

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. Παπακάτσια
Β.Θ. Κώτης

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. Η σύγκριση της επίδρασης της τελμισαρτάνης και της νεμπιβολόλης έχει μελετηθεί σε συνολικό διάστημα έξι μηνών από την έναρξη της μελέτης. Σκοπός της μελέτης είναι να 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.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρήση της τελμισαρτάνης και της νεμπιβολόλης σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση

Η τελμισαρτάνη επάγει έναν εξαιρετικά εκλεκτικό και ισχυρό αποκλεισμό των AT1 υποδοχέων, με υψηλή συγγένεια πρόσδεσης της με τους AT1 υποδοχείς. Εμφανίζει το μακρότερο χρόνο ημίσειας ζωής σε σχέση με όλους τους διαθέσιμους προς κλινική χρήση αποκλειστές της AT II (24 ώρες), γεγονός που συνεπάγεται μακρά διάρκεια δράσης. Επίσης, είναι εξαιρετικά λιποφιλό μόριο και κατανέμεται εύκολα στους ιστούς (όγκος κατανομής 500 λίτρα). Καθώς μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ και λιγότερο από 1% στους νεφρούς, μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελι-

Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική
Κλινική, ΑΠΘ
Θεσσαλονίκη

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

κού σταδίου χωρίς να απαιτείται προσαρμογή δόσης. Επίσης έχει ευνοϊκή επίδραση στον έλεγχο της γλυκαιμίας και του μεταβολισμού των λιπιδίων λόγω της δράσης της στους PPAR γ υποδοχείς. Προηγούμενες μελέτες¹⁻⁸ έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της τελμισαρτάνης στην ελάττωση των τιμών ΑΠ ιατρείου και της 24ωρης καταγραφής καθώς και στη μείωση της πρωινής αιχμής της ΑΠ, περιορισμό της λευκωματουρίας και μείωση του βαθμού αρτηριακής σκληρίας. Όλα τα παραπάνω δεικνύουν την ευεργετική δράση του φαρμάκου στην μείωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Η τελμισαρτάνη και ο συνδυασμός τελμισαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης (HCTZ) έχει συγκριθεί με άλλους α -AT II, π.χ. τη βαλσαρτάνη⁹ και το συνδυασμό βαλσαρτάνης/HCTZ¹⁰ ή τη λοσαρτάνη¹¹ και το συνδυασμό λοσαρτάνης/HCTZ¹² και έχει βρεθεί ότι έχει καλύτερο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα σε σύγκριση με τα ανωτέρω φάρμακα. Η τελμισαρτάνη έχει επίσης αποδειχθεί ανώτερη της καντεσαρτάνης, στον περιορισμό της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και στη βελτίωση της δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος¹³. Όλες οι συγκριτικές μελέτες της τελμισαρτάνης έναντι α -MEA έχουν δείξει την ανώτερη αντιυπερτασική δράση της τελμισαρτάνης. Ειδικά για την εναλαπρίλη, το παραπάνω έχει αποδειχθεί σε ένα ευρύ σύνολο ομάδων ασθενών, π.χ. σε αυτούς με ήπια έως μέτρια υπέρταση, βαριά υπέρταση, ηλικιωμένους υπερτασικούς και ασθενείς με συνοδό νεφρική νόσο^{14,15}. Επίσης, η τελμισαρτάνη είναι πιο αποτελεσματική από την εναλαπρίλη στη θεραπεία ασθενών με στεφανιαία νόσο. Περιορίζει την αναδιαμόρφωση των κοιλιών μετά από OEM και μεγιστοποιεί την ανοχή στη γλυκόζη μέσω της ενεργοποίησης του PPAR- γ , εμφανίζοντας συνεργική δράση με τις στατίνες^{16,17}. Παρά την παρόμοια επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών με τη χρήση τελμισαρτάνης και α -MEA, η τελμισαρτάνη εμφανίζει καλύτερα ποσοστά ανοχής συνολικά και μικρότερη συχνότητα εμφάνισης βήχα¹⁸. Δύο μεγάλες μελέτες έχουν εστιάσει στον ρόλο της τελμισαρτάνης σε συνδυασμό με τη ραμιπρίλη, ή της τελμισαρτάνης ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με δυσανεξία στους α -MEA. Πρόκειται για τις μελέτες ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascu-

lar Disease)¹⁹. Αυτές ανέδειξαν ισότιμη δράση της τελμισαρτάνης σε σχέση με τη ραμιπρίλη, με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αγγειοοίδημα) αλλά ταυτόχρονα έδειξαν ότι ο συνδυασμός των δύο ουσιών δεν προσφέρει κάποιο πρόσθετο όφελος στη μείωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου²⁰. Οι μελέτες PRISMA I (Prospective Randomized Investigation of the Safety and efficacy of Micardis versus ramipril using ABPM) και PRISMA II σχεδιάστηκαν με στόχο τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας της τελμισαρτάνης έναντι της ραμιπρίλης και διεξήχθησαν στην Ευρώπη και τη Β. Αμερική, αντίστοιχα. Ανέδειξαν βέλτιστη δράση της τελμισαρτάνης στην πτώση της μέσης ΑΠ 24ωρης καταγραφής κατά τη διάρκεια του μεσοδιαστήματος των δόσεων, καθώς επίσης και στατιστικά σημαντική συνολική διαφορά στη μείωση της ΑΠ για τις δύο εν λόγω ουσίες^{21,22}. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα της τελμισαρτάνης έγινε αντικείμενο σύγκρισης με αυτό που επιτυγχάνεται με την περινδοπρίλη με τη χρήση τιμών ΑΠ σπιτιού και ιατρείου στη μελέτη EVERESTE²³. Τα αποτελέσματα ήταν ευνοϊκά για την τελμισαρτάνη, η οποία βρέθηκε να προκαλεί σημαντικά μεγαλύτερο και διαρκέστερο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα και μικρότερη ανάγκη για διπλασιασμό δόσης²⁴. Τέλος, σε μία προγενέστερη μελέτη από τους Neutel και συν., η τελμισαρτάνη είχε συγκριθεί με τη λισινοπρίλη ως μονοθεραπεία με βάση την κλινική ΑΠ²⁵ κι είχε βρεθεί πιο αποτελεσματική στην αντιμετώπιση ήπιας προς μέτριας υπέρτασης και με σπανιότερη εμφάνιση ανεπιθύμητων δράσεων. Νεότερες μελέτες χρησιμοποίησαν την τελμισαρτάνη και τη λισινοπρίλη σε συνδυασμό με HCTZ και ανέδειξαν ένα θετικότερο αποτέλεσμα από τη χρήση της τελμισαρτάνης στην 24ωρη ΑΠ και ακόμη στη γνωστική λειτουργία στους ηλικιωμένους²⁶. Εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας της τελμισαρτάνης έναντι των β -αποκλειστών έχει πραγματοποιηθεί μόνο για την ατενολόλη. Η τελμισαρτάνη αποδείχθηκε πιο αποτελεσματική σε σχέση με την ατενολόλη στην πτώση της ΣΑΠ για δόσεις των φαρμάκων 80 mg και 50 mg αντίστοιχα²⁷. Δεν βρέθηκαν στατιστικές σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο φαρμάκων σε δύο μελέτες στην πρωινή ΑΠ σε ύπτια θέση^{27,28}.

