

Η επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής με ιμιδαπρίλη και χλωροθαλιδόνη στην αρτηριακή πίεση και τους άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου υπερτασικών ασθενών*

Π. Ζεμπεκάκης
Ι. Τζιόλας
Λ. Χατζησταυρή
Σ. Γουσόπουλος
Δ. Πετρίδης
Π. Σαραφίδης
Α. Διαμαντόπουλος
Ι. Πηδώνια¹
Α. Λαζαρίδης

Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,
¹ Βιοχημικό Εργαστήριο ΑΠΘ,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπέρταση, η μικρολευκωματινουρία και πιθανόν η υπερομοκυστεϊναιμία, αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της δράσης της ιμιδαπρίλης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χλωροθαλιδόνη, στη ρύθμιση της πίεσης και τους άλλους παράγοντες κινδύνου (πίεση σφυγμού, λιπίδια, μικρολευκωματινουρία και ομοκυστεϊνή ορού) ασθενών με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση 1ου και 2ου σταδίου. *Ασθενείς και μέθοδοι.* Χορηγήθηκε σε 115 ασθενείς, ηλικίας $55,2 \pm 9,8$ ετών (mean \pm SD), που δεν έπαιρναν προηγουμένως αντιυπερτασικά για τουλάχιστον 15 ημέρες, η ιμιδαπρίλη σε δόση 10 mg και στη συνέχεια 20 mg, αν η πίεση δεν ήταν $< 140/90$ mmHg, για ένα μήνα. Στη συνέχεια προστέθηκε η χλωροθαλιδόνη σε δόση 12,5 έως 25 mg, με τελικό στόχο πίεσης τα $140/90$ mmHg για άλλους 3 μήνες. Στο βασικό χρόνο και ανά μήνα μέχρι το τέλος της τετράμηνης θεραπείας μετρήθηκαν τρεις φορές με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο η συστολική (ΣΑΠ), η διαστολική (ΔΑΠ) και η πίεση σφυγμού (ΠΣ). Στην αρχή και το τέλος της μελέτης μετρήθηκαν η ομοκυστεϊνή ορού (με μέθοδο ανοσολογικού πολυμένου φθορισμού και σε δυο πρωινά δείγματα ούρων η μικρολευκωματινουρία (με ανοσοβολομετρική μέθοδο) καθώς και οι συνήθεις αιματολογικές και βιοχημικές παράμετροι. *Αποτελέσματα.* Η πίεση των ασθενών μειώθηκε κατά $23/12$ mmHg (ΣΑΠ/ΔΑΠ), δηλαδή από $157 \pm 12/96 \pm 8$ σε $13 \pm 7,2/84 \pm 4$ mmHg, $p = 0,0001$. Η πίεση σφυγμού μειώθηκε κατά $10,5$ mm Hg, από $60,6 \pm 13,6$ σε $50,1 \pm 8,3$, $p = 0,0001$. Οι 68 (59%) ασθενείς ρυθμίστηκαν με μονοθεραπεία. Η χοληστερίνη και τα τριγλυκερίδια μειώθηκαν σημαντικά (από $241,7 \pm 42,9$ σε $227,5 \pm 33,9$, $p = 0,0001$ και από $158,8 \pm 96,3$ σε $148,2 \pm 78,6$ mg/dl, $p = 0,004$, αντίστοιχα) ενώ η HDL δεν μεταβλήθηκε. Η μικρολευκωματινουρία μειώθηκε κατά 33%, (από $12,8 \pm 6,0$ σε $9,4 \pm 4,0$ mg/g, $p = 0,0001$) και η ομοκυστεϊνή του ορού μειώθηκε κατά 25% (από $13,6 \pm 3,6$ σε $12,3 \pm 3,0$ μmol/L, $p = 0,0001$). Τα φάρμακα της μελέτης ήταν καλά ανεκτά από τους ασθενείς, έτσι ώστε μόνο τρεις ασθενείς διέκοψαν την αγωγή (ένας λόγω βήχα). *Συμπεράσματα.* Η ιμιδαπρίλη σε μονοθεραπεία ή με χλωροθαλιδόνη είναι δραστική και ασφαλής φαρμακευτική αγωγή. Επιπρόσθετα, προκαλεί ευνοϊκή επίδραση όχι μόνο στους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου αλλά και στους νεότερους, όπως είναι η μικρολευκωματινουρία και η υπερομοκυστεϊναιμία.

