

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

ΣΧΟΛΗ: ΣΕΥΠ

ΤΜΗΜΑ: ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

**ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ
ΣΤΑΣΕΙΣ, ΑΠΟΨΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΛΗΨΕΙΣ
ΑΤΟΜΩΝ ΑΝΩ ΤΩΝ 40 ΕΤΩΝ**

**BLOOD PRESSURE
ATTITUDE, VIEWS AND BELIEFS REGARDING
PEOPLE OVER 40 YEARS OLD**

ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: Βαρβάρα Λέφα

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ:

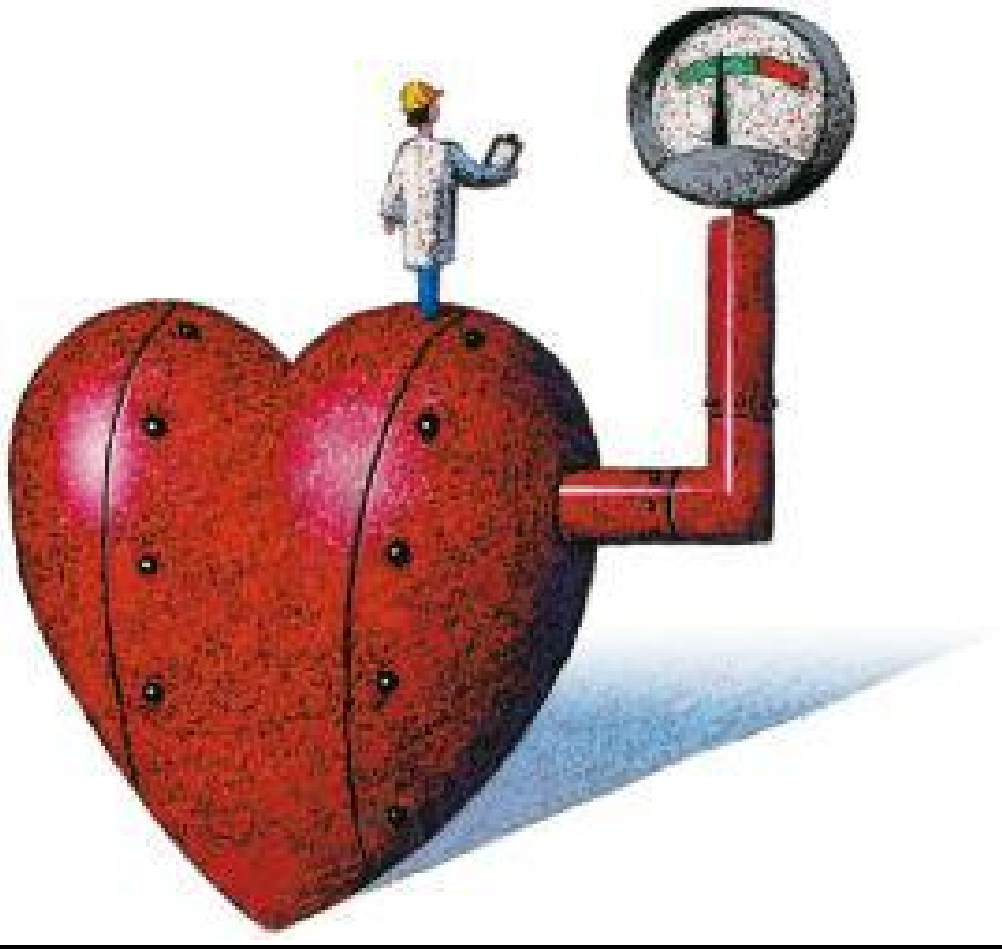
Δέσπω Χαλκιοπούλου

Γεώργιος Κουλογεωργίου

Δήμητρα Χολή

ΠΑΤΡΑ 2014

Με την ελπίδα πως με την παρούσα πτυχιακή εργασία θα φέρουμε τον κόσμο ακόμη πιο κοντά...



Ευχαριστούμε πολύ την κα.Λέφα για τις πολύτιμες συμβουλές της.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η γνωριμία με την αρτηριακή πίεση, η εξοικείωση με τα χαρακτηριστικά της νόσου της υπέρτασης, η μελέτη της παθοφυσιολογίας της νόσου, καθώς και η διεξαγωγή μιας περιγραφικής έρευνας για τον προσδιορισμό των στάσεων ενός δείγματος πληθυσμού γύρω από την υπέρταση και την ελαχιστοποίηση της άγνοιας του γενικού πληθυσμού.

Η νόσος της υπέρτασης έχει λάβει ευρείες κοινωνικές διαστάσεις, συναντάται σε μεγάλο αριθμό οικογενειών και σε άτομα κάθε ηλικίας ιδιαίτερος άνω των 40 ετών. Η υπέρταση μπορεί να συνυπάρχει και με άλλες παθήσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια νεφρική νόσος, καρδιακές παθήσεις, η στεφανιαία νόσος και επίσης έχει συσχετισθεί αιτιωδώς με εμφάνιση εμφράγματος μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κ.ά. Η εργασία μας ξεκινάει από τη μελέτη του απαιτούμενου θεωρητικού υπόβαθρου της αρτηριακής πίεσης, στη συνέχεια εκτείνεται στις μεθόδους μέτρησης της πίεσης της συστηματικής κυκλοφορίας, στις επιμέρους κατηγορίες της υπέρτασης, τα συμπτώματα, τους προγνωστικούς παράγοντες. Κατά τον τρόπο αυτό καθίσταται εμφανής η ανάγκη ενημέρωσης για τις σοβαρές παθολογικές επιπλοκές, η ανάγκη συχνού ελέγχου της αρτηριακής μας πίεσης καθώς και οι ανάγκες για περαιτέρω πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία. Μελετώνται οι μέθοδοι θεραπευτικής διαχείρισης και αντιμετώπισης, συγκρίνονται λεπτομερώς εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα, περιγράφονται συνδυαστικές αντιυπερτασικές θεραπείες και τέλος παρουσιάζονται και μετα-αναλύσεις διαφόρων ερευνών για τις εναλλακτικές αντιυπερτασικές φαρμακευτικές αγωγές για να αποφανθούμε για το βέλτιστο (το καλύτερο) αντιυπερτασικό φάρμακο, που είναι τα θειαζιδικά διουρητικά ή οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης κατά περίπτωση.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ ΚΑΤΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Το **πρώτο κεφάλαιο** είναι αφιερωμένο στη συνοπτική ανασκόπηση της πίεσης του αίματος, που αποτελεί ένα από τα ζωτικά σημεία του οργανισμού. Παρουσιάζονται και τα υπόλοιπα ζωτικά σημεία. Αναφέρονται τα δύο είδη αρτηριακής πίεσης, συστολική και διαστολική, ανάλογα με την αντλητική λειτουργία του καρδιακού κύκλου. Μελετώνται λεπτομερώς τα πιθανά σημεία μέτρησης των καρδιακών κτύπων (καρδιακή συχνότητα) στο ανθρώπινο σώμα, και οι επεμβατικές και μη επεμβατικές μέθοδοι μέτρησης της πίεσης, που είναι η ψηλάφηση, η ακροαστική μέθοδος με ανεροειδές σφυγμομανόμετρο ή μανόμετρο υδραργύρου με περιχειρίδα και η ταλαντωσιμετρική μέθοδος.

Στο **δεύτερο κεφάλαιο** παρουσιάζονται συνοπτικά ο ορισμός και τα είδη της υπέρτασης, ιδιοπαθής και δευτεροπαθής, ενώ κρίνεται σκόπιμη μία σύντομη ιστορική

αναδρομή της νόσου και της θεραπείας της. Συνοψίζονται στη συνέχεια οι ενδείξεις και τα συμπτώματα των υπερτασικών ατόμων, γίνεται αναφορά στα πρόσθετα σημεία και συμπτώματα που μπορούν να υποδείξουν δευτεροπαθή υπέρταση και αναφέρεται η διάγνωση των υπερτασικών επεισοδίων έκτακτης ανάγκης που είναι γνωστά και ως «κακοήθης» υπέρταση ή υπερτασική κρίση. Περιγράφονται οι προγνωστικοί παράγοντες και τα οφέλη της πρόληψης της νόσου τόσο για τους ασθενείς όσο και για το γενικό πληθυσμό, και ορισμένες στρατηγικές-μέτρα αλλαγής τρόπου ζωής. Τέλος σύντομη αναφορά γίνεται σε μία ειδική περίπτωση, την ορθοστατική υπέρταση, τα συμπτώματα της και διασυνδέσεις της με άλλες διαταραχές.

Στο **τρίτο κεφάλαιο** πραγματοποιείται ανάλυση της παθοφυσιολογίας της υπέρτασης που επιχειρεί να ερμηνεύσει τα αίτια της νόσου. Εξετάζονται οι δύο παράγοντες που καθορίζουν την αρτηριακή πίεση: η καρδιακή παροχή και η περιφερική αντίσταση (μέτρηση, αίτια μεταβολής, φυσιολογικές τιμές). Δίνονται ενδεικτικά στοιχεία για την ύπαρξη γενετικής επιρροής και το ρόλο του αυτόνομου νευρικού συστήματος στη νόσο. Τέλος μελετάται το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης που η διαταραχή του οδηγεί σε υπέρταση και είναι ουσιαστικό για την κατανόηση της παθογένειας και άλλων συνιστωσών του καρδιομεταβολικού συνδρόμου.

Το **τέταρτο κεφάλαιο** μελετά σε μεγαλύτερη λεπτομέρεια την παθογένεια της υπέρτασης, αναφέρεται ενδελεχώς στην αντίσταση στην ινσουλίνη και το οξειδωτικό στρες. Κατ' αρχήν στην υπέρταση συναντώνται ανωμαλίες στο νεφρικό χειρισμό νατρίου. Η ινσουλίνη ενισχύει την επαναπορρόφηση νατρίου στα νεφρά. Επομένως σε υπερ-ινσουλιναιμικές συνθήκες δημιουργείται υπέρταση. Στη συνέχεια περιγράφεται η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος αφού αυτή σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο κύριος μηχανισμός με τον οποίο το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μέσω παραγωγής δραστικών ειδών οξυγόνου (οξειδωτικό στρες). Σε ασθενείς με αντίσταση ινσουλίνης ή έκδηλο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 υπάρχει ένδειξη ότι η αναστολή της αγγειοτενσίνης έχει ευεργετική επίδραση. Παρουσιάζονται μία σειρά από τυχαιοποιημένες μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο placebo που αποδεικνύουν αυτή την ευεργετική επίδραση της αναστολής της αγγειοτενσίνης.

Στο **πέμπτο κεφάλαιο** εστιάζουμε τη μελέτη μας ειδικότερα στη διάγνωση και στον αριθμό των κλινικών μετρήσεων που συνιστούν τα πρωτόκολλα εθνικών οργανισμών για την καθιέρωση της διάγνωσης. Θα σταθούμε στη συνέχεια στη θεραπευτική αντιμετώπιση που περιλαμβάνει: μέτρα – αλλαγές στον τρόπο ζωής, διατροφικές αλλαγές, ενιαία φαρμακευτική αγωγή ή και συνδυασμένη φαρμακευτική αγωγή. Αναφερόμαστε στους θεραπευτικούς στόχους για δύο ειδικότερες ομάδες, αυτή των ηλικιωμένων και αυτή των ατόμων με ανθεκτική υπέρταση. Ακολουθώντας παρουσιάζουμε μία μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων επιδημιολογικών μελετών για τη σχέση υπέρτασης και καρδιαγγειακού κινδύνου, η μετα-ανάλυση επιβεβαιώνει οφέλη της θεραπείας και αποτροπή κινδύνων εγκεφαλικού επεισοδίου, στεφανιαίας νόσου και καρδιακής ανεπάρκειας. Τέλος αναφερόμαστε σε μια βάση δεδομένων πολλών μακροχρόνιων μελετών επιβίωσης σχετικά με τη βέλτιστη θεραπεία εκλογής.

Στο **έκτο** κεφάλαιο αναλύεται μία ακόμα μελέτη επιβίωσης συγκριτική δύο θεραπευτικών σχημάτων : των θειαζιδικών διουρητικών που αποτελούν την κλασική θεραπεία και των αναστολέων της αγγειοτενσίνης που αποτελούν μια πιο σύγχρονη θεραπεία. Δίνεται ο σχεδιασμός της μελέτης, τα κριτήρια ένταξης στη δοκιμασία, οι στόχοι των θεραπευτικών σχημάτων , τα καταληκτικά τους σημεία και η στατιστική τους ανάλυση.

Πιθανή σχέση υπέρτασης και αθηροσκλήρωσης και μια συνοπτική παθοφυσιολογία της αθηρογένεσης στα αρτηριακά τοιχώματα σύμφωνα με σύγχρονες θεωρίες, αποτελούν το αντικείμενο του **έβδομου** κεφαλαίου. Ταυτόχρονα μία μελέτη της καρδιολογικής εταιρείας Κύπρου για τη θεραπεία, τη διασύνδεση με τον κίνδυνο εγκεφαλικού και το πρόβλημα ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικά άτομα στην Κύπρο είναι το αντικείμενο του **όγδου** κεφαλαίου, το οποίο κλείνει με ένα υπόδειγμα τυποποιημένης κανονικής κατανομής για τα φυσιολογικά όρια πέρα από τα οποία έχουμε υπέρταση.

Το ερευνητικό μέρος της εργασίας περιλαμβάνει δύο επιπλέον κεφάλαια. Στο **ένατο** κεφάλαιο πραγματοποιείται η περιγραφή της ερευνητικής διαδικασίας που υιοθετήσαμε. Διερευνώνται οι στάσεις και αντιλήψεις ενός δείγματος πληθυσμού για την υπέρταση . Διατυπώνεται το πρόβλημα στο οποίο επικεντρώνεται η έρευνα και οι στόχοι που επιδιώκονται για ελαχιστοποίηση άγνοιας , αφύπνιση, ενημέρωση, διαμόρφωση ευνοϊκών συνθηκών πρόγνωσης και πρόληψης. Δίνεται ο ορισμός του γνωστικού, του συναισθηματικού και του συμπεριφοριστικού στοιχείου των στάσεων πληθυσμού. Γίνεται αναφορά στα κριτήρια ένταξης στην έρευνα , και περιγράφονται οι ερωτήσεις του ερωτηματολογίου που διανεμήθηκε για τη συλλογή δεδομένων. Το κεφάλαιο κλείνει με τα ατομικά, δημογραφικά χαρακτηριστικά στοιχεία του δείγματος (φύλο, ηλικία, επαγγελματική απασχόληση, μορφωτικό επίπεδο).

Στο **δέκατο** κεφάλαιο υλοποιείται η ερευνητική διαδικασία και παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της περιγραφικής κατανομής του δείγματος σε κυκλικά γραφήματα στο Excel. Η στατιστική ανάλυση είναι μονομεταβλητή και σε ορισμένες περιπτώσεις επιχειρείται συσχέτιση περισσότερων της μιας παραμέτρων. Προκύπτει συντριπτική πλειοψηφία γνώσης της υπέρτασης και του τρόπου μέτρησης της πίεσης και σημαντική εξάρτηση αυτών που την αγνοούν από το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης. Επίσης η συντριπτική πλειοψηφία έχει μετρήσει την πίεσή τους στο παρελθόν. Συσχετίστηκε η ηλικία με τα ποσοστά αυτών που λαμβάνουν φάρμακα εξαιτίας χρόνιας πάθησης. Έγινε ηλικιακή κατανομή αυτών που λαμβάνουν φάρμακα για υπέρταση. Παρατηρήθηκαν μικρά ποσοστά που πάσχουν από καρδιακή πάθηση ή από νεφρική νόσο και πραγματοποιήθηκε συσχέτισή τους με τη λήψη αντιυπερτασικής θεραπείας. Αναλύθηκαν τα ποσοστά αυτών που έχουν υπέρταση, αυτών που έχουν συγγενή με υπέρταση, αυτών που έχουν σακχαρώδη διαβήτη οπότε συνδυάστηκε ο διαβήτης με την υπέρταση σε υψηλό ποσοστό σημαντικότητας. Τέλος συσχετίστηκαν με εμφάνιση υπέρτασης η λήψη ή όχι πρωινού, η κατανάλωση ποσότητας γλυκών, το κάπνισμα , η υιοθέτηση αθλητικής ζωής κ.ά.

SUMMARY

The objectives of this project is to introduce general information about blood pressure , to familiarize readers with the features of hypertension disease, to study its pathophysiology , and to conduct a descriptive statistical survey in order to identify the attitudes of a population sample about hypertension and to minimize the general population's ignorance .

Hypertension disease has received major social significance , it is quite often encountered in a great number of families and people of all ages particularly over 40 years of age . Hypertension may coexist together with other pathological conditions such as diabetes , chronic kidney disease , coronary heart disease , and is also causally associated with the occurrence of myocardial infarction , cerebrovascular accident etc. Our project begins with the study of the required theoretical background for blood pressure , subsequently it extends to the methods of measuring the systemic circulation pressure , to the separate subcategories of hypertension , its symptoms and prognostic factors . Thus , the need for information on hypertension's serious pathological complications , as well as the need for frequent monitoring of blood pressure even in healthy individuals and our needs for further prevention, diagnosis and treatment become evident . Methods of therapeutic management and treatment of the disease are being studied , they are compared in detail with alternative regimens , combined antihypertensive treatments are described , and finally meta-analyses of various studies on alternative antihypertensive medications are presented so as to decide on the optimal (best) antihypertensive drug , which is thiazide diuretics or angiotensin converting enzyme inhibitors , where applicable.

SUMMARY OF CONTENTS BY CHAPTER

The **first chapter** is devoted to a brief overview of blood pressure , which constitutes one of the vital signs of human body . The rest vital signs are equally presented . The two separate types of arterial pressure are mentioned , which are the systolic and diastolic pressure , depending on the pumping function of the cardiac cycle . The possible measuring points of heartbeats (heart frequency) in the human body are studied in detail , as well as the invasive and non-invasive measuring methods of blood pressure , which are the palpation , the auscultatory method using an aneroid sphygmomanometer or mercury manometer with cuff and the oscillatory method .

In the **second chapter** the definition and different types of hypertension are summarized , primary (idiopathic) and secondary hypertension , whereas a concise historical review of the disease and its treatment methods is considered to be appropriate . Next , the signs and symptoms of hypertensive individuals are briefly presented , and reference is made to the additional signs and symptoms that may indicate secondary hypertension and finally to the diagnosis of hypertensive emergency episodes known as “malignant” hypertension or hypertensive crisis . The prognostic factors are described as well as the benefits of the prevention of the disease for both patients and the general population , and some strategies – measures for lifestyle changes . Eventually a concise mention is made on a special case , the so-called orthostatic hypertension , its symptoms and its interconnections with other disorders as well .

In the **third chapter** an analysis of the pathophysiology of hypertension shall be performed that attempts to interpret the causes of the disease . The two factors that determine arterial pressure are examined : cardiac output and peripheral resistance (measurement , causes of variation , normal levels) . Evidence is given on the existence of a genetic influence of the disease and the role of the autonomic nervous system . Finally , the renin-angiotensin-aldosterone system is studied , whose disorder leads to hypertension and is essential for the understanding of the pathogenesis for other components of the cardiometabolic syndrome as well.

The **fourth chapter** examines in greater detail the pathogenesis of hypertension , referring thoroughly to insulin resistance and oxidative stress . First of all , abnormalities of renal sodium handling are encountered during hypertension . Insulin enhances sodium reabsorption in kidneys . Therefore , under hyper-insulinemic conditions beneficial ground for the development of hypertension is created . Subsequently the activation of sympathetic nervous system is described since this is highly related to insulin resistance . The principal mechanism whereby the renin-angiotensin-aldosterone system increases insulin resistance is through the production of reactive oxygen species (oxidative stress) . In patients with insulin resistance or overt type 2 diabetes there is evidence that inhibition of angiotensin has a beneficial impact . A series of randomized placebo controlled trials are presented , demonstrating these beneficial effects of angiotensin inhibition .

In the **fifth chapter** we focus our study particularly on the diagnosis and on the number of clinical measurements that are suggested by the protocols of national organizations to establish the diagnosis . Thereafter , we will analyze the treatment methods including : measures of lifestyle changes , dietary changes , a single medication or the application of a combinatorial medication . We refer to the therapeutic targets relating with two specific groups , the elderly and individuals with resistant hypertension . Then we present a meta-analysis of randomized epidemiological surveys about the relationship between hypertension and cardiovascular risk , the meta-analysis confirms essential benefits of treatment and prevention of risks of stroke , coronary heart disease and heart failure . In the end of the chapter , we refer to a database of several long-term survival studies concerning the optimal treatment choice .

The **sixth chapter** describes another comparative survival study regarding two parallel regimens : thiazide diuretics , which are the standard conventional treatment and angiotensin inhibitors which are a modern treatment. The following elements are given : study design , inclusion criteria in the test , the targets of therapeutic regimens , their end-points and their statistical analysis .

Potential relation between hypertension and atherosclerosis along with a short explanation of pathophysiology of atherogenesis on the arterial walls , according to modern theories , consist the subject of the **seventh chapter** . At the same time , a study of the Cyprus Society of Cardiology for the treatment , the interconnection with stroke risk and the problem of controlling blood pressure in hypertensive individuals in Cyprus is the subject of the **eighth chapter** , which is completed by a standard normal distribution model for the normal values , beyond which hypertension emerges .

The research part of our project includes two additional chapters . In the **ninth chapter** we give the description of the researching procedure that we have adopted during our survey . We investigate the attitudes and perceptions of a population sample about hypertension . We formulate the problem on which our research is focused , and the aims sought to minimize ignorance , and to maximize awakening of individuals , information , update , and establishment of favorable conditions for prediction and prevention . We give the definition of cognitive , emotional and behavioral component of population attitudes . Reference is made to the criteria for inclusion in the survey , and the questions that are included in the questionnaire distributed to collect data are outlined . The chapter ends with the individual , demographic characteristics of the sample (gender , age groups distribution , occupational groups distribution, and educational level) .

In the **tenth chapter** the research process is carried out and the results of the descriptive sample distribution are presented in pie charts implemented by Microsoft Excel . The statistical analysis is univariate and in some cases it is attempted to correlate more than one parameters between each other . An apparently vast majority of awareness arises as regards hypertension disease itself and its methods of measurement , and a significant dependence of those who are unaware from the low level of education . Furthermore , the vast majority have had their arterial pressure measured at least once in the past and this is another critical element of cognitive attitude of the investigated sample . Age was associated with percent rates of those receiving medication because of the existence of a chronic disease . Age distribution was made for those receiving antihypertensive medication . Low percentages suffering from heart disease or kidney disease were observed , and correlation of those was performed with the feature of taking antihypertensive drug treatment . We analyzed percent rates of those who suffer from hypertension , those who have relatives with hypertension , those having diabetes which was combined with hypertension in a high percentage of significance . Finally we correlated the prevalence of hypertension with taking or not breakfast and in how much quantity , the amount of sweets consumption , smoking , adopting sporting life etc.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ ΚΑΤΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟ.....	3
SUMMARY	6
SUMMARY OF CONTENTS BY CHAPTER	6

A ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Πίεση του Αίματος

1.1. Πίεση του Αίματος.....	13
1.2. Μέτρηση της Πίεσης του Αίματος.....	15
1.2.1. Ψηλάφηση.....	16
1.2.2. Ακροαστική Μέθοδος.....	17
1.2.3. Ταλαντωσιμετρική Μέθοδος.....	18

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Υπέρταση - Γενικό Θεωρητικό Υπόβαθρο

2.1 Υπέρταση.....	21
2.1.1 Φυσιολογικά Όρια της Πίεσης.....	21
2.1.2 Ιδιοπαθής (Πρωτοπαθής) και Δευτεροπαθής Υπέρταση	23
2.2 Ιστορία της Υπέρτασης.....	24
2.3 Ενδείξεις και Συμπτώματα.....	26
2.3.1 Δευτεροπαθής Υπέρταση.....	26
2.3.2 Υπερτασικές Κρίσεις – Υπέρταση Έκτακτης Ανάγκης.....	27
2.4 Πρόγνωση.....	29
2.5 Πρόληψη.....	29
2.6 Ορθοστατική Υπέρταση.....	31
2.6.1 Συμπτώματα της Ορθοστατικής Υπέρτασης.....	31
2.6.2 Διασυνδέσεις με άλλες Διαταραχές.....	32

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Υπέρταση – Παθοφυσιολογία

3.1	Εισαγωγή.....	34
3.1.1	Ολική Περιφερική Αντίσταση (TPR).....	35
3.1.1.1	Μέτρηση της Ολικής Περιφερικής Αντίστασης.....	35
3.1.1.2	Αίτια Μεταβολής της Ολικής Περιφερικής Αντίστασης.....	37
3.1.2	Καρδιακή Παροχή.....	38
3.1.2.1	Οι φυσιολογικές τιμές.....	39
3.1.2.2	Μειωμένη ΗΜV (ανά λεπτό καρδιακή παροχή).....	41
3.1.2.3	Αυξημένη ΗΜV (ανά λεπτό καρδιακή παροχή).....	42
3.2	Παθοφυσιολογία.....	42
3.3	Γενετικοί παράγοντες.....	44
3.4	Ο ρόλος του αυτόνομου νευρικού συστήματος.....	45
3.5	Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.....	47

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Παθογένεια της Υπέρτασης : Αντίσταση στην Ινσουλίνη – Οξειδωτικό Στρες

4.1	Διαχείριση νατρίου από τους νεφρούς.....	49
4.2	Ενεργοποίηση του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος.....	50
4.3	Οξειδωτικό Στρες.....	52
4.3.1	Ο Ρόλος του Οξειδωτικού Στρες στην Αντίσταση στην Ινσουλίνη...	56
4.4	Αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης στο καρδιομεταβολικό σύνδρομο : τιμές της πίεσης του αίματος πέραν του φυσιολογικού.....	58

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Διάγνωση και Θεραπεία

5.1	Διάγνωση.....	61
5.2	Θεραπευτική Αντιμετώπιση.....	63
5.2.1	Αλλαγές στον τρόπο ζωής.....	63
5.2.2	Λήψη Φαρμακευτικής Αγωγής.....	64
5.2.3	Συνδυασμοί Φαρμάκων.....	66
5.3	Ηλικιωμένοι.....	67
5.4	Ανθεκτική Υπέρταση.....	67
5.5	Το όφελος της θεραπείας και η αποτροπή των κινδύνων.....	68
5.6	Η επιλογή του «καλύτερου» αντιϋπερτασικού φαρμάκου : μελέτες επιβίωσης.....	69
5.7	Υπάρχουν διαφορές μεταξύ των ανωτέρω φαρμάκων που δεν αναδείχθηκαν στις μελέτες επιβίωσης ;.....	72
5.8	Διουρητικά : Φάρμακα πρώτης γραμμής – Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα.....	73
5.9	Συνδυασμένη Αντιϋπερτασική Θεραπεία.....	74
5.10	Κατευθυντήριες Γραμμές (Guidelines) - Συμπεράσματα	75

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. Συγκριτική Δοκιμαστική Μελέτη Δύο Θεραπευτικών Σχημάτων Υπέρτασης

6.1	Εισαγωγή.....	76
6.2	Μέθοδοι – Σχεδιασμός Μελέτης.....	78
6.3	Κριτήρια ένταξης ή αποκλεισμού από τη δοκιμασία.....	79
6.4	Στόχοι και Θεραπευτικά Σχήματα.....	80
6.5	Καταληκτικά Σημεία (End – Points).....	81
6.6	Έγκριση, υποστήριξη και διεξαγωγή της μελέτης.....	82
6.7	Στατιστική Ανάλυση.....	82
6.8	Αποτελέσματα – Υποκείμενα της μελέτης.....	84
6.9	Δεδομένα Αναφοράς.....	84
6.10	Φαρμακευτικές αγωγές - Αρτηριακή Πίεση.....	85
6.11	Καταληκτικές εκβάσεις.....	86
6.12	Συζήτηση των αποτελεσμάτων - εκβάσεων συγκριτικής θεώρησης των δύο θεραπευτικών σχημάτων, στα υπέρτασικά άτομα της Αυστραλιανής μελέτης.....	90

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. Υπέρταση και Αθηροσκλήρωση..... 94

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. Η υπέρταση σκοτώνει σιωπηλά – Γενικά στατιστικά στοιχεία των ορίων της αρτηριακής πίεσης..... 97

8.1	Κίνδυνος εγκεφαλικού.....	97
8.2	Πρόβλημα ρύθμισης.....	98
8.3	Διατροφή και άσκηση.....	99
8.4	Δωρεάν μετρήσεις.....	99
8.5	Το αλάτι προκαλεί μεγάλη ζημιά στα αγγεία.....	100
8.6	Στατιστικό υπόδειγμα μιας Τυποποιημένης Κανονικής Κατανομής (SND = standardized normal distribution) για τον προσδιορισμό των ορίων της υπέρτασης.....	101

B ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9. Περιγραφή της ερευνητικής διαδικασίας..... 109

9.1	Στάσεις και απόψεις πληθυσμού, διατύπωση του προβλήματος.....	109
9.2	Υλικό, κριτήρια ένταξης και μέθοδος.....	111
9.3	Διαδικασία συλλογής δεδομένων.....	112
9.4	Ηθική και δεοντολογία.....	113
9.5	Σκοπός της ερευνητικής διαδικασίας.....	113
9.6	Γενικά χαρακτηριστικά του δείγματος – ατομικά, δημογραφικά στοιχεία.....	114

9.6.1	Υπολογισμός ποσοστού ατόμων γυναικείου και ανδρικού φύλου	
9.6.2	Ηλικία - διαμέριση σε ηλικιακές ομάδες.....	115
9.6.3	Επίπεδο εκπαίδευσης των ερωτηθέντων.....	117
9.6.4	Επαγγελματική απασχόληση των ερωτηθέντων.....	118
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10. Υλοποίηση της ερευνητικής διαδικασίας.....		120
10.1	Μονομεταβλητή ανάλυση – Παρουσίαση των αποτελεσμάτων περιγραφικής κατανομής του δείγματος.....	120
	Ερωτήσεις του ερωτηματολογίου Μέρος 2	
10.2	Μονομεταβλητή ανάλυση – Παρουσίαση των αποτελεσμάτων περιγραφικής κατανομής του δείγματος	135
	Ερωτήσεις του ερωτηματολογίου Μέρος 3	
10.3	Παράθεση ερωτηματολογίου.....	
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΕΣ ΠΗΓΕΣ		149
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α.		152
	Τι είναι οι διπλές – τυφλές δοκιμαστικές πειραματικές μελέτες (double – blind experimental trials) στην ιατρική και τη νοσηλευτική ;	
	Τι είναι τα διπλά – τυφλά πειράματα ελεγχόμενα με εικονικό φάρμακο placebo (double – blind placebo controlled trials) ;	
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β.....		156
	RCTs : Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες	

Α ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Πίεση του Αίματος

1.1 Πίεση του Αίματος

Η πίεση του αίματος (blood pressure BP) , αναφερόμενη και ως αρτηριακή πίεση , είναι η πίεση που εξασκείται πάνω στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων από το αίμα το οποίο κυκλοφορεί σε αυτά . Συνιστά ένα από τα κυριότερα λεγόμενα ζωτικά σημεία του ανθρώπινου οργανισμού σε κάθε ασθενή . Όταν ο όρος «πίεση του αίματος» χρησιμοποιείται χωρίς περαιτέρω εξειδικευμένη προδιαγραφή , αναφέρεται συνήθως στην αρτηριακή πίεση της συστηματικής κυκλοφορίας του οργανισμού ¹ . Λέγοντας ζωτικά σημεία εννοούμε τα μέτρα των διαφόρων φυσιολογικών στατιστικών παραμέτρων , που πρέπει οπωσδήποτε να μετρώνται από τους νοσηλευτές και τους επαγγελματίες υγείας σε κάθε ασθενή που βρίσκεται υπό παρακολούθηση στο νοσοκομείο , ανεξαρτήτως της σοβαρότητας ή μη της καταστάσεώς του . Η πίεση του αίματος αποτελεί ένα ουσιώδες μέρος των ζωτικών στοιχείων , που πρέπει να περιλαμβάνεται σε κάθε μελέτη περίπτωσης ασθενούς . Τα υπόλοιπα είναι η καταγραφή της θερμοκρασίας του σώματος , η λήψη των καρδιακών παλμών ή του καρδιακού ρυθμού , και ο αναπνευστικός ρυθμός , αλλά μπορεί επίσης να συγκαταλέγονται σε αυτά και άλλες μετρήσεις ανάλογα με την ηλικία ² .

Κατά την διάρκεια κάθε κύπου της καρδιάς , η αρτηριακή πίεση διακυμαίνεται μεταξύ μίας μέγιστης και μίας ελάχιστης τιμής . Η μέγιστη αναφέρεται ως συστολική αρτηριακή πίεση (systolic blood pressure) και η

ελάχιστη ως διαστολική αρτηριακή πίεση (diastolic blood pressure) . Η πίεση του αίματος στην κυκλοφορία οφείλεται κατά κύριο λόγο στην αντλητική δράση της καρδιάς . Η καρδιά συμπεριφέρεται ως αντλία . Οι διαφορές στη μέση πίεση του αίματος είναι υπεύθυνες για τη ροή του αίματος από τη μία θέση της κυκλοφορίας στην άλλη . Αποτελούν , όπως λέμε από βιοχημική άποψη , το δυναμικό που είναι απαραίτητο για την προώθηση του αίματος διαμέσου του κυκλοφορικού συστήματος ¹ . Ο μέσος ρυθμός ροής του αίματος καθορίζεται τόσο από την πίεση του αίματος , όσο και από την αντίσταση που προβάλλεται στη ροή από τα αιμοφόρα αγγεία (περιφερική αντίσταση) ³ . Η μέση πίεση του αίματος μειώνεται καθώς το κυκλοφορούν αίμα απομακρύνεται από την καρδιά , μέσω των αρτηριών και των τριχοειδών αγγείων , λόγω των ιξωδών απωλειών ενέργειας . Η ροή δηλαδή κατά την επαφή του υγρού αίματος με τα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων δεν είναι άτριβη , αλλά ιξώδης . Παρατηρείται μία πτώση της μέσης αρτηριακής πίεσης καθ' όλη την έκταση του κυκλοφορικού , αν και το μεγαλύτερο μέρος της πτώσης λαμβάνει χώρα κατά μήκος των μικρών αρτηριών και αρτηριδίων (αρτηριολίων) . Η βαρύτητα επηρεάζει επίσης την πίεση του αίματος διαμέσου των υδροστατικών δυνάμεων (π.χ. ανάπτυξη υδροστατικής πίεσης κατά την όρθια στάση του σώματος) . Ομοίως οι βαλβίδες στις φλέβες , η αναπνοή , καθώς και η άντληση που προκαλείται από την σύσπαση των σκελετικών μυών επίσης επηρεάζουν την πίεση του αίματος στις φλέβες ¹ .

Όπως προαναφέρθηκε , η αρτηριακή πίεση όταν αναφέρεται χωρίς κάποια περαιτέρω εξειδικευμένη προδιαγραφή , χρησιμοποιείται για να υπονοήσει την συστηματική αρτηριακή πίεση που μετράται στον άνω βραχίονα ενός ατόμου και αποτελεί ένα μέτρο της πίεσης στην βραχιόνιο αρτηρία , την μείζονα αρτηρία στον άνω βραχίονα . Η πίεση του αίματος ενός ατόμου συνήθως εκφράζεται σε όρους της συστολικής πίεσης ως προς την διαστολική πίεση του ατόμου , και μετριέται σε χιλιοστά υδραργύρου (mmHg) , για παράδειγμα 120 / 80 . Επίσης είναι εκπεφρασμένη ως η ποσότητα πάνω από την κανονική ατμοσφαιρική πίεση (760 mmHg) , έτσι ώστε μία πίεση αίματος των 120 mmHg θα ήταν στην πραγματικότητα 880 mmHg πραγματικής πίεσης . Οι τιμές της πίεσης του αίματος ποικίλλουν στα υγιή άτομα , αλλά οι μεταβολές τους βρίσκονται υπό έλεγχο από το νευρικό και ενδοκρινικό σύστημα . Η υπέρταση είναι η πίεση του αίματος που βρίσκεται σε παθολογικά υψηλά επίπεδα , μπορεί να έχει πολλές αιτιολογίες και να κυμαίνεται από ήπια έως σοβαρή ⁴ .

1.2 Μέτρηση της Πίεσης του Αίματος

Η αρτηριακή πίεση μετράται συνήθως μέσω ενός σφυγμομανομέτρου , το οποίο παραδοσιακά χρησιμοποιούσε το ύψος μιας στήλης υδραργύρου που αντανακλούσε την τιμή της πίεσης του κυκλοφορούντος αίματος . Οι τιμές της αρτηριακής πίεσης αναφέρονται γενικά σε χιλιοστά υδραργύρου (mmHg) , αν και υπάρχουν ανεροειδή πιεσόμετρα και ηλεκτρονικές συσκευές που δεν περιέχουν σήμερα υδράργυρο ¹.

Για κάθε κτύπο της καρδιάς , η αρτηριακή πίεση διακυμαίνεται μεταξύ των τιμών της συστολικής και της διαστολικής πίεσης . Η συστολική πίεση είναι η πίεση αιχμής δηλαδή το μέγιστο της πίεσης στις αρτηρίες , η οποία λαμβάνει χώρα κοντά στο τέλος του καρδιακού κύκλου όταν οι κοιλίες της καρδιάς συμβάλλουν . Η διαστολική πίεση είναι η ελάχιστη πίεση στις αρτηρίες , η οποία εμφανίζεται κοντά στην αρχή του καρδιακού κύκλου , όταν οι κοιλίες γεμίζουν με αίμα . Ένα παράδειγμα κανονικών μετρούμενων τιμών για ένα υγιές , ενήλικο άτομο , σε κατάσταση ηρεμίας , είναι 120 mmHg συστολική και 80 mmHg διαστολική πίεση (που γράφεται συμβολικά 120 / 80 mmHg και διαβάζεται «120 ως προς 80» , ή για συντομία «12 και 8»). Η συστολική και διαστολική πίεση του αίματος δεν είναι στατικές , αλλά υπόκεινται σε φυσικές διακυμάνσεις από τον έναν κτύπο της καρδιάς στον άλλον καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας (σ' έναν κερκαδιανό ρυθμό) . Επίσης μπορούν να μεταβληθούν με το στρες ή ως απόκριση σε άλλους παράγοντες , όπως διατροφικούς παράγοντες , φάρμακα , ασθένειες , σωματική άσκηση και στιγμιαία όταν το άτομο σηκώνεται απότομα όρθιο . Μερικές φορές οι διακυμάνσεις μπορεί να είναι μεγάλες , στην υπέρταση η αρτηριακή πίεση παρουσιάζεται αφύσικα υψηλή (σε αντίθεση με την υπόταση όπου είναι υπερβολικά χαμηλή) . Μαζί με την θερμοκρασία του σώματος , τον αναπνευστικό ρυθμό οξυγόνου και τους καρδιακούς παλμούς , όπως προαναφέραμε , είναι ένα από τα τέσσερα κύρια ζωτικά σημεία στον ανθρώπινο οργανισμό που παρακολουθούνται συστηματικά από τους επαγγελματίες υγείας και τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης ^{1,2}.

Υπάρχει και η δυνατότητα μέτρησης της πίεσης επεμβατικά . Αυτό επιτυγχάνεται δια της διεισδύσεως στο αρτηριακό τοίχωμα προκειμένου να

ληφθεί άμεσα η μέτρηση , είναι πολύ λιγότερο συχνή διαδικασία και περιορίζεται αυστηρά μόνο σε νοσοκομειακό περιβάλλον . Η μη επεμβατική ακροαστική και ταλαντωσιμετρική μέτρηση είναι απλούστερες και ταχύτερες απ' ό,τι οι επεμβατικές μετρήσεις , απαιτούν λιγότερη εμπειρογνωμοσύνη , ουσιαστικά δεν έχουν καθόλου επιπλοκές , είναι λιγότερο δυσάρεστη η διεξαγωγή τους και λιγότερο επώδυνες για τον ασθενή . Ωστόσο , οι μη επεμβατικές αυτές μέθοδοι ενδέχεται να αποδώσουν κάπως μικρότερη ακρίβεια και ελαφρά συστηματικά σφάλματα στα αριθμητικά αποτελέσματα . Οι μη επεμβατικές μέθοδοι μέτρησης χρησιμοποιούνται συχνά για συνήθεις εξετάσεις ρουτίνας και παρακολούθηση ^{1,3} .

Στις σύγχρονες συσκευές μέτρησης της πίεσης , εμφανίζονται ταυτόχρονα και τα αποτελέσματα του καρδιακού ρυθμού .

Πιθανά σημεία στο ανθρώπινο σώμα για τη μέτρηση του καρδιακού ρυθμού είναι :

1. Η κοιλιακή πτυχή του καρπού από την πλευρά του αντίχειρα (κερκιδική αρτηρία = radial artery)
2. Η ωλένια αρτηρία (= ulnar artery) .
3. Ο λαιμός (καρωτιδική αρτηρία = carotid artery) .
4. Το εσωτερικό του αγκώνα ή κάτω από τον δικέφαλο μυ (βραχιόνιος αρτηρία = brachial artery) .
5. Η βουβωνική χώρα (μηριαία αρτηρία = femoral artery) .
6. Πίσω από τον έσω σφυρό στα πόδια (οπίσθια κνημιαία αρτηρία = posterior tibial artery) .
7. Στη μέση της ραχιαίας επιφάνειας του ποδιού (ραχιαίο άκρο ποδός = dorsalis pedis) .
8. Πίσω από το γόνατο (ιγνυακή αρτηρία = popliteal artery) .
9. Άνωθεν της κοιλίας (κοιλιακή αορτή = abdominal aorta) .
10. Το στήθος (κορυφή της καρδιάς) , που μπορεί να γίνει αισθητό με το χέρι ή τα δάκτυλα . Είναι επίσης δυνατό να ακροαστεί κανείς την καρδιά χρησιμοποιώντας ένα στηθοσκόπιο .
11. Το τέμπλο (επιπολής κροταφική αρτηρία = superficial temporal artery) .
12. Το πλευρικό άκρο της κάτω γνάθου (προσωπική αρτηρία = facial artery) .
13. Η πλευρά της κεφαλής κοντά στο αυτί (οπίσθια ωτιαία αρτηρία = posterior auricular artery) . ^{1,3}

1.2.1. Ψηλάφηση

Μία ελάχιστη τιμή της συστολικής πίεσης μπορεί να εκτιμηθεί σε γενικές γραμμές από την ψηλάφηση , που χρησιμοποιείται πιο συχνά

σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης , αλλά θα πρέπει να εφαρμόζεται με προσοχή . Έχει εκτιμηθεί ότι με την χρήση της κατά ένα ποσοστό 50 % , καρωτιδικοί , μηριαίοι και ακτινικοί παλμοί είναι παρόντες σε ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση > 70 mmHg , μόνο καρωτιδικοί και μηριαίοι παλμοί σε ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση > 50 mmHg , και μόνο ένας καρωτιδικός παλμός σε ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση > 40 mmHg ¹.

Μια πιο ακριβής τιμή της συστολικής πίεσης του αίματος μπορεί να ληφθεί με ένα σφυγμομανόμετρο (πιεσόμετρο) και ταυτόχρονη ψηλάφηση του ακτινικού παλμού . Η διαστολική πίεση του αίματος ωστόσο δεν μπορεί να εκτιμηθεί με τη μέθοδο αυτή . Η American Heart Association (Αμερικανικός Σύλλογος Καρδιοπαθειών) συνιστά η ψηλάφηση να χρησιμοποιείται για να ληφθεί μία εκτίμηση πριν από την χρήση της ακροαστικής μεθόδου ^{1,3}.

Ακροαστική και ταλαντωσιμετρική μέθοδος

1.2.2. Ακροαστική μέθοδος



Εικόνα 1. Ανεροειδές σφυγμομανόμετρο (πιεσόμετρο) με στηθοσκόπιο , που χρησιμοποιείται στην ακροαστική μέθοδο .





Εικόνα 2. Μανόμετρο υδραργύρου

Η ακροαστική μέθοδος , που είναι γνωστή και ως «auscultatory method» (από τη λατινική λέξη για το «ακούω») , χρησιμοποιεί ένα στηθοσκόπιο και ένα σφυγμομανόμετρο (πιεσόμετρο) . Αυτή η συσκευή περιλαμβάνει μία φουσκωτή περιχειρίδα (περιβραχιόνιο Riva – Rocci) , που τοποθετείται γύρω από το άνω τμήμα του βραχίονα στο ίδιο κατά προσέγγιση κατακόρυφο ύψος με την καρδιά , και συνδέεται με ένα μανόμετρο υδραργύρου ή ένα ανεροειδές μανόμετρο . Το μανόμετρο υδραργύρου είναι αυτό που θεωρείται ως το «χρυσό πρότυπο» , μετρά το ύψος μιας στήλης υδραργύρου δίνοντας ένα απόλυτο αριθμητικό αποτέλεσμα χωρίς την ανάγκη βαθμονόμησης , και ως εκ τούτου δεν υπόκειται στα σφάλματα όπως π.χ. συστηματικά σφάλματα ανάγνωσης λόγω παρασυρόμενης εκτροπής βαθμονόμησης του οργάνου που επηρεάζει άλλες μεθόδους . Η χρήση των μανομέτρων υδραργύρου συχνά απαιτείται σε κλινικές δοκιμές και κυρίως για την κλινική μέτρηση της υπέρτασης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και σε έγκυες γυναίκες ^{1,3} .

Η περιχειρίδα , η οποία είναι κατάλληλου μεγέθους , εφαρμόζεται κατά το δυνατόν ομαλά και άνετα , και αφού βεβαιωθεί πως η τοποθέτησή της είναι βολική μα και αρκετά εφαρμοστή ταυτόχρονα , φουσκώνεται χειροκίνητα με επανειλημμένες συμπιέσεις ενός βολβού καουτσούκ μέχρις ότου η αρτηρία καταστεί εντελώς αποφραγμένη . Ακούγοντας τότε με το στηθοσκόπιο την βραχιόνιο αρτηρία στην προσθιοωλενική περιοχή του αγκώνα , ο εξεταστής νοσηλευτής απελευθερώνει βραδέως την πίεση στην περιχειρίδα . Αμέσως μόλις το αίμα αρχίσει να ρέει στην αρτηρία η τυρβώδης ροή δημιουργεί έναν ήχο σαν από βίαη εκροή αέρα ή σαν σφυροκοπήματος , που αναφέρεται ως πρώτος ήχος Korotkoff . Η πίεση επί των αρτηριακών τοιχωμάτων στην οποία πρωτοακούγεται αυτός ο ήχος αποτελεί την συστολική αρτηριακή πίεση . Η πίεση του περιβραχιονίου απελευθερώνεται ακόμη περισσότερο μέχρις ότου να μην μπορεί να ακουστεί κανένας ήχος (πέμπτος ήχος Korotkoff) , και αυτό το σημείο αντιστοιχεί στην διαστολική αρτηριακή πίεση ^{1,3} .

Η ακροαστική μέθοδος αποτελεί την επικρατούσα μέθοδο στην κλινική μέτρηση ^{1,3} .

1.2.3. Ταλαντωσιμετρική μέθοδος

Η ταλαντωσιμετρική μέθοδος για πρώτη φορά επεδείχθη το 1876 και περιλαμβάνει την παρατήρηση των ταλαντωτικών διακυμάνσεων της πίεσης του αίματος στην μανσέτα (περιχειρίδα) του σφυγμομανομέτρου, οι οποίες προκαλούνται από τις ταλαντώσεις της ροής του αίματος, δηλαδή τον παλμό της καρδιάς. Στην γενική νοσοκομειακή πρακτική καθώς και στην ανάγκη μακροπρόθεσμων μετρήσεων χρησιμοποιείται μερικές φορές η ηλεκτρονική έκδοση αυτής της μεθόδου. Χρησιμοποιεί όπως πάντα μία μανσέτα (περιχειρίδα) πιεσόμετρου, ακριβώς όπως και στην ακροαστική μέθοδο, με την διαφορά ότι το πιεσόμετρο διαθέτει έναν ηλεκτρονικό αισθητήρα πίεσης (γνωστός και ως αισθητηριομετατροπέας, transducer) για να καθίσταται δυνατή η παρατήρηση των ταλαντώσεων της πίεσης της περιχειρίδας. Επιπλέον διαθέτει ηλεκτρονικό εξοπλισμό για την αυτόματη ερμηνεία των σημάτων πίεσης και την δυνατότητα αυτόματου φουσκώματος και ξεφουσκώματος της περιχειρίδας. Ο αισθητήρας πίεσης θα πρέπει να βαθμονομείται περιοδικά για να διατηρείται η ακρίβεια ¹.

Η ταλαντωσιμετρική μέθοδος μέτρησης απαιτεί λιγότερη δεξιότητα από ό,τι η ακροαστική τεχνική και μπορεί να είναι κατάλληλη, τόσο για χρήση από ανεκπαίδευτο προσωπικό όσο και για αυτοματοποιημένη παρακολούθηση στο σπίτι του ασθενούς.

Η μανσέτα (περιχειρίδα) φουσκώνεται σε μία αρχική πίεση που υπερβαίνει την συστολική αρτηριακή πίεση και στη συνέχεια μειώνεται χαμηλότερα από την διαστολική επί ένα χρονικό διάστημα περίπου 30 δευτερολέπτων. Όταν η ροή του αίματος είναι μηδενική (η πίεση της περιχειρίδας υπερβαίνει την συστολική τιμή) ή ανεμπόδιστη (οπότε αντιθέτως η πίεση περιχειρίδας βρίσκεται κάτω από την διαστολική τιμή), η μετρούμενη πίεση στην μανσέτα θα είναι ουσιαστικά σταθερή.

Το μέγεθος της μανσέτας είναι ουσιώδους σημασίας. Μανσέτες μικρότερων διαστάσεων μπορεί να προκαλέσουν μεγαλύτερη συμπίεση. Επομένως όταν είναι μικρή η μανσέτα αποδίδει υψηλή πίεση, ενώ μανσέτες μεγαλύτερων διαστάσεων μπορεί να αποδώσουν πολύ χαμηλή. Όταν είναι παρούσα η ροή του αίματος, πλην όμως περιορισμένη, η πίεση της περιχειρίδας η οποία παρακολουθείται από τον αισθητήρα πίεσης θα κυμαίνεται περιοδικά σε συγχρονισμό με την κυκλική επαναλαμβανόμενη διαστολή και συστολή της βραχιονίου αρτηρίας, δηλαδή οι τιμές της θα ταλαντώνονται. Οι αριθμητικές τιμές της διαστολικής και συστολικής πίεσης υπολογίζονται με ηλεκτρονική επεξεργασία, και δεν μετριοούνται στην πραγματικότητα από τα ανεπεξέργαστα πειραματικά δεδομένα, με τη χρήση ενός αλγορίθμου. Στη συνέχεια εμφανίζονται στην οθόνη τα αποτελέσματα του υπολογιστή.

Η οθόνη της συσκευής της ταλαντωσιμετρικής μεθόδου μπορεί να παράγει ανακριβείς ενδείξεις σε ασθενείς με καρδιακές και κυκλοφορικές διαταραχές, όπως αρτηριοσκλήρωση, αρρυθμία, προεκλαμψία, σφυγμομετρικές εναλλαγές, σφυγμομετρικό παράδοξο κλπ.

Στην πράξη οι διάφορες μέθοδοι δεν δίνουν ταυτόσημα αποτελέσματα . Πειραματικά ληφθέντες συντελεστές ενός αλγορίθμου χρησιμοποιούνται για να προσαρμόσουν τα αποτελέσματα των ταλαντωσιμετρικών μεθόδων , ώστε να παρέχουν ενδείξεις που ταιριάζουν όσο το δυνατόν καλύτερα με τα αποτελέσματα των ακροαστικών μεθόδων . Διατίθενται ορισμένοι εξοπλισμοί , που χρησιμοποιούν ανάλυση μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή . Αυτοί αναλύουν τη στιγμιαία κυματομορφή της αρτηριακής πίεσης για να καθορίσουν τα σημεία της διαστολικής , μέσης και συστολικής τιμής . Οι περισσότερες από τις συσκευές της ταλαντωσιμετρικής μεθόδου δεν είναι κατάλληλες για ρυθμίσεις σε επίπεδο κλινικής φροντίδας και περίθαλψης οξέων περιστατικών , διότι δεν έχουν επικυρωθεί πολλές από αυτές¹ .

Συχνά χρησιμοποιείται ο όρος μη – επεμβατική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (NIBP = non – invasive blood pressure measurement) , για να περιγράψει τον ταλαντωσιμετρικό εξοπλισμό μέτρησης ¹ .

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Υπέρταση -

Γενικό Θεωρητικό Υπόβαθρο

2.1. Υπέρταση

Υπέρταση (HTN = hypertension) ή υψηλή πίεση του αίματος (HBP = high blood pressure), που μερικές φορές ονομάζεται και αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), είναι μια χρόνια πάθηση στην οποία η πίεση του αίματος στις αρτηρίες είναι υπερυψωμένη. Η πίεση του αίματος παρουσιάζεται συνοπτικά με δύο μετρήσεις, τη συστολική και τη διαστολική, οι οποίες εξαρτώνται από το αν ο καρδιακός μυς συμβάλλει ενισχυτικά (συστολή) ή χαλαρώνει μεταξύ των καρδιακών παλμών (διαστολή). Αυτές οι δύο τιμές ισούνται με τη μέγιστη και ελάχιστη πίεση, αντίστοιχα⁴.

2.1.1. Φυσιολογικά όρια της πίεσης

Υπάρχουν διάφοροι ορισμοί του φυσιολογικού εύρους της πίεσης του αίματος. Η φυσιολογική αρτηριακή πίεση σε κατάσταση ηρεμίας βρίσκεται εντός των ορίων από 100 – 140 mmHg συστολική (ανάγνωση ένδειξης κορυφής) και 60 – 90 mmHg διαστολική (ανάγνωση κάτω ένδειξης). Υψηλή αρτηριακή πίεση θεωρείται ότι είναι παρούσα εάν η

πίεση βρίσκεται συχνά στο επίπεδο ή πάνω από το επίπεδο των 140 / 90 mmHg^{4,6}.

Η υπέρταση καταπονεί την καρδιά και εντατικοποιεί τη λειτουργία της, οδηγώντας σε υπερτασική καρδιοπάθεια και σε στεφανιαία νόσο, εάν δεν αντιμετωπισθεί. Η υπέρταση είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο, ανευρύσματα των αρτηριών (π.χ. αορτικό ανεύρυσμα), περιφερική αρτηριακή νόσο και αποτελεί μία αιτία της χρόνιας νεφρικής νόσου. Μία μετρίως υψηλή αρτηριακή πίεση του αίματος σχετίζεται με μειωμένο προσδόκιμο ζωής, ενώ ήπια ανύψωση όχι. Διαιτητικές αλλαγές καθώς και αλλαγές στον τρόπο ζωής μπορούν να βελτιώσουν τον έλεγχο της πίεσης του αίματος και να μειώσουν τον κίνδυνο των επιπλοκών στην υγεία, αν και η φαρμακευτική αγωγή εξακολουθεί να είναι συχνά απαραίτητη σε ανθρώπους για τους οποίους οι αλλαγές στον τρόπο ζωής δεν είναι επαρκείς ή αποτελεσματικές^{4,5}.



Αυτοματοποιημένος μετρητής πίεσης του αίματος, πιεσόμετρο τύπου περιχειρίδος (περιβραχιόνιου), που δείχνει αρτηριακή υπέρταση (εμφανίζεται μία συστολική αρτηριακή πίεση 158 mmHg, διαστολική αρτηριακή πίεση 99 mmHg και καρδιακή συχνότητα 80 παλμών ανά λεπτό)

Εικόνα 3. Αυτοματοποιημένος ψηφιακός μετρητής πίεσης του αίματος ευρείας οικιακής και νοσοκομειακής χρήσης.

2.1.2. Ιδιοπαθής (πρωτοπαθής) και δευτεροπαθής υπέρταση.

Η υπέρταση διακρίνεται σε

- Ø πρωτοπαθή (ιδιοπαθή) υπέρταση και σε
- Ø δευτεροπαθή υπέρταση .

Περίπου 90 – 95 % των περιπτώσεων κατηγοριοποιούνται στην «πρωτογενή υπέρταση» , που σημαίνει υψηλή αρτηριακή πίεση χωρίς προφανή υποκείμενη παθολογική αιτία ^{3,4}.

Το υπόλοιπο 5 – 10 % των περιπτώσεων (δευτεροπαθής υπέρταση) προκαλούνται από άλλες συνθήκες που επηρεάζουν τα νεφρά , τις αρτηρίες , την καρδιά ή το ενδοκρινικό σύστημα ^{3,4}.

