

## Ελληνική μελέτη διερεύνησης της επίδρασης αντιυπερτασικής ή/και υπολιπιδαιμικής αγωγής στον κνημοβραχιόνιο δείκτη

**A. Τσακίρης**  
**E. Καρπάνου**  
**Γρ. Βυσσούλης**  
**E. Αδαμοπούλου**  
**Χ. Αντωνακούδης**  
**B. Βοττέας**  
**A. Ευθυμιάδης**  
**B. Κατσή**  
**K. Κυφνίδης**  
**Γ. Κολοβού**  
**A. Λαζαρίδης**  
**Θ. Μακρής**  
**E. Μπιλιανού**  
**K. Παλέτας**  
**M. Παπαβασιλείου**  
**Δ. Παπαδόπουλος**  
**Λ. Ραλλίδης**  
**Δ. Σταμάτης**  
**E. Τριανταφυλλίδου**  
**K. Τσιούφης**  
**K. Φλέσσα**  
**A. Χατζητόλιος**  
**Δ. Αθανασιάδης**

Καρδιολογική Κλινική  
Λαϊκό Νοσοκομείο  
Αθήνα

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

*Εισαγωγή.* Ο κνημοβραχιόνιος δείκτης (ΚΒΔ) στις πρόσφατες Ευρωπαϊκές οδηγίες για την υπέρταση αποτελεί παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και χρησιμοποιείται για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου αυτού. Η αντιμετώπιση των επί μέρους παραγόντων κινδύνου προσφέρει στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Όσον αφορά την αντιμετώπιση ατόμων με περιφερική αρτηριοπάθεια, της οποίας δείκτης είναι ο ΚΒΔ, συνιστάται αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου. Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η μελέτη της επίδρασης της αντιυπερτασικής αγωγής με έτοιμο συνδυασμό εναλαπρίλης + νιτρενδιπίνης (E+N) ή της υπολιπιδαιμικής αγωγής με ατορβαστατίνη (Ατ) ή του συνδυασμού τους στον ΚΒΔ, σε υπερτασικά ή δυσλιπιδαιμικά άτομα που έχουν ένδειξη των ανωτέρω θεραπευτικών παρεμβάσεων, σε 18 εξειδικευμένα ιατρεία της χώρας μας. *Υλικό και Μέθοδοι.* Ο ΚΒΔ μετρήθηκε με πιστοποιημένο ηλεκτρονικό μανόμετρο με τη συνήθη τακτική. Στη μελέτη πήραν μέρος 392 άτομα. Την μελέτη διέκοψαν 19 άτομα (4.8%). Η ανάλυση αφορά στα 373 άτομα που ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Τα άτομα χωρίστηκαν σε 4 ομάδες, ομάδα A, που πήρε (Ατ) (133 άτομα), ομάδα E που πήρε το συνδυασμό E+N (115 άτομα), την ομάδα A+E, που έπαιρνε Ατ και χρειάστηκε να πάρει και E+N (90 άτομα) και την ομάδα E+A που έπαιρνε το συνδυασμό E+N και χρειάστηκε να πάρει Ατ (34 άτομα). Η μελέτη διήρκεσε 6 μήνες. Από το σύνολο των ασθενών 39 με ΚΒΔ μεγαλύτερο του 1.3 αναλύθηκαν ξεχωριστά. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πακέτο STATISTICA. *Ευρήματα.* Στα 334 άτομα με ΚΒΔ μικρότερο του 1.3, η μέση ηλικία ήταν 63.7±8.4 έτη και οι ομάδες δεν διέφεραν ως προς την ηλικία (p=NS). Η αναλογία ανδρών ήταν 44.3% και δεν διέφερε ανάμεσα στις ομάδες (p=NS). Η ΑΠ μειώθηκε στις ομάδες, A -1.8/-0.6 (ΣΑΠ/ΔΑΠ), E -25.2/-12.9, A+E -25.8/-12.3 και E+A -4.6/-0.9 mmHg, μεταβολές στατιστικά σημαντικές πλην της μεταβολής της ΔΑΠ στις ομάδες A και E+A. Η μεταβολή της ολικής χοληστερίνης ήταν: A -64.5 ± 26.8 (p<0.001), E -3.1±17.7 (ΜΣ), A+E -56.9 ± 27.4 (p<0.001) και E+A -55.3 ± 30.9 (p<0.001) mg/dl. Η μεταβολή του ΚΒΔ% της αρχικής τιμής ήταν: A 0.6 ± 6.2% (p=NS), E 4.6 ± 8.5% (p<0.001), A+E 2.8±7.9% (p<0.01) και E+A 2.9±11.8% (p=NS). Η ομάδα A διέφερε στατιστικά από την ομάδα E (p<0.001), ενώ δεν υπήρξαν άλλες διαφορές. Ο βαθμός μεταβολής του ΚΒΔ είχε εξάρτηση από την αρχική τιμή του (p<0.001). *Συμπεράσματα.* Η παρέμβαση με αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή ή υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή ή με το συνδυασμό τους αντιμετωπίζει τους παράγοντες για τους οποίους χορηγείται και ταυτόχρονα βελτιώνει τον ΚΒΔ μετά 6 μήνες παρέμβασης, κυρίως στις ομάδες που πήραν αντιυπερτασική αγωγή και ιδιαίτερα όταν ο δείκτης ήταν παθολογικός.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ΚΒΔ, αποτελεί το πηλίκο διαίρεσης της συστολικής αρτηριακής πίεσης ΣΑΠ στην κνήμη προς την ΣΑΠ στο χέρι. Υπολογίζεται αριστερά και δεξιά και ο μικρότερος δείκτης, είναι ο ΚΒΔ του εξεταζόμενου ατόμου.

Ο ΚΒΔ είναι δείκτης περιφερικής αρτηριακής νόσου (ΠΑΝ), αλλά και παράγων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου<sup>1</sup>. Στις τελευταίες Ευρωπαϊκές οδηγίες για την υπέρταση τιμές του δείκτη μικρότερες του 0.90, αποτελούν παράγοντα κινδύνου, που χρησιμοποιείται για τη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>2</sup>. Η καμπύλη επιβίωσης, σύμφωνα με στοιχεία των, Strong Heart Study<sup>3</sup> και Cardiovascular Health Study (CHS)<sup>4</sup>, σε σχέση με το δείκτη, έχει σχήμα J ή U, γεγονός που σημαίνει, ότι χαμηλές και υψηλές τιμές του ΚΒΔ, είναι, οι περισσότερο επικίνδυνες. Η μελέτη ARIC<sup>5</sup>, δεν έδειξε αύξηση ούτε των παραγόντων κινδύνου, ούτε των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε άτομα με ΚΒΔ μεγαλύτερο του 1.3, χρησιμοποιώντας σαν ομάδα ελέγχου, την ομάδα με δείκτη 0.90-1.30, όπως και η Strong Heart Study, σε αντίθεση με την CHS, η οποία χρησιμοποίησε ως τιμές αναφοράς (φυσιολογικές τιμές) του δείκτη, τις τιμές 1.11-1.2. Επομένως, βελτίωση του δείκτη, για τις χαμηλές τιμές είναι η αύξηση του, ενώ για τις υψηλές η ελάττωση του. Σε μελέτες εξαιρούνται τα άτομα με δείκτη μεγαλύτερο του 1.5<sup>6</sup> ή 1.4<sup>3</sup>.

Το 2006 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης getABI, που αφορούσε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών και είχε διάρκεια παρακολούθησης μεγαλύτερης των 3 ετών. Στη μελέτη αυτή, που αφορούσε 6880 άτομα, η ομάδα ΠΑΝ (1230 άτομα) είχε 2πλάσιο κίνδυνο θανάτου από τα άτομα χωρίς ΠΑΝ (5591 άτομα). Ο κίνδυνος θανάτου για τις διάφορες διαβαθμίσεις του ΚΒΔ σε σχέση με αυτούς που είχαν ΚΒΔ μεγαλύτερο από 1.1 ήταν: ΚΒΔ 0.7-0.89 κίνδυνος 1.7, ΚΒΔ <0.5 κίνδυνος 3.6. Η περιοχή ΚΒΔ από 0.9- 1.10 κατά τους ερευνητές θέλει, προσοχή και παρακολούθηση αποτελώντας οριακή ΠΑΝ<sup>6</sup>. Αυτό συνηγορεί στην τοποθέτηση που είχαμε σε δημοσίευσή μας ότι η περιοχή του ΚΒΔ από 0.9- 1.10 ίσως αποτελεί, βλάβη οργάνου στόχου<sup>7</sup>.

