

## ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

# Συγκριτική μελέτη της επίδρασης της τελμισαρτάνης και της νεμπιβολόλης στην 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης και στη σκληρία των αρτηριών σε υπερτασικούς ασθενείς\*

**Σ.Χ. Παπακάσινα**  
**Β.Θ. Κώτσης**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II και των νεότερων καρδιοεκλεκτικών β-αδρενεργικών αποκλειστών στη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης και στον περιορισμό της αρτηριακής σκληρίας υπερτασικών ασθενών. Στην παρούσα μελέτη συγκρίνεται η μακροχρόνια συμπεριφορά δύο αντιυπερτασικών φαρμάκων (της τελμισαρτάνης και της νεμπιβολόλης) στις τιμές της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης και την αρτηριακή σκληρία ασθενών με αρτηριακή υπέρταση σταδίου I. Θα γίνει χρήση της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης και ταυτόχρονα προσδιορισμός της αρτηριακής σκληρίας με τη μέτρηση της ταχύτητας καρωτιδο-μηριαίου σφυγμικού κύματος. Η σύγκριση της επίδρασης της τελμισαρτάνης και της νεμπιβολόλης θα εκταθεί σε συνολικό διάστημα δώδεκα μηνών από την έναρξη της μελέτης. Θα καθοριστεί εάν η αναμενόμενη ελάττωση της αρτηριακής σκληρίας στους υπερτασικούς ασθενείς αποδίδεται εξ' ολοκλήρου στην πτώση των τιμών της αρτηριακής πίεσης ή εάν και κατά πόσο στο αποτέλεσμα αυτό συντείνουν και άλλοι παράγοντες, πιθανώς εξαρτώμενοι από τη δράση των φαρμάκων στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης II-αλδοστερόνης ή σε περιφερικές αγγειοδιασταλτικές τους δράσεις. Η παρούσα εργασία θα αποτελέσει την πρώτη συγκριτική δοκιμή του αντιυπερτασικού αποτελέσματος των δύο ουσιών σε βάθος χρόνου ενός έτους, καθώς και του περιορισμού του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστός ο ρόλος του ενδογενούς συστήματος ρενίνη-αγγειοτενσίνη II-αλδοστερόνη (ΣΡΑΑ) στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου και της ομοιοστασίας των υγρών στον ανθρώπινο οργανισμό. Η ρενίνη είναι ένζυμο που συντίθεται και αποθηκεύεται σε ανενεργό μορφή στην παρασπειραματική συσκευή των νε-

Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική  
Κλινική, Αριστοτέλειο  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

\* Η μελέτη αυτή έλαβε χρηματική ενίσχυση από την Ελληνική Αντιυπερτασική Εταιρεία.

φρών. Αφού απελευθερωθεί στην κυκλοφορία, εκδηλώνει την ενζυμική δράση της σε ένα υπόστρωμα ηπατικής προέλευσης, το αγγειοτενσινογόνο, από το οποίο αποσπάται ένα δεκαπεπτιδίο, η αγγειοτενσίνη-I. Με επεξεργασία που υφίσταται η αγγειοτενσίνη-I από το μετατρεπτικό ένζυμο (ΜΕΑ), μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη-II. Η αγγειοτενσίνη-II αποτελεί έναν ισχυρό παράγοντα αγγειοσυστολής και κατακράτησης νατρίου. Οι ειδικές της δράσεις εκδηλώνονται μετά από πρόσδεση στους υποδοχείς της αγγειοτενσίνης-II, που εντοπίζονται σε πλήθος ιστών. Υπάρχουν δύο τύποι υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II, οι  $AT_1$  και οι  $AT_2$  υποδοχείς, στους οποίους η ουσία εξασκεί διαφορετικές δράσεις. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων  $AT_1$  οδηγεί σε αγγειοσυστολή, κατακράτηση νατρίου στα νεφρικά σωληνάκια, ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ενεργοποίηση της έκκρισης αλδοστερόνης, αυξημένη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης, υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών των αρτηριών και των ινών του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας.

Σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, το ΣΡΑΑ συμμετέχει στη μεσοπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Οι ανταγωνιστές του ΣΡΑΑ αποτελούν μία ενιαία ομάδα φαρμάκων για την αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς και αρκετών μορφών της δευτεροπαθούς αρτηριακής υπέρτασης. Η τελμισαρτάνη αποτελεί έναν εκλεκτικό αποκλειστή των υποδοχέων  $AT_1$  της αγγειοτενσίνης-II, μία ουσία δηλαδή που ανταγωνίζεται τη δράση του ΣΡΑΑ σε επίπεδο υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II, καθώς προσδέεται με μη αναστρέψιμο τρόπο στους υποδοχείς  $AT_1$ . Η τελμισαρτάνη προκαλεί εξαιρετικά εκλεκτικό, ισχυρό αποκλεισμό των υποδοχέων  $AT_1$ , με υψηλή συγγένεια πρόσδεσης. Έχει το μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής από όλους τους κλινικά διαθέσιμους ανταγωνιστές των υποδοχέων της  $AT_1$ -II (24 ώρες), που συνεπάγεται μακρά διάρκεια δράσης. Είναι εξαιρετικά λιπόφιλη και κατανέμεται εύκολα στους ιστούς (όγκος κατανομής 500 λίτρα). Μεταβολίζεται κατά μείζονα λόγο στο ήπαρ, ενώ στους νεφρούς σε πολύ μικρό ποσοστό (<1%), γεγονός που την καθιστά κατάλληλη για χορήγηση σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου χωρίς προσαρμογή δόσης. Βοηθά στον έλεγχο της γλυκαιμίας και του μεταβολισμού των λιπιδίων. Προηγούμενες μελέτες<sup>1-8</sup> έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητά της τελμισαρτάνης στην πτώση