* Μέρος των αποτελεσμάτων της εργασίας ανακοινώθηκε στο 9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης, 17-19 Ματίου 2005, Αθήνα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί έναν από τους κυριότερους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας αφού έχει τεκμηριωθεί με πολυάριθμες μελέτες η δυσμενής επίδρασή της στον επιμέρους κίνδυνο για στεφανιαία νόσο¹⁻⁵, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο¹⁻⁴, καρδιακή ανεπάρκεια⁶ και τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια⁷.

Εκτός όμως από την αρτηριακή υπέρταση, σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης που δημοσιεύτηκαν στο *Journal of Hypertension*⁸, παράγοντες κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο αποτελούν η ηλικία, το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία και η παχυσαρκία. Επίσης σύμφωνα με τις ίδιες οδηγίες καθώς και τις οδηγίες της Αμερικανικής Εθνικής Επιτροπής (Joint National Committee JNC-7)⁹ ως σημεία διαταραχής και βλάβης των οργάνων, στόχων που λαμβάνονται υπόψη για τη εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου αποτελούν η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, η ελαφρά αύξηση της κρεατινίνης του ορού (1,3-1,5 mg/dl στους άνδρες και 1,2-1,4 mg/dl στις γυναίκες) και η μικρολευκωματινουρία^{8,9}.

Η υπερομοκυστεϊναιμία, δηλαδή η αύξηση των επιπέδων ενός θειούχου αμινοξέος που παράγεται από το μεταβολισμό της μεθειονίνης, υποστηρίζεται από πολλούς ερευνητές τα τελευταία χρόνια ότι αποτελεί επίσης ένα ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου¹⁰⁻¹⁶.

Τα αντιυπερτασικά φάρμακα για να επιτύχουν τη μέγιστη επίδρασή τους στη μείωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου, σε ένα συγκεκριμένο ασθενή, θα πρέπει εκτός της αντιυπερτασικής τους δράσης, να ασκούν και επιπλέον ευεργετική επίδραση στους άλλους επιπρόσθετους παράγοντες που προαναφέρθηκαν και οι οποίοι συνήθως συνυπάρχουν στον ίδιο υπερτασικό ασθενή.

Η χρησιμοποίηση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA), στην αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης άρχισε μετά τη διαπίστωση του σημαντικού ρόλου που παίζει το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, τόσο στην παθογένεια της υπέρτασης καθεαυτής, όσο και στις επιπλοκές στα όργανα-στόχους που αυτή προκαλεί ή επάγει (όπως η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, η εξέλι-

ξη της λευκωματουρίας ή της νεφρικής βλάβης, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία)¹⁷⁻¹⁹.

Η ιμιδαπρίλη αποτελεί ένα νέο AMEA που ανήκει στην ομάδα των ιμιδαζολικών μορίων. Μετά τη χορήγηση από το στόμα απορροφάται στο λεπτό έντερο και μετατρέπεται στο δραστικό μεταβολίτη της, την ιμιδαπριλάτη. Η ιμιδαπριλάτη φθάνει στα μέγιστα επίπεδα πλάσματος μετά από 6-8 ώρες, ενώ παραμένει και μετά από 24 ώρες σε επαρκές επίπεδο, ώστε να ασκείται η επιθυμητή δράση, δηλαδή η αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II²⁰.

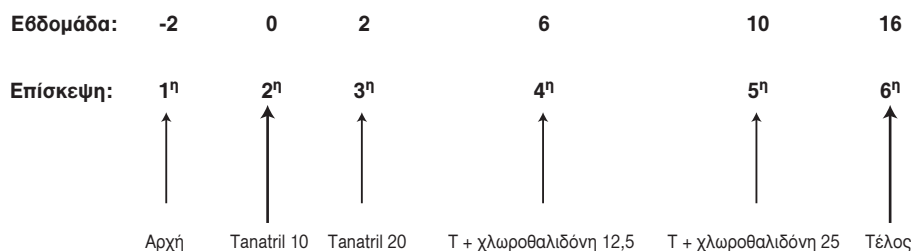
Σκοπός της μελέτης μας ήταν να μελετηθεί η δράση της ιμιδαπρίλης στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης αλλά και στους άλλους τυχόν συνυπάρχοντες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι η παχυσαρκία, η υπερλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η μικρολευκωματινουρία και η ομοκυστεϊναιμία, σε μια ανοικτή προοπτική πολυκεντρική μελέτη διάρκειας τεσσάρων μηνών.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πρωτόκολλο της μελέτης