Στις θεραπευτικές οδηγίες για την αντιμετώπιση της περιφερικής αρτηριοπάθειας συνιστάται η αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου. Κύριοι παράγοντες κινδύνου είναι η υπέρταση και δυσλιπιδαιμία<sup>1</sup>.

Για την αντιμετώπιση τόσο της υπέρτασης, όσο και της διαταραχής των λιπιδίων λειτουργούν εξειδικευμένα ιατρεία.

Την επίδραση της αντιυπερτασικής ή της υπολιπιδαιμικής ή του συνδυασμού των στον ΚΒΔ, επιχειρήσαμε να μελετήσουμε σ' αυτή την έρευνα.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Σε 18 ειδικά ιατρεία, σε 12 Νοσοκομεία της χώρας, εφαρμόσαμε ένα πρωτόκολλο κατά το οποίο, οι θεράποντες γιατροί αποφάσιζαν να χορηγήσουν αντιυπερτασική αγωγή ή υπολιπιδαιμική αγωγή ή συνδυασμό τους ανάλογα με τις ανάγκες και τις ενδείξεις του ασθενούς.

Άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 55 ετών που ήταν υποψήφια κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού να πάρουν υπολιπιδαιμική (με LDLc >115 mg/dl) ή αντιυπερτασική αγωγή (με ΑΠ >140/90 mmHg) ή και συνδυασμό τους και επιλεγόταν να πάρουν ως αντιυπερτασική αγωγή τον έτοιμο συνδυασμό εναλαπρίλης – νιτρενδιπίνης ή έπαιρναν ήδη την συγκεκριμένη αντιυπερτασική αγωγή, ή ως υπολιπιδαιμική αγωγή ατορβαστατίνη ή τον συνδυασμό τους απετέλεσαν το αντικείμενο της έρευνας.

Με το σκεπτικό αυτό δημιουργήθηκαν 4 ομάδες. Η ομάδα Α, που πήρε μόνο ατορβαστατίνη, η ομάδα Ε που πήρε μόνο τον έτοιμο συνδυασμό εναλαπρίλης – νιτρενδιπίνης, η ομάδα Α+Ε που πήρε ατορβαστατίνη και τον έτοιμο συνδυασμό και η ομάδα Ε+Α που έπαιρνε ήδη τον έτοιμο συνδυασμό εναλαπρίλης – νιτρενδιπίνης και χρειάστηκε να πάρει και ατορβαστατίνη.

Στα άτομα αυτά, καταγράφηκαν στην έναρξη της μελέτης το ατομικό ιστορικό, φύλο, ύψος, βάρος, περίμετρος μέσης, συστολική (ΣΑΠ) και διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ), καρδιακή συχνότητα (ΚΣ), υπολογίστηκε ο ΚΒΔ, ενώ μετρήθηκαν χοληστερίνη, τριγλυκερίδια, HDL – χοληστερίνη (HDLc), LDL – χοληστερίνη (LDLc), τρανσαμινάσες, αλκαλική φωσφατάση, CPK, γλυκόζη νηστείας και κρεατινίνη ορού.

Μετά 45 ημέρες, μετρήθηκαν η ΑΠ, η ΚΣ και χοληστερίνη, τριγλυκερίδια, HDLc, LDLc, τρανσαμινάσες, αλκαλική φωσφατάση και CPK. Μετά 90 μέρες μετρήθηκαν η ΑΠ και η ΚΣ. Στο τέλος, στις 180 ημέρες, επαναλήφθηκαν όλες οι παράμετροι που καταγράφηκαν στην έναρξη της μελέτης.

Ο ΚΒΔ υπολογίστηκε διαιρώντας τις ΣΑΠ, σε πόδι και χέρι, αριστερά και δεξιά και το μικρότερο κλάσμα ήταν ο ΚΒΔ του ατόμου. Οι πιέσεις με-

τρήθηκαν με ελεγμένο ηλεκτρονικό μανόμετρο.

Ο ΚΒΔ, ταξινομήθηκε σε τέσσερις κατηγορίες, ανάλογα με την τιμή του, κατηγορία 1, <0.90, κατηγορία 2, 0.90-1.099, κατηγορία 3, 1.10-1.30 και κατηγορία 4  $\geq 1.30$ . Στην κατηγορία 4, βελτίωση του δείκτη είναι η μείωσή του. Γι αυτό έγινε αναφορά ξεχωριστά σ αυτή την ομάδα.

Η στατιστική επεξεργασία έγινε με στατιστικό πακέτο STATISTICA. Οι ποσοτικές μετρήσεις παρουσιάζονται ως μέση τιμή  $\pm 1$  σταθερή απόκλιση, ενώ υπολογίστηκε η εκατοστιαία μεταβολή (%Δ) του ΚΒΔ πριν και μετά τη θεραπεία. Η αξιολόγηση των μεταβολών των παραμέτρων μεταξύ αρχικής και τελικής τιμής μετά 6 μήνες, έγινε με το t-test κατά ζεύγη, ενώ οι διαφορές μεταξύ των ομάδων, σε κάθε περίοδο της μελέτης, έγινε με one way analysis of variance και αξιολόγηση του συντελεστή F του Fisher. Για τις ποιοτικές διαφορές χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία  $\chi^2$  χωρίς τη διόρθωση κατά Yates. Συσχετίσεις αναζητήθηκαν με την αξιολόγηση του συντελεστή συσχέτισης r του Pearson. Στατιστική σημαντικότητα υπήρχε για τιμές του  $p < 0.05$ .

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η πλειονότητα των ατόμων της μελέτης 334 (89.5%), είχαν ΚΒΔ μικρότερο από 1.3 και αυτούς αναλύσαμε κυρίως. Τα υπόλοιπα 39 (10.5%) άτομα, είχαν ΚΒΔ  $\geq 1.3$  και επειδή η βελτίωση του δείκτη σ αυτή την ομάδα είναι η ελάττωση τα εξαιρέσαμε από την κυρίως ανάλυση.

Πλην όμως, θέλουμε να αναφέρουμε ότι τα περισσότερα άτομα με ΚΒΔ μεγαλύτερο του 1.3, ανήκαν στην ομάδα Α 34/39 (87.2%). Στην ομάδα Α+Ε ανήκαν 2 και στην ομάδα Ε 3 άτομα. Στα άτομα αυτά, παρατηρήθηκε στο τέλος της μελέτης, ελάττωση του δείκτη και γι αυτό τα συμπεριλαμβάνουμε στην ανάλυση της συμπεριφοράς του ΚΒΔ, ανάλογα με την αρχική τιμή του.

Τα ευρήματα για τα 334 άτομα της μελέτης ήταν τα ακόλουθα (Πίν. 1).

Η μέση ηλικία ήταν  $63.7 \pm 8.4$  έτη για όλο το υλικό και στις ομάδες, Α  $63.1 \pm 9.2$ , Α+Ε  $63.3 \pm 6.8$ , Ε+Α  $64.9 \pm 6.5$  και Ε  $64.2 \pm 9.4$  έτη και δεν διέφερε ανάμεσα στις ομάδες της μελέτης ( $p = NS$ ).

Η κατανομή του φύλου ήταν, 44.3% άνδρες, σε όλο το υλικό και στις ομάδες, Α 42.%, Α+Ε 48.9%, Ε+Α 35.3% και Ε 45.5% και δεν διέφερε ανάμεσα στις ομάδες της μελέτης ( $p = NS$ ).

Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) ήταν  $28.7 \pm$

$4.4 \text{ Kg/m}^2$  σε όλο το υλικό και στις ομάδες, Α  $28.1 \pm 3.4$ , Α+Ε  $29.6 \pm 5.0$ , Ε+Α  $29.7 \pm 3.7$  και Ε  $28.3 \pm 4.8$ . Υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA  $p = 0.043$ ). Η ομάδα Α+Ε διέφερε από την Α ( $p = 0.018$ ) και την Ε ( $p = 0.045$ ).

Η περίμετρος μέσης (ΠΜ) ήταν  $97.9 \pm 11.7 \text{ cm}$  σε όλο το υλικό και στις ομάδες, Α  $96.8 \pm 9.2$ , Α+Ε  $100.3 \pm 12.2$ , Ε+Α  $100.7 \pm 11.4$  και Ε  $96.1 \pm 13.0$ . Υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA  $p = 0.026$ ). Η ομάδα Α διέφερε με την Α+Ε ( $p = 0.041$ ) και η ομάδα Ε με τις Α+Ε ( $p = 0.012$ ) και Ε+Α ( $p = 0.042$ ).

Το ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ) ήταν 12.3% σε όλο το υλικό και στις ομάδες, Α 17.0%, Α+Ε 20.5%, Ε+Α 0.0% και Ε 5.4%. Υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες ( $\chi^2 = 17.28$ ,  $p < 0.001$ ).

Το ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) ήταν 4.8% σε όλο το υλικό και στις ομάδες, Α 2.0%, Α+Ε 3.4%, Ε+Α 0.0% και Ε 9.8%. Υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες ( $\chi^2 = 10.00$ ,  $p = 0.019$ ).

Το ιστορικό περιφερικής αρτηριακής νόσου (ΠΑΝ) ήταν 5.2% σε όλο το υλικό και στις ομάδες, Α 3.1%, Α+Ε 10.3%, Ε+Α 5.9% και Ε 2.7%. Δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες ( $\chi^2 = 7.02$ ,  $p = 0.071$ ).

Το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) ήταν 16.6% σε όλο το υλικό και στις ομάδες, Α 11.0%, Α+Ε 27.6%, Ε+Α 35.3% και Ε 7.2%. Υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες ( $\chi^2 = 25.55$ ,  $p < 0.001$ ).

Το ιστορικό της συνήθειας του καπνίσματος (Κ) ήταν 28.9% σε όλο το υλικό και στις ομάδες, Α 29.3%, Α+Ε 34.9%, Ε+Α 26.5% και Ε 24.6%. Δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις 4 ομάδες ( $p = NS$ ). Επίσης, υπήρξαν και καπνιστές που διέκοψαν το κάπνισμα και ήταν 6.7% σε όλο το υλικό και στις ομάδες Α 8.1%, Α+Ε 5.8%, Ε+Α 2.9% και Ε 7.3%.

Η συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) ήταν  $146.5 \pm 19.0 \text{ mmHg}$  σε όλο το υλικό και στις ομάδες, Α  $126.3 \pm 11.0$ , Α+Ε  $158.9 \pm 11.2$ , Ε+Α  $132.2 \pm 10.2$  και Ε  $159.2 \pm 11.6 \text{ mmHg}$ . Υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA,  $p < 0.001$ ). Η ομάδα Α διέφερε από την Α+Ε ( $p < 0.001$ ), την Ε+Α ( $p = 0.008$ ) και την Ε ( $p < 0.001$ ). Η ομάδα Α+Ε διέφερε και από την Ε+Α ( $p < 0.001$ ) και η ομάδα Ε+Α και από την Ε ( $p < 0.001$ ).

Η διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) ήταν  $87.2 \pm 10.5 \text{ mmHg}$  σε όλο το υλικό και στις ομάδες, Α  $78.3 \pm 5.8$ , Α+Ε  $93.0 \pm 9.0$ , Ε+Α  $79.6 \pm 6.1$  και Ε  $92.8 \pm 9.0 \text{ mmHg}$ . Υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις

Πίνακας 1. Αρχικά χαρακτηριστικά των ατόμων της μελέτης

	ΟΛΟΙ N=334	ΟΜΑΔΑ Α N=100	ΟΜΑΔΑ Α+Ε N=88	ΟΜΑΔΑ Ε+Α N=34	ΟΜΑΔΑ Ε N=112	p
ΗΛΙΚΙΑ έτη	63.7 ± 8.4	63.1 ± 9.2	63.3 ± 6.8	64.9 ± 6.5	64.2 ± 9.4	NS
ΦΥΛΟ						
ΑΝΔΡΕΣ%	44.3	42.0	48.9	35.3	45.5	NS
ΔΜΣ kg/m <sup>2</sup>	28.7 ± 4.4	28.1 ± 3.4	29.6 ± 5.0	29.7 ± 3.7	28.3 ± 4.8	0.043
Π Μ cm	97.9 ± 11.7	96.8 ± 9.2	100.3 ± 12.2	100.7 ± 11.4	96.1 ± 13.0	0.026
ΙΣΤΟΡΙΚΟ						
Ε Μ%	12.3	17.0	20.5	0.0	5.4	<0.001
ΙΣΤΟΡΙΚΟ						
ΑΕΕ%	4.8	2.0	3.4	0.0	9.8	0.019
ΙΣΤΟΡΙΚΟ						
ΠΑΝ%	5.2	3.1	10.3	5.9	2.7	NS
ΙΣΤΟΡΙΚΟ						
ΣΔ%	16.6	11.0	27.6	35.3	7.2	<0.001
Κ%	28.9	29.3	34.9	26.5	24.6	NS
ΣΑΠ mmHg	146.5 ± 19.0	126.3 ± 11.0	158.9 ± 11.2	132.2 ± 10.2	159.2 ± 11.6	<0.001
ΔΑΠ mmHg	87.2 ± 10.5	78.3 ± 5.8	93.0 ± 9.0	79.6 ± 6.1	92.8 ± 9.0	<0.001
ΚΣ bpm	73.8 ± 8.1	71.8 ± 6.9	74.3 ± 8.6	73.1 ± 6.8	75.5 ± 8.8	=0.011
ΚΒΔ	1.03 ± 0.11	1.05 ± 0.09	1.01 ± 0.13	1.00 ± 0.12	1.04 ± 0.11	<0.037
ΟΧ mg/dl	232.6 ± 38.7	254.5 ± 29.7	248.6 ± 30.0	247.4 ± 25.3	195.8 ± 27.1	<0.001
ΤΡΙΓΛ mg/dl	134.1 ± 48.4	141.7 ± 54.0	147.1 ± 41.7	148.3 ± 56.3	112.8 ± 37.7	<0.001
HDLc mg/dl	49.3 ± 12.7	48.6 ± 11.6	45.6 ± 12.3	44.4 ± 10.3	54.1 ± 13.0	<0.001
LDLc mg/dl	151.4 ± 51.7	177.9 ± 70.5	168.1 ± 26.6	153.5 ± 22.4	114.3 ± 25.6	<0.001
SGOT U/l	24.4 ± 7.8	24.8 ± 7.6	26.0 ± 8.9	24.0 ± 8.5	23.0 ± 6.6	NS
SGPT U/l	25.3 ± 8.7	25.3 ± 8.7	26.5 ± 9.1	24.8 ± 8.7	24.4 ± 8.3	NS
ALP U/l	73.8 ± 37.2	71.5 ± 35.7	70.8 ± 35.5	72.6 ± 34.3	76.1 ± 42.2	NS
γGT U/l	26.0 ± 15.4	25.4 ± 12.6	27.7 ± 17.6	28.9 ± 14.5	24.4 ± 16.0	NS
CPK U/l	94.2 ± 48.4	93.1 ± 42.8	92.0 ± 55.2	89.2 ± 39.7	98.4 ± 50.1	NS
ΣΑΚΧ mg/dl	101.1 ± 23.6	98.6 ± 14.7	109.0 ± 29.1	107.3 ± 22.0	95.1 ± 23.9	<0.001
ΚΡΕΑΤ mg/dl	0.93 ± 0.21	0.97 ± 0.30	0.93 ± 0.17	0.94 ± 0.17	0.90 ± 0.16	NS

