

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ: «ΜΟΝΑΔΕΣ
ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ - ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ»**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΟ ΤΜΗΜΑ
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ
ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΤΑ
ΤΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΟΠΩΣΗΣ ΣΤΗ 10ΕΤΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ
ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ
ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΔΗΜΗΤΡΑΚΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ

**ΑΘΗΝΑ
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2018**

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας Δημητρακοπούλου Μαρίας

Εξεταστική Επιτροπή

- Τσιάμης Ελευθέριος, Επιβλέπων
- Κυρίτση Ελένη, Μέλος
- Τούσουλης Δημήτριος, Μέλος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή, η οποία ορίστηκε από τη Γ.Σ.Ε.Σ. της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών Συνεδρίαση της .../ .../ 201... για την αξιολόγηση και εξέταση της υποψηφίας Δημητρακοπούλου Μαρίας, συνεδρίασε σήμερα .../.../ 201...

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία της κ. Δημητρακοπούλου Μαρίας με τίτλο **«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΟΠΩΣΗΣ ΣΤΗ 10ΕΤΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ** », είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειρισταωμένη.

Η Εξεταστική Επιτροπή, αφού έλαβε υπό όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους, προτείνει την απονομή στην παραπάνω Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για τη βαθμολογία η υποψήφια έλαβε για το βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους, για το βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους και για το βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Τσιάμης Ελευθέριος, Επιβλέπων	(Υπογραφή)	_____
Κυρίτση Ελένη,	(Υπογραφή)	_____
Τούσουλης Δημήτριος	(Υπογραφή)	_____

**Αφιερώνεται στην
Στην οικογένεια μου**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία στο ΠΜΣ με τίτλο «Μονάδες εντατικής θεραπείας – Καρδιολογική Νοσηλευτική» ολοκληρώθηκε μετά από προσωπική έρευνα και μελέτη, αλλά και με τη βοήθεια προσώπων που αξίζουν ένα μεγάλο ευχαριστώ για την πολύτιμη βοήθειά τους.

Αρχικά θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα καθηγητή κ. Τσιάμη Ελευθέριο για της πολύτιμες συμβουλές του, την ενθάρρυνση και την στήριξη που μου έδωσε στην εκπόνηση της παρούσας εργασίας.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ Τούσουλη Δημήτριο καθώς και την κ Κυρίτση Ελένη για την συνεχή επίβλεψη και επίλυση πολλών δυσκολιών κατά τη διάρκεια της εργασίας .

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου που σε όλη αυτήν μου την προσπάθεια ήταν πάντα εκεί με τη συμπαράστασή τους καθ' όλη την διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ	9
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ	12
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΜΗ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ.....	14
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ	17
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΤΕΣΤ ΚΟΠΩΣΕΩΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ	22
Ο ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ ΣΤΑ ΠΛΑΣΙΑ ΤΟΥ ΤΕΣΤ ΚΟΠΩΣΕΩΣ	26
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	32
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΟΠΩΣΗΣ ΣΤΗ 10ΕΤΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ	33
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	33
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	33
ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΔΕΙΓΜΑ.....	33
ΥΛΙΚΟ.....	33
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	33
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	36
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	366
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	388
ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	388
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΠΙΝΑΚΕΣ	388
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	44
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	49
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	50
ΑΒSTRACT	52
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	54
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	65

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στις μέρες μας η ραγδαία εξέλιξη της ιατρικής επιστήμης επιτρέπει την πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση με σημαντική μείωση της νοσηρότητας διαφόρων οξέων παθήσεων, συμπεριλαμβανομένων των λοιμωδών νοσημάτων και των τραυματικών κακώσεων που αποτελούσαν τις κυριότερες αιτίες θνητότητας κατά το παρελθόν¹. Η βασική πρόκληση πλέον για την ιατρική είναι η διερεύνηση των χρόνιων νοσημάτων, ορισμένα εκ των οποίων εμφανίζονται σχεδόν αναπόφευκτα κατά την προχωρημένη ηλικία (καρδιαγγειακά νοσήματα, αθηρωμάτωση, οστεοαρθρίτιδα, οστεοπόρωση) και πλήττουν το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού από μια ηλικία και άνω, ενώ άλλα όπως τα αυτοάνοσα νοσήματα και ο καρκίνος πλήττουν μικρότερο μέρος του πληθυσμού και είναι συχνά αδιευκρίνιστη η αιτία της εμφάνισής τους. Βασικό χαρακτηριστικό όλων των χρόνιων νοσημάτων είναι η απουσία αιτιολογικής θεραπείας^{2,3}. Οι ασθενείς αυτοί παρακολουθούνται με σκοπό την πρόληψη του νοσήματος ή την πρόληψη των επιπλοκών του, αν αυτό διαγνωστεί σε αρχικά στάδια. Για τον λόγο αυτό στη σύγχρονη κλινική πράξη δίνεται αυξημένη έμφαση σε διαγνωστικές δοκιμασίες και στις πληροφορίες που εξάγονται από αυτές, ενώ στον χώρο της έρευνας καταβάλλεται προσπάθεια για την ανάπτυξη τεχνικών που θα επιτρέπουν την εξαγωγή πληρέστερων συμπερασμάτων για την πρόγνωση του ασθενούς από ολοένα και πιο απλές, λιγότερο επεμβατικές διαγνωστικές εξετάσεις.⁴

Αυτή η τάση είναι εμφανής σε σχέση με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, καθώς οι ασθενείς παραμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα συμπτωματικοί αλλά υποβάλλονται σε τακτικό έλεγχο για την αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου και λαμβάνουν θεραπεία που αποσκοπεί όχι στην αντιμετώπιση μιας συμπτωματικής ασθένειας, αλλά στη διόρθωση των παθολογικών ευρημάτων από τις εξετάσεις που έχει αποδειχθεί ότι επιφέρουν αυξημένο κίνδυνο για οξέα συμβάματα απειλητικά για τη ζωή (έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικά και αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια). Αυτή η τάση έχει αποδοκιμαστεί από ορισμένους στοχαστές καθώς θεωρείται ότι εμπίπτει στο φαινόμενο της ιατροποίησης, της αντιμετώπισης δηλαδή βασικών και αναπόφευκτων στοιχείων της ανθρώπινης ζωής και της γήρανσης ως παθολογικές καταστάσεις που χρήζουν ιατρικής θεραπείας^{1,4}. Οι αμφιβολίες έγκεινται όχι στην αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο, αλλά περισσότερο στα διαγνωστικά κριτήρια που

στοιχειοθετούν τις παθήσεις, στην αξία των προτεινόμενων θεραπευτικών χειρισμών σε ορισμένες ομάδες ασθενών και στην αδυναμία των κλινικών να προβλέψουν ποιοι από τους ασθενείς που εμπίπτουν σε κατηγορίες υψηλού κινδύνου θα εκδηλώσουν εν τέλει κάποιο οξύ σύμβαμα απειλητικό για τη ζωή^{2,5}.

Σε αυτό το πλαίσιο κρίνεται αναγκαία η περεταίρω έρευνα για την αποδοτική διαστρωμάτωση των ασθενών σε ομάδες υψηλού ή χαμηλού κινδύνου, με μη επεμβατικές, αξιόπιστες, επαληθεύσιμες και ευαίσθητες δοκιμασίες. Στην καρδιολογία το τεστ κόπωσης με άσκηση στον κυλιόμενο διάδρομο χρησιμοποιείται κατά κόρον για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου σε άτομα υψηλού κινδύνου, μέσω της ανίχνευσης σημείων μυοκαρδιακής ισχαιμίας στο καρδιογράφημα ή πρόκλησης στηθάγχης. Παράλληλα συλλέγονται και άλλες πληροφορίες κατά τη διενέργεια της δοκιμασίας, όπως οι τιμές της αρτηριακής πίεσης και ο συνολικός αναπνεόμενος όγκος αέρα, αλλά η κλινική τους σημασία παραμένει αμφιλεγόμενη. Για τον λόγο αυτό θα ήταν χρήσιμο να μελετηθούν οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης κατά το τεστ κόπωσης και να βρεθεί αν υπάρχει κάποια συσχέτιση αυτών με την μακροπρόθεσμη πορεία των ασθενών, ώστε να αποσαφηνιστεί η προγνωστική τους αξία.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει κατά πόσον οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης διαφέρουν μεταξύ υπερτασικών ή νορμοτασικών ατόμων και προβλέπουν καρδιαγγειακά συμβάματα κατά τη δεκαετή παρακολούθησή τους.

Η παρούσα μελέτη στο πρώτο μέρος αναφέρεται στην κλινική σημασία της υπέρτασης και της στεφανιαίας νόσου, τη φυσιολογία της άσκησης με έμφαση στις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση, στις φυσιολογικές επιδράσεις της άσκησης και στην ασφάλειά της. Επίσης, περιλαμβάνονται η τεχνική πραγματοποίησης της δοκιμασίας κόπωσης, τα πρωτόκολλα, οι ενδείξεις και αντενδείξεις αυτής, οι παράμετροι που παρακολουθούνται κατά τη δοκιμασία κόπωσης και ο τρόπος αξιολόγησης των ευρημάτων της.

Το δεύτερο μέρος περιλαμβάνει τον σκοπό της μελέτης, το υλικό και τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, τη στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα, τη συζήτηση και τα συμπεράσματα. Στο τέλος παρατίθεται η περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα και η βιβλιογραφία.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

Γενικά

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν στην εποχή μας ίσως τη σημαντικότερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως, ενώ στον ανεπτυγμένο κόσμο το έμφραγμα του μυοκαρδίου και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (που οφείλεται συνήθως σε αρρυθμία – κοιλιακή ταχυκαρδία που εκφυλίζεται σε κοιλιακή μαρμαρυγή - στα πλαίσια εμφράγματος του μυοκαρδίου) αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου συνολικά στον πληθυσμό και σε άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών⁶. Η υποκείμενη παθολογία που οδηγεί στην εκδήλωση αυτών των θανατηφόρων επιπλοκών είναι η στεφανιαία νόσος, που χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας στο τοίχωμα των στεφανιαίων αρτηριών και προοδευτική απόφραξη του αυλού⁷.

Στη σύγχρονη υγειονομική πολιτική στις ανεπτυγμένες χώρες η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων αποτελεί ζήτημα μείζονος σημασίας, καθώς αφενός μπορεί να προληφθούν με φαρμακευτικές παρεμβάσεις και αλλαγές στον τρόπο ζωής (πρωτοβάθμια πρόληψη) και αφετέρου οι ασθενείς έχουν καλή πρόγνωση αρκεί να λάβουν την ενδεδειγμένη θεραπεία εγκαίρως (δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια πρόληψη)⁸. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό καθώς οι υπόλοιπες χρόνιες παθήσεις της προχωρημένης ηλικίας που αποτελούν μείζονα αίτια νοσηρότητας και θνησιμότητας (χαρακτηριστικά αναφέρονται οι συνηθισμένοι τύποι καρκίνου, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η αγγειακή εγκεφαλική νόσος, η νεφρική ανεπάρκεια και η κίρρωση του ήπατος) μπορεί να προληφθούν, αλλά δεν επιδέχονται αποτελεσματικής θεραπείας αν η νόσος αρχίσει να εκδηλώνει συμπτώματα.

Τις τελευταίες δεκαετίες η επιστημονική κοινότητα έχει κατανοήσει σε επαρκή βαθμό την παθογένεια της στεφανιαίας νόσου και έχει προσδιορίσει αρκετούς παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωσή της. Είναι πλέον γνωστό πως σε αρχικά στάδια η αθηρωμάτωση χαρακτηρίζεται από εναπόθεση λιπιδίων στο τοίχωμα των μεγάλων και του μεσαίου μεγέθους αγγείων, ενώ ενεργοποιούνται οι μηχανισμοί της φλεγμονής στο τοίχωμα του αγγείου, με την αλλοίωση της λειτουργικότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων και την προσέλευση κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος (ουδετεροφίλων και μακροφάγων) στην περιοχή^{9,10}. Σε βάθος χρόνου από τη διαντίδραση των ανοσολογικών μηχανισμών με τη χρόνια εναπόθεση λιπιδίων δημιουργείται η ώριμη αθηρωματική πλάκα, η οποία περιέχει ένα

νεκρωτικό πυρήνα και γύρω από αυτόν αναπτύσσεται μια άμορφη μάζα από αφρώδη κύτταρα (μακροφάγα που έχουν φαγοκυτταρώσει μεγάλες ποσότητες λιπιδίων), εξωκυττάρια λιπίδια και θεμέλια ουσία (κολλαγόνο και ελαστίνη, που παράγονται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και τα λεία μυϊκά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος. Η αθηρωματική πλάκα αναπτύσσεται στον έσω χιτώνα των αγγείων και επεκτείνεται προς τον αυλό, προκαλώντας εστιακή στένωση του και παρεμπόδιση της ροής του αίματος. Στην περίπτωση αθηρωμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων ειδικά, έχει αποδειχθεί ότι η παθολογία παραμένει ασυμπτωματική μέχρι να αποφραχθεί το 70% του αυλού μιας αρτηρίας, οπότε παρουσιάζεται το πρώτο σημείο της στεφανιαίας νόσου, το χαρακτηριστικό άλγος που ονομάζεται στηθάγχη κατά τη σωματική καταπόνηση¹¹. Για την εκδήλωση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων απαιτείται απόφραξη 95% τουλάχιστον του αυλού του αγγείου, ώστε η αιμάτωση να μην επαρκεί ούτε για την κάλυψη των μεταβολικών αναγκών του μυοκαρδίου σε ηρεμία. Αυτό συνήθως οφείλεται σε σχηματισμό θρόμβου στην επιφάνεια μιας ασταθούς αθηρωματικής πλάκας. Σε ορισμένες περιπτώσεις δεν λαμβάνει χώρα κάποια οξεία επιδείνωση, αλλά η πλάκα αναπτύσσεται σταδιακά μέχρι να οδηγήσει σε κρίσιμη στένωση του αυλού^{10,12}. Όταν γίνει αντιληπτή η κρίσιμη στένωση σε κάποιον κύριο κλάδο της στεφανιαίας κυκλοφορίας απαιτείται παρέμβαση για την επαναιμάτωση της προσβεβλημένης περιοχής, είτε πρωτογενής αγγειοπλαστική και διάνοιξη του αγγείου με τοποθέτηση stent (Percutaneous Coronary Intervention – PCI) είτε επέμβαση στεφανιαίας παράκαμψης με χρήση αγγειακού μοσχεύματος (Coronary Artery Bypass Graft – CABG)^{13,14}.

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου είναι η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, το κάπνισμα και ο σακχαρώδης διαβήτης¹⁵. Ο μηχανισμός με τον οποίο συμβάλλουν στην εκδήλωση της νόσου γίνεται κατανοητός αν ληφθούν υπόψη τα προαναφερθέντα στοιχεία για την παθογένειά της. Έτσι, η δυσλιπιδαιμία που χαρακτηρίζεται από σημαντική αύξηση της χοληστερόλης επιταχύνει την ανάπτυξη του αθηρώματος λόγω της ταχύτερης εναπόθεσης λιπιδίων με τη μορφή της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (low density lipoprotein) στο τοίχωμα των αγγείων. Η χρόνια υπέρταση (αύξηση της αρτηριακής πίεσης) προκαλεί μηχανική καταπόνηση των αγγείων και επιφέρει δυσπροσαρμοστικές αντιδράσεις του ενδοθηλίου, ενώ οδηγεί και σε υπερτροφία (και κατ' επέκταση αύξηση των μεταβολικών απαιτήσεων) του μυοκαρδίου,

καθιστώντας το πιο ευάλωτο σε ισχαιμία. Ο διαβήτης επιτείνει τη φλεγμονή εντός της αθηρωματικής πλάκας λόγω της αυξημένης εναπόθεσης γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών στο αγγειακό τοίχωμα που έχουν χημειοτακτική δράση, ενώ το κάπνισμα συμβάλλει στη φλεγμονή μέσω των ερεθιστικών ουσιών που καταλήγουν από τον καπνό στην κυκλοφορία και επίσης προκαλεί παροδική αγγειοσύσπαση - μηχανική καταπόνηση των αγγείων – λόγω της δράσης της νικοτίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα αλλά και στους μεταγαγγλιακούς νευρώνες του αυτόνομου ¹⁶⁻¹⁸. Για τον λόγο αυτό η προληπτική στρατηγική που συνιστάται για τον περιορισμό του κινδύνου εκδήλωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων βασίζεται στον έλεγχο της δυσλιπιδαιμίας (με χορήγηση στατινών που αναστέλλουν τη σύνθεση της χοληστερόλης και με περιορισμό της διατροφικής χοληστερόλης και κορεσμένων λιπαρών οξέων)¹⁹, στην αντιμετώπιση της υπέρτασης (αντιμετωπίζεται φαρμακευτικά με πλήθος διαφορετικών σκευασμάτων η επιλογή του οποίου βασίζεται στα δημογραφικά χαρακτηριστικά και στις συννοσηρότητες του ασθενούς), στην επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου με διατήρηση κλάσματος γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κάτω από 7% και στη διακοπή του καπνίσματος. Αξίζει να σημειωθεί πως ανεξαρτήτως της παρουσίας των παραγόντων αυτών μεγαλύτερο κίνδυνο για εκδήλωση στεφανιαίας νόσου διατρέχουν τα άτομα προχωρημένης ηλικίας σε σχέση με τα νεότερα (σε ηλικία κάτω των 40 ετών η στεφανιαία νόσος παρατηρείται σχεδόν αποκλειστικά σε άτομα που πάσχουν από οικογενή υπερχοληστερολαιμία) και επίσης σημειώνεται πως οι άνδρες είναι πιο ευάλωτοι από τις γυναίκες ²⁰.

Εκτενέστερη αναφορά απαιτείται για την υπέρταση, καθώς πρόκειται για τη χρόνια νόσο με το μεγαλύτερο επιπολασμό παγκοσμίως (22% του γενικού πληθυσμού) και συμβάλλει στην εκδήλωση νοσηρότητας τόσο από το καρδιαγγειακό όσο και από άλλα συστήματα.

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

Ορισμός-Γενικά

Η υπέρταση διαγιγνώσκεται όταν η αρτηριακή πίεση ηρεμίας ενός ατόμου είναι μεγαλύτερη από 140 mmHg (συστολική) / 90 mmHg (διαστολική). Οι τιμές 120-130/80-90 (προϋπέρταση) θεωρούνται οριακές, καθώς δεν σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα αλλά υποδηλώνουν υψηλό κίνδυνο για εκδήλωση υπέρτασης στο άμεσο μέλλον ²¹. Η νόσος είναι ασυμπτωματική στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών, και η κλινική της σημασία έγκειται στην αύξηση του κινδύνου για άλλες μείζονες παθήσεις.

Τιμές της αρτηριακής πίεσης κάτω από 90 mmHg για τη συστολική και κάτω από 60 mmHg για τη διαστολική κατηγοριοποιούνται ως υπόταση. Η υπόταση θεωρείται παθολογική όταν εγκαθίσταται στα πλαίσια μιας οξείας πάθησης και αποτελεί μάλιστα δείκτη της σοβαρότητας της υποκείμενης παθολογικής εξεργασίας. Η υπόταση που συνοδεύεται από σημεία πολυοργανικής ανεπάρκειας (ανεξάρτητα της απόλυτης τιμής της πίεσης) υποδηλώνει κυκλοφορική καταπληξία (σοκ) η οποία ανάλογα με το αίτιο κατηγοριοποιείται σε υπογκαιμική (λόγω αιμορραγίας ή σημαντικής μείωσης όγκου πλάσματος), καρδιογενής (λόγω εμφράγματος μυοκαρδίου, αρρυθμίας ή καρδιακού επιπωματισμού), σηπτική (συνηθέστερα στα πλαίσια βακτηριαιμίας από Gram- βακτήρια) και νευρογενής. Πρόκειται για επείγουσες καταστάσεις που χρήζουν άμεσης αντιμετώπισης με χορήγηση υγρών (ενίοτε σε συνδυασμό με αγγειοσυσπαστικά) για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Πολλά άτομα εμφανίζουν ιδιοσυγκρασιακή χαμηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης (χρόνια υπόταση), αλλά η κατάσταση αυτή είναι καλά ανεκτή και δεν παρουσιάζεται κάποιο σύμπτωμα. Μείωση της αρτηριακής πίεσης παρατηρείται για μερικές ώρες μετά την άσκηση, ενώ σε αθλητές η χρόνια υπόταση είναι συνηθισμένο εύρημα (όπως και η χρόνια βραδυκαρδία) αλλά δεν θεωρείται παθολογική, ούτε χρήζει θεραπείας.