Η νεμπιβολόλη είναι ένας αποκλειστής των β -αδρενεργικών υποδοχέων. Αντιπροσωπεύει ένα λιποδιαλυτό, καρδιοεκλεκτικό αποκλειστή των β 1

υποδοχέων με ήπια αγγειοδιασταλτική δράση. Η αρνητική ινότροπη (μείωση της συσταλτότητας) και χρονότροπη (μείωση της καρδιακής συχνότητας) δράση της στο μυοκάρδιο προκαλεί μία μακρόχρονη μείωση του ΚΛΟΑ, που με τη σειρά της οδηγεί σε πτώση της ΑΠ. Το αντιυπερτασικό της αποτέλεσμα επιτυγχάνεται δευτερογενώς μέσω ελάττωσης του τόνου του ΣΝΣ και επακόλουθης ελάττωσης της έκκρισης ρενίνης. Ο ευεργετικός ρόλος της νεμπιβολόλης στην αρτηριακή σκληρία έχει θεμελιωθεί με προηγούμενες μελέτες^{29,30}. Μάλιστα, η δράση της είναι ανώτερη αυτής της ατενολόλης, εξαιτίας ενισχυμένης έκλυσης μονοξειδίου του αζώτου (NO) ενδοθηλιακής προέλευσης και της επακόλουθης αγγειοδιαστολής που προκαλεί η νεμπιβολόλη³⁰⁻³². Σε μία διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη που διεξήχθη στο Βέλγιο, η νεμπιβολόλη και η ατενολόλη παρουσίασαν παρόμοιες μειώσεις στην ΑΠ και στην καρδιακή συχνότητα³³. Για παρόμοιες μεταβολές της ΑΠ, η νεμπιβολόλη εμφανίζει καλύτερη ανοχή και λιγότερες ανεπιθύμητες δράσεις από την ατενολόλη³⁴. Με τη χορήγηση νεμπιβολόλης παρατηρήθηκε βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας της ΑΡ κοιλίας καθώς και μείωση του πάχους ΜΚΔ και η μείωση μάζας ΑΚ η οποία μάλιστα ήταν μεγαλύτερη σε σύγκριση με τη χορήγηση ατενολόλης, πιθανά λόγω της απελευθέρωσης NO στην περιφέρεια³⁵.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη πραγματοποιείται σε άτομα που προσέρχονται στο Ιατρείο Υπέρτασης-24ωρης καταγραφής της ΑΠ της Γ' Παθολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Παπαγεωργίου. Τα άτομα που έχουν λάβει μέρος στη μελέτη έδωσαν την έγγραφη συγκατάθεσή τους για αυτή τη συμμετοχή. Το ερευνητικό πρωτόκολλο έχει λάβει έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του ΑΠΘ. Στη μελέτη συμμετέχουν εθελοντές ηλικίας 18 έως και 65 ετών. Τα περιστατικά αφορούν την πρώτη διάγνωση αρτηριακής υπέρτασης, για την οποία οι ασθενείς δεν λαμβάνουν κατά το χρόνο προσέλευσης και δεν θα έχουν λάβει στο παρελθόν καμιά αντιυπερτασική θεραπεία. Οι ασθενείς που εισήχθησαν στην μελέτη παρουσίαζαν υπέρταση σταδίου I στις μετρήσεις ιατρείου. Η τυχαιοποίηση τους σε δυο ομάδες γίνεται μετά από 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης. Με βάση τα αποτελέσματα

της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ έγινε η τελική επιλογή του δείγματος ασθενών με αρτηριακή υπέρταση σταδίου I (τιμές ΣΑΠ/ΔΑΠ 24ωρης καταγραφής $\geq 130/80$ mmHg). Εξαιρέθηκαν από την τυχαιοποίηση σε ομάδες της μελέτης 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 τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, ανάλογα με τη φαρμακευτική αγωγή που θα λάβουν για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης. 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 ανά ομάδα. Από αυτές, η πρώτη θα απαρτίζεται από ασθενείς που έλαβε τελμισαρτάνη και η δεύτερη από ασθενείς που έλαβε 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 24ωρης μέτρησης (τιμές ΣΑΠ/ΔΑΠ 24ωρης καταγραφής $< 130/80$ mmHg).

Στο τέλος του 1ου μήνα θεραπείας, οι ασθενείς υποβλήθηκαν 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) επαναλαμβάνεται στο τέλος του 6ου μήνα από την έναρξη της μελέτης. Σε ασθενείς οι οποίοι με βάση τα αποτελέσματα από τη νέα 24ωρη κατα-

γραφική κατατάσσονται στην κατηγορία της φυσιολογικής ΑΠ (τιμές ΣΑΠ/ΔΑΠ 24ωρης καταγραφής <130/80 mmHg) συνεχίζεται η αγωγή όπως έχει. Στους ασθενείς που εξακολουθούν να εμπιπουν 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 ολοκλήρωσή της.

Κριτήρια εξαίρεσης από τη μελέτη: Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν όλα τα άτομα στα οποία αντενδείκνυται η χορήγηση των φαρμακευτικών σκευασμάτων που απαιτεί η συμμετοχή στο ερευνητικό πρωτόκολλο. Πιο συγκεκριμένα, αποκλείστηκαν 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, φλεκοκομβική ταχυκαρδία, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, σύνδρομο Wolff-Parkinson-White, χρόνια κολπική μαρμαρυγή, κολποκοιλιακό αποκλεισμό 2ου ή 3ου βαθμού, δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια από πνευμονική υπέρταση, φαιοχρωμοκύττωμα, περιφερική αρτηριακή νόσο. Στη μελέτη δε θα συμμετάσχουν γυναίκες που βρίσκονται στην περίοδο της κύησης ή της γαλουχίας (ιστορικό και τεστ κύησης).

24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ

Η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ διενεργήθηκε σε όλους τους συμμετέχοντες στην μελέτη σε μία τυπική εργάσιμη ημέρα. Στους συμμετέχοντες δόθηκε η οδηγία να ακολουθήσουν το συνηθισμένο πρόγραμμα των καθημερινών δραστηριοτήτων τους. Έγινε με τη χρήση της συσκευής καταγραφής Spacelabs 90217 (Spacelabs Inc., Redmond, Wash.). Η περι-

χειρίδα με περίμετρο που αντιστοιχεί στην περίμετρο βραχίονα του κάθε συμμετέχοντα προσαρμόστηκε γύρω από το μη-επικρατών άνω άκρο. Έγιναν 3 μετρήσεις της ΑΠ, με ταυτόχρονη μέτρηση με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο, ώστε να εξακριβωθεί ότι ο μέσος όρος των τιμών με τις δύο μεθόδους δεν διαφέρει περισσότερο από 5 mmHg. Όλοι οι συμμετέχοντες διατήρησαν 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. Στους συμμετέχοντες συστήθηκε να αποφύγουν την έντονη σωματική άσκηση και τον ύπνο κατά τη διάρκεια της ημερησίας περιόδου, η ανάπαυση μεταξύ 00:00 και 06:00 και η έγερση μετά τις 06:00 ακόμη και εάν η αφύπνιση έχει προηγηθεί. Τηρήθηκε ημερολόγιο με τις ώρες του ύπνου και της χορήγησης του φαρμάκου.