A = αορβαστατίνη, N = αριθμός συμμετεχόντων, E = έτοιμος συνδυασμός εναλαπρίλης - νιτρενδιπίνης, ΔΜΣ = δείκτης μάζας σώματος, ΠΜ = περίμετρος μέσης, ΚΣ = καρδιακή συχνότητα. EM = έμφραγμα μυοκαρδίου, ΑΕΕ = αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΠΑΝ = περιφερική αρτηριακή νόσος, ΣΔ = σακχαρώδης διαβήτης, Κ = κάπνισμα. ΣΑΠ = συστολική αρτηριακή πίεση. ΔΑΠ = διαστολική αρτηριακή πίεση. ΚΒΔ = κνημοβραχιόνιος δείκτης. ΟΧ = ολική χοληστερόλη. ΤΡΙΓΛ = τριγλυκερίδια. HDLc = υψηλής πυκνότητας χοληστερόλη. LDLc = χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλη. SGOT = γλουταμυνο-οξολοξική τρανσαμινάση ορού. SGPT = γλουταμυνο-πυρουβική τρανσαμινάση ορού. ALP = αλκαλική φωσφατάση. γGT = γ-γλουτάμυλο τρανσφεράση. CPK = κρεατινική φωσφοκινάση. ΣΑΚΧ = σάκχαρο νηστείας. ΚΡΕΑΤ = κρεατινίνη ορού.

ομάδες (ANOVA, p<0.001). Η ομάδα Α διέφερε από την Α+Ε (p<0.001) και την Ε (p<0.001). Η ομάδα Α+Ε διέφερε και από την Ε+Α (p<0.001) και η ομάδα Ε+Α και από την Ε (p<0.001).

Η καρδιακή συχνότητα (ΚΣ) ήταν 73.8±8.1 bpm σε όλο το υλικό και στις ομάδες, Α, 71.8±6.9, Α+Ε 74.3±8.6, Ε+Α 73.1±6.8 και Ε 75.5±8.8 bpm. Υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA, p=0.011). Η ομάδα Α διέφερε από Α+Ε (p=0.041) και την Ε (p=0.001).

Η κνημοβραχιόνιος δείκτης (ΚΒΔ) ήταν 1.03±0.11 σε όλο το υλικό και στις ομάδες, Α 1.05±0.09, Α+Ε 1.01±0.13, Ε+Α 1.00±0.12 και Ε

1.04±0.11. Υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA, p=0.037). Η ομάδα Α διέφερε από την Α+Ε (p=0.02) και την Ε+Α (p=0.037).

Η ολική χοληστερόλη (ΟΧ) ήταν 232.6±38.7 mg/dl σε όλο το υλικό και στις ομάδες, Α 254.5±29.7, Α+Ε 248.6±30.0, Ε+Α 247.4±25.3 και Ε 195.8±27 mg/dl. Υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA, p<0.001). Η ομάδα Ε διέφερε από όλες τις άλλες (p<0.001).

Τα τριγλυκερίδια (ΤΡΙΓΛ) ήταν 134.1±48.4 mg/dl σε όλο το υλικό και στις ομάδες, Α 141.7±54.0, Α+Ε 147.1±41.7, Ε+Α 148.3±56.3 και Ε 112.8±37.7 mg/dl. Υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις

ομάδες (ANOVA,  $p < 0.001$ ). Η ομάδα E διέφερε από όλες τις άλλες ( $p < 0.001$ ).

Η χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας (HDLc) ήταν  $49.3 \pm 12.7$  mg/dl σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A  $48.6 \pm 11.6$ , A+E  $45.6 \pm 12.3$ , E+A  $44.4 \pm 10.3$  και E  $54.1 \pm 13.0$  mg/dl. Υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA,  $p < 0.001$ ). Η ομάδα E διέφερε από την A ( $p = 0.001$ ) και τις άλλες ( $p < 0.001$ ).

Η χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας (LDLc) ήταν  $151.4 \pm 51.7$  mg/dl σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A  $177.9 \pm 70.5$ , A+E  $168.1 \pm 26.6$ , E+A  $153.5 \pm 22.4$  και E  $114.3 \pm 25.6$  mg/dl. Υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA,  $p < 0.001$ ). Η ομάδα A διέφερε από την E+A ( $p = 0.006$ ) και η E από όλες τις άλλες ( $p < 0.001$ ).

Η γλουταμινο-οξυαλοξική τρανσαμινάση ορού (SGOT) ήταν  $24.4 \pm 7.8$  U/l σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A  $24.8 \pm 7.6$ , A+E  $26.0 \pm 8.9$ , E+A  $24.0 \pm 8.5$  και E  $23.0 \pm 6.6$  U/l. Δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες ( $p = NS$ ).

Η γλουταμινο-πυρουβική τρανσαμινάση ορού (SGPT) ήταν  $25.3 \pm 8.7$  U/l σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A  $25.3 \pm 8.7$ , A+E  $26.5 \pm 9.1$ , E+A  $24.8 \pm 8.7$  και E  $24.4 \pm 8.3$  U/l. Δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες ( $p = NS$ ).

Η αλκαλική φωσφατάση ορού (ALP) ήταν  $73.8 \pm 37.2$  U/l σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A  $71.5 \pm 35.7$ , A+E  $70.8 \pm 35.5$ , E+A  $72.6 \pm 34.3$  και E

$76.1 \pm 42.2$  U/l. Δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες ( $p = NS$ ).

Η γ-γλουτάμυλο τρανσφεράση. (γGT) ήταν  $26.0 \pm 15.4$  U/l σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A  $25.4 \pm 12.6$ , A+E  $27.7 \pm 17.6$ , E+A  $28.9 \pm 14.5$  και E  $24.4 \pm 16.0$ . Δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες ( $p = NS$ ).

Η κρεατινική φωσφοκινάση (CPK) ήταν  $94.2 \pm 48.4$  U/l σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A  $93. \pm 42.8$ , A+E  $92.0 \pm 55.2$ , E+A  $89.2 \pm 9.7$  και E  $98.4 \pm 50.1$ . Δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες ( $p = NS$ ).

Το σάκχαρο νηστείας (ΣΑΚΧ) ήταν  $101.1 \pm 23.6$  mg/dl σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A  $98.6 \pm 14.7$ , A+E  $109.0 \pm 29.1$ , E+A  $107.3 \pm 22.0$  και E  $95.1 \pm 23.9$ . Υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA,  $p < 0.001$ ). Η ομάδα A διέφερε από την A+E ( $p = 0.003$ ). Η A+E και από την E ( $p < 0.001$ ), ενώ η E+A από την E ( $p = 0.008$ ).

Τέλος, η κρεατινίνη ορού (ΚΡΕΑΤ) ήταν  $0.93 \pm 0.21$  mg/dl σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A  $0.97 \pm 0.30$ , A+E  $0.93 \pm 0.17$ , E+A  $0.94 \pm 0.17$  και E  $0.90 \pm 0.16$  mg/dl. Δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες ( $p = NS$ ).