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι η διατήρηση της αρτηριακής πίεσης εντός ενός εύρους τιμών είναι απαραίτητη για την εξασφάλιση της αποτελεσματικής αιμάτωσης των οργάνων, αλλά η απόλυτη τιμή της πίεσης δεν αντανακλά πάντοτε την αποτελεσματικότητα της ιστικής αιμάτωσης. Σε ασθενείς με χρόνια υπέρταση τιμές της αρτηριακής πίεσης εντός του φυσιολογικού εύρους μπορεί να μη γίνονται ανεκτές, και κατά την επίτευξή τους με εντατική αντιυπερτασική αγωγή να παρουσιάζονται έντονα συμπτώματα (ορθοστατική αντίδραση, συγκοπτικά

επεισόδια, σύγχυση, ακόμη και σημεία οργανικής ισχαιμίας). Αυτό συμβαίνει επειδή η ιστική αιμάτωση εξαρτάται από τη διαφορά της αρτηριακής πίεσης από την πίεση του εξωκυττάριου υγρού του εκάστοτε οργάνου, η οποία σε υπερτασικούς μπορεί να είναι αυξημένη. Επιπλέον, η πίεση διήθησης εξαρτάται και από την κολλοειδοσμητική πίεση τους πλάσματος και του εξωκυττάριου ιστικού διαμερίσματος, οι οποίες μπορεί επίσης να είναι επηρεασμένες σε άτομα προχωρημένης ηλικίας με συννοσηρότητες.

Το μεγαλύτερο μέρος (90–95%) των περιστατικών υπέρτασης κατηγοριοποιείται ως ιδιοπαθής υπέρταση, που σημαίνει ότι δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη ποιο είναι το αίτιο. Μηχανισμοί που πιθανώς εμπλέκονται είναι η χρόνια απορρύθμιση του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης–αλδοστερόνης και η υπερδραστηριότητα της συμπαθητικής μοίρας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ενώ πιθανόν να συμβάλλουν στην παθογένεια γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες^{22,23}. Ειδικά το κάπνισμα, η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ, η υπερβολική διαιτητική πρόσληψη νατρίου (> 6 γραμμάρια ανά ημέρα) και η παχυσαρκία φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης^{21,24}.

Συνήθως παρατηρείται αύξηση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής πίεσης, αλλά σε άτομα πιο προχωρημένης ηλικίας μπορεί να παρατηρείται αυξημένη συστολική πίεση με την τιμή της διαστολικής εντός του φυσιολογικού εύρους. Η συγκεκριμένη κλινική οντότητα ονομάζεται ιδιοπαθής μεμονωμένη συστολική υπέρταση και θεωρείται πως οφείλεται στην αναπόφευκτη μείωση της ελαστικότητας των αρτηριών που αποτελεί συνέπεια της ηλικίας²². Εκτός της ιδιοπαθούς υπέρτασης, υπάρχουν και ορισμένα νοσήματα που αποτελούν αναγνωρισμένες αιτίες υπέρτασης, εκ των οποίων ορισμένες είναι αναστρέψιμες (στένωση νεφρικής αρτηρίας, όγκοι των επινεφριδίων όπως το φαιοχρωμοκύτωμα και τα αδενώματα που εκκρίνουν αλδοστερόνη – νόσος Crohn, σύνδρομο Cushing από εξωγενή χορήγηση γλυκοκορτικοειδών²⁴) ενώ άλλες όχι, όπως η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια^{25,26}.

Η αρτηριακή πίεση ορίζεται ως το γινόμενο της καρδιακής παροχής (όγκος παλμού* καρδιακή συχνότητα) προς την συνολική περιφερική αντίσταση των αγγείων. Στην ιδιοπαθή υπέρταση η αιτία αύξησης της πίεσης θεωρείται ότι είναι αποκλειστικά η αύξηση της αντίστασης, με την καρδιακή παροχή να διατηρείται σταθερή. Σε χρόνιους υπερτασικούς ασθενείς μπορεί μάλιστα να παρατηρηθεί μείωση της καρδιακής παροχής λόγω υπερτροφίας του μυοκαρδίου και

συνακόλουθης διαστολικής δυσλειτουργίας της καρδιάς, στα πλαίσια μιας παθολογίας που ονομάζεται υπερτασική καρδιοπάθεια²³. Η κατάσταση αυτή αν δεν ελεγχθεί μπορεί να εξελιχθεί σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Αυξημένη αρτηριακή πίεση αποκλειστικά εξ αιτίας της αύξησης της καρδιακής παροχής παρατηρείται φυσιολογικά κατά την άσκηση, φαινόμενο το οποίο θα αναλυθεί εκτενέστερα στη συνέχεια.

Μεγάλο μέρος των ασθενών με στεφανιαία νόσο δεν εκδηλώνουν κάποιο σύμπτωμα εξ αιτίας αυτής, με αποτέλεσμα να μην αναζητούν ιατρική βοήθεια και να καθυστερεί η διάγνωση. Οι διαβητικοί ασθενείς είναι πιο πιθανό να παραμένουν ασυμπτωματικοί ακόμη και κατά τη διάρκεια οξέος στεφανιαίου συνδρόμου λόγω της διαταραχής που προκαλεί στην αντίληψη του πόνου η διαβητική νευροπάθεια²⁷

Κλινικές συνέπειες της μη ελεγχόμενης υπέρτασης

Καθώς η υπέρταση είναι μια κατά βάση ασυμπτωματική κατάσταση, ο μόνος λόγος που χρήζει θεραπείας είναι η συσχέτισή της με σοβαρές επιπλοκές απειλητικές για τη ζωή των ασθενών. Φαίνεται ότι επιταχύνει την εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης και επιβαρύνει την πρόγνωση ατόμων που εκδηλώνουν ήδη συμπτωματική αθηρωματική νόσο, ενώ υπάρχουν και ορισμένα οξέα συμβάματα για τα οποία η υπέρταση ενοχοποιείται σχεδόν αποκλειστικά²³. Οι υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης σχετίζονται με εκφύλιση του μέσου χιτώνα των μικρών αρτηριών (που θεωρούνται τα βασικά αγγεία αντίστασης του ανθρώπινου οργανισμού), σε αντιδιαστολή με την αθηρωμάτωση που προσβάλλει τις μεγαλύτερες αρτηρίες. Οι αγγειακές αλλοιώσεις που χαρακτηρίζουν την υπέρταση αποδίδονται με τον όρο αρτηριοσκλήρυνση και αποτελούν το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο για την επίδραση της υπέρτασης στους νεφρούς και στον οφθαλμό^{23,38,39}. Οι επιπλοκές της υπέρτασης γίνονται καλύτερα κατανοητές αν αναλυθούν κατά συστήματα.

Η χρόνια υπέρταση μπορεί να οδηγήσει σε υπερτροφία του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας, με συνέπεια διαστολική δυσλειτουργία και καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Αυτή η κατάσταση ονομάζεται υπερτασική μυοκαρδιοπάθεια και αποτελεί μία από τις συνηθέστερες αιτίες καρδιακής ανεπάρκειας στις ανεπτυγμένες χώρες⁴⁰. Η υπέρταση αποτελεί επίσης ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου και δρα συνεργατικά με τους υπόλοιπους παράγοντες που έχουν αναφερθεί σε προηγούμενη ενότητα (δυσλιπιδαιμία, διαβήτης, παχυσαρκία, κάπνισμα). Οι υπερτασικοί ασθενείς

διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο σε σχέση με τους νορμοτασικούς για εκδήλωση εμφράγματος του μυοκαρδίου, και αν το εκδηλώσουν η πρόγνωσή τους είναι χειρότερη ⁴¹. Η υπέρταση επίσης αποτελεί το βασικό παράγοντα κινδύνου για τη δημιουργία ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής, η ρήξη του οποίου αποτελεί επείγουσα κατάσταση με συνηθέστερη έκβαση (90%) το θάνατο του ασθενούς. Τέλος, η υπέρταση μαζί με το διαβήτη αποτελούν τα υποκείμενα αίτια της περιφερικής αρτηριακής νόσου που προσβάλλει τα κάτω άκρα ⁴². Η διαλείπουσα χωλότητα είναι η αρχική εκδήλωση της νόσου, ενώ προοδευτικά εγκαθίσταται ποικίλλου βαθμού αναπηρία ⁴³. Στο τελικό στάδιο παρατηρείται ισχαιμικό άλγος ηρεμίας στο άκρο και οι ασθενείς χρήζουν θεραπείας επαναγγείωσης. Η περιφερική αρτηριακή νόσος μπορεί να επιπλακεί με λοίμωξη των κάτω άκρων, η οποία μπορεί να χρήζει ακρωτηριασμού αν είναι απειλητική για τη ζωή και δεν μπορεί να ελεγχθεί με πιο συντηρητικά μέσα ⁴⁴.

Η υπέρταση θεωρείται ο βασικότερος παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, είτε αυτά είναι ισχαιμικής είτε είναι αιμορραγικής αιτιολογίας. Συμβάλλει στην παθογένεια των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων άμεσα μέσω επιτάχυνσης της αθηροσκλήρυνσης (στα αγγεία του κύκλου του Willis και στις καρωτίδες) και έμμεσα μέσω των επιδράσεών της στην καρδιά, καθώς η υπερτασική μυοκαρδιοπάθεια προδιαθέτει για την ανάπτυξη θρόμβων (και συνακόλουθη εμβολή του ΚΝΣ) εντός των καρδιακών κοιλοτήτων, ενώ αυξάνει και τον κίνδυνο εγκατάστασης μόνιμης κολπικής μαρμαρυγής ⁴⁵. Για τα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια η υπέρταση θεωρείται η κύρια αιτία, καθώς προκαλεί αρτηριοσκλήρυνση στις μικρές αρτηρίες του εγκεφάλου προδιαθέτοντας για τη ρήξη αυτών ^{46,47}. Ακόμη και επί απουσίας κάποιου οξέος συμβάματος, η υπέρταση αλλοιώνει την αιματική κυκλοφορία του ΚΝΣ και μέσω αυτού του μηχανισμού αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης άνοιας (αγγειακής αλλά και νόσου Alzheimer) ⁴⁸.

Με παρόμοιο μηχανισμό η υπέρταση προκαλεί αμφιβληστροειδοπάθεια προσβάλλοντας τις μικρές αρτηρίες στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του οφθαλμού. Χαρακτηριστικά ευρήματα στη βυθοσκόπηση είναι οι ρήξεις των αγγείων με παρουσία αιμορραγικών εστιών ή αιματωμάτων σε προχωρημένη νόσο, ενώ στα αρχικά στάδια διακρίνεται μόνο στένωση των αρτηριών ³⁹. Η παραμονή της κατάστασης αυτής σχετίζεται με οίδημα οπτικής θηλής, προοδευτική ατροφία του οπτικού νεύρου και αντίστοιχη απώλεια της οπτικής οξύτητας. Παράλληλα η

υπέρταση επιταχύνει την εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας^{16,49}, ενώ αποτελεί παράγοντα κινδύνου και για άλλες οξείες οφθαλμικές επιπλοκές, όπως η θρόμβωση της κεντρικής αρτηρίας ή της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς και αιμορραγία εντός του υαλοειδούς σώματος.

Η υπέρταση αποτελεί τη συχνότερη αιτία νεφρικής νόσου τελικού σταδίου σε παγκόσμιο επίπεδο, και για την επίδρασή της στο νεφρό ενοχοποιούνται οι αλλοιώσεις αρτηριοσκλήρυνσης που παρατηρούνται στις μικρές αρτηρίες. Το πρώτο κλινικό εύρημα είναι η μικροαλβουμινουρία, ενώ προοδευτικά παρατηρείται εντονότερη πρωτεΐνουρία και σε βάθος χρόνου μειώνεται και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης^{50,51}. Μικροσκοπικά παρατηρείται εκφύλιση των προσαγωγών αρτηριδίων με σημεία αρτηριοσκλήρυνσης, ενώ σταδιακά εμφανίζεται και ατροφία των σπειραμάτων και στα τελικά στάδια των νεφρικών σωληναρίων λόγω ισχαιμίας. Μακροσκοπικά τα άτομα με τελικού σταδίου υπερτασική νεφρική νόσο έχουν μικρούς, ατροφικούς νεφρούς⁵². Πρόκειται για έναν φαύλο κύκλο, καθώς η νεφρική ανεπάρκεια επιδεινώνει την υπέρταση και δυσχεραίνει την αντιμετώπισή της, λόγω του κεντρικού ρόλου που διαδραματίζουν οι νεφροί στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι εκτός των επιπλοκών της χρόνιας υπέρτασης, βασική αιτία νοσηρότητας σε υπερτασικούς ασθενείς είναι οι υπερτασικές κρίσεις που οδηγούν άμεσα σε επιπλοκές απειλητικές για τη ζωή. Η υπερτασική κρίση ορίζεται από τιμές συστολικής πίεσης άνω των 180 mmHg και διαστολικής άνω των 120 mmHg σε συνδυασμό με έκδηλη οργανική βλάβη⁵³. Η υπερτασική κρίση κλινικά χαρακτηρίζεται από αύξηση ενδοκράνιας πίεσης (με συνέπεια έντονη κεφαλαλγία και οίδημα οπτικής θηλής) και θωρακικό άλγος. Μπορεί να επιπλακεί άμεσα από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (συνηθέστερα αιμορραγικό), ενώ υπάρχει και κίνδυνος ενδοαυλικής αιμορραγίας στον οφθαλμό και νεφρικού εμφράκτου λόγω ινδοειδούς νέκρωσης του τοιχώματος των προσαγωγών αρτηριδίων. Ακόμη και επί απουσίας ισχαιμίας η οξεία νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί συνηθισμένη συνέπεια μιας υπερτασικής κρίσης. Επίσης, κατά τη διάρκεια υπερτασικής κρίσης εκδηλώνονται και τα περισσότερα περιστατικά διαχωριστικού ανευρύσματος της αορτής, με διαχωρισμό του τοιχώματος και διαφυγή αίματος μεταξύ του έσω και του μέσου χιτώνα⁵⁴. Για τον λόγο αυτό απαιτείται έγκαιρη αναγνώριση και ταχεία αντιμετώπιση της υπερτασικής κρίσης. Η θεραπεία συνίσταται σε άμεση χορήγηση αγγειοδιασταλτικών για μείωση της

αρτηριακής πίεσης, αλλά η μείωση πρέπει να είναι σταδιακή καθώς οι πολύ απότομες πτώσεις της πίεσης μετά από υπερτασική κρίση μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε σημεία ισχαιμίας των οργάνων (ιδίως του μυοκαρδίου, του ΚΝΣ και των νεφρών) λόγω της δυσλειτουργίας των μηχανισμών αυτορρύθμισης της αιματικής κυκλοφορίας των οργάνων^{53,54}.

Αντιμετώπιση της υπέρτασης

Η διαχείριση της υπέρτασης εξατομικεύεται ανάλογα με τις τιμές της αρτηριακής πίεσης, την ηλικία και τις συννοσηρότητες του ασθενούς. Συμπεριλαμβάνει συντηρητικά μέτρα (αλλαγές στις καθημερινές συνήθειες και στον τρόπο ζωής) και φαρμακευτική θεραπεία. Στην προ υπέρταση (συστολική αρτηριακή πίεσης 120-140 mmHg / διαστολική 80-90 mmHg) δεν ενδείκνυται φαρμακευτική θεραπεία, παρά μόνο συντηρητική αντιμετώπιση²¹. Για τους υπόλοιπους ασθενείς η τιμή-στόχος της αρτηριακής πίεσης (οι τιμές που πρέπει να επιτευχθούν με τη θεραπεία) είναι στα επίπεδα που ορίζουν την προ υπέρταση ή και λίγο υψηλότερα (συστολική πίεση κάτω από 160 mmHg και διαστολική κάτω από 90 mmHg), ενώ για ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία έχει προταθεί η μείωση της αρτηριακής πίεσης στα φυσιολογικά όρια (κάτω από 120/80) αν και η σύσταση αυτή είναι αμφιλεγόμενη λόγω της δυσκολίας επίτευξής της και των παρενεργειών της αντιϋπερτασικής αγωγής⁵⁵.

Τα συντηρητικά μέτρα αντιμετώπισης συμπεριλαμβάνουν μείωση της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου, απώλεια βάρους, διακοπή του καπνίσματος και τακτική αερόβια άσκηση. Οι αλλαγές αυτές έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την αρτηριακή πίεση και σχετίζονται με θετική έκβαση, ενώ η ταυτόχρονη εφαρμογή τους ενδέχεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα από ένα μεμονωμένο αντιϋπερτασικό φάρμακο^{55,56}. Επιπρόσθετες αλλαγές στον τρόπο ζωής έχουν αξιολογηθεί για την αντιμετώπιση της υπέρτασης, όπως οι τεχνικές χαλάρωσης (yoga, διαλογισμός) και διάφορες ειδικές δίαιτες, χωρίς να υπάρχουν σαφή ευρήματα για την αποτελεσματικότητά τους.

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης στηρίζεται σε χορήγηση φαρμάκων που κατηγοριοποιούνται ανάλογα με το μηχανισμό δράσης τους. Τα φάρμακα της ίδιας κατηγορίας θεωρούνται ισάξια αν χορηγηθούν σε ισοδύναμες δόσεις και δεν φαίνεται να διαφέρουν ως προς την αποτελεσματικότητά τους. Οι κατηγορίες αυτές είναι τα θειαζιδικά διουρητικά, οι β αποκλειστές, οι αποκλειστές

διαύλων ασβεστίου, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, οι αποκλειστές και τα κεντρικώς δρώντα συμπαθητικολυτικά. Κατά την έναρξη της θεραπείας χορηγείται ένα μεμονωμένο φάρμακο, αλλά για ασθενείς υψηλού κινδύνου με ιδιαίτερα αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης είναι αποδεκτή και η έναρξη της θεραπείας με κάποιον συνδυασμό⁵⁵. Στα περισσότερα άτομα δεν επιτυγχάνεται επαρκής έλεγχος της αρτηριακής πίεσης με ένα μόνο φάρμακο και η θεραπεία βασίζεται στη χορήγηση συνδυασμών. Υπάρχουν διαθέσιμα σκευάσματα με σταθερούς συνδυασμούς αντιυπερτασικών φαρμάκων σε συγκεκριμένη αναλογία ακριβώς επειδή η πρακτική αυτή είναι τόσο διαδεδομένη. Ανθεκτική ονομάζεται η υπέρταση όταν δεν ανταποκρίνεται στο συνδυασμό τριών φαρμάκων από διαφορετικές κατηγορίες⁵⁷. Τα κεντρικώς δρώντα συμπαθητικολυτικά φάρμακα λόγω των έντονων παρενεργειών τους και της αυξημένης αποτελεσματικότητας σε σχέση με τις άλλες κατηγορίες χορηγούνται σχεδόν αποκλειστικά για τη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης^{58,59}. Η επιλογή του πρώτου φαρμάκου που θα χορηγηθεί μετά τη διάγνωση αποτελεί ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα, αλλά στην πράξη η επιλογή καθορίζεται από το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών και τις συννοσηρότητες του ασθενούς.

Τα θειαζιδικά διουρητικά χορηγούνται για τη θεραπεία της υπέρτασης σε δόσεις χαμηλότερες από αυτές που απαιτούνται για την πρόκληση εκσεσημασμένης διούρησης. Δρουν αναστέλλοντας τη λειτουργία ενός συµμεταφορέα νατρίου-χλωρίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο των νεφρώνων, αυξάνοντας έτσι την απέκκριση νατρίου και ύδατος στα ούρα⁶⁰. Σε χαμηλές δόσεις δεν επηρεάζουν σημαντικά τον συνολικό όγκο κυκλοφορούντος αίματος και δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ο μηχανισμός μέσω του οποίου συμβάλλουν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Είναι γενικά καλά ανεκτά, αν και προκαλούν ήπιου βαθμού υπεργλυκαιμία. Οι πιο σοβαρές παρενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση τους είναι η υποκαλιαιμία (καθώς όλα τα διουρητικά εκτός αυτών που δρουν στον αθροιστικό πόρο αυξάνουν την απέκκριση καλίου στα ούρα) και η πρόκληση νεφρικής ανεπάρκειας. Θεωρούνται φάρμακο πρώτης εκλογής σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν συννοσηρότητες που να καθιστούν φάρμακα άλλων κατηγοριών πιο κατάλληλα^{60,61}.