Μέτρηση αρτηριακής σκληρίας

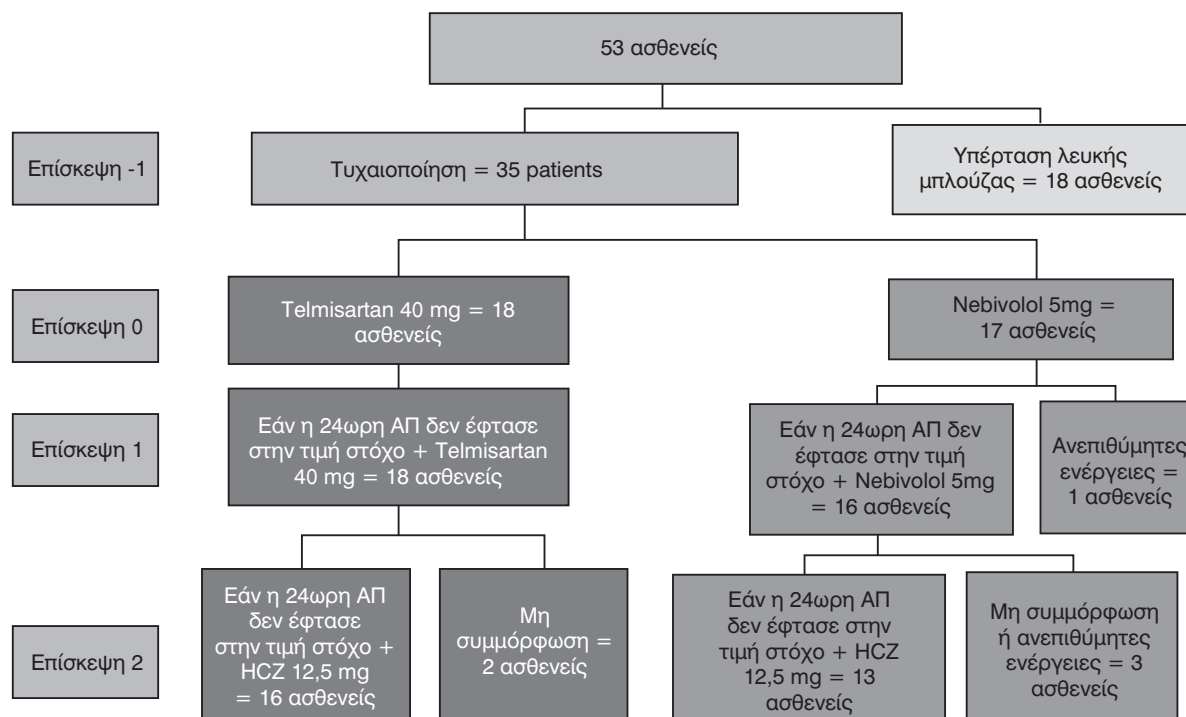
Η καταγραφή του βαθμού της αρτηριακής σκληρίας των συμμετεχόντων σε κάθε φάση της μελέτης πραγματοποιήθηκε σε έναν ήσυχο χώρο εξέτασης με σταθερή θερμοκρασία (21°C) και χαμηλό φωτισμό. Πριν από τη διαδικασία της εξέτασης, οι συμμετέχοντες παραμέναν σε ύπτια θέση στον εξεταστικό χώρο για περίπου 15 λεπτά. Επίσης, απείχαν 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) 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 στη μηριαία αρτηρία και του σχηματισμού των δύο αντίστοιχων κυματομορφών. Οι δύο κυματομορφές καταγράφονται

ταντόχρονα στη δεξιά κοινή καρωτίδα αρτηρία και στη δεξιά μηριαία αρτηρία (μέθοδος 'foot to foot') διαμέσου μηχανικών μετατροπέων τοποθετημένων στην επιφάνεια του σώματος σε επαφή με το δέρμα. Οι συμμετέχοντες πρέπει να παραμένουν σε ύπτια θέση, να μην ομιλούν ή κοιμούνται κατά τη διάρκεια της καταγραφής. Όλες οι μετρήσεις διενεργήθηκαν 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.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη έχουν λάβει μέρος 53 εθελοντές με σταδίου I υπέρταση από τις μετρήσεις στο ιατρείο. Τα περιγραφικά στατιστικά στοιχεία των ασθενών, οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο και το 24ωρο και οι μετρήσεις της κεντρικής αορτικής πίεσης και της καρωτιδικής-μηριαίας ταχύτητας σφυγμικού κύματος περιλαμβάνονται στον πίνακα 1. Από αυτούς 18 ασθενείς (34%) του πληθυσμού παρουσίαζαν υπέρταση λευκής μπλούζας.

ζας και δεν τυχαιοποιήθηκαν στις δυο ομάδες. 35 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε τελμισατράνη (18 ασθενείς) είτε νεμπιβολόλη (17 ασθενείς). Οι ασθενείς αυτοί επανεξετάστηκαν στον πρώτο μήνα της μελέτης με νέα 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης και μέτρηση ταχύτητας σφυγμικού κύματος και εφόσον η αρτηριακή πίεση τους ήταν φυσιολογική συμφώνα με την 24ωρη καταγραφή συνέχισαν την αγωγή που ελάμβαναν ενώ εάν ήταν παθολογική προστέθηκαν 40mg τελμισατράνης ή 5mg νεμπιβολόλης αντίστοιχα. Μια ασθενής της ομάδας της νεμπιβολόλης διέκοψε την αγωγή λόγω διαρροιών (Εικ. 1). Οι ασθενείς στη συνέχεια επανεξετάστηκαν στους 6 μήνες με νέα 24ωρη καταγραφή και μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας. Δυο ασθενείς στην ομάδα της τελμισατράνης και 2 ασθενείς της ομάδας της νεμπιβολόλης βγήκαν από τη μελέτη λόγω μη συμμόρφωσης στη θεραπεία και 1 ασθενής της ομάδας της νεμπιβολόλης παρουσίασε υπόταση για την οποία επίσης αποσύρθηκε από τη συνέχεια της μελέτης (Εικ. 1). Οι διαφορές στις παραμέτρους της 24ωρης αρτηριακής πίεσης, της κεντρικής πίεσης στην αορτή και της ταχύτητας σφυγμικού κύματος μεταξύ της καρωτίδας και της μηριαίας αρτηρίας στις τρεις ε-



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση του πρωτοκόλλου της μελέτης.