Μετά 6 μήνες που διήρκεσε η μελέτη, οι παράγοντες μεταβλήθηκαν ως εξής (Πίν. 2):

ο ΔΜΣ μειώθηκε  $-0.44 \pm 0.90$  ( $p < 0.001$ ) Kg/m<sup>2</sup> σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A  $-0.46 \pm 0.78$  ( $p < 0.001$ ), A+E  $-0.54 \pm 1.03$  ( $p < 0.001$ ), E+A -

**Πίνακας 2.** Μεταβολές των παραμέτρων της μελέτης μετά 6 μήνες

	ΟΛΟΙ N=334	ΟΜΑΔΑ A N=100	ΟΜΑΔΑ A+E N=88	ΟΜΑΔΑ E+A N=34	ΟΜΑΔΑ E N=112	p
ΔΜΣ kg/m <sup>2</sup>	$-0.44 \pm 0.90$ *	$-0.46 \pm 0.78$ *	$-0.54 \pm 1.03$ *	$-0.48 \pm 0.88$ *	$-0.34 \pm 0.92$ *	NS
ΠΜ cm	$-1.10 \pm 2.90$ *	$-0.97 \pm 2.13$ *	$-1.13 \pm 3.70$ *	$-1.41 \pm 2.50$ *	$-1.08 \pm 2.90$ *	NS
ΣΑΠ mmHg	$-16.3 \pm 14.8$ *	$-1.8 \pm 5.9$ *	$-25.8 \pm 12.4$ *	$-4.6 \pm 7.9$ *	$-25.2 \pm 10.2$ *	$p < 0.001$
ΔΑΠ mmHg	$-7.9 \pm 9.4$ *	$-0.6 \pm 4.3$	$-12.3 \pm 9.0$ *	$-0.9 \pm 5.7$	$-12.9 \pm 8.4$ *	$p < 0.001$
ΚΣ bpm	$-0.7 \pm 17.4$	$-0.6 \pm 4.4$	$1.1 \pm 32.7$	$-0.4 \pm 4.6$	$-2.3 \pm 5.8$ *	NS
ΚΒΔ%						
της αορτικής	$2.74 \pm 8.2$ *	$0.63 \pm 6.2$	$2.77 \pm 7.9$ *	$2.85 \pm 11.8$	$4.55 \pm 8.5$ *	$p = 0.007$
O X mg/dl	$-41.0 \pm 36.6$ *	$-64.5 \pm 26.8$ *	$-56.9 \pm 27.4$ *	$-55.3 \pm 30.9$ *	$-3.1 \pm 17.7$	$p < 0.001$
ΤΡΙΓΛ mg/dl	$-18.4 \pm 35.4$ *	$-25.3 \pm 37.2$	$-27.8 \pm 31.7$ *	$-28.2 \pm 44.0$ *	$-1.8 \pm 27.4$	$p < 0.001$
HDLc mg/dl	$1.3 \pm 7.2$ *	$2.1 \pm 6.0$ *	$3.1 \pm 6.0$ *	$1.9 \pm 5.2$ *	$-1.1 \pm 8.8$	$p < 0.001$
LDLc mg/dl	$-39.6 \pm 50.7$ *	$-65.1 \pm 70.5$ *	$-54.7 \pm 26.0$ *	$-45.4 \pm 26.2$ *	$-2.9 \pm 20.4$	$p < 0.001$
SGOT U/l	$2.5 \pm 8.8$ *	$2.1 \pm 8.4$ *	$2.1 \pm 9.4$ *	$5.8 \pm 7.0$ *	$2.2 \pm 9.0$ *	NS
SGPT U/l	$3.5 \pm 23.2$ *	$1.9 \pm 8.1$ *	$6.0 \pm 42.2$	$7.9 \pm 12.0$ *	$1.5 \pm 9.7$	NS
ALP U/l	$2.3 \pm 31.3$	$3.0 \pm 25.6$	$-2.1 \pm 19.4$	$3.9 \pm 47.1$	$4.8 \pm 37.5$	NS
γGT U/l	$1.1 \pm 18.7$	$1.6 \pm 12.1$	$2.6 \pm 27.4$	$3.1 \pm 14.9$	$-0.9 \pm 16.0$	NS
CPK U/l	$4.3 \pm 36.7$ *	$3.1 \pm 29.3$	$10.1 \pm 41.5$ *	$10.6 \pm 40.2$	$-1.2 \pm 37.0$	NS
ΣΑΚΧ mg/dl	$-3.3 \pm 17.5$ *	$-2.4 \pm 9.2$ *	$-6.3 \pm 17.6$ *	$-6.2 \pm 18.4$	$-0.9 \pm 22.0$	NS
ΚΡΕΑΤ mg/dl	$0.04 \pm 0.47$	$0.02 \pm 0.17$	$0.02 \pm 0.13$	$0.04 \pm 0.10$	$0.11 \pm 0.78$	NS

Συντμήσεις, όπως στον Πίνακα 1

0.48±0.88 (p= 0.003) και E -0.34±0.92 (p<0.001). Δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA, p=NS),

η ΠΜ μειώθηκε -1.10±2.90 (p< 0.001) cm σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A -0.97±2.13 (p< 0.001), A+E -1.13±3.70 (p= 0.006), E+A -1.41±2.50 (p=0.002) και E -1.08±2.90 (p< 0.001). Δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA, p=NS),

η ΣΑΠ μειώθηκε -16.3±14.8 (p<0.001) mmHg σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A -1.8±5.9 (p= 0.004), A+E -25.8±12.4 (p<0.001), E+A -4.6±7.9 (p= 0.002) και E -25.2±10.2 mmHg (p< 0.001). Υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA, p<0.001). Διέφεραν, η ομάδα A με την A+E (p< 0.001) και την E (p<0.001). Η A+E με την E+A (p<0.001) και η E+A με την E (p<0.001),

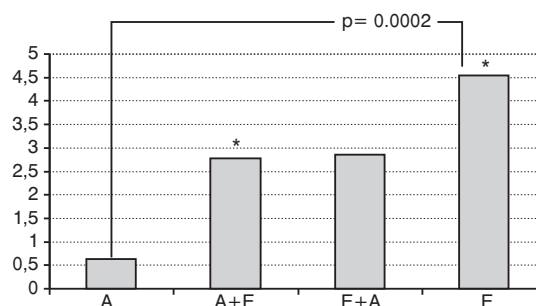
η ΔΑΠ μειώθηκε -7.9±9.4 (p< 0.001) mmHg σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A -0.6±4.3 mmHg (p=NS), A+E -12.3±9.0 (p<0.001), E+A -0.9± 5.7 (p=NS) και E -12.9±8.4 mmHg (p< 0.001). Υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA, p<0.001). Διέφεραν, η ομάδα A από την A+E (p<0.001) και την E (p<0.001). Η A+E από την E+A (p<0.001) και η E+A από την E (p<0.001),

η ΚΣ μεταβλήθηκε -0.7±17.4 bpm σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A -0.7±17.4 (p=NS), A+E 1.1±32.7 (p=NS), E+A -0.4±4.6 (p=NS) και E -2.3±5.8 (p<0.001). Δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA, p=NS),

ο ΚΒΔ αυξήθηκε 2.74±8.2 (p<0.001)% επί της αρχικής του ΚΒΔ σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A 0.63±6.2 (p=NS), A+E 2.77±7.9 (p= 0.001), E+A 2.85±11.8 (p=NS), και E 4.55±8.5 (p<0.001). Υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA, p= 0.007). Η ομάδα A διέφερε από την E (p<0.001) (Εικ. 1),

η ΟΧ μειώθηκε -41.0±36.6 (p< 0.001) mg/dl σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A -64.5±26.8 (p< 0.001), A+E -56.9±27.4 (p< 0.001), E+A -55.3±30.9 (p<0.001) και E -3.1±17.7 (p=NS) Υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA, p< 0.001). Η ομάδα A διέφερε από την A+E (p= 0.036) και την E (p<0.001). Η A+E από την E (p< 0.001) και η E+A από την E (p<0.001),

τα ΤΡΙΓΛ μειώθηκαν -18.4±35.4 (p<0.001) mg/dl σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A -25.3±37.2 (p<0.001), A+E -27.8±31.7 (p<0.001), E+A -28.2±44.0 (p<0.001) και E -1.8±27.4 (p= NS). Υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA, p<0.001). Η ομάδα E διέφερε από όλες τις άλλες



A= απορβασατινή  
E= σταθερός συνδυασμός εναλαπρίλης-νιτρενδιπίνης

**Εικ. 1.** Εκατοστιαία μεταβολή του δείκτη μετά 6 μήνες θεραπεία - επίδραση της θεραπείας. \* = στατιστικά σημαντική μεταβολή μέσα στην ομάδα, p= στατιστικά σημαντική μεταβολή μεταξύ των ομάδων.