Οι β αποκλειστές δρουν στο μυοκάρδιο περιορίζοντας την απόκριση της καρδιάς στη διέγερση του συμπαθητικού. Περιορίζουν τη συσταλτικότητα των μυοκαρδιακών κυττάρων και τη μέγιστη καρδιακή συχνότητα. Καθώς

ανταγωνίζονται την τονική επίδραση του συμπαθητικού στην καρδιά, και μειώνουν την καρδιακή συχνότητα κατά την ηρεμία⁶². Έχουν σημαντικές παρενέργειες, ειδικά τα παλαιότερα, μη εκλεκτικά φάρμακα και αντενδείκνυνται σε πάσχοντες από χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις καθώς προκαλούν βρογχόσπασμο και σε διαβητικούς, καθώς καθυστερούν την εμφάνιση των σημείων της υπογλυκαιμίας. Είναι φάρμακα εκλογής σε άτομα που εμφανίζουν και επιπρόσθετες ενδείξεις για τη χορήγησή τους (καρδιακή ανεπάρκεια, συμπτωματική στεφανιαία νόσος με στηθάγχη)⁶³.

Οι α αποκλειστές ανταγωνίζονται την αγγειοσυσπαστική δράση της νοραδρεναλίνης και προκαλούν αγγειοδιαστολή. Προκαλούν ταχεία μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά την έναρξη της θεραπείας, η οποία μπορεί μάλιστα να οδηγήσει σε υπόταση και συγκοπτικά επεισόδια. Μακροπρόθεσμα η μείωση της αρτηριακής πίεσης αντισταθμίζεται από αύξηση της καρδιακής συχνότητας και παροχής, οπότε η μονοθεραπεία με φάρμακο αυτής της κατηγορίας δεν ενδείκνυται⁶⁴. Συνίσταται η χορήγησή τους σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο μόνο σε ηλικιωμένους άνδρες ασθενείς με καλοήγη υπερπλασία προστάτη, την οποία φαίνεται να ανακουφίζουν μέσω αποκλεισμού μιας άλλης υποκατηγορίας α-αδρενεργικών υποδοχέων που εντοπίζονται κυρίως στον προστάτη⁶⁴⁻⁶⁶.

Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου προκαλούν αγγειοδιαστολή επιδρώντας στα λεία μυϊκά κύτταρα του μέσου χιτώνα των αρτηριών, ενώ ορισμένα ασκούν και κατασταλτική δράση στο μυοκάρδιο. Τα εκλεκτικά για τα αγγεία φάρμακα είναι καλά ανεκτά και θεωρούνται θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της υπέρτασης⁶⁷. Προκαλούν αντανακλαστική ταχυκαρδία όπως και οι α αποκλειστές. Τα φάρμακα που επιδρούν και στο μυοκάρδιο χορηγούνται μόνο επί παρουσίας επιπρόσθετων ενδείξεων (στηθάγχη, αρρυθμίες)^{68,69}.

Τα φάρμακα που επιδρούν στον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης επίσης αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής. Με αυτό τον μηχανισμό δρουν δύο διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων, οι ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου^{70,71}. Οι αΜΕΑ αναστέλλουν και την αποδόμηση της βραδυκινίνης (ενός πεπτιδίου με αγγειοδιασταλτική δράση) και για τον λόγο αυτό ενδέχεται να είναι πιο αποτελεσματικοί για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, αλλά η συσσώρευση βραδυκινίνης ενοχοποιείται και για τις εντονότερες παρενέργειές τους (επίμονος ξηρός βήχας που πλήττει μεγάλο μέρος των χρηστών, και αγγειοίδημα απειλητικό

για τη ζωή που αποτελεί σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια)⁷². Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης είναι καλύτερα ανεκτοί και προτιμώνται στους περισσότερους ασθενείς έναντι των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου^{63,73,74}.

Τα συμπαθητικολυτικά φάρμακα αναστέλλουν μη εκλεκτικά την επίδραση του συμπαθητικού τόσο στην καρδιά όσο και στα αγγεία, αλλά ο μοριακός μηχανισμός δράσης διαφέρει για κάθε μεμονωμένο φάρμακο. Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν η κλονιδίνη, η ρεζερπίνη και η μεθυλντόπα^{58,65}. Τα φάρμακα αυτά προκαλούν εντονότερη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με τις προηγούμενες κατηγορίες, προκαλούν υπόταση σε νορμοτασικά άτομα και έχουν έντονες παρενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα (καταστολή, νωθρότητα, καταθλιπτική διάθεση, πρόκληση ψυχιατρικής συμπτωματολογίας) και ορισμένα μάλιστα χρησιμοποιούνται και στην ψυχιατρική, καθώς σε ορισμένους ασθενείς οι δράσεις αυτές είναι επιθυμητές⁷⁵. Χορηγούνται πλέον αποκλειστικά στην ανθεκτική υπέρταση. Η μεθυλντόπα μπορεί να χορηγηθεί και για τον έλεγχο της υπέρτασης κατά την κύηση, καθώς είναι από τα ελάχιστα αντιυπερτασικά που στερούνται τερατογόνου δράσης⁷⁶. Εκτός από τα φάρμακα που ενδείκνυνται για τη μακροχρόνια ρύθμιση της υπέρτασης υπάρχουν και ορισμένα ταχέως δρώντα και πιο ισχυρά αντιυπερτασικά που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά για τη διαχείριση υπερτασικών κρίσεων, όπως το νιτροπρωσικό και η φαινολδοπάμη. Και τα δύο ασκούν έντονη αγγειοδιασταλτική δράση και χορηγούνται παρεντερικά. Οι μηχανισμοί δράσης όμως διαφέρουν, καθώς το νιτροπρωσικό μεταβολίζεται σε μονοξειδίο αζώτου (παρόμοια με τα νιτρώδη που χορηγούνται στη στηθάγχη), ενώ η φαινολδοπάμη είναι εκλεκτικός αγωνιστής υποδοχέων ντοπαμίνης⁷⁷. Σημειώνεται ότι όλα τα προαναφερθέντα φάρμακα τροποποιούν τις αιμοδυναμικές μεταβολές του οργανισμού τόσο κατά την ηρεμία όσο και κατά την άσκηση, και για το λόγο αυτό οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση ανάμεσα σε ένα άτομο που κάνει χρήση ενός συγκεκριμένου αντιυπερτασικού και ενός που δεν κάνει ενδέχεται να μην είναι συγκρίσιμες⁷⁸⁻⁸⁰.

Τέλος αξίζει να αναφερθεί ότι επί αποτυχίας ελέγχου της ανθεκτικής υπέρτασης ακόμη και με τις μεθόδους που περιεγράφηκαν παραπάνω μπορεί να δοκιμαστούν και επεμβατικές μέθοδοι για την επίτευξη ενός ικανοποιητικού αποτελέσματος. Η πρώτη (πλέον μόνο ιστορικής σημασίας) επέμβαση με αυτό το σκοπό ήταν η συμπαθεκτομή, η οποία συνίσταται στην καταστροφή των γαγγλίων της συμπαθητικής αλυσού. Αυτή καταργεί την επίδραση του συμπαθητικού στα

αγγεία και στο μυοκάρδιο οδηγώντας σε σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης. Εκτός όμως των άμεσων μετεγχειρητικών επιπλοκών, η επέμβαση δεν ήταν καλά ανεκτή ούτε μακροπρόθεσμα λόγω της αναστολής της δράσης του συμπαθητικού στα υπόλοιπα όργανα ⁷⁰.

Πλέον έχει αναπτυχθεί η συμπαθητική απονεύρωση της νεφρικής αρτηρίας, μια πιο εκλεκτική τεχνική που επιτυγχάνει συγκρίσιμα αποτελέσματα με τη συμπαθεκτομή αλλά με λιγότερες παρενέργειες. Πρόκειται για μια ελάχιστα επεμβατική παρέμβαση καταστροφής (με υπερήχους ή ραδιοσυχνότητες) για την καταστροφή των νεύρων που πορεύονται με τις νεφρικές αρτηρίες αμφοτερόπλευρα. Η επέμβαση πραγματοποιείται με εισαγωγή καθετήρα από τη μηριαία αρτηρία και προώθησή τους ως τις νεφρικές υπό ακτινοσκοπική καθοδήγηση. Εκτελείται από επεμβατικούς ακτινολόγους σε εξειδικευμένα κέντρα, και παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των πρώτων κλινικών δοκιμών η θέση της στη σύγχρονη κλινική πρακτική παραμένει αμφιλεγόμενη.⁷¹⁻⁷³ Το θεραπευτικό αποτέλεσμα εικάζεται ότι οφείλεται στην αναστολή της ενεργοποίησης του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης από το συμπαθητικό. Πιθανές επιπλοκές της επέμβασης είναι ο διαχωρισμός της νεφρικής αρτηρίας ή της μηριαίας με συνακόλουθη δημιουργία ψευδοανευρύσματος. Οι επιπλοκές αυτές είναι δυνητικά απειλητικές για τη ζωή αλλά σπάνιες, με τον κίνδυνο να περιορίζεται αν η επέμβαση εκτελείται από έμπειρο άτομο ⁷⁴.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΤΕΣΤ ΚΟΠΩΣΕΩΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ

Μια συνηθισμένη δοκιμασία που διενεργείται στα πλαίσια ρουτίνας για την διάγνωση της στεφανιαίας νόσου και για την εκτίμηση του κινδύνου που διατρέχουν οι ασθενείς για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είναι το τεστ κόπωσης. Η δοκιμασία ενδείκνυται για τη διάγνωση ασθενών που βάσει των προαναφερθέντων παραγόντων κινδύνου έχουν μέτριο ή υψηλό κίνδυνο για εκδήλωση στεφανιαίας νόσου, ενώ μπορεί να διενεργείται και ανά τακτά διαστήματα για την παρακολούθηση χρόνιων καρδιολογικών ασθενών. Θεωρείται ότι έχει υψηλή ευαισθησία αλλά χαμηλή ειδικότητα, οπότε η προγνωστική της αξία σε άτομα χαμηλού κινδύνου είναι περιορισμένη λόγω του υψηλού ποσοστού ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων⁸¹. Η δοκιμασία διενεργείται με ελεγχόμενη και προοδευτικά αυξανόμενη σωματική καταπόνηση του ασθενούς (με βάρδια σε κεκλιμένο κυλιόμενο διάδρομο, στάσιμο ποδήλατο ή εργόμετρο χειρός σε άτομα με περιορισμούς κινητικότητας των κάτω άκρων) ενώ γίνεται συνεχής καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος⁸².

Κατά την άσκηση αυξάνεται η καρδιακή συχνότητα και η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου λόγω της διέγερσης από τη συμπαθητική μοίρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος, και συνέπεια αυτού είναι η αυξημένες μεταβολικές απαιτήσεις τις καρδιάς. Σε υγιή άτομα η αύξηση της καρδιακής παροχής σε συνδυασμό με αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αγγείων επιτρέπουν στη στεφανιαία κυκλοφορία να ανταποκριθεί στις αυξημένες απαιτήσεις, αλλά σε άτομα που πάσχουν από στεφανιαία νόσο αυτό δεν είναι εφικτό και παρατηρείται στα πλαίσια του τεστ παροδική ισχαιμία του μυοκαρδίου. Η ισχαιμία αυτή μπορεί να οδηγήσει είτε σε άλγος αντιληπτό από τον ασθενή (στηθάγχη) είτε να επιφέρει χαρακτηριστικές μεταβολές στο καρδιογράφημα (κατάσπαση του τμήματος ST στις απαγωγές που αντιστοιχούν στο τμήμα του μυοκαρδίου που ισχαιμεί). Η ανίχνευση των αλλαγών αυτών στο ΗΚΓ είναι αρκετά πιο ευαίσθητη από την πρόκληση κλινικά εμφανούς στηθάγχης οπότε αποτελεί και το βασικό κριτήριο για την αξιολόγηση του τεστ. Η άσκηση συνεχίζεται μέχρι την επίτευξη μέγιστης καρδιακής συχνότητας και αν μέχρι τότε δεν παρατηρηθούν σημεία ισχαιμίας στο ΗΚΓ θεωρείται αρνητική. Αν παρατηρηθούν σημεία ισχαιμίας, είτε κατά την επίτευξη της μέγιστης συχνότητας είτε με μικρότερη καταπόνηση, η δοκιμασία θεωρείται θετική⁸³. Μετά από ένα θετικό

τεστ κόπωσης βάσει του ιστορικού του ασθενούς και των συνοδών παραγόντων κινδύνου μπορεί να γίνει στεφανιαία αγγειογραφία. Πρόκειται για μια επεμβατική εξέταση που επιτρέπει την λεπτομερή απεικόνιση του στεφανιαίου συστήματος και αποτελεί την πιο ευαίσθητη και ειδική εξέταση για τον προσδιορισμό της έκτασης και της σοβαρότητας της στεφανιαίας νόσου ⁸³.

Εκτός του κλασικού τεστ κόπωσης υπάρχουν και παραλλαγές που ενδείκνυνται σε ασθενείς για τους οποίους είναι ακατάλληλο το προαναφερθέν πρωτόκολλο. Αν το ΗΚΓ ηρεμίας του ασθενούς είναι μη φυσιολογικό και δεν είναι εφικτή η αξιολόγηση των τυπικών ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων της ισχαιμίας, απαιτείται μια εναλλακτική μέθοδος για την ανίχνευση της ισχαιμίας. Αυτό μπορεί να γίνει είτε μέσω υπερηχογραφικής μελέτης της καρδιάς είτε μέσω της καταγραφής της πρόσληψης μιας ουσίας σεσημασμένης με ραδιενεργό ισότοπο. Οι προσεγγίσεις αυτές είναι πιο ειδικές και ευαίσθητες ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογικό ΗΚΓ, αλλά το κόστος της επέμβασης είναι σημαντικά μεγαλύτερο και απαιτείται μεγαλύτερη εξειδίκευση του εξεταστή ^{83,84}. Σε ασθενείς που δεν μπορούν να ασκηθούν μπορεί να γίνει μια παραλλαγή του τεστ κόπωσης που εκτελείται με χορήγηση ορισμένων φαρμάκων. Η δοβουταμίνη είναι ένας β αδρενεργικός αγωνιστής που προκαλεί αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της συσταλτικότητας, με τη χορήγησή της να έχει παρόμοιες επιδράσεις στην καρδιά με την έντονη άσκηση. Άλλη επιλογή είναι η έγχυση αδενοσίνης ή αναλόγων της, που προκαλούν γενικευμένη αγγειοδιαστολή αλλά παραδόξως μειώνουν τη ροή της στεφανιαίας κυκλοφορίας σε άτομα με στεφανιαία νόσο λόγω του φαινομένου coronary steal. Σε αυτές τις περιπτώσεις το τεστ είναι θετικό αν μετά τη χορήγηση του παράγοντα παρατηρηθούν αλλοιώσεις συμβατές με ισχαιμία στο ΗΚΓ.

Εκτός από την καταγραφή ΗΚΓ, στα πλαίσια της δοκιμασίας πρέπει επίσης να καταγράφεται η αρτηριακή πίεση. Στο παρελθόν αυτό γινόταν με ακρόαση στη βραχιόνια αρτηρία ανά λεπτό ή ανά τρία λεπτά, ενώ πλέον μέσω ενδοαγγειακού καθετήρα μπορεί να γίνεται συνεχής καταγραφή της αρτηριακής πίεσης παράλληλα με τη συνεχή καταγραφή ΗΚΓ. Οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του τεστ κόπωσης είναι όμως αμφιλεγόμενες. Η εκδήλωση υπότασης κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας (πτώση της συστολικής πίεσης 10 mmHg κάτω από τη συστολική πίεση ηρεμίας) αποτελεί ανησυχητικό σημείο και ένδειξη πρόωρου τερματισμού της. Σε υγιή άτομα κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας αναμένεται σημαντική και προοδευτική αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, με τη

διαστολική να παραμένει σταθερή ή να αυξάνεται ελαφρώς. Κατά συνέπεια η μέση αρτηριακή πίεση (διαστολική + 1/3 συστολικής) αυξάνεται σε περιορισμένο μόνο βαθμό. Δεν είναι σπάνιο η τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης να φτάσει προσωρινά άνω των 200 mmHg, χωρίς αυτό το σημείο να θεωρείται ιδιαίτερα ανησυχητικό ⁸². Κατά την άσκηση είναι γνωστό πως παρατηρείται σημαντική αύξηση της καρδιακής παροχής, λόγω ταυτόχρονης αύξησης καρδιακής συχνότητας, φλεβικής επιστροφής και μυοκαρδιακής συσταλτικότητας. Παράλληλα παρατηρείται σημαντική αγγειοδιαστολή στις αρτηρίες που αιματώνουν τους μύες (λόγω της παραγωγής τοπικών αγγειοδιασταλτικών μεταβολιτών) ενώ στις αρτηρίες των σπλάχνων συμβαίνει έντονη αγγειοσύσπαση. Οι συνολικές περιφερικές αντιστάσεις παραμένουν σταθερές ή μειώνονται ελαφρώς. Έτσι η αρτηριακή πίεση, που αποτελεί το γινόμενο της συνολικής περιφερικής αντίστασης και της καρδιακής παροχής αυξάνεται, και η αύξησή της αντανακλά την αυξημένη καρδιακή παροχή. Σημειώνεται πως σημαντική αύξηση παρατηρείται μόνο στη συστολική αρτηριακή πίεση η οποία εξαρτάται άμεσα από την καρδιακή παροχή, ενώ η διαστολική πίεση φυσιολογικά παραμένει σταθερή.

Δεν έχει ξεκαθαριστεί ακόμη αν τα υπέρτασικά άτομα εμφανίζουν ουσιαστικές διαφορές στις αιμοδυναμικές μεταβολές κατά την άσκηση σε σχέση με τα νορμοτασικά. Αντιθέτως, έχει διερευνηθεί κατά πόσον η σημαντική και παρατεταμένη αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση υπέρτασης στο μέλλον σε νορμοτασικά άτομα ⁸⁵. Σε μια άλλη μικρή έρευνα 53 ατόμων έγινε μια προσπάθεια σύγκρισης της παρατεταμένης υπότασης που ακολουθεί την άσκηση μεταξύ υπέρτασικών και νορμοτασικών ατόμων και οι συγγραφείς κατέληξαν πως η ένταση αυτής της αντίδρασης καθορίζεται ιδιοσυγκρασιακά, αλλά παρατήρησαν πως οι τιμές της αρτηριακής πίεσης έως και 24 ώρες μετά την άσκηση, παρότι χαμηλότερες σε σχέση με τις τιμές ηρεμίας πριν την άσκηση είναι ανάλογες αυτών. Έτσι τα υπέρτασικά άτομα είχαν υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης μετά την άσκηση σε σχέση με τα νορμοτασικά ⁸⁶. Μια μικρή μελέτη 22 ατόμων αξιολόγησε τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης μεταξύ υπέρτασικών και νορμοτασικών στα πλαίσια του τεστ κόπωσης, βρήκε ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ⁸⁷. Μια παρόμοια έρευνα σε 59 άτομα ⁸⁸ βρήκε ότι οι υπέρτασικοί κατά την άσκηση επιτυγχάνουν μεγαλύτερες μέγιστες τιμές αρτηριακής πίεσης, αλλά η αύξηση της καρδιακής παροχής είναι περιορισμένη. Λόγω αυτού του ευρήματος η αύξηση της πίεσης αποδίδεται σε

αδυναμία ελάττωσης της περιφερικής αντίστασης των αρτηριών μέσω αγγειοδιαστολής, όπως συμβαίνει φυσιολογικά στα νορμοτασικά άτομα. Εικάζεται ότι ενώ στα νορμοτασικά άτομα η αύξηση της πίεσης κατά την άσκηση να οφείλεται κυρίως στην αύξηση της καρδιακής παροχής, στα υπερτασικά άτομα το ίδιο αποτέλεσμα αποδίδεται τόσο στην (πιο περιορισμένη) αύξηση της καρδιακής παροχής όσο και στη διατήρηση υψηλής περιφερικής αντίστασης. Τα αποτελέσματα από μια έρευνα παρόμοιας έκτασης με μακροχρόνια παρακολούθηση δείχνουν ότι ανεξαρτήτως της παρουσίας ή μη χρόνιας υπέρτασης, οι αιμοδυναμικές μεταβολές κατά την άσκηση (αύξηση της καρδιακής παροχής και μείωση της περιφερικής αντίστασης) περιορίζονται με την ηλικία, αλλά η δυνατότητα μείωσης της περιφερικής αντίστασης επηρεάζεται περισσότερο. Για τον λόγο αυτό η υπερτασική αντίδραση κατά την άσκηση είναι πιο έντονη σε άτομα πιο προχωρημένης ηλικίας 78-80.