της αρτηριακής πίεσης ιατρείου και 24ωρης περιπατητικής καταγραφής, στην εξομάλυνση της πρωινής αιχμής της αρτηριακής πίεσης, στον περιορισμό της λευκωματουρίας και στην ελάττωση της σκληρίας των αγγείων συνιστώντας ένα αθροιστικό όφελος από τη χρήση της τελμισαρτάνης στον περιορισμό της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας.

Η νεμπιβολόλη ανήκει στη φαρμακευτική κατηγορία των αποκλειστών των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Είναι λιπόφιλος, καρδιοεκλεκτικός β<sub>1</sub>-αποκλειστής με ήπια αγγειοδιασταλτική δράση. Η αρνητική ινότροπη (μείωση συσταλτότητας) και χρονότροπη (μείωση συχνότητας) δράση της στην καρδιά προκαλούν πτώση της αρτηριακής πίεσης. Το αντιυπερτασικό της αποτέλεσμα εκδηλώνεται δευτερευόντως διαμέσου της ελάττωσης του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και της ελάττωσης της έκκρισης κατεχολαμινών. Η ευνοϊκή επίδραση της νεμπιβολόλης στην αρτηριακή σκληρία έχει αποδειχθεί σε προηγούμενες μελέτες<sup>9-10</sup>. Μάλιστα, η δράση της υπερέχει έναντι της αντίστοιχης της ατενολόλης, λόγω της ενίσχυσης της απελευθέρωσης μονοξειδίου του αζώτου (NO) ενδοθηλιακής προέλευσης και της επακόλουθης αγγειοδιαστολής που προκαλεί η νεμπιβολόλη<sup>11-13</sup>.

Στη βιβλιογραφία υπάρχει ικανός αριθμός μελετών που καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητά καθενός από τα δύο προαναφερθέντα φάρμακα στη θεραπεία ασθενών με αρτηριακή υπέρταση σταδίου I και κατά συνέπεια στον περιορισμό του μελλοντικού κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα. Παρά το γεγονός αυτό, σύμφωνα με όσα γνωρίζουμε, δεν έχει εκπονηθεί μέχρι στιγμής καμιά μελέτη σύγκρισης των μακροχρόνιων αποτελεσμάτων των δύο φαρμακευτικών ουσιών, τόσο στις τιμές αρτηριακής πίεσης 24ωρης καταγραφής, όσο και στην ταχύτητα σφυγμικού κύματος. Το γεγονός αυτό μας οδήγησε στο σχεδιασμό της παρούσας συγκριτικής μελέτης, στην οποία θα χορηγηθούν τα δύο φαρμακευτικά σκευάσματα σε πληθυσμό με αρτηριακή υπέρταση σταδίου I, με στόχο την ανάδειξη διαφορών των φαρμάκων στην 24ωρη αρτηριακή πίεση και την επίδρασή τους στην πρόληψη ή υποστροφή της αρτηριοσκλήρωσης.

Μια από τις κύριες ενδείξεις διενέργειας της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης αποτελεί η ορθή διάγνωση της αρτηρι-