Ο όρος "ιδιοπαθής" υπέρταση υποδεικνύει ότι κανένα συγκεκριμένο εξειδικευμένο ιατρικό αίτιο δεν είναι επιστημονικά διαθέσιμο για να ερμηνεύσει πλήρως την κατάσταση του ασθενούς , συνεπώς η κατάστασή του αυτή δύναται να αντιμετωπισθεί ως πολυπαραγοντικό σύνδρομο . Περίπου το 90 - 95 % των περιπτώσεων υπέρτασης είναι ιδιοπαθούς αιτιολογίας . Η δευτεροπαθής (δευτερεύουσα) υπέρταση δηλώνει ότι η παρατηρούμενη υψηλή αρτηριακή πίεση συνιστά αποτέλεσμα της ύπαρξης μίας άλλης υποκείμενης παθογενούς καταστάσεως , όπως νεφρικής νόσου ή όγκων (αδενώματος επινεφριδίων ή φαιοχρωμοκυττώματος) . Στην δευτεροπαθή συνεπώς υπέρταση συνυπάρχουν και άλλες καταστάσεις που επηρεάζουν τα νεφρά , τις αρτηρίες , την καρδιά ή ενδεχομένως και το ενδοκρινικό σύστημα και απαρτίζουν το υπόλοιπο 5–10% των περιπτώσεων ^{3,4} .

2.2. Ιστορία της υπέρτασης

Αρχικά , ο ιατρός Γουίλιαμ Χάρβεϊ (1578 - 1657) μέσω της επιστημονικής του δουλειάς και του συγγραφικού του έργου ήταν ο πρώτος που συνέβαλε , ώστε ο άνθρωπος να αρχίσει να αποκτά την σύγχρονη αντίληψη για το καρδιαγγειακό σύστημα. Το βιβλίο του , όπου περιέγραψε την κυκλοφορία του αίματος , είχε τον τίτλο "De motu ordis" (" Κίνηση της καρδιάς και του αίματος"). Στην συνέχεια , ο Άγγλος κληρικός Στήβεν Χέιλς ήταν αυτός που πραγματοποίησε την πρώτη δημοσιευμένη μέτρηση της αρτηριακής πίεσεως το 1733⁴ .

Μεταξύ άλλων επιστημόνων που διέθεσαν τεκμηριωμένες περιγραφές της υπέρτασης ως νόσου , ήταν και οι Τόμας Γιανγκ το 1808 και Ρίτσαρντ Μπράϊτ το 1836 . Ο Φρέντερικ Ακμπάρ Μαχόμεντ (1849 - 1884) πραγματοποίησε την πρώτη αναφορά επαυξημένης αρτηριακής πίεσης χωρίς ταυτόχρονα στοιχεία νεφροπάθειας . Ωστόσο , η υπέρταση ξεκίνησε να υπάρχει ως πιο συγκεκριμένη κλινική οντότητα το 1896 με την ανακάλυψη του σφυγμομανομέτρου με περιβραχιόνιο από τον Σιπιόνε - Ρίβα - Ρότσι . Η ανακάλυψη αυτή καθιστούσε εφικτή τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο . Το 1905 ο Νικολάι Κορότκοφ βελτίωσε την τεχνική μέτρησης μέσω της περιγραφής των λεγομένων ήχων Κορότκοφ που παράγονται κατά την ακρόαση της αρτηρίας με στηθοσκόπιο καθώς το περιβραχιόνιο του σφυγμομανομέτρου είναι κενό αέρα⁴ .

Στην αρχαιότητα η υπέρταση ονομαζόταν " ασθένεια υψηλών παλμών " (hard pulse disease) , και η θεραπεία της συνίστατο στη μείωση της ποσότητας του αίματος μέσω της πρακτικής της αφαίμαξης ή της χρήσης βδελλών . Είναι γνωστό ότι ο Κίτρινος Αυτοκράτορας της Κίνας , ο Κορνήλιος Κέλσος , ο Γαληνός και ο Ιπποκράτης ήταν υπέρμαχοι της αφαίμαξης . Μόλις στον 19ο και 20ο αιώνα κατέστη δυνατή η φαρμακευτική θεραπεία της υπέρτασης , πρωτίτερα χρησιμοποιούνταν τρεις μέθοδοι

θεραπευτικής αγωγής , όλες με αναρίθμητες παρενέργειες . Μεταξύ των μεθόδων αυτών ήταν η αυστηρή απαγόρευση πρόσληψης νατρίου , όπως π.χ. η δίαιτα ρυζιού , η συμπαθεκτομή η οποία συνίστατο στην χειρουργική αποκοπή τμημάτων του συμπαθητικού νευρικού συστήματος , και τέλος η θεραπεία με πυρετογόνα , κατά την οποία πραγματοποιούνταν έγχυση ουσιών οι οποίες προκαλούσαν πυρετό , μειώνοντας έμμεσα κατ' αυτόν τον τρόπο την αρτηριακή πίεση ⁴ .

Η πρώτη χημική ουσία που χρησιμοποιήθηκε ως φάρμακο για την υπέρταση ήταν το θειοκυανικό νάτριο το 1900. Ωστόσο αυτό είχε πολλές παρενέργειες με συνέπεια η χρήση του να μην γίνει ευρέως αποδεκτή . Μόλις μετά τον Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο αναπτύχθηκαν περαιτέρω σκευάσματα στο χώρο της θεραπευτικής αντιμετώπισης της υπέρτασης . Το επονομαζόμενο χλώριο του τετραμεθυλαμμωνίου καθώς και το χημικό παράγωγό του εξαμεθώνιο , η υδραλαζίνη , και η ρεσερπίνη , που προέρχεται από το φαρμακευτικό φυτό *Rauwolfia serpentina* παρουσίασαν την πλέον ευρεία χρήση και σχετική αποτελεσματικότητα . Το πλέον σημαντικό βήμα όμως έγινε , όταν τέθηκαν στην διάθεση των ασθενών τα πρώτα σκευάσματα που θα μπορούσαν να ληφθούν από το στόμα και ήταν ανεκτά από τον οργανισμό . Το πρώτο εξ' αυτών ήταν η χλωροθειαζίδη που αποτέλεσε το πρώτο θειαζιδικό διουρητικό , και αναπτύχθηκε από το αντιβιοτικό σουλφοναμίδη , συνθετική αντιμικροβιακή ουσία που περιέχει την λειτουργική ομάδα της σουλφοναμίδης . Ξεκίνησε να διατίθεται το 1958 . Η χρήση της χλωροθειαζίδης βοήθησε στην ευχερέστερη απέκκριση του άλατος , και εμπόδιζε παράλληλα την συγκέντρωση υγρού .

Ακολούθως , χρησιμοποιήθηκαν βήτα ανταγωνιστές , αποκλειστές διαύλων ασβεστίου , αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE - I), αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και τέλος αναστολείς ρενίνης ως αντιυπερτασικά μέσα .

Με την χρηματοδοτική υποστήριξη από το Υπουργείο για Θέματα Βετεράνων των ΗΠΑ , έγινε μία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή μέσω της οποίας πραγματοποιήθηκε σύγκριση του υδροχλωροθειαζιδίου με ρεσερπίνη και υδραλαζίνη έναντι εικονικού φαρμάκου . Οι ασθενείς σε ομάδα υψηλής αρτηριακής πίεσεως που δεν ελάμβανε την θεραπεία , ανέπτυξαν περισσότερες επιπλοκές σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονταν σε θεραπεία . Έτσι η έρευνα διακόπηκε νωρίς , η θεραπεία κρίθηκε επιτυχής και θεωρήθηκε ηθικά παράτυπο να μην παρασχεθεί στους πρώτους . Ως εκ τούτου η έρευνα κρίθηκε σκόπιμο να συνεχιστεί και σε άτομα με χαμηλότερη αρτηριακή πίεση . Στα άτομα αυτά που συμπεριέλαβε στην συνέχεια και ακόμα και σε άτομα με ελαφρά υπέρταση , απέδειξε ότι η εφαρμογή της εν λόγω θεραπείας δύναται να μειώσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου κατά το ήμισυ . Το 1975 , απονεμήθηκε στην ομάδα που ανέπτυξε την χλωροθειαζίδη το βραβείο Λάσκερ , Ειδικό Βραβείο Δημόσιας Υγείας . Οι παραπάνω έρευνες που

πραγματοποιήθηκαν τις δεκαετίες '60 και '70 οδήγησαν σε αποτελέσματα τα οποία προφανώς μόνον ως θετικά θα μπορούσαν να εκληφθούν , και πολλές εκστρατείες με σκοπό την προώθηση της ευαισθητοποίησης του κοινού σχετικά με την πάθηση της υπέρτασης ακολούθησαν στον χώρο της δημόσιας υγείας . Το επίτευγμα της μέτρησης και θεραπείας της υψηλής αρτηριακής πίεσης και η καθιέρωση θεραπευτικών μέτρων αντιμετώπισης της ασθένειας φαίνεται ότι συνέβαλαν τουλάχιστον εν μέρει στην μείωση κατά 50 % στα εγκεφαλικά επεισόδια και τις ισχαιμικές καρδιοπάθειες των οποίων θεωρούνταν η υπέρταση ως συναθροιστικό αίτιο , μεταξύ των ετών 1972 και 1994 .

2.3. Ενδείξεις και συμπτώματα

Η υπέρταση σπανίως συνοδεύεται από οποιαδήποτε συμπτώματα . Η ταυτοποίηση και αναγνώρισή της γίνεται συνήθως μέσω του προσυμπτωματικού ελέγχου , ή ενδεχομένως τυχαία κατά την αναζήτηση από τον ασθενή υγειονομικής βοήθειας για ένα άσχετο με αυτήν πρόβλημα .

Ένα ποσοστό των ανθρώπων με υψηλή αρτηριακή πίεση αναφέρουν πονοκεφάλους (ιδίως στο πίσω μέρος του κεφαλιού και κατά τις πρωινές ώρες), καθώς και ελαφρά ζάλη , ίλιγγο , εμβοές (βουητό ή σφύριγμα στα αυτιά), διαταραχές στην όραση ή και επεισόδια λιποθυμίας . Αυτά τα συμπτώματα , ωστόσο , θα μπορούσαν να σχετίζονται και με το άγχος , που είναι αλληλένδετο με την υπέρταση , παρά πιθανόν με την ίδια την αρτηριακή πίεση ^{3,4} .

Κατά την κλινική εξέταση , μπορεί να υπάρχουν υπόνοιες για υπέρταση επί τη βάση της παρουσίας υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας που δύναται να ανιχνευθεί με εξέταση του οπτικού βυθού , που βρίσκεται στο πίσω μέρος του οφθαλμού , με την χρήση οφθαλμοσκόπησης . Κλασικά , η σοβαρότητα των μεταβολών της υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας μπορεί να βαθμολογηθεί με τον βαθμό I – IV , αν και οι πιο ήπιοι τύποι της πάθησης μπορεί να είναι δυσδιάκριτοι ο ένας από τον άλλον και , ως εκ τούτου , να μην μπορούν να καταταγούν με ακρίβεια σε κάποια από τις παραπάνω κατηγορίες διαβάθμισης . Οφθαλμοσκοπικά ευρήματα ενδέχεται επίσης να μας παρέχουν ενδεικτικές πληροφορίες , σχετικά με το πόσον καιρό ένα άτομο έχει υπάρξει υπερτασικός^{3,4} .

2.3.1. Δευτεροπαθής Υπέρταση ⁴

Μερικά πρόσθετα σημεία και συμπτώματα είναι ικανά να υποδείξουν τη δευτεροπαθή (ή δευτερογενή) υπέρταση , δηλαδή υπέρταση η οποία οφείλεται σε μία αναγνωρίσιμη αιτία , όπως νεφρικές ασθένειες ή ενδοκρινικές ασθένειες. Για παράδειγμα ενδονεύρια παχυσαρκία , δυσανεξία στη γλυκόζη , χλομάδα (ωχρότητα) προσώπου , ένα εξόγκωμα «buffalo hump» καθώς και μωβ χρώματος ραγάδες που υποδηλώνουν σύνδρομο Cushing . Η ασθένεια του θυρεοειδούς και η ακρομεγαλία μπορούν επίσης να προκαλέσουν υπέρταση και έχουν εξίσου τα δικά τους χαρακτηριστικά συμπτώματα και σημεία . Ένα κοιλιακό φύσημα μπορεί να είναι δείκτης στένωσης των νεφρικών αρτηριών (ένα στένεμα που λαμβάνει χώρα στις αρτηρίες που τροφοδοτούν τα νεφρά) , ενώ μειωμένη πίεση του αίματος στα κάτω άκρα και / ή καθυστερημένοι ή απόντες παλμοί της μηριαίας αρτηρίας μπορεί να υποδηλώνουν αορτική στένωση (ένα στένεμα δηλαδή της αορτής λίγο αφότου φεύγει από την καρδιά) . Ασταθής ή παροξυσμική υπέρταση συνοδεύεται από συμπτώματα όπως πονοκέφαλο , αίσθημα παλμών , ωχρότητα , ενώ η ταυτόχρονη εφίδρωση θα πρέπει να παρακινήσει τις υποψίες του ιατρού και του νοσηλευτή για την ύπαρξη φαιοχρωμοκυττώματος .

2.3.2. Υπερτασικές Κρίσεις –

Υπέρταση Έκτακτης Ανάγκης

Σοβαρά αυξημένη πίεση του αίματος (ίση με ή μεγαλύτερη από συστολική ή διαστολική πίεση της τάξεως του 180 ή 110 , αντίστοιχα , μερικές φορές χαρακτηριστικά αποκαλούμενη στην περίπτωση αυτή και ως «κακοήθης» υπέρταση ή ως επιταχυνόμενη υπέρταση) , αναφέρεται ως μία «υπερτασική κρίση» , καθώς η πίεση του αίματος σε αυτό το επίπεδο αποφέρει έναν υψηλό κίνδυνο επιπλοκών . Τα άτομα με αρτηριακές πιέσεις σε αυτήν την περιοχή μπορεί να μην έχουν συμπτώματα , αλλά είναι πιο πιθανό να αναφέρουν πονοκεφάλους (22 % των περιπτώσεων) , και ζάλη , περισσότερο από ό , τι ο γενικός πληθυσμός . Άλλα συμπτώματα που συνοδεύουν μία υπερτασική κρίση μπορεί να περιλαμβάνουν οπτική αλλοίωση ή δύσπνοια λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή ένα γενικό αίσθημα δυσφορίας , ενδεχομένως και κακουχίας , εξαιτίας νεφρικής ανεπάρκειας ^{4,5} .

Στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών που βιώνουν υπερτασική κρίση , ήταν ήδη γνωστό από το παρελθόν ότι οι άνθρωποι αυτοί υπέφεραν από αυξημένη αρτηριακή πίεση , όμως η ενδεχόμενη παρουσία επιπρόσθετων ερεθισμάτων και ειδικών κατά περίπτωση ωθήσεων δύναται να έχει προκαλέσει την αιφνίδια άνοδο της πίεσεως χωρίς απαραίτητως να υπήρχε προηγούμενο ιστορικό ^{4,5} .

Ένα «υπερτασικό επεισόδιο έκτακτης ανάγκης» όπως χαρακτηρίζεται σήμερα , παλαιότερα αναφερόμενο και ως «κακοήθης υπέρταση» , διαγιγνώσκεται όταν υπάρχουν επαρκή ενδεικτικά στοιχεία για άμεση βλάβη σε ένα ή περισσότερα όργανα , ως αποτέλεσμα σοβαρά και επικίνδυνα αυξημένης αρτηριακής πίεσης μεγαλύτερη ως προαναφέρθηκε από την τιμή 180 συστολικής και 120 διαστολικής πίεσης . Αυτό το γεγονός δύναται να περιλαμβάνει υπερτασική εγκεφαλοπάθεια , που προκαλείται από οίδημα στον εγκέφαλο και δυσλειτουργία , χαρακτηρίζεται δε εντόνως από πονοκεφάλους και μεταβολή του επιπέδου συνειδήσεως (σύγχυση ή υπνηλία) . Οίδημα της οπτικής θηλής του αμφιβληστροειδούς ή / και πυθμενικές (εις βάθος) αιμορραγίες και εκκρίσεις αποτελούν ένα ακόμη σημάδι της ύπαρξης βλάβης στα όργανα – στόχο . Πόνος στο στήθος είναι δυνατόν να υποδεικνύει βλάβη του καρδιακού μυός (που υπάρχουν πιθανότητες να εξελιχθεί σε έμφραγμα του μυοκαρδίου) ή μερικές φορές αορτική εκτομή , σκίσιμο δηλαδή του εσωτερικού τοιχώματος της αορτής . Δύσπνοια , βήχας και απόχρεμψη με αίμα ή στο χρώμα του αίματος , είναι χαρακτηριστικά σημεία πνευμονικού οιδήματος , όπως ονομάζεται το πρήξιμο του πνευμονικού ιστού που οφείλεται σε ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας δηλαδή στην ανικανότητα της αριστερής κοιλίας της καρδιάς να αντλεί επαρκώς το αίμα από τους πνεύμονες προς το αρτηριακό σύστημα . Μπορεί επίσης να συμβεί ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (οξύς τραυματισμός των νεφρών) και μικροαγγειακή αιμολυτική αναιμία (καταστροφή των κυττάρων του αίματος) , περιπτώσεις κατά τις οποίες η ραγδαία μείωση και ο περιορισμός της πίεσης του αίματος επιβάλλεται για να παρεμποδισθεί η συνεχιζόμενη βλάβη των οργάνων . Αντίθετα δεν υπάρχει καμία απόδειξη ότι η πίεση του αίματος πρέπει να μειωθεί ραγδαία σε υπερτασικές επείγουσες καταστάσεις στις οποίες δεν υπάρχει ένδειξη εξέλιξης βλάβης στα όργανα-στόχους (καρδιά , νεφρά , πνεύμονες , εγκέφαλος) , άλλωστε η επιθετική μείωση της αρτηριακής πίεσης δεν στερείται κινδύνους . Η χρήση των από του στόματος χορηγούμενων φαρμάκων για την βαθμιαία και ομαλή μείωση της πίεσης του αίματος εντός ενός εύλογου χρονικού διαστήματος 24 έως 48 ωρών είναι προφανές ότι υποστηρίζεται σε τέτοιου είδους επείγοντα υπερτασικά επεισόδια ^{4,5} .

2.4. Πρόγνωση

Η υπέρταση αποτελεί τον πιο σημαντικό αποτρέψιμο παράγοντα κινδύνου για ενδεχόμενο πρόωρο θάνατο παγκοσμίως . Επιβάλλεται επομένως να γνωρίζουμε όλοι , και ιδίως άτομα άνω των 40 ετών , τις πιθανές πλην όμως αποφευκτές και αποτρέψιμες επιπλοκές της υπέρτασης , τις οποίες μπορούμε ευχερώς να προλάβουμε με έγκαιρη πρόγνωση και σωστή θεραπεία . Οφείλουμε να γνωρίζουμε λοιπόν ότι αυξάνει τον κίνδυνο ισχαιμικής καρδιακής νόσου , εγκεφαλικών επεισοδίων , περιφερικών αγγειακών νόσων , και άλλων καρδιαγγειακών παθήσεων , συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας , αορτικών ανευρυσμάτων , διάχυτης αθηροσκλήρωσης , και πνευμονικής εμβολής . Η υπέρταση είναι επίσης ένας παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση γνωστικής δυσλειτουργίας και άνοιας , και χρόνιας νεφρικής νόσου. Άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν επίσης , υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια και υπερτασική νεφροπάθεια ⁴ .

2.5. Πρόληψη

Ένα επαρκές ποσοστό του φόρτου και των αρνητικών επιπτώσεων της νόσου της υψηλής αρτηριακής πίεσης βιώνεται πολλές φορές από ανθρώπους , που ωστόσο δεν έχουν επισημανθεί ως υπερτασικοί . Ως εκ τούτου , θα μπορούσε να ισχυριστεί κανείς ότι πληθυσμιακές στρατηγικές απαιτούνται για τον περιορισμό των επιπτώσεων της υψηλής πίεσης του αίματος , τόσο στους ασθενείς όσο και στον πληθυσμό , και την μείωση της ανάγκης για αντιυπερτασική φαρμακευτική θεραπεία . Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής και η προσαρμογή των καθημερινών συνηθειών σε μία καθημερινότητα κατά το δυνατόν χωρίς άγχος συνιστώνται για την πρόληψη , ή / και μείωση της αρτηριακής πίεσης πριν την καταφυγή στη λύση της έναρξης φαρμακευτικής θεραπείας . Οι από το 2004 οδηγίες της British Hypertension Society (Βρετανικής Εταιρείας για την Υπέρταση) προτείνουν ρητά τις παρακάτω

αλλαγές στον τρόπο ζωής , οι οποίες βρίσκονται σε συμφωνία και με εκείνες που περιγράφονται από το US National High Blood Pressure Education Program (Αμερικανικό Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης για την Υψηλή Αρτηριακή Πίεση) , το 2002 για την έγκαιρη πρωτογενή πρόληψη κατά της υπέρτασης ⁴ :

- Διατήρηση ενός φυσιολογικού σωματικού βάρους για τους ενήλικες (π.χ. προτεινόμενη ενδεικτική τιμή δείκτη μάζας σώματος , body mass index , 20 – 25 kg / m²) .
- Μείωση διαιτητικής πρόσληψης νατρίου έως λιγότερο από < 100 mmol / ημέρα (< 6 g sodium chloride , χλωριούχου νατρίου , ή < 2.4 g sodium , νατρίου , ανά ημέρα) .
- Συμμετοχή τακτικά σε αερόβια σωματική δραστηριότητα , όπως το ζωηρό περπάτημα (≥ 30 min per day , λεπτά ανά ημέρα , κατά το δυνατόν περισσότερες ημέρες την εβδομάδα) .
- Περιορισμός της κατανάλωσης αλκοόλ σε όχι περισσότερες από 3 μονάδες ανά ημέρα για τους άνδρες και όχι περισσότερο από 2 μονάδες / ημέρα για τις γυναίκες .
- Κατανάλωση μίας δίαιτας πλούσιας σε φρούτα και λαχανικά (για παράδειγμα τουλάχιστον πέντε μερίδες ανά ημέρα) .

Αποτελεσματική τροποποίηση της καθημερινότητας μπορεί να χαμηλώσει αποδεδειγμένα τις τιμές της πίεσης του αίματος όσο η χρήση ενός ατομικού αντιϋπερτασικού φαρμάκου . Συνδυασμοί δύο ή περισσότερων αλλαγών στον τρόπο ζωής μπορούν να επιτύχουν όπως είναι προφανές ακόμη καλύτερα αποτελέσματα ⁴ .

2.6. Ορθοστατική Υπέρταση

Συνίσταται στην αιφνίδια άνοδο της αρτηριακής πίεσεως όταν ένας ασθενής σηκωθεί όρθιος . Η ιατρική αυτή κατάσταση διαγιγνώσκεται από την ανύψωση της συστολικής πίεσης του αίματος από 20 mmHg και άνω, σε όρθια πάντα στάση του σώματος . Η διαστολική ορθοστατική υπέρταση είναι η κατάσταση στην οποία η διαστολική πίεση είναι αυτή που ανυψούται σε 98 mmHg ή περισσότερο , ως απόκριση του οργανισμού σε όρθια στάση του σώματος ⁷ .

Βαρο – ανακλαστικοί καθώς και αυτόνομοι οδοί του νευρικού συστήματος , υπό κανονικές συνθήκες , διασφαλίζουν ότι η αρτηριακή πίεση διατηρείται παρά τα διάφορα ερεθίσματα που μπορούν να ενεργοποιήσουν την απότομη μεταβολή της , όπως εν προκειμένω η ορθοστατική αλλαγή της στάσης του σώματος . Ο ακριβής μηχανισμός της ορθοστατικής πίεσεως παραμένει παρόλα αυτά ασαφής , πιστεύεται ωστόσο ότι η άλφα – αδρενεργική δραστηριότητα ενδεχομένως είναι ο κυρίαρχος παθοφυσιολογικός μηχανισμός της ορθοστατικής υπέρτασης σε ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς . Άλλοι μηχανισμοί προτείνονται για διαφορετικές ομάδες ατόμων με την συγκεκριμένη διαταραχή ⁷ .

Σε μία μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη ως προς το λειτουργικό χαρακτηριστικό της ορθοστατικής πίεσης , προέκυψε ένας επιπολασμός του 1,1 % . Ο κίνδυνος της συγκεκριμένης μορφής υπέρτασης έχει βρεθεί ότι αυξάνει αυξανόμενης της ηλικίας , και μάλιστα βρέθηκε πως ανερχόταν στο 16,3 % σε μεγαλύτερους ηλικιακά υπερτασικούς ασθενείς ⁷ .

2.6.1. Συμπτώματα της Ορθοστατικής Υπέρτασης⁷

- Ήπια ή μέτρια ορθοστατική υπέρταση μπορεί να παρουσιαστεί χωρίς άλλα επιπλέον συμπτώματα , πέραν

από τα ευρήματα των υψηλών τιμών αρτηριακής πίεσης που αντιστοιχούν στον ως άνω ορισμό της ορθοστατικής υπέρτασης . Για πιο σοβαρές καταστάσεις ορθοστατικής υπέρτασης ισχύει ότι μπορούν να παρουσιαστούν με τα τυπικά συμπτώματα της υπέρτασης , συνοδευόμενα από τους αντίστοιχους κινδύνους των επιπλοκών τους .

- Κυρίως στην διαστολική ορθοστατική υπέρταση είναι σύνηθες χαρακτηριστικό η ορθοστατική φλεβική λιμνάζουσα συγκέντρωση , η οποία συμβαίνει στα πόδια κατά την όρθια στάση .
- Ενδεχόμενο υποογκαιμίας (μείωσης δηλαδή του όγκου του αίματος) .

2.6.2. Διασυνδέσεις με άλλες διαταραχές⁷

- Ιδιοπαθής (πρωτογενής) υπέρταση .
- Άλλα είδη δυσавтоνομίας μπορεί να συνυπάρχουν , επί παραδείγματι το σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας είναι σύνηθες σε αυτήν την κατάσταση , και / ή ορθοστατική υπόταση με την αρτηριακή πίεση να πηγαίνει στην περίπτωση αυτή άλλοτε σε υψηλές και άλλοτε σε χαμηλές τιμές κατά καιρούς λόγω δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος .
- Διαβήτης τύπου 2 .
- Αγγειακή αδρενεργική υπερευαισθησία : η ορθοστατική υπέρταση μπορεί να είναι δευτερεύουσα σε μία τέτοια κατάσταση .
- Η υποογκαιμία μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπέρταση .
- Η νεφρική αρτηριακή στένωση (στένωμα των αρτηριών που τροφοδοτούν τα νεφρά) και νεφρόπτωση (πτώση των νεφρών κατά την παραμονή σε όρθια στάση) , είναι αποδεδειγμένο πως προκαλούν ορθοστατική υπέρταση .
- Αορτίτιδα (φλεγμονή της αορτής) με ταυτόχρονη νεφρόπτωση . Αυτού του είδους η ορθοστατική υπέρταση μπορεί σε μεγάλο βαθμό να οφείλεται σε μία ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης , προκαλούμενη

από νεφρόπτωση , και εν μέρει να οφείλεται σε μειωμένη ευαισθησία των βαρο – ανακλαστικών , προκαλούμενη από αορτίτιδα .

- Φαιοχρωμοκύττωμα . Από την ελληνική λέξη «φαιός» = σκούρου χρώματος , πρόκειται για έναν νευροενδοκρινικό όγκο του προμήκη μυελού των επινεφριδίων (προερχόμενος από την χρωμαφίνη των κυττάρων) ή έναν εξω – επινεφριδικό χρωμιόφιλο ιστό που απέτυχε να καταστεί ενειλιγμένος μετά την γέννηση , και εκκρίνει υψηλά ποσά κατεχολαμινών , ως επί το πλείστον νορεπινεφρίνης , μαζί με επινεφρίνη σε μικρότερη έκταση . Στενά συνδεδεμένα επίσης είναι εξω – επινεφριδικά παραγαγγλιώματα (συχνά περιγραφόμενα ως εξωεπινεφριδικά φαιοχρωμοκυττώματα) , αν και οπωσδήποτε λιγότερο συχνά , που είναι όγκοι οι οποίοι προέρχονται από τα γάγγλια του συμπαθητικού νευρικού συστήματος , και ονομάζονται με βάση την πρωτογενή ανατομική περιοχή προέλευσής τους .

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Υπέρταση -

Παθοφυσιολογία

3.1. Εισαγωγή

Η παθοφυσιολογία της υπέρτασης αποτελεί τομέα ενεργού έρευνας , ο οποίος επιχειρεί να ερμηνεύσει τα αίτια της υπέρτασης . Η υπέρταση είναι μία χρόνια νόσος που προσδιορίζεται από αύξηση της αρτηριακής πίεσεως .

Αυτή η αύξηση της πίεσης έχει ως αποτέλεσμα να αναγκάζεται η καρδιά να εργάζεται περισσότερο εντατικά από το φυσιολογικό , προκειμένου να επιτυγχάνεται η κυκλοφορία του αίματος μέσω των αιμοφόρων αγγείων . Μπορεί να ταξινομηθεί σε ιδιοπαθή (πρωτεύουσα) και δευτεροπαθή (δευτερεύουσα) υπέρταση (βλ. § 1.3.2.) .

Η επιμένουσα και ανθεκτική υπέρταση αποτελεί έναν από τους παράγοντες κινδύνου για την πρόκληση εγκεφαλικών επεισοδίων , καρδιακών προσβολών , ακόμη και καρδιακής ανεπάρκειας και αρτηριακού ανευρύσματος , και είναι μία από τις πρωταρχικές αιτίες της νεφρικής ανεπάρκειας . Οι περισσότεροι μηχανισμοί που οδηγούν σε δευτερογενή υπέρταση έχουν κατανοηθεί ικανοποιητικά . Η παθοφυσιολογία της ιδιοπαθούς υπέρτασης , ωστόσο , εξακολουθεί να αποτελεί μία περιοχή ενεργού έρευνας , με πολλές θεωρητικές εκδοχές , υποθέσεις και διαφορετικές διασυνδέσεις με πληθώρα παραγόντων κινδύνου ⁸ .

Οι δύο καθοριστικοί παράγοντες από τους οποίους εξαρτάται η υπέρταση

Οι δύο καθοριστικοί παράγοντες από τους οποίους εξαρτάται η αρτηριακή πίεση είναι η καρδιακή παροχή και η περιφερική αντίσταση . Η καρδιακή παροχή χαρακτηρίζεται από το μέγεθος των κτύπων της καρδιάς και την συχνότητα του καρδιακού ρυθμού . Οι καρδιακοί κτύποι σχετίζονται με την συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και το μέγεθος του αγγειακού διαμερίσματος . Η περιφερική αντίσταση με την σειρά της καθορίζεται από λειτουργικές και ανατομικές μεταβολές σε μικρές αρτηρίες και αρτηρίδια (τα λεγόμενα αρτηριόλια) ⁸ .

3.1.1. Ολική Περιφερική Αντίσταση

Η Ολική Περιφερική Αντίσταση (ροής) , αναφερόμενη και ως TPR από τα αρχικά της αντίστοιχης αγγλικής ορολογίας Total Peripheral Resistance , αποτελεί το άθροισμα της αντίστασης ροής που προβάλλεται από το σύνολο του περιφερικού αγγειακού συστήματος στη συστηματική κυκλοφορία του αίματος . Η αγγείωση μέσω του αγγειακού συστήματος καθ' όλη την έκταση του ανθρωπίνου σώματος μπορεί να θεωρηθεί ότι αποτελείται από δύο ξεχωριστά κυκλώματα - το ένα είναι η προαναφερθείσα συστηματική κυκλοφορία , ενώ το άλλο είναι η λεγομένη πνευμονική κυκλοφορία ⁵ .

Η Ολική Περιφερική Αντίσταση επομένως δεν πρέπει να συγχέεται με την πνευμονική αγγειακή αντίσταση (PVR = Pulmonary Vascular Resistance) , η οποία αποτελεί την αντίσταση στην πνευμονική κυκλοφορία ⁹ .

3.1.1.1. Μέτρηση της Ολικής Περιφερικής Αντίστασης

Η ολική περιφερική αντίσταση (TPR) εκπροσωπείται μαθηματικά από τον τύπο $R = \Delta P / Q$ ⁹.

- R είναι η ολική περιφερική αντίσταση ροής TPR .
- ΔP είναι η μεταβολή στην πίεση σε όλο το μήκος της συστηματικής κυκλοφορίας , από την αρχή μέχρι το τέλος της .
- Q είναι η ροή διαμέσου του αγγειακού συστήματος (σε μονάδες ογκομετρικής παροχής , δηλαδή ισούται με την καρδιακή παροχή) .

Με άλλα λόγια :

$\text{Ολική Περιφερική Αντίσταση} = (\text{Μέση Αρτηριακή Πίεση} - \text{Μέση Φλεβική Πίεση}) / \text{Καρδιακή Παροχή}$
--

Ο αριθμητής , η διαφορά δηλαδή της μέσης φλεβικής πίεσης από την μέση αρτηριακή πίεση , μπορεί να θεωρηθεί ότι αντιπροσωπεύει τη μεταβολή στην πίεση που συμβαίνει από τη χρονική στιγμή αμέσως μετά την απομάκρυνση του αίματος από την καρδιά (αυτό δηλώνει η μέση αρτηριακή πίεση) μέχρις ότου επιστρέψει τελικά στην καρδιά μέσω της κάτω κοίλης φλέβας (IVC = inferior vena cava) προς τον δεξιό κόλπο (αυτό δηλώνει η μέση φλεβική πίεση) . Η κάτω κοίλη φλέβα (IVC) , γνωστή και ως οπίσθια κοίλη φλέβα , είναι η μεγάλη φλέβα που μεταφέρει αποξυγονωμένο αίμα από το κάτω μισό του σώματος εντός του δεξιού κόλπου της καρδιάς . Βρίσκεται οπισθίως της κοιλιακής κοιλότητας και διασχίζει παράλληλα την σπονδυλική στήλη στη δεξιά πλευρά της (όπως αναφέρεται στα ιατρικά συγγράμματα είναι μία οπισθοπεριτοναϊκή δομή) . Εισέρχεται στον δεξιό κόλπο , στο κάτω δεξιό πίσω μέρος της καρδιάς ⁹.

Η Μέση Αρτηριακή Πίεση (Mean Arterial Pressure MAP) υπολογίζεται από τις τιμές της συστολικής και διαστολικής πίεσης , χωρίς όμως να αποτελεί τον μέσο όρο των δύο . Η διαστολή διαρκεί περίπου δύο φορές όσο η συστολή , συνεπώς η MAP είναι πλησιέστερα στην τιμή της διαστολικής πίεσης του αίματος . Συγκεκριμένα η μέση αρτηριακή πίεση MAP υπολογίζεται από τον ακόλουθο τύπο : $MAP = (\text{διαστολική}) + (\text{συστολική} - \text{διαστολική}) / 3$. Ένας άλλος ισοδύναμος και πιθανώς ευκολότερος τρόπος για να το γράψει κανείς αυτό είναι : $MAP = (2/3)_{\text{diastolic}} + (1/3)_{\text{systolic}}$ ⁹.

Από την άλλη η Μέση Φλεβική Πίεση μετρείται στον δεξιό κόλπο της καρδιάς και είναι συνήθως πολύ χαμηλή

(συνήθως περίπου 4 mmHg) . Ως αποτέλεσμα , μερικές φορές μπορεί να αμεληθεί . Ένας συνώνυμος όρος για τη μέση φλεβική πίεση που χρησιμοποιείται εναλλακτικά είναι η κεντρική φλεβική πίεση ⁵ .

Σημαντικές ή απότομες μεταβολές στην TPR (Ολική Περιφερική Αντίσταση) δύνανται να προκαλέσουν ανάλογες μεταβολές στην πίεση του αίματος , να επηρεάσουν σημαντικά την διεξαγωγή της κυκλοφορίας και να δημιουργήσουν ευνοϊκές συνθήκες για την εμφάνιση **υπέρτασης** ⁵ .

3.1.1.2. Αίτια μεταβολής της Ολικής Περιφερικής Αντίστασης (TPR)

Η Περιφερική Αντίσταση αυξάνει σε πρωτεϊνικό επίπεδο λόγω πρόσδεσης της νορεπινεφρίνης και της επινεφρίνης στον υποδοχέα α1 επί των λείων αγγειακών μυών . Αυτές είναι δύο ορμόνες που προκαλούν αγγειοσυστολή , μειώνοντας έτσι την ακτίνα των αγγείων στην περιφέρεια . Η αντίσταση είναι αντιστρόφως ανάλογη προς την ακτίνα υψωμένη εις την τετάρτη (ισχυρή αντίστροφη αναλογία) . Έτσι , μία μειωμένη ακτίνα θα αυξήσει σημαντικά την αντίσταση ⁵ .

Η Περιφερική Αντίσταση επηρεάζεται επίσης σημαντικά και από το ιξώδες του αίματος που ρέει μέσα από το σύνολο του περιφερικού αγγειακού συστήματος . Το ιξώδες του αίματος με τη σειρά του συνήθως συνδέεται με την οσμωτικότητα του ⁵ .

Η Περιφερική Αντίσταση εξαρτάται επίσης από την χωρητικότητα των αιμοφόρων αγγείων μέσω των οποίων οδεύει το αίμα . Μία μείωση στην Ολική Περιφερική Αντίσταση (TPR) π.χ. κατά τη διάρκεια της άσκησης , θα έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη ροή στους ιστούς και μία επίσης αυξημένη φλεβική ροή πίσω προς την καρδιά . Μία αυξημένη ολική περιφερική αντίσταση θα μειώσει αντιθέτως τη ροή στους ιστούς και θα περιορίσει και την φλεβική ροή πίσω στην καρδιά ⁵ .

Η Ολική Περιφερική Αντίσταση τέλος μειώνεται και κατά την εμβάπτιση στο νερό ⁵ .

3.1.2. Καρδιακή Παροχή

Η καρδιακή παροχή ή καρδιακή απόδοση (cardiac output / Herzzeitvolumen) είναι ο όγκος του αίματος που αντλείται ανά λεπτό ή γενικά ανά μονάδα χρόνου, από την καρδιά μέσω της αορτής (της ανιούσας αορτής) προς την κυκλοφορία του αίματος. Η καρδιακή παροχή αποτελεί επομένως ένα μέτρο για την αντλητική λειτουργία της καρδιάς. Μπορεί να υπολογιστεί πολλαπλασιάζοντας το μέγεθος των καρδιακών παλμών (όγκος καρδιακού παλμού) επί την καρδιακή συχνότητα. Υπό κανονικές συνθήκες, η καρδιακή παροχή της δεξιάς κοιλίας είναι τυπικά ίση με την καρδιακή παροχή της αριστερής κοιλίας, δεδομένου ότι ο συνολικός όγκος αίματος πρέπει να ρέει σε έναν πλήρη κλειστό κύκλο της κυκλοφορίας μέσω και των δύο μισών της καρδιάς, όμως μέσα σε σύντομα χρονικά διαστήματα μπορούν να παρατηρηθούν στοιχειώδεις διαφορές μεταξύ των δύο κοιλιών της καρδιάς, όταν για παράδειγμα δεν επιστρέφει εκ νέου αμέσως στην καρδιά το σύνολο της ποσότητας του αίματος, μέσω των πνευμονικών φλεβών¹⁰.

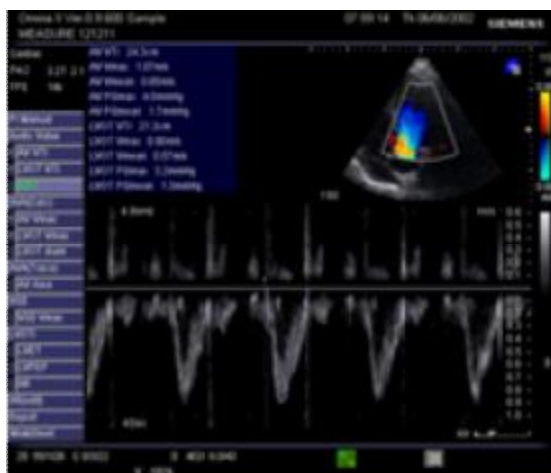
Ελαφρώς γενικότερος είναι ο όρος καρδιακή παροχή ανά μονάδα χρόνου, ο οποίος σημαίνει κατά βάση το ίδιο, εκτός από το ότι εδώ η μονάδα του χρόνου δεν διευκρινίζεται. Συντομογραφικά αναφέρεται ως HZV από τα αρχικά των γερμανικών λέξεων Herz Zeit Volumen. Στην αγγλική γλώσσα, και ως εξειδικευμένη τεχνική ορολογία, χρησιμοποιείται για τον όρο αυτό η έννοια «καρδιακή παροχή» (CO = cardiac output)¹⁰.

Για πρακτικούς λόγους, για την αξιολόγηση της αντλητικής λειτουργίας της καρδιάς συνηθίζεται να μετράται καλύτερα η τιμή του κλάσματος εξώθησης (του ποσοστού του μεγέθους των καρδιακών κτύπων (όγκος καρδιακού παλμού) προς τον μέγιστο όγκο της αριστερής κοιλίας της καρδιάς, στο τέλος της διαστολής), δεδομένου ότι αυτό είναι άμεσα αναγνώσιμο από μία απλή ματιά στο υπερηχοκαρδιογράφημα. Η καρδιακή παροχή ωστόσο προσδιορίζεται με μεγαλύτερη ακρίβεια σε περισσότερο πολύπλοκες καθετηριακές εξετάσεις της καρδιάς, σε νοσοκομειακό περιβάλλον¹⁰. Εάν η καρδιακή παροχή ανάγεται ανά μονάδα σωματικής επιφάνειας και αναφέρεται με βάση αυτήν, τότε χαρακτηρίζεται κανείς το λαμβανόμενο αποτέλεσμα ως «καρδιακό δείκτη»^{5,10}.

3.1.2.1. Οι φυσιολογικές τιμές

- Σε κατάσταση ηρεμίας , η καρδιακή παροχή σε έναν υγιή ενήλικα ανέρχεται περίπου σε 4,5 – 5 λίτρα / λεπτό . Η κατώτερη φυσιολογική τιμή για τον καρδιακό δείκτη βρίσκεται στα 2,5 λίτρα / λεπτό .
- Υπό συνθήκες φόρτισης μπορεί η καρδιακή παροχή ανά λεπτό να αυξηθεί έως και 6 φορές , και έτσι σε ορισμένες μεμονωμένες περιπτώσεις να φθάσει έως και 30 λίτρα / λεπτό . Για τον πρώην Ισπανό ποδηλάτη και πολλαπλές φορές νικητή του Γύρου της Γαλλίας Miguel Indurain , συχνά πιστεύεται ότι υπό την μέγιστη φόρτιση της αθλητικής προσπάθειας είχε φθάσει μία καρδιακή παροχή ανά λεπτό των 50 λίτρων / λεπτό ¹⁰ .

Μέτρηση



Εικόνα 4. Προβολή του PW – σήματος - Doppler στην οδό εκροής της αριστερής κοιλίας (LVOT = Linksventrikulaer Ausflusstrakt) : Velocity Time Integral (VTI = Χρονικό Ολοκλήρωμα Ταχύτητας) .

Στην κλινική πρακτική η καρδιακή παροχή ανά λεπτό (HMV) μπορεί να μετρηθεί μόνο έμμεσα . Για το σκοπό αυτό υπάρχουν διάφορες μέθοδοι ¹⁰ :

1. Στο υπερηχοκαρδιογράφημα : είναι εύκολα υπολογίσιμη από το μέγεθος των κτύπων της καρδιάς και την καρδιακή συχνότητα , σύμφωνα με τον τύπο : $HMV = Herzfrequenz \times Schlagvolumen$,

όπου : Herzfrequenz = καρδιακή συχνότητα (καρδιακός ρυθμός) και Schlagvolumen = μέγεθος καρδιακών κτύπων , και H MV = Herzminutenvolumen (καρδιακή παροχή ανά λεπτό) . Το μέγεθος των κτύπων της καρδιάς και η καρδιακή συχνότητα μπορούν να υπολογισθούν από το υπερηχοκαρδιογράφημα . Η διάμετρος της οδού εκροής της αριστερής κοιλίας της καρδιάς (LVOT) μετριέται σε δισ-διάστατη εικόνα. Από αυτήν υπολογίζεται το εμβαδό μιας επιφάνειας με τη βοήθεια του εμβαδού κύκλου και με την προβολή της PW – καμπύλης – Doppler στην οδό εκροής της αριστερής κοιλίας LVOT πολλαπλασιάζεται με το χρονικό ολοκλήρωμα ταχύτητας ροής Velocity Time Integral (VTI) , καθώς και με την καρδιακή συχνότητα (HF = Herzfrequenz) $HMV = \pi \times LVOT^2/4 \times VTI \times HF$ ^{5,10} .

2. Η μέθοδος της θερμοαραίωσης είναι λίγο πιο πολύπλοκη . Σε αυτήν εγχέεται μία καθορισμένη ποσότητα ψυχρού υγρού , και στη συνέχεια καταγράφεται το προφίλ κατανομής της θερμοκρασίας του αίματος μέσω θερμικού αισθητήρα . Η καρδιακή παροχή ανά λεπτό (Herzminutenvolumen H MV) μπορεί να υπολογιστεί από μετρήσεις της ταχύτητας κανονικοποίησης της θερμοκρασίας . Ένας τρόπος για να εφαρμοστεί αυτό στην πράξη, είναι ο καθετήρας Swan – Ganz . Πρόκειται για έναν καθετήρα , ο οποίος προωθείται μέσω μιας μεγάλης φλέβας στο λαιμό (κατά κανόνα της εσωτερικής σφαγιτίδας φλέβας ή υποκλείδιας φλέβας) μέχρι την πνευμονική αρτηρία . Για παράδειγμα , με τη βοήθεια ενός ολοκληρωμένου θερμαντικού στοιχείου , μπορεί να προσδιοριστεί η καρδιακή παροχή ανά λεπτό συνεχώς (δηλαδή χωρίς οποιαδήποτε ενδιάμεση έγχυση ρευστού) ^{5,10} .
3. Με ανάλογο τρόπο λειτουργούν οι μέθοδοι αραίωσης δεικτών (χρωματικών δεικτών) .
4. Άλλες πρότυπες μέθοδοι , βασισμένες στην κατασκευή προτύπων , υπολογίζουν συνεχώς την ανά λεπτό καρδιακή παροχή μετά από την πραγματοποίηση της βαθμονόμησης μέσω μιας άλλης μεθόδου (π.χ. θερμοαραίωσης) , από την καμπύλη της αρτηριακής πίεσης που μετράται μέσω ενός αρτηριακού καθετήρα . Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα εδώ αποτελεί το σύστημα PiCCO (Pulscontour Continuous Cardiac Output = Περίγραμμα Παλμού Συνεχούς Καρδιακής Παροχής) της εταιρίας Pulsion ® , το οποίο ιδιαιτέρως σε σύγκριση με τον καθετήρα Swan - Ganz παρέχει το πλεονέκτημα ότι είναι μία σαφώς λιγότερο επεμβατική διαδικασία , δεδομένου ότι δεν απαιτεί η συγκεκριμένη μέθοδος το πέρασμα κανενός καθετήρα από την καρδιά μέχρι την πνευμονική αρτηρία ¹⁰ .
5. Η ανά λεπτό καρδιακή παροχή μπορεί επίσης να υπολογιστεί μέσω

- του κεντρικού φλεβικού κορεσμού σε οξυγόνο και μέσω
- του αρτηριακού κορεσμού σε οξυγόνο .

Αρκεί να είναι ταυτοχρόνως γνωστή η κατανάλωση του οξυγόνου , πράγμα που μπορεί να γίνει π.χ. από μετρήσεις της μερικής πίεσης O₂ στον εισπνεόμενο και εκπνεόμενο αέρα . Στο σημείο αυτό βρίσκει εφαρμογή η αρχή του Fick που συσχετίζει το ρυθμό διάχυσης του O₂ με την συγκέντρωσή του ¹⁰.

6. Επίσης με τη βοήθεια της πυρηνικής καρδιολογίας και της μεθόδου του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού μπορεί να προσδιοριστεί η ανά λεπτό καρδιακή παροχή .
7. Μία επιπλέον μέθοδος προσφέρεται από την καρδιογραφία εμπέδησης ¹⁰.

3.1.2.2. Μειωμένη *HMV* (ανά λεπτό καρδιακή παροχή)

Μία μειωμένη καρδιακή παροχή είναι δυνατόν να παρατηρηθεί σε ταυτόχρονη μειωμένη αντλητική ισχύ της αριστερής ή δεξιάς κοιλίας . Επιπλέον η παρουσία βαλβιδικών καρδιακών νόσων είναι δυνατόν να μειώσει αισθητά την καρδιακή παροχή , καθώς και να προκαλέσει υποθυρεοειδισμό ^{5,10}.

3.1.2.3. Αυξημένη *HMV* (ανά λεπτό καρδιακή παροχή)

Μία αυξημένη καρδιακή παροχή είναι δυνατόν να παρατηρηθεί στον πυρετό , τον υπερθυρεοειδισμό και την αναιμία . Επίσης σε υπερδυναμικές καταστάσεις καταπληξίας , όπως για παράδειγμα το σηπτικό σοκ , μπορεί να προκληθεί ανύψωση της καρδιακής παροχής , παρόλο που ενδέχεται να είναι παρούσα μία υποαιμάτωση των οργάνων , η οποία μπορεί να αποδοθεί σε ελάττωση της περιφερικής αντίστασης . Κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης υπάρχει επίσης μία αυξημένη καρδιακή παροχή . Αυτό οφείλεται στην αύξηση του όγκου του αίματος κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης κατά περίπου 1 ½ λίτρα , η οποία είναι απαραίτητη για την τροφοδοσία του πλακούντα , της μήτρας και του παιδιού ^{5,10}.

3.2. Παθοφυσιολογία

Στους περισσότερους ανθρώπους με διαγνωσμένη εγκατεστημένη πρωτοπαθή υπέρταση, αυξημένη αντίσταση στη ροή του αίματος (ολική περιφερική αντίσταση) αντιστοιχεί σε υψηλή πίεση, ενώ η καρδιακή παροχή παραμένει φυσιολογική. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ορισμένα νεότερα άτομα με προ-υπέρταση ή «οριακή υπέρταση» (borderline hypertension = υπέρταση διαχωριστικής γραμμής) έχουν υψηλή καρδιακή παροχή, ανεβασμένη καρδιακή συχνότητα (καρδιακούς παλμούς) και φυσιολογική περιφερική αντίσταση, κατάσταση η οποία ονομάζεται υπερκινητική οριακή υπέρταση. Αυτά τα άτομα αναπτύσσουν τα τυπικά χαρακτηριστικά της καθιερωμένης ιδιοπαθούς υπέρτασης στη μετέπειτα ζωή τους, καθώς η καρδιακή παροχή τους μειώνεται και η περιφερική τους αντίσταση αυξάνεται με την ηλικία. Το κατά πόσον αυτό το μοτίβο είναι χαρακτηριστικό όλων των ανθρώπων που τελικά αναπτύσσουν υπέρταση βρίσκεται υπό αμφισβήτηση. Η αυξημένη περιφερική αντίσταση στην καθιερωμένη κατά τον τρόπο αυτό υπέρταση οφείλεται κυρίως στη διαρθρωτική στένωση των μικρών αρτηριών και αρτηριολίων, αν και μπορούν εξίσου να συμβάλλουν και η μείωση του αριθμού ή της πυκνότητας των τριχοειδών αγγείων. Η υπέρταση σχετίζεται επίσης με μειωμένη περιφερική φλεβική συμμόρφωση, η οποία μπορεί τελικά να προκαλέσει διαστολική δυσλειτουργία. Κατά πόσον η αυξημένη ενεργός αγγειοσυστολή παίζει ένα ρόλο στην καθιέρωση ιδιοπαθούς υπέρτασης είναι ασαφές^{3,8}.

Η πίεση παλμού (η διαφορά μεταξύ της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης) είναι συχνά αυξημένη σε ηλικιωμένα άτομα με υπέρταση. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι η συστολική πίεση είναι αφύσικα υψηλή, αλλά η διαστολική πίεση μπορεί να είναι φυσιολογική ή χαμηλή, μια κατάσταση που ονομάζεται απομονωμένη συστολική υπέρταση¹¹. Η υψηλή πίεση παλμού σε ηλικιωμένα άτομα με υπέρταση ή απομονωμένη συστολική υπέρταση εξηγείται από την αυξημένη αρτηριακή δυσκαμψία, η οποία τυπικά συνοδεύει τη γήρανση και μπορεί να επιδεινωθεί από την υψηλή πίεση του αίματος¹².

Πολλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την αύξηση της περιφερικής αντίστασης στη νόσο της υπέρτασης. Επιπλέον υπάρχουν ενδεικτικά στοιχεία που ενοχοποιούν είτε διαταραχές στη διαχείριση των νεφρικών αλάτων και το χειρισμό νερού (ιδιαίτερος ανωμαλίες στο ενδονεφρικό σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης), και / ή διαταραχές του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Οι μηχανισμοί αυτοί δεν είναι αμοιβαίως

αποκλειόμενοι αλλά είναι πιθανόν ότι και οι δύο συμβάλλουν σε κάποιο βαθμό στις περισσότερες περιπτώσεις της ιδιοπαθούς υπέρτασης^{3,8}.

Έχει επίσης προταθεί ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η αγγειακή φλεγμονή μπορούν να συμβάλουν στην αυξημένη περιφερική αντίσταση και την αγγειακή βλάβη στην υπέρταση¹³.

3.3. Γενετικοί Παράγοντες

Από ποικίλες πηγές μπορεί να προκύψει η συγκέντρωση αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με την ύπαρξη γενετικής επιρροής στην αρτηριακή πίεση . Είναι δυνατόν να παρατηρηθούν εντονότερες ομοιότητες στην αρτηριακή πίεση και την τάση ανάπτυξής της εντός της ίδιας οικογένειας από ό,τι μεταξύ διαφορετικών οικογενειών , γεγονός το οποίο υποδηλώνει μία μορφή κληρονομικότητας . Αποδείχθηκε δε ότι η διαπίστωση αυτή δεν οφειλόταν στην εμφάνιση κοινών περιβαλλοντικών παραγόντων . Γονιδιακές μεταλλάξεις δύνανται να προκαλέσουν , αποδεδειγμένα , μεντελικές μορφές της παρατηρούμενης υψηλής ή χαμηλής πίεσης του αίματος ⁸ .

Έχουν εντοπιστεί σχεδόν 10 γονίδια , τα οποία έχουν συσχετιστεί με την δημιουργία υπέρτασης . Οι μεταλλάξεις αυτές ασκούν καθοριστική επίδραση στην αρτηριακή πίεση , αλλοιώνοντας τους μηχανισμούς χειρισμού των νεφρικών αλάτων ⁸ .

Πρόσφατα και με τη βοήθεια νεοαναπτυχθέντων τεχνικών γενετικής ανάλυσης οι ερευνητές επιβεβαίωσαν στατιστικά σημαντική σύνδεση της πίεσης του αίματος με διάφορες καθορισμένες χρωμοσωμικές περιοχές, συμπεριλαμβανομένων των περιοχών που σχετίζονται με την συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία οικογενούς χαρακτήρα . Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι υπάρχουν πολλές γενετικές θέσεις καθεμιά εκ των οποίων ασκεί μικρές επιπτώσεις στην αρτηριακή πίεση , στον γενικό πληθυσμό . Ωστόσο , σε συνολικό επίπεδο , αναγνωρίσιμα αίτια ενιαίων γονιδίων για την υπέρταση είναι μη δημοφιλή , γεγονός το οποίο βρίσκεται σε συμφωνία με την πολυπαραγοντική και εξαιρετικά συνδυαστική αιτία δημιουργίας της ιδιοπαθούς υπέρτασης ^{14,15} .

Η ευρύτερα μελετημένη μονογονιδιακή αιτία της υπέρτασης είναι το σύνδρομο Liddle , μία σπάνια συναντούμενη αλλά από κλινική άποψη σημαντική διαταραχή , κατά την οποία ιδιοσυστασιακή ενεργοποίηση του επιθηλιακού διαύλου νατρίου προδιαθέτει σε σοβαρή υπέρταση , ιδιαίτερα ανθεκτική στην θεραπεία . Η προαναφερθείσα ενεργοποίηση του επιθηλιακού διαύλου νατρίου έχει ως αποτέλεσμα μία ανάρμοστη από λειτουργική άποψη κατακράτηση νατρίου , συγκριτικά με την συνήθη , στο επίπεδο του νεφρικού συλλεκτικού αγωγού . Οι ασθενείς με σύνδρομο Liddle τυπικά παρουσιάζονται με χαμηλά επίπεδα ρενίνης καθώς και χαμηλής αλδοστερόνης , που

συνδυάζονται με την εμφάνιση υπέρτασης . Προβολές και στατιστικές σαρώσεις γενικών υπερτασικών πληθυσμών δείχνουν ότι το σύνδρομο Liddle είναι σπάνιο και δεν συμβάλλει ουσιαστικά στην ανάπτυξη της υπέρτασης στον γενικό πληθυσμό ⁸ .