Ο ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΟΥ ΤΕΣΤ ΚΟΠΩΣΕΩΣ

Εικάζεται ότι οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης στα πλαίσια του τεστ θα μπορούσε να έχει κάποιον προγνωστικό ρόλο και έχουν δημοσιευθεί αρκετές έρευνες για αυτό το ζήτημα, αλλά ακόμη δεν μπορεί να εξαχθεί κάποιο ασφαλές συμπέρασμα καθώς τα πορίσματα των ερευνών αυτών είναι αρκετές φορές αντικρουόμενα. Εκτός από τις απόλυτες τιμές της αρτηριακής πίεσης, άλλοι δείκτες που εικάζεται ότι μπορεί να έχουν προγνωστική αξία είναι η απόλυτη τιμή της μεταβολής (αύξησης) της, ο ρυθμός της μεταβολής της και το διπλό γινόμενο (αρτηριακή πίεση * καρδιακή συχνότητα). Επιπρόσθετοι δείκτες έχουν προταθεί που βασίζονται στις τιμές της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της ανάπαυσης αμέσως μετά τη δοκιμασία, και στις διαφορές αυτής από την πίεση πριν την έναρξη της άσκησης ή κατά τη διάρκεια της⁸⁹. Επίσης, εικάζεται ότι άτομα που πάσχουν ήδη από υπέρταση μπορεί να έχουν μια διαφορετική ανταπόκριση στην άσκηση και η προγνωστική σημασία των μεταβολών της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του τεστ κόπωσης να είναι διαφορετική σε σχέση με νορμοτασικά άτομα.

Μια πρόσφατη ανασκόπηση αναφέρθηκε στη φυσιολογία και την κλινική σημασία της υπέρτασης που εκδηλώνεται κατά την άσκηση⁹⁰. Οι συγγραφείς αναφέρονται στο φαινόμενο της υπερτασικής αντίδρασης κατά την άσκηση, το οποίο ορίζουν ως αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του τεστ κόπωσης σε τιμές άνω των 210 mmHg για τους άνδρες και άνω των 190 mmHg για τις γυναίκες. Με τον ίδιο όρο μπορεί να αποδοθεί και το σπανιότερο φαινόμενο της αύξησης της διαστολικής πίεσης σε τιμές άνω των 110 mmHg. Η παροδική αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση δεν θεωρείται ότι ενέχει άμεσα κάποιον κίνδυνο για τον ασθενή καθώς είναι ένα φυσιολογικό φαινόμενο που παρατηρείται στο σύνολο σχεδόν του υγιούς πληθυσμού. Αντιθέτως, η μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση θεωρείται πιο ανησυχητική καθώς υποδηλώνει αδυναμία αύξησης του καρδιακού έργου για την ανταπόκριση στις αυξημένες μεταβολικές απαιτήσεις των μυών. Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται σε πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια ή σημαντικές διαταραχές του συστήματος αγωγής της καρδιάς και σχετίζεται με σημαντική μείωση της ικανότητας για σωματική άσκηση και σημαντικού βαθμού αναπηρία. Η κλινική εικόνα είναι αυτή της εμφάνισης συγκοπτικών επεισοδίων κατά την άσκηση. Οι συγγραφείς θεωρούν πως η

υπερτασική αντίδραση κατά την άσκηση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης υπέρτασης σε νορμοτασικά άτομα. Ένα δεύτερο πόρισμα της ανασκόπησης είναι η συσχέτιση της υπερτασικής αντίδρασης με καρδιαγγειακή θνητότητα και νοσηρότητα, η οποία όμως είναι στατιστικά σημαντική βάσει των δεδομένων από προηγούμενες μελέτες μόνο αν ληφθούν υπόψη αποκλειστικά οι περιπτώσεις εκδήλωσης υπερτασικής αντίδρασης σε άσκηση που δεν επιτυγχάνει τη μέγιστη καρδιακή συχνότητα. Αναφέρεται επίσης ότι η υπερτασική αντίδραση κατά την άσκηση περιορίζεται όχι μόνο από τους β αποκλειστές, αλλά από τις περισσότερες αντιυπερτασικές αγωγές ανεξαρτήτως θεραπείας, δυσχεραίνοντας ακόμη περισσότερο την ερμηνεία των τιμών της αρτηριακής πίεσης κατά το τεστ κόπωσης σε άτομα που λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή.

Σε μια πρόσφατη έρευνα που διεξήχθη στη Φινλανδία ⁹¹ συμπεριλήφθηκαν 116 ασθενείς με γνωστή (αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη) στεφανιαία νόσο και μελετήθηκε η σχέση μεταξύ της μείωσης τη αρτηριακής πίεσης αμέσως μετά το τεστ κόπωσης με την πίεση ηρεμίας τις πρώτες ώρες μετά την άσκηση. Είναι γνωστό ότι η σωματική άσκηση οδηγεί σε μια μικρή παρατεταμένη πτώση της αρτηριακής πίεσης τις ώρες ηρεμίας μετά την άσκηση, και βάσει αυτού του ευρήματος εικάζεται ότι η άσκηση μπορεί να συμβάλλει στον έλεγχο της υπέρτασης. Τα ευρήματα αυτής της έρευνας έδειξαν μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της πτώσης της αρτηριακής πίεσης μετά το τεστ κόπωσης με την παρατεταμένη μείωση της αρτηριακής πίεσης μετά την άσκηση, και οι συγγραφείς θεώρησαν ότι η σημαντική και ταχεία πτώση της πίεσης αμέσως μετά το τεστ μπορεί να προβλέψει την ένταση (και κατ' επέκταση την κλινική σημασία) της όψιμης υποτασικής αντίδρασης στην άσκηση.

Μια μελέτη κοορτής που διεξήχθη στις ΗΠΑ σε μεγάλο αριθμό (n = 58020) ασθενών ⁹² επιχείρησε να αξιολογήσει την προγνωστική αξία των παραμέτρων του τεστ κόπωσης για σημαντική νοσηρότητα τη δεκαετία μετά το τεστ. Οι συγγραφείς δημιούργησαν μια προγνωστική κλίμακα που εκτιμά την πιθανότητα επιβίωσης βάσει του φύλου, της ηλικίας, το λόγο της μέγιστης καρδιακής συχνότητας που παρατηρήθηκε κατά το τεστ προς την εκτιμώμενη μέγιστη και το μεταβολικό ισοδύναμο της έντασης της άσκησης, το οποίο συνιστούν να αξιολογηθεί περεταίρω και σε άλλα δείγματα. Θεώρησαν ότι οι μεταβολές της πίεσης κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας και μετά από αυτό, όπως και το διπλό γινόμενο δεν έχουν επιπρόσθετη προγνωστική αξία.

Σε αυτό το σημείο αξίζει να αναφερθεί ότι η προγνωστική σημασία των παραμέτρων του τεστ κόπωσης ίσως να έχει περιορισμένη κλινική σημασία πλέον λόγω των αλλαγών που επέφερε η τεχνολογική πρόοδος στη διαχείριση των ασθενών. Πλέον οι αγγειογραφία είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη, γίνεται με μεγαλύτερη ασφάλεια και μικρότερο κόστος και επιτρέπει ενδεδειγμένη αξιολόγηση της στεφανιαίας νόσου σε σχέση με το τεστ κόπωσης. Αυτό ίσως να εξηγεί γιατί οι περισσότερες μελέτες που σχεδιάστηκαν για τον προσδιορισμό της προγνωστικής σημασίας των μεταβολών της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του τεστ κόπωσης δημοσιεύθηκαν πάνω από 10 χρόνια πριν. Σε μια αρκετά πρόσφατη συγκριτικά Ευρωπαϊκή έρευνα ⁹³ συμπεριλήφθηκαν 1731 άνδρες χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Αυτοί υποβλήθηκαν σε τεστ κόπωσης και η παρακολούθησή της συνεχίστηκε για αρκετά χρόνια. Οι συγγραφείς βρήκαν μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της πιθανότητας εκδήλωσης εμφράγματος και της επίτευξης τιμών πίεσης άνω των 230 mmHg κατά τη διάρκεια του τεστ (λόγος σχετικού κινδύνου 2.47 (1.46, 4.18 95% διάστημα εμπιστοσύνης). Επίσης ανέφεραν μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του υψηλού ρυθμού αύξησης της αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση με τον κίνδυνο εκδήλωσης εμφράγματος σε σχέση με άτομα που είχαν πιο σταδιακή αύξηση της πίεσης λόγο σχετικού κινδύνου 4.31 (2.04, 9.07). Σημειώνεται πως η συσχέτιση αυτή αφορούσε μόνο σε άτομα που ήταν ήδη υπερτασικά. Αυτή η μελέτη αποτελεί ισχυρή ένδειξη ότι η καρδιαγγειακή θνητότητα μπορεί να προβλεφθεί από τις μεταβολές της πίεσης κατά τη διάρκεια του τεστ κόπωσης, αλλά σημαντικός περιορισμός της είναι ότι συμπεριέλαβε μόνο άνδρες. Ένα προηγούμενο πόρισμα της ίδιας μελέτης κοορτής με μέση διάρκεια παρακολούθησης 10.4 χρόνια σε 1026 ασθενείς ήταν ότι ο ρυθμός αύξησης της αρτηριακής πίεσης παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με τον κίνδυνο εκδήλωσης εγκεφαλικού επεισοδίου. Ειδικότερα, βρέθηκε ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης εγκεφαλικού τη δεκαετία μετά το τεστ κόπωσης ήταν 2.3 φορές υψηλότερος σε άτομα με ρυθμό αύξησης της συστολικής αρτηριακής πίεσης > 19.7 mmHg ανά λεπτό σε σχέση με όσους είχαν ρυθμό αύξησης <16.1 mmHg ανά λεπτό. Σημαντικός περιορισμός της έρευνας είναι ότι αφορά αποκλειστικά σε άνδρες και επίσης δεν είναι σαφές κατά πόσον μπορεί ο αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης εγκεφαλικού επεισοδίου να συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο γενικότερα, καθώς οι παράγοντες κινδύνου δεν είναι όλοι κοινοί ⁹⁴.

Σε μια μελέτη που αφορούσε στους απογόνους της κοορτής Framingham (συνολικά 2310 άτομα) οι συγγραφείς επιχείρησαν να βρουν κάποια συσχέτιση μεταξύ των μεταβολών της πίεσης κατά τη διάρκεια του τεστ κόπωσης με τον κίνδυνο εκδήλωσης υπέρτασης τα προσεχή χρόνια σε νορμοτασικά άτομα. Βρέθηκε μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της έντονης υπερτασικής αντίδρασης κατά την άσκηση και του κινδύνου εκδήλωσης υπέρτασης. Σημειώνεται ότι σημαντική συσχέτιση βρέθηκε τόσο για την αύξηση της συστολικής όσο και για την αύξηση της διαστολικής πίεσης. Ανάλογη προβλεπτική αξία βρέθηκε και για την παρατεταμένη διατήρηση υψηλής διαστολικής ή συστολικής αρτηριακής πίεσης μετά το πέρας της δοκιμασίας ⁹⁵. Σε μια μικρή μελέτη κοορτής (143 άτομα, αποκλειστικά άνδρες, μέση διάρκεια παρακολούθησης 15.3 έτη) βρέθηκε ότι η σημαντική αύξηση της συστολικής πίεσης κατά τη διάρκεια του τεστ κόπωσης είχε σημαντική συσχέτιση με την αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα, αλλά όχι η πίεση στην ηρεμία ⁹⁶. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα κοινώς αποδεκτά από την επιστημονική κοινότητα δεδομένα, καθώς η αρτηριακή πίεση αξιολογείται κατά την ηρεμία και η υπέρταση είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα από το καρδιαγγειακό και από άλλα συστήματα. Το εύρημα αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στο μικρό μέγεθος του δείγματος. Σε μια προγενέστερη, μεγαλύτερη Γαλλική μελέτη ⁹⁷ 4907 ανδρών με μέση διάρκεια παρακολούθησης 17 έτη φάνηκε ότι τόσο η υπερτασική αντίδραση κατά την άσκηση όσο και η υπέρταση κατά την ηρεμία σχετίζονταν με σημαντικά αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα και νοσηρότητα. Παρόμοια ήταν τα ευρήματα και μιας άλλης μελέτης κοορτής 1999 ανδρών, με μέση παρακολούθηση 16 έτη ⁹⁸.

Μια συγχρονική έρευνα της ίδιας περιόδου ⁹⁹ επιχείρησε να συσχετίσει το ρυθμό αποκατάστασης της αρτηριακής πίεσης μετά την κόπωση με την παρουσία έκδηλης στεφανιαίας νόσου στην αγγειογραφία. Σε ανάλυση 493 ατόμων εκ των οποίων 102 είχαν αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσος βρέθηκε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της βραδείας αποκατάστασης της αρτηριακής πίεσης μετά την κόπωση με την παρουσία έκδηλης στεφανιαίας νόσου [(λόγος ενδεχομένων 2.59, (1.58, 4.25)]. Σε μια πιο παλιά μελέτη ¹⁰⁰ που αποπειράθηκε να συσχετίσει τα ευρήματα του τεστ κόπωσης με τη σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου όπως εκτιμάται αγγειογραφικά αναφέρθηκε συσχέτιση μεταξύ της υπέρμετρης αύξησης της πίεσης κατά τη διάρκεια του τεστ με την σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου αντίστοιχη με τη συσχέτιση που είχε η εύρεση κατασπάσεων ST στο

καρδιογράφημα με τη βαρύτητα του υποκείμενου νοσήματος. Ακόμη, μια πολύ μικρή μελέτη 39 ανδρών βρήκε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της υπερτασικής αντίδρασης στην άσκηση με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, η οποία εκτιμήθηκε με υπερηχογράφημα καρδιάς.¹⁰¹

Μια άλλη έρευνα αξιολόγησε τη συσχέτιση ανάμεσα στο διπλό γινόμενο και της μεταβολής αυτού στο τεστ κόπωσης με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς που είχαν ήδη υποστεί έμφραγμα. Η παρακολούθηση μετά τη δοκιμασία είχε διάρκεια 6 μηνών. Βρέθηκε ότι τα άτομα με χαμηλή απόλυτη τιμή διπλού γινόμενου κατά τη μέγιστη ένταση άσκησης (<21700) και χαμηλή μεταβολή του διπλού γινομένου (<11600) είχαν σημαντικά υψηλότερη θνητότητα στους 6 μήνες σε σχέση με άτομα με υψηλότερη απόλυτη τιμή και μεταβολή του δείκτη αυτού¹⁰². Το εύρημα αυτό ίσως φαίνεται παράδοξο, αν αναλογιστεί κανείς πως στις προηγούμενες μελέτες η αύξηση της αρτηριακής πίεσης ήταν ο παράγοντας κινδύνου που επιχειρούσαν οι συγγραφείς να αξιολογήσουν. Η μελέτη αυτή όμως διεξήχθη σε ασθενείς που είχαν ήδη υποστεί έμφραγμα, και στον πληθυσμό αυτό φαίνεται ότι οι χαμηλές τιμές διπλού γινομένου είναι δείκτης καρδιακής ανεπάρκειας, η οποία είναι γνωστό ότι έχει δυσμενή πρόγνωση. Παρόμοια ήταν και τα συμπεράσματα από μια μελέτη κοορτής 2546 ανδρών που υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κόπωσης σε ένα κέντρο υγειονομικής περιθαλψής βετεράνων του Αμερικάνικου στρατού¹⁰³, όπου φάνηκε ότι η καρδιαγγειακή θνησιμότητα σχετιζόταν σε σημαντικό βαθμό με την συνολική μεταβολή της αρτηριακής πίεσης και με το διπλό γινόμενο. Χαμηλές τιμές αύξησης της συστολικής πίεσης και του διπλού γινομένου φάνηκε να σχετίζονται με υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Περιορισμοί της μελέτης είναι ότι έγινε σε έναν ιδιαίτερο πληθυσμό (βετεράνοι του Αμερικανικού στρατού) και ότι αποκλείστηκαν από την ανάλυση τα άτομα που υποβλήθηκαν σε αγγειογραφία για την αξιολόγηση της στεφανιαίας νόσου. Η μεγαλύτερη μελέτη που βρήκε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ υπερτασικής αντίδρασης κατά την άσκηση και αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα συμπεριέλαβε συνολικά 9608 ασθενείς που παρακολούθηθηκαν για 2 χρόνια¹⁰⁴. Η υπέρταση κατά την άσκηση (οριζόμενη ως επίτευξη τιμής πίεσης άνω των 210 mmHg κατά τη διάρκεια του τεστ) παρατηρήθηκε σε 193 από αυτούς και φάνηκε να σχετίζεται με χαμηλότερο επιπολασμό σοβαρής στεφανιαίας νόσου (εκτιμώμενης με αγγειογραφία), [λόγος ενδεχομένων 0.51, (0.32, 0.81)] και με μικρότερη συνολική θνητότητα [(σχετικός κίνδυνος 0.2 (0.05, 0.84)]. Η πρώτη μελέτη που δημοσιεύθηκε για το συγκεκριμένο θέμα¹⁰⁵ συμπεριέλαβε ένα δείγμα 5459

ανδρών και 749 γυναικών. Στους άνδρες οι ελάχιστες τιμές της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση παρατηρήθηκαν στην ομάδα με την επιβεβαιωμένη αγγειογραφικά στεφανιαία νόσο, ενώ στις γυναίκες οι ελάχιστες τιμές παρατηρήθηκαν στην υγιή ομάδα με χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στους άνδρες ο κίνδυνος αιφνίδιου καρδιακού θανάτου παρουσίαζε αντίστροφη συσχέτιση με τη μέγιστη συστολική πίεση κατά την άσκηση, με τους ασθενείς που επιτύγχαναν υψηλότερες πιέσεις να διατρέχουν χαμηλότερο κίνδυνο.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΟΠΩΣΗΣ ΣΤΗ 10ΕΤΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ

Λαμβάνοντας υπόψη τα στοιχεία που αναφέρθηκαν παραπάνω για την υπέρταση, την προγνωστική αξία του τεστ κόπωσης και την υψηλή νοσηρότητα που σχετίζεται με τις καρδιαγγειακές παθήσεις κρίθηκε σκόπιμο να εκπονηθεί μια μελέτη κοορτής σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε τεστ κόπωσης, ώστε να διαλευκανθεί πρώτον: αν τα υπέρτασικά άτομα παρουσιάζουν διαφορετικό πρότυπο μεταβολών της αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση και δεύτερον: αν οι μεταβολές της πίεσης κατά την άσκηση και την αποκατάσταση έχουν κάποια προγνωστική αξία για την πορεία των ασθενών, και ειδικότερα για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει κατά πόσον οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης διαφέρουν μεταξύ υπέρτασικών ή νορμοτασικών ατόμων και προβλέπουν καρδιαγγειακά συμβάματα κατά τη δεκαετή παρακολούθησή τους.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Δείγμα της μελέτης

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 236 ενήλικοι ασθενείς που παραπέμφθηκαν στο νοσοκομείο Ιπποκράτειο από το 2009 ως το 2018 για τη διενέργεια τεστ κόπωσης.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν το αρνητικό τεστ κόπωσης σε συνδυασμό με την απουσία άλλων ενδείξεων στεφανιαίας νόσου και απουσία παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

Μεθοδολογία

Για τη διενέργεια του τεστ κόπωσης χρησιμοποιήθηκε κυλιόμενος τάπητας που είναι διαθέσιμος στο νοσοκομείο. Για την ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή διενεργήθηκε ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών παράλληλα με το τεστ κόπωσης.