Πίνακας 1

N= 53 ασθενείς	Μέση τιμή	Σταθερά Απόκλιση
Ηλικία (χρόνια)	45,403	9,5493
Ύψος (cm)	168,44	8,641
Βάρος (kg)	89,76	17,338
Συστολική ΑΠ ιατρείου (mmHg)	153,57	20,315
Διαστολική ΑΠ ιατρείου (mmHg)	98,96	12,777
Καρδιακή συχνότητα ιατρείου (σφίξεις/λεπτό)	80,40	12,492
Μέση Συστολική ΑΠ 24ωρου (mmHg)	137,398	16,2359
SD Συστολικής ΑΠ 24ωρου (mmHg)	14,685	3,4458
Μέση Διαστολική ΑΠ 24ωρου (mmHg)	86,724	10,0644
SD Διαστολική ΑΠ 24ωρου (mmHg)	11,993	2,3747
Μέση καρδιακή συχνότητα 24ωρου (σφίξεις/λεπτό)	76,165	9,5685
SD καρδιακής συχνότητα 24ωρου (σφίξεις/λεπτό)	10,008	3,0390
Εύρος πίεσεως 24ωρου (mmHg)	50,674	8,7886
Μέση Συστολική ΑΠ ημέρας (mmHg)	139,805	15,9576
SD Συστολική ΑΠ ημέρας (mmHg)	13,735	3,4765
Μέση Διαστολική ΑΠ ημέρας (mmHg)	88,977	10,1153
SD Διαστολική ΑΠ ημέρας (mmHg)	11,125	2,4677
Μέση καρδιακή συχνότητα ημέρας (σφίξεις/λεπτό)	78,069	9,7448
SD καρδιακή συχνότητα ημέρας (σφίξεις/λεπτό)	9,690	3,1086
Εύρος πίεσεως ημέρας (mmHg)	50,828	8,6532
Μέση Συστολική ΑΠ νύχτας (mmHg)	131,425	19,4132
SD Συστολική ΑΠ νύχτας (mmHg)	12,812	3,8361
Μέση Διαστολική ΑΠ νύχτας (mmHg)	81,01	11,774
SD Διαστολική ΑΠ νύχτας (mmHg)	10,300	3,1263
Μέση καρδιακή συχνότητα νύχτας (σφίξεις/λεπτό)	71,182	10,6218
SD καρδιακή συχνότητα νύχτας (σφίξεις/λεπτό)	6,851	2,8567
Εύρος πίεσεως νύχτας (mmHg)	50,414	10,6533
Κεντρικό εύρος πίεσεως αορτής (EST. CENTRAL Pulse pressure mmHg)	49,47	12,293
Καρωτιδική-μηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος (C-F: PWV m/s)	11,81129	2,584097

πισκέψεις φαίνονται στον πίνακα 2 για την ομάδα της τελμιασαρτάνης και της νεμπιβολόλης. Βρέθηκε στατιστική σημαντική μείωση στην συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ιατρείου τόσο στη ομάδα της τελμιασαρτάνης όσο και στην ομάδα της νεμπιβολόλης μεταξύ των τιμών της πρώτης, της δεύτερης και της τρίτης επίσκεψης (Πίν. 3). Η ομάδα της νεμπιβολόλης παρουσίασε επίσης στατιστικά σημαντική μείωση της καρδιακής συχνότητας ιατρείου. Βρέθηκε επίσης στατιστική σημαντική μείωση στη μέση συστολική και διαστολική αρτη-

ριακή πίεση 24ωρου και ημέρας τόσο στην ομάδα της τελμιασαρτάνης όσο και στην ομάδα της νεμπιβολόλης μεταξύ των τιμών της πρώτης, της δεύτερης και της τρίτης επίσκεψης (Πίν. 3). Η ομάδα της νεμπιβολόλης παρουσίασε επίσης στατιστικά σημαντική μείωση της καρδιακής συχνότητας 24ωρου, ημέρας και νύχτας καθώς και διαστολικής αρτηριακής πίεσης νύχτας. Η κεντρική αρτηριακή πίεση ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη στην ομάδα της τελμιασαρτάνης στην τρίτη επίσκεψη σε σύγκριση με τις τιμές της πρώτης επίσκεψης, ενώ δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ομάδα της νεμπιβολόλης μεταξύ των επισκέψεων. Η καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος ήταν επίσης στατιστικά σημαντικά μικρότερη στην ομάδα της τελμιασαρτάνης στην τρίτη επίσκεψη σε σύγκριση με τις τιμές της πρώτης επίσκεψης, ενώ δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ομάδα της νεμπιβολόλης μεταξύ των επισκέψεων.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

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 αγγιοτενσίνης-II, της τελμιασαρτάνης 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 στη πρόοδο της αρτηριακής σκληρίας. Στο στάδιο αυτό της ανάλυσης και σύγκρισης των αποτελεσμάτων των δύο ομάδων έγινε υπολογισμός της ελάττωσης της αρτηριακής σκληρίας και σύγκριση αυτής με την πτώση που έχει επιτευχθεί στην άλλη ομάδα θεραπείας. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν στατιστικώς σημαντική διαφορά των δράσεων των δύο φαρμάκων, υπέρ της τελμιασαρτάνης στη μείωση τόσο της κεντρικής αορτικής αρτηριακής πίεσης όσο και της καρωτιδο-μηριαίας ταχύτητας σφυγμικού κύματος.

Η τρέχουσα μελέτη αποτελεί την πρώτη συγκριτική μελέτη των δύο συγκεκριμένων φαρμακευτικών ουσιών. Προϋπάρχουσες μελέτες στο ε-

Πίνακας 2

	Επίσκεψη	Τελμιασартάνη		Νεμπιβολόλη	
		Μέση τιμή	Σταθερά Απόκλιση	Μέση τιμή	Σταθερά Απόκλιση
Συστολική ΑΠ ιατρείου (mmHg)	1	165,88	23,600	162,12	21,248
	2	151,46	18,853	147,97	14,042
	3	140,65	22,929	143,14	18,965
Διαστολική ΑΠ ιατρείου (mmHg)	1	108,41	13,805	104,26	12,154
	2	99,38	13,779	95,71	11,305
	3	92,47	9,335	89,86	9,347
Καρδιακή συχνότητα ιατρείου (σφίξεις/λεπτό)	1	80,78	11,978	84,50	12,273
	2	79,14	10,993	74,29	11,154
	3	81,94	11,893	74,00	8,854
Μέση Συστολική ΑΠ 24ωρου (mmHg)	1	152,193	22,5612	142,903	10,6065
	2	138,401	16,3291	132,867	12,9862
	3	134,289	11,2919	130,138	12,6419
SD Συστολική ΑΠ 24ωρου (mmHg)	1	16,464	4,1476	15,119	3,3848
	2	15,226	2,6264	13,094	3,1490
	3	15,219	2,2275	12,917	3,1782
Μέση Διαστολική ΑΠ 24ωρου (mmHg)	1	95,297	11,9961	92,297	5,9789
	2	86,869	8,4303	83,739	8,9484
	3	82,185	7,4958	82,325	8,3536
SD Διαστολική ΑΠ 24ωρου (mmHg)	1	12,827	2,2030	12,300	2,4597
	2	12,766	1,8847	10,869	2,6862
	3	12,930	2,0879	11,143	2,0648
Μέση καρδιακή συχνότητα 24ωρου (σφίξεις/λεπτό)	1	77,856	11,5346	82,320	7,9340
	2	74,341	9,8451	72,025	5,7394
	3	78,658	10,6114	69,439	8,3189
SD καρδιακή συχνότητα 24ωρου (σφίξεις/λεπτό)	1	9,615	2,5211	,4457	3,3417
	2	9,764	2,1445	,3526	2,9689
	3	11,249	3,7866	,9184	2,2840
Εύρος πίεσεως 24ωρου (mmHg)	1	56,896	13,9894	50,606	6,7779
	2	51,532	9,1221	49,127	7,3999
	3	52,104	6,4036	47,813	6,8439
Μέση Συστολική ΑΠ ημέρας (mmHg)	1	155,272	20,8210	145,771	10,9841
	2	140,220	15,5706	134,524	12,4454
	3	136,587	12,4233	131,736	12,9055
SD Συστολική ΑΠ ημέρας (mmHg)	1	14,835	4,4489	14,193	3,4021
	2	14,236	1,9862	12,559	3,2243
	3	14,254	1,9943	12,565	3,8548
Μέση Διαστολική ΑΠ ημέρας (mmHg)	1	98,294	10,8711	94,869	6,4215
	2	88,634	8,2710	85,467	8,7565
	3	83,942	7,9668	84,090	8,3997
SD Διαστολική ΑΠ ημέρας (mmHg)	1	11,331	2,1836	11,239	2,4787
	2	12,341	1,7915	10,021	2,8671
	3	12,306	1,7399	10,781	2,6862
Μέση καρδιακή συχνότητα ημέρας (σφίξεις/λεπτό)	1	79,910	11,2547	84,326	8,2304
	2	76,267	10,2637	72,744	5,2998
	3	80,352	10,4249	70,666	7,9889
SD καρδιακή συχνότητα ημέρας (σφίξεις/λεπτό)	1	9,193	2,2990	10,327	3,4721
	2	9,428	2,2679	8,626	3,5656
	3	11,252	3,9905	7,824	2,7249
Εύρος πίεσεως ημέρας (mmHg)	1	56,978	13,3025	50,902	7,1314
	2	51,586	8,7831	49,057	7,1468
	3	52,645	7,3979	47,647	6,6323
Μέση Συστολική ΑΠ νύχτας (mmHg)	1	145,898	31,2543	134,470	11,5923
	2	135,085	20,7169	128,583	15,6096
	3	129,216	11,5100	125,820	12,5347