3.4. Ο ρόλος του αυτόνομου νευρικού συστήματος

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα διαδραματίζει καίριο ρόλο στην διατήρηση της καρδιαγγειακής ομοιόστασης μέσω της πίεσης , του όγκου και της εκπομπής σημάτων των χημειούποδοχέων . Τούτο επιτυγχάνεται μέσω της τροποποίησης του περιφερικού αγγειακού συστήματος. Σημαντικό όμως ρόλο παίζει και η λειτουργία των νεφρών , τα οποία επηρεάζουν την καρδιακή παροχή , αγγειακή αντίσταση και κατακράτηση υγρών . Προβλήματα όπως υπερβολική δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος , μπορούν να αυξήσουν την πίεση του αίματος και να συμβάλλουν στην υπέρταση . Επιπρόσθετα , η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος συνοδευόμενη από μειωμένη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού συστήματος , έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση πολλών μεταβολικών και αιμοδυναμικών ανωμαλιών που καταλήγουν σε αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα ⁸ .

Οι μηχανισμοί της εντατικοποίησης της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην υπέρταση είναι περίπλοκοι και περιλαμβάνουν μεταβολές στις βαρο - ανακλαστικές και χημειο - ανακλαστικές οδούς (baroreflex , chemoreflex pathways) τόσο σε περιφερικό όσο και σε κεντρικό επίπεδο ⁸ .

Στους υπερτασικούς ασθενείς οι αρτηριακοί βαροϋποδοχείς (baroreceptors) επαναρρυθμίζονται σε υψηλότερη πίεση , και αυτή η περιφερική επαναρρύθμιση επαναφέρεται στο φυσιολογικό όταν κανονικοποιείται η αρτηριακή πίεση . Επιπλέον , υπάρχει στους υπερτασικούς ασθενείς κεντρική επαναρρύθμιση του αορτικού βαρο - ανακλαστικού , που έχει ως αποτέλεσμα να καταστέλλει την συμπαθητική αναστολή μετά την ενεργοποίηση των νεύρων των αορτικών βαροϋποδοχέων . Αυτή η επαναρρύθμιση του βαρο - ανακλαστικού φαίνεται να διαμεσολαβείται από κεντρική δράση της αγγειοτενσίνης II. Επιπρόσθετοι μικρομοριακοί διαμεσολαβητές που καταστέλλουν την δραστηριότητα των βαροϋποδοχέων και συμβάλλουν στην αυξημένη κίνηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην υπέρταση περιλαμβάνουν δραστικά είδη οξυγόνου καθώς και ενδοθηλίνη .

Μερικές έρευνες έχουν δείξει ότι οι υπερτασικοί ασθενείς εκδηλώνουν μεγαλύτερη αγγειοσυστολή σε έγχυση νορεπινεφρίνης , από ό , τι σε νορμοτασικούς ελέγχους (ελέγχους υπό φυσιολογική πίεση) . Επίσης έχουν δείξει πως οι υπερτασικοί ασθενείς δεν εμφανίζουν τη φυσιολογική

απόκριση σε αυξημένα επίπεδα νορεπινεφρίνης στην κυκλοφορία, η οποία γενικά οδηγεί προς τα κάτω τη ρύθμιση των νοραδρενεργικών υποδοχέων. Πιστεύεται ότι αυτή η μη φυσιολογική απόκριση είναι γενετικά κληρονομική⁸.

Εξάλλου η έκθεση στο στρες αυξάνει την συμπαθητική εκροή, και η επαναλαμβανόμενη αγγειοσυστολή που προκαλείται από το στρες δύναται να οδηγήσει σε αγγειακή υπερτροφία, η οποία συνεπάγεται με την σειρά της προοδευτικές αυξήσεις στην περιφερική αντίσταση και στην αρτηριακή πίεση. Αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει εν μέρει την μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης της υπέρτασης σε χαμηλότερες κοινωνικοοικονομικές ομάδες, δεδομένου ότι αυτές πρέπει να υπομένουν μεγαλύτερα επίπεδα στρες που σχετίζονται με την καθημερινή διαβίωση. Άτομα με οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης εκδηλώνουν επαυξημένη αγγειοσυστολή καθώς και συμπαθητικές αποκρίσεις σε εργαστηριακούς στρεσογόνους παράγοντες, όπως οι δοκιμές συμπίεσης εν ψυχρώ και ψυχολογικό στρες ή ψυχική κόπωση, που μπορεί να τους προδιαθέτουν για υπέρταση. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τους νέους της μαύρης φυλής. Υπερβολικές αποκρίσεις στρες μπορεί να συνεισφέρουν στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της υπέρτασης ακόμη και σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα, παρόλο που το αντικείμενο της παρούσας εργασίας εξειδικεύεται ως επί το πλείστον σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας⁸.

3.5. Το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης

Ένα άλλο σύστημα που διατηρεί τον όγκο του εξωκυτταρικού υγρού και την περιφερική αντίσταση και το οποίο εάν διαταραχθεί δύναται να οδηγήσει σε υπέρταση, είναι το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης. Η ρενίνη είναι ένα ένζυμο στην κυκλοφορία που συμμετέχει στην διατήρηση του εξωκυτταρικού όγκου, και στην αρτηριακή αγγειοσυστολή. Έτσι συμβάλλει στην ρύθμιση της πίεσης του αίματος, και επιτελεί την λειτουργία αυτή μέσω διάσπασης (υδρόλυσης) του αγγειοτενσινογόνου που εκκρίνεται από το ήπαρ στο πεπτικό αγγειοτενσίνη I. Η αγγειοτενσίνη I διασπάται περαιτέρω από ένα ένζυμο που εντοπίζεται κατά κύριο λόγο, όχι όμως και αποκλειστικά, στην πνευμονική κυκλοφορία δεσμευμένο στο ενδοθήλιο, το ένζυμο αυτό είναι το ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης (ACE = angiotensin converting enzyme), το οποίο παράγει την αγγειοτενσίνη II, το πιο αγγειοδραστικό πεπτικό ⁸.

Η αγγειοτενσίνη II αποτελεί έναν ισχυρό συσταλτικό παράγοντα όλων των αιμοφόρων αγγείων. Επενεργεί πάνω στη μυϊκή δομή των αρτηριών και ως εκ τούτου αυξάνει την περιφερική αντίσταση, έτσι ώστε τελικά προκαλεί ανύψωση της πίεσης του αίματος. Η αγγειοτενσίνη II δρα επίσης σε σημαντικό βαθμό στα επινεφρίδια και απελευθερώνει την αλδοστερόνη, η οποία διεγείρει τα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρών αυξάνοντας την επαναπορρόφηση αλάτων και ύδατος, που οδηγεί σε ανύψωση του όγκου του αίματος και ταυτόχρονη αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Έτσι, η ανύψωση του επιπέδου της ρενίνης στο αίμα, η οποία σε έναν ενήλικα κυμαίνεται κανονικά από 1.98 – 24.6 ng / L σε όρθια θέση, θα οδηγήσει στην εμφάνιση υπέρτασης ⁸.

Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την υπέρταση, εξαιτίας της ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης (RAS = renin – angiotensin system) στον λιπώδη ιστό, και επίσης συνέδεσαν αιτιωδώς το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης με την αντίσταση στην ινσουλίνη και ισχυρίστηκαν είναι αλληλένδετα αφού το ένα μπορεί να προκαλέσει το άλλο. Η τοπική παραγωγή της αγγειοτενσίνης II σε διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των αιμοφόρων αγγείων, της καρδιάς, των επινεφριδίων και του εγκεφάλου, ελέγχεται από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE) και άλλα ένζυμα, συμπεριλαμβανομένης της χυμάσης και της σερινοπρωτεάσης. Η δραστηριότητα των τοπικών συστημάτων ρενίνης – αγγειοτενσίνης και των εναλλακτικών οδών τους σχηματισμού της αγγειοτενσίνης II μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην αναδιαμόρφωση των αγγείων αντιστάσεως και στην

ανάπτυξη βλάβης στα ζωτικά όργανα – στόχους (προκαλώντας π.χ. υπερτροφία της αριστερής κοιλίας , συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια , αθηροσκλήρωση , εγκεφαλικό επεισόδιο , νεφροπάθεια τελικού σταδίου , έμφραγμα του μυοκαρδίου και αρτηριακό ανεύρυσμα) σε υπερτασικά άτομα ^{8,16} .

Παρά τις μείζονες προσπάθειες και τις σημαντικές προόδους που έχουν σημειωθεί στην κατανόηση της παθογένειας και της θεραπείας της υπέρτασης (HTN = hypertension) καθώς και των άλλων συνιστωσών του καρδιομεταβολικού συνδρόμου (CMS = cardio-metabolic syndrome) , αυτές οι νοσολογικές οντότητες εξακολουθούν να έχουν έντονη καθημερινή παρουσία στη νοσηλευτική και ιατρική πρακτική και να συντελούν σε σημαντική νοσηρότητα όσο και θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο (CVD = cardiovascular disease) και χρόνια νεφρική νόσο (CKD = chronic kidney disease) . Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής παρατηρείται μια αυξανόμενη επικράτηση της νόσου της υπέρτασης , και αυτή η ασθένεια σήμερα προσβάλλει και επηρεάζει το 29 % του πληθυσμού , δηλαδή περίπου 65 εκατομμύρια ασθενείς⁸ .

Στον ενήλικο πληθυσμό των Ηνωμένων Πολιτειών , ο επιπολασμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων φέρεται να είναι περίπου στο 66 % , ενώ αντίστοιχα αυτών με καρδιομεταβολικό σύνδρομο (CMS) μεταξύ του 35 % και 40 % . Επίσης περίπου 28 εκατομμύρια άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν χρόνια νεφρική νόσο (CKD = χρόνια νεφροπάθεια , chronic kidney disease) , ορισμένη είτε ως πρωτεϊνουρία είτε ως εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης τιμής χαμηλότερης από 60 . Τόσο η υπέρταση (HTN), τόσο το καρδιομεταβολικό σύνδρομο (CMS) , όσο και ο διαβήτης διαδραματίζουν και τα τρία σημαντικό ρόλο σε αυτήν την παρατηρούμενη αύξηση της CKD (= χρόνιας νεφρικής νόσου) ^{17,18} .

Εκτιμάται ότι τουλάχιστον το 50 % των υπερτασικών ασθενών παρουσιάζονται ανθεκτικοί στην ινσουλίνη , και η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μία θεμελιώδης διαταραχή στην παθογένεια του καρδιομεταβολικού συνδρόμου (CMS) . Σε αυτό το πλαίσιο , οι ασθενείς με υπέρταση έχουν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης κατά τη νηστεία και μεταγευματικά , ανεξάρτητα από τον δείκτη μάζας σώματος ή την κατανομή του σωματικού λίπους . Επιπλέον , τόσο η αντίσταση στην ινσουλίνη όσο και η υπέρταση εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της χρόνιας νεφροπάθειας (CKD) και των καρδιαγγειακών νοσημάτων (CVD) . Μελέτες σε ανθρώπους έχουν αποδείξει ότι βελτιώνοντας την ανοχή στην ινσουλίνη , μέσω ευαισθητοποιητών ινσουλίνης , ασκείται θετική επίδραση στον έλεγχο και την ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης ^{17,18} .

Διάφοροι παθοφυσιολογικοί παράγοντες εμπλέκονται στη σχέση μεταξύ της υπέρτασης και των άλλων συνιστωσών του καρδιομεταβολικού συνδρόμου (CMS) , όπως η αναρμόδια ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS = renin – angiotensin – aldosterone system) και το οξειδωτικό στρες. Άλλοι παράγοντες περιλαμβάνουν εξασθενημένη αγγειοδιαστολή μεσολαβούμενη από ινσουλίνη , αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (SNS βλ. 4.2) , και μη φυσιολογική

διαχείριση των αλάτων νατρίου από τους νεφρούς . Οφείλουμε να διερευνήσουμε , και αυτό κάνουμε παρακάτω , την τρέχουσα κατάσταση της γνώσης σχετικά με την επίδραση της αντίστασης στην ινσουλίνη και του οξειδωτικού στρες που διαμεσολαβείται από την ενεργοποίηση του RAAS (συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης) πάνω στην ενδοθηλιακή λειτουργία και εν γένει στην παθογένεια της υπέρτασης ^{17,18} .

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ :

ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ –

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

4.1. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΝΑΤΡΙΟΥ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΝΕΦΡΟΥΣ

Τόσο στην υπέρταση όσο και κατά το καρδιακό μεταβολικό σύνδρομο συναντώνται διάφορες ανωμαλίες στο νεφρικό χειρισμό του νατρίου όπως προαναφέραμε .

Αυτό που καταδείχθηκε αρχικά ήταν ότι η ινσουλίνη ενισχύει την επαναπορρόφηση νατρίου στο τμήμα αραίωσης του άπω νεφρώνα . Η διεργασία αυτή εν μέρει ευνοείται και μέσω της επαυξημένης έκφρασης των μεταφορέων νατρίου , όπως του επιθηλιακού διαύλου νατρίου , με επακόλουθη μείωση στην απέκκριση του νατρίου ^{17,18} .

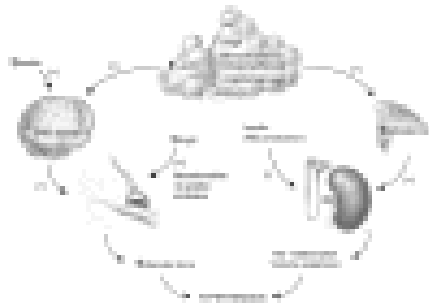
Το φαινόμενο αυτό θα μπορούσε ενδεχομένως να συμβάλει στην γένεση της υπέρτασης υπό υπερινσουλιναϊμικές συνθήκες δευτερογενώς προς την εκλεκτική αντίσταση της ινσουλίνης των μη νεφρικών ιστών . Σε αντίθεση με αυτήν την υπόθεση , χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο μυοειδούς του επιλεκτικού «αποτελειώματος» του υποδοχέα της ινσουλίνης στα επιθηλιακά κύτταρα του νεφρικού σωληναρίου , αναφέρθηκε ότι απουσίαζαν τα αποτελέσματα της δράσης της ινσουλίνης σε διαταραγμένη νατριούρηση και αυξημένη αρτηριακή πίεση , ευρήματα που συσχετίστηκαν εξάλλου και με μειωμένη παραγωγή οξειδίου του αζώτου (NO) στους νεφρούς . Αυτές οι νέες υποθετικές ενδείξεις μπορούν να εξηγήσουν πώς η μειωμένη παραγωγή οξειδίου του αζώτου θα οδηγούσε σε νεφρική αγγειοσυστολή καθώς και σε αυξημένη επαναπορρόφηση νατρίου με επακόλουθο την ανάπτυξη **υπέρτασης** σε συνθήκες αντίστασης στην ινσουλίνη . Η σημασία των αντιφατικών αυτών αποτελεσμάτων δεν έχει ακόμα καταστεί σαφής , και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διευκρινίσουν τη

σπουδαιότητα της αποστολής του σήματος της ινσουλίνης στον μεταβολισμό του νατρίου και του νερού^{17,18}.

4.2. ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα άτομα με καρδιο-μεταβολικό σύνδρομο έχουν αυξημένη δραστικότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (SNS = sympathetic nervous system), και αυτή η αυξημένη δραστικότητα συσχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Μία σειρά από μηχανισμούς εμπλέκονται στην ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος κατά το καρδιο-μεταβολικό σύνδρομο. Σε συνθήκες αντίστασης στην ινσουλίνη, η αντισταθμιστική υπερινσουλιναμία μπορεί να προκαλέσει αυξημένη συμπαθητική παραγωγή σε ανθρώπους διαμέσου μηχανισμών του μεσοκοιλιακού υποθαλάμου. Επιπλέον, η λεπτίνη η οποία είναι ανεβασμένη στην παχυσαρκία ενισχύει την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νεύρου. Ο ρόλος της λεπτίνης στον έλεγχο του συμπαθητικού τόνου και της αρτηριακής πίεσης υποστηρίζεται από την παρατήρηση ότι οι άνθρωποι με ανεπάρκεια λεπτίνης παρουσιάζουν δυσλειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και ορθοστατική υπόταση. Πιο πρόσφατα εξάλλου, ερευνητές έδειξαν σε ένα ζωικό μοντέλο παχυσαρκίας ότι οι δράσεις της λεπτίνης για την αύξηση της νεφρικής δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος διαμεσολαβούνται από την ενεργοποίηση της φωσφοϊνοσιτόλης-3-κινάσης (PI3K). Το ένζυμο της φωσφοϊνοσιτόλης-3-κινάσης εμπλέκεται σε πολλές από τις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης^{17,18}.

Το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS) αλληλεπιδρά επίσης, με έναν θετικό τρόπο ανάδρασης, με το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (SNS) (Σχήμα 1). Η έγχυση αγγειοτενσίνης II (Ang II) στον εγκέφαλο πειραματόζωων προκάλεσε αυξημένη συμπαθητική εκροή. Επιπροσθέτως, η ενεργοποίηση του συστήματος RAAS (ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης) διευκολύνει την μετάδοση συμπαθητικών γαγγλίων και αναστέλλει την επαναπρόσληψη της νοραδρεναλίνης στα τερματικά των νεύρων (νευρικές απολήξεις). Στο πλαίσιο αυτό, η αναστολή του ACE (μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης) προάγει την επαναπρόσληψη της νοραδρεναλίνης στις νευρικές απολήξεις, εξηγώντας ίσως κατά τον τρόπο αυτό μία από τις ευεργετικές επιδράσεις του αποκλεισμού του συστήματος RAAS. Επομένως, η ενίσχυση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (SNS), μαζί με του συστήματος RAAS, δρουν με έναν ρυθμιστικό μηχανισμό θετικής ανάδρασης στην εδραίωση της **υπέρτασης**^{17,18}.



Σχήμα 1.

Συντονισμένη επιρροή της παχυσαρκίας , της αντίστασης στην ινσουλίνη και της ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS) στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης και στο καρδιο – μεταβολικό σύνδρομο (CMS) .

Στο καρδιο – μεταβολικό σύνδρομο επικρατούν συνθήκες αντίστασης στην ινσουλίνη. Στις συνθήκες αντίστασης στην ινσουλίνη ευνοείται η ανάπτυξη **υπέρτασης**, για την οποία είναι τουλάχιστον μερικώς υπεύθυνη η αλληλεπίδραση μεταξύ του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS) και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (SNS).

Συχνά υπάρχει επίσης στο καρδιο - μεταβολικό σύνδρομο μία αύξηση του σπλαχνικού λιπώδους ιστού . Είναι γεγονός ότι η αυξημένη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες σε αυτόν τον ιστό οδηγούν σε επίσης αυξημένη παραγωγή των συστατικών του λιπώδους συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης . Σε πειραματόζωα , η υπερέκφραση του αγγειοτενσινογόνου (AGT = angiotensinogen) , που βρίσκεται περιορισμένο στο λιπώδη ιστό , αυξάνει την συνολική μάζα του σωματικού λίπους . Επιπλέον , στους ποντικούς στους οποίους υπάρχει υπερέκφραση του αγγειοτενσινογόνου (AGT) αναπτύσσεται επίσης υπέρταση . Αυτά τα δεδομένα παρέχουν νέες αποδείξεις ότι το αγγειοτενσινογόνο και η αγγειοτενσίνη II που παράγονται στον λιπώδη ιστό , ασκούν τοπικά επιδράσεις προς ενίσχυση της ανάπτυξης και διεύρυνσης των λιποκυτταρικών ιστών , ενώ έχουν συστημικές επιπτώσεις στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης . Αυτά τα ευρήματα συνεισφέρουν στην κατανόηση του ρόλου του λιπώδους ιστού στην ανάπτυξη **υπέρτασης** καθώς και άλλων συνιστωσών του καρδιο – μεταβολικού συνδρόμου ^{17,18} .

Η αγγειοτενσίνη II εξασκεί πολλές από τις επιζήμιες επιπτώσεις της μέσω και της αλληλεπίδρασής της με τον υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II τύπου 1 (αναφερόμενο ως AT1R) . Ο AT1R ενεργοποιείται στην μυελώδη μοίρα του φλοιού των επινεφριδίων και διεγείρει την παραγωγή των αλατοκορτικοειδών (mineralocorticoids) . Επιπλέον , η ενεργοποίηση του AT1R σε μη επινεφριδικούς ιστούς , οδηγεί σε μια μυριάδα ενδοκυτταρικών συμβάντων συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής δραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) , τα οποία συμβάλλουν στην μειωμένη μεταβολική σηματοδότηση της

ινσουλίνης και σε πολλαπλασιαστικές και φλεγμονώδεις αποκρίσεις . Αυτά τα αποστελλόμενα σήματα με την μεσολάβηση του υποδοχέα AT1R μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή στην μεταβολική σηματοδότηση της ινσουλίνης στα αγγεία και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου , οδηγώντας δευτερογενώς σε αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση . Η αλδοστερόνη είναι επίσης αυξημένη σε συνθήκες αυξημένης λιπαρότητας και αντίστασης στην ινσουλίνη . Πράγματι , ο λιπώδης ιστός των ανθρώπων και των τρωκτικών είναι ικανός να εκκρίνει ισχυρούς απελευθερωτικούς παράγοντες αλατοκορτικοειδών . Η αλδοστερόνη τότε αυξάνει την πίεση του αίματος τόσο μέσω της κλασικής δράσης της , κυρίως την κατακράτηση νατρίου και την διαστολή του όγκου του πλάσματος , όσο και μέσω δράσεων που διαμεσολαβούνται και προωθούνται από μη γονιδιωματικούς υποδοχείς των αλατοκορτικοειδών (MCR = mineralocorticoid receptors) ^{17,18} .

4.3. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

Ο κύριος μηχανισμός με τον οποίο ένα ενεργοποιημένο σύστημα RAAS αποδεδειγμένα αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη είναι διαμέσου της αυξημένης παραγωγής δραστικών ειδών οξυγόνου (ROS = reactive oxygen species) .

Τα δραστικά είδη οξυγόνου είναι φορτισμένα προϊόντα που εμπλέκονται στη ρύθμιση των φυσιολογικών επιπέδων της κυτταρικής σηματοδότησης και της κυτταρικής ανάπτυξης. Επίσης ορίζουν τον πολλαπλασιασμό και την επέκταση της εξωκυτταρικής μήτρας .

Τα δραστικά είδη οξυγόνου (ROS) μπορούν να παραχθούν σε διαφορετικούς τύπους αγγειακών κυττάρων , συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών κυττάρων (EC = endothelial cells) και των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων (VSMC = vascular smooth muscle cells) . Η παραγωγή των ROS γίνεται με ενεργοποίηση της οξειδάσης της ξανθίνης , της συνθάσης των οξειδίων του αζώτου και της οξειδάσης των ενζυμικών συμπλόκων του NADPH (διφωσφορικού νικοτιναμίδο - αδενινο - νουκλεοτιδίου) με ταυτόχρονο αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή υπεροξειδίου (O₂⁻) (Σχήμα2) . Αυτά τα δραστικά είδη οξυγόνου μπορούν να επιφέρουν άμεσα βλάβη ιστού . Οδηγούν σε χαμηλότερη βιοδιαθεσιμότητα μονοξειδίου του αζώτου και κατά συνέπεια σε εξασθενημένη ενδοθηλιακή λειτουργία ^{17,18} .



Σχήμα 2.

(Ανω ένθετο)

Οι αγγειακές επιδράσεις της ινσουλίνης (INS) ή του ινσουλινο-ειδούς αυξητικού παράγοντα (IGF-1 = insulin-like growth factor), και οι αντισταθμιστικές επιδράσεις του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II τύπου 1 (AT1R) και της ενεργοποίησης των υποδοχέων αλατοκορτικοειδών (MR activation) σε ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι δράσεις της ινσουλίνης στο αιμοφόρο αγγείο συνοδεύονται εν μέρει από την αυξημένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO).

Η οξειδάση της ξανθίνης (XO = xanthine oxidase) είναι ένα ένζυμο που εκδηλώνεται στα αγγειακά ενδοθηλιακά και στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα VSMCs, και καταλύει την παραγωγή των υπεροξειδίων (O_2^-). Αυξημένη δραστηριότητα της οξειδάσης της ξανθίνης (XO) σε συνδυασμό με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και **υπέρταση** παρουσιάζεται στα τρωκτικά πειραματόζωα που υπερεκδηλώνουν την ανθρώπινη ρενίνη και τα γονίδια του αγγειοτενσινογόνου^{17,18}.

Η υπέρταση επομένως σε αυτό το μοντέλο μπορεί να καταστεί αναστρέψιμη με αντιοξειδωτική θεραπεία. Σε αυθορμήτως υπέρτασικούς αρουραίους (spontaneously hypertensive rats = SHR), τρεφόμενους με αλάτι, εντατικοποιείται η νεφρική δραστηριότητα της οξειδάσης της ξανθίνης. Η χρόνια θεραπεία με αλλοπουρινόλη μειώνει την δραστηριότητά της, υποδηλώνοντας έτσι ότι το ένζυμο αυτό παίζει ρόλο στην σχετιζόμενη με την υπέρταση δυσλειτουργία των νεφρών. Πρόσθετες μελέτες που έγιναν χρησιμοποιώντας τον αναστολέα αυτής της οξειδάσης της ξανθίνης XO σε υπερουρικαιμικά άτομα με χρόνια νεφροπάθεια, τον συσχέτισαν με μειωμένα επίπεδα ουρικού οξέος, και συντηρούμενη νεφρική λειτουργία^{17,18}.

Σε φυσιολογικές συνθήκες, οι συνθάσες του νιτρικού οξειδίου (δηλαδή του μονοξειδίου του αζώτου) μεταφέρουν ηλεκτρόνια από μία ομάδα αίμης που βρίσκεται στο πεδίο της οξυγενάσης, προς την L-αργινίνη, που καταλήγει σε παραγωγή της L-κιτρουλλίνης και μονοξειδίου του αζώτου. Κάτω από συνθήκες μειωμένης διαθεσιμότητας της 5,6,7,8-τετραϋδροβιοπτερίνης (που είναι ένας συμπαράγοντας στην παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου) ή του υποστρώματος της L-αργινίνης, οι συνθάσες eNOS μεταβαίνουν από αυτή τη συζευγμένη κατάσταση σε μία ασύζευκτη κατάσταση, στην οποία ηλεκτρόνια από την ομάδα της αίμης ανάγουν το οξυγόνο, με αποτέλεσμα την παραγωγή των υπεροξειδίων O_2^- . Αυτή η απόζευξη των ενζύμων eNOS φαίνεται να παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και επομένως τελικά στην ανάπτυξη της **υπέρτασης** σε συνθήκες αντίστασης στην ινσουλίνη, όπως συμβαίνει στο καρδιο-μεταβολικό σύνδρομο^{17,18}.

Τα δραστικά είδη οξυγόνου (ROS) παράγονται επίσης και στα μιτοχόνδρια, και κατά τη διάρκεια της ενισχυμένης οξειδωτικής φωσφορυλίωσης η ποσότητα της παραγωγής αυτής είναι αυξημένη. Το μεγαλύτερο μέρος των μεταφερόμενων ηλεκτρονίων κατά την διεργασία αυτή είναι συζευγμένο με την παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), αλλά περίπου το 1% έως 2% των ηλεκτρονίων μπορεί να προοριστεί για την παραγωγή των υπεροξειδίων (O_2^-), που περισυλλέγονται από την υπεροξειδική δισμουτάση του μαγγανίου (SOD). Ο μηχανισμός αυτός μπορεί

να είναι κατακλυσμικός σε παθολογικές συνθήκες . Το οξειδωτικό στρες μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς το μιτοχονδριακό DNA , και μελέτες που έχουν γίνει τόσο σε ανθρώπους όσο και σε τρωκτικά πειραματόζωα επιρρεπή σε αθηροσκλήρωση έχουν συσχετίσει την έκταση της βλάβης του μιτοχονδριακού DNA με αγγειακή βλάβη και αθηροσκλήρωση . Υπερβολική μιτοχονδριακή παραγωγή των δραστικών ειδών οξυγόνου συμβάλλει στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη , διαβήτη , καρδιαγγειακής νόσου (CVD) και χρόνιας νεφροπάθειας (CKD) ^{17,18} .

Μία άλλη σημαντική πηγή των δραστικών ειδών οξυγόνου είναι το ενζυμικό σύστημα οξειδάσης του NADPH (φωσφορικού νικοτιναμίδο – αδενο – δινουκλεοτιδίου) που βρίσκεται δεσμευμένο στην κυτταρική μεμβράνη και έχει αγγειακή προέλευση . Βασικά συστατικά αυτού του συστήματος που παρουσιάζει εξαιρετικά οργανωμένη ρύθμιση , είναι οι δεσμευμένες στην μεμβράνη υπομονάδες p22 (ph – ox) και N – ox2 , οι κυτοσολικές υπομονάδες p47 (ph – ox) , p67 (ph – ox) , p40 (ph – ox) και η πρωτεΐνη τριφωσφορική – προσδένουσα γουανοσίνη Rac1 / Rac2 . Στον αγγειακό ιστό , το ενζυμικό αυτό σύμπλοκο της οξειδάσης του NADPH μπορεί να ενεργοποιηθεί οξεία ή χρόνια αποκρινόμενο σε μια πληθώρα ερεθισμάτων , όπως στην αγγειοτενσίνη II και την αλδοστερόνη , ακόμα και σε χαμηλές συγκεντρώσεις ^{17,18} .

Σε υγιείς αρουραίους η έγχυση νοραδρεναλίνης ή αγγειοτενσίνης II αύξησε την αρτηριακή πίεση σε παρόμοιο βαθμό . Ωστόσο , μόνο η υπέρταση που προκαλείται από την αγγειοτενσίνη II συσχετίστηκε με αυξημένη αγγειακή παραγωγή υπεροξειδίων . Περαιτέρω , αντιοξειδωτική θεραπεία με υπεροξειδική δισμουτάση (SOD) ενκαυσωλωμένη σε λιποσώματα , οδήγησε σε σημαντική μείωση της πίεσης του αίματος σε ζώα που είχαν υποστεί ένεση αγγειοτενσίνης II , αλλά όχι και σε εκείνα που λάμβαναν νορεπινεφρίνη . Επιπλέον , η θεραπεία με την υπεροξειδική δισμουτάση (SOD) συνδέθηκε με αύξηση της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής καθώς και με υποτασικές αποκρίσεις στην ακετυλοχολίνη . Άλλα μοντέλα **υπέρτασης** , όπως το SHR των αυθόρμητα υπέρτασικών αρουραίων , οι επιρρεπείς σε εγκεφαλικό επεισόδιο αυθόρμητα υπέρτασικοί αρουραίοι (stroke – prone SHR) , ο ευαίσθητος στο άλας αρουραίος Dahl και ο διαγονιδιακός αρουραίος Ren 2 , επίσης παρουσιάζουν και επιβεβαιώνουν την αυξημένη παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου που προωθείται από την οξειδάση του NADPH (φωσφορικού νικοτιναμίδο – αδενο – δινουκλεοτιδίου) . Σε όλα αυτά τα μοντέλα η αντιοξειδωτική θεραπεία οδηγεί σε βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και της παρατηρούμενης **υπέρτασης** ^{17,18} .

Από κλινικής σκοπιάς οι ασθενείς με υπέρταση ή καρδιαγγειακή νόσο συχνά εμφανίζουν έντονο οξειδωτικό στρες . Για παράδειγμα , ο λόγος της γλουταθειόνης στο πλάσμα που έχει υποστεί οξείδωση προς αυτήν που έχει υποστεί αναγωγή και τα επίπεδα της μαλοδιαλδεύδης είναι εξαιρετικά υψηλότερα από τα φυσιολογικά , ενώ τα επίπεδα της δραστηριότητας της υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD) , της καταλάσης και της περιοξειδάσης της γλουταθειόνης είναι εξαιρετικά χαμηλότερα , στο αίμα και στα μονοκυτταρικά περιφερικά κύτταρα των υπέρτασικών ασθενών σε σχέση με τα νορμοτασικά τους ανάλογα , δηλαδή τις υπό φυσιολογική αρτηριακή πίεση τιμές τους . Τέλος η παραγωγή των υπεροξειδίων (O₂ -) που προκαλείται από το σύμπλοκο

της οξειδάσης του φωσφορικού νικοτιναμίδιο – αδενινο – δινουκλεοτιδίου NADPH είναι ασυνήθιστα αυξημένη στα μονοπυρηνικά κύτταρα των υπερτασικών ατόμων που έχουν διεγερθεί με αγγειοτενσίνη II και ενδοθηλίνη ET – 1^{17,18}.

Πολλές από τις αρνητικές αγγειακές επιδράσεις δυσπροσαρμογής του συστήματος RAAS ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης διαμεσολαβούνται από την ενεργοποίηση του συστήματος οξειδάσης του NADPH μέσω της αγγειοτενσίνης II και της αλδοστερόνης στον αγγειακό ιστό. Επιπρόσθετα, η αγγειοτενσίνη II και η αλδοστερόνη μπορούν άμεσα να ενεργοποιήσουν το σύμπλοκο οξειδάσης του νικοτιναμίδιο – αδενινο – δινουκλεοτιδίου φωσφορικού NADPH, μέσω είτε διέγερσης της δραστηριότητας της γουανοσίνης Rac 1 και την μετάθεσή της στη μεμβράνη σε λεία αγγειακά μυϊκά κύτταρα VSMCs, είτε μέσω ενεργοποίησης της δράσης της κυτοσολικής υπομονάδας p47 (ph – ox). Από την άλλη πλευρά, η θεραπεία των υπερτασικών αρουραίων με έναν αναστολέα αναγωγής (ρεδουκτάσης) του υδροξυ-μεθυλο-γλουταρυλο CoA (μετά κοβαλτίου άλατος), οδήγησε σε μείωση της ενεργοποίησης των αγγειακών υπομονάδων της οξειδάσης του NADPH και ελάττωση της παραγωγής των δραστικών ειδών οξυγόνου επομένως βελτίωση των τιμών αρτηριακής πίεσης. Τέλος, σε ορισμένα μοντέλα υπερτασικών τρωκτικών με αυξημένη δραστηριότητα του νικοτιναμίδιο – δινουκλεοτιδίου, η χρήση αντιοξειδωτικών οδηγεί σε βελτιωμένη πίεση αίματος και θεραπεία της υπέρτασης^{17,18}.

Η αλδοστερόνη μπορεί εξίσου να ενεργοποιήσει το σύστημα οξειδάσης του νικοτιναμίδιο – δινουκλεοτιδίου NADPH και να πυροδοτήσει ως εκ τούτου οξειδωτικό στρες.

Άλλα αλατοκορτικοειδή όπως οξική δεσοξυκορτικοστερόνη μπορούν επίσης να προκαλέσουν αυξημένη παραγωγή του υπεροξειδικού δεσμού σε διαφορετικά πειραματικά υπερτασικά μοντέλα^{17,18}.

Επιπλέον, στους διαγονιδιακούς αρουραίους Ren 2, στους οποίους παρατηρείται υπερέκφραση του γονιδίου της ρενίνης και εκδηλώνονται σημαντικά αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης του πλάσματος, η αναστολή των MR (= mineralocorticoid – receptors, υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών) μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της οξειδωτικής παραγωγής ROS (δραστικών ειδών οξυγόνου) μέσω του ενζυμικού συμπλόκου της οξειδάσης του νικοτιναμίδιο – δινουκλεοτιδίου NADPH, στην καρδιά, στα νεφρά, στο μυοσκελετικό σύστημα, στο πάγκρεας και στα αγγεία^{17,18}.

Αυτή η αντιοξειδωτική δράση, η μείωση δηλαδή σε δραστικά είδη οξυγόνου, συμβαίνει ταυτόχρονα με βελτιωμένη μεταβολική σηματοδότηση (αποστολή σήματος) ινσουλίνης και βελτίωση των ανωμαλιών δομής των ιστών. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών (MR) αυξάνει την οξειδωτική δράση του συμπλόκου οξειδάσης του νικοτιναμίδιο – δινουκλεοτιδίου NADPH στο μυοσκελετικό σύστημα^{17,18}.

Το οξειδωτικό αυτό στρες οδηγεί σε

- συστηματική αντοχή στην ινσουλίνη ,
- εξασθενημένη ενδοκυτταρική σηματοδότηση ινσουλίνης και
- ελαττωματική μεταφορά γλυκόζης διεγερόμενη από την ινσουλίνη στους σκελετικούς μύες .

Οι μεταβολές αυτές δύνανται να αναστραφούν με *in vivo* (μέσα σε βιολογικό περιβάλλον) θεραπεία με έναν αναστολέα MR (υποδοχέων αλατοκορτικοειδών), σε μία δοσολογία που δεν μειώνει την πίεση του αίματος^{17,18} .

4.3.1. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Η πρόσδεση της ινσουλίνης στον υποδοχέα της πυροδοτεί την σηματοδότηση μέσω της αλληλουχίας της PI3K / πρωτεϊνικής κινάσης B (Akt) , (φωσφοϊνοσιτόλη – 3 – κινάση) , η οποία οδηγεί στη μετάθεση του μεταφορέα – 4 της γλυκόζης (Glut4) προς την μεμβράνη του πλάσματος και διευκόλυνση της πρόσληψης της γλυκόζης . Επιπλέον η πρωτεϊνική κινάση ευνοεί την φωσφορυλίωση και την ενεργοποίηση των eNOS (συνθάσες του ενδοθηλιακού νιτρικού οξειδίου) με αποτέλεσμα την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου και την αγγειοδιαστολή. Ως εκ τούτου , οι καταστάσεις της αντίστασης στην ινσουλίνη εμφανίζουν εξασθενημένη αγγειοδιαστολή μέσω της ινσουλίνης^{19,20} .

Από την άλλη πλευρά , τα δεδομένα από μοντέλα πειραματόζωων έχουν δείξει ότι η ινσουλίνη μπορεί να ενεργοποιήσει την αγγειοσυστολή μέσω παραγωγής της ενδοθηλίνης τύπου 1 . Η διαδικασία αυτή απαιτεί ακέραια και άθικτη σηματοδότηση μέσω της πρωτεϊνικής κινάσης (φωσφοϊνοσιτόλης 3 κινάσης) ενεργοποιούμενη από μιτογόνα (MAPK = mitogen – activated protein kinase signaling) . Έχει προταθεί ότι σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη καθώς εξασθενεί και διαταράσσεται η οδός σηματοδότησης μέσω της PI3K / Akt πρωτεϊνικής κινάσης , με επακόλουθη μείωση της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου , η οδός της ενεργοποιούμενης από μιτογόνα κινάσης διεγείρεται από υπερινσουλιναιμία και οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή ενδοθηλίνης τύπου 1 (ET – 1)^{19,20} .

Παρ’ όλα αυτά μία πρόσφατη μελέτη που εξέτασε παχύσαρκους ασθενείς δεν μπόρεσε να επιβεβαιώσει το ρόλο της υπερινσουλιναιμίας στην αγγειοσυστολή που πραγματοποιείται μέσω της ενδοθηλίνης 1 σε καταστάσεις πάντα αντίστασης στην ινσουλίνη . Έτσι ο δυνητικός ρόλος της αυξημένης ενδοθηλίνης 1 στο καρδιο-μεταβολικό σύνδρομο είναι ακόμα ασαφής^{19,20} .

Η επίδραση των δραστικών ειδών οξυγόνου ROS και του οξειδωτικού στρες στην μεταβολική σηματοδότηση ινσουλίνης και στην συστηματική ευαισθησία στην ινσουλίνη αποτελεί ένα πεδίο έντονης έρευνας . Οι κύριοι ιστοί που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι μυοσκελετικοί και λιπώδεις ιστοί . Ωστόσο , η μειωμένη μεταβολική σηματοδότηση ινσουλίνης σε αγγειακούς ιστούς μπορεί επίσης να συμβάλει σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και υπέρταση . Επίσης θα μπορούσε να

συμβάλλει ακόμα και σε αθηροσκλήρωση . Το αυξημένο οξειδωτικό στρες και η συνακόλουθη εξασθένηση στη μεταβολική σηματοδότηση της ινσουλίνης μπορούν να διαδραματίσουν βασικό ρόλο στην παθογένεια της **υπέρτασης** , και κατ' επέκταση καρδιομεταβολικού συνδρόμου και χρόνιας νεφροπάθειας ^{17,18} .

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν τόσο σε εργαστηριακό (in vitro) όσο και σε βιολογικό (in vivo) περιβάλλον έχουν καταδείξει μία συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης παραγωγής των δραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και την αντίσταση στην ινσουλίνη . Η παρατεταμένη έκθεση των κυττάρων του λιπώδους ιστού σε οξειδωτικό στρες οδηγεί σε μείωση της μεταφοράς γλυκόζης που διεγείρεται από την ινσουλίνη , σε λιπογένεση και σε εντατικοποίηση της δραστηριότητας της συνθάσης του γλυκογόνου , συνοδευόμενη από διαταραγμένη δράση της ινσουλίνης . Σε καλλιέργεια κυττάρων των σκελετικών μυών που παρουσίαζαν υπερέκφραση σε Glut 4 (μεταφορέα γλυκόζης τύπου 4) , η προληπτική θεραπεία με το αντιοξειδωτικό α - λιποϊκό οξύ αποδείχθηκε προστατευτική ενάντια στην διαταραγμένη πρόσληψη γλυκόζης που διεγείρεται από την ινσουλίνη και αντιθέτως προκαλείται από το οξειδωτικό στρες . Λιποκύτταρα που ελήφθησαν από την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη επαγόμενης από την εφαρμογή δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά , αύξησε την παραγωγή των επικίνδυνων για υπέρταση δραστικών ειδών οξυγόνου ROS καθώς και την ενεργοποίηση της δέλτα - πρωτεϊνικής κινάσης C , μίας κινάσης σερίνης / θρεονίνης , που εμπλέκεται σε διαταραγμένη κυτταρική μεταβολική σηματοδότηση της ινσουλίνης . Άλλες μελέτες που διεξάχθηκαν επίσης σε εργαστηριακά (in vitro) και ζωικά (in vivo animal) μοντέλα έχουν αναφέρει την αδιαμφισβήτητα ευεργετική επίδραση των αντιοξειδωτικών στην ευαισθησία στην ινσουλίνη ^{17,18} .

Ορισμένες μελέτες σε ανθρώπους με αντίσταση στην ινσουλίνη αναφέρουν ανάλογα ευεργετικά αποτελέσματα των βιταμινών C , E ή της γλουταθειόνης στην μεταβολική σηματοδότηση της ινσουλίνης στο κύτταρο . Το οξειδωτικό στρες συνδέεται έντονα με αυξημένη λιπαρότητα και διαταραγμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη σε ανθρώπους , γεγονός το οποίο υποδεικνύει έναν ρόλο των δραστικών ειδών οξυγόνου ROS στην δημιουργία της αντίστασης στην ινσουλίνη που σχετίζεται με την παχυσαρκία . Αντιστρόφως , έχει αποδειχθεί σε ανθρώπους πάλι ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη συνδέεται με αποδυναμωμένους ενδογενείς αντιοξειδωτικούς ενδοκυτταρικούς μηχανισμούς ^{17,18} .

Οι ανωτέρω περιγραφέντες μηχανισμοί που εμπλέκονται στην διαμεσολαβούμενη από την παρουσία οξειδωτικού στρες αντίσταση στην ινσουλίνη εξακολουθούν να είναι πλήρως κατανοητοί και διευκρινισμένοι , ωστόσο διάφορες πειραματικές μελέτες υποστηρίζουν ότι σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι ευαίσθητες στην οξειδοαναγωγή κινάσες της σερίνης (Ser) συμπεριλαμβανομένης της κινάσης του Ιανού ("Janus kinase") . Η ενεργοποίηση αυτών των Ser κινασών προάγει την Ser φωσφορυλίωση των υποστρωμάτων , συμπεριλαμβανομένου του υποδοχέα της ινσουλίνης και του υποστρώματος του υποδοχέα της ινσουλίνης (IRS = insulin receptor substrate τύπου -1 και τύπου -2) πρόσδεσης πρωτεϊνών . Αυτή η αυξημένη Ser φωσφορυλίωση του υποδοχέα IRS - 1 οδηγεί σε μειωμένη δέσμευση του

υποδοχέα IRS - 1 από την PI3K / πρωτεϊνική κινάση (φωσφοϊνοσιτόλη - 3) καθώς και σε διαταραγμένη περαιτέρω μεταβολική σηματοδότηση της ινσουλίνης. Στο πλαίσιο αυτό, η θεραπεία με υψηλές δόσεις ασπιρίνης οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, μειωμένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης και βελτιωμένη ομοιόσταση της γλυκόζης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2 = σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2) ^{17,18}.

4.4. ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΡΕΝΙΝΗΣ - ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ - ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ : ΤΙΜΕΣ ΤΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΠΕΡΑΝ ΤΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ

Σε ασθενείς με εμφανή αντίσταση στην ινσουλίνη ή έκδηλο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) διατίθενται ολοένα αυξανόμενες ενδείξεις για τις ευεργετικές επιδράσεις της αναστολής του συστήματος RAAS (σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης) στη μεταβολική σηματοδότηση που συνοδεύει τις καρδιαγγειακές ασθένειες (CVD) και τη χρόνια νεφρική νόσο (CKD). Οι αναστολείς του ACE (μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης), καθώς και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης - II (ARB = angiotensin receptor blockers), έχουν μελετηθεί εκτεταμένα στην αρτηριακή υπέρταση, στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στη στεφανιαία νόσο (CAD = coronary artery disease) και τη χρόνια νεφρική νόσο (CKD) και συνιστώνται για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου (CVD) και της νεφροπάθειας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ^{17,18}.

Στη μελέτη γνωστή ως Αξιολόγηση Πρόληψης Καρδιακών Εκβάσεων (Heart Outcomes Prevention Evaluation), μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή για την αξιολόγηση της χρήσης της ραμιπρίλης στην πρόληψη των καρδιαγγειακών θανάτων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, η συχνότητα εμφάνισης του νεοεμφανιζόμενου διαβήτη ήταν κατά 34% χαμηλότερη στη στατιστική ομάδα που υπεβλήθη σε θεραπεία με ραμιπρίλη σε σχέση με την ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο (placebo). Σε μια άλλη ανάλογη μελέτη, το Σχέδιο Πρόληψης με Καπτοπρίλη (Captopril Prevention Project), μία προοπτική, τυχαιοποιημένη δοκιμαστική μελέτη για την σύγκριση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε υπερτασικούς ασθενείς χρησιμοποιώντας έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE inhibitor) σε σύγκριση με τη συμβατική αντιυπερτασική θεραπεία, ο επιπολασμός του νεοεμφανιζόμενου T2DM στην ομάδα που υπεβλήθη σε θεραπεία δια καπτοπρίλης ήταν σημαντικά χαμηλότερος. Υπάρχουν και άλλες μελέτες που έχουν καταδείξει μείωση στη συχνότητα εκδήλωσης νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδους διαβήτη με τη χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης - II, όπως η μελέτη της Αντιυπερτασικής Θεραπείας και της Θεραπείας Περιορισμού των Λιπιδίων για την Πρόληψη Καρδιακής Προσβολής, Μελέτες Δυσλειτουργίας της Αριστερής Κοιλίας και τέλος η Μελέτη Παρέμβασης Λοσαρτάνης για τη Μείωση των Τελικών Σημείων στην Υπέρταση. Πιθανοί μηχανισμοί που ευθύνονται για τη μειωμένη συχνότητα εμφάνισης διαβήτη σε αυτές τις μελέτες είναι :

- η βελτίωση στην διαμεσολαβούμενη από ινσουλίνη πρόσληψη γλυκόζης ,
- η αυξημένη ενδοθηλιακή λειτουργία με ενισχυμένη δραστητικότητα νιτρικού οξειδίου (μονοξειδίου του αζώτου) ,
- μειωμένη απόκριση σε φλεγμονή και τέλος
- αυξημένα επίπεδα βραδυκινίνης ^{17,18} .

Η μοναδική τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή (βλ. Παράρτημα Α) κλινική δοκιμαστική μελέτη αξιολόγησης που πραγματοποιείται συγκεκριμένα τον ανασταλτικό ρόλο του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης στην ανάπτυξη του σακχαρώδους διαβήτη T2DM , είναι η Μελέτη Αξιολόγησης της Μείωσης του Διαβήτη με Φαρμακευτική Αγωγή Ραμιπρίλης και Ροσιγλιταζόνης. Η εν λόγω μελέτη ανέθεσε σε τυχαίο δείγμα 5269 συμμετεχόντων χωρίς καρδιαγγειακή νόσο (CVD) αλλά με διαταραγμένη διατροφική γλυκαιμία ή διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη , να λάβουν φαρμακευτική αγωγή ραμιπρίλης ή εικονικό φάρμακο placebo (και φαρμακευτική αγωγή ροσιγλιταζόνης ή εικονικό φάρμακο placebo σε άλλο σκέλος της μελέτης) για μία χρονική διάμεσο 3 χρόνων . Η χρήση της ραμιπρίλης δεν συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στη συχνότητα εκδήλωσης του σακχαρώδους διαβήτη . Ωστόσο , η θεραπεία με ραμιπρίλη οδήγησε σε σημαντική αύξηση της επαναφοράς σε κανονικό επίπεδο γλυκαιμίας (νορμογλυκαιμίας) σε σχέση με αυτήν με το εικονικό φάρμακο placebo (λόγος κινδύνου 1.16 , 95 % CI, 1.07 έως 1.27 ; $P < .05$) , και επίσης σε μείωση των δεικτών της ηπατοστεάτωσης προτείνοντας κατά τον τρόπο αυτό μία ευεργετική επίδραση του αποκλεισμού του συστήματος RAAS (ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης) , που συνοδεύει την υπέρταση , στην ομοιόσταση της γλυκόζης^{17,18} .

Ο αποκλεισμός επίσης των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών (metalloproteinase receptors MR) μπορεί να βελτιώσει τη μεταβολική σηματοδότηση ινσουλίνης , και να επηρεάσει θετικά τα αποτελέσματα (καταληκτικές εκβάσεις) της καρδιαγγειακής νόσου (CVD) , όπως καταδεικνύεται σε κλινικές δοκιμαστικές μελέτες όπως : Τυχαιοποιημένη Μελέτη Αξιολόγησης της Αλδακτόνης (RALES = Randomized Aldactone Evaluation Study) και η Μελέτη Επιβίωσης και Αποτελεσματικότητας της Επλερενόνης σε καταστάσεις Μετά από Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου και Καρδιακή Ανεπάρκεια (EPHEUS = Eplerenone Post - Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) . Η RALES ήταν μία διπλή-τυφλή δοκιμαστική μελέτη που περιελάμβανε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξωθήσεως αριστερής καρδιακής κοιλίας μικρότερο του 35 % . Οι συμμετέχοντες στο δείγμα τυχαιοποιήθηκαν για να λάβει το ένα σκέλος αυτών 25 mg σπιρονολακτόνης και το άλλο εικονικό φάρμακο placebo μαζί με συμβατική θεραπεία με ένα μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης τύπου I (ACE - I) και ένα διουρητικό. Σε αυτήν την δοκιμαστική μελέτη υπήρξε 30 % μείωση του σχετικού κινδύνου θανάτου στο γκρουπ της σπιρονολακτόνης . Στην άλλη πειραματική μελέτη , αυτήν του EPHEUS , μία τυχαιοποιημένη , διπλή - τυφλή , ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμασία , υπήρξε μία σημαντική μείωση στην θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο (CVD) , ενώ σημαντική μείωση του ποσοστού θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια ή τη νοσηλεία για καρδιαγγειακά συμβάντα υπήρξε

μεταξύ των ασθενών του σκέλους στο οποίο ανατέθηκε αγωγή με επλερερόνη
17,18 .

Οι μηχανισμοί με τους οποίους ο αποκλεισμός των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών MR παρέχει μυοκαρδιακή προστασία , περιλαμβάνουν μείωση των στεφανιαίων αγγειακών φλεγμονών και ελάττωση του κινδύνου μεταγενέστερης ανάπτυξης διάμεσης μυοκαρδιακής ίνωσης , μειωμένο οξειδωτικό στρες , βελτιωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία , μειωμένη ενεργοποίηση των μεταλλοπρωτεϊνών μήτρας (μεταλλοπρωτεϊνάσες πλέγματος εξωκυττάριας ουσίας) και τέλος βελτιωμένη αναδιαμόρφωση κοιλίας . Επιπλέον , οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών οδηγούν σε μειωμένη οξειδωτική δραστηριότητα της οξειδάσης του φωσφορικού νικοτιναμίδιο – αδενινο – δινουκλεοτιδίου (NADPH) , καθώς και μειωμένο οξειδωτικό στρες , σε συνδυασμό με βελτιωμένη πρόσληψη γλυκόζης που διεγείρεται από την ινσουλίνη και εξασθενημένη αντίσταση στην ινσουλίνη σε ολόκληρο τον οργανισμό κατά την ρύθμιση ενός δραστικού συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης RAAS^{17,18} .

Καθώς το καρδιομεταβολικό σύνδρομο (CMS) αποτελεί ένα ισχυρό προγνωστικό για την ανάπτυξη του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 , θα πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπ' όψιν τα μεταβολικά αποτελέσματα που σχετίζονται με την χρήση των αντιυπερτασικών φαρμάκων . Από την άποψη αυτή , η αντιυπερτασική θεραπεία εκλογής με θειαζιδικά διουρητικά και β – ανταγωνιστές (αποκλειστές) έχει αναφερθεί πως έχει εμπλακεί στην εκδήλωση νεοεμφανιζόμενου διαβήτη τύπου 2 , καθώς και στην επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαγνωσμένο διαβήτη . Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 22 κλινικών δοκιμών με τυχαίο δείγμα 143.153 συμμετεχόντων , ανέφερε ότι η συσχέτιση διαφορετικών αντιυπερτασικών φαρμάκων με νεοεμφανιζόμενο διαβήτη ήταν χαμηλότερη για τους αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ARB (= angiotensin receptor blockers) και για το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης ACE I (= angiotensin converting enzyme) , ενώ ήταν υψηλότερη κατά την χρήση β – ανταγωνιστών (αποκλειστών) και διουρητικών . Είναι ενδιαφέρον ότι μία συνδυασμένη μετα – ανάλυση από τους Zillich και συναδέλφους του που εξέτασε αξιολογικές μελέτες με θειαζιδικά διουρητικά αποκάλυψε μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού της συνεπαγόμενης από το διουρητικό υποκαλιαιμίας και της αύξησης της γλυκόζης του αίματος . Η πρόληψη της υποκαλιαιμίας οδήγησε σε μικρότερου βαθμού ανύψωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα . Πιο πρόσφατα , μία μικρής κλίμακας κλινική μελέτη με 26 παχύσαρκα υπερτασικά άτομα σύγκρινε τα αποτελέσματα της καντεσαρτάνης και της υδροχλωροθειαζίδης (hydrochlorothiazide) στην αντίσταση καθώς και στην ευαισθησία στη γλυκόζη , και στην κατανομή του λίπους . Οι συγγραφείς της μελέτης ανέφεραν ότι η υδροχλωροθειαζίδα προκαλεί επιδείνωση της αντίστασης στην ινσουλίνη σε συνδυασμό με αυξημένη περιεκτικότητα του ήπατος σε λίπος , και αυξημένους δείκτες φλεγμονής , σε σύγκριση με την λήψη εικονικού φαρμάκου placebo. Οι συγκεκριμένοι συγγραφείς υπέθεσαν ότι τα δηλητηριώδη αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν είναι πιθανώς δευτερεύοντα ως προς την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης RAAS από την χορηγούμενη υδροχλωροθειαζίδα . Οι δυσμενείς μεταβολικές επιπτώσεις εξάλλου των β – ανταγωνιστών φαίνεται να σχετίζονται

πιο πολύ με τον τύπο του χρησιμοποιούμενου αντιδραστηρίου , παρά με μία ταξική επίδραση της στατιστικής δοκιμής^{18,22} .

Φαίνεται λογικό λοιπόν να προτείνουμε ένα αντιδραστήριο αποκλεισμού του συστήματος RAAS ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τους ασθενείς με το γενικότερο καρδιομεταβολικό σύνδρομο²² .

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

5.1. Διάγνωση

Η νόσος της υπέρτασης διαγιγνώσκεται επί τη βάσει μιας ανθεκτικής και επιμένουσας , επαναληπτικά καταγεγραμμένης , υψηλής πίεσης του αίματος που υπερβαίνει τα φυσιολογικά επίπεδα . Παραδοσιακά , το Εθνικό Ινστιτούτο Κλινικής Αριστείας (National Institute for Health and Care Excellence) , το οποίο είναι ένας μη κυβερνητικός δημόσιος οργανισμός του Υπουργείου Υγείας στο Ηνωμένο Βασίλειο , και εξυπηρετεί τόσο το Αγγλικό όσο και Ουαλικό Εθνικό Σύστημα Υγείας , μαζί με το Πρακτορείο Ανάπτυξης Υγείας (Health Development Agency) προτείνουν τρεις ξεχωριστές σφυγμομανομετρικές μετρήσεις (μετρήσεις πιεσόμετρου) σε διάστημα ενός μηνός . Παράλληλα , ο Αμερικανικός Σύλλογος Καρδιοπαθειών (American Heart Association) συνιστά τουλάχιστον τρεις μετρήσεις επίσης σε τουλάχιστον δύο διαφορετικές κλινικές επισκέψεις φροντίδας υγείας . Μία εξαίρεση σε αυτές τις προτάσεις αποτελούν προφανώς εκείνοι οι ασθενείς με ιδιαίτερα υψηλές μετρηθείσες τιμές αρτηριακής πίεσης , ιδίως όταν αυτές συνοδεύονται συγχρόνως από κακή λειτουργία οργάνου⁴ .