Πριν τη δοκιμασία οι ασθενείς κλήθηκαν να συμπληρώσουν κάποια ερωτηματολόγια και πέρασαν από συνέντευξη από το γιατρό του νοσοκομείου ώστε να καταγραφούν τα στοιχεία του ιστορικού που θα ήταν χρήσιμα για την ανάλυση. Καταγράφηκαν τα ακόλουθα στοιχεία για κάθε ασθενή : φύλο, ηλικία, ύψος, σωματικό βάρος, δείκτης μάζας σώματος, παρουσία υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας, καπνίσματος, διαβήτη, συννοσηρότητας με ΧΑΠ, οικογενειακό ιστορικό πρώιμης έναρξης καρδιαγγειακής νόσου, διάγνωση ΧΑΠ, λήψη αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης, λήψη αποκλειστών υποδοχέων αγγειοτασίνης, λήψη β αποκλειστών, λήψη αποκλειστών διαύλων ασβεστίου, λήψη αντιαίμοπεταλειακών (ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη), λήψη διουρητικών, λήψη στατινών ή εζετιμίμπης, λήψη νιτρωδών και λήψη αμιοδαρόνης. Στη συνέχεια δεινεργήθηκε το τεστ και καταγράφηκαν αναλυτικά τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα.

Η διενέργεια του τεστ κόπωσης ακολούθησε ένα τροποποιημένο πρωτόκολλο Bruce. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται εδώ και δεκαετίες και θεωρείται ότι αποτελεί μια ασφαλή μέθοδο για την ανίχνευση της στεφανιαίας νόσου σε άτομα μέτριου ή υψηλού κινδύνου. Σύμφωνα με αυτήν, ο ασθενής ασκείται τρέχοντας σε κυλιόμενο διάδρομο με 7 διαβαθμίσεις έντασης της άσκησης. Καλείται να ασκηθεί σε καθεμία από τις βαθμίδες για 3 λεπτά και στη συνέχεια να περάσει στην επόμενη, με τη δοκιμασία να γίνεται προοδευτικά δυσκολότερη και να απαιτεί άσκηση μεγαλύτερης έντασης. Στην πρώτη κλίμακα ο ασθενής κινείται σε ρυθμό αργού βαδίσματος σε διάδρομο χωρίς κλίση, και στις επόμενες βαθμίδες αυξάνονται προοδευτικά και η ταχύτητα κίνησης του διαδρόμου και η κλίση του. Η ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή είναι συνεχής και η αρτηριακή πίεση μετρείται κατά τη μετάβαση από μια βαθμίδα στην επόμενη μη επεμβατικά, με σφιγμομανόμετρο. Η δοκιμασία διαρκεί συνολικά 21 λεπτά αν ο ασθενής είναι ικανός να ανταπεξέλθει χωρίς πόνο ή έντονη κόπωση και στις 7 βαθμίδες. Σε αυτήν την περίπτωση θεωρείται ότι το πρωτόκολλο ολοκληρώθηκε, και αποτελεί σπάνιο εύρημα. Συνήθως οι ασθενείς σταματούν νωρίτερα, λόγω έντονης κόπωσης, στηθάγχης ή παρατήρησης αλλοιώσεων στο ΗΚΓ. Η δοκιμασία βαθμολογείται βάσει του συνολικού χρόνου άσκησης και καταγράφονται ο λόγος τερματισμού και τα ευρήματα από το ΗΚΓ . Λαμβάνοντας υπόψη τη διάρκεια και την ένταση της άσκησης εκτιμώνται επίσης η συνολική κατανάλωση οξυγόνου και οι μεταβολές

στον αναπνεόμενο όγκο αέρα, αλλά η κλινική σημασία των εκτιμήσεων αυτών είναι πλέον περιορισμένη.

Η μεγάλη και ταχεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διενέργεια του τεστ κόπωσης και η διατήρησή της στη φάση της αποκατάστασης αναμένεται να αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων (έμφραγμα μυοκαρδίου, έλεγχος στεφανιαίας νόσου με στεφανιογραφία, ανάγκη για διενέργεια πρωτογενούς στεφανιαίας αγγειοπλαστικής, ανάγκη για επέμβαση παράκαμψης στεφανιαίας κυκλοφορίας – coronary artery bypass graft) στην επόμενη δεκαετία. Κατά τη διάρκεια του τεστ κόπωσης καταγράφονταν ανά λεπτό οι τιμές της καρδιακής συχνότητας, της διαστολικής, της συστολικής και της μέσης αρτηριακής πίεσης, και η καταγραφή συνεχιζόταν κατά τη φάση της αποκατάστασης. Ακολουθήθηκε ένα τροποποιημένο πρωτόκολλο Bruce με 4 βαθμίδες έντασης και συνολική διάρκεια περί τα 12 λεπτά, για όσους μπορούσαν να ολοκληρώσουν τη δοκιμασία. Στην παρούσα μελέτη θα αξιολογηθούν τα στοιχεία που καταγράφηκαν κατά το πρώτο πεντάλεπτο του τεστ κόπωσης και κατά το πρώτο πεντάλεπτο της αποκατάστασης, καθώς και οι μέγιστες τιμές αρτηριακής πίεσης και καρδιακής συχνότητας που παρατηρήθηκαν (στους περισσότερους συμμετέχοντες αυτό συνέβη μετά το πέρας του πρώτου πεντάλεπτου της δοκιμασίας). Μετά το τεστ προγραμματιζόταν τηλεφωνική παρακολούθηση (follow up) των ασθενών, με σκοπό να καταγραφούν η επίπτωση εμφράγματος, καρδιακής ανεπάρκειας, ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, ελέγχου με στεφανιογραφία και διενέργειας επεμβάσεων PCI και CABG. Σε περίπτωση αδυναμίας επανελέγχου γινόταν έλεγχος για τυχόν θάνατο του ασθενούς μέσω των ληξιαρχικών αρχείων για τον προσδιορισμό της θνητότητας.

Σημειώνεται ότι η επικοινωνία με όλους τους ασθενείς του δείγματος έγινε από τον Μάρτιο έως και τον Οκτώβριο του 2018. Από τους 300 ασθενείς που κλήθηκαν δυνατή επικοινωνία υπήρξε με τους 236. Από τους υπόλοιπους 64 ένας απεβίωσε, 21 τηλέφωνα ήταν λάθος και 42 άτομα αρνήθηκαν να συμμετέχουν στη μελέτη. Το περιεχόμενο της συνέντευξης φαίνεται στο Παράρτημα.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Συγκρίσεις έγιναν μεταξύ του υποσυνόλου των ασθενών που εκδήλωσαν κάποιο καρδιαγγειακό σύμβαμα και αυτών που δεν εκδήλωσαν, ενώ έγινε και μια επιπλέον σύγκριση των ασθενών που είχαν διαγνωστεί εκ των προτέρων με υπέρταση με αυτούς που ήταν νορμοτασικοί. Για την αξιολόγηση της υπόθεσης έγινε σύγκριση της μέσης μεταβολής της αρτηριακής πίεσης κατά το πρώτο πεντάλεπτο και της κόπωσης και της αποκατάστασης με t-test μεταξύ των δύο δειγμάτων, ώστε να ελεγχθεί κατά πόσον η μεταβολή της πίεσης είναι μεγαλύτερη στα άτομα που εκδήλωσαν σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο. Με τον ίδιο τρόπο εκτιμήθηκε και η διαφορά στις μεταβολές και τις απόλυτες τιμές της πίεσης κατά τη διάρκεια της άσκησης μεταξύ των υπερτασικών και των νορμοτασικών ασθενών. Για την στατιστική επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS, έκδοση 23. Ορίστηκε ότι το όριο για την καταγραφή ενός αποτελέσματος ως στατιστικά σημαντικό θα είναι ($\alpha < 0.05$). Για τον έλεγχο ευαισθησίας των ευρημάτων αλλά και για την ανάδειξη τυχόν άλλων παραγόντων που μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιακών συμβαμάτων έως και 10 χρόνια μετά τον πρώτο έλεγχο θα διεξαχθούν και δευτερεύουσες συγκρίσεις για άλλες μεταβλητές για τις οποίες υπάρχουν επαρκή στοιχεία.

ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Σε κάθε κλινική μελέτη πρέπει να τηρείται η Ιπποκρατική αρχή του ωφελείν και μη βλάπτειν και να μην εκτίθενται σε κίνδυνο οι συμμετέχοντες. Στην παρούσα μελέτη έγιναν σεβαστοί όλοι οι κανόνες δεοντολογίας που αφορούν την έρευνα σε ανθρώπους και δόθηκε η σχετική άδεια για τη διεξαγωγή της μελέτης από τις αρμόδιες Αρχές Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου. Πριν τη διενέργεια του τεστ κόπωσης ενημερώνονταν οι ασθενείς για τη φύση και το σκοπό αυτής της εξέτασης καθώς και για τους κινδύνους που ενέχει, και σε περίπτωση που κάποιο άτομο δεν συναινούσε για την πραγματοποίηση της εξέτασης δεν υποβαλλόταν σε αυτήν, όπως συμβαίνει για οποιονδήποτε κλινικό χειρισμό εκτός ορισμένων ρητών εξαιρέσεων.

Η μελέτη αυτή διεξήχθη σύμφωνα με τις βασικές αρχές δεοντολογίας της κλινικής έρευνας, οι συμμετέχοντες κατά την υποβολή στην εξέταση (τεστ κόπωσης) ενημερώνονταν για τα στοιχεία που είχε σκοπό να συλλέξει η ερευνητική ομάδα και

για τη χρήση αυτών για ερευνητικούς σκοπούς, και η συλλογή των στοιχείων δεν πραγματοποιείται χωρίς τη ρητή τους συναίνεση. Όλα τα δεδομένα που παρατίθενται είναι αληθή και δεν έχουν υποστεί καμία παραποίηση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Περιγραφικά αποτελέσματα

Συνολικά στο δείγμα των 236 ατόμων αναφέρονται 16 σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάματα ανεξαρτήτως κατηγορίας, εκ των οποίων τα 10 είναι νέες περιπτώσεις πρωτογενούς στεφανιαίας αγγειοπλαστικής, ενώ ένα άτομο πέθανε κατά τη διάρκεια της μελέτης. 220 άτομα δεν εμφάνισαν σημεία νεοεμφανιζόμενης ή επιδεινούμενης σοβαρής καρδιακής νόσου. 48.3% του δείγματος εμφάνιζε υπέρταση, ενώ το δείγμα αποτελείται κατά 61.3% από άνδρες. Η κατανομή του BMI είχε ως εξής: 8.1% κάτω από 18, 55.9% 18-25, 29.2% από 25 ως 30, 5.1% από 30 ως 40 και 0.4% πάνω από 40. Το μέσο σωματικό βάρος των ασθενών του δείγματος ήταν 81.5 ± 16.6 kg (μέση τιμή-τυπική απόκλιση) και ο αρχικός καρδιακός ρυθμός 74.8 ± 11.9 παλμοί ανά λεπτό. Οι μέσες αρχικές τιμές της αρτηριακής πίεσης ήταν 122.2 ± 17.7 , 80.7 ± 9.6 , 94.3 ± 11.5 mmHg για συστολική, διαστολική και μέση αντίστοιχα ενώ το μέσο αρχικό διπλό γινόμενο ήταν 9143 ± 1977 . Οι μέγιστες τιμές ήταν αντίστοιχα 173.8 ± 29.2 , 85.4 ± 11.2 , 114.9 ± 15.3 και 28342 ± 5614 για συστολική, διαστολική, μέση αρτηριακή πίεση και διπλό γινόμενο αντίστοιχα. Οι μεταβολές της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά το 2^ο, 3^ο, 5^ο λεπτό άσκησης και 1^ο, 2^ο 3^ο και 5^ο λεπτό αποκατάστασης ήταν αντίστοιχα 39.1 ± 14.3 , 40.9 ± 15.4 , 55.3 ± 18.8 , 30.2 ± 12.3 , 49.9 ± 14.5 , 58.5 ± 15.3 και 66.9 ± 19.1 , ενώ οι αντίστοιχες τιμές για το διπλό γινόμενο ήταν 15621 ± 9328 , 18092 ± 7280 , 21216 ± 5614 , 16911 ± 4200 , 14834 ± 3557 και 12301 ± 3245 .

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα από τις μετρήσεις της πίεσης στο τεστ κόπωσης παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Σημειώνεται ότι το 6.8% των ασθενών εμφάνισε κάποιο σοβαρό καρδιαγγειακό σύμβαμα (θάνατο, νέο έμφραγμα μυοκαρδίου, επιδείνωση στεφανιαίας νόσου που χρήζει πρωτογενούς αγγειοπλαστικής, επανεκτίμησης με στεφανιογραφία ή θεραπεία με επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης).

Στατιστικά αποτελέσματα

Έγινε σύγκριση μεταξύ των υπέρτασικών και των νορμοτασικών ασθενών ώστε να διαπιστωθεί αν παρουσίαζαν διαφορετικό πρότυπο μεταβολών της αρτηριακής πίεσης στα πλαίσια του τεστ κόπωσης. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον πίνακα 2.

Παρατηρείται ότι τα άτομα που είχαν διαγνωστεί με υπέρταση ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικώς σημαντική σε σχέση με τα νορμοτασικά άτομα, $p < 0,001$. Οι αρχικές τιμές συστολικής, μέσης και διαστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν σημαντικά υψηλότερες στους υπερτασικούς, $p < 0,001$, αντίστοιχα. Κατά το πρώτο λεπτό της άσκησης οι υπερτασικοί είχαν σημαντικά υψηλότερη αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με τους μη υπερτασικούς, $p = 0,027$ ενώ το διπλό γινόμενο ήταν σημαντικά υψηλότερο στους υπερτασικούς κατά το δεύτερο λεπτό της άσκησης, $p = 0,037$. Στη συνέχεια παρατηρήθηκε ότι οι υπερτασικοί είχαν μεγαλύτερες αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με τους μη υπερτασικούς, αλλά οι διαφορές ανά λεπτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, $p = 0,627$ υποδηλώνοντας ίσως βραδύτερο ρυθμό αύξησης της πίεσης. Η μέγιστη αρτηριακή πίεση (συστολική, διαστολική, μέση) και το μέγιστο διπλό γινόμενο, που σημειώθηκαν μετά το 5^ο λεπτό της δοκιμασίας ήταν σημαντικά υψηλότερο στους υπερτασικούς, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ και $p = 0,048$, αντίστοιχα. Η απόλυτη τιμή της συστολικής πίεσης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους υπερτασικούς κατά το 5^ο λεπτό της άσκησης. Ο μέγιστος καρδιακός ρυθμός, αντιθέτως, ήταν σημαντικά υψηλότερος στους νορμοτασικούς. Μεταξύ των υπερτασικών ασθενών 11 (9.6%) εμφάνισαν σοβαρή καρδιαγγειακή νοσηρότητα κατά την παρακολούθηση, ενώ μεταξύ των νορμοτασικών μόνο 5 (4.1%), αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική, ($p = 0.090$ στη δοκιμασία χ^2).

Στη συνέχεια έγινε σύγκριση μεταξύ των ατόμων που εμφάνισαν κάποιο καρδιαγγειακό σύμπτωμα και αυτών που δεν εμφάνισαν. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον πίνακα 3.

Στους ασθενείς αυτούς παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες διαφορές της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της άσκησης, αλλά λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος μόνο η διαφορά για τη μεταβολή της πίεσης στο 3^ο λεπτό ήταν στατιστικά σημαντική, $p = 0,044$, με τις μεταβολές στο 2^ο και στο 3^ο λεπτό να κινούνται στα όρια του στατιστικώς σημαντικού $p > 0,05$. Δεν υπήρχαν ουσιώδεις διαφορές στα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών (ηλικία, BMI, βάρος) ούτε κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης ούτε στις αρχικές και μέγιστες τιμές της αρτηριακής πίεσης ούτε στις τιμές του διπλού γινομένου.

Επιπρόσθετα έγινε και σύγκριση μεταξύ των υπερτασικών ασθενών που εμφάνισαν καρδιαγγειακά συμβλήματα με τους υπερτασικούς που δεν εμφάνισαν στα

πλαίσια ελέγχου ευαισθησίας, αλλά λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος δεν υπήρχε καμία στατιστικά σημαντική απόκλιση μεταξύ των δύο αυτών ομάδων.

Στα πλαίσια ελέγχου ευαισθησίας επιχειρήθηκε επιπρόσθετα και σύγκριση στις απόλυτες τιμές της συστολικής πίεσης κατά το 2^ο λεπτό άσκησης και το 5^ο, όπως επίσης και στο 2^ο, 3^ο και 5^ο λεπτό της αποκατάστασης. Δεν βρέθηκαν ουσιώδεις διαφορές μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν καρδιαγγειακά συμβάματα και αυτών που δεν εμφάνισαν, ούτε στο σύνολο του δείγματος ούτε αν λαμβάνονταν υπόψη στη σύγκριση μόνο όσοι ήταν υπερτασικοί, $p > 0,05$. Επίσης, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά των απόλυτων τιμών της συστολικής πίεσης μεταξύ υπερτασικών και νορμοτασικών ασθενών κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης, $p > 0,05$.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1- Χαρακτηριστικά συνολικού δείγματος	n (%)
Αριθμός ασθενών	236
Διακριτές μεταβλητές -	
Υπέρταση	114(48.3%)
Άρρεν φύλο	146(61.3%)
BMI <18 kg/m ²	19(8.1%)
BMI 18-25	132(55.9%)
BMI 25-30	69(29.2%)
BMI 30-40	12(5.1%)
BMI >40	1(0.4%)
Καρδιαγγειακά Συμβάματα	16(6.8%)
Συνεχείς μεταβλητές Μέση Τιμή (τυπική απόκλιση)	
Σωματικό βάρος (kg)	81.55±16.64
Αρχικός καρδιακός ρυθμός (παλμοί/λεπτό)	74.79±11.88
Αρχική ΣΑΠ (mmHg)	122.17±17.73
Αρχική ΔΑΠ	80.65±9.64
Αρχική ΜΑΠ	94.26±11.47
Αρχικό ΔΓ (παλμοί/λεπτό * mmHg)	9143±1977
ΔΓ 2 ^ο λεπτό άσκησης	15621±9328
Μεταβολή ΑΠ 2 ^ο λεπτό άσκησης	39.13±14.28
Μεταβολή ΑΠ 3 ^ο λεπτό άσκησης	40.78±15.41
ΔΓ 5 ^ο λεπτό άσκησης	18092±7280
Μεταβολή ΑΠ 5 ^ο λεπτό άσκησης	55.26±18.76
ΔΓ 1 ^ο λεπτό αποκατάστασης	21216±5614
Μεταβολή ΑΠ 1 ^ο λεπτό αποκατάστασης	30.22±12.34
ΔΓ 2 ^ο λεπτό αποκατάστασης	16911±4200
Μεταβολή ΑΠ 2 ^ο λεπτό αποκατάστασης	49.91±14.54
ΔΓ 3 ^ο λεπτό αποκατάστασης	14834±3557
Μεταβολή ΑΠ 3 ^ο λεπτό αποκατάστασης	58.53±15.31
ΔΓ 5 ^ο λεπτό αποκατάστασης	12301±3245
Μεταβολή ΑΠ 5 ^ο λεπτό αποκατάστασης	66.90±19.11
Μέγιστη καρδιακή συχνότητα	163.20±19.33
Μέγιστη ΣΑΠ	173.80±29.23
Μέγιστη ΔΑΠ	85.44±11.15
Μέγιστη ΜΑΠ	114.89±15.25
Μέγιστο ΔΓ	28342±5614
BMI – δείκτης μάζας σώματος, ΔΑΠ- διαστολική αρτηριακή πίεση, ΔΓ – Διπλό γινόμενο, καρδιακή συχνότητα * ΣΑΠ, ΜΑΠ – Μέση αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ- συστολική αρτηριακή πίεση	
Η μεταβολές της πίεσης κατά την άσκηση αναφέρονται στη διαφορά της συστολική πίεσης τη δεδομένη στιγμή από την αρχική. Οι μεταβολές κατά την αποκατάσταση αναφέρονται στη διαφορά της συστολικής κατά τη δεδομένη στιγμή από τη μέγιστη ΣΑΠ	

