</sub> υποδοχέων της αγγειοτασίνης II Επροσαρτάνη στη μέγιστη δοσολογία των 1200 mg ημερησίως.

Τα παραπάνω αποτελέσματα κρίνονται συμβατά με τις περισσότερες διεθνείς μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της αντιϋπερτασικής θεραπείας. Σε ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου ο συνδυασμός οποιουδήποτε φαρμάκου που παρεμβαίνει στον άξονα ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (α – MEA, αποκλειστές AT<sub>1</sub>) με ένα θειαζιδικό διουρητικό αποτελεί μια θεραπευτική πρόταση εκλογής για το μεσοπρόθεσμο έλεγχο της αρτηριακής υπέρτασης.

## **6.2 Επίλογος**

Ο έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης και οι θεραπευτικές στρατηγικές προς αυτήν την κατεύθυνση αποσκοπούν στην εξάλειψη ενός πολύ σημαντικού παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και στη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης τόσο των ηλικιωμένων ασθενών χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου όσο και των ασθενών με πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου κάθε ηλικίας.

Η διεθνής και εγχώρια έρευνα για την κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της αρτηριακής υπέρτασης βρίσκεται σε διαρκή άνθηση και τα νεώτερα δεδομένα κατακλύζουν τη διεθνή επιστημονική βιβλιογραφία αποδεικνύοντας ότι η αρτηριακή υπέρταση και ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος αφορούν όλες τις εθνότητες και όλες τις κοινωνίες ασχέτως γεωγραφικού, κοινωνικού ή οικονομικού χαρακτήρα.

Η αρτηριακή υπέρταση μας αφορά όλους και καθέναν μας ξεχωριστά. Οι στατιστικές δείχνουν ότι οι περισσότεροι υπερτασικοί αγνοούν την κατάστασή τους, ενώ και οι διαγνωσμένοι υπερτασικοί υποθεραπεύονται καθιστώντας εαυτούς υποψηφίους για την ανάπτυξη σημαντικής καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η ανάληψη πρωτοβουλίας εκ μέρους του καθενός μας για τον αυτοέλεγχο και αυτοπεριορισμό της αρτηριακής υπέρτασης, αλλά και η αγαστή συνεργασία με τον θεράποντα ειδικό κρίνονται επιβεβλημένες στα πλαίσια μιας ανθυγιεινής κοινωνίας με καθημερινή συνεχή πίεση τόσο σε σωματικό όσο και σε ψυχολογικό επίπεδο.





## ΑΝΑΦΟΡΕΣ

**Moser M. (1992).** *High Blood Pressure* in ‘Yale University School of Medicine Heart Book’, Hearst Books, New York.

**Black H. (1992).** *Cardiovascular risk Factors* in ‘Yale University School of Medicine Heart Book’, Hearst Books, New York.

**Collège des Enseignants d’Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (2004).** *Facteurs de risque cardio-vasculaire et prévention.*

**Padwal R., Straus S. and McAlister F. (2001).** *Evidence based management of hypertension: Cardiovascular risk factors and their effects on the decision to treat hypertension: evidence based review* BMJ ;322;977-980

**2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension (2003)** Journal of Hypertension; 21:1011–1053

**Madore F. (2004).** *Facteurs de risque vasculaire et insuffisance rénale* Médecine/Sciences; 20 : 1100-3

**Brown MJ, Cruickshank JK et al. (2003).** *Better blood pressure control: how to combine drugs.* Journal of Human Hypertension 17, 81–86

**Ελληνική Εταιρία Μελέτης της Υπέρτασης (2005).** Πρακτικές Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Υπέρταση

**Scholz H. (2002).** *Geschichte der Arzneimittelentwicklung.* Z Kardiol 91: Suppl 4, IV/34–IV/42

**U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program (2004) *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*. NIH Publication No. 04-5230**

**National Institute for Health and Clinical Excellence (2006). NICE clinical guideline 34: Management of Hypertension in Adults in Primary Care**

**Υπουργείο Υγείας & Πρόνοιας (2001). Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης από τον κλινικό γιατρό**

**World Health Organization (WHO)/International society of Hypertension (ISH) Writing Group (2003). Statement on Management of Hypertension. Journal of Hypertension 21: 1983-1992**

**Βασδέκης Β., Ψαράκης Σ. (2005). Σημειώσεις για το Μάθημα: Ανάλυση Διακόμανσης και Σχεδιασμός Πειραμάτων. Τμήμα Στατιστικής Οικονομικού Πανεπιστημίου Αθηνών.**



Δυπέλ