Η αρχική αξιολόγηση των υπερτασικών ασθενών θα πρέπει να περιλαμβάνει οπωσδήποτε πλήρες ιστορικό και φυσική κλινική εξέταση . Με την διαθεσιμότητα των συσκευών 24 – ωρης περιπατητικής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης και πρόσφατα με τα μηχανήματα μέτρησης της πίεσης στο σπίτι , είναι εξαιρετικά μεγάλης σημασίας να μην τεθεί λάθος διάγνωση σε εκείνους τους ασθενείς που έχουν υπέρταση. Αυτό οδηγεί σε μια αλλαγή στα πρωτόκολλα : στο Ηνωμένο Βασίλειο ειδικότερα η τρέχουσα βέλτιστη πρακτική είναι να ακολουθηθεί μια ενιαία κλινική ανάγνωση με περιπατητική μέτρηση , ή , αν και λιγότερο ιδανικά , να πραγματοποιηθεί παρακολούθηση της πίεσης του αίματος στο σπίτι για μία χρονική περίοδο 7 ημερών . Ενδέχεται επίσης να απαιτηθεί αξιολόγηση για ψευδο – υπερτασικό σύνδρομο στους ηλικιωμένους και για το σύνδρομο αρτηριακής μη – συμπίεστότητας που μπορούν να οδηγήσουν σε παρόμοια αποτελέσματα μέτρησης . Αυτή η κατάσταση πιστεύεται ότι οφείλεται στην ασβεστοποίηση (ή υπερασβεστίωση) των

αρτηριών που προκύπτει σε αφύσικα υψηλές αναγνώσεις τιμών αρτηριακής πίεσης με περιχειρίδα , ενώ ενδο – αρτηριακές μετρήσεις της πίεσης είναι φυσιολογικές ^{3,4} .

Ορθοστατική υπέρταση υπάρχει όταν αυξάνεται η πίεση του αίματος καθώς στεκόμαστε όρθιοι . Η ορθοστατική υπέρταση ή υπέρταση της στάσης του σώματος είναι μία ιατρική κατάσταση , η οποία διαγιγνώσκεται από την αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης από 20 mmHg ή περισσότερο όταν το άτομο σηκώνεται όρθιο. Η διαστολική δε ορθοστατική υπέρταση περιλαμβάνει την κατάσταση , όπου η διαστολική αυξάνει σε 98 mmHg και πάνω ως απόκριση του οργανισμού στην όρθια πάλι στάση . Ένας ορισμός ο οποίος ωστόσο δεν έχει επί του παρόντος σαφή κοινή ιατρική συναίνεση και επομένως μπορεί να αλλάξει . Σε περίπτωση που επηρεάζει την ίδια την ικανότητα του ατόμου να παραμείνει όρθιος , η ορθοστατική υπέρταση θεωρείται ως μία μορφή ορθοστατικής δυσανεξίας . Η έλλειψη της ικανότητας του σώματος στην περίπτωση αυτή να ρυθμίζει την πίεση του αίματος , μπορεί να είναι μία μορφή δυσαντονομίας ^{4,7} .

Από την στιγμή που έχει γίνει και έχει επιβεβαιωθεί η διάγνωση της υπέρτασης , οι γιατροί και οι νοσηλευτές θα προσπαθήσουν να εντοπίσουν την υποκείμενη αιτία με βάση τους παράγοντες κινδύνου και άλλα συμπτώματα , αν υπάρχουν . Η δευτεροπαθής υπέρταση είναι περισσότερο συχνή σε προ-εφηβικά παιδιά , αν και ξεφεύγει από τους στόχους της πειραματικής έρευνας αυτής της εργασίας , η οποία απευθύνεται σε ενήλικες άνω των 40 ετών . Η προ-εφηβική δευτεροπαθής υπέρταση στις περισσότερες περιπτώσεις προκαλείται από νεφρική νόσο . Ταυτοχρόνως η ιδιοπαθής ή πρωτογενής υπέρταση είναι περισσότερο συχνή στους εφήβους και έχει περισσότερους παράγοντες κινδύνου , όπως η παχυσαρκία και το οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης ⁴ .

Εργαστηριακές εξετάσεις μπορούν επίσης να πραγματοποιηθούν για να εντοπίσουν πιθανές αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης , και να προσδιορίσουν εξάλλου αν η υπέρταση έχει προκαλέσει ζημιά στην καρδιά , στα μάτια ή τα νεφρά. Τα πρόσθετα τεστ για τον διαβήτη και τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης εκτελούνται συνήθως συμπληρωματικά επειδή αυτές οι συνθήκες αποτελούν πρόσθετους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιακής νόσου και μπορεί να απαιτούν εξίσου θεραπεία ⁴ .

Για την αξιολόγηση της παρουσίας ή όχι νόσου των νεφρών μετράται η κρεατινίνη του ορού . Η νόσος αυτή και τα αντίστοιχα υψηλά επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα μπορεί να είναι είτε η αιτία είτε το αποτέλεσμα της υπάρχουσας υπέρτασης . Η κρεατινίνη του ορού και μόνο μπορεί να υπερεκτιμήσει το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες επ' αυτού υποστηρίζουν την χρήση προγνωστικών εξισώσεων (έξυπνων εξισώσεων) , όπως ο τύπος της Τροποποίησης Διατροφής στην Νεφρική Νόσο (MDRD , Modification of Diet in Renal Disease formula) , που μπορεί να εκτιμήσει τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR , estimation of Glomerular Filtration Rate) . Η eGFR (εκτίμηση του ρυθμού

πειραματικής διήθησης) μπορεί επίσης να παρέχει μία βασική μέτρηση αναφοράς βάσει συγκεκριμένων δεικτών της νεφρικής λειτουργίας , που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση για παρενέργειες ορισμένων αντιυπερτασικών φαρμάκων , παρενέργειες οι οποίες μπορεί να αφορούν πάνω στην λειτουργία των νεφρών .

Επιπροσθέτως , δοκιμές πραγματοποιούμενες σε δείγματα ούρων για πρωτεΐνη δύνανται να χρησιμοποιηθούν ως δευτερεύοντα δείκτης για την παρουσία νεφρικής νόσου . Έλεγχοι μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ / ECG electrocardiogram) γίνονται για να ελεγχθούν τα στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η καρδιά βρίσκεται υπό κατάσταση καταπόνησης λόγω της υψηλής αρτηριακής πίεσης . Μπορεί επίσης το ηλεκτροκαρδιογράφημα να δείξει κατά πόσον υπάρχει πάχυνση του καρδιακού μυός , γνωστή ως υπερτροφία αριστερής κοιλίας (left ventricular hypertrophy) , ή το κατά πόσον η καρδιά έχει βιώσει πρωτύτερα μια ελάσσονα διαταραχή όπως μια «σιωπηλή» καρδιακή προσβολή . Μια ακτινογραφία θώρακος ή ένα υπερηχοκαρδιογράφημα μπορεί επίσης να γίνει για να αναζητηθούν σημάδια της διεύρυνσης της καρδιάς είτε βλάβης και διαταραχής της λειτουργίας της .

5.2. Θεραπευτική Αντιμετώπιση

5.2.1. Αλλαγές στον τρόπο ζωής

Στην πρώτη γραμμή της θεραπευτικής διαχείρισης της υπέρτασης , βρίσκονται ορισμένες οδηγίες πανομοιότυπες με τις γενικότερα προτεινόμενες προληπτικές τροποποιήσεις στον τρόπο ζωής , που περιλαμβάνουν : διατροφικές αλλαγές , σωματική άσκηση , απώλεια βάρους και αποφυγή άγχους και υπερέντασης . Όλα αυτά τα μέτρα έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν αισθητά την πίεση του αίματος σε άτομα με υπέρταση . Η πιθανή αποτελεσματικότητά τους είναι παρόμοιας ισχύος και ενδεχομένως ορισμένες φορές να υπερβαίνει την εφαρμογή μιας μόνο ενιαίας φαρμακευτικής αγωγής . Εάν η υπέρταση είναι αρκετά υψηλή για να δικαιολογεί την άμεση επιβολή φαρμακευτικής αγωγής , οι αλλαγές στον καθημερινό τρόπο ζωής εξακολουθούν να συνιστώνται σε συνδυασμό με την χρήση φαρμάκων ⁴ .

Μνημειώδη οφέλη μπορούν να έχουν οι συνήθειες διαιτητικές αλλαγές , όπως μείωση της πρόσληψης νατρίου και αύξηση της πρόσληψης καλίου . Μία μακροχρόνια , σε χρονική διάρκεια μεγαλύτερη από 4 εβδομάδες , δίαιτα χαμηλή σε νάτριο είναι αποτελεσματική στην μείωση της αρτηριακής πίεσης (και αυτό ισχύει ακόμα και σε άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση) .

Χρήσιμη επίσης για την μείωση και τον έλεγχο των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης είναι η δίαιτα DASH, μια διατροφή πλούσια σε ξηρούς καρπούς, δημητριακά ολικής αλέσεως, ψάρια, πουλερικά, και φυσικά φρούτα και λαχανικά. Μείζον χαρακτηριστικό του προγραμματιστικού σχεδίου της δίαιτας είναι όπως προαναφέρθηκε ο περιορισμός της προσλαμβανόμενης ποσότητας νατρίου παρόλο που η διατροφή είναι επίσης πλούσια σε κάλιο, μαγνήσιο, ασβέστιο καθώς και πρωτεΐνες. Ορισμένα προγράμματα που αποσκοπούν στο να μειώσουν το ψυχολογικό στρες και να ελαχιστοποιήσουν την δράση των καθημερινών στρεσογόνων παραγόντων, όπως είναι η βιο-ανάδραση και ο υπερβατικός διαλογισμός, μπορούν προφανώς να αποτελέσουν λογικά πρόσθετα σε οποιαδήποτε άλλη θεραπεία που ακολουθείται για την καταπολέμηση της υπέρτασης⁴.

Ωστόσο, διάφορες τεχνικές όπως η γιόγκα, η χαλάρωση και άλλες μορφές διαλογισμού δεν φαίνεται να μειώνουν σημαντικά την αρτηριακή πίεση. Και από τις τεχνικές που παρουσιάζουν ενθαρρυντικά στοιχεία, περιορισμένες πληροφορίες διατίθενται αναφορικά με το εάν η σχετικά μέτρια μείωση στην πίεση του αίματος, μπορεί να οδηγήσει στην πρόληψη της εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου.

Διάφορα συστήματα άσκησης, συμπεριλαμβανομένων των ισομετρικών ασκήσεων αντίστασης, της αερόβιας άσκησης, και των ασκήσεων αντίστασης και μηχανικά κατευθυνόμενης αναπνοής, μπορεί να φανούν χρήσιμα στην ελάττωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης⁴.

5.2.2. Λήψη Φαρμακευτικής Αγωγής

Όπως έχει ήδη προαναφερθεί στην παράθεση του ιστορικού εξέλιξης της υπέρτασης ως νόσου και των διαφόρων τρόπων αντιμετώπισης και θεραπευτικής αγωγής, βρίσκονται σήμερα διαθέσιμες για την θεραπεία της υπέρτασης διάφορες κατηγορίες φαρμάκων, που αναφέρονται από κοινού ως αντιυπερτασικά φάρμακα. Η χρήση τους θα πρέπει να λαμβάνει υπόψιν τον "καρδιαγγειακό κίνδυνο" του ατόμου, κίνδυνο εμπλοκής σε καρδιαγγειακά επεισόδια, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου, καθώς και καταγραφές τιμών της αρτηριακής πίεσης, προκειμένου να αποκτηθεί μια ακριβέστερη εικόνα του λεγομένου "καρδιαγγειακού προφίλ" του ασθενούς. Η συγκέντρωση ενδεικτικών στοιχείων σε άτομα με ήπια υπέρταση (τιμή συστολικής αρτηριακής πίεσης SBP, systolic blood pressure, μικρότερη από 160 mmHg, ή / και τιμή διαστολικής αρτηριακής πίεσης DBP, diastolic blood pressure, μικρότερη από 100 mmHg) και κανένα άλλο πρόβλημα υγείας, δεν υποστηρίζει τη μείωση στον κίνδυνο θανάτου ή στο ποσοστό των επιπλοκών για την υγεία από την φαρμακευτική αγωγή,

με αποτέλεσμα η χρήση των αντιυπερτασικών φαρμάκων να μην συνιστάται για άτομα με προ- υπέρταση ή υψηλή φυσιολογική αρτηριακή πίεση .

Σύμφωνα με την Κοινή Εθνική Επιτροπή για την Υψηλή Πίεση του Αίματος (JNC - 7 , δηλαδή Joint National Committee on High Blood Pressure) της Αμερικής , σε περίπτωση που ξεκινήσει η φαρμακευτική αγωγή όχι μόνο συνιστάται ο γιατρός να παρακολουθεί τον ασθενή για την εξέλιξη της ανταπόκρισης στη θεραπεία , αλλά και θα πρέπει να αξιολογεί τυχόν εμφάνιση παρενεργειών που προκύπτουν από την εφαρμογή της φαρμακευτικής αγωγής . Μία μείωση της αρτηριακής πίεσης υπό την επίδραση των φαρμάκων κατά 5 mmHg δύναται να μειώσει τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 34% , της ισχαιμικής καρδιακής νόσου κατά 21% , καθώς και να μειώσει την πιθανότητα άνοιας , καρδιακής ανεπάρκειας , και θνησιμότητας από καρδιαγγειακές παθήσεις . Οι συστάσεις για τους περισσότερους ανθρώπους περιλαμβάνουν μείωση της αρτηριακής πίεσεως σε λιγότερο από ή ίσο με κάπου μεταξύ 140 / 90 mmHg και 160 / 100 mmHg , ενώ η προσπάθεια να επιτευχθούν ακόμη χαμηλότερα επίπεδα τιμών πίεσης του αίματος , δεν έχει αποδειχθεί να βελτιώνει τα αποτελέσματα , αντιθέτως υπάρχουν ενδείξεις ότι αυξάνει τις παρενέργειες . Ειδικώς σε ασθενείς με διαβήτη ή νεφρική νόσο μερικοί συστήνουν την επιδίωξη επιπέδων κάτω από 120/80 mmHg . Ωστόσο , τα ενδεικτικά στοιχεία που ανακύπτουν από την εφαρμογή της φαρμακευτικής αγωγής στην πράξη , δεν υποστηρίζουν αυτά τα χαμηλότερα επίπεδα . Εάν ο προς επίτευξη στόχος της αποκατάστασης των τιμών της αρτηριακής πίεσης στα επιθυμητά επίπεδα δεν πληρούται , θα πρέπει να γίνεται αλλαγή της θεραπείας καθώς η θεραπευτική αδράνεια αποτελεί ένα σαφές εμπόδιο για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης .

Το ποιο είναι το καλύτερο θεραπευτικό μέσο πρώτης γραμμής για την υπέρταση (θεραπευτικό μέσο εκλογής) , βρίσκεται υπό αμφισβήτηση . Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας , σε συνεργασία με την Ομάδα Cochrane και σε πλήρη συμφωνία με τις κατευθυντήριες γραμμές των Ηνωμένων Πολιτειών , υποστηρίζουν χαμηλές δόσεις των διουρητικών με βάση τις θειαζίδες (θειαζιδικά διουρητικά) ως θεραπεία εκλογής πρώτης γραμμής . Οι κατευθυντήριες γραμμές του Ηνωμένου Βασιλείου από την άλλη , υπογραμμίζουν εμφαντικά τους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (CCB , από τα αρχικά των λέξεων Calcium Channel Blockers) , ιδίως κατά προτίμηση για άτομα ηλικίας άνω των 55 ετών καθώς και για άτομα από οικογένειες Αφρικανικής ή Καραϊβικής καταγωγής , με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (από τα αρχικά των λέξεων Angiotensin Converting Enzym - Inhibitors , ACE - I) να χρησιμοποιούνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για άτομα μικρότερης ηλικίας . Στην Ιαπωνία το να ξεκινήσει κανείς για την αντιμετώπιση της υπέρτασης με οποιαδήποτε από τις έξι κατηγορίες φαρμάκων , όπως οι εξής : CCB (Calcium Channel Blockers) , ACEI (Angiotensin Converting Enzym - Inhibitors) / ARB , θειαζιδικά διουρητικά (με βάση την σουλφοναμίδη) , β - ανταγωνιστές , καθώς και α - ανταγωνιστές , κρίνεται εύλογο , η χρήση δηλαδή καθεμιάς από αυτές τις

κατηγορίες φαρμάκων θεωρείται ισοδύναμη , ενώ τέλος στον Καναδά και στην Ευρώπη , που μας ενδιαφέρει εν προκειμένω στην παρούσα εργασία , συνιστώνται ως επιλογές όλα αυτά εκτός από τους α - ανταγωνιστές .

5.2.3. Συνδυασμοί φαρμάκων

Η πλειοψηφία των ανθρώπων απαιτεί κάτι περισσότερο από ένα μόνο φάρμακο για τον έλεγχο της υπέρτασής τους . Η τήρηση μίας φαρμακευτικής αγωγής , που συνίσταται σε συνδυασμό περισσότερων του ενός φαρμάκων , είναι προτεινόμενη σε εκείνους με συστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 160 mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 100 mmHg . Σε αυτούς τους ασθενείς ο Αμερικανικός Σύλλογος Καρδιοπαθειών (American Heart Association) συνιστά την έναρξη τόσο θειαζίδης όσο ταυτοχρόνως και ενός από τα ACE – I, ARB ή CCB . Επίσης , συνδυασμός ACE – I και CCB μπορεί να χρησιμοποιηθεί συχνά .

Μη αποδεκτοί συνδυασμοί που θα πρέπει να αποφεύγονται είναι οι μη-διϋδροπυριδινικοί αποκλειστές του ασβεστίου (όπως η βεραπαμίλη ή η διλτιαζέμη) μαζί με βήτα – ανταγωνιστές , επίσης διπλό σύστημα αποκλειστών ρενίνης - αγγειοτενσίνης (π.χ. αναστολέας ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης + μαζί με αναστολέα των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης) , σύστημα αναστολέων ρενίνης - αγγειοτενσίνης μαζί με βήτα – αναστολείς (ανταγωνιστές) , καθώς και βήτα – αναστολείς (ανταγωνιστές) σε συνδυασμό με παράγοντες που δρουν κεντρικά . Θα πρέπει ακόμη να αποφεύγονται όποτε είναι δυνατόν , εξαιτίας τεκμηριωμένα υψηλού κινδύνου οξείας νεφρικής ανεπάρκειας , συνδυασμοί ενός αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή εναλλακτικώς ενός ανταγωνιστή του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II , με ένα διουρητικό καθώς και ένα NSAID (συμπεριλαμβανομένων και των εκλεκτικών αναστολέων COX-2 και των μη συνταγογραφούμενων φαρμάκων , όπως η ιβουπροφαίνη) . Ο επικίνδυνος αυτός συνδυασμός είναι γνωστός στην καθομιλουμένη ως " τριπλό θανάσιμο χτύπημα " στην Αυστραλιανή βιομηχανία της υγείας . Διαθέσιμα είναι επίσης δισκία που περιέχουν έναν από τους προαναφερθέντες επιτρεπόμενους σταθερούς συνδυασμούς δύο κατηγοριών φαρμάκων και αν και τα εν λόγω συνδυαστικά σκευάσματα είναι ιδιαίτερα βολικά για τους ασθενείς , μπορεί να είναι καλύτερα να προορίζονται για εκείνους που έχουν εδραιωθεί και συνηθίσει στην χρήση των μεμονωμένων συστατικών .

5.3. Ηλικιωμένοι

Η έγκαιρη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής υπέρτασης είναι βέβαιο πως μειώνει τα ποσοστά θανάτων καθώς και της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω . Υπάρχουν δυστυχώς περιορισμένες μελέτες για τα άτομα άνω των 80 ετών , αλλά μια πρόσφατη ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αντιυπερτασική θεραπεία μείωσε τους θανάτους εξαιτίας καρδιαγγειακών επεισοδίων και ασθενειών , όμως δεν κατάφερε να μειώσει σημαντικά τα συνολικά ποσοστά θανάτων . Ο προτεινόμενος θεραπευτικός στόχος συνιστάται ως λιγότερο από $< 150 / 90$ mmHg με τα θειαζιδικά διουρητικά , τους αναστολείς διαύλων ασβεστίου CCB , τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ACE – I , ή τους ARB , να αποτελούν την φαρμακευτική αγωγή πρώτης γραμμής στις Ηνωμένες Πολιτείες , ενώ κατά τις αναθεωρημένες κατευθυντήριες γραμμές του Ηνωμένου Βασιλείου οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου είναι αυτοί που υποστηρίζεται ότι αποτελούν την θεραπευτική διαχείριση πρώτης γραμμής (θεραπευτική διαχείριση εκλογής) , θέτοντας ως στόχους κλινικών μετρήσεων αποτελέσματα κάτω από $< 150 / 90$, ή $< 145 / 85$, κατά την παρακολούθηση είτε της περιπατητικής αρτηριακής πίεσης είτε της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι σε κατάσταση ηρεμίας .

5.4. Ανθεκτική Υπέρταση

Ανθεκτική υπέρταση ορίζεται ως η υπέρταση που παραμένει πέραν του στόχου των επιθυμητών τιμών αρτηριακής πίεσης , παρά την χρήση τριών υπερτασικών μέσων , ταυτόχρονα , που ανήκουν σε διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων . Κατευθυντήριες γραμμές για την θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης έχουν δημοσιευθεί τόσο στο Ηνωμένο Βασίλειο όσο και στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής . Έχει προταθεί ότι ένα σημαντικό μέρος των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της χρόνιας υψηλής δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος . Η έννοια αυτή είναι γνωστή ως «νευρογενής» υπέρταση . Ωστόσο , σημαντική αιτία της ανθεκτικής υπέρτασης μπορεί συχνά να είναι και η χαμηλή συμμόρφωση στην συνιστώμενη θεραπεία .

5.5. ΤΟ ΟΦΕΛΟΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ

Η ΑΠΟΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΩΝ

Όπως έχουμε προαναφέρει , αποδεδειγμένα έχει αναγνωριστεί εδώ και μερικές δεκαετίες ότι η νόσος της υπέρτασης αποτελεί τον ισχυρότερο , πλην όμως τον πλέον τροποποιήσιμο , παράγοντα κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και έναν από τους ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου . Πρόσφατη συνδυασμένη μεταανάλυση 61 μελετών με δειγματικά δεδομένα από 1.000.000 άτομα , που διερεύνησε τη σχέση μεταξύ αρτηριακής πίεσης και καρδιαγγειακού κινδύνου έδειξε ότι , στις προηγούμενες αναλύσεις επιδημιολογικών μελετών , ο κίνδυνος που προέρχεται από την υπέρταση είχε υποτιμηθεί . Η νέα μεταανάλυση έδειξε συγκεκριμένα ότι για κάθε 20 mmHg αύξησης της συστολικής πίεσης ή , αντίστοιχα , 10 mmHg της διαστολικής , ο κίνδυνος τόσο για θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό , όσο και για θανατηφόρο στεφανιαίο επεισόδιο διπλασιάζεται . Το εντυπωσιακότερο εύρημα της προαναφερθείσας μεταανάλυσης είναι το ότι η σχέση αυτή πίεσης και κινδύνου παραμένει και σε επίπεδα πίεσης χαμηλότερα των 140/90 mmHg , μέχρι τα 120/80 mmHg . Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνονται και από πρόσφατη δημοσίευση της μελέτης Framingham Heart Study που έδειξε ότι άτομα με αρτηριακή πίεση 130-139 / 85-89 mmHg διατρέχουν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο από αυτά με χαμηλότερες τιμές πίεσης ²³ .

Περαιτέρω συνδυασμένη μεταανάλυση των μακροχρόνιων μελετών φαρμακευτικής παρέμβασης στην θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης μέχρι το 1992 έδειξε ότι η αντιυπερτασική φαρμακοθεραπεία μειώνει τον κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο έως και περίπου 40 % , για στεφανιαία νόσο κατά 25 % και για καρδιακή ανεπάρκεια κατά 50 % . Η μείωση αυτή αντιστοιχεί σε πλήρη εξουδετέρωση του κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο που αποδίδεται στην υπέρταση και κατά 2 / 3 εξουδετέρωση του αντίστοιχου κινδύνου για στεφανιαίο επεισόδιο . Σε ασθενείς με βλάβη οργάνων - στόχων ή καρδιαγγειακή νόσο , το απόλυτο όφελος της αντιυπερτασικής θεραπείας είναι μεγαλύτερο από το αντίστοιχο σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη υπέρταση . Το εντυπωσιακό αυτό όφελος της αντιυπερτασικής θεραπείας οφείλεται βέβαια στη μείωση των τιμών της αρτηριακής πίεσης αυτής καθ' εαυτής και την επαναφορά τους στα φυσιολογικά επίπεδα ενός υγιούς ατόμου . Παραμένει όμως το κρίσιμο ερώτημα αν , για την ίδια τη μείωση της πίεσης , κάποια αντιυπερτασικά φάρμακα πλεονεκτούν ως προς την καρδιαγγειακή και μυοκαρδιακή προστασία . Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει μεγάλη συζήτηση , αλλά και μεγάλη προσπάθεια μέσω συγκριτικών συνδυαστικών μελετών αξιολόγησης επιβίωσης , για την αναγνώριση της βέλτιστης αντιυπερτασικής φαρμακοθεραπείας ²³ .

5.6. Η ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΟΥ «ΚΑΛΥΤΕΡΟΥ» ΑΝΤΙΎΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ : ΜΕΛΕΤΕΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ

Η σύγχρονη φαρμακευτική θεραπεία της υπέρτασης βασίζεται σε μια εντυπωσιακά μεγάλη βάση δεδομένων από μελέτες έκβασης πολλές από τις οποίες αναφέρθηκαν παραπάνω και ως εκ τούτου αποτελεί άριστο παράδειγμα εφαρμογής της «ιατρικής βάσει ενδείξεων» (evidence based medicine) . Μέχρι σήμερα έχουν δημοσιευθεί τα αποτελέσματα συνολικά 30 μεγάλων προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών επιβίωσης που σχεδιάστηκαν κυρίως για να αξιολογήσουν (και σε πολλές περιπτώσεις μελετών να συγκρίνουν) την αποτελεσματικότητα των διαφόρων κατηγοριών αντιώπερτασικών φαρμάκων στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Οι μελέτες αυτές περιέλαβαν συνολικά 180.956 υπέρτατικά άτομα με μέση παρακολούθηση πάνω από 4 χρόνια και κατά τη διεξαγωγή τους συνέβησαν 19.550 μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια (βλ. πίνακες 1 και 2)

23

Τα προκύπτοντα δεδομένα των μελετών αυτών διαμόρφωσαν τις σύγχρονες απόψεις για την αντιώπερτασική θεραπεία και την επιτυχή επιλογή φαρμάκων , οι οποίες δεν αναμένεται να αλλάξουν σημαντικά μέσα στα επόμενα χρόνια .

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Περιγραφή μελετών επιβίωσης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων στην καρδιαγγειακή προστασία . ⁶⁻³⁷	
ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΕΛΕΤΩΝ	30 ΜΕΛΕΤΕΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ
Σχεδιασμός μελετών	Προοπτικές , τυχαιοποιημένες , ελεγχόμενες , διπλές - τυφλές ή ανοικτές με τυφλή αξιολόγηση καταληκτικών σημείων
Κύρια καταληκτικά σημεία (καταληκτικές εκβάσεις)	Θανατηφόρα ή μη , στεφανιαία επεισόδια και / ή εγκεφαλικά επεισόδια και / ή καρδιακή ανεπάρκεια ή συνδυασμός μείζονων καρδιαγγειακών επεισοδίων
Αριθμός ασθενών	180.956 άτομα
Ποσοστό ανδρών	53 % (48 – 74 %)
Χαρακτηριστικά	Κατά κανόνα με μεγάλο καρδιαγγειακό κίνδυνο
Ηλικία ασθενών	Μέση τιμή 65,7 έτη (50 % άνω των 65 ετών)

Διάρκεια παρακολούθησης	Μέση 4,3 χρόνια (2 - 8,5 χρόνια)
Δεδομένα ανάλυσης	>750.000 ασθενείς/χρόνια παρακολούθησης
Αρτηριακή πίεση	159 / 89 mmHg (μέση τιμή κατά την ένταξη στις μελέτες)
Ασθενείς υπό σταθερή τυχαιοποιημένη θεραπεία	68 % (μέχρι το τέλος των μελετών)
Ασθενείς υπό συνδυασμένη θεραπεία	> 50 % (34 - 62 %) στο τέλος των μελετών
Καρδιαγγειακά επεισόδια	19.550 μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Περιγραφή μελετών επιβίωσης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων στην καρδιαγγειακή προστασία .

ΣΥΓΚΡΙΝΟΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΕΛΕΤΩΝ*	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ
Αναστολείς ΜΕΑ - Ανταγωνιστές Ασβεστίου - Εικονικό φάρμακο ⁶⁻¹⁴	9	25.711	3.548
Αναστολείς ΜΕΑ - Ανταγωνιστές Ca - β - Αποκλειστές ή Διουρητικά ¹⁵⁻³⁰	16	101.228	10.131
Ανταγωνιστές Αγγειοτενσίνης - άλλα φάρμακα ^{14,31-34}	5	32.036	4.680
Ομάδες με διαφορετική πίεση - στόχο ^{17,26,27,35,36}	5	21.982	1.191
ΣΥΝΟΛΟ	30	180.956	19.550

*Μερικές μελέτες περιέλαβαν ομάδες ασθενών που αντιστοιχούν σε περισσότερες από μια κατηγορίες .

Η μεγαλύτερη από τις μελέτες αυτές ήταν η ALLHAT, 2002, που περιέλαβε 42.418 υπερτασικά άτομα και σύγκρινε τις θεραπευτικές αγωγές με ένα κλασικό θειαζιδικό διουρητικό, έναν ανταγωνιστή ασβεστίου, έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) και έναν α1-αποκλειστή. Η μέση χρονική διάρκεια παρακολούθησης ήταν 4,9 χρόνια και στο διάστημα αυτό παρατηρήθηκαν 5.437 καρδιαγγειακά επεισόδια²⁴.

Στις περισσότερες συγκριτικές μελέτες επιβίωσης δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των αντιυπερτασικών φαρμάκων ως προς τα κύρια καταληκτικά σημεία (συνήθως στεφανιαία ή σύνολο μειζόνων καρδιαγγειακών επεισοδίων). Εξαιρέσεις αποτελούν η μελέτη ALLHAT όπου ο α1-αποκλειστής αποδείχθηκε λιγότερο αποτελεσματικός από το διουρητικό στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας και η Αυστραλιανή μελέτη ANBP – 2 που έδειξε λιγότερα καρδιαγγειακά επεισόδια με έναν αναστολέα ΜΕΑ συγκριτικά με ένα διουρητικό. Η σημαντικότερη πληροφορία από την μεγαλύτερης κλίμακας δοκιμαστική μελέτη ALLHAT²⁴ που αποκτήθηκε λόγω της μεγάλης στατιστικής ισχύος της μελέτης, είναι το ότι αποκλείστηκε η πιθανότητα διαφοράς μεταξύ κατηγοριών φαρμάκων πάνω από 10% ως προς την καρδιαγγειακή προστασία (με βάση τα 95% όρια αξιοπιστίας των διαφορών στην καρδιαγγειακή προστασία μεταξύ φαρμάκων)^{23,24}.

Πρόσφατα αναλύθηκαν μελέτες επιβίωσης ως προς τη σχέση μεταξύ της μείωσης της αρτηριακής πίεσης και της μείωσης των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η ανάλυση αυτή οδήγησε στο συμπέρασμα ότι το όφελος της αντιυπερτασικής θεραπείας προέρχεται κυρίως από τη μείωση της συστολικής πίεσης. Παρατηρήθηκε δηλαδή σχεδόν γραμμική συσχέτιση μεταξύ μείωσης της συστολικής πίεσης και μείωσης των επεισοδίων, εγκεφαλικών, στεφανιαίων, μειζόνων καρδιαγγειακών, θανατηφόρων καρδιαγγειακών αλλά και συνολικών θανατηφόρων επεισοδίων. Εξαίρεση αποτέλεσε η καρδιακή ανεπάρκεια, της οποίας η πρόληψη εξαρτάται περισσότερο από το είδος των φαρμάκων. Φαίνεται λοιπόν ότι, αν τελικά υπάρχουν κάποιες διαφορές στο όφελος των αντιυπερτασικών φαρμάκων που δεν αναδείχθηκαν στις συγκριτικές μελέτες, τότε αυτές αναμένεται να είναι μικρές συγκριτικά με το όφελος που αποδίδεται στη μείωση της πίεσης. Βέβαια, σε συνθήκες καρδιαγγειακής βλάβης, κάποιες κατηγορίες φαρμάκων υπερτερούν όπως έδειξαν μελέτες δευτερογενούς πρόληψης (π.χ. αναστολείς ΜΕΑ, β-αποκλειστές και ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης σε καρδιακή ανεπάρκεια, αναστολείς ΜΕΑ και ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης σε διαβητική νεφροπάθεια, β-αποκλειστές, αναστολείς ΜΕΑ και ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου)^{23,24}.

5.7. ΥΠΑΡΧΟΥΝ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΑΝΩΤΕΡΩ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΠΟΥ ΔΕΝ ΑΝΑΔΕΙΧΘΗΚΑΝ ΣΤΙΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ;

Οι μελέτες επιβίωσης και αξιολόγησης της φαρμακευτικής προστασίας παρουσιάζουν ενδογενείς αδυναμίες και προβλήματα που δυσχεραίνουν την ανάδειξη διαφορών μεταξύ των φαρμάκων . Πρώτον , στις μελέτες αυτές σχεδόν το 1 / 3 των αρρώστων διέκοψαν την τυχαιοποιημένη θεραπεία λόγω παρενεργειών , απόσυρσης της συγκατάθεσης για συμμετοχή στη μελέτη , ή λόγω άλλων ποικίλων αιτιών . Κατά δεύτερον , στις ομάδες σύγκρισης (σε μερικές μελέτες ήταν εικονικό φάρμακο) για λόγους δεοντολογίας (αρρυθμιστη πίεση) συχνά χορηγήθηκαν φάρμακα σε ποσοστό που σε ορισμένες μελέτες ξεπέρασε το 50 % . Όμως , με τη λογική της τιμίας « intention to treat » προσέγγισης , η ανάλυση σύγκρινε τις ομάδες όπως αυτές αρχικά τυχαιοποιήθηκαν ανεξάρτητα από το αν η αρχική θεραπεία στην συνέχεια τροποποιήθηκε . Είναι προφανές , ότι οι συχνές ενδεχόμενες αλλαγές στην τυχαιοποιημένη θεραπεία μπορεί να ευθύνονται για σημαντική υποεκτίμηση του οφέλους της θεραπείας και στη μη αποκάλυψη σημαντικών διαφορών μεταξύ φαρμάκων . Άλλοι παράγοντες , όπως η παλινδρόμηση προς τη μέση τιμή (regression to the mean) και η συχνά κακή συνεργασιμότητα των αρρώστων , επίσης έχουν αρνητική επίδραση στην ανάδειξη διαφοράς μεταξύ συγκρινόμενων ομάδων ^{23,25} .

Ένα επιπρόσθετο σημαντικό πρόβλημα των μελετών επιβίωσης που συχνά παραβλέπεται είναι το ότι οι μελέτες αυτές δεν συγκρίνουν μονοθεραπείες αλλά θεραπευτικές γραμμές (θεραπευτικά σχήματα) . Είναι αυτονόητο ότι , για λόγους δεοντολογίας , δεν είναι εφικτή η σύγκριση μονοθεραπειών σε μελέτες με διάρκεια μεγαλύτερη από μερικές εβδομάδες , δεδομένου ότι σε πολλούς αρρώστους για τη ρύθμιση της πίεσης χρειάζονται δύο ή περισσότερα φάρμακα συνδυασμένης αντιυπερτασικής θεραπείας . Έτσι , μετά την αρχική τυχαιοποίηση στα συγκρινόμενα φάρμακα , κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση στα πλαίσια διεξαγωγής της μελέτης (πάνω από 5 χρόνια) , στους περισσότερους αρρώστους προστέθηκαν άλλα φάρμακα (συχνά περισσότερα από ένα) ώστε να επιτευχθεί αποδεκτή ρύθμιση της πίεσης . Είναι προφανές ότι , η προσθήκη επιπλέον φαρμάκων αποδυναμώνει τη δυνατότητα ανάδειξης πιθανών διαφορών μεταξύ των αρχικών φαρμάκων ^{23,25} .

Ενδεικτική είναι η σύγκριση των πρόσφατων μελετών στην υπέρταση με τις πρώτες μελέτες πρωτογενούς πρόληψης στην υπερχοληστερολαιμία . Ως παράδειγμα αναφέρεται η μελέτη WOSCOPS σε 6.695 άτομα με υπερχοληστερολαιμία , στην οποία (α) σχεδόν όλοι οι συμμετέχοντες παρέμειναν στην τυχαιοποιημένη θεραπεία με στατίνη , (β) κανένας από την ομάδα υπό εικονικό φάρμακο δεν πήρε θεραπεία με στατίνη και (γ) κανένα άλλο υπολιπιδαιμικό φάρμακο δεν χρησιμοποιήθηκε και στις δύο ομάδες στα πέντε χρόνια παρακολούθησης της μελέτης .

5.8. ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ : ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ - ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

Τα διουρητικά φάρμακα παραμένουν η αντιϋπερτασική θεραπεία πρώτης γραμμής σε όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες από την πρώτη δημοσίευσή τους μέχρι σήμερα . Δυστυχώς , παρά την πληθώρα θετικών αντίστοιχων μελετών επιβίωσης και αξιολόγησης και τη σταθερή τοποθέτηση των επιστημονικών εταιρειών για τη χρησιμότητα και την αποτελεσματικότητά τους , την προηγούμενη δεκαετία τα διουρητικά κατηγορήθηκαν με βάση δευτερεύοντα (ενδιάμεσα ή υποκατάστατα) καταληκτικά σημεία και η συνταγογράφησης τους στην υπέρταση μειώθηκε . Μετά τα αποτελέσματα όμως συγκεκριμένα της μελέτης ALLHAT ²⁴ , που έδειξε ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των διουρητικών , των ανταγωνιστών ασβεστίου και των αναστολέων ΜΕΑ στην πρόληψη των στεφανιαίων επεισοδίων , ο ρόλος των διουρητικών εν τέλει αναβαθμίστηκε . Είναι χαρακτηριστικό το ότι το 2003 η Εθνική Επιτροπή των ΗΠΑ JNC – 7 πρότεινε ως πρώτη επιλογή για την υπέρταση τα διουρητικά « για τους περισσότερους » . Αντίθετα , τόσο στις Ευρωπαϊκές , όσο και τις Διεθνείς και τις Ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την υπέρταση δεν δόθηκε τέτοιο προβάδισμα στα διουρητικά . Υπάρχει όμως συμφωνία μεταξύ των κατευθυντήριων οδηγιών ότι για πολλούς αρρώστους τα διουρητικά είναι φάρμακα πρώτης γραμμής και για τους περισσότερους είναι απαραίτητα στη συνδυασμένη θεραπεία .

Μετά από μισό αιώνα ευρείας χρήσης των θειαζιδικών διουρητικών, εκτός από τις γνωστές μεταβολικές διαταραχές που παρατηρούνται με τη χρήση τους, οι οποίες είναι λιγότερο συχνές και λιγότερο έντονες με τις μικρές δόσεις που χρησιμοποιούνται σήμερα, νέες πληροφορίες με κλινική σημασία έχουν προκύψει. Μια σημαντική και όχι σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια των θειαζιδικών διουρητικών η οποία συχνά παραβλέπεται είναι η διαταραχή της σεξουαλικής λειτουργίας που μπορεί να παρατηρηθεί , ακόμη και με μικρές δόσεις (12,5 mg χλωροθαλιδόνης ή υδροχλωροθειαζίδης ημερησίως) σε ποσοστό περίπου 10 % των ανδρών . Ενδεικτικά αναφέρεται ότι στις κατευθυντήριες οδηγίες της Διεθνούς Εταιρείας Υπέρτασης (1997) ως «σχετική» αντένδειξη για τη χορήγηση των διουρητικών αναφέρονται οι σεξουαλικά ενεργοί άνδρες ²³ .

Ένα επιπλέον σημαντικό θέμα προέκυψε από αναλύσεις για την αξιολόγηση της επίδρασης των αντιϋπερτασικών φαρμάκων στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη στις τελευταίες μελέτες επιβίωσης. Οι μελέτες έδειξαν ότι αναστολείς ΜΕΑ και οι ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης μειώνουν κατά περίπου 25% τη πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη συγκριτικά με τα διουρητικά και τους β-αποκλειστές, ενώ οι ανταγωνιστές ασβεστίου φαίνεται να έχουν ουδέτερη δράση. Πρέπει να σημειωθεί ότι παρατηρήσεις αυτές προέρχονται από μη προσχεδιασμένες αναλύσεις των δεδομένων. Είναι όμως σταθερό εύρημα σε πολλές μελέτες και επομένως δεν μπορεί να αγνοηθεί. Αν και στις μελέτες επιβίωσης οι διαφορές αυτές δεν μεταφράστηκαν σε διαφορές στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, μακροπρόθεσμα αναμένεται να έχουν σημαντικές επιπτώσεις.

5.9. ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΑΝΤΙΎΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Με βάση τα ευρήματα των μελετών επιβίωσης, ο κύριος στόχος της αντιϋπερτασικής θεραπείας είναι η επίτευξη ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης. Δυστυχώς, με οποιαδήποτε μονοθεραπεία, λιγότεροι από το 50% των αρρώστων επιτυγχάνουν άριστη ρύθμιση της πίεσης. Στις τελευταίες μελέτες επιβίωσης, όπου εφαρμόστηκαν οι σύγχρονοι στόχοι ως προς τη ρύθμιση της πίεσης, σε ποσοστό πάνω από το 50% των αρρώστων χορηγήθηκε συνδυασμός δύο ή περισσότερων αντιϋπερτασικών φαρμάκων. Ειδικά σε αρρώστους με διαβήτη ή νεφρική βλάβη, όπου ο στόχος πίεση είναι χαμηλότερος ($< 130 / 80$ mmHg), συνήθως χρειάστηκαν 2 - 4 φάρμακα για την επίτευξη άριστης ρύθμισης. Πρέπει να σημειωθεί ότι ακόμα και στις μελέτες επιβίωσης που έγιναν σε εξειδικευμένα κέντρα υπό ελεγχόμενες συνθήκες, σε πάνω από το 1/3 των αρρώστων δεν επιτεύχθηκε άριστη ρύθμιση (κυρίως της συστολικής πίεσης). Είναι εμφανές ότι συχνά η ρύθμιση της πίεσης δεν είναι εύκολη υπόθεση και ότι η συνδυασμένη φαρμακοθεραπεία είναι ο κανόνας. Η ανάδειξη της πρωταρχικής σημασίας της άριστης ρύθμισης της πίεσης και της ανάγκης για συνδυασμένη θεραπεία στις περισσότερες περιπτώσεις υποδηλώνουν ότι η αρχική επιλογή του φαρμάκου συχνά έχει δευτερεύουσα σημασία.

5.10. ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ (GUIDELINES) - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι συγκριτικές , δοκιμαστικές μελέτες επιβίωσης (survival trials) οδηγούν σε χρήσιμα , πρακτικά εφαρμόσιμα και αξιοποιήσιμα στατιστικά δεδομένα . Η αξιολόγηση και ανάλυση των δεδομένων των μελετών επιβίωσης βασίζεται στις κατευθυντήριες οδηγίες των εξής εταιρειών , οργανισμών και επίσημων φορέων : της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης - Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας (2003) ,⁴¹ της Διεθνούς Εταιρείας Υπέρτασης - Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (2003) καθώς και στις πρόσφατες οδηγίες (2005) της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης της Υπέρτασης . Ως θεραπεία εκλογής πρώτης γραμμής στην υπέρταση προτείνονται τα διουρητικά , οι β – αποκλειστές , οι ανταγωνιστές ασβεστίου , αναστολείς ΜΕΑ και ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης . Άλλες κατηγορίες φαρμάκων , όπως οι α1 – αποκλειστές , τα αντιαδρενεργικά φάρμακα κεντρικής δράσης και τα αγγειοδιασταλτικά άμεσης δράσης (στο αγγειακό τοίχωμα) , χρησιμοποιούνται ως συμπληρωματική θεραπεία όταν τα φάρμακα πρώτης γραμμής δεν επαρκούν .

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Διατίθεται μία εντυπωσιακή βάση δεδομένων με πολλές, μεγάλες και μακροχρόνιες μελέτες επιβίωσης όπου στηρίζονται οι θεραπευτικές αποφάσεις σχετικά με την βέλτιστη θεραπεία εκλογής της υπέρτασης.
2. Οι εν λόγω στατιστικές μελέτες έδειξαν ότι η αντιυπερτασική φαρμακοθεραπεία είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων .
3. Το όφελος της αντιυπερτασικής θεραπείας προέρχεται κυρίως από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης . Διαφορές μεταξύ αντιυπερτασικών φαρμάκων ως προς την καρδιαγγειακή προστασία , αν υπάρχουν , φαίνεται να είναι σχετικά μικρές συγκριτικά με το όφελος που συνεπάγεται η μείωση της πίεσης .
4. Σε συνθήκες εγκατεστημένης καρδιαγγειακής βλάβης (π . χ . έμφραγμα μυοκαρδίου , καρδιακή ανεπάρκεια , νεφροπάθεια) κάποιες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων πλεονεκτούν και , ως εκ τούτου , υπάρχει απόλυτη ένδειξη για τη χορήγησή τους .
5. Για την επίτευξη άριστης ρύθμισης της πίεσης στα περισσότερα υπερτασικά άτομα χρειάζεται συνδυασμός φαρμάκων . Στην μη επιπλεγμένη υπέρταση ο γιατρός πρέπει να επικεντρωθεί όχι τόσο στην επιλογή του καλύτερου φαρμάκου , αλλά στην επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας άριστης ρύθμισης της πίεσης χωρίς ανεπιθύμητες παρενέργειες .
6. Η γνώση των συμπερασμάτων των μελετών και η ελεύθερη κρίση του γιατρού εξασφαλίζουν την εξατομικευμένη εφαρμογή των δεδομένων της έρευνας σε κάθε άρρωστο ξεχωριστά .

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΔΟΚΙΜΑΣΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΔΥΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΧΗΜΑΤΩΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

6.1. Εισαγωγή

Παρακάτω δίνεται ένα παράδειγμα δοκιμαστικής μελέτης αξιολόγησης , που έγινε σε δείγμα μεγέθους 1594 ασθενών καθ' όλη την έκταση της Αυστραλίας .

Η μείωση της πίεσης του αίματος και η ρύθμισή της εντός ελεγχόμενων ανεκτών ορίων σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων και θανάτων . Αυτό έχουν αποδείξει οι **μελέτες επιβίωσης** μέσω της φαρμακευτικής αγωγής που χορηγείται σε ήπια έως μέτρια υπέρταση , ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο placebo ^{22,26} .

Αυτό το όφελος για πρώτη φορά εμφανίστηκε στην θεραπεία με διουρητικά , στην θεραπεία με βήτα – αποκλειστές ή και τα δύο ως αρχική θεραπεία ^{22,26} .

Από τότε που άρχισαν να διεξάγονται αυτές οι λεγόμενες μελέτες επιβίωσης , έχουν γίνει ευρέως αποδεκτές στην πράξη νεότερες κλάσεις αντιϋπερτασικών ουσιών συμπεριλαμβανομένων των :

- Ø αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (angiotensin converting enzyme ACE inhibitors) ,
- Ø των ανταγωνιστών (ή αποκλειστών) διαύλων ασβεστίου (calcium-channel antagonists) , και

Ø των ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης II (angiotensin II antagonists) ²² .

Ακόμα δεν υπάρχουν διαθέσιμα ολοκληρωμένα στοιχεία , που να δείχνουν αν η θεραπεία που αφορά αυτές τις νέες κατηγορίες ουσιών – θεραπευτικών μέσων θα είχε τα ίδια ευεργετικά οφέλη σε άτομα με υπέρταση . Ωστόσο , ενδεικτικά στοιχεία που προέκυψαν για το ευεργετικό όφελος της θεραπείας με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) στη βελτίωση της διαταραγμένης καρδιακής λειτουργίας υπέδειξαν ότι οι αναστολείς αυτοί παρείχαν πρόσθετο όφελος πέρα από την ικανότητά τους να μειώνουν την αρτηριακή πίεση , πιθανώς λόγω των επιπτώσεών τους στους ανεξάρτητους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ²² .

Νωρίτερα είχε προταθεί όπως γνωρίζουμε ότι υπερβολική δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης είχε επιβλαβείς καρδιαγγειακές επιδράσεις πέραν από την αδιαμφισβήτητη επιρροή της στην πίεση του αίματος²² .

Κατά τα τελευταία τρία με τέσσερα χρόνια , έχουν δημοσιευθεί αποτελέσματα μελετών αξιολόγησης των διαφορών μεταξύ θεραπευτικών σχημάτων που βασίζονται σε συμβατικές θεραπευτικές ουσίες και θεραπευτικών σχημάτων που βασίζονται σε νεότερα φάρμακα και αγωγές . Τα υποκείμενα των δοκιμαστικών αξιολογικών μελετών ήταν υπέρτασικοί ασθενείς . Οι μελέτες εκφράστηκαν σε σχέση με τα αποτελέσματα (εκβάσεις) που είχαν στους υπέρτασικούς ασθενείς ^{27,28} . Καμία από τις αξιολογικές μελέτες που περιελάμβαναν τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης ή τους ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου , δεν έχει αποδείξει ακόμη μία σαφή διαφορά στις θεραπευτικές εκβάσεις – θεραπευτικά αποτελέσματα μεταξύ των υπό μελέτη ομάδων ^{27,28} . Η σχετικά πρόσφατη στατιστική συγκριτική δοκιμαστική μελέτη HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study που σημαίνει Αξιολόγηση Πρόληψης Καρδιακών Εκβάσεων) ανέφερε ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αποφέρουν όφελος από την άποψη των εκβάσεων παρά το γεγονός ότι οι εν λόγω θεραπευτικοί παράγοντες οδήγησαν σε μικρή ή καθόλου μεταβολή της πίεσης του αίματος σε υποκείμενα υψηλού κινδύνου . Περαιτέρω υποστηρικτικά στοιχεία προκύπτουν από την συγκριτική δοκιμαστική μελέτη (trial study) LIFE (= Losartan Intervention for Endpoint Reduction study , δηλαδή Παρέμβαση Λοσαρτάνης για Μείωση των

Καταληκτικών Σημείων) , η οποία κατέδειξε ότι η αντιυπερτασική θεραπεία με την λοσαρτάνη που είναι ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II , συνέβαλε στην παρεμπόδιση και πρόληψη περαιτέρω καρδιαγγειακών συμβάντων και θανάτων απ' ό,τι η θεραπεία με τον βήτα – αποκλειστή ατενολόλη , η οποία οδήγησε σε μία ανάλογη μείωση της πίεσης του αίματος ²² .

Η εν λόγω μελέτη αξιολόγησης (evaluation trial) διεξήχθη μεταξύ άλλων για να πραγματοποιηθεί το ερώτημα των ενδεχόμενων ευεργετικών οφελών ειδικών θεραπευτικών σχημάτων σε σχέση με την καταληκτική έκβαση της θεραπείας της υπέρτασης . Χρειάζεται να διερευνηθεί κατά πόσον υπήρξε κάποια διαφορά στην τελική θεραπευτική έκβαση μεταξύ των υπερτασικών συμμετεχόντων που υπεβλήθησαν σε ενεργό θεραπεία με ένα θεραπευτικό σχήμα βασισμένο σε αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου ACE και εκείνων που έλαβαν σχήμα με βάση τα διουρητικά . Είναι σκόπιμο στις περαιτέρω μελέτες να εγγραφούν περισσότερο ηλικιωμένα άτομα με διαγνωσμένη υπέρταση που είχαν παλιότερα λίγα καρδιαγγειακά επεισόδια . Επίσης να διεξάγεται σε συγκεκριμένες οικογενειακές πρακτικές ώστε να αντανάκλα την καθημερινή κλινική πρακτική για την διαχείριση και αντιμετώπιση της υπέρτασης ²² .

6.2. ΜΕΘΟΔΟΙ - **ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Ο σχεδιασμός της μελέτης και οι αναλαμβανόμενες στρατηγικές οργάνωσης μπορούν να αποτελέσουν αντικείμενο άλλης εργασίας . Σε μία μελέτη που διεξήχθη στην Αυστραλία εντός καθημερινών οικογενειακών πρακτικών , η μελέτη έγινε σε 1594 οικογενειακές ιατρικές πρακτικές με τη χρήση μιας τυχαιοποιημένης , προοπτικής , σχεδίασης ανοικτής – επισήμανσης με «τυφλή» εκτίμηση των καταληκτικών σημείων ²² .

Στον προ-συμπτωματικό έλεγχο , οι τιμές της πίεσης του αίματος μετρήθηκαν από εκπαιδευμένους νοσηλευτές χρησιμοποιώντας ένα πιεσόμετρο (σφυγμομανόμετρο υδραργύρου) σε όλα τα επιλέξιμα

συμμετέχοντα άτομα (υποκείμενα) της μελέτης ηλικίας από 65 έως 84 ετών . Τα άτομα-υποκείμενα που πληρούσαν την καταλληλότητα εισόδου στη μελέτη είχαν δύο διαδοχικές επισκέψεις εγγραφής, με διαφορά τουλάχιστον μιας εβδομάδας . Σε άτομα που ελάμβαναν ήδη αντιυπερτασικά φάρμακα διακόπηκε η φαρμακευτική αγωγή κάτω από προσεκτική ιατρική επίβλεψη . Τα άτομα αυτά απαιτήθηκε για τις ανάγκες της δοκιμασίας να παραμείνουν χωρίς δόση αντιυπερτασικού φαρμάκου για τουλάχιστον μία εβδομάδα πριν από τις επισκέψεις εισόδου στη δοκιμασία ²² .

6.3. Κριτήρια ένταξης ή αποκλεισμού από τη δοκιμασία

Κριτήρια για την ένταξη στη μελέτη ήταν :

- Μία κατά μέσο όρο συστολική πίεση του αίματος , μετρούμενη στις δύο επισκέψεις εισόδου στη δοκιμασία και μάλιστα σε καθιστή θέση του συμμετέχοντος , τουλάχιστον 160 mmHg ή μία μέση διαστολική αρτηριακή πίεση τουλάχιστον 90 mmHg (δοθείσης της συστολικής σε τουλάχιστον 140 mmHg) .
- Η απουσία πρόσφατων καρδιαγγειακών συμβάντων , εντός των προηγούμενων έξι μηνών .
- Η προθυμία του συμμετέχοντος να δώσει συνειδητή συγκατάθεση συμμετοχής στη μελέτη , για εξαγωγή συμπερασμάτων βελτίωσης της αντιυπερτασικής θεραπευτικής αντιμετώπισης ²² .

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη περιελάμβαναν τα εξής :

- Οποιαδήποτε συνυπάρχουσα ασθένεια απειλητική ζωή .
- Οποιαδήποτε αντένδειξη στη λήψη ενός αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης ACE ή διουρητικών .
- Μία συγκέντρωση κρεατινίνης στο πλάσμα μεγαλύτερη από 2,5 mg ανά δέκατο του λίτρου (221 μmol ανά λίτρο) .
- Κακοήθης υπέρταση .
- Άνοια ²² .

Τα συμμετέχοντα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε κεντρικό επίπεδο δια τηλεφώνου είτε σε θεραπευτική αγωγή με βάση αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE) είτε σε θεραπευτικό σχήμα με βάση τα συμβατικά διουρητικά . Η τυχαιοποίηση ξεκίνησε τον Απρίλιο του 1995 και ολοκληρώθηκε τον Ιούνιο του 1998 ²² .