Πίνακας 2 - Σύγκριση μεταξύ υπερτασικών και νορμοτασικών ασθενών			
Μεταβλητή	Υπερτασικοί (n= 114)	Μη υπερτασικοί (n= 122)	p
Ηλικία	58.11±9.57	47.61±12.41	< 0.001*
Βάρος	80.10±16.43	82.91±16.79	0.195
BMI	23.89±7.97	24.68±9.31	0.487
Αρχικός καρδιακός ρυθμός	73.30±11.37	76.18±9.31	0.062
Αρχική ΣΑΠ (mmHg)	127.69±17.72	117.00±16.17	< 0.001*
Αρχική ΔΑΠ	83.21±10.13	78.23±8.52	< 0.001*
Αρχική ΜΑΠ	98.04±11.17	90.73±10.62	< 0.001*
Αρχικό ΔΓ (παλμοί/λεπτό * mmHg)	9381±2037	8921±1901	0.075
Μεταβολή ΑΠ 1^ο λεπτό άσκησης	32.27±11.12	35.34±9.92	0.027*
ΔΓ 2^ο λεπτό άσκησης	16968±12240	14363±5080	0.037*
Μεταβολή ΑΠ 2^ο λεπτό άσκησης	39.61±12.46	38.70±12.83	0.627
Μεταβολή ΑΠ 3^ο λεπτό άσκησης	41.65±14.62	39.98±16.15	0.404
ΣΑΠ 5^ο λεπτό άσκησης	157,29±24,09	150.83±23.38	0.048*
ΔΓ 5^ο λεπτό άσκησης	18688±7991	17535±6533	0.228
Μεταβολή ΑΠ 5^ο λεπτό άσκησης	54.42±20.55	56.04±16.96	0.511
ΔΓ 1^ο λεπτό αποκατάστασης	21876±6030	20601±4428	0.067
Μεταβολή ΑΠ 1^ο λεπτό αποκατάστασης	29.80±11.62	29.80±11.62	0.611
ΔΓ 2^ο λεπτό αποκατάστασης	17620±4516	16249±3781	0.012*
Μεταβολή ΑΠ 2^ο λεπτό αποκατάστασης	48.35±13.32	51.38±15.50	0.108
ΔΓ 3^ο λεπτό αποκατάστασης	15243±3700	14452±3390	0.088
Μεταβολή ΑΠ 3^ο λεπτό αποκατάστασης	57.25±14.61	59.72±15.91	0.216
ΔΓ 5^ο λεπτό αποκατάστασης	12440±3389	12170±3114	0.526
Μεταβολή ΑΠ 5^ο λεπτό αποκατάστασης	54.42±20.55	56.04±16.96	0.073
Μέγιστη καρδιακή συχνότητα	157.47±17.84	168.55±19.20	< 0.001*
Μέγιστη ΣΑΠ	184.21±28.21	164.07±26.81	< 0.001*
Μέγιστη ΔΑΠ	88.51±11.40	82.57±10.15	< 0.001*
Μέγιστη ΜΑΠ	120.41±14.73	109.74±13.92	< 0.001*
Μέγιστο ΔΓ	29131±6015	27603±5127	0.037*

Πίνακας 3 - Σύγκριση μεταξύ ασθενών που εμφάνισαν σοβαρή καρδιαγγειακή παθολογία και αυτών που δεν εμφάνισαν

Μεταβλητή	Άτομα με νέα καρδιαγγειακή νοσηρότητα (n=16)	Άτομα χωρίς νέα καρδιαγγειακή νοσηρότητα (n=220)	p
Ηλικία	55.1± 10.9	52.5± 12.4	0.371
Βάρος	78.6±15.6	81.8 ±16.73	0.439
BMI	22.96 ±3.6	24.40 ±8.93	0.439
Αρχικός καρδιακός ρυθμός	71.50±13.02	75.03 ±11.8	0.307
Αρχική ΣΑΠ (mmHg)	125.6 ±18.06	121.91 ±17.72	0.438
Αρχική ΔΑΠ	82.2±8.56	80.53±9.73	0.470
Αρχική ΜΑΠ	96.67±11.12	94.08±11.50	0.383
Αρχικό ΔΓ (παλμοί/λεπτό * mmHg)	9001±2209	9153±1964	0.792
Μεταβολή ΑΠ 1 ^ο λεπτό άσκησης	33.8±12.01	33.9±10.53	0.971
ΔΓ 2 ^ο λεπτό άσκησης	14699±7738	15688±9445	0.486
Μεταβολή ΑΠ 2 ^ο λεπτό άσκησης	46.7±15.47	38.6±14.07	0.059
Μεταβολή ΑΠ 3 ^ο λεπτό άσκησης	53.2±24.03	39.88±14.27	0.044*
ΔΓ 5 ^ο λεπτό άσκησης	19539±9568	17987±7103	0.533
Μεταβολή ΑΠ 5 ^ο λεπτό άσκησης	65.3±20.84	54.53±18.5	0.062
ΔΓ 1 ^ο λεπτό αποκατάστασης	20251±5510	21287±5280	0.476
Μεταβολή ΑΠ 1 ^ο λεπτό αποκατάστασης	33.31±12.80	30.00±12.31	0.330
ΔΓ 2 ^ο λεπτό αποκατάστασης	16350 ±3695	16952±4239	0.542
Μεταβολή ΑΠ 2 ^ο λεπτό αποκατάστασης	51.75±14.36	49.78±14.57	0.604
ΔΓ 3 ^ο λεπτό αποκατάστασης	14989±3419	14823 ±3575	0.854
Μεταβολή ΑΠ 3 ^ο λεπτό αποκατάστασης	57.4±15.80	58.61±15.31	0.765
ΔΓ 5 ^ο λεπτό αποκατάστασης	12503±2929	12286±3273	0.780
Μεταβολή ΑΠ 5 ^ο λεπτό αποκατάστασης	64.50±18.49	67.08±19.18	0.597
Μέγιστη καρδιακή συχνότητα	155.31±20.82	163.77±19.13	0.133
Μέγιστη ΣΑΠ	180.94±34.76	173.28±28.81	0.402
Μέγιστη ΔΑΠ	87.19±8.94	85.31±11.30	0.437
Μέγιστη ΜΑΠ	118.44±15.57	114.64±15.23	0.358
Μέγιστο ΔΓ	28102±6437	28358±5566	0.879

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι περισσότεροι δείκτες για την ερμηνεία της ΔΚ βασίζονται σε παραμέτρους που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της ΔΚ. Υπάρχουν όμως και μεταβλητές κατά την αποκατάσταση (recovery) της ΔΚ (αΔΚ) που έχουν μετρηθεί και έχει διαπιστωθεί ότι μπορούν να δώσουν σημαντικά στοιχεία στην αξιολόγηση της ΔΚ.

HRR είναι ο ρυθμός πτώσης της καρδιακής συχνότητας μετά την άσκηση στη φάση της αποκατάστασης. Διαπιστώθηκε ότι, η ταχύτητα με την οποία ελαττώνεται η καρδιακή συχνότητα (ΚΣ) κατά την αΔΚ αποτελεί σημαντική παράμετρο για τη διάγνωση της ΣΝ¹⁰⁹⁻¹¹². Με την έναρξη της άσκησης, η καρδιακή συχνότητα αυξάνει λόγω της απόσυρσης του παρασυμπαθητικού και της αύξησης του τόνου του συμπαθητικού. Ο τόνος του συμπαθητικού αυξάνει με την επίδραση του κεντρικού νευρικού συστήματος και με την αύξηση των κυκλοφορικών κατεχολαμινών. Κατά την αποκατάσταση της κόπωσης, η επαναδραστηριοποίηση του παρασυμπαθητικού οδηγεί στην ελάττωση της καρδιακής συχνότητας. Η απάντηση, επομένως, της καρδιακής συχνότητας κατά την άσκηση και αμέσως μετά, εξαρτάται και από τη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος^{105,106}.

Η πτώση της καρδιακής συχνότητας με αργό ρυθμό πιθανόν να σημαίνει ελάττωση της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού και συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα ανεξάρτητα από το ρυθμό αύξησης της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια της ΔΚ^{107,108}. Αυτό συμβαίνει, επειδή η αύξηση της καρδιακής παροχής κάτω από συνθήκες κόπωσης εξαρτάται περισσότερο από την αύξηση της καρδιακής συχνότητας, καθότι ο όγκος παλμού δεν μπορεί να αυξηθεί ή και ελαττώνεται λόγω της ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Από τις επιδράσεις της άσκησης στο καρδιαγγειακό σύστημα γίνεται φανερό ότι η ΔΚ αποτελεί σημαντική διαγνωστική και προγνωστική εξέταση σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια.

Η αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης αντικατοπτρίζει την αύξηση της καρδιακής παροχής, ενώ οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις ελαττώνονται. Επί φυσιολογικών ατόμων, στην αύξηση της καρδιακής παροχής συμβάλλει η αύξηση του όγκου παλμού, η οποία οφείλεται κυρίως στην αύξηση της φλεβικής επιστροφής. Κατά την αποκατάσταση, οι αιμοδυναμικές παράμετροι φυσιολογικά επιστρέφουν στις βασικές τους τιμές εντός ολίγων λεπτών από τη διακοπή της κόπωσης¹¹³.

Στο δείγμα παρατηρήθηκαν βραδύτερες μεταβολές της αρτηριακής πίεσης στους υπερτασικούς ασθενείς τόσο κατά την άσκηση όσο και κατά την αποκατάσταση σε σχέση με τους νορμοτασικούς. Οι συνολικές μεταβολές της πίεσης ήταν μεγαλύτερες όμως στους υπερτασικούς κατά την άσκηση, με αποτέλεσμα επίτευξης μεγαλύτερων μέγιστων τιμών πίεσης. Κατά την αποκατάσταση οι μεταβολές όμως ήταν χαμηλότερες κατά απόλυτη τιμή, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι οι υπερτασικοί ασθενείς διατηρούν αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μετά την άσκηση. Στη σύγκριση των ατόμων που εμφάνισαν κάποια σοβαρή καρδιαγγειακή παθολογία κατά την περίοδο παρακολούθησης με αυτούς που δεν εμφάνισαν παρατηρήθηκαν ταχύτερες μεταβολές της αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση και μεγαλύτερες κατά απόλυτη τιμή, οδηγώντας σε στατιστικά σημαντική διαφορά κατά το 3^ο λεπτό παρά το μικρό μέγεθος του δείγματος. Κατά την αποκατάσταση ο ρυθμός της μεταβολής ήταν επίσης αυξημένος στα άτομα που εμφάνισαν καρδιαγγειακή παθολογία, καθώς οι απόλυτες τιμές της μεταβολής ήταν υψηλότερες ως το 2^ο λεπτό, αλλά στη συνέχεια η μείωση ήταν μεγαλύτερη στα άτομα που δεν νόσησαν, και στο 5^ο λεπτό η αρτηριακή πίεση είχε αντιστραφεί αυτή η διαφορά. Επίσης, οι τιμές της μέγιστης αρτηριακής πίεσης ήταν υψηλότερες στα άτομα που νόσησαν. Λόγω του μικρού μεγέθους όμως του δείγματος (του συνόλου των ασθενών και του αριθμού αυτών που εμφάνισαν σοβαρή καρδιαγγειακή παθολογία) οι περισσότερες διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, οπότε υπάρχει κίνδυνος οι παρατηρήσεις αυτές να είναι το αποτέλεσμα τυχαίας διακύμανσης.

Από τα στατιστικώς σημαντικά ευρήματα της μελέτης μας δεν μπορεί να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα για την προγνωστική αξία των μεταβολών της αρτηριακής πίεσης στα πλαίσια του τεστ κόπωσης. Οι υπερτασικοί ασθενείς φάνηκε ότι είχαν βραδύτερες αλλά μεγαλύτερες κατά απόλυτη τιμή και πιο παρατεταμένες αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με τους νορμοτασικούς, αφού η αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά το πρώτο λεπτό της άσκησης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους νορμοτασικούς. Οι υπερτασικοί είχαν σημαντικά μεγαλύτερο διπλό γινόμενο στο 2^ο λεπτό της άσκησης, το οποίο οφείλεται εν μέρει σε μεγαλύτερη απόλυτη τιμή της πίεσης και επίσης στην ταχύτερη αύξηση του καρδιακού ρυθμού. Οι μέγιστες τιμές της πίεσης και του διπλού γινομένου ήταν μεγαλύτερες στους υπερτασικούς, αλλά επιτεύχθηκαν μετά το 5^ο λεπτό της άσκησης. Αντιθέτως, ο μέγιστος καρδιακός ρυθμός ήταν μεγαλύτερος στους

νορμοτασικούς, γεγονός το οποίο εξηγείται από τη μικρότερη μέση ηλικία τους. Είναι γνωστό ότι η μέγιστη καρδιακή συχνότητα ελαττώνεται με την πάροδο του χρόνου, όπως ελαττώνεται και η δυνατότητα ταχείας αύξησης της καρδιακής παροχής (η οποία εξηγεί και την παρατήρηση ότι η αρτηριακή πίεση κατά την άσκηση αυξάνεται στα νορμοτασικά άτομα).

Δεν έχει ξεκαθαριστεί ακόμη αν τα υπέρτασικά άτομα εμφανίζουν ουσιαστικές διαφορές στις αιμοδυναμικές μεταβολές κατά την άσκηση σε σχέση με τα νορμοτασικά. Αντιθέτως, έχει διερευνηθεί κατά πόσον η σημαντική και παρατεταμένη αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση υπέρτασης στο μέλλον σε νορμοτασικά άτομα ⁸⁵. Σε μια άλλη μικρή έρευνα 53 ατόμων έγινε μια προσπάθεια σύγκρισης της παρατεταμένης υπότασης που ακολουθεί την άσκηση μεταξύ υπέρτασικών και νορμοτασικών ατόμων και οι συγγραφείς κατέληξαν πως η ένταση αυτής της αντίδρασης καθορίζεται ιδιοσυγκρασιακά, αλλά παρατήρησαν πως οι τιμές της αρτηριακής πίεσης έως και 24 ώρες μετά την άσκηση, παρότι χαμηλότερες σε σχέση με τις τιμές ηρεμίας πριν την άσκηση είναι ανάλογες αυτών. Έτσι τα υπέρτασικά άτομα είχαν υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης μετά την άσκηση σε σχέση με τα νορμοτασικά ⁸⁶. Μια μικρή μελέτη 22 ατόμων αξιολόγησε τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης μεταξύ υπέρτασικών και νορμοτασικών στα πλαίσια του τεστ κόπωσης, βρήκε ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ⁸⁷. Μια παρόμοια έρευνα σε 59 άτομα ⁸⁸ βρήκε ότι οι υπέρτασικοί κατά την άσκηση επιτυγχάνουν μεγαλύτερες μέγιστες τιμές αρτηριακής πίεσης, αλλά η αύξηση της καρδιακής παροχής είναι περιορισμένη. Λόγω αυτού του ευρήματος η αύξηση της πίεσης αποδίδεται σε αδυναμία ελάττωσης της περιφερικής αντίστασης των αρτηριών μέσω αγγειοδιαστολής, όπως συμβαίνει φυσιολογικά στα νορμοτασικά άτομα. Εικάζεται ότι ενώ στα νορμοτασικά άτομα η αύξηση της πίεσης κατά την άσκηση να οφείλεται κυρίως στην αύξηση της καρδιακής παροχής, στα υπέρτασικά άτομα το ίδιο αποτέλεσμα αποδίδεται τόσο στην (πιο περιορισμένη) αύξηση της καρδιακής παροχής όσο και στη διατήρηση υψηλής περιφερικής αντίστασης. Τα αποτελέσματα από μια έρευνα παρόμοιας έκτασης με μακροχρόνια παρακολούθηση δείχνουν ότι ανεξαρτήτως της παρουσίας ή μη χρόνιας υπέρτασης, οι αιμοδυναμικές μεταβολές κατά την άσκηση (αύξηση της καρδιακής παροχής και μείωση της περιφερικής αντίστασης) περιορίζονται με την ηλικία, αλλά η δυνατότητα μείωσης της περιφερικής αντίστασης επηρεάζεται περισσότερο. Για τον λόγο αυτό η υπέρτασική

αντίδραση κατά την άσκηση είναι πιο έντονη σε άτομα πιο προχωρημένης ηλικίας 78–80.

Στη μελέτη μας η ηλικία λειτουργεί σαν συγχυτικός παράγοντας (confounder), καθώς αν υποθέσουμε ότι τα υπέρτασικά άτομα σε σχέση με τα νορμοτασικά θα έχουν μεγαλύτερες και ταχύτερες αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης. Κατά το τεστ κόπωσης μπορεί να παρατηρήσουμε ότι αυτό δεν συμβαίνει επειδή στο συγκεκριμένο δείγμα τα υπέρτασικά άτομα έχουν σημαντικά μεγαλύτερη ηλικία (άρα η αύξηση της καρδιακής παροχής κατά την άσκηση θα είναι αναπόφευκτα βραδύτερη και μικρότερη, οδηγώντας σε βραδύτερες και μικρότερες συνολικές μεταβολές της αρτηριακής πίεσης) σε σχέση με τα νορμοτασικά με τα οποία συγκρίνονται^{108,109}. Το φαινόμενο αυτό δυσχεραίνει και την ερμηνεία των τιμών του διπλού γινομένου, καθώς τυχόν αύξησή του, που αντανάκλα σε υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης, μετριάζεται από την χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα των υπέρτασικών ατόμων, η οποία μπορεί να οφείλεται αποκλειστικά στην ηλικία και όχι στις υποκείμενες παθολογικές διεργασίες που χαρακτηρίζουν την υπέρταση. Εφόσον η υπέρτασική αντίδραση κατά την άσκηση οφείλεται κατά βάση σε αύξηση της καρδιακής παροχής η οποία περιορίζεται σημαντικά από την ηλικία, θα ήταν απαραίτητο να μετριάσει η επίδραση αυτού του παράγοντα μέσω της διεξαγωγής συγκρίσεων μεταξύ υπέρτασικών και νορμοτασικών ατόμων της ίδιας ηλικιακής ομάδας. Στην παρούσα μελέτη λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος δεν ήταν εφικτό να γίνει αυτό αποτελεσματικά, αλλά ο έλεγχος ευαισθησίας έδειξε πως μπορεί να παρατηρούνταν σημαντικές διαφορές αν ο αριθμός των ασθενών ήταν μεγαλύτερος, ειδικά στα πρώτα λεπτά της άσκησης και της αποκατάστασης.

Στα άτομα που εμφάνισαν σοβαρή καρδιαγγειακή παθολογία η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τα άτομα που δεν εμφάνισαν είναι πως είχαν μεγαλύτερη αύξηση της πίεσης ως το 3^ο λεπτό της άσκησης. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνει την αρχική υπόθεση ότι η ταχεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης στα πλαίσια του τεστ κόπωσης είναι δυσμενής προγνωστικός παράγοντας, αλλά θα χρειαστούν περεταίρω μελέτες, σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών που να επιτρέπει μεταξύ άλλων και αποτελεσματική διαστρωμάτωση βάσει της ηλικίας για να επιβεβαιωθεί οριστικά η υπόθεσή μας. Για τον προγνωστικό ρόλο του διπλού γινομένου και των τιμών της μέγιστης αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση δεν υπήρξε κάποιο σημαντικό εύρημα από αυτή τη μελέτη. Σε ορισμένες μελέτες^{103–104} είχαν συσχετιστεί οι μικρότερες μεταβολές της αρτηριακής πίεσης με αρνητική

πρόγνωση, αλλά στο δείγμα μας δεν παρατηρήθηκε κάτι τέτοιο. Αυτό συνηγορεί υπέρ της υπόθεσης που παραθέσαμε στην εισαγωγή ότι η ασθενής υπερτασική αντίδραση κατά την άσκηση είναι ανησυχητική μόνο σε άτομα που εμφανίζουν ήδη σοβαρότατη καρδιαγγειακή παθολογία (καρδιακή ανεπάρκεια).

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΣ

Βασικός περιορισμός της μελέτης ήταν το μικρό μέγεθος του δείγματος, που είχε ως αποτέλεσμα πολλές από τις παρατηρούμενες διαφορές να μην φτάνουν το προκαθορισμένο επίπεδο για να θεωρηθούν στατιστικώς σημαντικές. Επιπρόσθετα, λόγω αυτού, αναλύσεις υποομάδων που θα θέλαμε να διενεργήσουμε (όπως η διαστρωμάτωση βάσει της ηλικίας που προαναφέρθηκε) δεν ήταν εφικτό να γίνουν παρά μόνο στα πλαίσια ελέγχου ευαισθησίας. Επίσης, ενδέχεται ο τρόπος συλλογής των δεδομένων κατά την δεκαετή παρακολούθηση μετά το τεστ κόπωσης να υποεκτιμά την επίπτωση σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θα ήταν σκόπιμο σε μεταγενέστερες μελέτες να χρησιμοποιηθεί ένας πιο αξιόπιστος τρόπος συλλογής πληροφοριών.