Πίνακας 2. (Συνέχεια)

	Επίσκεψη	Τελεμισαρτάνη		Νεμπιβολόλη	
		Μέση τιμή	Σταθερά Απόκλιση	Μέση τιμή	Σταθερά Απόκλιση
SD Συστολική ΑΠ νύχτας (mmHg)	1	13,649	3,2011	12,455	4,2208
	2	14,120	4,3524	11,754	2,8619
	3	13,605	3,7404	11,900	2,8654
Μέση Διαστολική ΑΠ νύχτας (mmHg)	1	88,03	16,464	84,74	7,183
	2	83,78	11,933	79,26	10,567
	3	78,25	10,519	77,59	8,542
SD Διαστολική ΑΠ νύχτας (mmHg)	1	10,852	3,2945	10,432	3,4651
	2	10,529	2,6787	10,467	3,1983
	3	10,184	4,4089	10,194	1,7122
Μέση καρδιακή συχνότητα νύχτας (σφίξεις/λεπτό)	1	72,442	11,9116	76,097	9,9941
	2	70,611	10,4819	69,895	8,6815
	3	74,607	13,0208	66,204	9,6102
SD καρδιακή συχνότητα νύχτας (σφίξεις/λεπτό)	1	8,105	2,8973	7,550	3,1150
	2	6,849	2,4950	5,868	2,6301
	3	6,907	3,9995	6,109	1,9862
Εύρος πιέσεως νύχτας (mmHg)	1	57,869	19,3129	49,730	6,6375
	2	51,310	10,5940	49,319	8,5526
	3	50,963	6,6546	48,233	7,5861
Κεντρικό εύρος πιέσεως αορτής (EST. CENTRAL Pulse pressure mmHg)	1	54,82	15,302	50,23	14,489
	2	44,38	5,781	48,86	10,302
	3	37,18	13,310	47,50	7,106
Καρωπιδική-μηριαία ταχύτητα σφηνιμοκού κύματος (C-F: PWV m/s)	1	12,42619	2,940024	11,92263	1,912723
	2	11,60266	2,107243	12,19543	3,064609
	3	10,36576	2,288557	11,79840	4,116483

Πίνακας 3

	Επίσκεψη (I)	Επίσκεψη (J)	Τελεμισαρτάνη			Νεμπιβολόλη		
			Μέση διαφορά (I-J)	Σταθερό Λάθος	P	Μέση διαφορά (I-J)	Σταθερό Λάθος	P
Συστολική ΑΠ ιατρείου (mmHg)	1	2	14,416*	5,197	,019	14,151*	4,407	,005
		3	25,228*	6,462	,001	18,976*	5,744	,004
Διαστολική ΑΠ ιατρείου (mmHg)	1	2	9,028*	3,151	,014	8,552*	2,713	,006
		3	15,936*	3,917	,000	14,405*	3,536	,000
Καρδιακή συχνότητα ιατρείου (σφίξεις/λεπτό)	1	2	1,646	2,787	,825	10,210*	2,744	,001
		3	-1,160	3,465	,940	10,500*	3,904	,023
Μέση Συστολική ΑΠ 24ωρου (mmHg)	1	2	13,7921*	4,3876	,006	10,0368*	2,8004	,002
		3	17,9045*	5,4548	,004	12,7658*	3,6498	,002
SD Συστολική ΑΠ 24ωρου (mmHg)	1	2	1,2379	,7775	,255	2,0249*	,7744	,028
		3	1,2451	,9666	,406	2,2023	1,0093	,080
Μέση Διαστολική ΑΠ 24ωρου (mmHg)	1	2	8,4279*	2,3579	,002	8,5582*	1,7853	,000
		3	13,1122*	2,9315	,000	9,9728*	2,3268	,000
SD Διαστολική ΑΠ 24ωρου (mmHg)	1	2	,0602	,4944	,992	1,4307*	,5891	,045
		3	-,1029	,6146	,985	1,1568	,7678	,293
Μέση καρδιακή συχνότητα 24ωρου (σφίξεις/λεπτό)	1	2	3,5152	2,5712	,363	10,2956*	1,7271	,000
		3	-,8019	3,1965	,966	12,8809*	2,2509	,000
SD καρδιακή συχνότητα 24ωρου (σφίξεις/λεπτό)	1	2	-,1493	,6447	,971	2,2284*	,7262	,008
		3	-1,6340	,8015	,109	3,0729*	,9465	,005
Εύρος πιέσεως 24ωρου (mmHg)	1	2	5,3641	2,6122	,106	1,4786	1,6614	,648
		3	4,7923	3,2476	,308	2,7930	2,1653	,405

Πίνακας 3. (Συνέχεια)