(p<0.001),

η HDLc μεταβλήθηκε 1.3±7.2 (p=0.001) mg/dl σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A 2.1±6.0 (p< 0.001), A+E 3.1±6.0 (p<0.001), E+A 1.9±5.2 (p=0.038) και E -1.1±8.8 (p=NS). Υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA, p<0.001). Η ομάδα E διέφερε από την A (p=0.001) την A+E (p<0.001) και την E+A (p=0.028),

η LDLc μειώθηκε -39.6±50.7 (p<0.001) mg/dl σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A -65.1± 70.5 (p<0.001), A+E -54.7±26.0 (p<0.001), E+A -45.4±26.2 (p<0.001) και E -2.9±20.4 (p=NS). Υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA, p<0.001),

η ομάδα A διέφερε από την E+A (p=0.023) και η E από όλες (p<0.001),

η γλουταμινο-οξαλοξική τρανσαμινάση ορού (SGOT) αυξήθηκε 2.5±8.8 (p<0.001) U/l σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A 2.1±8.4 (p=0.014), A+E 2.1±9.4 (p=0.04), E+A 5.8±7.0 (p<0.001) και E 2.2±9.0 (p=0.013). Δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA, p=NS),

η γλουταμινο-πυρουβική τρανσαμινάση ορού (SGPT) αυξήθηκε 3.5±23.2 (p=0.007) U/l σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A 1.9±8.1 (p=0.023), A+E 6.0±42.2 (p=NS), E+A 7.9±12.0 (p<0.001) και E 1.5±9.7 (p=NS). Δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA, p=NS),

η αλκαλική φωσφατάση ορού (ALP) μεταβλήθηκε 2.3±31.3 (p=NS) U/l σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A 3.0±25.6 (p=NS), A+E -2.1±19.4 (p=NS), E+A 3.9±47.1 (p=NS), και E 4.8±37.5 (p=NS). Δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA, p=NS).

Η γ-γλουτάμυλο τρανσφεράση. (γGT) μετα-

βλήθηκε  $1.1 \pm 18.7$  ( $p=NS$ ) U/l σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A  $1.6 \pm 12.1$  ( $p=NS$ ), A+E  $2.6 \pm 27.4$  ( $p=NS$ ), E+A  $3.1 \pm 14.9$  ( $p=NS$ ), και E  $-0.9 \pm 16.0$  ( $p=NS$ ). Δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA,  $p=NS$ ),

η κρεατινική φωσφοκινάση (CPK) μεταβλήθηκε  $4.3 \pm 36.7$  ( $p=0.034$ ) U/l σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A  $3.1 \pm 29.3$  ( $p=NS$ ), A+E  $10.1 \pm 41.5$  ( $p=0.026$ ), E+A  $10.6 \pm 40.2$  ( $p=NS$ ), και E  $-1.2 \pm 37.0$  ( $p=NS$ ). Δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA,  $p=NS$ ),

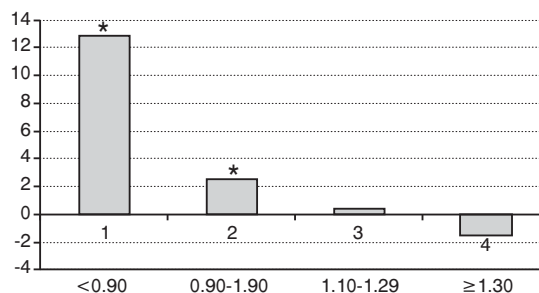
το σάκχαρο νηστείας (ΣΑΚΧ) μεταβλήθηκε  $-3.3 \pm 17.5$  ( $p<0.001$ ) mg/dl σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A  $-2.4 \pm 9.2$  ( $p=0.013$ ), A+E  $-6.3 \pm 17.6$  ( $p=0.001$ ), E+A  $-6.2 \pm 18.4$  ( $p=NS$ ), και E  $-0.9 \pm 22.0$  ( $p=NS$ ). Δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA,  $p=NS$ ),

τέλος, η κρεατινίνη ορού (KREAT) αυξήθηκε  $0.04 \pm 0.47$  ( $p=NS$ ) mg/dl σε όλο το υλικό και στις ομάδες, A  $0.02 \pm 0.17$  ( $p=NS$ ), A+E  $0.02 \pm 0.13$  ( $p=NS$ ), E+A  $0.04 \pm 0.10$  ( $p=NS$ ), και E  $0.11 \pm 0.78$  ( $p=NS$ ). Δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες (ANOVA,  $p=NS$ ). ΕΡΩΤΗΣΗ: Το 0.78 είναι σωστό;

Η μεταβολή του ΚΒΔ σε μονοπαράγοντική συσχέτιση έδειξε σχέση με 9 παράγοντες της μελέτης, το φύλο ( $r=-0.119$ ,  $p=0.030$ ), ΠΜ ( $-0.118$ ,  $p=0.032$ ), ιστορικό υπέρτασης ( $r=0.202$ ,  $p<0.001$ ), ιστορικό δυσλιπιδαιμίας ( $r=0.172$ ,  $p=0.002$ ), αρχική ΣΑΠ ( $r=0.179$ ,  $p=0.001$ ), αρχική ΚΣ ( $r=0.122$ ,  $p=0.026$ ), αρχικός ΚΒΔ ( $r=-0.334$ ,  $p<0.001$ ), αρχική SGOT ( $r=-0.139$ ,  $p<0.011$ ) και μεταβολή της ΣΑΠ ( $r=-0.143$ ,  $p=0.009$ ).

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, κύριος παράγων αναδείχθηκε η αρχική τιμή του ΚΒΔ (beta in  $-0.347$ ,  $p<0.001$ ), που σημαίνει ότι όσο πιο μικρός ο ΚΒΔ, τόσο περισσότερο αυξήθηκε, και επίσης διατηρείται η επίδραση του φύλου (beta in  $-0.119$ ,  $p=0.024$ ), οι γυναίκες βελτιώνουν καλύτερα τον ΚΒΔ και η επίδραση της αρχικής ΚΣ (beta in  $0.107$ ,  $p=0.041$ ).

Λόγω της σημασίας της αρχικής τιμής του δείκτη, αναλύσαμε όλο το υλικό και αυτούς που είχαν ΚΒΔ μεγαλύτερο από 1.30 και αναζητήσαμε την επίδραση της αρχικής τιμής του δείκτη στη μεταβολή του. Στις 4 κατηγορίες του δείκτη, η μεταβολή του ήταν (Εικ. 2), κατηγορία 1,  $12.9 \pm 14.2$  ( $p<0.001$ ), στην 2,  $2.6 \pm 6.3$  ( $p<0.001$ ), στην 3,  $0.4 \pm 8.1$  ( $p=NS$ ), και στην 4,  $-1.46 \pm 6.4$  ( $p=NS$ ). Υπήρξαν διαφορές ανάμεσα στις κατηγορίες (ANOVA,  $p<0.001$ ). Η κατηγορία 1 διέφερε από όλες ( $p<0.001$ ), η 2 από



**Εικ. 2.** Εκατοστιαία μεταβολή του δείκτη μετά 6 μήνες θεραπείας – επίδραση της αρχικής τιμής του δείκτη. Κατηγορίες του δείκτη 1= <0.90, 2= 0.90 – 1.09 3= 1.10-1.29 και 4 ≥1.30. \* = στατιστικά σημαντική μεταβολή μέσα στην ομάδα. Υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες Η κατηγορία 1 διέφερε από όλες ( $p<0.001$ ), η 2 από την 3 ( $p=0.021$ ) και την 4 ( $p=0.004$ ), η 3 και 4 δεν διέφεραν ( $p=NS$ ).

την 3 ( $p=0.021$ ) και την 4 ( $p=0.004$ ), η 3 και 4 δεν διέφεραν ( $p=NS$ ).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μη χειρουργική θεραπεία της διαλείπουσας χαλότητας περιλαμβάνει την τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου, την άσκηση και άλλες φαρμακολογικές θεραπείες. Στηριγμένο στην υπάρχουσα γνώση, ένα πρόγραμμα άσκησης υπό παρακολούθηση είναι η πιο δραστηκή θεραπεία. Όλοι οι ασθενείς με ΠΑΝ πρέπει να ρυθμίζουν επιθετικά την ΑΠ, το σάκχαρο και τα επίπεδα των λιπιδίων. Όλες οι διαθέσιμες τακτικές για διακοπή του καπνίσματος πρέπει να εφαρμόζονται. Δραστηκή φαρμακευτική θεραπεία της ΠΑΝ περιλαμβάνει ασπιρίνη (με ή χωρίς διπυριδαμόλη), κλοπιδογρέλη, σιλοσταζόλη, και πεντοξυφυλλίνη<sup>8</sup>.