ακής υπέρτασης και η κατάταξη ασθενών με πρωτοδιάγνωση αρτηριακής υπέρτασης στα διάφορα στάδια αυτής<sup>14</sup>. Η μέθοδος συμβάλλει στην αναγνώριση της «υπέρτασης λευκής μπλούζας» που ορίζεται ως ο συνδυασμός αυξημένων τιμών ΑΠ ιατρείου ( $\geq 140/90$  mmHg) και φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης 24ωρης καταγραφής (ΣΑΠ/ΔΑΠ  $< 130/80$  mmHg), και της «συγκεκαλυμμένης υπέρτασης», δηλαδή του συνδυασμού φυσιολογικών τιμών ΑΠ στο ιατρείο ( $< 140/90$  mmHg) και αυξημένης αρτηριακής πίεσης 24ωρης καταγραφής (ΣΑΠ/ΔΑΠ  $\geq 130/80$  mmHg). Η μέθοδος συμβάλλει στη διάγνωση της νυχτερινής υπέρτασης και της φυσιολογικής ή μη πτώσης της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της νύχτας. Η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης αναδεικνύει το πρότυπο “non-dipping” (απουσία της φυσιολογικής πτώσης των τιμών της νυχτερινής ΑΠ κατά  $> 10\%$  σε σχέση με τις αντίστοιχες της πρωινής)<sup>15</sup>. Η μέθοδος είναι ανώτερη από τις κλινικές μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, πιο αξιόπιστη στην αναγνώριση της υποκλινικής βλάβης οργάνων-στόχων και, συνεπώς, προτιμότερη μέθοδος εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε σύγκριση με την αρτηριακή πίεση ιατρείου<sup>16</sup>. Τέλος, η μέθοδος χρησιμεύει στην παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της αντιυπερτασικής αγωγής μετρώντας δείκτες όπως ο δείκτης υψηλότερης προς χαμηλότερη τιμή 24ωρου (though to pick ratio) και ο δείκτης ομαλότητας (smoothness index) πτώσης της αρτηριακής πίεσης. Η τελευταία ιδιότητα βρίσκει ιδιαίτερη εφαρμογή στη μεθοδολογία της συγκεκριμένης μελέτης.

Όσο αφορά τη δεύτερη μέθοδο που θα εφαρμοστεί στην παρούσα μελέτη, τη μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας μέσω του PWV (ταχύτητα του καρωτιδο-μηριαίου σφυγμικού κύματος), πρόκειται για ένα μη επεμβατικό τρόπο προσδιορισμού της σκληρίας των αγγείων σε υπερτασικούς και όχι μόνο ασθενείς, με κύριο στόχο την εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Διάφοροι δείκτες της αρτηριακής σκληρίας που προκύπτουν από τη συγκεκριμένη μέθοδο έχουν συσχετιστεί με την αναγνώριση βλαβών σε όργανα-στόχους της αρτηριακής υπέρτασης<sup>17</sup>. Επιπλέον, και εδώ έχει μεγάλη σημασία η κατά διαστήματα παρακολούθηση της μεταβολής του βαθμού αρτηριακής σκληρίας ταυτόχρονα με τη λήψη αντιυπερτασικής αγωγής, ώστε να ελέγχεται η συμμόρφωση στη θεραπεία

και να εκτιμάται το πρόσθετο όφελος για το καρδιαγγειακό μαζί με την πώση των τιμών αρτηριακής πίεσης. Στην παρούσα μελέτη, θα γίνει προσπάθεια ανάδειξης και άλλων παραγόντων π.χ. πρωτοεμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη, που επιδρούν στην αγγειακή σκληρία κατά την αντιυπερτασική θεραπεία με τα συγκεκριμένα δύο υπό μελέτη φάρμακα.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η μελέτη θα πραγματοποιηθεί σε άτομα που προσέρχονται για διερεύνηση στο Ιατρείο Υπέρτασης-24ωρης καταγραφής της ΑΠ της Γ' Παθολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Παπαγεωργίου. Τα άτομα που θα λάβουν μέρος στη μελέτη θα δώσουν την έγγραφη συγκατάθεσή τους για αυτή τη συμμετοχή. Για τη συμμετοχή στο ερευνητικό πρωτόκολλο έχει ληφθεί έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του ΑΠΘ. Θα γίνει επιλογή υγιών εθελοντών ηλικίας 18 έως και 65 ετών με αρτηριακή υπέρταση σταδίου I με βάση την 24ωρη καταγραφή της ΑΠ (τιμές ΣΑΠ/ΔΑΠ 24ωρης καταγραφής  $\geq 130/80$  mm Hg). Τα περιστατικά θα αφορούν την πρώτη διάγνωση αρτηριακής υπέρτασης, για την οποία οι ασθενείς δεν θα λαμβάνουν κατά το χρόνο προσέλευσης και δεν θα έχουν λάβει στο παρελθόν καμιά αντιυπερτασική θεραπεία. Κατά το χρόνο προσέλευσης, θα καταγραφεί το βάρος σώματος των ατόμων με ελαφριά ένδυση και χωρίς υποδήματα και θα υπολογιστεί ο ΔΜΣ (δείκτης μάζας σώματος) ως ο λόγος βάρους σώματος (kg)/ [ύψος (cm)]<sup>2</sup>. Επίσης, θα μετρηθούν οι περιμέτρου μέσης (waist) και περιφέρειας (hip) σε cm. Οι συμμετέχοντες θα διακριθούν σε φυσιολογικού βάρους, με ΔΜΣ μεταξύ 18,5 και 24,9, υπέρβαρους, με ΔΜΣ μεταξύ 25 και 29,9 και παχύσαρκους με ΔΜΣ πάνω από 30. Θα ληφθεί λεπτομερές ατομικό αναμνηστικό και κληρονομικό ιστορικό για κάθε άτομο και θα καταγραφούν η καπνισματική συνήθεια και η κατανάλωση αλκοόλ. Θα διενεργηθούν οι ακόλουθες μετρήσεις εργαστηριακών παραμέτρων: αιματοκρίτης, γλυκόζη ορού, ολική χοληστερόλη, HDL, LDL, τριγλυκερίδια ορού νηστείας, ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>.