	Επίσκεψη (I)	Επίσκεψη (J)	Τελμιασαρτάνη			Νεμπιβολόλη		
			Μέση διαφορά (I-J)	Σταθερό Λάθος	P	Μέση διαφορά (I-J)	Σταθερό Λάθος	P
Μέση Συστολική ΑΠ ημέρας (mmHg)	1	2	15,0524*	4,1591	,001	11,2473*	2,8015	,000
		3	18,6850*	5,1707	,001	14,0345*	3,6512	,001
SD Συστολική ΑΠ ημέρας (mmHg)	1	2	,5988	,7584	,710	1,6349	,8086	,113
		3	,5815	,9429	,811	1,6286	1,0539	,275
Μέση Διαστολική ΑΠ ημέρας (mmHg)	1	2	9,6595*	2,2393	,000	10,7789*	2,3590	,000
		3	14,3519*	2,7840	,000	-9,4020*	1,8100	,000
SD Διαστολική ΑΠ ημέρας (mmHg)	1	2	-1,0105	,4679	,084	1,2180	,6288	,135
		3	-,9751	,5817	,220	,4578	,8195	,842
Μέση καρδιακή συχνότητα ημέρας (σφίξεις/λεπτό)	1	2	3,6424	2,5770	,339	11,5823*	1,7234	,000
		3	-,4427	3,2037	,990	13,6598*	2,2461	,000
SD καρδιακή συχνότητα ημέρας (σφίξεις/λεπτό)	1	2	-,2357	,6511	,930	1,7011	,8056	,094
		3	-2,0589*	,8095	,034	2,5024	1,0499	,050
Εύρος πίεσεως ημέρας (mmHg)	1	2	5,3929	2,5331	,090	1,8453	1,6722	,515
		3	4,3331	3,1492	,358	3,2556	2,1794	,299
Μέση Συστολική ΑΠ νύχτας (mmHg)	1	2	10,8127	5,7964	,155	5,8872	3,1496	,154
		3	16,6822	7,2063	,059	8,6501	4,1049	,094
SD Συστολική ΑΠ νύχτας (mmHg)	1	2	-,4707	,9268	,868	,7018	,8502	,688
		3	,0448	1,1523	,999	,5558	1,1080	,871
Μέση Διαστολική ΑΠ νύχτας (mmHg)	1	2	4,254	3,278	,400	5,476*	2,069	,026
		3	9,777*	4,075	,048	7,154*	2,697	,026
SD Διαστολική ΑΠ νύχτας (mmHg)	1	2	,3228	,7975	,914	-,0345	,7476	,999
		3	,6675	,9915	,780	,2389	,9743	,967
Μέση καρδιακή συχνότητα νύχτας (σφίξεις/λεπτό)	1	2	1,8313	2,7875	,789	6,2013*	2,2459	,019
		3	-2,1654	3,4655	,807	9,8920*	2,9271	,003
SD καρδιακή συχνότητα νύχτας (σφίξεις/λεπτό)	1	2	1,2559	,7209	,196	1,6822*	,6620	,034
		3	1,1971	,8963	,380	1,4405	,8628	,223
Εύρος πίεσεως νύχτας (mmHg)	1	2	6,5587	3,3842	,134	,4110	1,7804	,971
		3	6,9053	4,2073	,234	1,4964	2,3204	,796
Κεντρικό εύρος πίεσεως αορτής (EST. CENTRAL Pulse pressure mmHg)	1	2	10,439	4,598	,072	1,374	3,532	,920
		3	17,642*	4,829	,002	2,731	4,479	,815
Καρωτιδική-μηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος (C-F: PWV/m/s)	1	2	,823531	,589507	,347	-,272795	,659713	,910
		3	2,060435*	,739096	,018	,124238	,859814	,989

ρευνητικό αυτό πεδίο είτε έχουν εστιάσει στη σύγκριση του ανταγωνιστή των υποδοχέων της AT-II τελμιασαρτάνη με άλλους β-αδρενεργικούς αποκλειστές, όπως η ατενολόλη^{18,19}, ή με άλλες ακόμη κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων²⁰⁻²², είτε δεν περιλαμβάνουν μελέτη περιπατητικής 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης, ενώ δεν υπάρχει μέχρι στιγμής καμιά μελέτη που να εκτείνεται σε μεγάλη χρονική διάρκεια. 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 αρτηριο-

σκληρυνση. Τα πιθανά αίτια υπεροχής της τελμιασαρτάνης έναντι της νεμπιβολόλης στην ελάττωση της σκληρίας των αγγείων υπερτασικών ασθενών, πέρα από την ελάττωση των τιμών αρτηριακής πίεσης, πιθανά να οφείλονται στο διαφορετικό μηχανισμό δράσης των δυο φαρμάκων και πιθανά η αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης να υπερέχει ως προς την εμφάνιση πρώιμης αρτηριοσκληρώσεως στους υπερτασικούς ασθενείς με έναν πιθανό μηχανισμό δράσης της κατά της υπερτροφίας των λείων μυϊκών ινών των αρτηριών.

Μία από τις κύριες ενδείξεις τα 24ωρης καταγραφής της ΑΠ είναι η διάγνωση της αρτηριακής

υπέρτασης και η κατάταξη των ασθενών στα διάφορα στάδια αυτής³⁶. Η μέθοδος είναι επίσης χρήσιμη στην αναγνώριση της υπέρτασης «λευκής μπλούζας»³⁷. Η 24ωρη καταγραφή είναι σε θέση να αναδείξει απουσία της νυχτερινής πτώσης των τιμών της ΑΠ >10% σε σχέση με τις ημερήσιες τιμές³⁷. Το πρότυπο αυτό έχει συσχετισθεί άμεσα με την καρδιαγγειακή θνητότητα. Για κάθε 10 mmHg αύξηση στη νυχτερινή ΑΠ, σημειώνεται επακόλουθη αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας κατά 21%³⁸. Για τους λόγους αυτούς, η 24ωρη καταγραφή θεωρείται πιο αξιόπιστη μέθοδος εκτίμησης του κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια σε σύγκριση με την κλινική ΑΠ^{38,39}. Η 24ωρη καταγραφή προδιαγιγνώσκει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια, ακόμη και μετά από προσαρμογή για κλασικούς παράγοντες κινδύνου⁴⁰. Αυτό σημαίνει πρακτικά ότι, αφού ληφθούν υπ' όψη η ηλικία, το φύλο, η ΑΠ ιατρείου και η προηγηθείσα αγωγή, η 24ωρη καταγραφή μπορεί να διαφοροποιήσει τον ατομικό καρδιαγγειακό κίνδυνο σε μία ομάδα ασθενών. Η συσχέτιση μεταξύ 24ωρης ΑΠ και κινδύνου θνητότητας από κάθε αίτιο και από καρδιαγγειακά αίτια είναι γραμμική, χωρίς ουδό⁴¹. Όσο υψηλότερες οι τιμές ΑΠ 24ώρου, τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος για θανατηφόρα επεισόδια. Η 24ωρη ΑΠ παρουσιάζει αθροιστικό αποτέλεσμα μαζί με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως ο λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης, ο δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας και οι αθηροσκληρωτικές πλάκες των καρωτίδων στην εκτίμηση της υποκλινικής βλάβης οργάνων-στόχων της ΑΥ⁴². Η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ είναι πολύτιμη στην παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της αντιυπερτασικής θεραπείας ιδιαίτερα σε μικρά δείγματα ασθενών όπως στη δική μας μελέτη γιατί η έλλειψη λαθών του παρατηρητή καθώς και οι πολύ περισσότερες τιμές των μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης στο 24ωρο κάνουν τη μέτρηση της πίεσης πιο αξιόπιστη και όπως φάνηκε και στη μελέτη 34% των ασθενών, οι οποίοι έχουν υπέρταση λευκής μπλούζας και στην πραγματικότητα δεν χρειάζονται αντιυπερτασική θεραπεία θα έπαιρναν κάποια αγωγή εάν δεν είχαν γίνει μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης εκτός ιατρείου.