Στη μελέτη μας διερευνήθηκε η επίδραση της ιμιδαπρίλης (Tanatril), ενός νέου αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II, στην αρτηριακή πίεση και τους λοιπούς παράγοντες κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου σε πολυκεντρική βάση, δηλαδή σε εξωτερικούς ασθενείς από 3 αντιυπερτασικά Ιατρεία της Θεσσαλονίκης και της Βόρειας Ελλάδας. Για το σκοπό αυτό συμμετείχαν 120 ασθενείς ηλικίας 18-80 ετών με αρτηριακή υπέρταση 1^{ου} και 2^{ου} σταδίου, δηλαδή με συστολική πάνω από 140 έως 180 και διαστολική πάνω από 90 έως 110 mmHg, χωρίς φαρμακευτική αγωγή σε 2-3 μετρήσεις σε καθιστή θέση ή που ήδη έπαιρναν αντιυπερτασική αγωγή, την οποία διέκοψαν για τουλάχιστον 15 ημέρες (-2^η εβδομάδα). Όλοι οι ασθενείς μετά από σχετική ενημέρωση που τους έγινε, έδωσαν προφορική ή γραπτή δήλωση συγκατάθεσης.

Όλοι έπρεπε να έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού έως 2 mg/dl) ή/και μετρίου βαθμού λευκωματουρία (λευκωμα ούρων 24ώρου <500 mg). Επίσης ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 υπό θεραπεία με δίαιτα και δισκία, αλλά με καλή ρύθμιση το τελευταίο εξάμηνο, ενώ αποκλείστηκαν οι διαβητικοί τύπου 1 καθώς και διαβητικοί τύπου 2 που ελάμβαναν και ινσουλίνη.



Εικ. 1. Σχηματική αναπαράσταση του πρωτοκόλλου της μελέτης.

Αποκλείστηκαν ασθενείς με υπέρταση 3^{ου} σταδίου (ΣΑΠ/ΔΑΠ > 180/110 mmHg), με δευτεροπαθή υπέρταση, βαριά ΧΝΑ, άλλες σοβαρές ψυχικές ή οργανικές παθήσεις, όπως κακοήθεια, ενδοκρινολογική πάθηση, καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσο που δεν ελεγχόταν ή υπήρχε ιστορικό με πρόσφατο έμφραγμα ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (< 6 μήνες). Επίσης αποκλείστηκαν όλοι οι ασθενείς με ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων ή/και άλλες αντενδείξεις χορήγησης ΑΜΕΑ. Αποκλείστηκαν γυναίκες που ήταν σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν ακολουθούσαν κάποια μέθοδο αντισύλληψης ή είχαν την πρόθεση ή την πιθανότητα να τεκνοποιήσουν στους επόμενους 6 μήνες της μελέτης. Όλοι οι ασθενείς, αφού προηγουμένως ενημερώθηκαν σχετικά από τους θεράποντες ιατρούς, έδωσαν τη γραπτή συγκατάθεσή τους για τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

Στο βασικό χρόνο της μελέτης (0 εβδομάδα), δηλαδή στη δεύτερη επίσκεψη, γινόταν πλήρης κλινικός έλεγχος, με μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (συστολική ΣΑΠ και διαστολική ΔΑΠ) τρεις φορές, με μεσοδιάστημα ενός λεπτού, με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο που είχε κατάλληλη περιχειρίδα (12 x 35 cm) και της καρδιακής συχνότητας σε καθιστή θέση. Ως συστολική πίεση ελήφθη η φάση I και ως διαστολική πίεση η φάση V (εξαφάνιση) των ήχων Korotkoff. Ως τελική τιμή πίεσης λήφθηκε ο μέσος όρος των τριών μετρήσεων.