6.4. Στόχοι και θεραπευτικά σχήματα ^{22,27,28}

Οι επαγγελματίες-πρακτικοί των συμμετεχόντων οικογενειών (οικογενειακοί ιατροί και νοσηλευτές) ήταν υπεύθυνοι για την διαχείριση της αντιυπερτασικής θεραπείας , δηλαδή για την συμμόρφωση με την τυχαιοποιημένη ανάθεση της θεραπείας στο ένα υποκείμενο της μελέτης και με τους στόχους τιμών αρτηριακής πίεσης . Οι κατευθυντήριες γραμμές τέθηκαν με στόχο την επίτευξη μιας μείωσης της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τουλάχιστον 20 mmHg σε λιγότερο από 160 mmHg , με περαιτέρω μείωση σε λιγότερο από 140 mmHg αν αυτό ήταν ανεκτό και εφικτό . Επίσης στόχος ήταν η επίτευξη μίας μείωσης της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τουλάχιστον 10 mmHg σε λιγότερο από 90 mmHg , με περαιτέρω μείωση σε λιγότερο από 80 mmHg αν ήταν ανεκτή . Ως αρχική θεραπεία συνεστήθησαν ο αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE inhibitor) **εναλαπρίλη** και το διουρητικό **υδροχλωροθειαζίδη** (το συμβατικό διουρητικό αντιυπερτασικό μέσο στην πλειοψηφία των συγκριτικών μεθόδων που παρουσιάστηκαν και στις προηγούμενες παραγράφους) . Ωστόσο η επιλογή του συγκεκριμένου κατά περίπτωση θεραπευτικού μέσου και της δόσης του έγινε σε συνεννόηση με τον οικογενειακό ιατρό και νοσηλευτή .

Για την επίτευξη των τιμών – στόχων της αρτηριακής πίεσης , συστήθηκε και στα δύο στατιστικά γκρουπ η επιπλέον προσθήκη βήτα – αποκλειστών , αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου και άλφα – αποκλειστών . Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε καταγραφή της πίεσης του αίματος σε ετήσια βάση από ερευνητές νοσηλευτές (study nurses) καθώς και σε κάθε επίσκεψη ασθενούς από τον γενικό οικογενειακό ιατρό , χρησιμοποιώντας σφυγμομανόμετρο υδραργύρου ρουτίνας . Κάθε έξι μήνες καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης αναθεωρήθηκαν από τους ερευνητές νοσηλευτές τα τηρούμενα αρχεία περίπτωσης , οι σημειώσεις

που καταγράφονταν στο νοσοκομείο για κάθε υπόθεση , και τα πιστοποιητικά τυχόν θανάτων , για την τεκμηρίωση και αρχειοποίηση των καταληκτικών σημείων της μελέτης .

6.5. Καταληκτικά Σημεία (End - Points)

Το πρωτεύον καταληκτικό (τελικό) σημείο όπου εστιάστηκαν τα αποτελέσματα της έρευνας ήταν κυρίως το σύνολο των καρδιαγγειακών συμβάντων εντός των πλαισίων της μελέτης ή οι αντίστοιχοι θάνατοι από οποιαδήποτε αιτία . Συμπεριλήφθηκαν σε αυτά τόσο τα αρχικά όσο και τα μεταγενέστερα μοιραία ή μη μοιραία καρδιαγγειακά συμβάντα . Τα καρδιαγγειακά συμβάντα εξειδικευμένης αιτιολογίας συμπεριλάμβαναν τα ακόλουθα ²²:

- στεφανιαία επεισόδια , συμπεριλαμβανομένου και του εμφράγματος του μυοκαρδίου .
- αιφνίδιοι ή ραγδαίοι θάνατοι από καρδιακά αίτια , άλλοι θάνατοι από στεφανιαία αίτια , ή στεφανιαία επεισόδια που σχετίζονται με θεραπευτικές διαδικασίες που αφορούν τις στεφανιαίες αρτηρίες .
- άλλα καρδιαγγειακά συμβάντα όπως καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία απόφραξη της μείζονος τροφοδοτικής αρτηρίας σε οποιαδήποτε αγγειακή κλίνη , πλην της εγκεφαλικής ή της στεφανιαίας .
- θάνατος από μη στεφανιαία καρδιακά αίτια , ανατομή ή ρήξη ανευρύσματος αορτής ή θάνατος από αγγειακά αίτια και τέλος ,
- αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια συμπεριλαμβανομένων και παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων ²².

Μία ορισθείσα επιτροπή καταληκτικών σημείων , της οποίας τα μέλη δεν γνώριζαν τις εκχωρήσεις θεραπευτικών αγωγών που ανατέθηκαν στις στατιστικές ομάδες , επιδίκασε όλα τα πιθανά καταληκτικά (τελικά σημεία) ²² .

6.6. Έγκριση , υποστήριξη και διεξαγωγή της μελέτης

Το πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του Βασιλικού Κολλεγίου της Αυστραλίας (Royal Australian College) των Γενικών Ιατρών (General Practitioners) και διεξήχθη σύμφωνα με την Διακήρυξη του Ελσίνκι . Όλα τα υποκείμενα (συμμετέχοντες) της μελέτης έδωσαν γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση . Η μελέτη αποτέλεσε έργο του Ερευνητικού Συμβουλίου της Αυστραλίας για την Υψηλή Αρτηριακή Πίεση (High Blood Pressure Research Council of Australia) που ξεκίνησε , σχεδιάστηκε και πραγματοποιήθηκε από τους ερευνητές . Παρόλο που συγχρηματοδοτήθηκε από μία κοινοπραξία της Κυβέρνησης Κοινοπολιτείας της Αυστραλίας (Commonwealth Government of Australia) , το Συμβούλιο Εθνικής Υγείας και Ιατρικής Έρευνας (National Health and Medical Research Council , Merck Sharp & Dohme) , καθώς και ακαδημαϊκά ιδρύματα , όλη η ανάλυση δεδομένων και η συγγραφή της εργασίας εκτελέστηκαν ανεξάρτητα από την εκδοτική επιτροπή , χωρίς τη συμμετοχή των εκπροσώπων της Merck Sharp & Dohme ²² .

6.7. Στατιστική Ανάλυση

Συμμετοχή 3.000 ατόμων απαιτήθηκε σε κάθε στατιστικό γκρουπ για να επιτύχει η μελέτη την ανίχνευση μίας διαφοράς της τάξεως του 25 % μεταξύ των θεραπευόμενων ομάδων , ως προς το ποσοστό των καρδιαγγειακών επεισοδίων , με μία στατιστική ισχύ (σημαντικότητα) του 90 % . Η μελέτη διήρκεσε μια περίοδο πέντε ετών . Στην έρευνα υποτέθηκε ένας ποσοστιαίος συντελεστής των 21 περιστατικών ανά 1000 άτομα στο γκρουπ των διουρητικών και τέθηκε η επιτρεπόμενη προοπτική του να επακολουθήσει μία απώλεια το πολύ του 15 % . Η διαχειριστική επιτροπή των καταληκτικών σημείων αποφάσισε να σταματήσει την ερευνητική δοκιμασία διότι ο παρατηρούμενος συνολικός αριθμός επεισοδίων είχε ήδη υπερβεί κατά πολύ τον απαιτούμενο αριθμό επί τη βάση της εκτίμησης του μεγέθους του δείγματος. Επίσης οι παρεχόμενοι πόροι κατέστησαν περιορισμένοι ως αποτέλεσμα μίας

παρατεταμένης περιόδου προσλήψεως συμμετεχόντων στη μελέτη . Πριν τον τερματισμό της μελέτης δεν πραγματοποιήθηκε καμία σύγκριση των θεραπευόμενων ομάδων όσον αφορά τα στοιχεία σχετικά με τις εκβάσεις της μελέτης ²² .

Στατιστική παλινδρόμηση Cox χρησιμοποιήθηκε για να μοντελοποιήσει πολλαπλούς χρόνους σε επεισόδια , με την ανάθεση συγκεκριμένων θεραπευτικών σχημάτων στις θεραπευόμενες ομάδες να αποτελεί τον **κύριο προγνωστικό παράγοντα** της παλινδρόμησης. Επεισόδιο (συμβάν) ορίστηκε ως οποιοδήποτε καρδιαγγειακό επεισόδιο ή θάνατος από οποιαδήποτε αιτία . Στιβαρές εκτιμήσεις διασποράς χρησιμοποιήθηκαν για να επιτρέψουν την ομαδοποίηση των υποκειμένων (συμμετεχόντων) σύμφωνα με τον επαγγελματία ιατρό , και δυνητική σύγχυση από παράγοντες κινδύνου διερευνήθηκε από τους στατιστικούς αναλυτές , οι οποίοι δεν γνώριζαν για τις μεταβολές στις τιμές των P ή για τις κατευθύνσεις των μεταβολών στις εκτιμήτριες . Μόνο η ηλικία και το φύλο άλλαξαν ουσιαστικά τις εκτιμήτριες και για αυτό το λόγο προσαρμόστηκαν αυτές στο μοντέλο. Αθροιστικές συναρτήσεις κινδύνου παραστάθηκαν γραφικά για να ελέγξουν για αναλογικούς κινδύνους ²² .

Οι δύο πρωτεύουσες συγκρίσεις (δηλαδή τα συνολικά επεισόδια – περιστατικά και οποιαδήποτε πρωτεύοντα επεισόδια – περιστατικά , που εμφανίστηκαν για πρώτη φορά) ελέγχθηκαν σε επίπεδο σημαντικότητας 0,05 . Παρουσιάστηκαν λόγοι επικινδυνότητας (ή δείκτες κινδύνου) με διαστήματα εμπιστοσύνης βαθμού 95 % και δύο όψεων τιμές P . Παρουσιάστηκαν επίσης οι λόγοι επικινδυνότητας (ή δείκτες κινδύνου) από δευτερεύουσες συγκρίσεις των πρωτευνόντων επεισοδίων – περιστατικών εξειδικευμένης αιτιολογίας και υποομάδες ορισμένες με βάση το φύλο . Οι δευτερεύουσες συγκρίσεις έγιναν επίσης με διαστήματα εμπιστοσύνης βαθμού 95 % , καθώς και παραμετρικές τιμές P μη αναπροσαρμοσμένες για πολλαπλές δοκιμές . Αυτό συνέβη για να διευκολυνθεί η σύγκριση με τα αποτελέσματα άλλων μελετών . Ωστόσο , η σημαντικότητα αυτών των δευτερευόντων αποτελεσμάτων θα πρέπει να αξιολογηθεί με προσοχή . Το πλήθος συμμετεχόντων που απαιτείται να θεραπευθεί για την αποφυγή μιας μονάδας επιπρόσθετου ανεπιθύμητου επεισοδίου – περιστατικού , εκτιμήθηκε από «συναρτήσεις επιβίωσης» βασισμένες στο μοντέλο των αναλογικών κινδύνων . Όλα τα ανωτέρω αποτελέσματα βασίστηκαν στις λεγόμενες αναλύσεις τύπου «πρόθεσης για θεραπεία» (intention-to-treat analyses) ²² .

6.8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ -

Υποκείμενα της μελέτης

Συνολικά 54.288 άτομα παρουσιάστηκαν για την πρώτη επίσκεψη προσυμπτωματικού ελέγχου (initial screening visit) . Το πενήντα – οκτώ τοις εκατό δηλαδή 31.255 άτομα , είτε έπαιρναν ήδη θεραπεία για την υπέρταση [n = 25.926 συμμετέχοντες (48 %)] , είτε είχαν πίεση αίματος που είχε αφευθεί χωρίς θεραπεία εντός του εύρους που ορίζεται από τα κριτήρια εκλεξιμότητας [5329 συμμετέχοντες (10 %)] . Συνολικά επίσης 8316 συμμετέχοντες , οι 4682 είχαν ξαναυποβληθεί σε θεραπεία στο παρελθόν και οι 3634 όχι , έκαναν επισκέψεις αξιολόγησης των κριτηρίων ένταξης στη μελέτη , και 6083 συμμετέχοντες (το 95 % των οποίων ήταν λευκοί) τυχαιοποιήθηκαν συνακολούθως στο στατιστικό γκρουπ των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης , συγκεκριμένα 3044 συμμετέχοντες , ή στο γκρουπ της θεραπευτικής αγωγής των διουρητικών , συγκεκριμένα 3039 συμμετέχοντες ²² .

Οι συμμετέχοντες προσλήφθηκαν στη μελέτη και τυχαιοποιήθηκαν στα αντίστοιχα γκρουπ θεραπείας καθ' όλη τη διάρκεια μιας περιόδου τριών χρόνων και ετέθησαν υπό παρακολούθηση για μία διάμεσο 4.1 χρόνων , το οποίο δίνει ένα σύνολο 24.702 χρόνων παρακολούθησης ασθενών . Όλοι οι συμμετέχοντες που υπεβλήθησαν σε τυχαιοποίηση όπως όριζαν οι ανάγκες της μελέτης συμπεριλήφθηκαν στην τελική ανάλυση . Για τους συμμετέχοντες της διεργασίας που αποτέλεσαν απώλεια κατά την παρακολούθηση ελέγχου , χρησιμοποιήσαμε τα τελευταία διαθέσιμα στοιχεία . Καθεστώς ζωτικής σημασίας κατά τη μελέτη επιβεβαιώθηκε για όλους εκτός από δύο συμμετέχοντες ²² .

6.9. Δεδομένα αναφοράς

Οι δύο υπό έλεγχο ομάδες θεραπείας ήταν παρόμοιες όσον αφορά το φύλο , την ηλικία , την πίεση του αίματος , τον δείκτη μάζας σώματος (δηλαδή το βάρος σε χιλιόγραμμα διαιρεμένο διά το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα) , την συγκέντρωση χοληστερόλης στο

πλάσμα , την κατανάλωση καπνού και αλκοόλ , το επίπεδο της σωματικής δραστηριότητας και τον βαθμό προγενέστερης θεραπείας με αντιυπερτασικά φάρμακα (Base-Line Characteristics of the Subjects) . Ένα οκτώ τοις εκατό των συμμετεχόντων είχαν υποστεί στο παρελθόν στεφανιαίο επεισόδιο , ένα πέντε τοις εκατό είχαν βιώσει αγγειακή εγκεφαλική νόσο και ένα επτά τοις εκατό είχαν λάβει διάγνωση διαβήτη. Η μέση (\pm SD) συστολική αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη -εγγραφής συμμετοχής στη μελέτη ήταν 168 ± 13 mm Hg ; και η μέση διαστολική αρτηριακή πίεση 91 ± 8 mm Hg ²².

6.10. Φαρμακευτικές αγωγές – Αρτηριακή Πίεση

Κατά την τυχαιοποίηση , το 83 % των υποκειμένων (συμμετεχόντων) της μελέτης και στα δύο θεραπευτικά στατιστικά γκρουπ άρχισαν άμεσα να λαμβάνουν τη θεραπεία η οποία τους είχε εκχωρηθεί , ενώ περίπου το 15 με 16 % των ατόμων δεν έλαβαν άμεση θεραπεία . Στο τέλος της δοκιμασίας ένα 58 % των υποκειμένων τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του ACE – αναστολέα και το 62 % αυτών που τυχαιοποιήθηκαν στο γκρουπ των διουρητικών εξακολουθούσαν να λαμβάνουν την εκχωρημένη αγωγή . 65 % τοις εκατό των ατόμων στο γκρουπ του ACE – αναστολέα και 67 % των ατόμων στην ομάδα των διουρητικών έλαβαν ενιαία μονοθεραπεία . 6 % των ατόμων στην ομάδα του ACE – αναστολέα και 5 % αυτών στην ομάδα των διουρητικών έλαβαν πολλαπλή θεραπεία με τρία ή περισσότερα θεραπευτικά αντιδραστήρια . Συγχορηγούμενες αντιυπερτασικές φαρμακευτικές αγωγές (που συχνά χρησιμοποιούνται συνδυαστικά) συμπεριλαμβάνουν αναστολείς των διαύλων ασβεστίου (σε ποσοστό 22.9 % των ατόμων στην ομάδα του ACE – αναστολέα και 24.9 % των ατόμων στην ομάδα των διουρητικών) , βήτα – αποκλειστές (σε ποσοστό 10.8 % και 13.7 % αντίστοιχα) και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (14.0 % και 12.4 % αντίστοιχα) ^{22,28}.

Η διαχρονική μεταβολή των τιμών συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης μετά την τυχαιοποιημένη εκχώρηση θεραπευτικών αγωγών είχε ως εξής : τον πρώτο χρόνο από την εφαρμογή των θεραπευτικών σχημάτων η αρτηριακή πίεση είχε μειωθεί κατά 20 / 9 mm Hg στην ομάδα του ACE – αναστολέα και 22 / 9 mm Hg στην ομάδα

των διουρητικών . Τον δεύτερο χρόνο , είχε παρουσιάσει μείωση κατά 23 / 10 mm Hg στην ομάδα του ACE – αναστολέα και κατά 24 / 10 mm Hg στην ομάδα των διουρητικών . Τέλος τον πέμπτο χρόνο , είχε πλέον μειωθεί κατά 26 / 12 mm Hg και στα δύο στατιστικά γκρουπ . Αυτές οι μειώσεις από τις τιμές αναφοράς ήταν ιδιαίτερα στατιστικά σημαντικές και κλινικά σχετικές . Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των στατιστικών ομάδων στη μεταβολή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο . Το μοτίβο της μείωσης της αρτηριακής πίεσης με τη λήψη των δύο θεραπειών ήταν εξάλλου παρόμοιο μεταξύ ανδρών και γυναικών ^{22,28} .

6.11. Καταληκτικές εκβάσεις

Τα συνολικά ποσοστά όλων των καρδιοαγγειακών επεισοδίων ή θανάτων στα δύο στατιστικά γκρουπ θεραπείας συγκεντρώνονται στον παρακάτω πίνακα , όπου διαφαίνονται τα κύρια καταληκτικά σημεία και τα πρωτοεμφανιζόμενα επεισόδια εξειδικευμένης αιτιολογίας . Ο λόγος επικινδυνότητας για όλα τα καρδιοαγγειακά επεισόδια ή θανάτους από οποιαδήποτε αιτία μεταξύ των υποκειμένων (συμμετεχόντων) της μελέτης στο γκρουπ του ACE – αναστολέα ως προς εκείνα στο γκρουπ των διουρητικών ήταν 0.89 (σε ένα διάστημα εμπιστοσύνης βαθμού εμπιστοσύνης 95 % , 0,79 έως 1,00 με παραμετρική τιμή P = 0.05) . Με άλλα λόγια υπήρχε μία μείωση 11% στο συνολικό φόρτο των καρδιοαγγειακών συμβάντων ή θανάτων από οποιαδήποτε αιτία . Η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας εμφανίστηκε νωρίς και διατηρήθηκε συνεπής καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης . Από κλινική άποψη , 32 άτομα οποιοδήποτε φύλου σε αυτή την ηλικιακή ομάδα ή 23 άνδρες συγκεκριμένα θα χρειαζόταν να λάβουν θεραπεία με βάση αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου ACE προκειμένου να αποφευχθεί ένα επιπρόσθετο πρωτεύον καρδιοαγγειακό επεισόδιο ή θάνατος εντός των πρώτων πέντε ετών μετά την έναρξη της θεραπείας ^{22,28} .

Πίνακας 1. Κύρια καταληκτικά σημεία της μελέτης και πρωτοεμφανιζόμενα καρδιοαγγειακά συμβάντα εξειδικευμένης αιτιολογίας.

Επεισόδιο-Περιστατικό	Γκρουπ Αναστολέων ACE (n=3044)	Γκρουπ Διουρητικών (n= 3039)	Λόγος επικινδυνότητας (95% ΔΕ)	P

	Αριθμός Συμβάντων	Ποσοστό ανά 1000 ασθενείς/ χρόνο	Αριθμός Συμβάντων	Ποσοστό ανά 1000 ασθενείς / χρόνο		
Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία						
Σύνολο καρδιαγγειακών συμβάντων ή θανάτων από οποιαδήποτε αιτία	695	56,1	736	59,8	0,89 (0,79-1,00)	0,05
Πρωτοεμφανιζόμενα καρδιαγγειακά συμβάντα ή θάνατοι από οποιαδήποτε αιτία	490	41,9	529	45,7	0,89 (0,79-1,01)	0,06
Θάνατοι από οποιαδήποτε αιτία	195	15,7	210	17,1	0,90 (0,75-1,09)	0,27
Πρωτοεμφανιζόμενα συμβάντα εξειδικευμένης αιτιολογίας						
Στεφανιαία επεισόδια	173	14,3	195	16,2	0,86 (0,70-1,06)	0,16
Έμφραγμα μυοκαρδίου	58	4,7	82	6,7	0,68 (0,47-0,98)	0,04
Άλλα καρδιαγγειακά επεισόδια	134	11,0	144	11,9	0,90 (0,71-1,14)	0,36
Καρδιακή ανεπάρκεια	69	5,6	78	6,4	0,85 (0,62-1,18)	0,33
Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια	152	12,5	163	13,6	0,90 (0,73-1,12)	0,35
Εγκεφαλικά Επεισόδια	112	9,2	107	8,8	1,02 (0,78-1,33)	0,91

- το ΔΕ υποδηλώνει διάστημα εμπιστοσύνης. Οι λόγοι επικινδυνότητας είναι για το αντίστοιχο συμβάν στο γκρουπ στο οποίο εκχωρήθηκε θεραπεία με αναστολείς ACE σε σύγκριση με αυτό στο γκρουπ των διουρητικών , και έχουν προσαρμοστεί με κριτήριο την ηλικία και το φύλο . Το έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι μία υποκατηγορία των στεφανιαίων επεισοδίων , η καρδιακή ανεπάρκεια μία υποκατηγορία των άλλων καρδιαγγειακών συμβάντων . Το εγκεφαλικό επεισόδιο τέλος είναι υποκατηγορία των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων . Η καταμέτρηση των ασθενών έγινε μόνο μία φορά για κάθε τύπο πρωτοεμφανιζόμενου καρδιαγγειακού επεισοδίου που είχαν , αλλά οι ασθενείς που είχαν περισσότερους του ενός τύπους επεισοδίων καταμετρήθηκαν μόνο μία φορά για την συνολική κατηγορία των πρωτοεμφανιζόμενων καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Υπήρχαν σχεδόν διπλάσια επεισόδια – περιστατικά σε άνδρες (907 συμβάντα) σε σχέση με τις γυναίκες (524 συμβάντα) . Οι ευεργετικές επιδράσεις της θεραπείας βασισμένης σε ACE ήταν περισσότερο εμφανείς στα αρσενικά άτομα , μεταξύ των οποίων υπήρξε μία 17 % μείωση στα ποσοστά και των συνολικών καρδιοαγγειακών συμβάντων και των πρωτοεμφανιζόμενων καρδιοαγγειακών συμβάντων (ο λόγος επικινδυνότητας και για τα δύο καταληκτικά σημεία ήταν 0,83 , σε ένα διάστημα εμπιστοσύνης με βαθμό εμπιστοσύνης 95 % , από 0,71 έως 0,97, $P = 0,02$). Μεταξύ των θηλυκών ατόμων , ο λόγος επικινδυνότητας για τα συνολικά καρδιοαγγειακά συμβάντα και για τα πρωτοεμφανιζόμενα καρδιοαγγειακά συμβάντα ήταν 1,00 (σε 95 % διάστημα εμπιστοσύνης για τα συνολικά συμβάντα , 0,83 έως 1,21 , ενώ σε 95 % διάστημα εμπιστοσύνης για τα πρωτεύοντα συμβάντα από 0,83 έως 1,20 , $P = 0,98$ και για τις δύο συγκρίσεις). Η πιθανότητα P για την αλληλεπίδραση μεταξύ φύλου και επιλογής γκρουπ προς ανάθεση θεραπείας ήταν 0,15 για όλα τα καρδιοαγγειακά συμβάντα ή θανάτους από οποιαδήποτε αιτία και 0,14 για τα πρωτεύοντα (πρωτοεμφανιζόμενα) καρδιοαγγειακά συμβάντα ^{22,28} .

Ο λόγος επικινδυνότητας για όλα τα πρωτεύοντα καρδιοαγγειακά συμβάντα στο γκρουπ της θεραπείας με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου ACE ως προς αυτό της θεραπείας με διουρητικά , ήταν 0,88 (σε 95 % διάστημα εμπιστοσύνης , από 0,77 έως 1,01 και παραμετρική τιμή $P = 0,07$) . Αυτή η αναλογία αντιπροσωπεύει μία 12 % μείωση καθ' όλη την περίοδο της μελέτης , όπως φάνηκε και από τον παραπάνω πίνακα . Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο εναλλακτικών θεραπευτικών σχημάτων αναφορικά με το ποσοστό των πρωτευόντων στεφανιαίων επεισοδίων , όμως παρατηρήθηκε μείωση στο ποσοστό των πρωτευόντων εμφραγμάτων μυοκαρδίου στο γκρουπ του αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου ACE, ο αναπροσαρμοσμένος λόγος επικινδυνότητας ήταν 0,68 (95% διάστημα εμπιστοσύνης , από 0,47 έως 0,98 παραμετρική τιμή $P = 0,04$) ^{22,28} .

Δεν υπήρξε επίσης καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας ως προς τα ποσοστά μοιραίων καρδιοαγγειακών ή μη καρδιοαγγειακών συμβάντων . Αυτό φαίνεται στον επόμενο Πίνακα των Πρωτευόντων Συμβάντων μοιραίων και μη , εξειδικευμένης (εξακριβωμένης) αιτιολογίας . Τα ποσοστά αυτά δεν διέφεραν σημαντικά με εξαίρεση τα ποσοστά των μοιραίων εγκεφαλικών

επεισοδίων , που ήταν υψηλότερα κατά την θεραπεία με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου ACE (αναπροσαρμοσμένος λόγος επικινδυνότητας 1,91 , σε 95 % διάστημα εμπιστοσύνης , από 10,4 έως 3,50 με παραμετρική τιμή $P = 0,04$) ^{22,28} .

Τέλος υπήρξε μία 14 % μείωση στα ποσοστά των πρωτευόντων (πρωτοεμφανιζόμενων) μη θανατηφόρων **καρδιοαγγειακών συμβάντων** κατά την θεραπεία με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου ACE (αναπροσαρμοσμένος λόγος επικινδυνότητας 0,86 σε 95 % διάστημα εμπιστοσύνης από 0,74 έως 0,99 και $P = 0,03$) ταυτόχρονα με μία 32 % μείωση στα ποσοστά των πρωτευόντων (πρωτοεμφανιζόμενων) μη θανατηφόρων **εμφραγμάτων μυοκαρδίου** (αντίστοιχος λόγος επικινδυνότητας 0,68 σε 95 % διάστημα εμπιστοσύνης από 0,47 έως 0,99 και παραμετρική τιμή $P = 0,05$) . Δεν υπήρξε επίσης καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των εναλλακτικών θεραπευτικών σχημάτων αναφορικά με οποιαδήποτε άλλα πρωτεύοντα (πρωτοεμφανιζόμενα) μη θανατηφόρα καρδιοαγγειακά συμβάντα . Όπως και με τα κύρια αποτελέσματα – εκβάσεις της μελέτης , διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας (στατιστικών γκρουπ) σε εξειδικευμένης αιτιολογίας (δηλαδή συγκεκριμένης εξακριβωμένης αιτιολογίας) μοιραία ή μη μοιραία συμβάντα παρατηρήθηκαν μόνο μεταξύ αρρένων ^{22,28} .

6.12. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ – ΕΚΒΑΣΕΩΝ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗΣ ΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΩΝ ΔΥΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΧΗΜΑΤΩΝ , ΣΤΑ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΑΤΟΜΑ ΤΗΣ ΑΥΣΤΡΑΛΙΑΝΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ^{22,28}

Η ανωτέρω αυστραλιανή μελέτη απέδειξε ότι τα αποτελέσματα – εκβάσεις είναι καλύτερα όταν η υπέρταση σε άτομα άνω των 40 ετών αντιμετωπίζεται θεραπευτικά με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου ACE , απ' ό,τι όταν αντιμετωπίζεται θεραπευτικά με ένα διουρητικό θεραπευτικό μέσο , με στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσά τους να παρατηρείται κυρίως για άνδρες ασθενείς . Σε αντίθεση με άλλες πρόσφατες δοκιμαστικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε άτομα της ηλικιακής αυτής ομάδας , οι συμμετέχοντες σε αυτήν τη δοκιμαστική μελέτη ήταν σχετικά υγιή άτομα και δραστήρια , και είχαν συνολικά λίγα προγενέστερα καρδιαγγειακά επεισόδια . Ως εκ τούτου θα περίμενε κανείς το όφελος να είναι μικρότερο από αυτό που διαπιστώθηκε σε άλλες δοκιμαστικές μελέτες , όμως τα αποτελέσματα θα πρέπει να είναι πιο γενικά εφαρμόσιμα σε πληθυσμούς της ηλικιακής ομάδας . Το προκύπτον όφελος ήταν μία μείωση στο ποσοστό των συνολικών καρδιαγγειακών συμβάντων , ή θανάτων από οποιαδήποτε εξακριβωμένη αιτία , με ιδιαίτερη μείωση στο ποσοστό των μη μοιραίων (μη θανατηφόρων) συμβάντων . Υπήρχε επίσης μία μειωμένη πιθανότητα για πρωτεύον (πρωτοεμφανιζόμενο) καρδιαγγειακό συμβάν ή θάνατο ^{22,28} .

Από τη στιγμή που η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε περιβάλλον ρυθμίσεων οικογενειακών πρακτικών , τα αποτελέσματα θα αντικατοπτρίζουν τις πιθανές επιδράσεις μεταξύ σχετικά υγιών ατόμων της ηλικιακής ομάδας με τη νόσο της υπέρτασης σε τυπικές ρυθμίσεις φροντίδας . Για παράδειγμα , 15 με 16 % των συμμετεχόντων ατόμων της μελέτης και στις δύο ομάδες θεραπείας (στατιστικά γκρουπ) δεν ξεκίνησαν αμέσως να λαμβάνουν την θεραπευτική αγωγή , διότι ο οικογενειακός ιατρός και ο ασθενής προτίμησαν να καθυστερήσουν την θεραπεία . Αντιμέτωπος λοιπόν με έναν υπέρτασικό ασθενή , κυρίως ηλικιωμένο , με πίεση του αίματος λίγο πάνω από 140 / 90 mm Hg (που πληρεί τα κριτήρια για την ένταξη στη μελέτη) , ένας γιατρός πρωτοβάθμιας φροντίδας μπορεί να επιλέξει να μην αρχίσει αμέσως τη θεραπεία παρ' όλες τις εδραιωμένες ενδείξεις οφέλους έναρξης θεραπείας . Ωστόσο , η συντριπτική πλειοψηφία των συμμετεχόντων εκτός από ένα 3 με 4 % υποβλήθηκαν σε αγωγή κατά τη διάρκεια της μελέτης . Η διαπίστωση που προέκυψε από τη μελέτη ότι κατά

προσέγγιση 60 % των υποκειμένων (συμμετεχόντων ατόμων) συνέχισαν να λαμβάνουν τη θεραπεία , η οποία τους είχε ανατεθεί , για όσο διήρκεσε η μελέτη , είναι συνεπής και σύμφωνη με ευρήματα άλλων δοκιμαστικών συγκριτικών μελετών επικεντρωμένων στην υπέρταση των ασθενών ατόμων της ηλικιακής αυτής ομάδας , και υποδεικνύει τι είναι πιθανό να συμβεί στην πράξη .

Υπάρχουν τρεις ακόμη πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες , που έχουν επιχειρήσει να συγκρίνουν την βασισμένη σε αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ACE θεραπεία για την υπέρταση με την συμβατική θεραπεία ^{22,28} :

- ο η Σουηδική Δοκιμαστική Μελέτη σε Ηλικιωμένους Ασθενείς με Υπέρταση (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension – 2 = STOP - 2)
- ο το Πρόγραμμα Πρόληψης με Καπτοπρίλη (Captopril Prevention Project = CAPP) , και
- ο η Προγνωστική Μελέτη Διαβήτη στο Ηνωμένο Βασίλειο (United Kingdom Prospective Diabetes Study = UKPDS) .

Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών βρίσκονται σε συμφωνία με τα ευρήματα της αυστραλιανής μελέτης , αλλά η τελευταία καταδεικνύει επιπλέον διαφορές ενός κλινικά και στατιστικά σχετικού μεγέθους . Ο σχεδιασμός της δοκιμαστικής μελέτης , τα κριτήρια ένταξης , ο ορισμός των τελικών καταληκτικών σημείων είναι παράγοντες που μπορεί να συνέβαλαν στις ελαφρές διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ των ευρημάτων της αυστραλιανής μελέτης και εκείνων των άλλων μελετών . Αν και μία προοπτική μετα – ανάλυση οδήγησε στο συμπέρασμα ότι «δεν υπήρχαν ανιχνεύσιμες διαφορές μεταξύ των τυχαιοποιημένων ομάδων στους κινδύνους οποιουδήποτε από τα αποτελέσματα – εκβάσεις που μελετήθηκαν» η αυστραλιανή μελέτη και η Antihypertensive and Lipid - Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial = ALLHAT (Αντιϋπερτασική Θεραπεία για την Πρόληψη της Καρδιακής Προσβολής με Θεραπευτική Μείωση των Λιπιδίων) ³⁵ , θα συμπεριληφθούν στον επόμενο κύκλο αυτής της μετα – ανάλυσης , ο οποίος θα παρέχει μια πιο οριστική σύγκριση των αποτελεσμάτων των προαναφερθέντων εναλλακτικών θεραπευτικών σχημάτων (με βάση τα διουρητικά και με βάση τους αναστολείς του ΜΕΑ αντίστοιχα) ^{22,28} .

Η παρατήρηση που έγινε στη μελέτη αυτή ότι τα σχετικά οφέλη ενός θεραπευτικού σχήματος βασισμένου στους αναστολείς του ΜΕΑ

περιορίστηκαν σε άνδρες , είναι ιδιαίτερου ενδιαφέροντος αλλά καλό είναι να ερμηνευθεί με προσοχή . Αντιπροσωπεύει μία post hoc ανάλυση των δεδομένων και απαιτεί επιβεβαίωση . Το ποσοστό των συμβάντων μεταξύ των αρσενικών ατόμων ήταν σχεδόν διπλάσιο απ' ό,τι στις γυναίκες. Οι άνδρες διατρέχουν υψηλότερο καρδιοαγγειακό κίνδυνο από τις γυναίκες , και η θεραπευτική αγωγή δι' αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης μπορεί να αποβεί ιδιαίτερα πλεονεκτική στα συμμετέχοντα άτομα με υψηλό καρδιοαγγειακό κίνδυνο λόγω μιας σειράς παραγόντων που επηρεάζουν την αρτηριοσκληρωτική διαδικασία . Τέτοιοι είναι η σταθερότητα της πλάκας και η ενδοθηλιακή λειτουργία . Η δυνατότητα αυτή είναι συνεπής με τα αποτελέσματα από την δοκιμαστική μελέτη HOPE . Δείχνει ότι οι αναστολείς του ACE είναι ευεργετικοί στα άτομα με υψηλό καρδιοαγγειακό κίνδυνο , παρά την ελάχιστη μεταβολή στην αρτηριακή πίεση . Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την απουσία οποιασδήποτε δυσμενούς επίδρασης επί κυκλοφορούντων λιπιδίων , μείωση της αριστερής κοιλιακής υπερτροφίας, μεγαλύτερη πιθανότητα επιβίωσης σε παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας , εξασθενημένη ή διαταραγμένη λειτουργία της αριστεράς κοιλίας , αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη . Υπομελέτες σχετικά με περιπατητική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης , υπερτροφία της αριστερής κοιλίας , και αγγειακή συμμόρφωση μπορεί να παράσχει αποδεικτικά στοιχεία που αποσαφηνίζουν τους μηχανισμούς του υποτιθέμενου οφέλους της θεραπείας δι' αναστολέων του ACE , πέραν των επιπτώσεών της στην αρτηριακή πίεση ^{22,28} .

Ο λόγος για την ύπαρξη αποκλινοσών και αντιφατικών παρατηρήσεων αναφορικά με τη σχέση μεταξύ της θεραπείας δι' αναστολέων του ACE και των τελικών καταληκτικών σημείων εξειδικευμένης (εξακριβωμένης) αιτιολογίας - με μια μεγαλύτερη πιθανότητα ένα εγκεφαλικό επεισόδιο να αποβεί μοιραίο (θανατηφόρο) αλλά με ταυτόχρονο χαμηλότερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου - δεν είναι άμεσα προφανής .

Μία ένδειξη ότι το όφελος θεραπείας έχει όντως σχέση με την μείωση των επιπτώσεων της αγγειοτενσίνης II προέρχεται από τα αποτελέσματα της μελέτης LIFE . Αυτή απέδειξε μία μείωση στα καρδιοαγγειακά συμβάντα ή θανάτους από καρδιοαγγειακά αίτια του 13 % (σε ένα διάστημα εμπιστοσύνης βαθμού 95 % , 2 έως 23 %) με

λοσαρτάνη σε σύγκριση με την ατενολόλη , παρόλη την ισοδύναμη αντίστοιχη μείωση στην αρτηριακή πίεση .

Εν κατακλείδι στους ασθενείς με υπέρταση , και ιδιαίτερα μεταξύ των αρσενικών ατόμων , η θεραπεία βασισμένη σε αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ACE οδηγεί σε μια ελαφρώς πλεονεκτική έκβαση έναντι ενός θεραπευτικού σχήματος με βάση τα διουρητικά . Οι μειώσεις που επιτυγχάνονται στην πίεση του αίματος είναι της ίδιας τάξεως μεγέθους και στις δύο εναλλακτικές θεραπείες . Το εύρημα αυτό παρατηρήθηκε σε οικογενειακές καθημερινές πρακτικές , εντός των οποίων ο οικογενειακός ιατρός ανέλαβε την παρακολούθηση των υπερτασικών ατόμων . Το ερώτημα του κατά πόσον το σχετικό όφελος της έναρξης της θεραπείας με ένα σχήμα βασισμένο σε αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου ACE περιορίζεται στους άνδρες , απαιτεί περαιτέρω εξέταση σε πρόσθετες , μεγάλες , εν εξελίξει δοκιμαστικές μελέτες .

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ

Η πιθανή συσχέτιση υπέρτασης και αθηροσκλήρωσης είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα από την οπτική γωνία των δυνητικών επιπτώσεων και επιπλοκών της νόσου της υπέρτασης σε άτομα άνω των 40 ετών . Το γεγονός ότι υφίσταται πιθανή αιτιολογική σύνδεση της υπέρτασης με την αθηρογένεση αποδεικνύεται από επιδημιολογικά δεδομένα , προοπτικές μελέτες και πειράματα σε ζώα , πέρα από το γεγονός ότι η υπέρταση αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων .

Πειράματα σε ζώα δείχνουν ότι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης μόνη της δεν οδηγεί σε αθηρωμάτωση αλλά μόνο σε συνδυασμό με αύξηση των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος . Επιδημιολογικές επίσης μελέτες έχουν δείξει ότι σε υπερτασικούς πληθυσμούς με πολύ χαμηλή χοληστερίνη , όπως πληθυσμοί της Ιαπωνίας και άλλων Ασιατικών χωρών , οι αθηροσκληρωτικές επιπλοκές δεν είναι συνήθεις . Στις περισσότερες όμως δυτικές κοινωνίες το επίπεδο των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος είναι αρκετό για να επιτρέψει στην υπέρταση να προάγει την αθηρογένεση²⁹ . Ο μηχανισμός με τον οποίο η υπέρταση μπορεί να προάγει την αθηρογένεση δεν είναι απόλυτα γνωστός .

Καταστάσεις που ενίοτε συνυπάρχουν με την υπέρταση έχουν κατά καιρούς ενοχοποιηθεί , όπως η διέγερση του αδρενεργικού συστήματος , του συστήματος ρενίνης -αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης ή το μεταβολικό σύνδρομο . Εν τούτοις , ο μηχανικός παράγων πρέπει να είναι ο κυρίαρχος .

Η αθηροσκλήρωση δεν αναπτύσσεται ομοιόμορφα στο αρτηριακό σύστημα αλλά προτιμάει ορισμένες θέσεις όπως τα επικαρδιακά τμήματα των στεφανιαίων , περιοχές κύρτωσης , σημεία διχασμών και γύρω από στόμια κλάδων . Σε όλες αυτές τις περιοχές παρατηρείται ανώμαλη μορφολογία της αιματικής ροής και ιδιαίτερα σημαντική μεταβολή της τριβής διαχωρισμού ή διατμητικής τάσης (shear stress) μεταξύ αίματος και ενδοθηλιακής επιφάνειας²⁹ .

Ήδη από τη δεκαετία του '60 έχει αποτελέσει αντικείμενο επισταμένης έρευνας η πιθανή συσχέτιση μεταξύ του αγγειακού τοιχωματικού στρες (λόγω τριβής διαχωρισμού) και της αθηρογένεσης. Σημειώνουμε ιδιαίτερα τις πρωτοποριακές μελέτες των Donald Fry στις ΗΠΑ και του Colin Caro στο Λονδίνο.

Ο Fry διαπίστωσε ότι η φυσιολογική μορφολογία των επιθηλιακών κυττάρων του αρτηριακού τοιχώματος απαιτεί ένα βαθμό τοιχωματικού στρες που παράγεται από την τριβή διαχωρισμού και ότι χαμηλό τοιχωματικό στρες ή ανώμαλες συνθήκες όπως ταλαντώσεις ροής του αίματος ή σε σημεία «αποκόλλησης» της ροής από το τοίχωμα , τα ενδοθηλιακά κύτταρα παύουν να

έχουν την φυσιολογική αποπλατυσμένη με επιμήκη προς την κατεύθυνση της ροής διάταξη αλλά παχαίνουν και στρογγυλοποιούνται . Θεώρησε ότι οι μεταβολές αυτές πρέπει να σχετίζονται με την έναρξη της αθηρογόνου διαδικασίας . Ο Caro συσχέτισε τους ρεολογικούς αυτούς παράγοντες με την ικανότητα μεταφοράς μορίων δια του ενδοθηλίου και παρατήρησε αύξηση διαπερατότητας του ενδοθηλίου υπό συνθήκες μειωμένου τοιχωματικού στρες^{17,29} .

Οι αρχικές μελέτες εστιάστηκαν στις μορφολογικές και φυσιολογικές μεταβολές των ενδοθηλιακών κυττάρων σε διαφορετικές ρεολογικές συνθήκες. Στις μελέτες αυτές χρησιμοποιήθηκαν συστήματα ιστοκαλλιέργειών που επέτρεπαν μονοστιβάδες ενδοθηλιακών κυττάρων να εκτίθενται σε ελεγχόμενες διαφορετικές συνθήκες ροής^{17,29} .

Με άλλες μελέτες εξ άλλου επιβεβαιώθηκε ότι στα σημεία αγγειακής προτίμησης των αθηρωματικών βλαβών καθώς και στα σημεία πάχυνσης του ενδοθηλίου, π.χ. καρωτιδικό διχασμό , κατώτερο τμήμα αορτής , επικρατούν συνθήκες μειωμένης τριβής διαχωρισμού και άρα μειωμένου τοιχωματικού στρες^{17,29,30} .

Με την πρόοδο της κυτταρικής βιολογίας της αθηρογένεσης και την ανακάλυψη της πολυδύναμης φύσης των ενδοθηλιακών κυττάρων με την ποικιλία συνθετικών, μεταβολικών και εκκριτικών λειτουργιών που τους προσδίδουν ρυθμιστικές του αγγειακού τόνου ιδιότητες και ικανότητα επίδρασης σε άλλα κύτταρα όπως λειομυκύτταρα, φαγοκύτταρα και αιμοπετάλια , η έρευνα επικεντρώθηκε στη μοριακή βιολογία της αθηρογένεσης^{17,29,30} .

Οι παράμετροι που μελετήθηκαν εντατικά , κυρίως σε in vitro παρασκευάσματα αρτηριών και σε παρασκευάσματα περιέχοντα κυτταρικές καλλιέργειες , ήταν αυτοί της επίδρασης των μηχανικών ρεολογικών παραγόντων στις εκκριτικές λειτουργίες των ενδοθηλιακών κυττάρων και στην παραγωγή των διαφόρων φλεγμονωδών και αυξητικών μορίων . Το νέο αυτό πεδίο έρευνας αναπτύσσεται ραγδαία και ήδη έχει προσφέρει σημαντικές γνώσεις^{17,29,30} .

Η μορφή του τοιχωματικού στρες και της διατμητικής τάσης στην οποία υπόκεινται τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει και διαμορφώνει την έκφραση των γονιδίων των φλεγμονωδών μορίων , καθώς και την παραγωγή αγγειοδραστικών αυξητικών παραγόντων , επιφανειακών υποδοχέων και ινωδολυτικών παραγόντων .

Συγκεκριμένα ένας αθηροπροστατευτικός ενδοθηλιακός φαινότυπος προϋποθέτει ένα επίπεδο τοιχωματικού στρες. Με απλά λόγια τα ενδοθηλιακά κύτταρα για να λειτουργούν φυσιολογικά πρέπει να βρίσκονται υπό πίεση. Αντίθετα ένας αθηρογόνος φαινότυπος που οδηγεί σε παραγωγή προφλεγμονωδών μορίων και πολλαπλασιαστικών αυξητικών παραγόντων εκδηλώνεται σε σημεία χαμηλού ή ανώμαλου τοιχωματικού στρες. Οι κυτταρικοί μηχανοϋποδοχείς για τις μεταβολές αυτές έχει υποστηριχθεί από ορισμένες παρατηρήσεις ότι βρίσκονται στο

κυτταροσκελετό, ενώ άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι είναι η αύξηση της ενδοθηλιακής διαπερατότητας που πυροδοτεί αυτές τις μεταβολές^{17,29,30}.

Το πώς όμως η αύξηση της αρτηριακής πίεσης συνδέεται με μεταβολές του τοιχωματικού στρες στις αρτηρίες δεν είναι επαρκώς μελετημένο. Είναι πιθανόν να παρατηρούνται στην υπέρταση μεγάλες επιταχύνσεις ροής ή μεγάλες μεταβολές στη ροή λόγω μεταβολών της πίεσης. Επίσης αύξηση της παλμικότητας της ροής που μπορεί να οδηγεί σε ταλαντώσεις του τοιχωματικού στρες. Η αύξηση της καρδιακής συχνότητας που σχετίζεται με το επίπεδο της αρτηριακής πίεσης και η αγγειακή δυσκαμψία λόγω των μεταβολών του αγγειακού τοιχώματος (αγγειοσκλήρυνση) που παρατηρείται στην υπέρταση μπορεί επίσης να διαδραματίζουν καίριο ρόλο.

Η υπέρταση και οι μηχανικές τοιχωματικές επιδράσεις που συνεπάγεται μπορεί να εμπλέκονται ακόμα και στη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Με το μηχανισμό αυτό θα μπορούσε δυνητικά να εξηγηθεί η αύξηση της συχνότητας των καρδιοαγγειακών επεισοδίων κατά τις πρωινές ώρες όταν έχουμε έξαρση της αρτηριακής πίεσης κατά την αφύπνιση ή / και στη διάρκεια βαριάς καταπόνησης ιδιαίτερα σε ανάσκητα άτομα^{17,29,30}.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

Η ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΚΟΤΩΝΕΙ ΣΙΩΠΗΛΑ – ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΟΡΙΩΝ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Σιωπηλός δολοφόνος χαρακτηρίζεται από τους επιστήμονες η υπέρταση, αφού δεν προκαλεί ενοχλητικά συμπτώματα και δεν γίνεται αντιληπτή, παρά μόνο όταν περάσει αρκετός χρόνος και προκαλέσει ζημιά στον ανθρώπινο οργανισμό.

Χαρακτηριστικά αναφέρουμε ότι 40 % των υπερτασικών ασθενών δεν γνωρίζουν ότι αντιμετωπίζουν πρόβλημα υψηλής αρτηριακής πίεσης και συνεπώς δεν λαμβάνουν καμιά θεραπεία.

Αυτό τους καθιστά υποψήφια θύματα για καρδιαγγειακά νοσήματα.

Μελέτη η οποία διεξήχθη στην Κύπρο αποκάλυψε ότι 24,6 % του πληθυσμού, δηλαδή περίπου 200.000 άτομα, πάσχουν από υψηλή αρτηριακή πίεση. Ειδικότερα υπέρταση διαπιστώθηκε στο 6,7 % των ατόμων ηλικίας 20-39 ετών, στο 32,7 % των ατόμων ηλικίας 40-59 ετών και στο 53,3 % των ατόμων ηλικίας άνω των 60 ετών. Μεγαλύτερο ήταν το ποσοστό των υπερτασικών αντρών (28 %) συγκριτικά με τις γυναίκες (21,6%). Ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης είναι, εξάλλου, ότι η συχνότητα της υπέρτασης στους Τουρκοκύπριους είναι μεγαλύτερη και φθάνει το 28,5%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στον ελληνοκυπριακό πληθυσμό είναι 23,7%.

8.1. Κίνδυνος εγκεφαλικού

Η Διεθνής Ημέρα Υπέρτασης είναι η 17^η Μαΐου. Στις 17 Μαΐου του 2012 σε δημοσιογραφική διάσκεψη, με την ευκαιρία της Διεθνούς Ημέρας Υπέρτασης, ο πρόεδρος της ΚΕΚ (Καρδιολογικής Εταιρείας Κύπρου) δρ Λοΐζος Αντωνιάδης, μιλώντας, τόνισε ότι η υπέρταση είναι ένας από τους σημαντικότερους και συχνότερους παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο τόσο για εγκεφαλικό επεισόδιο όσο και για έμφραγμα του μυοκαρδίου³⁰.

Η αρτηριακή πίεση αυξάνει, επίσης, κατακόρυφα τον κίνδυνο για καρδιακή ανεπάρκεια, αιφνίδιο θάνατο, νεφρική βλάβη, αρτηριοπάθεια και άλλες σοβαρές παθήσεις.

Παρηγορητικό θεωρείται το γεγονός ότι η υπέρταση ανήκει στους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου. Όπως εξήγησε ο γιατρός, με τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου μειώνεται ο κίνδυνος για εγκεφαλικό επεισόδιο κατά περίπου 40%.

Ομοίως για στεφανιαία νόσο κατά 25% και καρδιακή ανεπάρκεια κατά 50%.

Παρόλο ότι τα τελευταία χρόνια έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στην αντιμετώπιση της υπέρτασης, το πρόβλημα παραμένει σοβαρό, επειδή στους περισσότερους ασθενείς δεν επιτυγχάνεται καλή ρύθμιση της πίεσης. Έρευνες έχουν δείξει ότι:

- Λιγότεροι από τους μισούς επιτυγχάνουν καλή ρύθμιση της πίεσής τους
- Ποσοστό 10% των ασθενών γνωρίζουν ότι πάσχουν από υπέρταση, αλλά δεν παίρνουν αντιυπερτασικά φάρμακα
- Από τους υπερτασικούς ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με αντιυπερτασικά φάρμακα, ποσοστό 25% παραμένουν αρρυθμιστοι παρά τη θεραπεία και μόνο 25% είναι καλά ρυθμισμένοι³⁰.

8.2. Πρόβλημα ρύθμισης

Τα ποσοστά διάγνωσης, θεραπείας και ρύθμισης της υπέρτασης στη χώρα μας είναι παρόμοια με αυτά άλλων ανεπτυγμένων χωρών. Πρόσφατη μελέτη, που διεξήχθη από την Καρδιολογική Εταιρεία Κύπρου σε συνεργασία με την Καρδιολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας, έδειξε ότι:

- Ποσοστό 40% των Κυπρίων καρδιοπαθών έπασχαν από υπέρταση και δεν το γνώριζαν. Το αντίστοιχο μέσο ποσοστό στην Ευρώπη ήταν 20%.
- Αντιυπερτασικά φάρμακα λάμβανε το 51% των Κυπρίων καρδιοπαθών, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στην Ευρώπη ήταν 70%.
- Η σωστή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης είναι ένα δύσκολο και παγκόσμιο πρόβλημα. Ικανοποιητική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης πέτυχε μόνο το 39% των Κυπρίων ασθενών, ενώ το μέσο ποσοστό στην Ευρώπη ήταν 37%. Τούτο οφείλεται στη μη συμμόρφωση των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή που τους χορηγείται και στη διακοπή της χωρίς ιατρική συμβουλή³⁰.

8.3. Διατροφή και άσκηση

Η υψηλή αρτηριακή πίεση, όπως ανέφερε ο πρόεδρος της Κυπριακής Εταιρείας Υπέρτασης δρ Φίλιππος Στυλιανού, παρατηρείται συχνότερα σε παχύσαρκα άτομα, τα οποία αποτελούν πλέον το 1/3 του πληθυσμού στις ανεπτυγμένες χώρες. Η ελάττωση του σωματικού βάρους στους υπέρβαρους υπερτασικούς, πρόσθεσε, είναι ένας πολύ αποτελεσματικός τρόπος μείωσης της πίεσης χωρίς φάρμακα. Ακόμα και μικρή απώλεια βάρους (π.χ. 5 κιλά) μπορεί να συμβάλει στη μείωση της πίεσης, αλλά και στη βελτίωση άλλων παραγόντων που οδηγούν σε καρδιαγγειακό επεισόδιο, όπως είναι η χοληστερίνη και το σάκχαρο.

Παράλληλα, διαίτα με πολλά φρούτα, λαχανικά και γαλακτοκομικά χωρίς λίπη, δηλαδή διατροφή πλούσια σε κάλιο και ασβέστιο, μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της πίεσης. Οι γιατροί υπογράμμισαν την ανάγκη μείωσης της κατανάλωσης αλατιού, αφού έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με την υπέρταση. «Ο μέτριος περιορισμός του αλατιού στη διατροφή μας, αποδεδειγμένα μειώνει την αρτηριακή πίεση και οι άνθρωποι που έχουν την τάση να παρουσιάζουν υψηλή πίεση είναι πολύ πιθανόν να τη χειροτερεύουν τρώγοντας αλατισμένα φαγητά» τόνισε ο δρ Στυλιανού. Επισημάνε, ταυτόχρονα, ότι η σωστή αντιμετώπιση της υπέρτασης συνεπάγεται, εκτός από τη συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή, και τροποποίηση του τρόπου ζωής, όπως τακτική άσκηση, μείωση της κατανάλωσης αλκοολούχων ποτών και περιορισμός του άγχους. Δυστυχώς, όμως, είπε, υπάρχει δυσκολία στη μακροχρόνια τήρηση των μη φαρμακευτικών μέτρων, επειδή οι υπερτασικοί συνήθως μειώνουν την προσπάθεια μετά από κάποιο χρονικό διάστημα.

8.4. Δωρεάν μετρήσεις

Οι φυσιολογικές τιμές της αρτηριακής πίεσης είναι κάτω από 140mmHg για τη συστολική και 90mmHg για τη διαστολική πίεση. Όταν συνυπάρχουν και άλλες παθήσεις, όπως σακχαρώδης διαβήτης ή νεφρική ανεπάρκεια, είναι φρόνιμο η πίεση να διατηρείται σε ακόμη χαμηλότερες τιμές. Ακόμα και όταν αισθανόμαστε υγιείς είναι πολύ σημαντικό να ελέγχουμε την αρτηριακή μας πίεση. Αν αυτή είναι φυσιολογική και δεν υπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου, η μέτρηση πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε τρεις μήνες. Στο 95% των περιπτώσεων είναι άγνωστη η αιτία που προκαλεί την υπέρταση.

Οι γιατροί πιστεύουν ότι οφείλεται σε συνδυασμό πολλών παραγόντων. Στο πλαίσιο των εκδηλώσεων της Διεθνούς Ημέρας Υπέρτασης, η Καρδιολογική Εταιρεία Κύπρου τοποθέτησε στις 16 Μαΐου του περασμένου έτους, από τις 10π.μ - 2μ.μ., ειδικά περίπτερα σε κεντρικά σημεία των πόλεων, σε όλα τα κρατικά νοσοκομεία και στο Mall of Cyprus, στελεχωμένα με ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό για ενημέρωση και δωρεάν μέτρηση της πίεσης του κοινού. Η Διεθνής Ημέρα Υπέρτασης έχει καθιερωθεί για να δώσει έμφαση στις σοβαρές παθολογικές επιπλοκές της υπέρτασης και να προσφέρει ενημέρωση στο κοινό για την πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία της.

8.5. Το αλάτι προκαλεί μεγάλη ζημιά στα αγγεία

Το αλάτι κατακρατεί περισσότερα υγρά στον οργανισμό, με αποτέλεσμα ν' αυξάνει την πίεση στα αγγεία, έτσι προκαλεί υπέρταση. Έρευνες σε αρκετές χώρες έδειξαν ότι η ημερήσια πρόσληψη άλατος είναι περίπου 12 γραμμάρια, δηλαδή διπλάσια από αυτήν που επιτρέπει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Σύμφωνα με τον πρόεδρο της Καρδιολογικής Εταιρείας, μειώνοντας την πρόσληψη του άλατος στα 6 γραμμάρια ημερησίως, μειώνονται οι θάνατοι από εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 23 % και από στεφανιαία νόσο κατά 16 % . Υπολογίζεται συνολικά ότι προλαμβάνονται περίπου 2.6 εκατομμύρια εγκεφαλικά και καρδιακά θανατηφόρα επεισόδια κάθε χρόνο. Ελεγχόμενες μελέτες έχουν δείξει ότι ελάττωση στην πρόσληψη αλατιού κατά 5-8 γραμμαρίου ημερησίως, ελαττώνει την αρτηριακή πίεση κατά μέσο όρο 4-6 mmHg. Σε χαιρετισμό του στη δημοσιογραφική διάσκεψη, ο εκπρόσωπος του Υπουργείου Υγείας Αντρέας Πολυνείκης τόνισε ότι η υπέρταση έχει προσλάβει διαστάσεις επιδημίας και υπογράμμισε την ανάγκη ενημέρωσης και ευαισθητοποίησης του κοινού, ώστε να αποφεύγει τη χρήση αλατιού και να ελέγχεται τακτικά με στόχο την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της αρτηριακής πίεσης.