Η δεύτερη μέθοδος που χρησιμοποιείται στην ερευνητική μελέτη είναι η μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας με την ταχύτητα σφυγμικού κύματος (carotid-femoral pulse wave velocity-PWV). Η συγκε-

κριμένη έχει καθιερωθεί ως η μέθοδος gold standard για την εκτίμηση της αγγειακής σκληρίας^{43,44}. Πρόκειται για μία μη επεμβατική τεχνική προσδιορισμού του βαθμού σκληρίας υπερτασικών και μη ατόμων, με κύριο στόχο τον υπολογισμό του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος έχει συσχετισθεί με βλάβες οργάνων-στόχων της υπέρτασης⁴⁵. Επιπλέον, η παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν αντιυπερτασικά με την ταχύτητα σφυγμικού κύματος είναι ιδιαίτερης σημασίας γιατί πιθανά αποτελεί έναν επιπρόσθετο δείκτη της συμμόρφωσης στη θεραπεία και πιθανού μελλοντικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Η αρτηριακή σκληρία και η κεντρική αρτηριακή πίεση θεωρούνται αξιόπιστοι και προγνωστικοί δείκτες της βλάβης τελικών οργάνων⁴⁶. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος είναι ένας αναγνωρισμένος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής θνητότητας. Τιμές ταχύτητας σφυγμικού κύματος >9 m/sec υποδεικνύουν μεγαλύτερο κίνδυνο θνητότητας από κάθε αιτία και από καρδιαγγειακά αίτια⁴⁷. Σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, η αυξημένη αρτηριακή σκληρία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θνητότητα από κάθε αιτία και από καρδιαγγειακά αίτια, μετά από στάθμιση για κλασικούς παράγοντες κινδύνου⁴⁸. Η αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος επηρεάζει την (ΑΡ) κοιλία διαμέσου αύξησης του μεταφορτίου της και οδηγεί σε υπερτροφία αυτής. Επιπρόσθετα, βρέθηκε ότι η αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος σχετίζεται άμεσα με τον κίνδυνο για εγκεφαλική προσβολή στον υπερτασικό πληθυσμό^{49,50}. Αυτό το γεγονός αντανακλά την ανάγκη στοχευμένης αντιυπερτασικής αγωγής, με σκοπό τη βελτίωση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος, της κεντρικής αρτηριακής αορτικής πίεσης και της αρτηριακής σκληρίας. Η αυξημένη πίεση σφυγμού, οι υψηλές ανάγκες οξυγόνου της υπερτροφικής (ΑΡ) κοιλίας και η δημιουργία αθηροσκληρωτικών πλακών λόγω αυξημένης ταχύτητα σφυγμικού κύματος αυξάνουν κίνδυνο για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και στεφανιαία επεισόδια^{49,51}. Σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, η αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια, ακόμη και χωρίς την παρουσία κλασικών παραγόντων κινδύνου⁵²⁻⁵³. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ηλικία αποτελεί έναν από τους κύριους παράγοντες αύξησης της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και της

αρτηριακής σκληρίας^{54,55}. Η βιολογική γήρανση τυπικά συμπίπτει με την αγγειακή γήρανση. Υπάρχουν κάποιες περιπτώσεις που η αναμενόμενη για την ηλικία γήρανση των αγγείων προηγείται της βιολογικής γήρανσης. Αυτή είναι η «πρώρη αγγειακή γήρανση-early vascular aging-EVA». Οι Nilsson και συν., έχουν καταγράψει μία σειρά μελετών όπου το σύνδρομο EVA είναι προκαθορισμένο σε άτομα από την πρώιμη μεταγεννητική ή ακόμη από την εμβρυϊκή ηλικία^{56,57}, πιθανά συχνά λόγω χρόνιας φλεγμονώδους διεργασίας. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, η αορτική PWV, η ΣΑΠ και η πίεση σφυγμού συσχετίζονται γενετικά⁵⁸. Η γνώση της δράσης του συνόλου των παραγόντων κινδύνου ενός ατόμου στα αγγεία του είτε λόγω γενετικών παραγόντων είτε λόγω περιβαλλοντικών συνθηκών και τρόπου ζωής βοηθά στην κατάρτιση στρατηγικών διαχείρισης του καρδιαγγειακού κινδύνου τόσο σε εξατομικευμένο επίπεδο όσο και στο γενικό πληθυσμό.

Στην μελέτη αυτή η τελμισαρτάνη φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής σκληρίας και το αποτέλεσμα μπορεί πιθανά να αποδοθεί στη δράση της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης ενάντια στην υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών των αρτηριών. Παρόλα αυτά τα αποτελέσματα της μελέτης είναι τα πρώτα και αφορούν μικρό αριθμό ασθενών και μένει τα αποτελέσματα αυτά να επιβεβαιωθούν και σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα παρακολούθησης. Αυτό θα δώσει ώθηση για περαιτέρω έρευνα στο πεδίο αυτό⁵⁷⁻⁶². Επίσης, θα ανοίξει το δρόμο για εξέλιξη των υπαρχουσών θεραπειών για την υπέρταση και την καρδιαγγειακή νόσο, καθώς το κλειδί για την καλύτερη θεραπεία είναι η κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών που ελέγχουν τη διαταραχή.

SUMMARY

Papakatsika S, Kotsis V. Randomised Clinical Trial on the Effect of Telmisartan and Nebivolol in Patients with Hypertension. *Arterial Hypertension* 2014; 23: 55-68.

Aim: The aim of this study was to compare the long term efficacy of telmisartan and nebivolol on 24h ambulatory blood pressure levels and to investigate possible differences in the arterial stiffness of these two drugs with different BP lowering mechanisms.

Methods: Subjects who included in the study were never treated before for hypertension. The diagnosis of hypertension was confirmed with ambulatory BP monitoring excluding from randomization patients with white coat hypertension. The patients were randomized to receive either telmisartan or nebivolol and 24h ambulatory measurements and arterial stiffness measurements were performed before inclusion, in the first month of follow up and in the sixth month of follow up.

Results: 53 consecutive patients with stage I hypertension according to clinic BP measurements were enrolled. 18 patients (34%) were excluded from the randomization because they diagnosed as white coat hypertensives. 35 patients were randomised to receive either 40 mg telmisartan (18 patients) or 5 mg nebivolol (17 patients). Patients were re-examined one month after the initial visit with new ABP and arterial stiffness measurements. If the ABP was abnormal 40 mg telmisartan or 5 mg nebivolol was added. All patients re-examined at six months. Two patients in the nebivolol and the telmisartan groups were withdrawn for poor adherence to treatment and two patient in the nebivolol group for side-effects. Statistical significant differences were found in both nebivolol and telmisartan group as far as concerns the office and the 24h BP values between visits. Nebivolol also reduced significant the heart rates. Central aortic BP and carotid-femoral pulse wave velocity was found significantly reduced in the 3rd visit in the telmisartan group, while was unchanged in the nebivolol group.

Conclusions: Despite similar BP lowering effects in 24h ABP telmisartan and nebivolol show differences in central BP and c-f-pulse wave velocity reduction during six months of follow up. ARB telmisartan was found superior to nebivolol in reducing arterial stiffness suggesting a possible role of the RAAS blockade in preventing future arteriosclerosis.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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(4): 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: 1547-1559.