Επίσης προσδιορίζονταν το σωματικό βάρος και ύψος καθώς και η περίμετρος μέσης-ισχίων. Επίσης γίνονταν ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και πλήρης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος μετά από 12ωρη νηστεία (Γενική αίματος, ουρία, κρεατινίνη, K⁺, Na⁺, Ca⁺⁺, ουρικό οξύ, σάκχαρο, χοληστερίνη, τριγλυκερίδια, HDL, SGOT, SGPT, γGT και γενική ούρων) καθώς και επιπλέον αιμοληψία για τη μέτρηση της ομοκυστεΐνης του πλάσματος. Στον ίδιο χρόνο λαμβανόταν δείγμα πρωινών ούρων για τον προσδιορισμό της πιθανής μικρολευκωματινουρίας (λόγος αλβουμίνης/κρεατι-

νίνης ούρων).

Στη συνέχεια οι ασθενείς άρχιζαν φαρμακευτική αγωγή με ιμιδαπρίλη 10 mg από το στόμα, κάθε πρωί (Εικ. 1). Στόχος της θεραπείας ήταν η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, δηλαδή ΣΑΠ / ΔΑΠ ≤ 140/90 και επί συνύπαρξης ΣΔ ≤ 130/85 mmHg. Όσοι πετύχαιναν το στόχο, συνέχιζαν με την ίδια δόση σε όλη την τετράμηνη παρακολούθηση. Στην τρίτη επίσκεψη (2^η εβδομάδα), εφόσον χρειαζόταν, η δόση του φαρμάκου αυξανόταν στα 20 mg. Στην τέταρτη επίσκεψη (6^η εβδομάδα), αν η ΑΠ δεν ρυθμιζόταν με μονοθεραπεία προστίθενταν 12,5 mg χλωροθαλιδόνης ημερησίως. Στην επίσκεψη αυτή επαναλαμβανόταν ο βιοχημικός έλεγχος (Γενική αίματος, ουρία, K, Na, κρεατινίνη, σάκχαρο, Γενική ούρων, κλπ.). Στην πέμπτη επίσκεψη (10^η εβδομάδα) αν η ΑΠ δεν ρυθμιζόταν προστίθενταν 25 mg χλωροθαλιδόνης ημερησίως (Hygroton 50 mg ½ tab κάθε μέρα). Τέλος, στην έκτη επίσκεψη (16^η εβδομάδα) που ήταν και το τέλος της μελέτης επαναλήφθηκε η εκτίμηση που έγινε και στο βασικό χρόνο (0), δηλαδή ο κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος και η μέτρηση της μικροαλβουμινουρίας και ομοκυστεΐνης του πλάσματος (Εικ. 1). Όλες οι εξετάσεις των ασθενών, όπως οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης και ο εργαστηριακός έλεγχος, γίνονταν το πρωί από τις 9 έως 11 και πριν τη λήψη των φαρμάκων.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

Αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις

Οι αιματολογικές εξετάσεις (αριθμός και τύπος λευκών αιμοσφαιρίων, αιματοκρίτης, αιμοσφαιρίνη και αιμοπετάλια) καθώς και οι συνήθεις βιοχημικές εξετάσεις, όπως σάκχαρο, ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ, τρανσαμινάσες, γ-GT, LDH, αλκαλική φωσφατάση, λευκώματα ορού και τα λιπίδια του ορού (ολική χοληστερίνη, τριγλυκερίδια

και HDL-χοληστερίνη) προσδιορίστηκαν με αυτόματο αναλυτή και τις συνήθεις κλασικές εργαστηριακές μεθόδους. Η LDL χοληστερίνη υπολογίστηκε από την ολική, LDL χοληστερίνη και τα τριγλυκερίδια με τον τύπο του Friedewald ($LDL = \text{ολική χοληστερίνη} - [HDL + \text{τριγλυκερίδια}/5]$)²¹ Από την κρεατινίνη του ορού, την ηλικία και το σωματικό βάρος προσδιορίσαμε την κάθαρση της ενδογενούς κρεατινίνης πριν και μετά την ολοκλήρωση της μελέτης από τον τύπο των Cockcroft και Gault²². Οι ηλεκτρολύτες του ορού, κάλιο και νάτριο (K, Na), μετρήθηκαν με αυτόματο αναλυτή MICROLYTE της KONE Instruments, Espoo, Finland που βασίζεται σε ηλεκτροχημική μέθοδο (ion selective electrode method), ενώ το μαγνήσιο του ορού (Mg) και το ασβέστιο (Ca), μετρήθηκαν με ειδικό φασματοφωτόμετρο ατομικής απορρόφησης (Atomic Absorption Spectrophotometer, Perkin-Elmer 503A) με βάση πρότυπες καμπύλες αναφοράς.