Η βιβλιογραφία για την επίδραση της αντιυπερτασικής θεραπείας στην ΠΑΝ, είναι φτωχή.

Σε μια πρόσφατη δημοσίευση οι Lane και Lip<sup>9</sup> αναλύοντας τα δεδομένα της Cochrane Peripheral Vascular Disease Group μέχρι το 2009, καταλήγουν στο συμπέρασμα, ότι οι αποδείξεις για την επίδραση των διαφόρων αντιυπερτασικών φαρμάκων στα άτομα με ΠΑΝ είναι φτωχές και γι' αυτό είναι άγνωστο πόσο σημαντικό είναι το όφελος ή η αύξηση του κινδύνου από τη χρήση τους. Βέβαια, η θετική επίδραση της ρύθμισης της ΑΠ στα τελικά συμβάματα υπάρχει και σ αυτή την ομάδα ασθενών.

Η ομάδα E, η οποία πήρε μόνο αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή, δίνει πιο ξεκάθαρες πληροφορίες για την δράση της αντιυπερτασικής αγω-

γής στον ΚΒΔ. Στην ομάδα αυτή παρατηρήθηκε μια μείωση της ΑΠ κατά  $-25.2/-12.9$  mm Hg με ταυτόχρονη στατιστικά σημαντική βελτίωση του δείκτη κατά  $4.55 \pm 8.5\%$ .

Το 1994 στην ελληνική μελέτη της κιναιπρίλης<sup>10</sup>, για τη διερεύνηση της δράσης της αναστολής του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης στην λειτουργική κατάσταση των περιφερικών αρτηριών, μελετήθηκε ο δείκτης Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης (ΔΣΑΠ) υπολογιζόμενος από τη σχέση ΣΑΠ κνήμης /ΣΑΠ βραχίονα σε 3386 ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, πριν και 6 μήνες μετά από αντιυπερτασική θεραπεία με κιναιπρίλη. Ο ΔΣΑΠ είναι ο ΚΒΔ. Βρήκαμε μια βελτίωση του ΚΒΔ 2.8%. Ένα από τα συμπεράσματα, αυτής της μελέτης ήταν ότι στους υπερτασικούς, η βελτίωση της περιφερικής αρτηριακής κυκλοφορίας με κιναιπρίλη, είναι μεγαλύτερη σ' αυτούς που αυτή ήταν περισσότερο παθολογική. Το γεγονός αυτό δικαιολογεί την ιδιαίτερη βελτίωση που παρατηρείται στους μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς.

Η καπτοπρίλη σε σύγκριση με χλωροθαλιδόνη, αλλά και μόνη της, έδειξε ευνοϊκή επίδραση στην ΠΑΝ.<sup>11</sup> Η ραμπρίλη στη μελέτη HOPE<sup>12</sup> πρόλαβε μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια στους ασθενείς με κλινική και υποκλινική ΠΑΝ.

Στη μελέτη μας, τόσο η αρχική τιμή της ΣΑΠ, όσο και η μεταβολή της μετά από 6 μήνες, είχαν σχέση με τη συμπεριφορά του δείκτη.

Ένα πρώτο συμπέρασμα από τη μελέτη μας είναι ότι η συνδυασμένη αντιυπερτασική αγωγή με έτοιμο συνδυασμό εναλαπρίλης + νιτρενδιπίνης (E+N) για 6 μήνες επιτυγχάνει τη μείωση της ΑΠ και ταυτόχρονα βελτιώνει τον ΚΒΔ. Επίσης φτωχή είναι η βιβλιογραφία για την επίδραση της υπολιπιδαιμικής αγωγής στην ΠΑΝ.

Σε μια ανάλυση των δεδομένων της Cochrane Peripheral Vascular Disease Group<sup>13</sup> μέχρι τον Φεβρουάριο του 2007, οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η υπολιπιδαιμική αγωγή μειώνει την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα στον πληθυσμό με ΠΑΝ. Επίσης βελτιώνει τα τοπικά συμπτώματα, αλλά χρειάζονται επιπλέον αποδείξεις για τη σχετική δραστηριότητά τους. Επίσης, αναφέρουν ότι κάποιοι δείκτες λειτουργικότητας των αρτηριών των κάτω άκρων επηρεάζονται και άλλοι όχι, όπως ο ΚΒΔ, που εξετάζουμε στη μελέτη μας, που δεν επηρεάζεται. Σε μια μελέτη, η χρήση των στατινών συνοδεύτηκε από καλύτερη λειτουργικότητα των ποδιών σε σχέση με εκείνους που δεν πήραν και αυτό ανεξάρτητα από τα επίπεδα χοληστερίνης ή άλλους

συνυπάρχοντες παράγοντες και ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη ΠΑΝ, εκφράζοντας και τις επιπλέον, πλην των υπολιπιδαιμικών, δράσεις των στατινών<sup>14</sup>.

Στη μελέτη μας, οι ομάδες που πήραν ατορβαστατίνη (A, A+E και E+A), μείωσαν σημαντικά την χοληστερόλη ορού, ενώ επίσης ευνοϊκά επηρεάστηκαν και οι άλλες παράμετροι των λιπιδίων (Πίν. 2).

Στην ομάδα A που πήρε ατορβαστατίνη μόνο, η χοληστερόλη μειώθηκε κατά  $64.5 \pm 26.8$  mg/dl και ο ΚΒΔ αυξήθηκε κατά  $0.63 \pm 6.2\%$ , αλλά όχι στατιστικά σημαντικά μέσα στην ομάδα αλλά δεν ξέρουμε τη συμπεριφορά του δείκτη σε μια ομάδα ελέγχου, που όμως δεν μπορεί να υπάρξει, λόγω ηθικής δεοντολογίας.

Στη μελέτη μας δεν χρησιμοποιήσαμε άλλους δείκτες λειτουργικότητας των αρτηριών των κάτω άκρων και έτσι δεν μπορούμε να ξέρουμε αν βελτιώθηκαν αυτοί, όπως αναφέρεται σε άλλες μελέτες<sup>13,14</sup>.

Όσον αφορά τη συνδυασμένη αντιυπερτασική και υπολιπιδαιμική αγωγή, πληροφορίες μας παρέχουν οι ομάδες A+E και E+A.

Στη μελέτη μας τα άτομα που πήραν συνδυασμένη αντιυπερτασική αγωγή με έτοιμο συνδυασμό εναλαπρίλης + νιτρενδιπίνης (E+N) και υπολιπιδαιμική με ατορβαστατίνη, δηλαδή οι ομάδες A+E, E+A μείωσαν την ΑΠ και τη χοληστερόλη (Πίνακας II) και ταυτόχρονα βελτίωσαν τον ΚΒΔ, μετά 6 μήνες θεραπείας, η ομάδα A+E ( $p=0.001$ ) στατιστικά σημαντικά (Πίνακας II). Ενώ η ομάδα E+A, μη σημαντικά. Στην ομάδα E+A, τίθεται το ερώτημα εάν και κατά πόσον, η προηγηθείσα αντιυπερτασική αγωγή με τον έτοιμο συνδυασμό επέδρασε στην μη σημαντική μεταβολή.