Θα πρόκειται για ασθενείς στους οποίους είχε αρχικά συσταθεί λήψη υγιεινοδιατροφικών μέτρων για διάστημα τριών μηνών σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης. Οι συνιστώμενες παρεμβάσεις πε-

ριλαμβάνουν διακοπή του καπνίσματος, φυσική άσκηση 3-4 ώρες/εβδομάδα, διακοπή λήψης γευμάτων με υψηλή περιεκτικότητα σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, κατανάλωση άφθονων φυτικών ινών, ελάττωση-περιορισμός στο ελάχιστο της προσθήκης άλατος στη δίαιτα με στόχο την πτώση της αρτηριακής πίεσης στο φυσιολογικό. Όσοι ασθενείς παρουσιάζουν αρτηριακή υπέρταση σταδίου I μετά το τέλος της περιόδου τροποποίησης του τρόπου ζωής, θα εισαχθούν στη μελέτη.

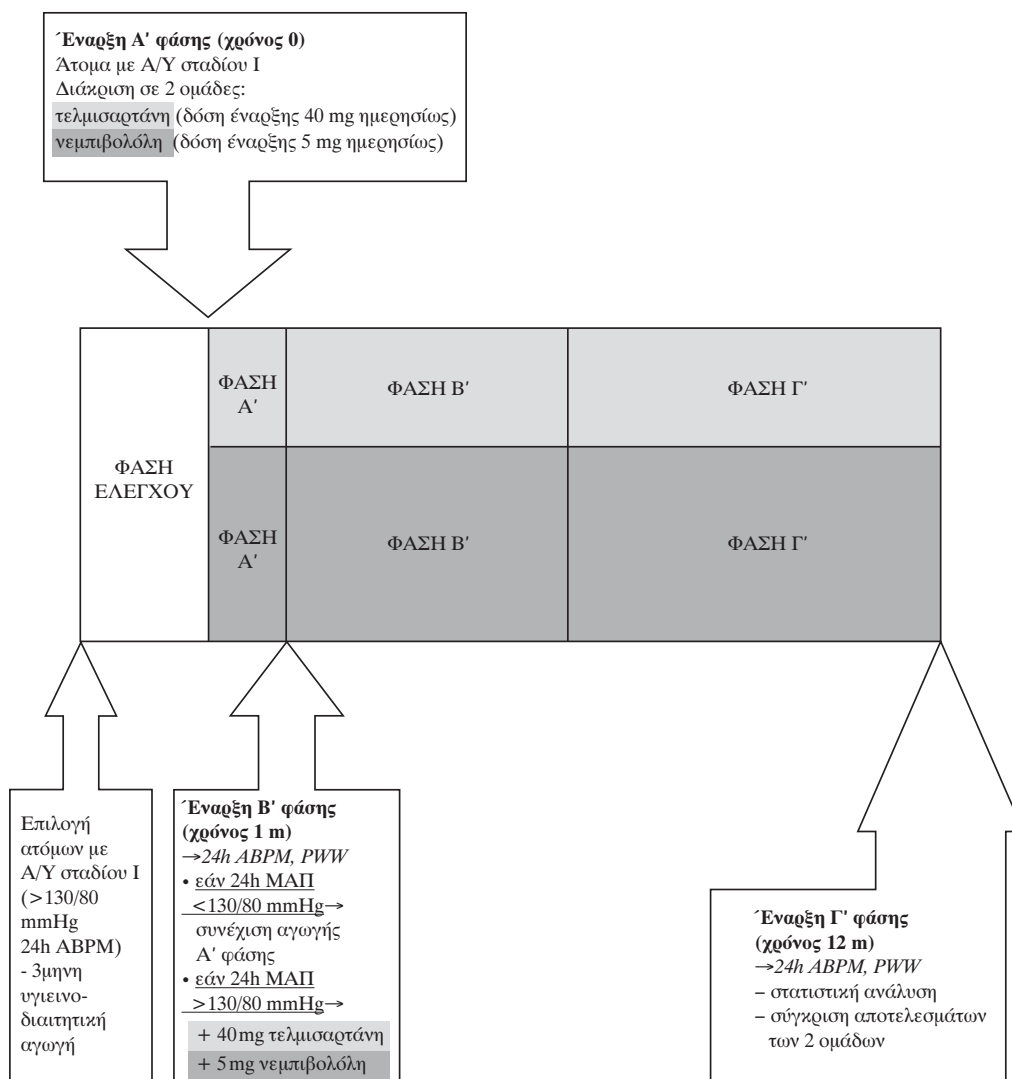
Με βάση τα αποτελέσματα της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ θα γίνει η τελική επιλογή του δείγματος 51 ασθενών με αρτηριακή υπέρταση σταδίου I (τιμές ΣΑΠ/ΔΑΠ 24ωρης καταγραφής  $\geq 130/80$  mm Hg). Οι ασθενείς των οποίων οι τιμές ΑΠ 24ωρης καταγραφής μετά το τέλος της τρίμηνης περιόδου εμπίπτουν πλέον στην κατηγορία της φυσιολογικής ΑΠ θα εξαιρεθούν από τη μελέτη. Επίσης, θα εξαιρεθούν από τη μελέτη οι ασθενείς με «υπέρταση λευκής μπλούζας», η οποία ορίζεται ως ο συνδυασμός αυξημένων τιμών ΑΠ ιατρείου ( $\geq 140/90$  mmHg) και φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης 24ωρης καταγραφής (ΣΑΠ/ ΔΑΠ  $< 130/80$  mmHg). Στην έναρξη της πρώτης φάσης της μελέτης (χρόνος 0), οι ασθενείς θα τυχαιοποιηθούν σε δύο ομάδες, ανάλογα με τη φαρμακευτική αγωγή που θα λάβουν για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης. Από αυτές, η πρώτη θα απαρτίζεται από ασθενείς που θα λάβουν τελμισαρτάνη και η δεύτερη από ασθενείς που θα λάβουν νεμπιβολόλη. Στην ομάδα της τελμισαρτάνης κάθε ασθενής θα λάβει 40 mg τελμισαρτάνης ημερησίως το πρωί. Οι ασθενείς της ομάδας της νεμπιβολόλης θα λάβουν αγωγή 5 mg νεμπιβολόλης ημερησίως το πρωί. Στόχος της μελέτης σε κάθε φάση αυτής είναι η ρύθμιση των τιμών αρτηριακής πίεσης των συμμετεχόντων ασθενών σε φυσιολογικά επίπεδα (τιμές ΣΑΠ/ ΔΑΠ 24ωρης καταγραφής  $< 130/80$  mmHg).