Από πλευράς του, ο καρδιολόγος δρ Ιωσήφ Μουτήρης ανακοίνωσε ότι η Κυπριακή Εταιρεία Υπέρτασης σε συνεργασία με την Καρδιολογική Εταιρεία, το Πανεπιστήμιο Κύπρου και το Υπουργείο Υγείας θα διεξαγάγουν μελέτη για την υπέρταση στον κυπριακό πληθυσμό, στην οποία θα συμμετάσχουν 5.000 άτομα ηλικίας 20-60 ετών. Στόχος, όπως είπε, είναι η εφαρμογή εκστρατείας μεταβολής του τρόπου ζωής των υπερτασικών και η μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων στις επόμενες δεκαετίες .

8.6. Στατιστικό υπόδειγμα μιας Τυποποιημένης Κανονικής Κατανομής (SND = standardized normal distribution) για τον προσδιορισμό των ορίων της υπέρτασης ^{6,31}

Ένα στατιστικό υπόδειγμα για τον προσδιορισμό των ορίων της υπότασης και της υπέρτασης, σε έναν πληθυσμό, είναι αυτό της τυποποιημένης κανονικής κατανομής ^{6,31}.

Έστω ένας πληθυσμός, του οποίου η συστολική αρτηριακή πίεση ακολουθεί την κανονική κατανομή. Βέβαια γνωρίζουμε από το Κεντρικό Οριακό Θεώρημα ότι στα τυχαία δείγματα τα οποία είναι αρκετά μεγάλα, ακόμη και αν ο πληθυσμός από τον οποίο προέρχεται το δείγμα δεν είναι κανονικός ως προς το εξεταζόμενο χαρακτηριστικό, εδώ της συστολικής αρτηριακής πίεσης, δηλαδή έστω και αν είναι ένας ιδιόρρυθμος πληθυσμός, ορισμένες στατιστικές ακολουθούν με πολύ καλή προσέγγιση την κανονική κατανομή. Έστω ότι παίρνουμε λοιπόν από τον πληθυσμό αυτό πολλά, αρκετά μεγάλα τυχαία δείγματα, και υπολογίζουμε το στατιστικό μέσο των δειγμάτων αυτών, τότε οι μέσοι θα ακολουθούν την κανονική κατανομή ^{6,31}.

Θεωρούμε λοιπόν την ταξινόμηση των ατόμων ενός δείγματος του πληθυσμού (υποκειμένων της μελέτης), του οποίου **οι μέσοι πολλών διαφορετικών μεγάλων δειγμάτων ακολουθούν την κανονική κατανομή**, ανά ηλικιακές ομάδες, και για κάθε ηλικιακή ομάδα υπολογίζουμε το μέσο όρο και την τυπική απόκλιση. Έτσι προκύπτουν οι παράμετροι μ , s^2 της κανονικής κατανομής για την κάθε ομάδα ξεχωριστά. Π.χ. έστω ότι το δείγμα του πληθυσμού είναι αρκετά μεγάλο και περιέχει 15 άτομα των 16 ετών με τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης σε δεδομένη χρονική στιγμή μέτρησης ^{6,31}:

Αύξων αριθμός ατόμων(16 ετών)	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.
Τιμή συστολικής αρτηριακής πίεσης (mm Hg)	116,1	120,8	117,2	112,2	122,5	118,9	119,7	123	105,2	120,8	118,4	117,5	121,6	127,1	115

Ο παραπάνω πίνακας αφορά μόνο την ηλικιακή ομάδα των 16 ετών. Από τον πίνακα αυτόν μπορούμε να υπολογίσουμε το στατιστικό μέσο της συστολικής αρτηριακής πίεσης για τα άτομα 16 ετών του δείγματος.

$$\bar{x} = \frac{116,1 + 120,8 + 117,2 + 112,2 + 122,5 + 118,9 + 119,7 + 123 + 105,2 + 120,8 + 118,4 + 117,5 + 121,6 + 127,1 + 111,2}{15}$$

$$\Rightarrow \bar{x} = 118,4 \text{ mmHg}$$

Τοποθετούμε λοιπόν την ανωτέρω ευρεθείσα τιμή , στο στατιστικό μέσο της συστολικής αρτηριακής πίεσης της ηλικιακής ομάδας των 16 ετών . Εργαζόμαστε ομοίως για όλες τις ηλικιακές ομάδες του δείγματος . Έστω ότι στο αρκετά μεγάλο δείγμα περιέχονται 12 άτομα των 17 ετών με τιμές συστολικής πίεσης ^{6,31}:

Αύξων αριθμός ατόμων(17 ετών)	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
Τιμή συστολικής αρτηριακής πίεσης (mm Hg)	113,8	117,2	110,9	122,5	120,8	119,5	119,7	123,1	124	122,5	121,3	136,7

- Ο στατιστικός μέσος για την συστολική πίεση των ατόμων 17 ετών θα είναι :

$$\bar{x} = \frac{113,8 + 117,2 + 110,9 + 122,5 + 120,8 + 119,5 + 119,7 + 123,1 + 124 + 122,5 + 121,3 + 136,7}{12}$$

$$\Rightarrow \bar{x} = 121,0 \text{ mmHg}$$

Οπότε τοποθετούμε την ανωτέρω ευρεθείσα τιμή , στο στατιστικό μέσο της συστολικής αρτηριακής πίεσης της ηλικιακής ομάδας των 17 ετών .

Ακολουθούμε πανομοιότυπη διαδικασία οπότε καταστρώνουμε τον παρακάτω πίνακα , όπου συγκεντρώνονται όλοι οι στατιστικοί μέσοι των ηλικιακών ομάδων 16 ετών , 17 ετών , 18 ετών , 19 ετών , 20 – 24 ετών , 25 – 29 ετών , 30 -34 ετών , 35 – 39 ετών , 40 – 44 ετών , 45 – 54 ετών , 55 – 64 ετών (11 ηλικιακές ομάδες) , βάσει πραγματικών δεδομένων τιμών συστολικής αρτηριακής πίεσης του εξεταζόμενου δείγματος .

Ηλικιακή Ομάδα	Στατιστικός Μέσος της Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης της Ομάδας (mmHg)
16	118,4
17	121,0
18	119,8
19	121,8
20 – 24	123,9
25 – 29	125,1
30 – 34	126,1
35 – 39	127,1
40 – 44	129,0
45 – 54	132,3
55 – 64	139,8

Η παραπάνω ηλικιακή ομαδοποίηση είναι μία συνήθης ταξινόμηση που ακολουθείται σε ομάδες των 1 ή 5 ή 10 ετών , τις οποίες πρόκειται να αναλύσουμε ως προς ένα συγκεκριμένο ποσοτικό χαρακτηριστικό της υγείας τους , εν προκειμένω τη συστολική αρτηριακή πίεση .

Στις παραπάνω εμπειρικές κατανομές της συστολικής αρτηριακής πίεσης στις διάφορες ομάδες ηλικιών , προσθέτουμε τη στήλη της τυπικής απόκλισης .

Στη γενικότερη περίπτωση που δε γνωρίζουμε τη μέση τιμή όλου του πληθυσμού παρά μόνο τη δειγματική μέση τιμή , όπως εν προκειμένω γνωρίζουμε τη δειγματική μέση τιμή κατά περίπτωση ηλικιακής ομάδας ,

χρησιμοποιούμε τον τύπο $s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \cdot \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$ όπου s η δειγματική τυπική απόκλιση κάθε ηλικιακής ομάδας ^{6,31} .

Για την πρώτη ομάδα λοιπόν έχουμε :

$$s = \sqrt{\frac{1}{14} \cdot ((116,1 - 118,4)^2 + (120,8 - 118,4)^2 + (117,2 - 118,4)^2 + (112,2 - 118,4)^2 + (122,5 - 118,4)^2 + \dots)}$$

$$\Rightarrow s = 12,17 \text{ mm Hg}$$

Για τη δεύτερη ηλικιακή ομάδα με στατιστικό μέσο 121,0 mm Hg :

$$s = \sqrt{\frac{1}{11} \cdot ((113,8 - 121,0)^2 + (117,2 - 121,0)^2 + (110,9 - 121,0)^2 + (122,5 - 121,0)^2 + (120,8 - 121,0)^2 + \dots)}$$

$$\Rightarrow s = 12.88 \text{ mm Hg.}$$

Ομοίως εργαζόμαστε για τις πραγματικές τιμές των δεδομένων και των άλλων ομάδων ελέγχου , και προεκτείνουμε τον παραπάνω πίνακα κατά μία στήλη δεξιά ^{6,31} :

Ηλικιακή Ομάδα	Στατιστικός Μέσος της Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης της Ομάδας (mmHg)	Δειγματική Τυπική Απόκλιση της κάθε Ομάδας Ελέγχου (mmHg)
16	118,4	12,17
17	121,0	12,88
18	119,8	11,95
19	121,8	14,99
20 – 24	123,9	13,74
25 – 29	125,1	12,58
30 – 34	126,1	13,61
35 – 39	127,1	14,20
40 – 44	129,0	15,07
45 – 54	132,3	18,11
55 – 64	139,8	19,90

- στατιστικός μέσος της κάθε ηλικιακής ομάδας κατά το Κεντρικό Οριακό Θεώρημα θα ακολουθεί κατά προσέγγιση κανονική κατανομή , με τις παραμέτρους $\mu =$ «το στατιστικό μέσο που υπολογίσαμε στη δεύτερη στήλη» και $s^2 =$ «το τετράγωνο της τυπικής απόκλισης που υπολογίσαμε στην τρίτη στήλη» . Έτσι έχουμε :

Ηλικιακή Ομάδα	Στατιστικός Μέσος της Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης της Ομάδας (mmHg)	Δειγματική Τυπική Απόκλιση της κάθε Ομάδας Ελέγχου (mmHg)	Κανονική Κατανομή
16	118,4	12,17	$N(118,4, 12,17^2)$
17	121,0	12,88	$N(121,0, 12,88^2)$
18	119,8	11,95	$N(119,8, 11,95^2)$
19	121,8	14,99	$N(121,8, 14,99^2)$
20 – 24	123,9	13,74	$N(123,9, 13,74^2)$
25 – 29	125,1	12,58	$N(125,1, 12,58^2)$
30 – 34	126,1	13,61	$N(126,1, 13,61^2)$
35 – 39	127,1	14,20	$N(127,1, 14,20^2)$
40 – 44	129,0	15,07	$N(129,0, 15,07^2)$
45 – 54	132,3	18,11	$N(132,3, 18,11^2)$
55 – 64	139,8	19,90	$N(139,8, 19,90^2)$

Το εμβαδό (πιθανότητα) κάτω από την κωδωνοειδή καμπύλη της κανονικής κατανομής για $X \geq P_{\max}$, όπου P_{\max} η ανώτερη φυσιολογική τιμή αρτηριακής πίεσης της ομάδας, είναι κατά προσέγγιση 10%. Επομένως, για κάθε ηλικιακή ομάδα ελέγχου υπολογίζουμε το ανώτερο φυσιολογικό όριο αρτηριακής πίεσης ως:

$$P(X \geq P_{\max}) = 0,10 \Leftrightarrow P\left(\frac{X - 118,4}{12,17} \geq \frac{P_{\max} - 118,4}{12,17}\right) = 0,10 \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow P\left(Z \geq \frac{P_{\max} - 118,4}{12,17}\right) = 0,10 \quad \text{όπου θέσαμε} \quad Z = \frac{X - 118,4}{12,17} \quad \text{δηλαδή}$$

τυποποιήσαμε την τυχαία μεταβλητή της συστολικής αρτηριακής πίεσης, γιατί από τους πίνακες γνωρίζουμε τις πιθανότητες όχι για την κατανομή της X αλλά για την κατανομή της Z . Οι αθροιστικές πιθανότητες όμως που δίδονται για την Z είναι αυτές των **άνω φραγμένων** διαστημάτων, άρα μετατρέπουμε την τελευταία εξίσωση στην πιθανότητα του συμπληρωματικού της ενδεχομένου:

$P\left(Z \leq \frac{P_{\max} - 118,4}{12,17}\right) = 0,90$ άρα για να μας βγάλει πιθανότητα 0,90 (με ακρίβεια δύο δεκαδικών όπως προκύπτει από τα δεκαδικά ψηφία της οριζόντιας στήλης του πίνακα της $N(0,1)$) θα πρέπει να χρησιμοποιήσουμε «αντίστροφα» τον πίνακα της $N(0,1)$ για να βρούμε την τιμή του άνω φράγματος του διαστήματος $-\infty \leq Z \leq Z_0$. Είναι λοιπόν $Z_0 = 1,28$ κατά προσέγγιση αφού η αντίστοιχη αθροιστική πιθανότητα είναι 0,8997.

Πρέπει $\frac{P_{\max} - 118,4}{12,17} = 1,28 \Leftrightarrow P_{\max} = 1,28 \cdot 12,17 + 118,4 = 133,97 \text{ mmHg}$.

Με τον ίδιο τρόπο λοιπόν υπολογίζουμε όλα τα ανώτερα φυσιολογικά όρια αρτηριακής πίεσης κάθε ομάδας ελέγχου ως λύσεις της εξίσωσης :

$$\frac{P_{\max} - \bar{x}}{s} = 1,28 \Leftrightarrow P_{\max} = 1,28s + \bar{x}$$

Για 17 χρονών είναι : $P_{\max} = 1,28 \cdot 12,88 + 121,0 = 137,49 \text{ mmHg}$.

Για 18 χρονών είναι : $P_{\max} = 1,28 \cdot 11,95 + 119,8 = 135,09 \text{ mmHg}$.

Και συνεχίζουμε ομοίως για να καταστρώσουμε τον πίνακα :

Ηλικιακή Ομάδα	Στατιστικός Μέσος της Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης της Ομάδας (mmHg)	Δειγματική Τυπική Απόκλιση της κάθε Ομάδας Ελέγχου (mmHg)	Κανονική Κατανομή	Υψηλότερο φυσιολογικό Όριο (mmHg) $P_{\max} = 1,28 \cdot s + \bar{x}$
16	118,4	12,17	$N(118,4, 12,17^2)$	133,97
17	121,0	12,88	$N(121,0, 12,88^2)$	137,49
18	119,8	11,95	$N(119,8, 11,95^2)$	135,09
19	121,8	14,99	$N(121,8, 14,99^2)$	140,99
20 – 24	123,9	13,74	$N(123,9, 13,74^2)$	141,49
25 – 29	125,1	12,58	$N(125,1,$	$1,28 \times 12,58 + 125,1 = 141,20$

			12,58 ²)	
30 – 34	126,1	13,61	N(126,1 , 13,61 ²)	1,28x13,61 + 126,1 = 143,52
35 – 39	127,1	14,20	N(127,1 , 14,20 ²)	1,28x14,20 + 127,1 = 145,27
40 – 44	129,0	15,07	N(129,0 , 15,07 ²)	1,28x15,07 + 129,0 = 148,29
45 – 54	132,3	18,11	N(132,3 , 18,11 ²)	1,28x18,11 + 132,3 = 155,48
55 – 64	139,8	19,90	N(139,8 , 19.90 ²)	1,28x19,90 + 139,8 = 165,27

Στις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες ελέγχου αυξάνεται και το ανώτερο φυσιολογικό όριο αρτηριακής πίεσης . Για το κατώτερο φυσιολογικό όριο αρτηριακής πίεσης μπορούμε να εργαστούμε ομοίως . Γενικά οι φυσιολογικές τιμές της αρτηριακής πίεσης είναι κάτω από 140mmHg για τη συστολική και 90mmHg για τη διαστολική πίεση .

ΜΕΡΟΣ Β

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

9.1. Στάσεις και απόψεις πληθυσμού, διατύπωση του προβλήματος

Οι **στάσεις και αντιλήψεις ενός πληθυσμού** πάνω σε ένα ζήτημα που αφορά άμεσα το επίπεδο της καθημερινής διαβίωσης των ατόμων του πληθυσμού ή συγγενικών τους ατόμων , ειδικότερα όταν πρόκειται για ένα ζήτημα υγείας , αποτελούν ιδιαίτερα συχνό αντικείμενο ερευνητικών προσπαθειών . Οι στάσεις εκφράζουν το βαθμό της θετικής ή αρνητικής εκτίμησης των ατόμων του πληθυσμού για το υπό εξέταση ζήτημα (εν προκειμένω την ιδιαίτερα διαδεδομένη νόσο της υπέρτασης) , το επίπεδο της ενημέρωσής τους σχετικά με αυτό, τις απόψεις , τις ιδέες και τις κρίσεις τους , οι οποίες είναι σημαντικές:

1. για την ελαχιστοποίηση της άγνοιας του πληθυσμού γύρω από το ζήτημα (εν προκειμένω τη νόσο της υπέρτασης) .
2. την αύξηση και την ενημέρωση των ατόμων του πληθυσμού , με απώτερο σκοπό την προετοιμασία κατάλληλου εδάφους για την αποτροπή περαιτέρω αυξητικών τάσεων διάδοσης και διαίωνισης της νόσου .
3. τη διαμόρφωση ευνοϊκών συνθηκών πρόγνωσης , αποφυγής και πρόληψης .
4. την ενθάρρυνση του πληθυσμού να διατηρείται κατά το δυνατόν ενήμερος για τη συσχέτιση – αλληλεπίδραση κακού τρόπου ζωής (κακής «πρόχειρης» διατροφής , καπνίσματος , υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ , καφεΐνης και άλλων ουσιών , οξειδωτικού στρες και καθημερινής υπερέντασης) με της νόσο της υπέρτασης, με αποτέλεσμα τον προγραμματισμό της εφαρμογής καλύτερων μέτρων πρόληψης.

Τα προσδιοριστικά στοιχεία των στάσεων ενός πληθυσμού περιλαμβάνουν :

- το «γνωστικό στοιχείο» , το οποίο αντιστοιχεί στην έκφραση των πιστεύω , των ιδεών και των γνώσεων του ατόμου γύρω από τη νόσο της υπέρτασης .
- το «συναισθηματικό στοιχείο» , το οποίο εκφράζει προτιμήσεις , επιθυμίες , φόβους , ανησυχίες και γενικότερα συναισθήματα των ατόμων του υπό θεώρηση πληθυσμού απέναντι στην εξεταζόμενη νόσο (της υπέρτασης) .
- το «συμπεριφοριστικό στοιχείο» , που περιέχει την πρόθεση και την προσπάθεια συμμετοχής των ερωτηθέντων ατόμων του πληθυσμού στην πρόγνωση , πρόληψη και ελαχιστοποίηση της άγνοιας της νόσου με τη συμπεριφορά τους και τις καθημερινές τους συνήθειες.

Οι στάσεις και οι απόψεις του ερωτηθέντος δείγματος του πληθυσμού πάνω στο ζήτημα της νόσου καθορίζουν και τη συμπεριφορά τους , το ενδιαφέρον ή την αδιαφορία τους . Τα συναισθήματά τους , οι γνώσεις και οι εμπειρίες τους , η αλληλεπίδραση με τα άλλα άτομα του πληθυσμού , η άμεση ή έμμεση εμπλοκή τους με τη νόσο , οι προθέσεις τους , ο έλεγχος που πιστεύουν πως θα μπορούσαν να ασκήσουν στην προσπάθεια πρόγνωσης και πρόληψης της νόσου σε κοινωνικό επίπεδο , ο θετικός ή αρνητικός ρόλος του οικογενειακού τους περιβάλλοντος , όλα αυτά είναι τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα που προσδιορίζουν τη σχέση στάσεων και συμπεριφοράς . Στην προκειμένη περίπτωση λοιπόν η ερευνητική μας προσπάθεια προσανατολίζεται ακριβώς προς την κατεύθυνση της μελέτης των στάσεων και αντιλήψεων ατόμων του γενικού πληθυσμού , ηλικίας άνω των 40 ετών , για την εξελισσόμενη σε κοινωνικό πρόβλημα νόσο της υπέρτασης , με σκοπό τη βελτίωση του επιπέδου της ενημέρωσης του γενικού πληθυσμού σχετικά με αυτήν καθώς και κατ' επέκταση τη βελτίωση της συμπεριφοράς σχετικά με την πρόληψη και τη διαχείριση του συγκεκριμένου νοσήματος .

Στην έρευνά μας για τη διαμόρφωση των στάσεων και απόψεων του πληθυσμού , αυτές συνοδεύονται από μία πληθώρα πληροφοριών αναφορικά με την κατάσταση της υγείας των υποκειμένων του επιλεγθέντος δείγματος αλλά και την καθημερινότητά τους που θα μπορούσαν να συσχετιστούν ή όχι με τη νόσο της υπέρτασης , όπως π.χ. αν καπνίζουν , αν καταναλώνουν αλκοόλ , αν υιοθετούν υγιεινές διατροφικές συνήθειες κ . ο . κ .

9.2. Υλικό , κριτήρια ένταξης και μέθοδος

Κατά τη χρονική περίοδο από τον Ιούλιο έως Σεπτέμβριο του 2014 , 90 άτομα ορισμένα κάτοικοι Πάτρας και άλλα κάτοικοι Αθηνών , κλήθηκαν να συμπληρώσουν ειδικά διαμορφωμένο ερωτηματολόγιο με περιεχόμενο τη στάση τους , το βαθμό επίγνωσης ή άγνοιάς τους απέναντι στη νόσο της αρτηριακής υπέρτασης , καθώς και μία πληθώρα άλλων πληροφοριών αναφορικά με την κατάσταση της υγείας τους αλλά και την καθημερινότητά τους που θα μπορούσαν να συσχετιστούν ή όχι με τη νόσο της υπέρτασης . Το δείγμα της μελέτης αποτελούνταν από 90 άτομα εκ των οποίων 50 γυναίκες και 40 άνδρες .

Τα άτομα που εντάχθηκαν στα περιοριστικά πλαίσια της μελέτης μας πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια :

- Ηλικία > 40 ετών ,
- Ικανότητα λεκτικής επικοινωνίας ,
- Απουσία άνοιας , αμνησίας ή συναφών εγκεφαλικών βλαβών ,
- Γνώση της ελληνικής γλώσσας ,
- Αποδοχή συμμετοχής στη μελέτη .

Ως προς το σχεδιασμό της μελέτης , πρόκειται για μία συγχρονική περιγραφική δειγματοληπτική μελέτη στα πλαίσια της ποσοτικής εμπειρικής έρευνας . Αυτή πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της μεθόδου διανομής ερωτηματολογίου . Όταν λέμε **συγχρονικές ή διατμηματικές** μελέτες (cross – sectional surveys) εννοούμε μελέτες στις οποίες εξετάζεται η σχέση μεταξύ μιας νόσου ή κάποιου άλλου χαρακτηριστικού , που ονομάζεται «έκβαση» ή «εξαρτημένη μεταβλητή» (outcome) , και διαφόρων άλλων παραγόντων , που χαρακτηρίζονται ως «έκθεση» ή «ανεξάρτητη μεταβλητή» (exposure) , σε μία **δεδομένη χρονική στιγμή** σε έναν συγκεκριμένο πληθυσμό.

Δεν λαμβάνουν προφανώς υπόψιν τους τη χρονική αλληλουχία μεταξύ των μεταβλητών ή τη διαχρονική τους εξέλιξη (temporal relationship) . Πραγματοποιούν τη μελέτη του δείγματος σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή και δεδομένο γεωγραφικό χώρο . Αυτό παρομοιάζεται πολλές φορές με φωτογραφικό στιγμιότυπο του μελετηθέντος πληθυσμού και χαρακτηρίζεται ως “snapshot” . Σε αντίθεση με τις οικολογικές μελέτες που μετρούν μεταβλητές όπως θνησιμότητα , νοσηρότητα , γεννητικότητα και εξάρτηση νόσων από

ποικίλους παράγοντες στο χώρο αλλά και στο χρόνο , σε συνάρτηση με τις μεταβολές της χρονικής μονάδας . Οι συγχρονικές μελέτες μπορούν να μας δώσουν πληροφορίες για την αιτιολογία των ασθενειών , αλλά κυρίως μπορούν να συμβάλουν στο να εκτιμήσουμε με ακρίβεια τον επιπολασμό μιας ασθένειας , δηλαδή το ποσοστό / αναλογία των ατόμων του πληθυσμού που έχουν την ασθένεια τη δεδομένη χρονική στιγμή . Βέβαια οι συγχρονικές μέθοδοι παρουσιάζουν το μειονέκτημα ότι δεν συνυπολογίζουν τη χρονική διάρκεια της νόσου κατά τον υπολογισμό του επιπολασμού σε ασθένειες με μακρά φυσική πορεία .

Οι συγχρονικές (ή διατμηματικές) και οικολογικές μελέτες μαζί αποτελούν τις περιγραφικές μελέτες . Οι περιγραφικές μελέτες έχουν ως σκοπό να περιγράψουν τον πληθυσμό σε συγκεκριμένο τόπο και χρόνο , και αυτό επιτυγχάνεται μέσω της συνήθους χρήσης αντιπροσωπευτικού δείγματος αν ο πληθυσμός είναι μεγάλος ή απογραφικά αν ο πληθυσμός είναι περισσότερο περιορισμένος, συχνά σε μελέτες δημογραφικής φύσεως . Οι μελέτες που παρουσιάστηκαν στο κεφάλαιο 6 καθώς και στις τελευταίες παραγράφους του 5 είναι πειραματικές κλινικές δοκιμές και δεν ανήκουν στην κατηγορία περιγραφικές μελέτες (δηλαδή δεν είναι ούτε συγχρονικές ούτε οικολογικές) , αλλά ανήκουν στην κατηγορία αναλυτικές μελέτες , συχνά χρησιμοποιούμενες για τη συγκριτική θεώρηση εναλλακτικών θεραπευτικών σχημάτων .

9.3. Διαδικασία συλλογής δεδομένων

Η συλλογή των στοιχείων πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της διανομής ερωτηματολογίου , το οποίο δημιουργήθηκε από τους ερευνητές βάσει των αναγκών εξαγωγής συμπερασμάτων της παρούσας μελέτης για την ελαχιστοποίηση της άγνοιας σχετικά με τη νόσο της υπέρτασης . Ο αρχικός ορθολογικός σχεδιασμός του ερωτηματολογίου είναι σημαντικός για την εξασφάλιση της εγκυρότητας και αξιοπιστίας της έρευνας .

Το ερωτηματολόγιο φροντίσαμε κατά το δυνατόν να αποτελείται από ερωτήσεις χαμηλού βαθμού δυσκολίας στην κατανόηση , όχι εξαιρετικά σύνθετου ή πολύπλευρου χαρακτήρα και με υψηλή αναγνωρισιμότητα .

Αποτελούνταν από 24 ερωτήσεις κλειστού τύπου και περιελάμβανε τρεις ενότητες . Η πρώτη ενότητα περιείχε τις ερωτήσεις σχετικά με τα δημογραφικά στοιχεία των ατόμων του δείγματος (ηλικία , φύλο , εκπαιδευτικό επίπεδο , επαγγελματική ενασχόληση) . Οι άλλες δύο ενότητες αποτελούνταν από πεδία ερωτήσεων με στόχο τη διερεύνηση :

- των χαρακτηριστικών της προσωπικής κατάστασης της υγείας των ερωτηθέντων ,
- των χαρακτηριστικών της ποιότητας της καθημερινής τους διαβίωσης και διατροφής ,
- της σχέσης και αλληλεπίδρασης των παραπάνω παραγόντων με την ανάπτυξη ή όχι υπέρτασης καθώς και άλλων συναφών παθήσεων .

9.4. Ηθική και δεοντολογία

Η συλλογή των στοιχείων διενεργήθηκε μετά από προφορική συναίνεση των συμμετεχόντων , αφού πρώτα ενημερώθηκαν για το σκοπό της μελέτης και για την αυστηρή τήρηση του απορρήτου των δεδομένων που συλλέχθηκαν .

9.5. Σκοπός της ερευνητικής διαδικασίας

Ένα κρίσιμο σημείο στη διαδικασία του σχεδιασμού και της υλοποίησης της έρευνάς μας είναι η διατύπωση του σκοπού και των στόχων της εργασίας .

Ο γενικός σκοπός που μπορεί να τεθεί εν προκειμένω είναι να προσδιοριστούν μέσω αυτής της έρευνας οι ανάγκες των νοσηλευτών και άλλων επαγγελματιών υγείας για το σχεδιασμό προγραμμάτων επιμόρφωσης , ενημέρωσης και προώθησης της συμπεριφοράς σχετικά με την πρόληψη και την αντιμετώπιση της ευρέως διαδεδομένης νόσου της υπέρτασης .

Η υπέρταση αποτελεί τον πιο σημαντικό αποτρέψιμο παράγοντα κινδύνου για ενδεχόμενο πρόωρο θάνατο . Η παρούσα περιγραφική έρευνα έχει επομένως ως επιμέρους στόχους να κατανοήσουμε όλοι , και ιδίως άτομα άνω των 40 ετών , ότι επιβάλλεται να γνωρίζουμε :

- την ύπαρξη της νόσου ,
- τις πιθανές πλην όμως αποφευκτές και αποτρέψιμες επιπλοκές της υπέρτασης , τις οποίες μπορούμε ευχερώς να προλάβουμε με έγκαιρη πρόγνωση και σωστή θεραπεία ,

- ο την αιτιώδη συσχέτιση της υπέρτασης με άλλες νοσολογικές οντότητες όπως νεφρικές νόσους , καρδιακές παθήσεις , σακχαρώδη διαβήτη ,
- ο την αιτιώδη συσχέτιση της υπέρτασης με παράγοντες «κακής» καθημερινής διαβίωσης όπως κάπνισμα , κατανάλωση καφεΐνης ή αλκοόλ , πρόχειρη κακή διατροφή , κατανάλωση υψηλής ποσότητας αλατιού , κατανάλωση γλυκών κ.ο.κ. ,
- ο την ελαχιστοποίηση των κινδύνων με τη λήψη της ιδιαίτερα αποτελεσματικής αντιϋπερτασικής θεραπείας .

9.6. Γενικά χαρακτηριστικά του δείγματος – ατομικά , δημογραφικά στοιχεία

9.6.1. Υπολογισμός ποσοστού ατόμων γυναικείου και ανδρικού φύλου

Υπολογισμός ποσοστού ατόμων γυναικείου φύλου :

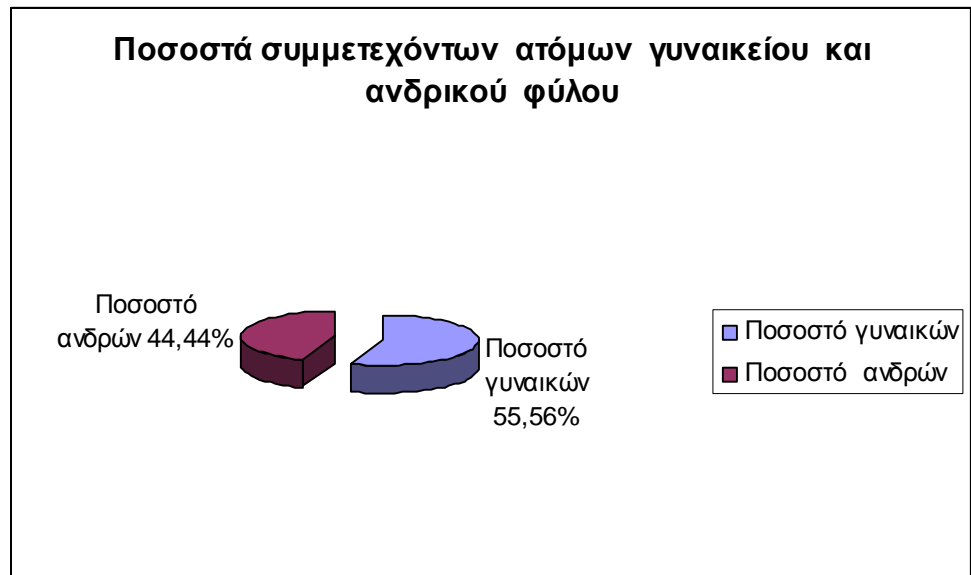
$$\frac{50}{90} \times 100\% = 55,56\%$$

Υπολογισμός ποσοστού ατόμων ανδρικού φύλου :

$$\frac{40}{90} \times 100\% = 44,44\% .$$

Η πλειοψηφία συνεπώς των συμμετεχόντων ατόμων ήταν γυναίκες .

Το αποτέλεσμα παρουσιάζεται με σαφήνεια στο παρακάτω κυκλικό γράφημα (τύπου πίτας) όπου απεικονίζονται αναλυτικά τα ποσοστά των ατόμων ανάλογα με το φύλο τους .



9.6.2. Ηλικία – Διαμέριση σε ηλικιακές ομάδες

Όσον αφορά την ηλικία των ερωτηθέντων αυτή κυμαινόταν σε μια ποικιλία ηλικιακών ομάδων άνω των 40 ετών , με μέση ηλικία τα 49,52 έτη για τις γυναίκες $\frac{1}{50} \times \sum_{i=1}^{50} g_i$, όπου g_i οι τιμές των ηλικιών των γυναικών , και τα 50,85 έτη για τους άνδρες $\frac{1}{40} \times \sum_{i=1}^{40} a_i$, όπου a_i οι τιμές των ηλικιών των ανδρών . Άρα μέση σταθμισμένη ηλικία ερωτώμενων ατόμων δείγματος : $\frac{44,44}{100} \times 50,85 + \frac{55,56}{100} \times 49,52 = 50,11$ έτη .



Διαμέριση σε ηλικιακές ομάδες

[40 , 55) : 68 άτομα

[55 , 70) : 14 άτομα

[70 , 85] : 8 άτομα

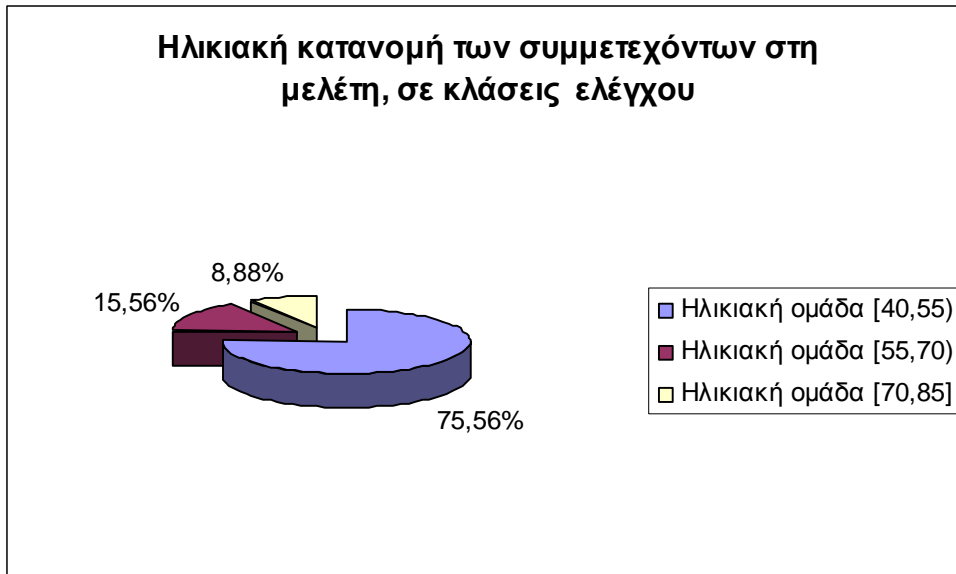
Μετά από διαδικασία διαλογής των ερωτηματολογίων οδηγηθήκαμε στη διαμόρφωση των ανωτέρω ηλικιακών ομάδων ελέγχου .

Υπολογισμός ποσοστού συμμετοχής στην πρώτη ομάδα (ποσοστό ατόμων από 40 έως 55 ετών) , των 55 ετών μη συμπεριλαμβανομένων : $\frac{68}{90} \times 100 = 75,56\%$.

Υπολογισμός ποσοστού συμμετοχής στη δεύτερη ομάδα (ποσοστό ατόμων από 55 έως 70 ετών) , των 70 ετών μη συμπεριλαμβανομένων : $\frac{14}{90} \times 100\% = 15,56\%$.

Ομοίως για την τρίτη ηλικιακή ομάδα (70 +) : $\frac{8}{90} \times 100\% = 8,88\%$.

Η συντριπτική πλειοψηφία είναι από 40 έως 55 ετών με ποσοστό 75,56%, κυκλικό γράφημα :



9.6.3. Επίπεδο εκπαίδευσης των ερωτηθέντων

Όσον αφορά στο επίπεδο εκπαίδευσης των ερωτηθέντων :

- απολυτήριο μέσης εκπαίδευσης (απολυτήριο Λυκείου) διέθεταν $n = 38$ άτομα από τα 90 , υπολογισμός ποσοστού επί του συνόλου του δείγματος :

$$\frac{38}{90} \times 100\% = 42,22\%$$

- ακολουθούν οι κάτοχοι πτυχίου ανωτάτων σπουδών (ΤΕΙ / ΑΕΙ) $n = 36$ από τα 90 άτομα , υπολογισμός ποσοστού επί του συνόλου του δείγματος :

$$\frac{36}{90} \times 100\% = 40\%$$

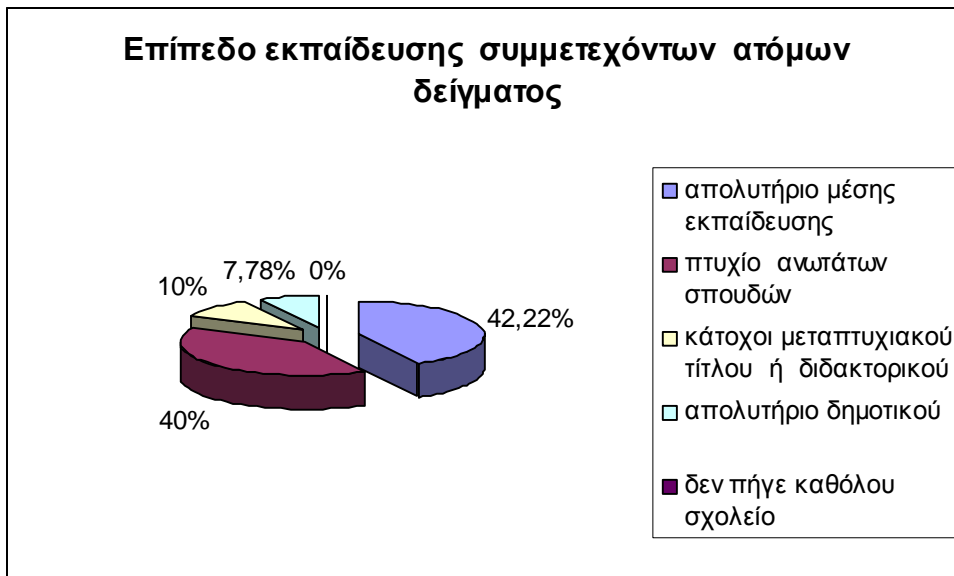
- κάτοχοι μεταπτυχιακού τίτλου ή διδακτορικού $n = 9$ από τα 90 , ποσοστό επί του συνόλου του δείγματος :

$$\frac{9}{90} \times 100\% = 10\%$$

- απολυτήριο δημοτικού $n = 7$ από τους 90 που αντιστοιχεί στο υπόλοιπο :

$$\frac{7}{90} \times 100\% = 7,78\%$$

Συνοψίζουμε τα παραπάνω αποτελέσματα σε κυκλικό γράφημα ως εξής :



9.6.4. Επαγγελματική απασχόληση των ερωτηθέντων

Από τη σκοπιά της επαγγελματικής τους ενασχόλησης οι συμμετέχοντες στο δείγμα μελέτης ανήκαν σε διάφορες επαγγελματικές ομάδες, αλλά κυρίως ήταν δημόσιοι υπάλληλοι , $n = 27$ από τους 90 , υπολογισμός του ποσοστού επί του συνόλου του δείγματος :

$$\frac{27}{90} \times 100\% = 30\%$$

καθώς και ιδιωτικοί υπάλληλοι σε ισάριθμο ποσοστό , $n = 26$ από τους 90 , δηλαδή :

$$\frac{26}{90} \times 100\% = 28,89\%.$$

Οι $n = 16$ από τους 90 δήλωσαν την ιδιότητα του συνταξιούχου , ποσοστό δηλαδή :

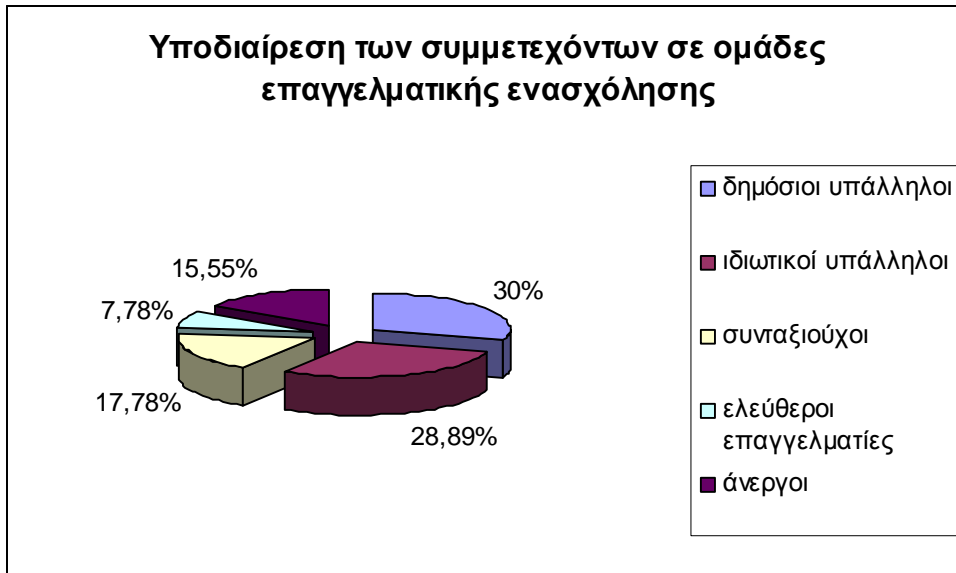
$$\frac{16}{90} \times 100\% = 17,78\%.$$

και ένα μικρό μόνο ποσοστό της τάξεως των $n = 7$ από τους 90 ,δηλαδή:

$$\frac{7}{90} \times 100\% = 7,78\% \text{ δήλωσαν πως επιδίδονται σε ελεύθερο επάγγελμα .}$$

Υπήρξε και ένα υπόλοιπο : $\frac{14}{90} \times 100\% = 15,55\%$ που δήλωσαν άνεργοι .

Τα περιγραφικά αποτελέσματα της υποδιαίρεσης σε επαγγελματικές ομάδες εξάγονται σε κυκλικό γράφημα στο Excel :



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

ΥΛΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

10.1 Μονομεταβλητή ανάλυση – παρουσίαση των αποτελεσμάτων περιγραφικής κατανομής του δείγματος

Ερωτήσεις του ερωτηματολογίου :

Μέρος 2

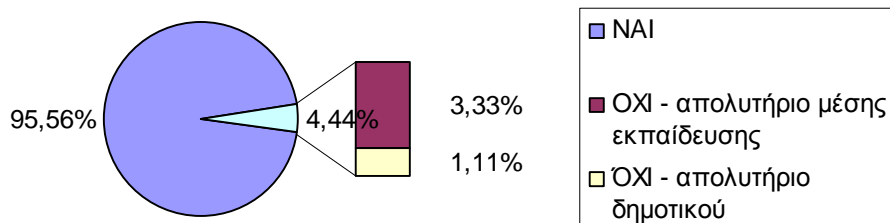
Ερώτηση 1 : Γνωρίζετε τι είναι η νόσος της υπέρτασης ;

Η πρώτη ερώτηση που κατατέθηκε στο ερωτηματολόγιο το οποίο διανεμήθηκε στους συμμετέχοντες της δειγματοληπτικής μελέτης, ήταν αν γνωρίζουν τι είναι η νόσος της αρτηριακής υπέρτασης. Μόνο $n = 4$ άτομα από τα 90 δήλωσαν ότι δεν γνωρίζουν (ποσοστό 4,44%) έναντι της συντριπτικής πλειοψηφίας $n = 86$ (ποσοστό 95,56%) που δήλωσαν ότι έχουν επίγνωση της νόσου. Το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να αξιολογηθεί ότι έχει δύο όψεις : τόσο θετική όσο και αρνητική. Θετική όψη σίγουρα ως προς το **γνωστικό στοιχείο της στάσης** των ατόμων του δείγματός μας απέναντι στη νόσο της υπέρτασης, με αποτέλεσμα λόγω του εξαιρετικά υψηλού ποσοστού επίγνωσης της νόσου να δημιουργείται ευνοϊκό έδαφος πρόγνωσης και ετοιμότητα πρόληψης. Αρνητική όψη όσον αφορά το μέγεθος των κοινωνικών διαστάσεων που έχει λάβει η νόσος, αφού το εξαιρετικά υψηλό ποσοστό επίγνωσης της νόσου υποδεικνύει τη διείδυσή της και εμφάνισή της σε μεγάλο αριθμό οικογενειών λαμβάνοντας τη μορφή και τις διαστάσεις κοινωνικού προβλήματος (θα λέγαμε ενδεχομένως και επιδημίας).

Γνωρίζετε τί είναι η νόσος της αρτηριακής υπέρτασης?



Περαιτέρω εξάρτηση αυτών που δήλωσαν άγνοια της υπέρτασης, από το μορφωτικό επίπεδο



Ερώτηση 2 :

Γνωρίζετε πώς γίνεται η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης ;

Η δεύτερη ερώτηση που υποβλήθηκε στους συμμετέχοντες του δείγματος ήταν αν έχουν επίγνωση του τρόπου με τον οποίο μπορούμε να μετρήσουμε την αρτηριακή πίεση . Μόνο n = 8 άτομα (συμπεριλαμβανομένων των 4 που δήλωσαν άγνοια της νόσου) ανέφεραν πως δεν γνωρίζουν τον τρόπο μέτρησης της αρτηριακής πίεσης (ποσοστό μόλις 8,89%) έναντι της συντριπτικής πλειοψηφίας των υπολοίπων n = 82 ατόμων (ποσοστό 91,11%) που δήλωσε ότι τον γνωρίζει . Το αποτέλεσμα αυτό μπορεί ευχερώς να αξιολογηθεί ερμηνευτικά αν ληφθεί υπόψη ότι η συσκευή του ανεροειδούς μανομέτρου - στηθοσκοπίου - φουσκωτής περιχειρίδας , που

χρησιμοποιείται στην ακροαστική μέθοδο μέτρησης της αρτηριακής πίεσης είναι ένας από τους συνηθέστερα χρησιμοποιούμενους εξοπλισμούς σε καθημερινή βάση από τους επαγγελματίες νοσηλευτές σε κάθε νοσοκομείο , για την επιμελή παρακολούθηση της πίεσης των ασθενών ως ενός από τα σπουδαιότερα ζωτικά σημεία του οργανισμού . Επομένως οποιοσδήποτε έχει επισκεφθεί ένα νοσοκομείο ή ένα κέντρο υγείας ή μία κλινική , είτε ως ασθενής είτε ως απλός επισκέπτης για οποιονδήποτε λόγο , είναι ελάχιστη η πιθανότητα να μην έχει γίνει «μάρτυρας» μέτρησης της αρτηριακής πίεσης .

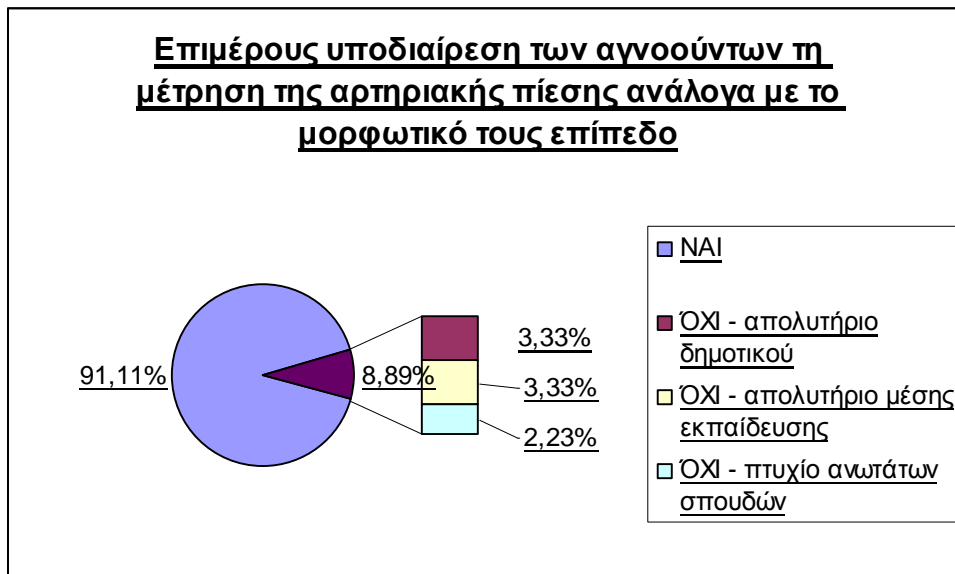
Οι πιθανότητες ελαχιστοποιούνται σε ακόμη μεγαλύτερο βαθμό μετά την κυκλοφορία και οικιακή χρήση σε ευρεία κλίμακα τα τελευταία χρόνια (τελευταίες δεκαετίες) των ψηφιακών σφυγμομανομέτρων υψηλής αξιοπιστίας , που χρησιμοποιούνται σχεδόν σε κάθε σπίτι κυρίως από ηλικιωμένους και περιλαμβάνουν την περιχειρίδα της ακροαστικής μεθόδου άμεσα συνδεδεμένη με ψηφιακό (ηλεκτρονικό) δέκτη ο οποίος εμφανίζει τις τιμές της συστολικής, διαστολικής πίεσης και καρδιακής συχνότητας . Έτσι ερμηνεύεται το εξαιρετικά υψηλό ποσοστό :



Εν προκειμένω παρατηρήθηκε ένας μονάχα από τους ερωτηθέντες , του οποίου το ερωτηματολόγιο παρουσίασε μία αντίφαση : ναι μεν εντάσσεται στο 91,11% που γνωρίζουν πώς μετριέται η αρτηριακή πίεση , όμως στο προηγούμενο ερώτημα ανήκε στο απειροελάχιστο 4,44% που δεν γνωρίζουν τι είναι η αρτηριακή υπέρταση . Προφανώς αυτό ερμηνεύεται ως τυχαίο σφάλμα , είτε ερμηνεύεται επί τη λογική βάση ότι απαντώντας πως δεν γνωρίζει τι είναι η αρτηριακή πίεση εννοούσε δεν γνωρίζει τι είναι επακριβώς από επιστημονική άποψη .

Παρατήρηση : η άγνοια των 4 ατόμων (ποσοστό 4,44%) , που δήλωσαν έλλειψη επίγνωσης ύπαρξης της νόσου στο προηγούμενο ερώτημα , δε συνδέθηκε απόλυτα με το χαμηλό μορφωτικό τους επίπεδο όπως θα ανέμενε κανείς , αλλά παρατηρήθηκε μία απουσία έντονης συσχέτισης μεταξύ των 2 αυτών παραμέτρων , συγκεκριμένα

από αυτούς που δήλωσαν ότι δε γνωρίζουν την αρτηριακή υπέρταση το 75% (3,33% επί του συνόλου) είχε απολυτήριο μέσης εκπαίδευσης ενώ η μειοψηφία του 25 % (1,11% επί του συνόλου) είχε απολυτήριο δημοτικού. Αναφορικά με το 8,89% της δήλωσης άγνοιας του τρόπου μέτρησης της πίεσης, από αυτούς το 37,5% (3,33% επί του συνόλου) είχε απολυτήριο μέσης εκπαίδευσης, το 37,5% (3,33% επί του συνόλου) απολυτήριο δημοτικού και υπήρξε ωστόσο και ένα 25 % (2,23% επί του συνόλου) με πτυχίο ανωτάτων σπουδών.

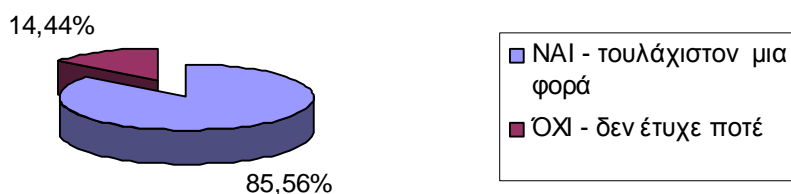


Ερώτηση 3 : Έχετε μετρήσει ποτέ την αρτηριακή σας πίεση στο παρελθόν τουλάχιστον μία φορά ;

Η πλειοψηφία (n = 77 άτομα) απάντησαν ότι έχουν μετρήσει στο παρελθόν την αρτηριακή τους πίεση τουλάχιστον μία φορά , ποσοστό $\frac{77}{90} \times 100 = 85,56\%$.

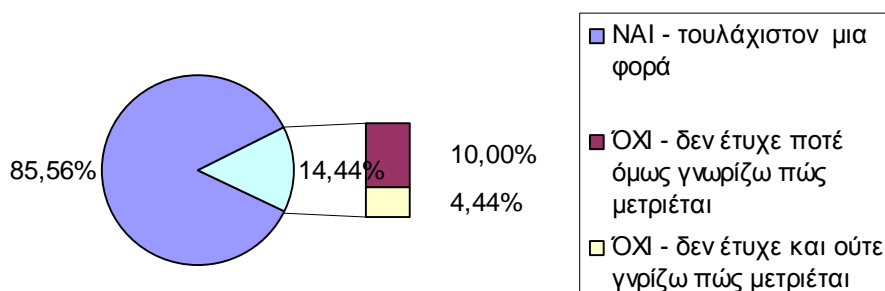
Μόνο n = 13 άτομα δήλωσαν ότι δεν έτυχε ποτέ να μετρήσουν την αρτηριακή τους πίεση ποσοστό μειοψηφίας $\frac{13}{90} \times 100 = 14,44\%$.

Έχετε μετρήσει ποτέ την αρτηριακή σας πίεση ;



Από το μειοψηφικό τμήμα αυτών που δήλωσαν ότι δεν μέτρησαν ποτέ την αρτηριακή τους πίεση , το 69,23% (n = 9 από τους 13 , ποσοστό επί του συνόλου 10% , δηλαδή 9 από τους 90) είχαν απαντήσει ωστόσο στο προηγούμενο ερώτημα ότι γνωρίζουν πώς γίνεται η μέτρηση της πίεσης , επομένως μπορεί να γνωρίζουν εμπειρικά πώς μετριέται όμως δε χρειάστηκε ποτέ να την μετρήσουν είτε υποχρεωτικά είτε δοκιμαστικά . Ενώ οι υπόλοιποι 4 από τους 13, δηλαδή ποσοστό 30,77% (ποσοστό επί του συνόλου 4,44%) , είχαν δηλώσει ότι δε γνωρίζουν πώς μετριέται επομένως ούτε γνωρίζουν πώς (από την εμπειρία τους) ούτε χρειάστηκε ποτέ να την μετρήσουν υποχρεωτικά είτε δοκιμαστικά .

Έχετε μετρήσει ποτέ την αρτηριακή σας πίεση ;



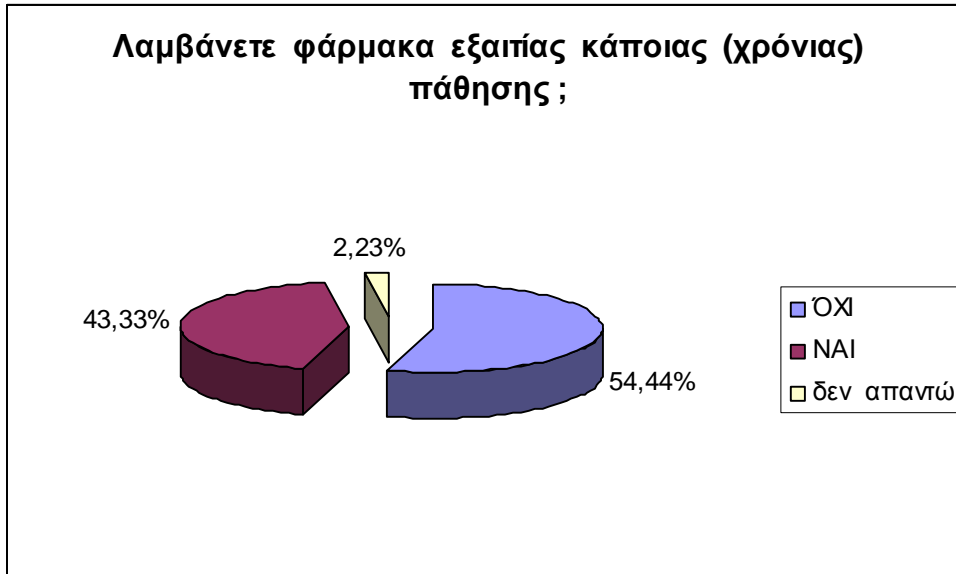
Τα διαγράμματα πίτας - από - πίτα όπως το τελευταίο είναι μια υποτυπώδης μορφή διμεταβλητής ανάλυσης δηλαδή έκφρασης πιθανών συσχετίσεων μεταξύ διαφορετικών παραμέτρων της ανάλυσης . Όμως για ακριβέστερη και πλέον ενδελεχή διμεταβλητή ανάλυση θα μπορούσαμε να ανατρέξουμε σε ακριβέστερες στατιστικές δοκιμασίες που διατίθενται για το σκοπό αυτό της συσχέτισης , όπως η δοκιμασία X^2 του Pearson που χρησιμοποιείται ευρέως στον τομέα της υγείας καθώς και πληθώρα άλλων μεθόδων. Αυτές μπορούν να αποτελέσουν αντικείμενο και κίνητρο περαιτέρω έρευνας σε άλλη ερευνητική εργασία λόγω απαίτησης της χρήσης πιο εξειδικευμένων στατιστικών υπολογιστικών πακέτων όπως το SPSS (statistical package for social sciences) .