Φαίνεται ότι τα πιθανά οφέλη της συνδυασμένης αντιυπερτασικής και υπολιπιδαιμικής αγωγής, δεν μπορεί να αναδειχτούν στην παρούσα μελέτη λόγω της επιλογής του ΚΒΔ ως δείκτης λειτουργικότητας των περιφερικών αρτηριών και ο οποίος δεν εκφράζει την ευνοϊκή επίδραση της υπολιπιδαιμικής αγωγής, ως προαναφέραμε. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στο διαφορετικό τρόπο δράσης της υπολιπιδαιμικής αγωγής από την αντιυπερτασική στους δείκτες λειτουργικότητας των αρτηριών των κάτω άκρων και ιδιαίτερα στον ΚΒΔ<sup>13</sup>. Έτσι, η αντιυπερτασική θεραπεία έχει άμεση λειτουργική επίδραση στην αγγειακή λειτουργικότητα, ενώ η υπολιπιδαιμική αγωγή έχει δομική και μακροπρόθεσμη δράση.

Τέλος, στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι



η παθολογικότητα του δείκτη αποδεικνύεται κύριος παράγων βελτίωσής του. Λέγοντας παθολογικότητα δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι αυτή έχει σχήμα καμπύλης U<sup>3,4</sup> και τόσο οι χαμηλές όσο και οι υψηλές τιμές του είναι παθολογικές. Στη μελέτη μας, υψηλές τιμές υπήρχαν κυρίως στην ομάδα της ατορβαστατίνης, δηλαδή στην ομάδα υπερχοληστεριναϊκών ατόμων χωρίς αρτηριακή υπέρταση, γεγονός που χρειάζεται διερεύνηση για την παθοφυσιολογική του σημασία. Στην ομάδα με υψηλό ΚΒΔ καταγράφηκε ελάττωσή του, δηλαδή βελτίωση, αλλά όχι στατιστικά σημαντική, ίσως και λόγω του σχετικά μικρού αριθμού τους. (Εικ. 2) Νομίζουμε ότι χρειάζεται σχεδιασμός ειδικής μελέτης γι' αυτό τον ειδικό πληθυσμό με υψηλό ΚΒΔ.

Στα άτομα της μελέτης με ΚΒΔ μέχρι 1.3, η βελτίωση εξαρτιόταν επίσης από την αρχική τιμή του δείκτη. Να σημειωθεί ότι και στην Ελληνική Μελέτη της Κιναπρίλης<sup>10</sup>, παρατηρήθηκε το ίδιο φαινόμενο.

Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι η παρέμβαση με αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή ή υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή ή με το συνδυασμό τους αντιμετωπίζει τους παράγοντες για τους οποίους χορηγείται και ταυτόχρονα βελτιώνει τον ΚΒΔ μετά 6 μήνες παρέμβασης, κυρίως στις ομάδες που πήραν αντιυπερτασική αγωγή και ιδιαίτερα όταν αυτός είναι παθολογικός.

## ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η αδυναμία ύπαρξης ομάδας ελέγχου, η οποία θα έδινε πληροφορίες για τη συμπεριφορά του δείκτη σε διάστημα 6 μηνών, άνευ φαρμακευτικής θεραπείας για την υπέρταση και την υπερχοληστεριναϊμία.

## SUMMARY

*Tsakiris A, Karpanou E, Vyssoulis G, Adamopoulou E, Antonakoudis C, Votteas V, Efthimiadis A, Katsi V, Kifnidis K, Kolovou G, Lazaridis A, Makris T, Mpilianou E, Paletas K, Papavasiliou M, Papadopoulos D, Rallidis L, Stamatis D, Triantafyllidou E, Tsioufis K, Flessa K, Hatzitolios A, Athanassiadis D.* The effect of antihypertensive and/or hypolipidemic treatment on ankle-brachial index: a Greek study. *Arterial Hypertension* 2009; 18: 164-173.

*Introduction:* Ankle-brachial index (ABI) is considered a cardiovascular (CV) risk factor in cur-

rent European guidelines and is used for risk stratification. Management of individual risk factors contributes to CV risk reduction. Regarding the management of patients with peripheral artery disease (a marker of which is ABI) proper management of CV risk factors is recommended. The aim of the study was to evaluate the effects of antihypertensive treatment (enalapril+nitrendipine fixed combination) or hypolipidemic treatment (atorvastatin) or both on ABI in patients with hypertension and/or dyslipidemia, for whom the above treatment was indicated. The study was conducted in ... specialized centers all over Greece. *Patients and methods:* ABI was measured using standard methodology by a certified electronic device in 392 patients. Nineteen patients (4.8%) discontinued the study; thus, 373 patients were included in the analysis. Patients were divided in 4 groups: 133 received atorvastatin (Group A), 115 received the antihypertensive combination (Group E), 90 received the antihypertensive combination while on atorvastatin (Group A+E), and 34 received atorvastatin while on the antihypertensive combination (Group E+A). The study duration was 6 months and 39 patients with ABI>1.3 were analyzed separately. Statistical analysis was performed using the STATISTICA package. *Results:* The mean age of the 334 patients with ABI <1.3 was 63.7±8.4 years (44.3% men) and there was no statistically significant difference between the two groups. Blood pressure was reduced by 1.8/0.6 mmHg (Group A), 25.2/12.9 mmHg (Group E), 25.8/12.3 mmHg (Group A+E) and 4.6/0.9 mmHg (Group E+A), all reductions being statistically significant except from diastolic blood pressure change in groups A and E+A. Total cholesterol changed by -64.5±26.8 mg/dl (Group A, p<0.001), -3.1±17.7 mg/dl (Group E, p=NS), -56.9±27.4 mg/dl (Group A+E, p<0.001), and -55.3±30.9 mg/dl (Group E+A, p<0.001). The change of ABI compared to baseline was: 0.6±6.2% (Group A, p=NS), 4.6±8.5% (Group E, p<0.001), 2.8±7.9% (Group A+E, p<0.01), and 2.9±11.8% (Group E+A, p=NS). Differences were statistically significant between groups A and E, and the change in ABI was dependent on baseline values (p<0.001). *Conclusions:* Antihypertensive or hypolipidemic treatment or their combination, apart from managing hypertension and dyslipidemia, improve ABI after 6 months of therapy, mainly in patients that received antihypertensives, and especially when ABI was abnormal.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hirsch TA, Haskal JZ, et al. ACC/AHA 2005 practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic) Circulation 2006;

- 113: 1474-547.
2. *Giuseppe Mancia, Guy de Backer, et al.* 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2007, 25: 1105-87.
  3. *Resnick HE, Lindsay RS, McDermott RS, et al.* Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality. The Strong Heart Study. *Circulation* 2004; 109(6): 733-9.
  4. *O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG, Cushman M, Newman AB.* Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation*: 2006; 113(3): 388-93.
  5. *Wattanakit K, Folsom AR, Duprez DA, Weatherley BD, Hirsch AT.* Clinical significance of a high ankle-brachial index: insights from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*: 2007; 190(2): 459-64.
  6. *Diehm C, Lange S, Darius H, Pittrow D, et al.* Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J* 2006; 27: 1743-9.
  7. *Κουρεμένου Χ, Τσακίρης Α.* Κνημοβραχιόνιος δείκτης, ένας παραμελημένος χρήσιμος δείκτης. *Αρτηριακή Υπέρταση* 2004; 13: 90-98.
  8. *Gey DC, Lesho EP, Manngold J.* Management of peripheral arterial disease. *Am Fam Physician* 2004; 69 (3): 525-32.
  9. *Lane DA, Lip GY.* (Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (4): CD003075.
  10. *Τσακίρης ΑΚ, Λαζαρίδης ΑΝ, Μανώλης ΑΓ, Παπαβασιλείου ΜΠ, Βυσσούλης ΓΠ, Τούτουζας ΠΚ.* Σημασία της βαρύτητας των αγγειακών αλλοιώσεων στο βαθμό βελτίωσής τους με αντιυπερτασική αγωγή με κιναρπύλη. (15ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο. Αθήνα, 1994; (A159).
  11. *Catalano M, Libretti A.* Captopril for the treatment of patients with hypertension and peripheral vascular disease. *Angiology.* 1985; 36(5): 293-6.
  12. *Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, et al.* HOPE study investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J.* 2004; 25: 1-2.
  13. *Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC.* Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb.: *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD000123.
  14. *McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P, et al.* Statin use and leg functioning in patients with and without lower-extremity peripheral arterial disease. *Circulation* 2003; 107(5): 757-61.