Στο τέλος του 1ου μήνα θεραπείας, οι ασθενείς θα υποβληθούν και πάλι σε 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ και μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας. Σε ασθενείς οι οποίοι με βάση τα αποτελέσματα από τη νέα 24ωρη καταγραφή κατατάσσονται στην κατηγορία της φυσιολογικής ΑΠ (τιμές ΣΑΠ/ΔΑΠ 24ωρης καταγραφής  $< 130/80$  mmHg) συνεχίζεται η ίδια αγωγή όπως έχει. Στους ασθενείς που εξακολουθούν να εμπίπτουν στην κατηγορία αρτηριακής υπέρτασης

σταδίου I η αγωγή τροποποιείται ως εξής: η ομάδα της τελμισαρτάνης θα λάβει επιπλέον 40 mg τελμισαρτάνης ημερησίως το πρωί, ενώ η ομάδα της νεμπιβολόλης θα λάβει επιπλέον 5 mg νεμπιβολόλης ημερησίως το πρωί (έναρξη δεύτερης φάσης-χρόνος 1 μήνας).

Η ίδια διαδικασία (24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ και μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας) θα επαναληφθεί στο τέλος του βου μήνα από την έναρξη της μελέτης. Σε ασθενείς οι οποίοι με βάση τα αποτελέσματα από τη νέα 24ωρη καταγραφή κατατάσσονται στην κατηγορία της φυσιολογικής ΑΠ (τιμές ΣΑΠ/ΔΑΠ 24ωρης καταγραφής  $< 130/80$  mmHg) συνεχίζεται η αγωγή όπως έχει. Στους ασθενείς που εξακολουθούν να εμπίπτουν στην κατηγορία αρτηριακής υπέρτασης σταδίου I η αγωγή τροποποιείται ως εξής: στην αγωγή και των δύο ομάδων προστίθενται 12,5 mg του θειαζιδικού διουρητικού (υδροχλωροθειαζίδη). Η ομάδα της τελμισαρτάνης θα λαμβάνει πλέον συνδυασμό τελμισαρτάνης-HCTZ 80/12,5 mg το πρωί, ενώ η ομάδα της νεμπιβολόλης θα λαμβάνει το συνδυασμό νεμπιβολόλης-HCTZ 10/12,5 mg. Στο σημείο αυτό αρχίζει η τρίτη φάση της μελέτης (χρόνος 6 μήνες). Στο τέλος των 12 μηνών από την έναρξη της μελέτης οι ασθενείς των δύο ομάδων θα υποβληθούν και πάλι σε 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ και μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας. Το τέλος των 12 μηνών από την έναρξη της μελέτης (τέλος τρίτης φάσης) συμπίπτει με την ολοκλήρωση της εκπόνησης της εικόνας 1.