Υπήρξαν $n = 5$ από τα 90 ερωτηματολόγια (ποσοστό 5,56%) που παρουσίασαν την εξής οξύμωρη αντίφαση : ενώ δήλωσαν πως έχουν μετρήσει τουλάχιστον μια φορά στο παρελθόν την αρτηριακή τους πίεση , ωστόσο υπάγονται στο 4,44% του συνόλου (βλ. 1^ο ερώτημα) που δεν γνωρίζουν καν τι είναι η αρτηριακή πίεση . Αυτό ενδεχομένως να αποτελεί τυχαίο σφάλμα της διαδικασίας συμπλήρωσης των ερωτηματολογίων από τα υποκείμενα της μελέτης ή και ενδεχομένως να οφείλεται στην άγνοια του ακριβούς επιστημονικού ορισμού της αρτηριακής πίεσης αλλά παρόλα αυτά στην εμπειρική επαφή με τη μέτρησή της τουλάχιστον μία φορά στο παρελθόν .

Τέλος ένα μονάχα ερωτηματολόγιο εντοπίστηκε (ποσοστό 1,11%) που έδωσε αρνητική απάντηση και στα τρία πρώτα ερωτήματα , δηλαδή δήλωσε πλήρη άγνοια τόσο για το τι είναι η αρτηριακή πίεση όσο και για το πώς μπορεί να μετρηθεί , ενώ ποτέ δε χρειάστηκε να τη μετρήσει τουλάχιστον μία φορά στο παρελθόν .

Ερώτηση 4 : Λαμβάνετε φάρμακα για κάποια πάθηση ;

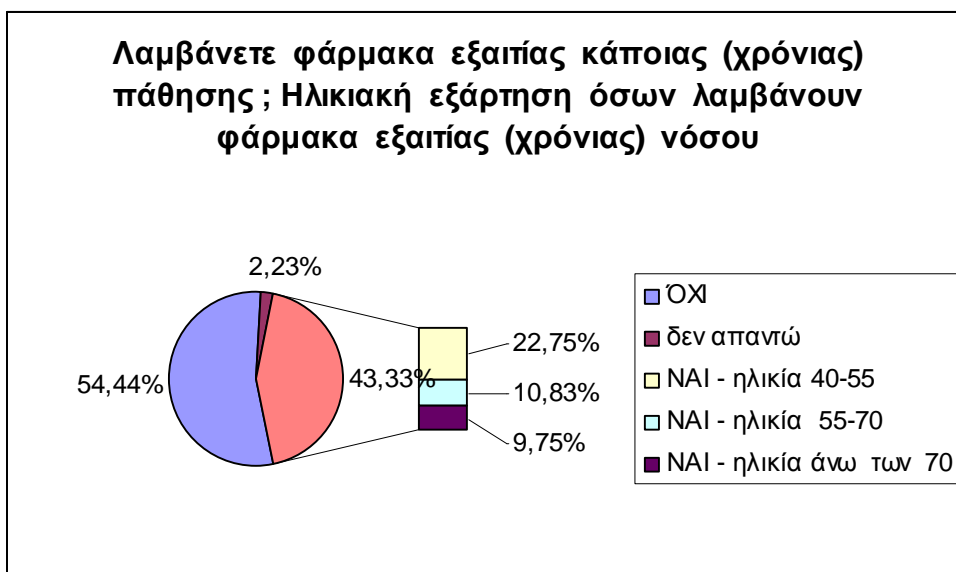
Οι απαντήσεις εμφανίζονται σχεδόν ισόποσα κατανεμημένες με μία ελαφρά πλειοψηφία ($n = 49$ από τους 90 , ποσοστό 54,44%) να συγκλίνει προς το ότι δε λαμβάνουν καθόλου φάρμακα για κάποια πάθηση , επομένως δεν έχουν ιδιαίτερα συχνή εμπειρική σχέση με το χώρο της υγείας εξαιτίας κάποιας χρόνιας πάθησης . Υπάρχουν όμως και αυτοί ($n = 39$ από τους 90 , ποσοστό 43,33%) οι οποίοι δήλωσαν πως έχουν συχνότερη και πιο συστηματική επαφή με το χώρο της υγείας λαμβάνοντας φάρμακα εξαιτίας μιας χρόνιας πάθησης . Ένα πολύ μικρό ποσοστό 2,23% (2 ερωτηματολόγια στα 90) είπαν πως δεν απαντούν για το αν λαμβάνουν φάρμακα .



Ηλικιακή κατανομή αυτών που χρειάζεται να λάβουν συστηματικά φάρμακα εξαιτίας κάποιας (χρόνιας) πάθησης).

Από αυτούς που απάντησαν ΝΑΙ (ποσοστό 43,33% , n = 39 από τους 90) : τα n = 21 άτομα είναι ηλικίας από 40 έως 55 ([40,55]) , ποσοστό επί του συνόλου 22,75% , τα n = 10 άτομα ήταν ηλικίας άνω των 55 και κάτω των 70 ([55,70]) , ποσοστό επί του συνόλου 10,83% , και 8 άτομα άνω των 70 ([70,85]) , ποσοστό επί του συνόλου 9,75% . Άρα υπάρχει μία πλειοψηφία των ατόμων που λαμβάνουν φάρμακα (ποσοστό 52,5% , και ποσοστό επί του συνόλου $\frac{52,5}{100} \times 43,33 = 22,75\%$) αν και

ανήκουν στη νεότερη ηλικιακή ομάδα από 40 έως 55 . Η ηλικία είναι μια παράμετρος που προφανώς συσχετίζεται με το κατά πόσον λαμβάνουν τα άτομα του δείγματος μας φάρμακα εξαιτίας (χρόνιας) πάθησης .



Το χαμηλό σχετικά ποσοστό των ατόμων άνω των 70 με χρόνια πάθηση , το οποίο θα αναμέναμε να είναι υψηλότερο , οφείλεται στο ότι η συμμετοχή στη μελέτη ατόμων άνω των 70 είναι εν γένει περιορισμένη , αν θυμηθούμε από το αντίστοιχο διάγραμμα της ηλικιακής κατανομής ότι μόνο ένα 8,88% των συμμετεχόντων ήταν άνω των 70 .

Βέβαια , η αύξηση της ηλικίας είναι μία ικανή όχι όμως και αναγκαία συνθήκη για την εγκαθίδρυση και την καθιέρωση της χρονιότητας μιας νόσου , αφού η τελευταία μπορεί να συμβεί και από τα 40 , και ενδεχομένως και από νεότερη ηλικία .

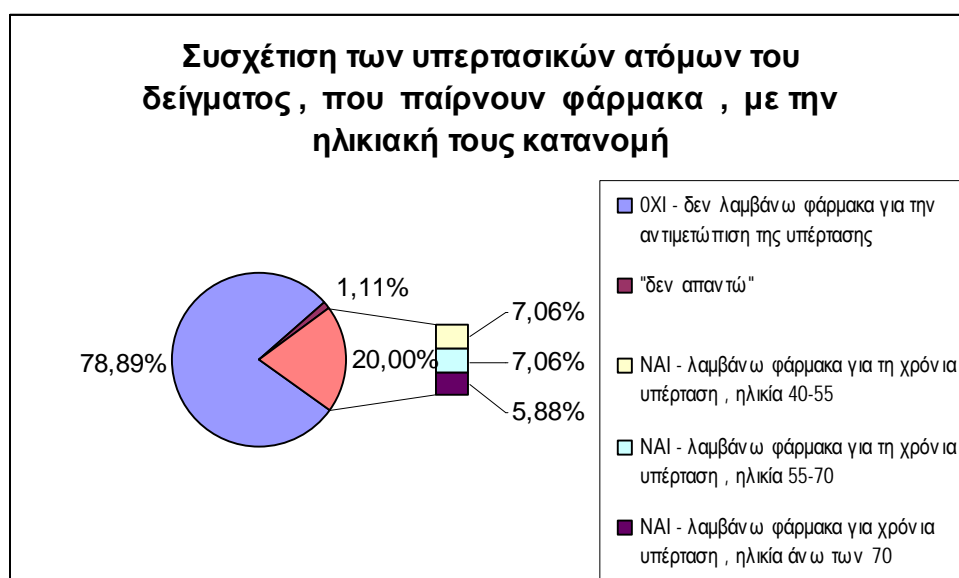
Ερώτηση 5 : Λαμβάνετε φάρμακα για την αντιμετώπιση της υπέρτασης ;

Πρόκειται για μία ακόμη κλειστού τύπου ερώτηση του διανεμηθέντος ερωτηματολογίου , στην οποία οι συμμετέχοντες καλούνται να απαντήσουν ή με ΝΑΙ ή με ΟΧΙ ή ενδεχομένως και «δεν απαντώ» για οποιουσδήποτε προσωπικούς λόγους . Εδώ πήραμε τα εξής συγκεντρωτικά αποτελέσματα : οι περισσότεροι ερωτηθέντες του δείγματος δεν παίρνουν φάρμακα για την αντιμετώπιση της υπέρτασης $n = 71$ από τους 90 , ποσοστό 78,89% , υπάρχει όμως ένα ποσοστό 20% στο δείγμα μας ($n = 18$) όπου είναι διαδεδομένη η νόσος της υπέρτασης και οι οποίοι δήλωσαν πως παίρνουν φάρμακα για την αντιμετώπισή της . Υπήρξε και ένα ερωτηματολόγιο ($n = 1$) στο οποίο αναφέρεται «δεν απαντώ» , ποσοστό 1,11% .



Αυτοί που δεν χρειάζεται να λαμβάνουν φάρμακα για χρόνια υπέρταση υπερέχουν με ποσοστό 78,89% . Όμως το ποσοστό των υπερτασικών ατόμων του δείγματός μας (20%) δεν είναι καθόλου αμελητέο .

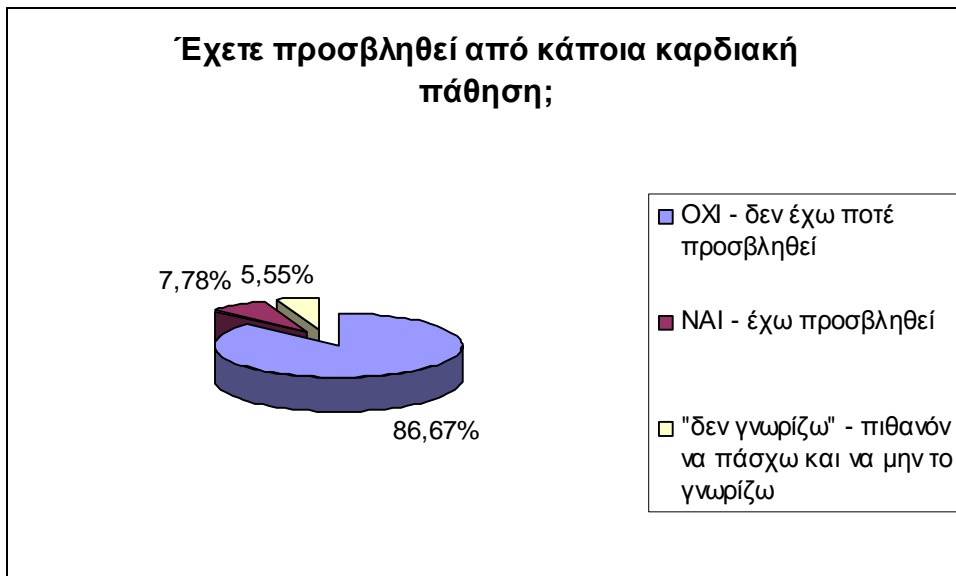
Από τα υπερτασικά άτομα του δείγματός μας , που λαμβάνουν φάρμακα , τα n = 5 από τα 17 (ποσοστό 29,42% , ενώ ποσοστό επί του συνόλου του δείγματος $\frac{29,42}{100} \times 20 = 5,88\%$) είναι άνω των 70 . Τα n = 6 από τα 17 (ποσοστό 35,29% , ποσοστό επί του συνόλου του δείγματος $\frac{35,29}{100} \times 20 = 7,06\%$) είναι από 55 έως 70 και το υπόλοιπο 35,29% , δηλαδή άλλο ένα 7,06% του συνόλου, είναι ηλικίας από 40 έως 55 ετών .



Επίσης θα είχε ενδιαφέρον να διερευνήσουμε πόσα άτομα από αυτά που παίρνουν φάρμακα εξαιτίας χρόνιας πάθησης είναι υπερτασικά, δηλαδή παίρνουν φάρμακα σε μόνιμη βάση και εξαιτίας χρόνιας υπέρτασης .

Ερώτηση 6 : Έχετε προσβληθεί από κάποια καρδιακή πάθηση ;

Οι περισσότεροι δεν έχουν προσβληθεί από κάποια καρδιακή πάθηση (n = 78) , ποσοστό 86,67% έναντι αυτών που απάντησαν πως έχουν προσβληθεί (n = 7 από τους 90) ποσοστό 7,78% , ενώ διαπιστώθηκε και ένα μικρό υπόλοιπο n = 5 (ποσοστό 5,55%) που απάντησαν πως δεν γνωρίζουν . Δηλαδή ενδεχομένως να υπάρχει κάποια υποψία την οποία ωστόσο δεν την έχουν διακριβώσει πραγματοποιώντας ανάλογες εξετάσεις (ηλεκτροκαρδιογράφημα / triplex καρδιάς κ . ο . κ .) .

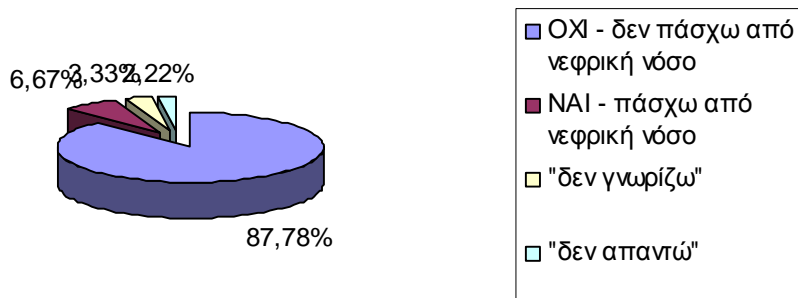


Εν προκειμένω παρουσιάζει προφανώς έντονο ενδιαφέρον η διερεύνηση του κατά πόσον αυτοί που έχουν προσβληθεί από καρδιακή νόσο, πάσχουν και από υπέρταση. Υπάρχει 100% συσχέτιση των δύο αυτών παραμέτρων διότι διαπιστώθηκε ότι όλοι όσοι απάντησαν πως προσβλήθηκαν από καρδιακή νόσο, πάσχουν στο σύνολό τους και από υπέρταση (ποσοστό 100%)

Ερώτηση 7 : Πάσχετε από κάποια νεφρική νόσο;

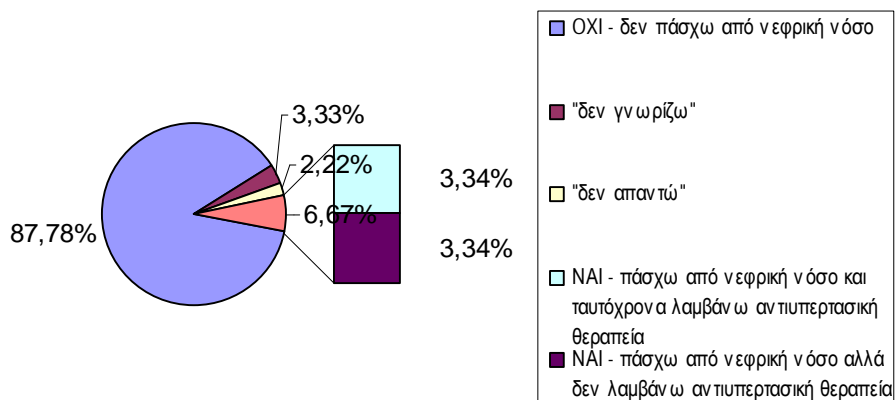
Οι περισσότεροι υπάγονται στην ομάδα που απάντησε ότι δεν πάσχουν από κάποια νεφρική νόσο $n = 79$ από το σύνολο των 90, ποσοστό 87,78%. Υπήρξαν $n = 6$ απαντήσεις ότι πάσχουν από νεφρική νόσο, ποσοστό 6,67%, $n = 3$ απαντήσεις «δεν γνωρίζω» ποσοστό 3,33% και 2 «δεν απαντώ» ποσοστό 2,22%. Αυτά καταγράφονται στο παρακάτω γράφημα :

Πάσχετε από κάποια νεφρική νόσο;



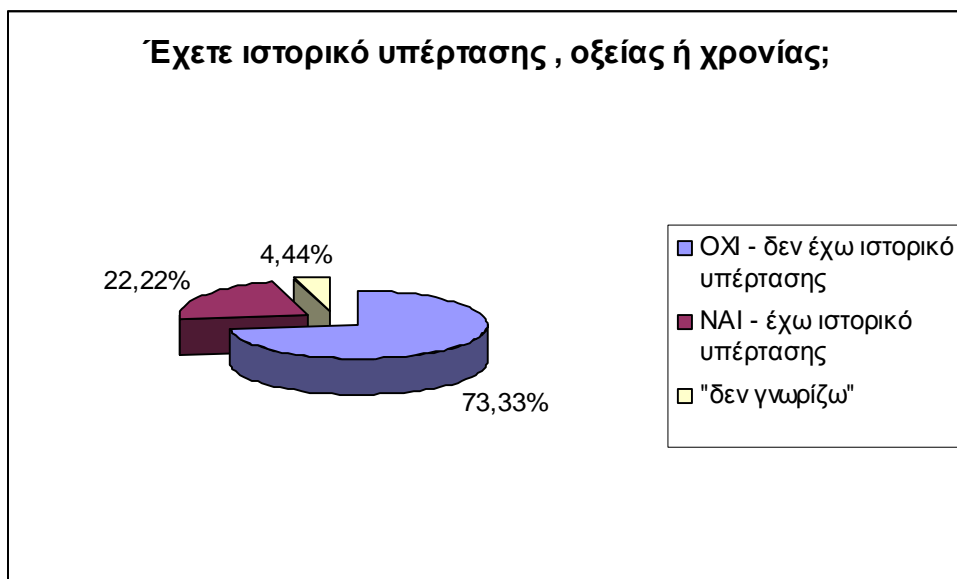
Ανακύπτει το ερώτημα πόσοι από αυτούς που πάσχουν από νεφρική νόσο , πάσχουν ταυτόχρονα και από υπέρταση . N = 3 από τους 6 λαμβάνουν ταυτόχρονα και φάρμακα για την αντιμετώπιση της υπέρτασης , ποσοστό 50% , ποσοστό επί του συνόλου 3,335% , το υπόλοιπο 3,335% δεν συσχετίζει τη νεφρική του νόσο με ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων για υπέρταση .

Συσχέτιση νεφρικής νόσου και τυχόν λήψης ανυπερτασικής θεραπείας

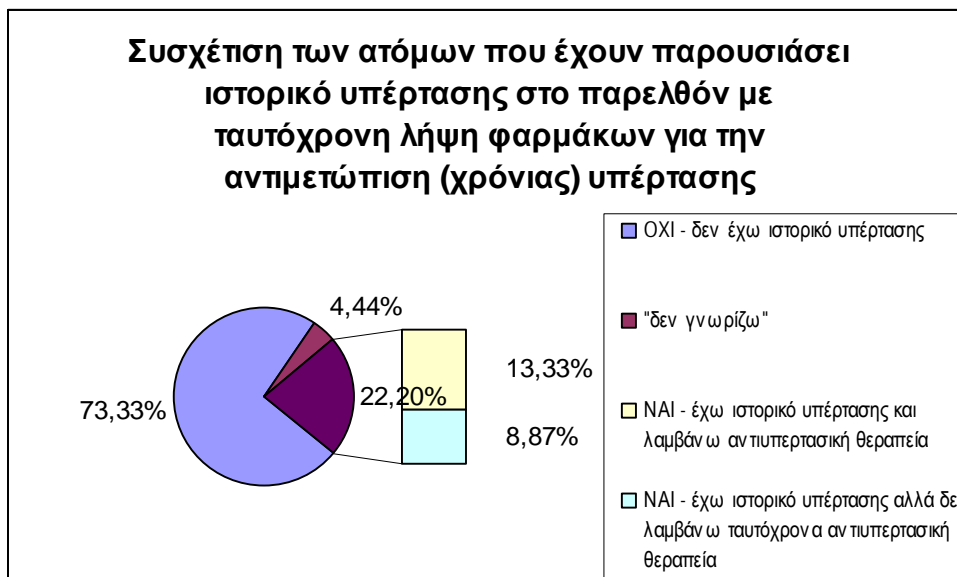


Ερώτηση 8 : Έχετε ιστορικό υπέρτασης;

Απάντηση : Οι περισσότεροι σε μεγάλο ποσοστό αναφέρουν και πάλι πως δεν έχουν ιστορικό υπέρτασης $n = 66$ από τους 90 , ποσοστό 73,33% , $n = 20$ υπέβαλαν την απάντηση ότι έχουν ιστορικό υπέρτασης χρόνιας ή οξείας (είτε αυτό συνδυάζεται με λήψη αντιυπερταστικής θεραπείας είτε όχι) , ποσοστό 22,22% , και διαπιστώθηκε και ένα μικρό ποσοστό $n = 4$ από τους 90 που ισχυρίστηκαν ότι δεν γνωρίζουν , ποσοστό 4,44% . Το τελευταίο ακούγεται ενδεχομένως ως τυχαίο σφάλμα ή μπορεί να υπάρχει υποψία για πρόσφατο ιστορικό υπέρτασης και να μην έχει επαληθευθεί από τους υποψήφιους ασθενείς με μέτρηση της αρτηριακής τους πίεσης και άλλες εξετάσεις .

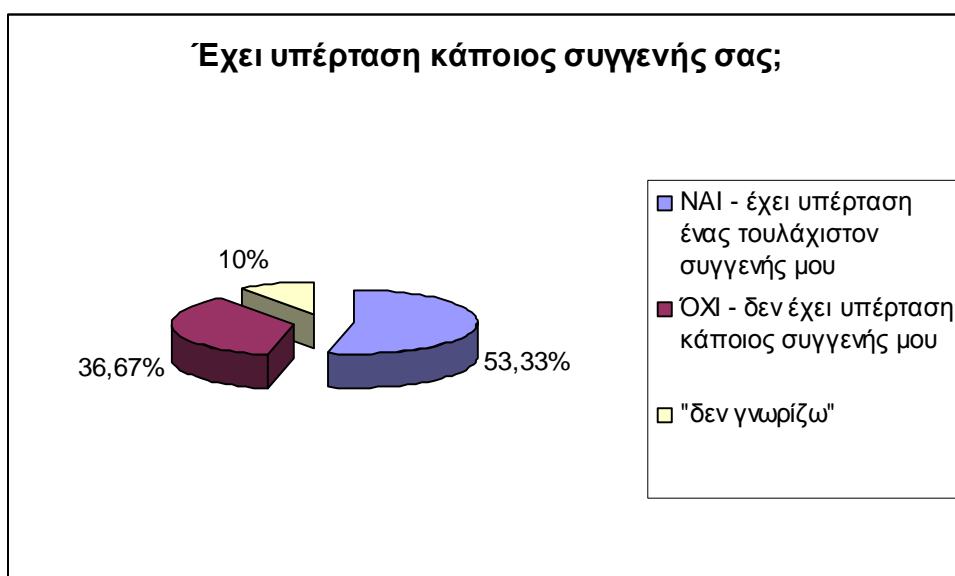


Συσχετίζουμε σε δευτερεύοντα χρόνο αυτούς που αναφέρουν πως έχουν παρουσιάσει ιστορικό υπέρτασης με την παράμετρο της λήψης αντιυπερταστικής θεραπείας , που προφανώς αντιστοιχεί σε χρόνιας μορφής υπέρταση . $N = 12$ από τους 20 , ποσοστό 60% , ποσοστό επί του συνόλου $60/100 \times 22,22\% = 13,33\%$ αναφέρουν ταυτόχρονα με το ιστορικό της υπέρτασης πως λαμβάνουν και θεραπεία για την αντιμετώπιση της υπέρτασης , όμως το υπόλοιπο 40% του 22,22% δηλαδή $40/100 \times 22,22\% = 8,88\%$ δεν λαμβάνει κάποια φάρμακα για την αντιμετώπιση (χρόνιας) υπέρτασης παρόλο που ταυτόχρονα έχει παρουσιάσει στο παρελθόν ιστορικό υπέρτασης . Η άνοδος της πίεσης στην περίπτωση αυτή μπορεί να ήταν παροδική .



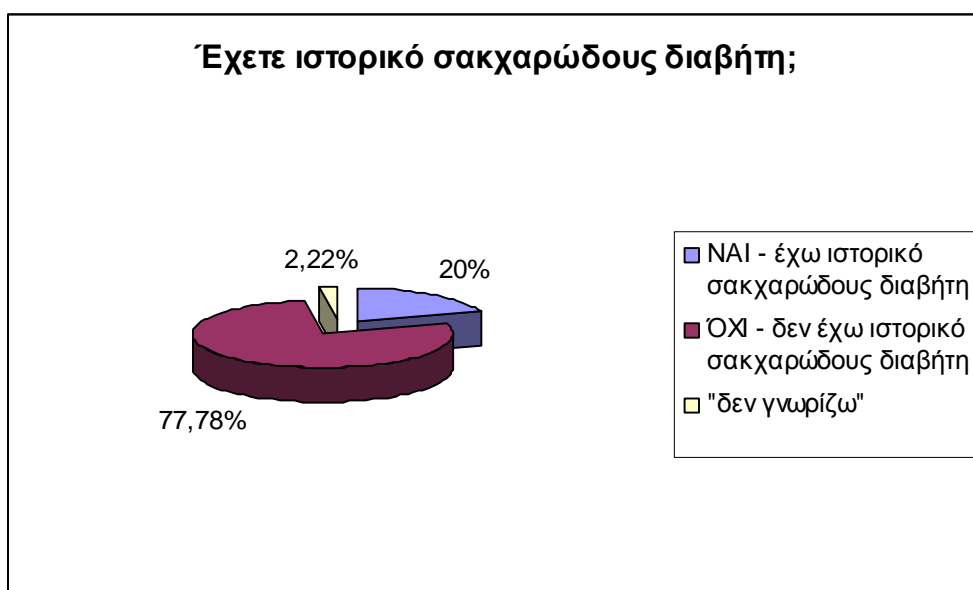
Ερώτηση 9 : Έχει υπέρταση κάποιος συγγενής σας;

Απάντηση : Η ερώτηση αυτή αποτελεί ένα μέτρο που εκφράζει το βαθμό διάδοσης της ασθένειας στις οικογένειες του ερωτηθέντος δείγματος . Η ασθένεια είναι αρκετά διαδεδομένη με ένα ποσοστό 53,33% (n = 48) να αναφέρει ότι ένας τουλάχιστον συγγενής τους έχει υπέρταση , 36,67% (n = 33) να δηλώνει ότι δεν έχει υπέρταση κάποιος συγγενής του , ενώ τέλος οι 9 από τους 90 , ποσοστό 10% , δηλώνει άγνοια.



Ερώτηση 10 : Έχετε ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη;

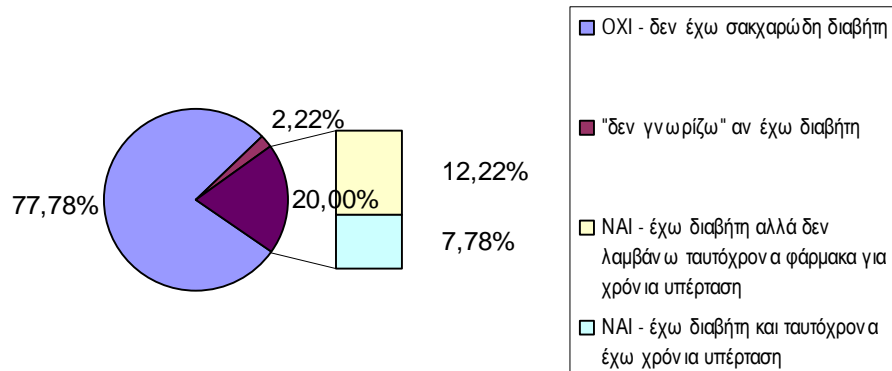
Απάντηση : Ένα αρκετά υψηλό ποσοστό 20% , n = 18 από τα συμμετέχοντα υποκείμενα της μελέτης δηλώνουν ότι έχουν ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη , n = 70 απάντησαν αρνητικά στη συγκεκριμένη ερώτηση , ποσοστό 77,78% και εντοπίστηκαν και n = 2 απαντήσεις «δεν γνωρίζω» , ποσοστό 2,22% που ίσως να αποτελεί τυχαίο σφάλμα της συμπλήρωσης των ερωτηματολογίων ή ενδεχομένως να υπάρχει υποψία διαβήτη λόγω υψηλής τιμής σακχάρου στο αίμα όπου όμως δεν έχει καθιερωθεί ακόμη η διάγνωση .



Ας μελετήσουμε τώρα εν τάχει πόσοι από αυτούς που δήλωσαν πως έχουν ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη , οι οποίοι συγκροτούσαν ένα αρκετά υψηλό ποσοστό 20% , έχουν ταυτόχρονα και ιστορικό υπέρτασης και πόσοι από αυτούς δεν έχουν . Επίσης θα μπορούσαμε να συσχετίσουμε το πόσοι από αυτούς που έχουν διαβήτη παίρνουν ταυτόχρονα και αντιυπερτασικά φάρμακα για χρόνια υπέρταση και πόσοι όχι .

Από το 20% του συνόλου , που δήλωσαν πως έχουν ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη (18 άτομα) , τα n = 11 άτομα , ποσοστό 61,11% , δηλαδή επί του συνόλου του δείγματος 12,22 % , δεν λαμβάνουν ταυτόχρονα και φάρμακα αντιυπερτασικής χρόνιας θεραπείας . Οι υπόλοιποι n = 7 , ποσοστό 38,89% , επί του συνόλου του δείγματος δηλαδή $38,89 / 100 \times 20 = 7,78\%$, έχουν και διαβήτη και χρόνια υπέρταση , επομένως επιβεβαιώνεται σε ένα σχετικά μικρό ποσοστό η αιτιώδης συσχέτιση διαβήτη και υπέρτασης .

**Αιπακή αλληλεπίδραση του σακχαρώδους
διαβήτη με ταυτόχρονη λήψη ανπιπερτασικής
θεραπείας για χρόνια υπέρταση**



10.2. Μονομεταβλητή ανάλυση – παρουσίαση των αποτελεσμάτων περιγραφικής κατανομής του δείγματος

Ερωτήσεις του ερωτηματολογίου :

Μέρος 3

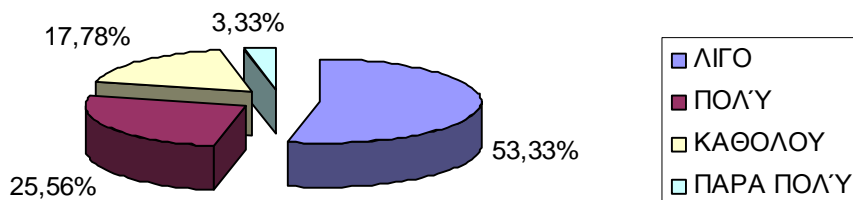
Ερώτηση 11 : Τρώτε πρωινό και σε τι ποσότητα ;

Απάντηση : Το υψηλότερο ποσοστό 53,33 % ανέφερε ότι καταναλώνει **σχετικά μικρή ποσότητα** πρωινού (n = 48 άτομα επί του συνόλου των 90 ερωτηθέντων υποκειμένων της μελέτης) . Ακολουθούν :

- ένα ποσοστό μόλις 25,56 % (n = 23 άτομα από τους ερωτηθέντες) που δηλώνει ότι καταναλώνει **πολύ** πρωινό (που όπως γνωρίζουμε είναι και το ενδεδειγμένο σύμφωνα με τις συμβουλές των ιατρών και επαγγελματιών υγείας το να καταναλώνεται η μέγιστη δυνατή ποσότητα τροφής το πρωί , και λιγότερο το μεσημέρι και το βράδυ) ,
- ποσοστό 17,78 % (n = 16 άτομα επί του συνόλου των 90 ερωτηθέντων της μελέτης) που αναφέρει ότι δεν καταναλώνει **καθόλου ή σχεδόν καθόλου** πρωινό , ενώ τέλος
- το υπόλοιπο 3,33 % (n = 3 άτομα) απαντούν πως καταναλώνουν **πάρα πολύ** μεγάλη ποσότητα πρωινού γεύματος .

Τα συγκεντρωτικά περιγραφικά αποτελέσματα των απαντήσεων στην ανωτέρω ερώτηση έχουν λοιπόν ως εξής σε κυκλικό γράφημα στο Excel :

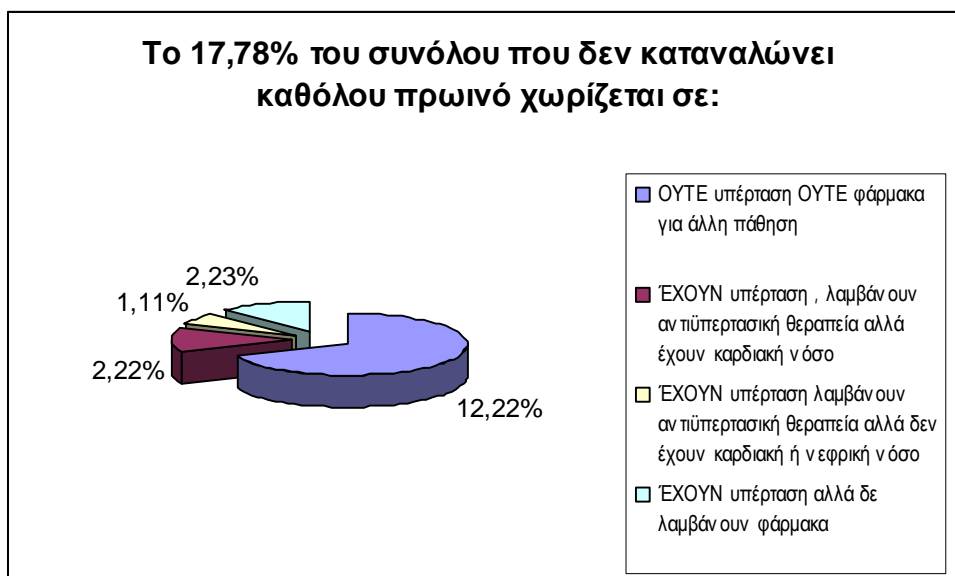
Πόση ποσότητα πρωινού καταναλώνετε;



Ανακύπτει το στατιστικά εύλογο ερώτημα : σε ποια κατηγορία ως προς την καταναλισκόμενη ποσότητα πρωινού συναντάμε τα υψηλότερα ποσοστά υπέρτασικών ατόμων ;

Με άλλα λόγια συναρτάται η εμφάνιση της υπέρτασης με έναν υγιεινό τρόπο ζωής ως προς τη λαμβανόμενη ποσότητα πρωινού ; Στο ερώτημα αυτό δίνουν απάντηση τα παρακάτω ποσοστά των υπέρτασικών ατόμων που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της υπέρτασης , σε αναλογία με την ποσότητα πρωινού που καταναλώνουν . Δεν αποδεικνύεται ιδιαίτερα στατιστικά σημαντική συσχέτιση :

Από αυτούς που δεν καταναλώνουν καθόλου πρωινό , δηλαδή το 17,78% (n = 16 άτομα) , τα 11 (ποσοστό 68,75 % , ποσοστό επί του συνόλου 12,22 %) δεν έχουν υπέρταση ούτε λαμβάνουν αντιϋπερτασική θεραπεία αλλά συμπτωματικά ούτε λαμβάνουν φάρμακα για κάποια άλλη πάθηση . Το υπόλοιπο 31,25 % των ατόμων που δεν καταναλώνουν καθόλου πρωινό έχουν υπέρταση (n = 5 άτομα , ποσοστό επί του συνόλου 5,56 %) και λαμβάνουν φάρμακα για αντιϋπερτασική θεραπεία τα 3 από αυτά (ποσοστό επί συνόλου του δείγματος 3,33 %) ενώ μένουν δίχως αντιϋπερτασική θεραπεία τα n = 2 , ποσοστό 2,22 % . Από αυτούς τέλος που λαμβάνουν αντιϋπερτασική θεραπεία υπάρχουν n = 2 , ποσοστό $2/3 \times 100\% = 66,67\%$, ποσοστό επί του συνόλου $66,67\% \times 3,33 = 2,22\%$, που έχουν αναπτύξει καρδιακή πάθηση αλλά όχι νεφρική , και το υπόλοιπο 33,33 % ποσοστό επί του συνόλου $33,33\% \times 3,33 = 1,11\%$ δεν έχει ούτε καρδιακή ούτε νεφρική νόσο , αλλά έχει μόνο υπέρταση . Έτσι θα μπορούσαμε να σχεδιάσουμε το εξής ενδιαφέρον διάγραμμα .



Ανάλογα διαγράμματα θα μπορούσαμε να κατασκευάσουμε και για τις υπόλοιπες κατηγορίες ανάλογα με τη λαμβανόμενη ποσότητα πρωινού .

Ερώτηση 12 :

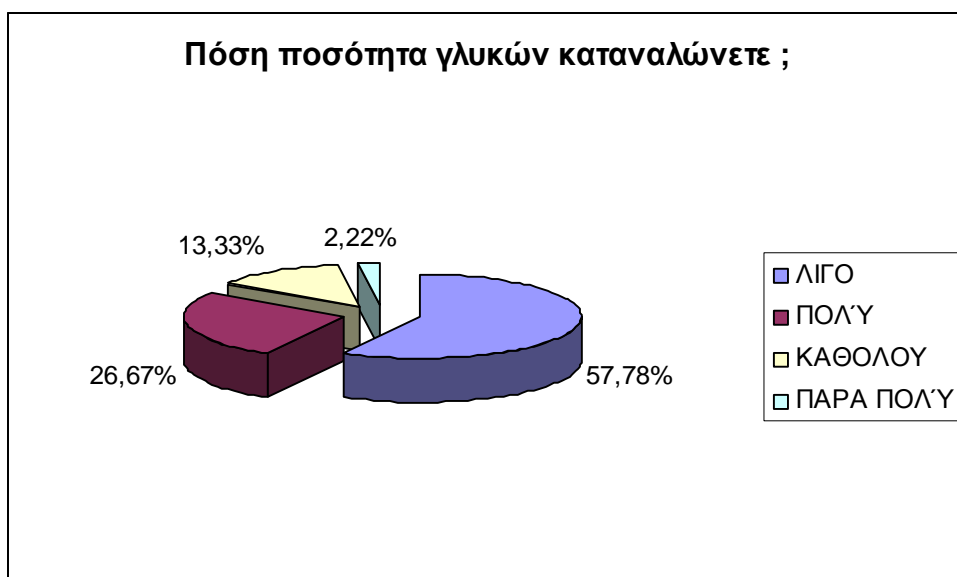
Καταναλώνετε γλυκά και σε τι ποσότητες;

Απάντηση :

Το υψηλότερο ποσοστό 57,78 % ανέφερε ότι καταναλώνει **σχετικά μικρή ποσότητα** γλυκών (n = 52 άτομα επί του συνόλου των 90 ερωτηθέντων υποκειμένων της μελέτης) . Ακολουθούν :

- ο ποσοστό 26,67 % (n = 24 άτομα από τους ερωτηθέντες) που δηλώνει ότι καταναλώνει γλυκά σε **σχετικά μεγάλη ποσότητα** (που όπως γνωρίζουμε είναι μη ενδεδειγμένο σύμφωνα με τις συμβουλές των ιατρών και επαγγελματιών υγείας το να καταναλώνεται μεγάλη ποσότητα γλυκών) ,
- ο ποσοστό 13,33 % (n = 12 άτομα επί του συνόλου των 90 ερωτηθέντων της μελέτης) που αναφέρει ότι δεν καταναλώνει **καθόλου ή σχεδόν καθόλου** γλυκά , ενώ τέλος
- ο υπόλοιπο 2,22 % (n = 2 άτομα) απαντούν πως καταναλώνουν **πάρα πολλή** ποσότητα γλυκών .

Τα συγκεντρωτικά περιγραφικά αποτελέσματα των απαντήσεων στην ανωτέρω ερώτηση έχουν λοιπόν ως εξής σε κυκλικό γράφημα στο Excel :



Ερώτηση 13 :

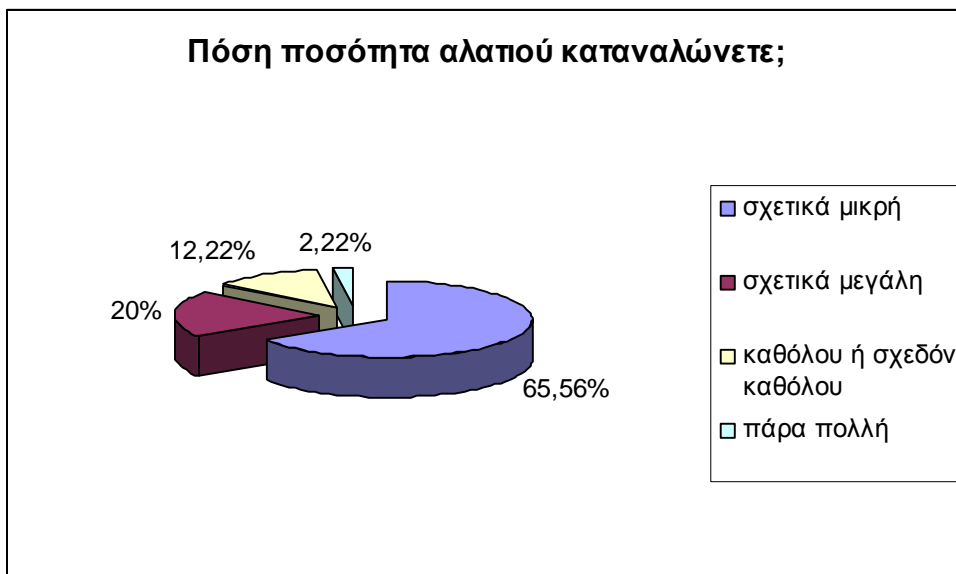
Καταναλώνετε αλάτι και σε τι ποσότητες;

Απάντηση :

Το υψηλότερο ποσοστό 65,56 % ανέφερε ότι καταναλώνει **σχετικά μικρή ποσότητα** αλατιού (n = 59 άτομα επί του συνόλου των 90 ερωτηθέντων υποκειμένων της μελέτης) . Ακολουθούν :

- ποσοστό 20 % (n = 18 άτομα από τους ερωτηθέντες) που δηλώνει ότι καταναλώνει αλάτι σε **σχετικά μεγάλη ποσότητα** (που όπως γνωρίζουμε είναι μη ενδεδειγμένο σύμφωνα με τις συμβουλές των ιατρών και επαγγελματιών υγείας το να καταναλώνεται μεγάλη ποσότητα αλατιού) ,
- ποσοστό 12,22 % (n = 11 άτομα επί του συνόλου των 90 ερωτηθέντων της μελέτης) που αναφέρει ότι δεν καταναλώνει **καθόλου ή σχεδόν καθόλου** αλάτι , ενώ τέλος
- το υπόλοιπο 2,22 % (n = 2 άτομα) απαντούν πως καταναλώνουν **πάρα πολλή** ποσότητα αλατιού .

Τα συγκεντρωτικά περιγραφικά αποτελέσματα των απαντήσεων στην ανωτέρω ερώτηση έχουν λοιπόν ως εξής σε κυκλικό γράφημα στο Excel :



Ερώτηση 14 :

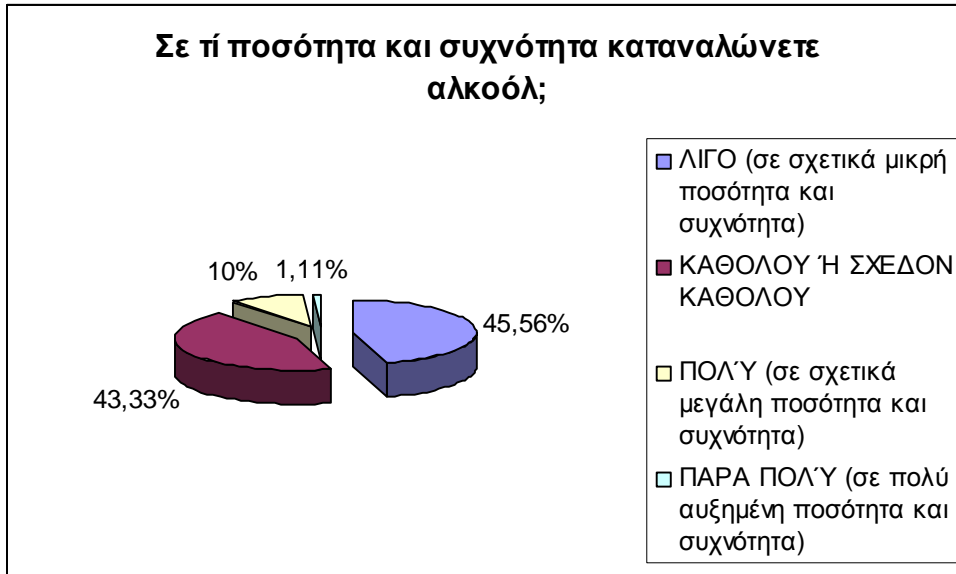
Καταναλώνετε αλκοόλ και σε τι ποσότητες;

Απάντηση :

Τα αποτελέσματα εμφανίζονται σχεδόν ισόποσα κατανεμημένα ανάμεσα σε αυτούς που απάντησαν ότι δεν καταναλώνουν **καθόλου ή σχεδόν καθόλου** αλκοόλ , ποσοστό 43,33 % (n = 39 άτομα επί του συνόλου των 90 ερωτηθέντων υποκειμένων της μελέτης) και αυτούς που απάντησαν ότι καταναλώνουν **λίγο** αλκοόλ , σε σχετικά μικρές ποσότητες και σε σχετικά μικρή συχνότητα , ποσοστό 45,56 % (n = 41 άτομα επί του συνόλου των 90 ερωτηθέντων υποκειμένων της μελέτης). Συλλέχθηκαν όμως και τα εξής μικρά ποσοστά :

- 10 % (n = 9 άτομα από τους ερωτηθέντες) που δηλώνει ότι καταναλώνει αλκοόλ σε **σχετικά μεγάλη ποσότητα και συχνότητα** (που όπως γνωρίζουμε είναι μη ενδεδειγμένο σύμφωνα με τις συμβουλές των ιατρών και επαγγελματιών υγείας το να καταναλώνεται μεγάλη ποσότητα αλκοόλ) ,
- 1,11 % (μόλις n = 1 άτομο από το σύνολο των 90 ερωτηθέντων της μελέτης) που αναφέρει ότι καταναλώνει σε **πολλή μεγάλη ποσότητα και συχνότητα** αλκοόλ.

Τα συγκεντρωτικά περιγραφικά αποτελέσματα των απαντήσεων στην ανωτέρω ερώτηση έχουν λοιπόν ως εξής σε κυκλικό γράφημα στο Excel :



Ερώτηση 15 :

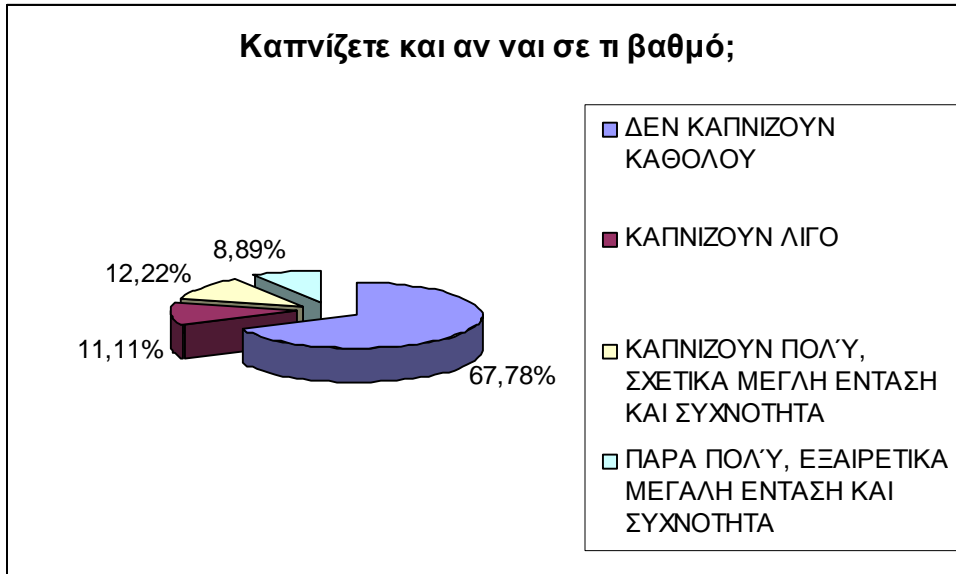
Καπνίζετε και σε τι βαθμό;

Απάντηση :

Προέκυψε το εξαιρετικά ενθαρρυντικό θετικό αποτέλεσμα ότι $n = 61$ άτομα του δείγματος από το σύνολο των 90 ερωτηθέντων υποκειμένων της μελέτης **δεν καπνίζουν καθόλου**, ποσοστό 67,78 % . Οι υπόλοιποι από τους συμμετέχοντες στο δείγμα κατανέμονται σχεδόν ισόποσα ανάμεσα σε

- αυτούς που απάντησαν ότι καπνίζουν **λίγο** , $n = 10$ από το σύνολο των 90 , δηλαδή ποσοστό 11,11% , σε σχετικά μικρό βαθμό και σχετικά μικρή χρονική συχνότητα,
- αυτούς που απάντησαν ότι καπνίζουν **πολύ** , **σε σχετικά μεγάλη ένταση και χρονική συχνότητα** , ποσοστό 12,22 % ($n = 11$ άτομα επί του συνόλου των 90 ερωτηθέντων υποκειμένων της μελέτης), που όπως γνωρίζουμε το κάπνισμα ενοχοποιείται για αιτιώδη διασύνδεση με πληθώρα νοσημάτων της σύγχρονης εποχής και είναι αυστηρά μη ενδεδειγμένο σύμφωνα με συμβουλές ιατρών και επαγγελματιών υγείας . Συλλέχθηκε όμως και το εξίσου μικρό ποσοστό :
- 8,89 % ($n = 8$ άτομα από τους ερωτηθέντες) που δηλώνει ότι καπνίζει **πάρα πολύ** , σε **εξαιρετικά μεγάλη ένταση και συχνότητα**.

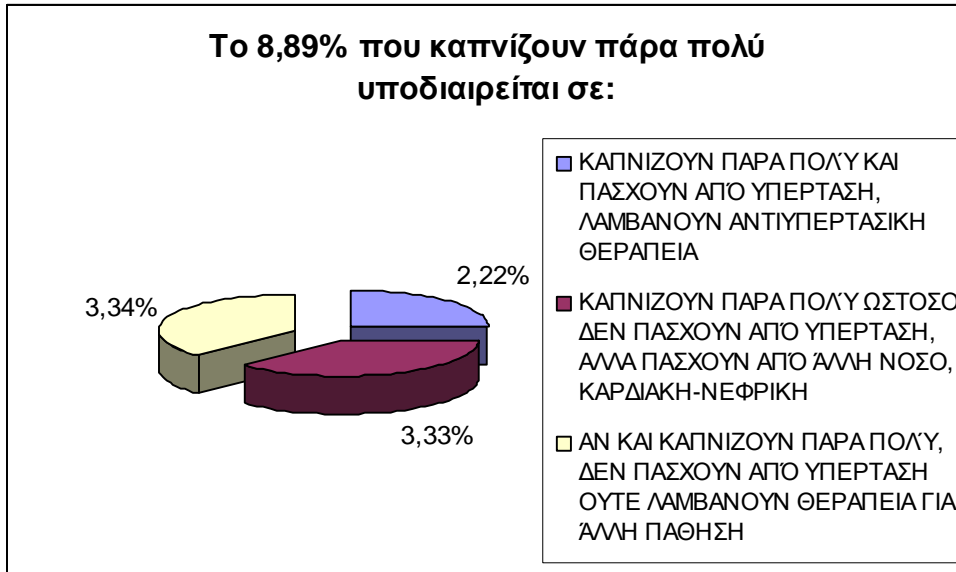
Τα συγκεντρωτικά περιγραφικά αποτελέσματα των απαντήσεων στην ανωτέρω ερώτηση έχουν λοιπόν ως εξής σε κυκλικό γράφημα στο Excel :



Στην προσπάθειά μας να διερευνήσουμε τυχόν αιτιώδη διασύνδεση μεταξύ υπέρτασης και καπνίσματος , που είναι το επόμενο εύλογο ερώτημα στατιστικής αναζήτησης που ανακύπτει στο συγκεκριμένο σημείο , θα μπορούσαμε να επισημάνουμε ότι το 8,89 % που δήλωσαν ότι καπνίζουν **πάρα πολύ** υποδιαιρείται περαιτέρω σε:

- αυτούς που πάσχουν και από υπέρταση και λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία (n = 2 από τους 8 , ποσοστό 2,22 % επί του συνόλου),
- αυτούς που ενώ καπνίζουν πάρα πολύ δεν πάσχουν από υπέρταση αλλά πάσχουν από κάποια άλλη πάθηση καρδιακή ή νεφρική και λαμβάνουν φάρμακα γι αυτήν την πάθηση (n = 3 από τους 8 , ποσοστό 3,33% επί του συνόλου των ερωτηθέντων) και
- αυτούς που αν και καπνίζουν πάρα πολύ εντούτοις δεν πάσχουν από υπέρταση ούτε πάσχουν από κάποια άλλη πάθηση ούτε λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για άλλη πάθηση και έτσι δηλώνουν απόλυτα υγιείς, και αποτελούν το υπόλοιπο 3,34% (n = 3 από τους 8) .

Συμπέρασμα : δεν διαπιστώθηκε επομένως στα μεμονωμένα πλαίσια του δικού μας δείγματος κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση υπέρτασης – καπνίσματος . Απεικονίζουμε τα παραπάνω ποσοστά σε κυκλικό γράφημα στο Excel:

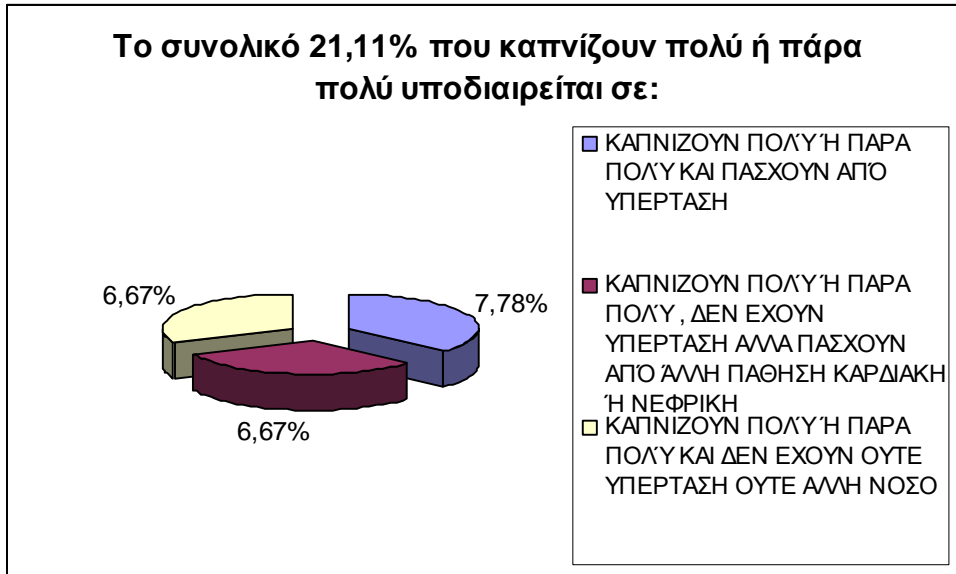


Βέβαια , για ακριβέστερη ανίχνευση μιας αιτιώδους διασύνδεσης υπέρτασης και καπνίσματος στα άτομα του δείγματός μας , θα ήταν ορθότερο να συσχετίσουμε την παράμετρο αν νοσεί από υπέρταση ή όχι το σύνολο των ατόμων που απάντησαν ότι καπνίζουν πολύ είτε πάρα πολύ . Σε αυτή την περίπτωση θα λαμβάναμε ακριβέστερα και πληρέστερα αποτελέσματα :

Το σύνολο των ερωτηθέντων που απάντησαν πολύ ή πάρα πολύ στην ερώτηση του καπνίσματος είναι $N = 11+8 = 19$ και κατανέμονται σε :

- $n = 7$ από τους 19 (ποσοστό 7,78% επί του συνόλου του δείγματος) που πάσχουν από υπέρταση και από αυτούς εν συνεχεία η πλειοψηφία (αν και όχι όλοι) λαμβάνουν αντιυπερτασική φαρμακευτική θεραπεία.
- $n = 6$ από τους 19 (ποσοστό 6,67% επί του συνόλου του δείγματος) που μπορεί να καπνίζουν σε μεγάλο βαθμό (πολύ ή πάρα πολύ) ωστόσο δεν έχουν υπέρταση, έχουν όμως άλλη πάθηση καρδιακή ή νεφρική.
- $n = 6$ από τους 19 (ποσοστό 6,67% επί του συνόλου) που παρόλο που καπνίζουν σε μεγάλο βαθμό (πολύ ή πάρα πολύ) δεν έχουν υπέρταση και δηλώνουν υγιείς και από άλλες ασθένειες , δεν λαμβάνουν φάρμακα ούτε για υπέρταση ούτε για άλλη πάθηση.