Ο αποκλεισμός από τη μελέτη ατόμων με αρνητικό τεστ κόπωσης και χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο αποτελεί άλλον περιορισμό, καθώς το δείγμα σε αυτήν την περίπτωση είναι πιο πιθανό να εμφανίσει καρδιαγγειακή νοσηρότητα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Στην παρούσα μελέτη όμως η επίπτωση καρδιαγγειακής νοσηρότητας ήταν χαμηλότερη από την αναμενόμενη, οπότε η επίδραση αυτού του σφάλματος δεν μπορεί να αξιολογηθεί.

Άλλος σημαντικός περιορισμός που αναγνωρίστηκε κατά την ανάλυση των δεδομένων ήταν οι αυθαίρετες σημειακές μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, καθώς φάνηκε πως οι μέγιστες τιμές αρτηριακής πίεσης και καρδιακής συχνότητας παρατηρήθηκαν μετά το 5^ο λεπτό της άσκησης. Θα ήταν χρήσιμο για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων να γίνεται συνεχής (επεμβατική ή μη) καταγραφή της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του τεστ κόπωσης και μετά κατά την αποκατάσταση με λήξη της καταγραφής όταν η πίεση και η καρδιακή συχνότητα να επιστρέψουν στις τιμές που είχαν πριν την άσκηση. Αυτό θα επέτρεπε την κατασκευή πρότυπων καμπυλών μεταβολής της αρτηριακής πίεσης σε συναρτήση με το χρόνο κατά τη διάρκεια του τεστ κόπωσης, και θα μπορούσε να γίνει σύγκριση μεταξύ των καμπυλών που προκύπτουν για τις διάφορες ομάδες ενδιαφέροντος (υπερτασικά και νορμοασικά άτομα, άτομα που εμφάνισαν σοβαρή καρδιαγγειακή

παθολογία και άτομα που δεν εμφάνισαν, άτομα που πέθαναν ανεξαρτήτως αιτίου κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και αυτά που επέζησαν). Συνίσταται βάσει αυτών των παρατηρήσεων να επαναληφθεί η μελέτη στο μέλλον, με μεγαλύτερο δείγμα, συνεχή καταγραφή της αρτηριακής πίεσης κατά το τεστ κόπωσης και στην αποκατάσταση και με πιο αξιόπιστη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση της πορείας των ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης κατά τη διενέργεια του τεστ κόπωσης απασχολούν για αρκετές δεκαετίες την επιστημονική κοινότητα και παρότι έχουν δημοσιευθεί αρκετές μελέτες δεν έχουν διαλευκανθεί ακόμη πλήρως. Τα παρόντα ευρήματα υποδεικνύουν ότι τα υπερτασικά άτομα εμφανίζουν υψηλότερες μέγιστες τιμές αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση, αλλά οι μεταβολές της πίεσης είναι βραδύτερες και πιο παρατεταμένες σε σχέση με τα νορμοτασικά. Οι ταχείες αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση (ιδιαίτερα ως το 3^ο λεπτό) φαίνεται να σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής καρδιαγγειακής παθολογίας. Σε κάθε περίπτωση φαίνεται ότι οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης στα πλαίσια του τεστ κόπωσης έχουν κλινική σημασία και κρίνεται σκόπιμο να μελετηθούν περαιτέρω προκειμένου να διατυπωθούν εμπειριστατωμένες οδηγίες για την ερμηνεία τους. Για τον λόγο αυτό συνίσταται η διενέργεια παρόμοιας μελέτης κοορτής, αλλά σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών, με συνεχή καταγραφή της αρτηριακής πίεσης και με πιο αξιόπιστη μέθοδο αξιολόγησης της πορείας των ασθενών κατά το διάστημα παρακολούθησης.

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ
ΡΥΘΜΟΥ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΟΠΩΣΗΣ ΣΤΗ
10ΕΤΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ
ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το τεστ κόπωσης είναι μια μη επεμβατική δοκιμασία για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου σε άτομα υψηλού κινδύνου. Η ερμηνεία του βασίζεται στην εμφάνιση στηθάγχης ή ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων ενδεικτικών ισχαιμίας κατά την άσκηση. Κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας καταγράφονται και οι τιμές της αρτηριακής πίεσης, αλλά ο προγνωστικός ρόλος αυτών δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη πλήρως. Φυσιολογικά παρατηρείται αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση και στη βιβλιογραφία υποστηρίζεται ότι τόσο οι πολύ μεγάλες όσο και οι περιορισμένες σε σχέση με το φυσιολογικό αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης υποδεικνύουν δυσμενή πρόγνωση.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει κατά πόσον οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης διαφέρουν μεταξύ υπερτασικών ή νορμοτασικών ατόμων και προβλέπουν καρδιαγγειακά συμβάματα κατά τη δεκαετή παρακολούθησή τους.

Υλικό και Μέθοδος: Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 236 ενήλικοι ασθενείς που παραπέμφθηκαν στο νοσοκομείο Ιπποκράτειο από το 2009 ως το 2018 για τη διενέργεια τεστ κόπωσης. Το τεστ κόπωσης διενεργήθηκε βάσει τροποποιημένου πρωτοκόλλου Bruce και γίνονταν μετρήσεις αρτηριακής πίεσης ανά λεπτό τα πρώτα 5 λεπτά της άσκησης και τα πρώτα 5 λεπτά της αποκατάστασης. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε στο πρόγραμμα SPSS, με t-test για ανεξάρτητα δείγματα για σύγκριση σε συνεχείς μεταβλητές και με δοκιμασία χ^2 για διακριτές μεταβλητές.

Αποτελέσματα: Από τους 236 ασθενείς οι 114 είχαν υπέρταση και 16 εκδήλωσαν σοβαρή καρδιαγγειακή παθολογία. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μεταβολής της πίεσης στο 3^ο λεπτό άσκησης με τον κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ($p=0.044$). Τα υπερτασικά άτομα είχαν μεγαλύτερες τιμές μέγιστης αρτηριακής πίεσης, ($p<0.001$), και διπλού γινομένου στο 1^ο, ($p=0.027$). καθώς και μεγαλύτερο διπλό γινόμενο στο 2^ο λεπτό της αποκατάστασης, ($p=0.012$). Τα νορμοτασικά άτομα ήταν νεότερα, ($p<0.001$). και είχαν μεγαλύτερη

αύξηση της αρτηριακής πίεσης στο 1^ο λεπτό άσκησης, ($p=0.027$). και μεγαλύτερη μέγιστη καρδιακή συχνότητα, ($p<0.001$).

Συμπέρασμα: Η ταχεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της άσκησης ενδέχεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και συνιστάται να γίνει περεταίρω έρευνα για τον έλεγχο της υπόθεσης. Η υπέρταση τροποποιεί την υπερτασική αντίδραση κατά την άσκηση και φαίνεται να σχετίζεται με βραδύτερες, πιο παρατεταμένες και μεγαλύτερες κατά απόλυτη τιμή μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, αλλά λόγω της επίδρασης του συγχυτικού παράγοντα της ηλικίας στο δείγμα δεν ήταν εφικτό να ελεγχθεί επαληθευτεί αυτή η υπόθεση.

THE ROLE OF BLOOD PRESSURE CHANGES DURING THE CARDIAC STRESS TEST AND THE IMMEDIATE RECOVERY PERIOD IN THE PREDICTION OF ADVERSE CARDIOVASCULAR OUTCOMES FOR 10 YEARS OF FOLLOW-UP

ABSTRACT

Introduction: The stress test is a non-invasive diagnostic procedure for the diagnosis of coronary artery disease in high-risk individuals. Its interpretation is based on emergent angina or electrocardiographic abnormalities indicative of myocardial ischemia during exercise. Blood pressure is routinely measured at standard intervals during the test, but the prognostic significance of blood pressure changes during the cardiac stress test has yet to be clearly elucidated. An increase in blood pressure during exercise is considered a normal response, but an association between exaggerated or severely diminished hypertensive responses to exercise with an increased risk of adverse outcomes has been documented in the literature.

Aim: The purpose of this study is to investigate whether blood pressure changes during the stress test differ between hypertensive or normotensive individuals and evaluate whether they are predictive of cardiovascular events during a 10-year follow-up period.

Material and Method: The sample of the study consisted of 236 adult patients who were referred to the Hippocratic Hospital from 2009 to 2018 for a cardiac stress test. The stress test was performed by a modified Bruce protocol and blood pressure measurements were made per minute for the first 5 minutes of exercise and the first 5 minutes of recovery. The statistical analysis of the data was done in the SPSS program, with t-test for independent samples for comparison in continuous variables and with χ^2 test for discrete variables.

Results: Of the 236 patients, 114 had hypertension and 16 had serious cardiovascular pathology. There was statistically significant correlation between the change in pressure in the 3rd minute exercise with the risk of cardiovascular events ($p = 0.044$). Hypertensive subjects had higher peak blood pressure ($p < 0.001$), and double-blinded at 1 ($p = 0.027$), as well as a larger double product at the 2nd minute of recovery ($p = 0.012$). The normotensive subjects were younger ($p < 0.001$) and

had a higher blood pressure increase in the first minute of exercise ($p = 0.027$) and higher maximum heart rate ($p < 0.001$).

Conclusions: A rapid increase of blood pressure during exercise may be associated with an increased risk for adverse cardiovascular outcomes and further research is required to evaluate this hypothesis. Hypertension may lead to a greater in absolute terms, slower and longer lasting increase in blood pressure during exercise, but due to the confounding effects of age in this sample this claim could not be adequately assessed in our study.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Clark J: Medicalization of global health 3: The medicalization of the non-communicable diseases agenda. *Glob Health Action* 2014; 7(SUPP.1). Doi: 10.3402/gha.v7.24002.
2. Nyenwe EA, Dagogo-Jack S: Metabolic syndrome, prediabetes and the science of primary prevention. *Minerva Endocrinol* 2011; 36(2): 129–45.
3. Clark J: Medicalization of global health 1: Has the global health agenda become too medicalized? *Glob Health Action* 2014; 7(SUPP.1). Doi: 10.3402/gha.v7.23998.
4. Thorpe KE, Philyaw M: The medicalization of chronic disease and costs. *Annu Rev Public Health* 2012; 33: 409–23. Doi: 10.1146/annurev-publhealth-031811-124652.
5. Yudkin JS, Montori VM: The epidemic of pre-diabetes: the medicine and the politics. *BMJ* 2014; 349: g4485.
6. Dalen JE, Alpert JS, Goldberg RJ, Weinstein RS: The epidemic of the 20(th) century: coronary heart disease. *Am J Med* 2014; 127(9): 807–12. Doi: 10.1016/j.amjmed.2014.04.015.
7. Mawson JB: Congenital Heart Defects and Coronary Anatomy. *Texas Hear Inst J* 2002: 279–89.
8. Hendrie HC, Lindgren D, Hay DP, et al: Comorbidity profile and healthcare utilization in elderly patients with serious mental illnesses. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21(12): 1267–76. Doi: 10.1097/JGP.0b013e31826d6937.
9. Fernandez-Friera L, Ibanez B, Fuster V: Imaging subclinical atherosclerosis: is it ready for prime time? A review. *J Cardiovasc Transl Res* 2014; 7(7): 623–34. Doi: 10.1007/s12265-014-9582-4.
10. Pant S, Deshmukh A, Gurusurthy GS, et al: Inflammation and atherosclerosis-revisited. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014; 19(2): 170–8. Doi: 10.1177/1074248413504994.
11. Foreman RD, Garrett KM, Blair RW: Mechanisms of cardiac pain. *Compr Physiol* 2015; 5(2): 929–60. Doi: 10.1002/cphy.c140032.
12. Torres N, Guevara-Cruz M, Velazquez-Villegas LA, Tovar AR: Nutrition and Atherosclerosis. *Arch Med Res* 2015; 46(5): 408–26. Doi: 10.1016/j.arcmed.2015.05.010.
13. Patel AJ, Yates MT, Soppa GKR: What is the optimal revascularization

technique for isolated disease of the left anterior descending artery: minimally invasive direct coronary artery bypass or percutaneous coronary intervention? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 19(1): 144–8. Doi: 10.1093/icvts/ivu076.

14. Fajadet J, Chieffo A: Current management of left main coronary artery disease. *Eur Heart J* 2012; 33(1): 36–50b. Doi: 10.1093/eurheartj/ehr426.
15. Stone NJ, Schmelz LR: Metabolic syndrome management. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(13): 2059–75. Doi: 10.1517/14656566.8.13.2059.
16. Krentz AJ, Clough G, Byrne CD: Interactions between microvascular and macrovascular disease in diabetes: pathophysiology and therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(6): 781–91. Doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00670.x.
17. Adeshara KA, Diwan AG, Tupe RS: Diabetes and Complications: Cellular Signaling Pathways, Current Understanding and Targeted Therapies. *Curr Drug Targets* 2016; 17(11): 1309–28.
18. Harcourt BE, Penfold SA, Forbes JM: Coming full circle in diabetes mellitus: from complications to initiation. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9(2): 113–23. Doi: 10.1038/nrendo.2012.236.
19. Ott C, Schmieder RE: The role of statins in the treatment of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11(2): 143–9.
20. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al: Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (1): CD004816. Doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.
21. Weir MR: In the clinic: hypertension. *Ann Intern Med* 2014; 161(11): ITC1–15; quiz ITC16. Doi: 10.7326/0003-4819-161-11-201412020-01006.
22. Yano Y, Rakugi H, Bakris GL, et al: On-Treatment Blood Pressure and Cardiovascular Outcomes in Older Adults With Isolated Systolic Hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 2017; 69(2): 220–7. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08600.
23. Harvey A, Montezano AC, Touyz RM: Vascular biology of ageing-Implications in hypertension. *J Mol Cell Cardiol* 2015; 83: 112–21. Doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.04.011.
24. Varughese AG, Nimkevych O, Uwaifo GI: Hypercortisolism in obesity-associated hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16(7): 443. Doi:

- 10.1007/s11906-014-0443-y.
25. Charles L, Triscott J, Dobbs B: Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. *Am Fam Physician* 2017; 96(7): 453–61.
 26. Pirkle JL, Freedman BI: Hypertension and chronic kidney disease: controversies in pathogenesis and treatment. *Minerva Urol Nefrol* 2013; 65(1): 37–50.
 27. Li Y, Long H, Chu L, Liu F, Tian T, He D: Studies on the association between Alzheimer's disease and vascular risk factors: reports from China. *Chinese J Contemp Neurol Neurosurg* 2015; 15(7): 518–23. Doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.07.004.
 28. Wong TY, Mitchell P: Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 351(22): 2310–7. Doi: 10.1056/NEJMra032865.
 29. Sun S-J, Yao J-L, Xu L-B, et al: Cardiac structural remodeling in hypertensive cardiomyopathy. *Hypertens Res* 2017; 40(5): 450–6. Doi: 10.1038/hr.2016.169.
 30. Pedrinelli R, Ballo P, Fiorentini C, et al: Hypertension and acute myocardial infarction: an overview. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2012; 13(3): 194–202. Doi: 10.2459/JCM.0b013e3283511ee2.
 31. Kitada M, Zhang Z, Mima A, King GL: Molecular mechanisms of diabetic vascular complications. *J Diabetes Investig* 2010; 1(3): 77–89. Doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00018.x.
 32. Simon F, Oberhuber A, Floros N, Duppers P, Schelzig H, Duran M: Pathophysiology of chronic limb ischemia. *Gefasschirurgie Zeitschrift Fur Vaskulare Und Endovaskulare Chir Organ Der Dtsch Und Der Osterr Gesellschaft Fur Gefasschirurgie Unter Mitarbeit Der Schweizerischen Gesellschaft Fur Gefasschirurgie* 2018; 23(Suppl 1): 13–8. Doi: 10.1007/s00772-018-0380-1.
 33. Ho KJ, Owens CD: Diagnosis, classification, and treatment of femoropopliteal artery in-stent restenosis. *J Vasc Surg* 2017; 65(2): 545–57. Doi: 10.1016/j.jvs.2016.09.031.
 34. Pistoia F, Sacco S, Degan D, Tiseo C, Ornello R, Carolei A: Hypertension and Stroke: Epidemiological Aspects and Clinical Evaluation. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2016; 23(1): 9–18. Doi: 10.1007/s40292-015-0115-2.
 35. Pellizzaro Venti M, Paciaroni M, Caso V: Caudate infarcts and hemorrhages.

- Front Neurol Neurosci 2012; 30: 137–40. Doi: 10.1159/000333616.
36. Runchey S, McGee S: Does this patient have a hemorrhagic stroke?: clinical findings distinguishing hemorrhagic stroke from ischemic stroke. *JAMA* 2010; 303(22): 2280–6. Doi: 10.1001/jama.2010.754.
 37. Faraco G, Iadecola C: Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 2013; 62(5): 810–7. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01063.
 38. Nentwich MM, Ulbig MW: Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2015; 6(3): 489–99. Doi: 10.4239/wjd.v6.i3.489.
 39. Curtis B, Barrett BJ, Levin A: Identifying and slowing progressive chronic renal failure. *Can Fam Physician* 2001; 47: 2512–8.
 40. Ekart R, Hojs R: Obese and diabetic patients with end-stage renal disease: Peritoneal dialysis or hemodialysis? *Eur J Intern Med* 2016; 32: 1–6. Doi: 10.1016/j.ejim.2016.03.016.
 41. Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, Tocci G, Fofi C, Volpe M: Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *J Hum Hypertens* 2014; 28(2): 74–9. Doi: 10.1038/jhh.2013.55.
 42. Taylor DA: Hypertensive Crisis: A Review of Pathophysiology and Treatment. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2015; 27(4): 439–47. Doi: 10.1016/j.cnc.2015.08.003.
 43. Suneja M, Sanders ML: Hypertensive Emergency. *Med Clin North Am* 2017; 101(3): 465–78. Doi: 10.1016/j.mcna.2016.12.007.
 44. Jarraya F: Treatment of Hypertension: Which Goal for Which Patient? *Adv Exp Med Biol* 2017; 956: 117–27. Doi: 10.1007/5584_2016_97.
 45. Lall D, Prabhakaran D: Organization of primary health care for diabetes and hypertension in high, low and middle income countries. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014; 12(8): 987–95. Doi: 10.1586/14779072.2014.928591.
 46. Doroszko A, Janus A, Szahidewicz-Krupska E, Mazur G, Derkacz A: Resistant Hypertension. *Adv Clin Exp Med* 2016; 25(1): 173–83. Doi: 10.17219/acem/58998.
 47. Garrett BN, Kaplan NM: Clonidine in the treatment of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; 2 Suppl 1: S61-71.
 48. Chisholm P, Anpalahan M: Orthostatic hypotension: pathophysiology,

- assessment, treatment and the paradox of supine hypertension. *Intern Med J* 2017; 47(4): 370–9. Doi: 10.1111/imj.13171.
49. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM: Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (5): CD003824. Doi: 10.1002/14651858.CD003824.pub2.
 50. Liang W, Ma H, Cao L, Yan W, Yang J: Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *J Cell Mol Med* 2017; 21(11): 2634–42. Doi: 10.1111/jcmm.13205.
 51. Mann SJ: Redefining beta-blocker use in hypertension: selecting the right beta-blocker and the right patient. *J Am Soc Hypertens* 2017; 11(1): 54–65. Doi: 10.1016/j.jash.2016.11.007.
 52. Wu H-Y, Huang J-W, Lin H-J, et al: Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f6008. Doi: 10.1136/bmj.f6008.
 53. Heran BS, Galm BP, Wright JM: Blood pressure lowering efficacy of alpha blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (8): CD004643. Doi: 10.1002/14651858.CD004643.pub3.
 54. Laurent S: Antihypertensive drugs. *Pharmacol Res* 2017; 124: 116–25. Doi: 10.1016/j.phrs.2017.07.026.
 55. Liatsikos E, Kyriazis I, Kallidonis P, Stolzenburg J-U: Bloodless management of benign prostatic hyperplasia: medical and minimally invasive treatment options. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male* 2011; 14(3): 141–9. Doi: 10.3109/13685538.2010.548881.
 56. Caballero-Gonzalez FJ: Calcium channel blockers in the management of hypertension in the elderly. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2015; 12(3): 160–5.
 57. Aronow WS: Current treatment of hypertension in patients with coronary artery disease recommended by different guidelines. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17(2): 205–15. Doi: 10.1517/14656566.2015.1091881.
 58. Godfraind T: Calcium channel blockers in cardiovascular pharmacotherapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014; 19(6): 501–15. Doi: 10.1177/1074248414530508.