**Κριτήρια εξαίρεσης από τη μελέτη.** Από τη μελέτη θα εξαιρεθούν όλα τα άτομα στα οποία αντενδείκνυται η χορήγηση των φαρμακευτικών σκευασμάτων που απαιτεί η συμμετοχή στο ερευνητικό πρωτόκολλο. Πιο συγκεκριμένα, θα αποκλειστούν οι εξής κατηγορίες ασθενών: ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, στένωση της νεφρικής αρτηρίας, βρογχικό άσθμα, αγγειοσυσπαστική στηθάγχη Prinzmetal, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, στένωση αορτικής βαλβίδας, στένωση μιτροειδούς βαλβίδας, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, σύνδρομο Wolff-Parkinson-White, χρόνια κολπική μαρμαρυγή, κολποκοιλιακό αποκλεισμό 2<sup>ου</sup> ή 3<sup>ου</sup> βαθμού, δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια από πνευμονική υπέρταση, φαιοχρωμοκύττωμα, περιφερική αρτηριακή νόσο. Στη μελέτη δε θα συμμε-



Εικ. 1. Σχηματική ανάλυση της συγκριτικής μελέτης.

τάσχουν γυναίκες που βρίσκονται στην περίοδο της κύησης ή της γαλουχίας (ιστορικό και τεστ κύησης).

### Αναλυτική περιγραφή των μεθόδων μέτρησης, 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ

Η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ θα διενεργηθεί σε όλους τους συμμετέχοντες σε μία τυπική εργάσιμη ημέρα. Στους συμμετέχοντες θα δοθεί η οδηγία να ακολουθήσουν το συνηθισμένο πρόγραμμα των καθημερινών δραστηριοτήτων τους. Θα γίνει χρήση της συσκευής καταγραφής Spacelabs 90217 (Spacelabs Inc., Redmond, Wash.). Η περιχειρίδα με περίμετρο που αντιστοιχεί στην περίμετρο βραχίονα του κάθε συμμετέχοντα θα προσαρμοστεί γύρω από το μη κυ-

ρίαρχο βραχίονα και θα ακολουθήσουν 3 προ-διορισμοί της ΑΠ, με ταυτόχρονη μέτρηση με σφυγμομανόμετρο, ώστε να εξακριβωθεί ότι ο μέσος όρος των τιμών με τις δύο μεθόδους δεν διαφέρει κατά  $\geq 5$  mmHg. Όλοι οι συμμετέχοντες θα πρέπει να διατηρήσουν την κανονική τους δραστηριότητα από τις 08:00 έως τις 22:00, με το άνω άκρο να παραμένει χαλαρό και ακίνητο κατά τη διάρκεια της καταγραφής. Η καταγραφή λαμβάνει χώρα ανά 15 min μεταξύ 06:00 και 00:00 και ανά 30 min μεταξύ 00:00 και 06:00. Οι συμμετέχοντες θα πρέπει να αποφύγουν την έντονη σωματική άσκηση και τον ύπνο κατά τη διάρκεια της ημερήσιας περιόδου, ενώ θα συσταθεί η ανάπαυση μεταξύ 00:00 και 06:00 και η έγερση μετά τις 06:00 ακόμη και εάν η αφύπνιση έχει προηγη-

θεί. Θα κρατηθεί ημερολόγιο με τις ώρες του ύπνου και την ώρα της χορήγησης του φαρμάκου.

### Μέτρηση αρτηριακής σκληρίας

Η καταγραφή του βαθμού της αρτηριακής σκληρίας των συμμετεχόντων σε κάθε φάση της μελέτης θα πραγματοποιηθεί σε έναν ήσυχο χώρο εξέτασης με σταθερή θερμοκρασία (21°C) και χαμηλό φωτισμό. Πριν από τη διαδικασία της εξέτασης, οι συμμετέχοντες θα πρέπει να παραμείνουν σε ύπτια θέση στον εξεταστικό χώρο για περίπου 15 λεπτά. Επίσης, θα πρέπει να απέχουν από την κατανάλωση τροφής, καφεΐνης και καπνού για τρεις ώρες πριν από την καταγραφή, καθώς και από την κατανάλωση αλκοόλ για δέκα ώρες πριν από την καταγραφή. Η μέθοδος της μέτρησης της ταχύτητας του καρωτιδο-μηριαίου σφυγμικού κύματος (PWV), σύμφωνα με το European Expert Consensus on Arterial Stiffness, χρησιμοποιεί στον προσδιορισμό της αρτηριακής σκληρίας. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος υπολογίζεται σύμφωνα με την εξίσωση  $PWV = D (m) / t (s)$ , όπου η παράμετρος ( $t$ ) αντιπροσωπεύει το χρόνο μετάδοσης του αρτηριακού σφυγμού κατά μήκος της απόστασης και η παράμετρος ( $D$ ) ανταποκρίνεται στην απόσταση μεταξύ των σημείων καταγραφής. Ενώ η ( $D$ ) μετράται απ' ευθείας με τη χρήση ταινίας μέτρησης, ο ( $t$ ) δίδεται αυτόματα από το σύστημα Complior System (Colson, Les Lilas, France). Ποσοτικοποιείται ως το χρονικό διάστημα που παρεμβάλλεται μεταξύ της μετάδοσης του σφυγμικού κύματος από την καρωτίδα αρτηρία στην κερκιδική και τη μηριαία αρτηρία και του σχηματισμού των δύο αντίστοιχων κυματομορφών. Οι δύο κυματομορφές καταγράφονται ταυτόχρονα στη δεξιά κοινή καρωτίδα αρτηρία και στη δεξιά μηριαία αρτηρία (μέθοδος 'foot to foot') διαμέσου μηχανικών μετατροπών τοποθετημένων στην επιφάνεια του σώματος σε επαφή με το δέρμα. Οι συμμετέχοντες πρέπει να παραμένουν σε ύπτια θέση και να μην ομιλούν ή κοιμούνται κατά τη διάρκεια της καταγραφής. Όλες οι μετρήσεις θα διενεργηθούν από τον ίδιο παρατηρητή. Η επαναληψιμότητα των μετρήσεων θα διασφαλιστεί σε όλους τους συμμετέχοντες με μία δεύτερη μέτρηση της PWV 15 λεπτά μετά από την πρώτη μέτρηση. Οι δύο καταγραφές θα γίνουν με πανομοιότυπο τρόπο.