5. *Toth PP*. Review of the AMADEO study: reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy with telmisartan versus losartan. *Commentary. Postgrad Med* 2010; 122(2): 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(1): 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 Oct 25 [Epub ahead of print].
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(3): 364-369.
9. *Bakris G*. Comparison of telmisartan vs valsartan in treatment of mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens* 2002; 4 (4 Suppl 1): 26-31.
10. *White WB, Punzi HA, Murwin D, et al*. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan vs valsartan in combination with hydrochlorothiazide 25 mg once daily for the treatment of hypertension. *J Clin Hypertens* 2006; 8 (9): 626-633.
11. *Lee YT, Lee CM, Lin CS, et al*. A double-blind comparison of the efficacy and tolerability of telmisartan 40-80 mg vs. losartan 50-100 mg in Taiwanese hypertensive patients. *Int J Clin Pract Suppl* 2004 (145): 40-45.
12. *Lacourciere Y, Neutel JM, Schumacher H*. Comparison of fixed-dose combinations of telmisartan/hydrochlorothiazide 40/12,5 mg and 80/12,5 mg and a fixed-dose combination of losartan/hydrochlorothiazide 50/12,5 mg in mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther* 2005; 27(11): 1795-1805.
13. *Kishi T, Hirroka Y, Konno S, Sunagawa K*. Angiotensin II receptor blockers improve endothelial dysfunction associated with sympathetic hyperactivity in metabolic syndrome. *J Hypertens* 2012; 30: 1646-1655.
14. *Alcocer L, Fernandez-Bonetti P, Campos E, et al*. Clinical efficacy and safety of telmisartan 80 mg once daily compared with enalapril 20 mg once daily in patients with mild-to-moderate hypertension: results of a multicentre study. *Int J Clin Pract Suppl* 2004; 145: 23-28.
15. *Smith DHG*. Treatment of hypertension with an angiotensin-II receptor antagonist compared with an angiotensin-converting enzyme inhibitor: a review of clinical studies with telmisartan and enalapril. *Clinical Therapeutics* 2002; 24(10): 1484-1501.
16. *Yokota T, Osanai T, Hanada K, et al*. Effects of telmisartan on markers of ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction: comparison with enalapril. *Heart Vessels* 2010; 25: 460-468.
17. *Sato M, Tabuchi T, Minami Y, et al*. Prospective, randomized, single-blind comparison of effects of 6 months of treatment with telmisartan versus enalapril on high-molecular-weight adiponectin concentrations in patients with coronary artery disease. *Clinical Therapeutics* 2009; 31(10): 2113-2125.
18. *Mancia G, Schumacher H*. Incidence of adverse events with telmisartan compared with ACE inhibitors: evidence from a pooled analysis of clinical trials. *Patient Preference and Adherence* 2012; 6: 1-9.
19. *Teo K, Yusuf S, Sleight P, et al*. Rationale, design and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials (The ONTARGET/TRANSCEND Investigators). *Am Heart J* 2004; 148(5): 52-61.
20. *The ONTARGET Investigators*. Telmisartan, Ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-1559.
21. *Williams B, Gosse P, Lowe L, et al*. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I) [PRISMA I Study Group]. *J Hypertens* 2006; 24(1): 193-200.
22. *Lacourciere Y, Neutel J, Koval SE, et al*. A prospective randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan vs ramipril in mild-to-moderate hypertensives using ambulatory blood pressure monitoring [abstract no. PC.08]. *Hypertension* 2004; 44(4): 576.
23. *Agabiti-Rosei E, Porteri E, Rizzoni D*. Arterial stiffness, hypertension, and rational use of nebivolol. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5(1): 353-60.
24. *Ragot S, Ezzaher A, Meunier A, Poterre M, Bourkaib R, Herpin D*. Comparison of trough effect of telmisartan vs perindopril using self blood pressure measurement: EVERESTE study. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 865-873.
25. *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(3): 161-166.
26. *Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al*. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 177-185.
27. *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; 145: 35-39.
28. *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 hyper-

- tension: a randomized, multicenter study. *Clin Ther* 2001; 23(1): 108-123.
29. *Mahmud A, Feely J.* Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am J Hypertens* 2008; 1(6): 663-7.
 30. *Cockcroft JR.* Exploring vascular benefits of endothelium-derived nitric oxide. *Am J Hypertens* 2005; 18(12 Pt 2): 177S-183S.
 31. *McEniery CM, Schmitt M, Qasem A, et al.* Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. *Hypertension* 2004; 44(3): 305-10.
 32. *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.
 33. *Van Nueten L, Taylor FR, Robertson JJ.* Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens* 1998; 12(2): 135-140.
 34. *Grassi G, Trevano FQ, Facchini A, Toutouzas T, Chanu B, Mancina G.* Efficacy and tolerability profile of nebivolol vs atenolol in mild-to-moderate essential hypertension: results of a double-blind randomized multicentre trial. *Blood Press Suppl* 2003; 2: 35-40.
 35. *Nodari S, Metra M, Dei Cas L.* B-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol. *Eur J Heart Failure* 2003; 5: 621-627.
 36. *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.
 37. *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: 602-607.
 38. *Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al.* Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46: 156-161.
 39. *Pickering TG.* Ambulatory blood pressure monitoring. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2(6): 558-64.
 40. *Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al.* Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 2407-2415.
 41. *Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C.* Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension* 2005; 45: 499-504.
 42. *Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al.* Can ambulatory blood pressure measurements substitute assessment of subclinical cardiovascular damage? *J Hypertens* 2012; 30: 513-521.
 43. *Kips JG, Vermeesch S, Reymond P, et al.* Ambulatory arterial stiffness index does not accurately assess arterial stiffness. *J Hypertens* 2012; 30: 574-580.
 44. *Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al.* Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-2605.
 45. *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.
 46. *Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al.* Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur H J* 2006; 27: 2588-2605.
 47. *Inoue N, Maeda R, Kawakami H, et al.* Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men. *Circ J* 2009; 73: 549-553.
 48. *Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R.* Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-1241.
 49. *Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203-1206.
 50. *Mattace-Raso F, van der Cammen TJM, Hofman A, et al.* Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: The Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657-663.
 51. *Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM.* Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005; 111: 3384-3390.
 52. *Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. *Hypertension* 2002; 39: 10-15.
 53. *Hermeling E, Vermeersch SJ, Rietzschel ER, et al.* The change in arterial stiffness over the cardiac cycle rather than diastolic stiffness is independently associated with left ventricular mass index in healthy middle-aged individuals. *J Hypertens* 2012; 30: 396-402.
 54. *Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, et al.* Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women. *Hypertension* 2004; 43: 1239-1245.
 55. *Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al.* Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993; 88: 1456-1462.
 56. *Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S.* Vascular aging: a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension* 2009; 54: 3-10.
 57. *Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S.* The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome. *J Hypertens* 2008; 26: 1049-1057.
 58. *Tarnoki AD, Tarnoki DL, Stazi MA, et al.* Heritability of central blood pressure and arterial stiffness: a twin study. *J Hypertens* 2012; 30: 1564-1571.
 59. *Galzerano D, Tammaro P, del Visco L, et al.* Three-dimensional echocardiographic and magnetic reso-

- nance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass: a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1563-1569.
60. 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: 161-166.
61. 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: 108-123.
62. 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.