59. Te Riet L, van Esch JHM, Roks AJM, van den Meiracker AH, Danser AHJ: Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res* 2015; 116(6): 960–75. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303587.
60. Radaelli G, Bodanese LC, Guaragna JCV da C, et al: The use of inhibitors of angiotensin-converting enzyme and its relation to events in the postoperative period of CABG. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2011; 26(3): 373–9.
61. Brown T, Gonzalez J, Monteleone C: Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A review of the literature. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017; 19(12): 1377–82. Doi: 10.1111/jch.13097.
62. Li ECK, Heran BS, Wright JM: Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (8): CD009096. Doi: 10.1002/14651858.CD009096.pub2.
63. Johnston K, Stephens S: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on risk of atrial fibrillation before coronary artery bypass grafting. *Ann Pharmacother* 2012; 46(9): 1239–44. Doi: 10.1345/aph.1R128.
64. Naguy A: Clonidine Use in Psychiatry: Panacea or Panache. *Pharmacology* 2016; 98(1–2): 87–92. Doi: 10.1159/000446441.
65. Magee LA, Abdullah S: The safety of antihypertensives for treatment of pregnancy hypertension. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3(1): 25–38.
66. Post JB 4th, Frishman WH: Fenoldopam: a new dopamine agonist for the treatment of hypertensive urgencies and emergencies. *J Clin Pharmacol* 1998; 38(1): 2–13.
67. Lund-Johansen P: Age hemodynamics and exercise in essential hypertension: difference between beta-blockers and dihydropyridine calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14 Suppl 1: S7-13.
68. Lund-Johansen P: The hemodynamics of the aging cardiovascular system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 Suppl 8: S20-32.
69. Lund-Johansen P: Twenty-year follow-up of hemodynamics in essential hypertension during rest and exercise. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 1991; 18(5 Suppl): III54-61.
70. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al: Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart

Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117(25): e510-26. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141.

71. Iyer AS, Bhatt SP, Garner JJ, et al: Depression Is Associated with Readmission for Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13(2): 197–203. Doi: 10.1513/AnnalsATS.201507-439OC.
72. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M: Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2010; 376(9756): 1903–9. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
73. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al: A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370(15): 1393–401. Doi: 10.1056/NEJMoa1402670.
74. Doumas M, Douma S: Interventional management of resistant hypertension. *Lancet (London, England)* 2009; 373(9671): 1228–30. Doi: 10.1016/S0140-6736(09)60624-3.
75. Deligonul U: Coronary angiography as a prognostic tool. *Anadolu Kardiyol Derg* 2001; 1(3): 189–96.
76. Evans CH, Harris G, Mendold V, Ellestad MH: A basic approach to the interpretation of the exercise test. *Prim Care* 2001; 28(1): 73–98 ,vi.
77. Nichols S, Taylor C, Ingle L: A clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing 2: test interpretation. *Br J Hosp Med (Lond)* 2015; 76(5): 281–9. Doi: 10.12968/hmed.2015.76.5.281.
78. Skulstad H, Aakhus S: Stress echocardiography with semi-supine bicycle. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2012; 132(19): 2175–8. Doi: 10.4045/tidsskr.11.1538.
79. Jae SY, Kurl S, Laukkanen JA, et al: Usefulness of blood pressure rise prior to exercise stress testing to predict the risk of future hypertension in normotensive Korean men. *Am J Cardiol* 2014; 114(8): 1238–42. Doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.050.
80. Forjaz CL, Tinucci T, Ortega KC, Santaella DF, Mion DJ, Negro CE: Factors affecting post-exercise hypotension in normotensive and hypertensive humans. *Blood Press Monit* 2000; 5(5–6): 255–62.
81. Groen JJ, Hansen B, Herrmann JM, et al: Effects of experimental emotional

- stress and physical exercise on the circulation in hypertensive patients and control subjects. *J Psychosom Res* 1982; 26(2): 141–54.
82. Montain SJ, Jilka SM, Ehsani AA, Hagberg JM: Altered hemodynamics during exercise in older essential hypertensive subjects. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 1988; 12(5): 479–84.
 83. Kucukler N, Yalçın F, Abraham TP, Garcia MJ: Stress induced hypertensive response: should it be evaluated more carefully? *Cardiovasc Ultrasound* 2011: 22. Doi: 10.1186/1476-7120-9-22.
 84. Schultz MG, Sharman JE: Exercise Hypertension. *Pulse* 2013; 1(3–4): 161–76. Doi: 10.1159/000360975.
 85. Kiviniemi AM, Hautala AJ, Karjalainen JJ, et al: Acute post-exercise change in blood pressure and exercise training response in patients with coronary artery disease. *Front Physiol* 2014; 5: 526. Doi: 10.3389/fphys.2014.00526.
 86. Ahmed HM, Al-Mallah MH, McEvoy JW, et al: Maximal exercise testing variables and 10-year survival: fitness risk score derivation from the FIT Project. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(3): 346–55. Doi: 10.1016/j.mayocp.2014.12.013.
 87. Laukkanen JA, Kurl S, Rauramaa R, Lakka TA, Venalainen JM, Salonen JT: Systolic blood pressure response to exercise testing is related to the risk of acute myocardial infarction in middle-aged men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13(3): 421–8.
 88. Kurl S, Laukkanen JA, Rauramaa R, Lakka TA, Sivenius J, Salonen JT: Systolic blood pressure response to exercise stress test and risk of stroke. *Stroke* 2001; 32(9): 2036–41.
 89. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, et al: Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension. The Framingham heart study. *Circulation* 1999; 99(14): 1831–6.
 90. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L: Prognostic value of invasive hemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 1996; 28(1): 31–6.
 91. Filipovsky J, Ducimetiere P, Safar ME: Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 1992; 20(3): 333–9.
 92. Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J:

- Exercise blood pressure predicts mortality from myocardial infarction. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 1996; 27(3 Pt 1): 324–9.
93. McHam SA, Marwick TH, Pashkow FJ, Lauer MS: Delayed systolic blood pressure recovery after graded exercise: an independent correlate of angiographic coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(3): 754–9.
 94. Sanmarco ME, Pontius S, Selvester RH: Abnormal blood pressure response and marked ischemic ST-segment depression as predictors of severe coronary artery disease. *Circulation* 1980; 61(3): 572–8.
 95. Gottdiener JS, Brown J, Zoltick J, Fletcher RD: Left ventricular hypertrophy in men with normal blood pressure: relation to exaggerated blood pressure response to exercise. *Ann Intern Med* 1990; 112(3): 161–6.
 96. Vilella M, Vilella A, Barlera S, Franzosi MG, Maggioni AP: Prognostic significance of double product and inadequate double product response to maximal symptom-limited exercise stress testing after myocardial infarction in 6296 patients treated with thrombolytic agents. GISSI-2 Investigators. Grupo Italiano per I. *Am Heart J* 1999; 137(3): 443–52.
 97. Morrow K, Morris CK, Froelicher VF, et al: Prediction of cardiovascular death in men undergoing noninvasive evaluation for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; 118(9): 689–95.
 98. Lauer MS, Pashkow FJ, Harvey SA, Marwick TH, Thomas JD: Angiographic and prognostic implications of an exaggerated exercise systolic blood pressure response and rest systolic blood pressure in adults undergoing evaluation for suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(7): 1630–6. Doi: 10.1016/0735-1097(95)00388-6.
 99. Irving JB, Bruce RA, DeRouen TA: Variations in and significance of systolic pressure during maximal exercise (treadmill) testing. *Am J Cardiol* 1977; 39(6): 841–8.
 100. Bruce RA, Lovejoy FW, Pearson R, Yu PNG, Brothers GB, Velasquez T: NORMAL RESPIRATORY AND CIRCULATORY PATHWAYS OF ADAPTATION IN EXERCISE . *J Clin Invest* 1949; 28(6 Pt 2): 1423–30.
 101. Bruce RA, Pearson R, Lovejoy FW, Yu PNG, Brothers GB: VARIABILITY OF RESPIRATORY AND CIRCULATORY PERFORMANCE DURING STANDARDIZED EXERCISE . *J Clin Invest* 1949; 28(6 Pt 2): 1431–8.
 102. van Empel VPM, Kaye DM, Borlaug BA: Effects of healthy aging on the

- cardiopulmonary hemodynamic response to exercise. *Am J Cardiol* 2014; 114(1): 131–5. Doi: 10.1016/j.amjcard.2014.04.011.
103. Thomas SG, Paterson DH, Cunningham DA, McLellan DG, Kostuk WJ: Cardiac output and left ventricular function in response to exercise in older men. *Can J Physiol Pharmacol* 1993; 71(2): 136–44.
104. Kappagoda T, Amsterdam EA: Exercise and heart failure in the elderly. *Heart Fail Rev* 2012; 17(4–5): 635–62. Doi: 10.1007/s10741-011-9297-4.
105. Scherf, D: Fifteen years of electrocardiographic exercise test in coronary stenosis. *NY State J Med* 1947; 47:2420
106. Scherf, D, and Schoffer AI: The electrocardiographic exercise test. *Am Heart J* 1952; 43:44
107. Lipeschkin, E, Surawicz, B,: Characteristics of true positive and false positive results of electrocardiographic Master two step exercise test. *New England. J. Med.* 1958; 258:511
108. Πιπερίδης, Α.Μ.: Η δοκιμασία της κοπώσεως εις την διάγνωσιν της στηθάγχης. *Ιατρική*, 1966; 10: 8
109. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999 Oct; 341:1351-7.
110. Morshedi-Meibodi A, Larson MG, Levy D, O'Donnell CJ, Vasan RS. Heart rate recovery after treadmill exercise testing and risk of cardiovascular disease events (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 2002;90:848–852.
111. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med.* 2005;352:1951–1958.
112. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med.* 2000;132:552–555.
113. Diwan SK., Jaiswal N., Wanjari AK., Mahajan SN. Blood pressure response to treadmill testing among medical graduates: the right time to intervene. *Indian Heart J.* 2005;57(3):237-40.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΔΕΛΤΙΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

	Όνοματεπώνυμο:Αριθ. Μητρώου.....	
1	Ηλικία:.....	
2	Ύψος:....., Βάρος:,	
3	ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ 1)ΕΠΙΤΥΧΗΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ ΠΛΗΡΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ 2)ΕΠΙΤΥΧΗΣ ΜΕΡΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ 3)ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ 4)ΔΕΝ ΑΠΑΝΤΑ	
4	ΗΜ/ΝΙΑ ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΗΣ ΚΛΗΣΗΣ.....	
5	BMI.....	
6	ΤΗΛΕΦΩΝΩ.....	
7	ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ.....	
8	ΦΑΡΜΑΚΑ.....	
9	ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ BRUSE.....	
10	ΛΕΠΤΑ ΠΟΥ ΚΡΑΤΗΣΕ ΤΟ ΤΕΣΤ ΚΟΠΩΣΗΣ.....	
11	ΜΕΓΙΣΤΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ.....	
12	ΓΙΑΤΙ ΔΙΕΚΟΠΗ ΤΟ ΤΕΣΤ ΚΟΠΩΣΕΩΣ 1)ΛΟΓΩ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ 2)ΛΟΓΩ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΛΓΟΥΣ 3)ΛΟΓΩ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΔΥΣΠΝΟΙΑΣ Κ ΖΑΛΗΣ 4)ΥΠΕΡΜΕΤΡΗΣ ΙΝΟΤΡΟΠΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ 5)ΛΟΓΩ ΚΟΠΩΣΕΩΣ 6)ΛΟΓΩ ΚΑΚΗΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ	
13	ΣΤΙΣ (ΑΡ) ΑΠΑΓΩΓΕΣ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ ΑΝ ΕΧΕΙ ΚΑΠΟΙΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ.....	
14	ΤΟ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΟ ΣΤΙΣ(ΔΕ).....	
15	ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ.....	
16	ΑΝ ΠΑΡΑΤΗΡΗΘΗΚΑΝ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ	
17	ΑΝ ΕΧΕΙ ΣΤΗΘΑΓΧΗ.....ΝΑΙ Η ΟΧΙ	
18	ΑΝ ΕΧΕΙ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΟ GRS.....	
19	ΟΤΙ ΓΡΑΦΕΙ Η ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	

20	ΔΕΙΚΤΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΚΟΠΩΣΗΣ ΣΕ ΛΕΠΤΑ.....	
21	ΕΜΦΑΝΙΖΕΤΑΙ ΟΤΑΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ.....	
22	ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΟΠΩΣΗΣ	
23	ΠΟΣΟ ΓΡΗΓΟΡΑ ΑΝΕΒΗΚΑΝ ΟΙ ΣΦΥΞΕΙΣ.....	
24	ΠΟΣΟ ΑΝΕΒΗΚΕ Η ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ.....	
25	ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ.....	
26	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ ΣΤΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΟΠΩΣΗΣ ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	
27	ΗΜ/ΝΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ.....	
28	ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ.....	
29	ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ.....	
30	ΑΝ ΕΧΕΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....	
31	ΑΝ ΕΧΕΙ ΧΟΛΗΣΤΕΡΙΝΗ.....	
32	ΚΑΠΝΙΣΜΑ 1)ΕΙΝΑΙ ΚΑΠΝΙΣΤΗΣ 2)ΠΡΩΗΝ ΚΑΝΙΣΤΗΣ 3)ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΚΑΠΝΙΣΤΗΣ	
33	ΠΟΣΟ ΚΑΙΡΟ ΕΧΕΙ ΠΟΥ ΔΕΝ ΚΑΠΝΙΖΕΙΑΡΙΘΜΟΣ ΣΕ ΜΗΝΕΣ.....	
34	ΑΝ ΕΧΕΙ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ	
35	ΠΡΩΗΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ ΝΑΙ Η ΟΧΙ	
36	ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ.....ΝΑΙ Η ΟΧΙ	
37	ΓΝΩΣΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ.....	
38	0)ΑΝ ΕΧΕΙ ΚΑΝΕΙ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΟ ΤΕΣΤ 1)ΔΕΝ ΞΕΡΟΥΜΕ 2)ΕΧΕΙ ΚΑΝΕΙ ΚΑΙ ΕΙΝΑΙ ΑΡΝΗΤΙΚΟ 3)ΕΧΕΙ ΚΑΝΕΙ ΚΑΙ ΕΙΝΑΙ ΥΠΟΠΤΟ	
39	ΑΝ ΕΧΕΙ ΠΕΡΑΣΕΙ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΣΕ ΠΟΙΑ ΗΛΙΚΙΑ.....	
40	ΑΝ ΕΧΕΙ ΚΑΝΕΙ ΒΥΡΑΣΣ ΣΕ ΠΟΙΑ ΗΛΙΚΙΑ.....	
41	ΑΝ ΕΧΕΙ ΚΑΝΕΙ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ.....ΣΕ ΠΟΙΑ ΗΛΙΚΙΑ	
42	ΑΝ Ο ΑΡΡΩΣΤΟΣ ΠΑΙΡΝΕΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ.....	
43	ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ.....	
44	Β-BLOCKERS.....	
45	ΑΝ ΠΑΙΡΝΕΙ SALOSPIR	
46	ΑΝ ΠΑΙΡΝΕΙ PΛΑΒΙΧ.....	
47	ΑΝ ΠΑΙΡΝΕΙ ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ.....	
48	ΑΝ ΠΑΙΡΝΕΙ ΝΙΤΡΩΔΗ.....	
49	ΑΝ ΠΑΙΡΝΕΙ ΣΤΑΤΙΝΕΣ.....	

50	ΑΝ ΠΑΙΡΝΕΙ ANGORON.....	
51	ΑΝ ΠΑΙΡΝΕΙ ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ.....	
52	ΑΝ ΠΑΙΡΝΕΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΑ ΤΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ ΡΕΝΙΝΗΣ.....	
53	0)ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΚΟΠΩΣΗ 1)ΘΕΤΙΚΗ ΚΟΠΩΣΗ 2)ΥΠΟΠΤΗ ΚΟΠΩΣΗ 3)ΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ	
54	ΣΦΥΞΕΙΣ ΠΡΙΝ ΤΗ ΚΟΠΩΣΗ ΣΕ ΗΡΕΜΙΑ.....	
55	ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΠΡΙΝ ΤΗ ΚΟΠΩΣΗ.....	
56	ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΠΡΙΝ ΤΗ ΚΟΠΩΣΗ.....	
57	ΜΕΣΗ ΠΙΕΣΗ ΠΡΙΝ ΤΗ ΚΟΠΩΣΗ.....	
58	ΓΙΝΟΜΕΝΟ.....	
59	1 ΛΕΠΤΟ ΜΕΓΙΣΤΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ.....	
60	ΤΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΧΕΙ ΣΤΟ 2 ΛΕΠΤΟ ΣΦΥΞΕΙΣ.....	
61	ΤΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΧΕΙ ΣΤΟ 2 ΛΕΠΤΟ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ.....	
62	ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣΤΟ 2 ΛΕΠΤΟ	
63	ΜΕΣΗ ΣΤΟ 2 ΛΕΠΤΟ.....	
64	ΓΙΝΟΜΕΝΟ.....	
65	ΣΤΟ 3 ΛΕΠΤΟ.....	
66	ΣΤΟ 5 ΛΕΠΤΟ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΗΡ.....	
67	ΣΤΟ 5 ΛΕΠΤΟ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ.....	
68	ΣΤΟ 5 ΛΕΠΤΟ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ.....	
69	ΜΕΣΗ ΣΤΟ 5 ΛΕΠΤΟ.....	
70	ΓΙΝΟΜΕΝΟ.....	
71	ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΟ 1 ΛΕΠΤΟ ΗΡ.....	
72	ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΟ 1 ΛΕΠΤΟ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ	
73	ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΟ 1 ΛΕΠΤΟ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ.....	
74	ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΟ 1 ΛΕΠΤΟ ΜΕΣΗ ΠΙΕΣΗΣ.....	
75	ΓΙΝΟΜΕΝΟ.....	
76	ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΟ 2 ΛΕΠΤΟ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ.....	
77	ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΟ 2 ΛΕΠΤΟ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ.....	
78	ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣΤΟ 2 ΛΕΠΤΟ ΜΕΣΗ ΠΙΕΣΗ.....	
79	ΓΙΝΟΜΕΝΟ.....	
80	ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΟ 3 ΛΕΠΤΟ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ.....	
81	ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΟ 3 ΛΕΠΤΟ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ.....	
82	ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣΤΟ 3 ΛΕΠΤΟ ΜΕΣΗ ΠΙΕΣΗ.....	
83	ΓΙΝΟΜΕΝΟ.....	
84	ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΟ 4 ΛΕΠΤΟ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ.....	
85	ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΟ 4 ΛΕΠΤΟ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ.....	
86	ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣΤΟ 4ΛΕΠΤΟ ΜΕΣΗ ΠΙΕΣΗ.....	
87	ΓΙΝΟΜΕΝΟ.....	
88	ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΟ 5 ΛΕΠΤΟ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ.....	
89	ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΟ 5 ΛΕΠΤΟ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ.....	
90	ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣΤΟ 5 ΛΕΠΤΟ ΜΕΣΗ ΠΙΕΣΗ.....	

91	ΓΙΝΟΜΕΝΟ.....	
92	ΑΝ ΕΧΕΙ ΠΕΘΑΝΕΙ Ο ΑΡΡΩΣΤΟΣ.....	
93	ΑΝ ΕΧΕΙ ΚΑΝΕΙ ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΑ ΗΜ/ΝΙΑ.....	
94	ΑΝ ΕΧΕΙ ΚΑΝΕΙ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΗΜ/ΝΙΑ.....	
95	ΑΝ ΕΧΕΙ ΚΑΝΕΙ ΒΥΡΑΣΣ ΗΜ/ΝΙΑ.....	
96	ΑΝ ΕΧΕΙ ΔΙΑΒΗΤΗ ΑΠΟ ΠΟΤΕ.....	
97	ΑΝ ΕΧΕΙ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΠΟΤΕ.....	
98	ΠΟΣΑ ΧΡΟΝΙΑ ΚΑΠΝΙΖΕΙ.....	
99	ΑΝ ΕΙΝΑΙ ΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΚΑΠΝΙΣΤΗΣ.....	