### Αναμενόμενα αποτελέσματα

Σκοπός της μελέτης είναι να παρατηρηθεί και να συγκριθεί μακροχρόνια η συμπεριφορά δύο αντιυπερτασικών φαρμάκων που ανήκουν σε διαφορετικές κατηγορίες (ενός νεότερου ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II, της τελμισαρτάνης και ενός καρδιοεκλεκτικού β-αδρενεργικού αποκλειστή, της νεμπιβολόλης) στη θεραπεία ασθενών με αρτηριακή υπέρταση σταδίου I και στη βελτίωση της αρτηριακής σκληρίας. Επιπλέον να αποκαλυφθούν, εάν υφίστανται, τα ακριβή σημεία υπεροχής του ενός φαρμάκου έναντι του άλλου στην 24ωρη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και στην πρόοδο της αρτηριακής σκληρίας. Στο στάδιο της ανάλυσης και σύγκρισης των αποτελεσμάτων των δύο ομάδων θα γίνει υπολογισμός της πιθανής ελάττωσης της αρτηριακής σκληρίας και σύγκριση αυτής με την πτώση που έχει επιτευχθεί στην άλλη ομάδα θεραπείας. Θα ερευνηθεί εάν η βελτίωση αυτή οφείλεται σε διαφορετικές πτώσεις της αρτηριακής πίεσης στις δυο ομάδες και θα μελετηθεί η αρτηριακή σκληρία στις ομάδες μετά από στατιστική διόρθωση για τις μέσες αρτηριακές πιέσεις, την ηλικία και το φύλο που μπορεί να προκαλέσουν συμπαραγόντες λάθους κατά την ανάλυση. Τα τελικά αποτελέσματα είναι δυνατό να καταδεικνύουν στατιστικώς σημαντική διαφορά των δράσεων των δύο φαρμάκων, υπέρ της τελμισαρτάνης ή της νεπιβολόλης, είτε να μην αποκαλύψουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ τους. Στην πρώτη περίπτωση, θα αναζητηθούν τα πιθανά αίτια υπεροχής της μίας ουσίας έναντι της άλλης στην ελαχιστοποίηση της σκληρίας των αγγείων υπερτασικών ασθενών, πέρα από την ελάττωση των τιμών αρτηριακής πίεσης. Στη μελέτη θα επιστρατευθεί ικανό δείγμα ασθενών ώστε να επιτευχθεί, στο μέτρο του δυνατού, η εξαγωγή ασφαλών και αξιόπιστων συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα των δύο ουσιών. Το μέγεθος του δείγματος μετά από στατιστική ανάλυση για τον υπολογισμό του, προκύπτει από τους υπολογισμούς για  $\theta=0,5$ ,  $\alpha=5\%$  και στατιστική ισχύ 80% και είναι  $n=51$  ασθενείς.

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η προτεινόμενη μελέτη θα αποτελέσει την πρώτη συγκριτική μελέτη των δύο συγκεκριμένων φαρμακευτικών ουσιών. Προϋπάρχουσες μελέτες

στο ερευνητικό αυτό πεδίο είτε έχουν εστιάσει στη σύγκριση του ανταγωνιστή των υποδοχέων της ΑΤ-II τελμισαρτάνη με άλλους β-αδρενεργικούς αποκλειστές, όπως η απενολόλη<sup>18,19</sup>, ή με άλλες ακόμη κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων<sup>20-22</sup>, είτε δεν περιλαμβάνουν μελέτη περιπατητικής 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης, ενώ δεν υπάρχει μέχρι στιγμής καμιά μελέτη που να εκτείνεται σε χρονική διάρκεια ενός έτους. Η σημασία της απόρριψης ή της αποδοχής της ερευνητικής υπόθεσης έγκειται στην αποκάλυψη των διαφορών στα μακροχρόνια αποτελέσματα της δράσης των δύο φαρμακευτικών ουσιών σε ό,τι αφορά τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης 24ώρου και την αρτηριοσκλήρυνση.