Συμπερασματικά διαπιστώνουμε ελαφρώς σημαντική στατιστικά συσχέτιση καπνίσματος υπέρτασης , το 1/3 περίπου των καπνιστών του δείγματός μας έχει και υπέρταση. Πάλι στο Excel έχουμε:



Ερώτηση 16 :

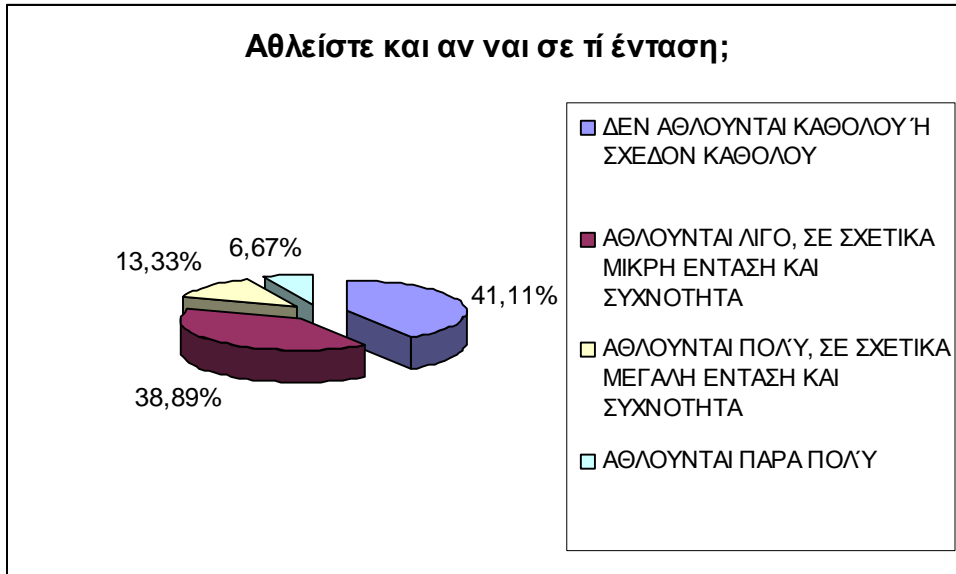
Αθλείστε και αν ναι με τι συχνότητα / ένταση ;

Απάντηση :

Τα αποτελέσματα εμφανίζονται σχεδόν ισόποσα κατανομημένα ανάμεσα σε αυτούς που απάντησαν ότι δεν αθλούνται **καθόλου ή σχεδόν καθόλου**, ποσοστό 41,11 % (n = 37 άτομα επί του συνόλου των 90 ερωτηθέντων υποκειμένων της μελέτης) και αυτούς που απάντησαν ότι αθλούνται **λίγο**, σε σχετικά μικρή ένταση και συχνότητα , ποσοστό 38,89 % (n = 35 άτομα επί του συνόλου των 90 ερωτηθέντων υποκειμένων της μελέτης). Συλλέχθηκαν όμως και τα εξής μικρά ποσοστά :

- 13,33 % (n = 12 άτομα από τους ερωτηθέντες) που δηλώνει ότι αθλείται σε **σχετικά μεγάλη ένταση και συχνότητα** (όπως γνωρίζουμε η άθληση είναι ενδεδειγμένη και συνιστώμενη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές ιατρών και επαγγελματιών υγείας) ,
- 6,67 % (μόλις n = 6 άτομα από το σύνολο των 90 ερωτηθέντων της μελέτης) που αναφέρει ότι αθλείται σε **πολλή μεγάλη ένταση και συχνότητα (συστηματική άθληση)**.

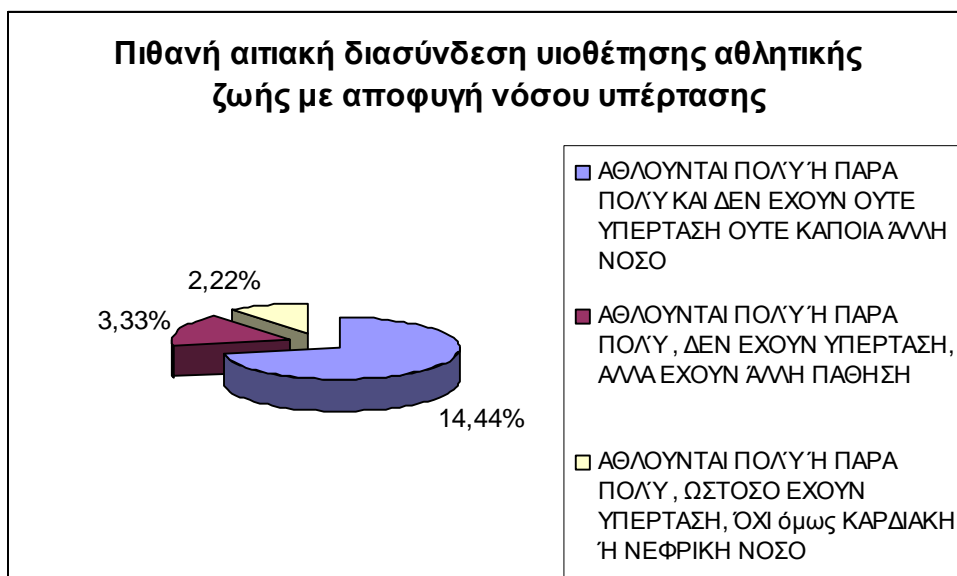
Τα συγκεντρωτικά περιγραφικά αποτελέσματα των απαντήσεων στην ανωτέρω ερώτηση έχουν λοιπόν ως εξής σε κυκλικό γράφημα στο Excel :



Παρατήρηση : Από το σύνολο αυτών που αθλούνται πολύ ή πάρα πολύ , αθροιστικά $13,33 + 6,67 = 20\%$ επί του συνόλου του δείγματος , δηλαδή $N = 12+6 = 18$ άτομα , διαπιστώνουμε μία καλή κατάσταση της υγείας τους που συσχετίζεται σε πολύ μικρό βαθμό σημαντικότητας με τη νόσο της υπέρτασης , συγκεκριμένα από αυτούς:

- $n = 13$ δηλαδή ποσοστό $14,44\%$ επί του συνόλου του δείγματος , δηλώνουν απόλυτα υγιείς και δεν έχουν ούτε υπέρταση ούτε κάποια άλλη νόσο, ούτε λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή .
- $n = 3$ δηλαδή ποσοστό $3,33\%$ επί του συνόλου του δείγματος , δηλώνουν πως δεν έχουν υπέρταση ωστόσο λαμβάνουν φάρμακα για κάποια άλλη πάθηση (όχι καρδιακή ή νεφρική), προφανώς η πάθησή τους αυτή για την οποία λαμβάνουν φάρμακα δεν επηρεάζει την αθλητική τους δραστηριότητα.
- εμφανίζονται όμως και $n = 2$ δηλαδή ποσοστό $2,22\%$ επί του συνόλου του ερωτηθέντος δείγματος , που αν και υιοθετούν αθλητικές συνήθειες έχουν υπέρταση.

Αυτά έχει ενδιαφέρον να τα παραστήσουμε σε κυκλικό γράφημα:



Ερώτηση 17 :

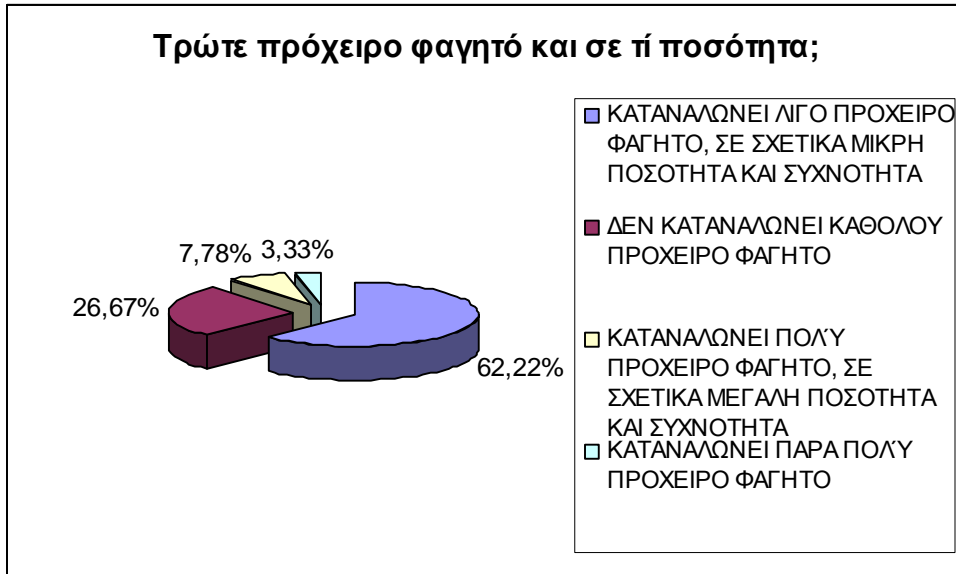
Τρώτε πρόχειρο φαγητό και σε τι ποσότητα ;

Απάντηση :

Το υψηλότερο ποσοστό 62,22 % ανέφερε ότι καταναλώνει **σχετικά μικρή ποσότητα** πρόχειρου φαγητού (n = 56 άτομα επί του συνόλου των 90 ερωτηθέντων υποκειμένων της μελέτης) . Ακολουθούν :

- ποσοστό 26,67 % (n = 24 άτομα από τους ερωτηθέντες) που δηλώνει ότι δεν καταναλώνει καθόλου πρόχειρο φαγητό , ένα ιδιαίτερα θετικό και ενθαρρυντικό αποτέλεσμα αφού όπως γνωρίζουμε είναι ενδεδειγμένο σύμφωνα με τις συμβουλές ιατρών και επαγγελματιών υγείας το να αποφεύγεται η κατανάλωση πρόχειρου φαγητού ,
- ποσοστό 7,78 % (n = 7 άτομα επί του συνόλου των 90 ερωτηθέντων της μελέτης) που αναφέρει ότι καταναλώνει **πολύ** πρόχειρο φαγητό , σε σχετικά μεγάλη ποσότητα ή χρονική συχνότητα , ενώ τέλος
- το υπόλοιπο 3,33 % (n = 3 άτομα) απαντούν πως καταναλώνουν **πάρα πολλή** ποσότητα πρόχειρου φαγητού .

Τα συγκεντρωτικά περιγραφικά αποτελέσματα των απαντήσεων στην ανωτέρω ερώτηση έχουν λοιπόν ως εξής σε κυκλικό γράφημα στο Excel :

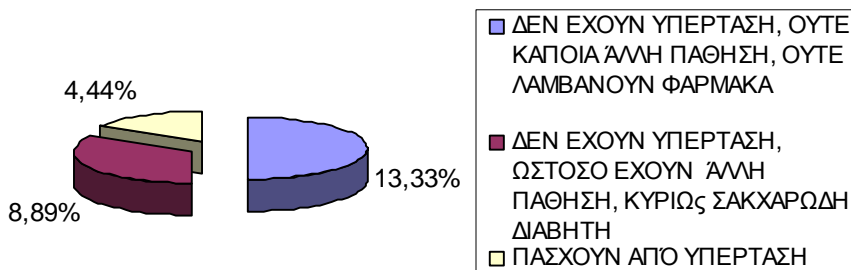


Η κατανάλωση πρόχειρου φαγητού γνωρίζουμε ότι δημιουργεί προβλήματα υγείας και ενοχοποιείται για αιτιώδη συσχέτιση με εμφάνιση νοσημάτων, σχετιζομένων σε μεγάλο βαθμό με την παχυσαρκία και με την πρόσληψη οξειδωτικών ουσιών. Στην περίπτωση του δείγματός μας αυτό επιβεβαιώνεται άραγε; Ας εξετάσουμε το σύνολο αυτών που δηλώνουν ότι δεν καταναλώνουν πρόχειρο φαγητό, ανάμεσα σε αυτούς εμφανίζονται άτομα με υπέρταση και άτομα χωρίς υπέρταση, συγκεκριμένα από το σύνολο των 24 ατόμων, ποσοστό 26,67%, που δεν καταναλώνουν καθόλου πρόχειρο φαγητό:

- $n = 12$, ποσοστό 13,33% επί του συνόλου των ερωτηθέντων, δηλώνουν απόλυτα υγιείς και δεν έχουν υπέρταση, ούτε κάποια άλλη πάθηση, ούτε λαμβάνουν φάρμακα για κάποια άλλη πάθηση.
- $n = 8$, ποσοστό 8,89%, δηλώνουν ότι δεν έχουν υπέρταση όμως λαμβάνουν φάρμακα για κάποια άλλη πάθηση, δύο από αυτούς, το 25% αυτών, πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη.
- οι υπόλοιποι $n = 4$, το υπόλοιπο ποσοστό 4,44% από το 26,67% πάσχουν από υπέρταση.

Ενδιαφέρον θα ήταν να απεικονίσουμε τα προκύπτοντα αυτά στοιχεία σε κυκλικό γράφημα:

Όσοι δεν καταναλώνουν καθόλου πρόχειρο φαγητό (26,67% του συνόλου) κατανέμονται περαιτέρω σε:



Συμπέρασμα : η αποφυγή κατανάλωσης πρόχειρου φαγητού μπορεί να συσχετιστεί με αποφυγή της υπέρτασης και άλλων νόσων, αφού σχεδόν οι μισοί δεν πάσχουν από κάποια πάθηση. Ωστόσο πρέπει να λάβουμε υπόψη μας ότι η σχέση των παραπάνω παραμέτρων , δηλαδή υπέρτασης – κατανάλωσης πρόχειρου φαγητού μπορεί να μην είναι αιτιακή αλλά σχέση αποτελέσματος, δηλαδή η περιορισμένη κατανάλωση πρόχειρου φαγητού μπορεί να συνιστάται ή να επιβάλλεται σε αυτούς που ανήκουν στα ποσοστά 4,44% και 8,89% εξαιτίας θεραπευτικής διαχείρισης της πάθησης από την οποία πάσχουν, κυρίως δε του σακχαρώδη διαβήτη, που συνήθως απαιτεί διακοπή πρόχειρων διατροφικών συνηθειών.

Ερώτηση 18 :

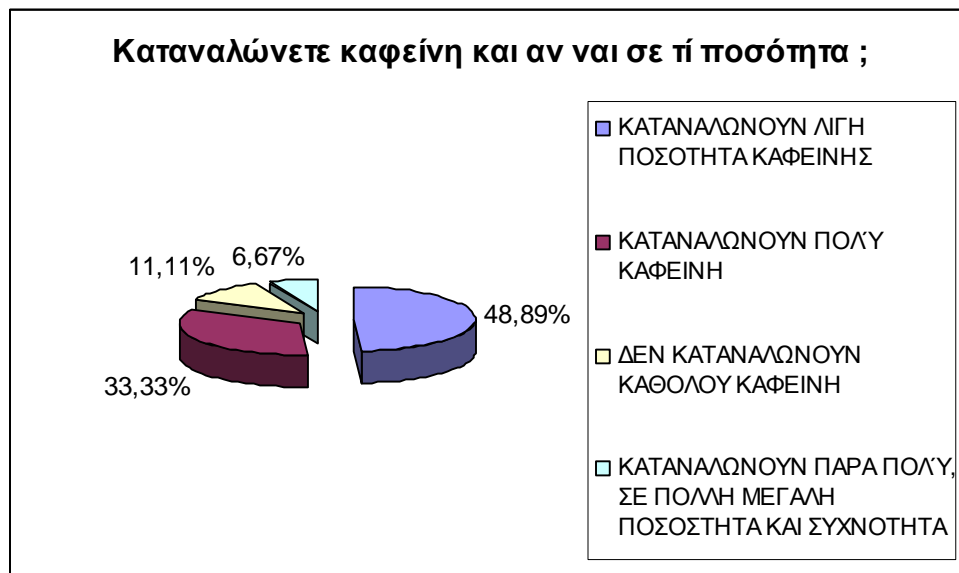
Καταναλώνετε καφεΐνη και σε τι ποσότητα ;

Απάντηση :

Οι προτιμήσεις των ατόμων του δείγματός μας για την καφεΐνη εμφανίζονται περισσότερο μετατοπισμένες προς μία σχετικά μικρή κατανάλωση σε ποσότητα και συχνότητα αυτών που απάντησαν ότι καταναλώνουν **λίγο** καφέ , ποσοστό 48,89 % (n = 44 άτομα επί του συνόλου των 90 ερωτηθέντων της μελέτης) . Ακολουθούν αυτοί που απάντησαν ότι καταναλώνουν **πολύ** καφέ , σε σχετικά μεγάλη ποσότητα και συχνότητα , ποσοστό 33,33 % (n = 30 άτομα επί του συνόλου των 90 ερωτηθέντων υποκειμένων της μελέτης). Τέλος ακολουθούν και τα εξής μικρά ποσοστά :

- 11,11 % (n = 10 άτομα από τους ερωτηθέντες) που δηλώνει ότι δεν καταναλώνει **καθόλου** καφέ ,
- 6,67 % (μόλις n = 6 άτομα από το σύνολο των 90 ερωτηθέντων της μελέτης) που αναφέρει ότι καταναλώνει καφεΐνη **πάρα πολύ** , σε **πολλή μεγάλη ποσότητα και συχνότητα (συστηματική κατανάλωση καφέ)**.

Τα συγκεντρωτικά περιγραφικά αποτελέσματα των απαντήσεων στην ανωτέρω ερώτηση έχουν λοιπόν ως εξής σε κυκλικό γράφημα στο Excel :



10.3

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

• Μέρος Πρώτο

- 1) Φύλο:
 - Άνδρας
 - Γυναίκα
- 2) Ηλικία:
- 3) Μορφωτικό επίπεδο:
 - Μεταπτυχιακός τίτλος ή Διδακτορικό
 - Πτυχίο Ανώτατων Σπουδών
 - Απολυτήριο Μέσης Εκπαίδευσης
 - Απολυτήριο Δημοτικού
 - Δεν πήγε καθόλου σχολείο
- 4) Εργασία:
 - Δημόσιος Υπάλληλος
 - Ιδιωτικός Υπάλληλος
 - Συνταξιούχος
 - Άνεργος
- 5) Βάρος:
- 6) Ύψος:

• Μέρος Δεύτερο

	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΙΣΩΣ
1. Γνωρίζετε τι είναι η αρτηριακή πίεση;			
2. Γνωρίζετε πως γίνεται η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης;			
3. Έχετε μετρήσει την αρτηριακή σας πίεση;			
4. Λαμβάνετε φάρμακα για κάποια πάθηση;			
5. Λαμβάνεται φάρμακα για την αντιμετώπιση της υπέρτασης;			
6. Έχετε προσβληθεί από κάποια καρδιακή πάθηση;			

7. Πάσχετε από κάποια νεφρική νόσο;			
8. Έχετε ιστορικό υπέρτασης;			
9. Έχει υπέρταση κάποιος συγγενής σας;			
10. Έχετε ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη;			

• **Μέρος Τρίτο**

	ΕΛΑΧΙΣΤΑ	ΛΙΓΟ	ΠΟΛΥ	ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
1. Τρώτε πρωινό;				
2. Καταναλώνετε γλυκά;				
3. Καταναλώνετε αλάτι;				
4. Καταναλώνετε αλκοόλ;				
5. Καπνίζετε;				
6. Αθλείστε;				
7. Τρώτε 'πρόχειρο φαγητό';				
8. Καταναλώνετε καφεΐνη;				

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ

ΚΑΙ ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΕΣ ΠΗΓΕΣ

- 1) Blood Pressure , Wikipedia The Free Encyclopedia Web Page, πλήρες URL http://en.wikipedia.org/wiki/Blood_pressure. Τελευταία προσπέλαση Σεπτέμβριος 20 , 2014.
- 2) Vital Signs , Wikipedia The Free Encyclopedia Web Page, πλήρες URL http://en.wikipedia.org/wiki/Vital_signs , Τελευταία προσπέλαση Σεπτέμβριος 11 , 2014.
- 3) Romulo E. Colindres , Alan L. Hinderlitter , Debra L. Bynum , M. Janette Busby – Whitehead , Τμήμα ΙΙΙ Παθήσεις του Καρδιαγγειακού Συστήματος Κεφ. 21 - 24 , Στο : Netter F. H. , Runge Marschall S. , Greganti M. A. Παθολογία - Βασικές Αρχές (1^{ος} Τόμος) , Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης , Αθήνα Πρώτη Έκδοση 2009 .
- 4) Hypertension , Wikipedia The Free Encyclopedia Web Page , <http://en.wikipedia.org/wiki/Hypertension>. Τελευταία προσπέλαση Σεπτέμβριος 25 2014.
- 5) Emile L. Boulpaer , Τμήμα ΙV Το Καρδιαγγειακό Σύστημα Κεφ. 17,22 , Στο : Walter F. Boron, Emile L. Boulpaer Ιατρική Φυσιολογία Κυτταρική και Μοριακή Προσέγγιση (2^{ος} Τόμος) , Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης , Αθήνα Ανανεωμένη Έκδοση 2006 .
- 6) Β. Γ. Σταυρινός - Δ. Β. Παναγιωτάκος Βιοστατιστική , Εκδόσεις Gutenberg , Αθήνα Πρώτη Έκδοση Ιανουάριος 2007 .
- 7) Orthostatic Hypertension , Wikipedia The Free Encyclopedia Web Page, πλήρες URL http://en.wikipedia.org/wiki/Orthostatic_hypertension Τελευταία προσπέλαση Αύγουστος 14 , 2014.
- 8) Pathophysiology of hypertension , Wikipedia The Free Encyclopedia Web Page, πλήρες URL http://en.wikipedia.org/wiki/Pathophysiology_of_hypertension Τελευταία προσπέλαση Αύγουστος 16 , 2014.
- 9) Total Peripheral Resistance , Wikipedia The Free Encyclopedia Web Page, πλήρες URL http://en.wikipedia.org/wiki/Total_peripheral_resistance Τελευταία προσπέλαση Σεπτέμβριος 16 , 2014.
- 10) Herzzeitvolumen (HMV) , Wikipedia die freie Enzyklopaedie Web Page , <http://de.wikipedia.org/wiki/Herzminutenvolumen>. Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης Οκτώβριος 2 , 2014.

- 11) Chobanian AV , “Clinical Practice. Isolated systolic hypertension in the elderly” , N. Engl. J. Med. August 2007 , 357 (8) : 789-96.
- 12) Ziemann SJ , Melenovsky V , Kass DA , “Mechanisms , pathophysiology, and therapy of arterial stiffness” , Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. May 2005 , 25 (5) : 932-43.
- 13) Versari D. , Daghini E. , Virdis A., Ghiadoni L. , Taddei S. , “Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension” , Br. J. Pharmacol. June 2009 , 157 (4) : 527-36.
- 14) Oparil S. , Zaman Ma, Calhoun DA , “Pathogenesis of hypertension” , Ann. Intern. Med. November 2003 , 139 (9) : 761-76.
- 15) Luft FC , “Molecular genetics of human hypertension” , Curr. Op. in Nephrol. And Hyperten. May 2000 , 9 (3) : 259-66.
- 16) Segura J. , Ruliope LM , “Obesity, essential hypertension and renin-angiotensin system” , Public Health Nutrition October 2007 , 10 (10A) : 1151-5.
- 17) Collins R. , MacMahon S. , “Blood pressure , antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease.” Br Med Bull 1994 ; 50:272-298.
- 18) Camila Manrique MD , Guido Lastra MD , Michael Gardner MD , and James R. Sowers MD , “The Renin Angiotensin Aldosterone System in Hypertension : Roles of Insulin Resistance and Oxidative Stress” , Med Clin North Am. May 2009 , 93(3): 569-582.
- 19) Muniyappa R. , Quon MJ. , “Insulin action and insulin resistance in vascular endothelium .” , Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2007 ; 10: 523–30.
- 20) Potenza MA , Marasciulo FL , Chieppa DM , et al. , “Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production.” , Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005 ; 289: H 813–22.
- 21) Cooper SA , Whaley-Connell A , Habibi J. , et al. “Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance” , Am J Physiology Heart Circ Physiol. 2007 ; 293: H2009-23.
- 22) Lindon M.H. Wing M.B. , B.S. , Christopher M. Reid Ph.D. , Philip Ryan M.B. , B.S. , Lawrence J. Beilin M.D. , Mark A. Brown M.B. , B.S. et al for the Second Australian National Blood Pressure Study Group , “A Comparison of Outcomes with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors and Diuretics for Hypertension in patients over 40” , N Engl J Med 2003 , 348: 583-592.
- 23) Δημοσιεύσεις , Ελληνική Εταιρεία Μελέτης της Υπέρτασης (Ε.Ε.Μ.Υ.) Web Site , <http://www.hypertension.gr/Content/publication02.aspx>. Τελευταία προσπέλαση Σεπτέμβριος 9 , 2014.
- 24) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group , “Major Outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-

converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic.” , JAMA 2002 ; 288: 2981-97.

25) Lithell H. , Hansson L. , Skogg I. , et al “The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) : principal results of a randomized double-blind intervention trial “ , J. Hypertens 2003 ; 21: 875-86.

26) Medical Research Council Working Party. “MRC trial of treatment of mild hypertension : principal results”. Br Med J (Clin Res Ed) 1985 ; 291: 97-104.

27) Hansson L. , Lindholm L.H. , Niskanen L. , et al. “Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial” . Lancet 1999; 353: 611-616.

28) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists’ Collaboration. “Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials”. Lancet 2000; 356: 1955-1964.

29) Στεφανιαία καρδιοπάθεια και υπέρταση , Ελληνική Εταιρεία Μελέτης της Υπέρτασης (E.E.M.Y.) Web Site , <http://www.hypertension.gr/pdf-unlocked/publication04.pdf>. Τελευταία προσπέλαση Σεπτέμβριος 9 , 2014.

30) Veterans Administration Co-operative Study Group on Antihypertensive Agents. “Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg”. JAMA 1970 ; 213 1143-1152.

31) Κόλυβα-Μαχαίρα Φ. – Μπόρα-Σέντα Ε. , Στατιστική Θεωρία και Εφαρμογές , Εκδόσεις ΖΗΤΗ , Θεσσαλονίκη Δεύτερη Έκδοση 1998.

32) Randomized controlled trial (redirected from Double-blind placebo controlled trial), Wikipedia The Free Encyclopedia Web Page , πλήρες URL http://en.wikipedia.org/wiki/Randomized_controlled_trial , Τελευταία προσπέλαση Σεπτέμβριος 19 , 2014.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

Τι είναι οι διπλές – τυφλές δοκιμαστικές πειραματικές μελέτες (double – blind experimental trials) στην ιατρική και τη νοσηλευτική ;

Τι είναι τα διπλά – τυφλά πειράματα ελεγχόμενα με εικονικό φάρμακο placebo (double – blind placebo controlled trials) ; ³²

Η πλειοψηφία των μελετών που παρουσιάστηκαν παραπάνω , για την συγκριτική ανάλυση των θεραπευτικών αγωγών **υπερτασικών** ατόμων , ήταν διπλές – τυφλές δοκιμαστικές πειραματικές μελέτες , ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο placebo .

Σε μία πειραματική μελέτη συμμετέχουν ο δοκιμαστής και τα υποκείμενα της μελέτης , δηλαδή τα άτομα που υποβάλλονται στη δοκιμασία για την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς το υπό εξέταση χαρακτηριστικό τους. (υποκείμενα της μελέτης στην προκειμένη περίπτωση ήταν τα υπερτασικά άτομα που τους εκχωρούντο οι θεραπείες) .

Ένα τυφλό ή τυφλωμένο πείραμα είναι ένα πείραμα , στο οποίο αποκρύπτονται από τον δοκιμαστή ή από τα υποκείμενα (συμμετέχοντα άτομα), ή και από τους δύο , πληροφορίες σχετικά με το τεστ οι οποίες θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αποκλίσεις από την αμεροληψία των αποτελεσμάτων , με αποτέλεσμα να είναι σκόπιμο τέτοιου είδους πληροφορίες να αποκαλύπτονται μόνο μετά την ολοκλήρωση της πειραματικής διαδικασίας . Η μεροληψία θα μπορούσε να είναι εκούσια (εκ προθέσεως) ή ακούσια (ασυνείδητη) . Εάν τόσο ο δοκιμαστής (tester) όσο και τα υποκείμενα της μελέτης , δηλαδή τα εξεταζόμενα άτομα , είναι «τυφλωμένοι» η μελέτη αποτελεί μία διπλή – τυφλή δοκιμαστική πειραματική μελέτη .

Οι τυφλές δοκιμές χρησιμοποιούνται σε οποιοδήποτε τομέα ή έκφανση της επιστήμης , όπου τα στοιχεία πρόκειται να συγκριθούν χωρίς να επηρεάζονται άμεσα και μεροληπτικά από τις προτιμήσεις ή τις προσδοκίες των δοκιμαστών . Για παράδειγμα σε κλινικές δοκιμαστικές μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας φαρμακευτικών σκευασμάτων και διαδικασιών (θεραπευτικών σχημάτων) , χωρίς την επίδραση placebo ή placebo , χωρίς μεροληψία ή προκαταλήψεις του παρατηρητή , και χωρίς συνειδητή παραπλάνηση . Άλλο παράδειγμα θα μπορούσαν να είναι οι συγκριτικές δοκιμαστικές μελέτες εμπορικών προϊόντων γενικότερα και όχι μόνο φαρμακευτικών σκευασμάτων , για να αξιολογηθούν αντικειμενικά οι προτιμήσεις των χρηστών χωρίς να επηρεάζονται επί παραδείγματι από την

επωνυμία του προϊόντος (branding) και άλλες ιδιότητες που δεν υποβάλλονται στη δοκιμασία .

Τύφλωση κατά την πειραματική μελέτη μπορεί να επιβληθεί σε ερευνητές , τεχνικούς , χρηματοδότες , μα κυρίως στα υποκείμενα (συμμετέχοντα άτομα , που υποβάλλονται στην δοκιμαστική εξέταση κάποιου στατιστικού χαρακτηριστικού τους) . Το αντίθετο μιας τυφλής μελέτης είναι μια ανοικτή μελέτη .

Τα τυφλά πειράματα αποτελούν ένα σημαντικό εργαλείο της επιστημονικής μεθόδου . Εφαρμόζονται σε πολλούς τομείς της έρευνας - όπως στην ιατρική , την ψυχολογία και τις κοινωνικές επιστήμες , τις φυσικές επιστήμες , όπως τη φυσική και τη βιολογία , σε εφαρμοσμένες επιστήμες όπως την έρευνα αγοράς και πολλές άλλες . Σε ορισμένους επιστημονικούς κλάδους όπως τις δομικές φαρμακευτικώνσκευασμάτων , τα τυφλά πειράματα θεωρούνται απαραίτητα .

Ο όρος «τυφλή» μελέτη ή «τυφλωμένα» άτομα της μελέτης , όταν χρησιμοποιούνται υπό την έννοια αυτή , αποτελούν προφανώς μεταφορικές προεκτάσεις της κυριολεκτικής ιδέας της κάλυψης των ματιών κάποιου (blindfolding) . Ο όρος «συγκαλυμμένη» μελέτη ή μάσκα – μελέτη μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν κατά τον σχεδιασμό πειραμάτων , με την ίδια έννοια , αυτό συμβαίνει εν προκειμένω κυρίως στον τομέα της οφθαλμολογίας , για να μην δημιουργείται σύγχυση με τη λέξη «τυφλός» που χρησιμοποιείται με την κυριολεκτική έννοια του όρου .

Οι διπλές – τυφλές δοκιμασίες στην ιατρική και τη νοσηλευτική αποτελούν έναν ιδιαίτερα αυστηρό και περιοριστικό τρόπο διεξαγωγής του πειράματος , που επιχειρεί να εξαλείψει κατά το δυνατόν πλήρως υποκειμενικές , μη αναγνωρισμένες προκαταλήψεις και μεροληψίες που φέρονται από τα υποκείμενα και τους οργανωτές της μελέτης . Εφαρμόστηκαν συχνά αλλά όχι αποκλειστικά σε πειράματα δοκιμών σε ανθρώπινα υποκείμενα (συμμετέχοντα άτομα) , ενώ για πρώτη φορά χρησιμοποιήθηκαν από τον ψυχίατρο WHR Rivers στην διερεύνηση της «νεύρωσης πολέμου» , πιο γνωστή ως «καταπληξία κελύφους» . Προφανώς , στις περισσότερες περιπτώσεις , τα διπλά – τυφλά πειράματα διεξάγονται για να επιτευχθεί ένα υψηλότερο επίπεδο επιστημονικής αυστηρότητας , απ' ό, τι στα ανοικτά πειράματα . Σε αυτές τις διπλές – τυφλές μελέτες ούτε οι συμμετέχοντες ούτε οι ερευνητές γνωρίζουν επακριβώς ποιοι συμμετέχοντες ανήκουν στην ομάδα ελέγχου ούτε στην ομάδα δοκιμής . Μόνο μετά την ολοκλήρωση της καταγραφής , και σε ορισμένες περιπτώσεις και της ανάλυσης , του συνόλου των στοιχείων , μαθαίνουν οι ερευνητές όντως ποιοί συμμετέχοντες ήταν ποιοί . Έτσι , η εκτέλεση ενός πειράματος με διπλή – τυφλή μέθοδο μπορεί να ελαττώσει πολύ σημαντικά την ισχύ των προκαταλήψεων , της μεροληψίας και των φυσικών νύξεων όπως για παράδειγμα την επίδραση του φαινομένου placebo , τη μεροληψία του παρατηρητή και τη μεροληψία του πειραματιστή , κάτι που θα μπορούσε να νοθεύσει τα αποτελέσματα κάνοντας τους ερευνητές και τους συμμετέχοντες να συμπεριφέρονται διαφορετικά από την αυθόρμητη καθημερινότητά τους . Σε οποιοδήποτε σχεδιασμό διπλής – τυφλής έρευνας ένα κρίσιμο μέρος αποτελούν οι τυχαίες αναθέσεις των υποκειμένων της μελέτης , δηλαδή των υπό

δοκιμασία ατόμων , στις πειραματικές ομάδες ελέγχου . Η διαδικασία αυτή καλείται τυχαιοποίηση , όπως είδαμε σε όλες τις μελέτες επιβίωσης υπέρτασης που αναλύθηκαν στις προηγούμενες παραγράφους . Το κλειδί (η βασική παράμετρος) που προσδιορίζει τα άτομα που συμμετέχουν στη μελέτη και σε ποια ομάδα ανήκαν , φυλάσσεται από τρίτο πρόσωπο (οργανισμό , εταιρεία , θεσμό) και δεν αποκαλύπτεται στους συμμετέχοντες έως τη λήξη της μελέτης .

Στις διπλές – τυφλές πειραματικές μεθόδους , τόσο οι γιατροί όσο και οι υπερτασικοί ασθενείς ήταν απολύτως αμερόληπτοι , ανεπηρέαστοι και ανεξάρτητοι . Οι διπλές – τυφλές μέθοδοι μπορούν να εφαρμοστούν σε οποιαδήποτε πειραματική κατάσταση , στην οποία υπάρχει πιθανότητα τα καταληκτικά σημεία (αποτελέσματα) να επηρεαστούν από συνειδητή / ασυνείδητη προκατάληψη , εκ μέρους ερευνητών ή συμμετεχόντων . Π.χ. σε μελέτες σε ανθρώπους σχετικά με τη σύγκριση θεραπευτικών μεθόδων μιας νόσου , όπως της υπέρτασης , συχνά τόσο ο φροντιστής των ασθενών (δηλαδή ο επιλαμβάνων θεράπων ιατρός) όσο και οι αξιολογητές των αποτελεσμάτων καθώς και οι ασθενείς τυφλώνονται , αλλιώς ο φροντιστής μπορεί να αντιμετωπίσει τα υπό έλεγχο υποκείμενα με διαφορετικό τρόπο και να αλλοιώσει τα αποτελέσματα .

Πειράματα ελεγχόμενα μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή συχνά αναφέρονται εσφαλμένα επίσης ως διπλά – τυφλά πειράματα , καθώς το χρησιμοποιούμενο λογισμικό δεν μπορεί να προκαλέσει τον τύπο άμεσης μεροληψίας μεταξύ ερευνητών και υποκειμένων της μελέτης που απαιτείται για να αποδοθεί ένας τέτοιος χαρακτηρισμός . Χαρακτηριστικό παράδειγμα ελεγχόμενων διπλά – τυφλών δοκιμών , πέραν από τις εφαρμογές στην ιατρική , είναι τα συστήματα ψηφοφορίας όπου η μεροληψία μπορεί εύκολα να κατασκευαστεί σ' ένα φαινομενικά απλό σύστημα που βασίζεται σε χρήση μηχανής . Σε πλήρη αναλογία με τον ανθρώπινο ερευνητή , το τμήμα του χρησιμοποιούμενου λογισμικού που παρέχει την αλληλεπίδραση με τον ανθρώπινο , παρουσιάζεται στον συμμετέχοντα , υποκείμενο της μελέτης , ως ο τυφλός ερευνητής.

ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΔΙΠΛΩΝ – ΤΥΦΛΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ

Οι διπλές – τυφλές πειραματικές δοκιμασίες είναι σχετικά εύκολο να αποβούν επιτυχείς σε μελέτες φαρμάκων , εάν διαμορφωθεί το δοκιμαζόμενο φάρμακο και το ελεγχόμενο (που μπορεί να είναι είτε ένα εικονικό φάρμακο είτε ένα καθιερωμένο) έτσι ώστε να έχουν πανομοιότυπη εμφάνιση (σε χρώμα , γεύση κλπ.) . Οι ασθενείς τυχαιοποιούνται άλλοι στην ομάδα ελέγχου και άλλοι στην πειραματική ομάδα , και τους παρέχονται τυχαίοι αριθμοί από έναν συντονιστή μελέτης , ο οποίος επίσης κωδικοποιεί και τις χορηγούμενες φαρμακευτικές θεραπείες με τυχαίους αριθμούς . Ούτε οι ασθενείς ούτε οι ερευνητές , που ελέγχουν την έκβαση του πειράματος , δεν γνωρίζουν ποιος λαμβάνει και ποια θεραπεία . Μέχρις ότου η πειραματική συγκριτική μελέτη ολοκληρωθεί και η τυχαία κωδικοποίηση «σπάσει» .

Αποτελεσματική τύφλωση μπορεί να είναι δύσκολο να επιτευχθεί όταν η θεραπεία είναι ιδιαίτερα αποδοτική (μάλιστα , μελέτες έχουν ανασταλεί σε περιπτώσεις όπου οι δοκιμές συνδυασμών φαρμάκων ήταν τόσο αποτελεσματικές , που θεωρήθηκε ανήθικο και αντιδεοντολογικό να συνεχιστεί η παρακράτηση των ευρημάτων από την ομάδα ελέγχου) . Ομοίως είναι δύσκολη η επιτυχία μιας αποτελεσματικής τύφλωσης σε περίπτωση που η χορηγούμενη θεραπευτική αγωγή έχει πολύ χαρακτηριστική γεύση , ή έχει ασυνήθιστες παρενέργειες . Είναι επίσης δύσκολο να χρησιμοποιηθεί η διπλή – τυφλή μέθοδος για να συγκριθούν χειρουργικές και μη – χειρουργικές επεμβάσεις , αν και ψευδο – χειρουργική παρέμβαση που περιλαμβάνει μία απλή τομή , θα μπορούσε να επιτραπεί ηθικά . Ένα καλό κλινικό πρωτόκολλο θα προβλέψει αυτά τα ενδεχόμενα προβλήματα , για να διασφαλίσει μία τύφλωση όσο πιο αποτελεσματική γίνεται . Έχει επίσης υποστηριχθεί ότι ακόμα και σε ένα καλώς ορισμένο διπλό – τυφλό πείραμα , γενικές στάσεις του πειραματιστή όπως σκεπτικισμός ή το αντίθετο ενθουσιασμός απέναντι στην δοκιμαζόμενη διαδικασία , μπορεί να μεταφερθούν υποσυνείδητα και στα υποκείμενα της μελέτης (ασθενείς) .

Βάσει τεκμηριωμένων στοιχείων οι επαγγελματίες υγείας κατά κανόνα προτιμούν τυφλές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές RCT (= randomized controlled trials) , όπου αυτό είναι εφικτό από απόψεως πειραματικού σχεδιασμού . Αυτές οι RCTs βρίσκονται υψηλά στην ιεραρχία των αποδεικτικών στοιχείων . Μόνο μία μετα – ανάλυση διαφόρων καλά σχεδιασμένων τυχαιοποιημένων μελετών RCTs μπορεί να θεωρηθεί πιο αξιόπιστη .

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

RCTs : ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμαστικές μελέτες είναι ένας ειδικός τύπος επιστημονικού πειράματος , που αποτελεί το χρυσό πρότυπο για τις κλινικές δοκιμές . Οι τυχαιοποιημένες αυτές μελέτες χρησιμοποιούνται συχνά για να δοκιμαστεί η αποτελεσματικότητα των διαφόρων τύπων ιατρικής παρέμβασης μέσα σε έναν πληθυσμό ασθενών . Οι τυχαιοποιημένες μελέτες μπορούν επίσης να εξασφαλίσουν την ευκαιρία για τη συγκέντρωση χρήσιμων πληροφοριών σχετικά με δυσμενείς επιπτώσεις , όπως αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με άλλες ουσίες .

Το βασικό χαρακτηριστικό γνώρισμα της συνήθους τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής είναι ότι οι συμμετέχοντες στη μελέτη (υποκείμενα της μελέτης) , μετά την εκτίμηση και αξιολόγηση της καταλληλότητάς τους και της επιλεξιμότητάς τους για πρόσληψη στη δοκιμασία , αλλά πριν ξεκινήσει η παρέμβαση που πρόκειται να τεθεί υπό μελέτη , κατανέμονται τυχαία για να τους εκχωρηθεί (να λάβουν) τη μία ή την άλλη από τις εναλλακτικές θεραπείες . Η έννοια της τυχαίας κατανομής σε πραγματικές δοκιμές (δηλαδή δοκιμές που έχουν να κάνουν με πραγματικά φαινόμενα) είναι περίπλοκη , αλλά εννοιολογικά η διαδικασία είναι τόσο απλή όσο η ρίψη ενός νομίσματος . Μετά την τυχαιοποίηση οι δύο ή περισσότερες ομάδες στις οποίες έγινε η κατανομή αντιμετωπίζονται ισότιμα . Οι μόνες διαφορές ανάμεσα στην περίθαλψη που λαμβάνουν οι διαφορετικές ομάδες , για παράδειγμα διαφορές όσον αφορά τις δοκιμές , τις επισκέψεις στα εξωτερικά ιατρεία και τις κλήσεις παρακολούθησης , θα πρέπει να είναι εκείνες που είναι εγγενείς στις συγκρινόμενες θεραπείες . Το πιο σημαντικό πλεονέκτημα μιας σωστής τυχαιοποίησης είναι ότι ελαχιστοποιεί τη μεροληψία κατανομής . Η μεροληψία και η προκατάληψη κατά την κατανομή σε επιμέρους στατιστικά γκρουπ είναι ανεπιθύμητες . Έτσι μία ορθή τυχαιοποίηση εξισορροπεί τόσο τους γνωστούς όσο και τους άγνωστους προγνωστικούς παράγοντες της μελέτης , κατά την ανάθεση των διαφορετικών συγκρινόμενων θεραπειών στις επιμέρους ομάδες .

Οι όροι τυχαιοποιημένη μελέτη και τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (RCT) πολλές φορές χρησιμοποιούνται ως συνώνυμα . Όμως η ορθή πρακτική από μεθοδολογική άποψη είναι να επιφυλάσσουμε την ονομασία «ελεγχόμενη μελέτη» (RCT) μόνο για τις δοκιμές που περιέχουν ομάδες ελέγχου , στις οποίες συγκρίνονται ομάδες που έλαβαν την πειραματική θεραπεία με ομάδες ελέγχου που δεν έλαβαν τη θεραπεία . Σε αυτές τις περιπτώσεις μιλάμε για μία «ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη» , δηλαδή όταν υπάρχουν ομάδες ελέγχου που δεν λαμβάνουν στην πραγματικότητα την θεραπεία . Τέλος

μιλάμε για «μελέτες θετικού ελέγχου» όταν συγκρίνονται ομάδες που έλαβαν την πειραματική θεραπεία με ομάδες ελέγχου που λαμβάνουν μία προηγουμένως δοκιμασμένη θεραπεία . Ο όρος «τυχαιοποιημένες μελέτες» παραλείπει τη μνεία σε «ελεγχόμενες» και μπορεί να περιγράψει τις μελέτες που συγκρίνουν πολλαπλές ομάδες θεραπείας μεταξύ τους , ελλείπει μίας ομάδας ελέγχου . Ομοίως , αν και η ονομασία RCT «ελεγχόμενες μελέτες» μερικές φορές επεκτείνεται ως «τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές» ή «τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες» , η μεθοδολογικά ορθή πρακτική προκειμένου να αποφευχθεί η ασάφεια στην επιστημονική βιβλιογραφία είναι να διατηρηθεί το «ελεγχόμενη» στον ορισμό του RCT . Δεν είναι όλες οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες γιατί οι έλεγχοι σε ορισμένες περιπτώσεις θα ήταν ανέφικτο ή αντιδεοντολογικό να θεσμοθετηθούν .

Έτσι ο όρος «τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες» αποτελεί μία μεθοδολογικά ορθή εναλλακτική διεύρυνση των RCT μελετών σε τυχαιοποιημένες μελέτες οι οποίες αφορούν αποκλειστικά και μόνο την κλινική έρευνα . Βεβαίως , οι τυχαιοποιημένες μελέτες εφαρμόζονται επίσης και σε άλλους τομείς έρευνας συμπεριλαμβανομένων και πολλών κοινωνικών επιστημών .

Ανάλυση των δεδομένων από τυχαιοποιημένες μελέτες (data analysis)

Τα είδη των στατιστικών μεθόδων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο placebo συγκριτικές μελέτες , εξαρτώνται από τα χαρακτηριστικά των δεδομένων έκβασης και περιλαμβάνουν:

- όταν τα δεδομένα έκβασης (outcome data) είναι διχοτομικής (δηλαδή δυαδικής) μορφής , χρησιμοποιείται λογιστική παλινδρόμηση (π.χ. για να προβλέψει παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση μετά από πρόσληψη πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα - 2 α , στην ηπατίτιδα C) .
- όταν τα δεδομένα έκβασης είναι συνεχή , ανάλυση συνδιακύμανσης (π.χ. για την πρόβλεψη των αλλαγών στα επίπεδα λιπιδίων του αίματος μετά τη λήψη της ατορβαστατίνης σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο) , η οποία ελέγχει τα αποτελέσματα των μεταβλητών πρόβλεψης (προγνωστικών μεταβλητών) .
- για δεδομένα έκβασης που είναι της μορφής time – to –event (χρόνος προς γεγονός) δηλαδή αφορούν την διαχρονική εκδήλωση και εξέλιξη νόσου που οδηγεί σε πιθανά καταληκτικά (τελικά σημεία) , και ενδεχομένως τα αποτελέσματα να μπορούν να λογοκριθούν , εφαρμόζεται η λεγομένη ανάλυση επιβίωσης , όπως έγινε στις υπερτασικές μελέτες που παρουσιάστηκαν

παραπάνω για τη συγκριτική θεώρηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης και συμβατικών διουρητικών , για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης . Άλλο παράδειγμα ανάλυσης επιβίωσης είναι οι εκτιμητές Kaplan – Meier και Cox μοντέλα αναλογικών κινδύνων για την εκτίμηση του χρόνου μέχρι εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου , μετά τη λήψη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στην εμμηνόπαυση .

Ανεξάρτητα από τις στατιστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται , σημαντικές θεωρήσεις στην ανάλυση των δεδομένων των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων πειραματικών μεθόδων (RCTs) αποτελούν τα εξής :

1. Το κατά πόσον μία RCT πρέπει να διακοπεί νωρίς κυρίως λόγω ενδιάμεσων αποτελεσμάτων . Για παράδειγμα μία ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη δοκιμή πρέπει να σταματήσει νωρίς αν μία ενδιάμεση παρέμβαση παράγει μεγαλύτερο από το αναμενόμενο όφελος ή ζημία , ή εάν οι ερευνητές βρίσκουν αποδεικτικά στοιχεία ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ πειραματικών και ελεγκτικών παρεμβάσεων .
2. Ο βαθμός στον οποίο οι εξεταζόμενες ομάδες μπορούν να αναλύονται , ακριβώς με τη σειρά και το περιεχόμενο το οποίο ακολουθήθηκε κατά την τυχαιοποίηση . (δηλαδή κατά πόσον μπορεί να εφαρμοστεί μία ανάλυση πρόθεσης προς θεραπεία “intention-to-treat analysis” όπως ονομάζεται) . Μία καθαρή «ανάλυση πρόθεσης προς θεραπεία» (intention-to-treat analysis) είναι δυνατή μόνο όταν είναι διαθέσιμα πλήρη δεδομένα έκβασης για όλα τα άτομα της μελέτης . Όταν ορισμένα στοιχεία έκβασης λείπουν , οι επιλογές περιλαμβάνουν την ανάλυση μόνο των περιπτώσεων με πλήρως γνωστά στοιχεία έκβασης και την αναγκαστική χρήση τεκμαρτών στοιχείων . Παρ’ όλα αυτά , όσο περισσότερο οι αναλύσεις μπορούν να περιλαμβάνουν κατά το δυνατόν όλους τους συμμετέχοντες στις ομάδες στις οποίες τυχαιοποιήθηκαν , τόσο σε λιγότερη προκατάληψη και μεροληψία θα υπόκειται η μελέτη .
3. Κατά πόσον θα πρέπει να εκτελεσθεί η ανάλυση υποομάδων (subgroup analysis) . Αυτές οι αναλύσεις υποομάδων συχνά αποφεύγονται και αποθαρρύνονται , γιατί πολλαπλές συγκρίσεις μπορούν να παράγουν ψευδή θετικά ευρήματα , που δεν είναι σε θέση να επιβεβαιωθούν από άλλες μελέτες .

Υποβολή εκθέσεως μιας τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής δοκιμαστικής μελέτης

Μία τεκμηριωμένη ελάχιστη δέσμη συστάσεων για τις αναφορές εκθέσεων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών RCTs αποτελεί η «δήλωση CONSORT 2010» . Ο κατάλογος ελέγχου του CONSORT 2010 περιέχει 25 επιμέρους στοιχεία (πολλά από αυτά με υπο – στοιχεία) εστιάζοντας σε μελέτες :

- ατομικά τυχαιοποιημένες (τυχαιοποιημένες μεμονωμένα ως προς κάθε άτομο της μελέτης) ,
- δυαδικές (δύο ομάδων ελέγχου) ,
- παράλληλες

Αυτός είναι ο πιο κοινός τύπος τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών με εικονικό φάρμακο placebo .

Τα πλεονεκτήματα των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών .

Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές θεωρούνται από τους περισσότερους ότι αποτελούν την πιο αξιόπιστη μορφή παρουσίασης και εξαγωγής επιστημονικών στοιχείων , στην ιεραρχία των αποδεικτικών μεθόδων που επηρεάζουν την πολιτική και την πρακτική της υγειονομικής περίθαλψης . Αυτό συμβαίνει διότι οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές ελαχιστοποιούν την πλαστή και ψευδεπίγραφη αιτιότητα , τη μεροληψία και την προκατάληψη των δύο συμβαλλόμενων μερών της μελέτης (εξεταστή ιατρού και εξεταζόμενου ασθενούς, π.χ. υπερτασικού ατόμου) . Επίσης , όλο και περισσότερο χρησιμοποιούνται στην άσκηση τεκμηριωμένων επιστημονικών πρακτικών στο χώρο της υγείας συστηματικές αναθεωρήσεις , με τις οποίες μπορούν να συνδυαστούν τα αποτελέσματα των RCTs . Μερικά παραδείγματα επιστημονικών οργανώσεων , που θεωρούν τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες καθώς και τις συστηματικές αναθεωρήσεις τους ως την υψηλότερης ποιότητας αποδεικτική μέθοδο σχετικά με την εκδήλωση και θεραπευτική αντιμετώπιση μιας νόσου , είναι :

- το 1998 , το Συμβούλιο Εθνικής Υγείας και Ιατρικής Έρευνας της Αυστραλίας χαρακτήρισε ως «Επιπέδου I» τα αποδεικτικά στοιχεία που προέρχονται από μία συστηματική αναθεώρηση όλων των σχετικών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών , και ως «Επιπέδου II» τα αποδεικτικά στοιχεία που λαμβάνονται από τουλάχιστον μία σωστά σχεδιασμένη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή .
- τουλάχιστον από το 2001 , το Εργατικό Δυναμικό Προληπτικών Υπηρεσιών (Preventive Services Task Force) των Ηνωμένων Πολιτειών , προβαίνοντας σε συστάσεις κατευθυντήριων γραμμών κλινικών πρακτικών , χαρακτήρισε τόσο τον σχεδιασμό μιας πειραματικής μελέτης όσο και την εσωτερική της εγκυρότητα ως δείκτες της ποιότητάς της . Αναγνώρισε ως τα υψηλότερης ποιότητας στοιχεία , βαθμολογίας I , τα αποδεικτικά στοιχεία που

συλλέγονται από μία τουλάχιστον ορθά τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή .

- Η ομάδα εργασίας GRADE (μία αμερικανική ομάδα εργασίας που βαθμολογεί την ποιότητα της ιατρικής έρευνας) διετύπωσε το συμπέρασμα το 2008 ότι τυχαιοποιημένες μελέτες χωρίς σημαντικούς περιορισμούς συνιστούν υψηλής ποιότητας τεκμηριωμένα στοιχεία .
- Στην Αγγλία , από το 2011 , το Κέντρο Τεκμηριωμένης Ιατρικής της Οξφόρδης (Oxford Center for Evidence – Based Medicine) όρισε σχετικά με θέματα που αφορούν την θεραπεία / πρόληψη / αιτιολογία ως «Επιπέδου Ια» , τις αποδείξεις που προκύπτουν από συστηματική αναθεώρηση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών RCTs .

Αξιοσημείωτες τυχαιοποιημένες μελέτες με μη αναμενόμενα αποτελέσματα που συνέβαλαν σε αλλαγές στην κλινική πρακτική είναι :

- Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα φλεκαϊνίδη και ενκαϊνίδη ήρθαν στην αγορά το 1986 και 1987 , αντίστοιχα , μετά την έγκριση του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων (Drug and Food Administration) . Οι μη τυχαιοποιημένες μελέτες σχετικά με τα φάρμακα χαρακτηρίστηκαν ως «λαμπρές» και οι πωλήσεις τους αυξήθηκαν σε περίπου 165.000 συνταγογραφήσεις ανά μήνα στις αρχές του 1989 . Ωστόσο , εκείνη τη χρονιά , μια προκαταρκτική έκθεση τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης RCT σχετικής με τα φάρμακα αυτά κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χρήση των δύο φαρμάκων αύξησε τη θνησιμότητα ! Οι πωλήσεις των φαρμάκων στη συνέχεια μειώθηκαν .
- Προ του 2002 , με βάση μελέτες παρατήρησης , ήταν ρουτίνα για τους γιατρούς να συνταγογραφούν τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης για μετα - εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σκοπό την πρόληψη εμφράγματος του μυοκαρδίου . Το 2002 ωστόσο , δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες από την οργάνωση Πρωτοβουλία για την Υγεία των Γυναικών ισχυρίστηκαν ότι οι γυναίκες που έπαιρναν ορμονική θεραπεία με οιστρογόνα συν προγεστερόνη είχαν υψηλότερο ποσοστό εμφραγμάτων του μυοκαρδίου από γυναίκες που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο placebo . Η μονο - οιστρογονική θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης δεν προκάλεσε καμία μείωση στη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου . Πιθανές εξηγήσεις για την απόκλιση μεταξύ μελετών παρατήρησης και των τυχαιοποιημένων μελετών περιελάμβαναν διαφορές στα θεραπευτικά σχήματα των ορμονών που χρησιμοποιούνται και στους πληθυσμούς που μελετήθηκαν .

o