## SUMMARY

**Papakatsika SC, Kotsis VT. Comparative study of the effectiveness of telmisartan and nebivolol on 24h ambulatory blood pressure and arterial stiffness in hypertensive patients. *Arterial Hypertension* 2011; 20: 54-61.**

The effectiveness of angiotensin-II receptor blockers and newer cardio-selective beta-adrenergic blockers in the treatment of arterial hypertension and in arterial stiffness has been established in previous studies. The present study is a comparison of the effectiveness of telmisartan and nebivolol in the reduction of the 24h ambulatory blood pressure values and the improvement of the arterial stiffness in patients with stage I arterial hypertension. The study duration is going to be 12 months. The aim of this project is to determine whether the expected decrease in arterial stiffness of treated hypertensive subjects with stage I arterial hypertension can be attributed only to the blood pressure fall, or other factors such as the blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) or the peripheral vasodilatory NO actions are equally important. The present study is going to be the first prospective randomized study of the effectiveness of telmisartan versus nebivolol in reducing 24h blood pressure values and their efficacy in long term reducing of arterial stiffness.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Uchida H, Nakamura Y, Kaihara M, et al. Practical efficacy of telmisartan for decreasing morning home blood pressure and pulse wave velocity in patients with mild-to-moderate hypertension. *Hypertens Res* 2004; 27(8): 545-50.
2. Kinouchi K, Ichihara A, Sakoda M, Kurauchi-Mito A, Murohashi-Bokuda K, Itoh H. Effects of telmisartan on arterial stiffness assessed by the cardio-ankle vascular index in hypertensive patients. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33: 304-12.
3. Galzerano D, Capogrosso C, Di Michele S, et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 113-33.
4. ONTARGET Investigators. Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
5. Toth PP. Review of the AMADEO study: reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy with telmisartan versus losartan. *Commentary. Postgrad Med* 2010; 122: 165-8.
6. Bichu P, Nistala R, Khan A, Sowers JR, Whaley-Connell A. Angiotensin receptor blockers for the reduction of proteinuria in diabetic patients with overt nephropathy: results from the AMADEO study. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 129-40.
7. Anderson C, Teo K, Gao P, et al, for the ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Renin-Angiotensin system blockade and cognitive functions in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Neurol* 2010.
8. Bakris G, Burgess E, Weir M, Davidai G, Koval S. AMADEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008; 74: 364-9.
9. Agabiti-Rosei E, Porteri E, Rizzoni D. Arterial stiffness, hypertension, and rational use of nebivolol. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 353-60.
10. Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am J Hypertens* 2008; 1: 663-7.
11. Cockcroft JR. Exploring vascular benefits of endothelium-derived nitric oxide. *Am J Hypertens* 2005; 18: 177S-183S.
12. McEniery CM, Schmitt M, Qasem A, et al. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. *Hypertension* 2004; 44(3): 305-10.
13. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008; 26(2): 351-6.
14. Pickering TG. 24h ambulatory blood pressure monitoring: Is it necessary to establish a diagnosis before instituting treatment of hypertension? *J Clin Hypertens* 1999; 1: 33-40.
15. Kotsis V, Stabouli S, Bouldin M, Low A, Tzortzis S, Zakopoulos N. Impact of obesity on 24-hour ambulatory blood pressure and hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 602-7.
16. Pickering TG. Ambulatory blood pressure monitoring. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2(6): 558-64.
17. Triantafyllidi H, Tzortzis S, Lekakis J, et al. Association of

- target organ damage with three arterial stiffness indexes according to blood pressure dipping status in untreated hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 2010; 23(12): 1265-72.
18. *Alcocer L, Fernandez-Bonetti P, Campos E, et al.* Clinical efficacy and safety of telmisartan 80 mg once daily vs. atenolol 50 mg once daily in patients with mild-to-moderate hypertension. *Int J Clin Pract Suppl* 2004; 58: 35-9.
  19. *Galzerano D, Tammaro P, del Visco L, et al.* Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass: a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1563-9.
  20. *Neutel JM, Frishman WH, Oparil S, et al.* Comparison of telmisartan with lisinopril in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Ther* 1999; 6: 161-6.
  21. *Freytag F, Schelling A, Meinicke T, et al.* Comparison of 26-week efficacy and tolerability of telmisartan and atenolol, in combination with hydrochlorothiazide as required, in the treatment of mild-to-moderate hypertension: a randomized, multicenter study. *Clin Ther* 2001; 23: 108-23.
  22. *Lacourcière Y, Lenis J, Orchard R, et al.* A comparison of the efficacy and duration of action of the angiotensin II receptor blocker telmisartan to amlodipine. *Blood Press Monit* 1998; 3: 295-302.