Μέτρηση της μικρολευκωματινουρίας

Η μικρολευκωματινουρία (ΜΛ) μετρήθηκε σε δύο δείγματα πρωινών ούρων με 15 ημέρες διαφορά. Συγκεκριμένα, μετρήσαμε στα ούρα το λόγο λευκωματίνης προς κρεατινίνη (mg/gr) με μέθοδο που βασίζεται στην ανοσοθολομετρία με τον αναλυτή DCA 2000 Mikroalbuminuria/Kreatinin της Bayer και τα ανάλογα kit στο εργαστήριο της Α' Παθολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ.

Η μέθοδος είναι ποσοτική και μπορεί να μετρήσει χαμηλές συγκεντρώσεις λευκωματίνης και κρεατινίνης στα ούρα^{23,24}.

Για τη μέτρηση της ΜΛ, ένα ειδικό αντίσωμα συνδέεται με τη ΜΛ παρουσία πολυαιθυλικής γλυκόλης. Τα σχηματιζόμενα σύμπλοκα (ΜΛ-αντίσωμα) προκαλούν αυξημένη θολερότητα που μετρείται σε μήκος κύματος 531 nm. Η ΜΛ προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας την καμπύλη απορρόφησης έναντι των συγκεντρώσεών της. Η κρεατινίνη των ούρων μετρήθηκε με βάση τον χρωματοφωτομετρικό προσδιορισμό του συμπλέγματος κρεατινίνη-3,5-δινιτροβενζοϊκό οξύ σε μήκος κύματος 531 nm, όπως αναφέραμε και πιο πάνω.

Η μέθοδος έχει αξιοπιστία για συγκεντρώσεις λευκωματίνης 5-300 mg/L και κρεατινίνης 15-500 mg/dl. Μετρώντας το λόγο λευκωματίνη/κρεατινίνη, ένα άτομο έχει μικρολευκωματινουρία όταν ο λόγος είναι 30-300, νορμολευκωματινουρία όταν ο λόγος είναι <30 και μακρολευκωματινουρία, όταν ο λόγος είναι >300 mg/gr^{23,24}.

Μέτρηση της ομοκυστεΐνης πλάσματος

Ο προσδιορισμός της ομοκυστεΐνης πλάσματος έγινε σε δείγματα φλεβικού αίματος μετά από ολονύκτια νηστεία. Τα δείγματα αίματος συγκεντρώθηκαν σε σωληνάρια με αντιπηκτικό EDTA και το πλάσμα διαχωρίστηκε ταχέως με φυγοκέντρηση, απομονώθηκε και καταψύχθηκε στους -20°C, μέχρι να αναλυθεί. Η μέτρηση της ομοκυστεΐνης έγινε με την τεχνολογία της ανοσο-φθορισμο-πολωσιμετρίας (FPIA-Fluorescence Polarization Immunoassay). Η μέθοδος εφαρμόστηκε στον αυτόματο ανοσοενζυμικό αναλυτή IMx της Abbott (Abbott Laboratories, Diagnostics Division, Abbott Park, IL, USA)²⁵.

Η δεσμευμένη ομοκυστεΐνη (οξειδωμένη μορφή) ανάχθηκε με το DTT (dithiothreitol) σε ελεύθερη μορφή και μετατράπηκε σε S-adenosyl-L-homocysteine (SAH) με την SAH-αλδολάση. Ο προσδιορισμός της SAH έγινε με σεσημασμένο φθορίζοντα ιχνηθέτη και μετρήθηκε η οπτική πυκνότητα του φθορίζοντος ανοσοσυμπλέγματος²⁶. Η μέθοδος αυτή έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα και πολύ καλή συσχέτιση με τη μέθοδο υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης HPLC, η οποία είναι η μέθοδος αναφοράς (gold standard)²⁶⁻²⁸.

Φυσιολογικές τιμές ομοκυστεΐνης θεωρούνται αυτές που είναι κάτω από 15 μmol/L.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η επεξεργασία των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 10 (Statistical package for Social Sciences) για Windows 98. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (mean ± SD). Για τον υπολογισμό διαφορών μεταξύ μέσων όρων των διαφόρων παραμέτρων που είχαν κανονική κατανομή (από το βασικό χρόνο στην τελική φάση της μελέτης) χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο t Student κατά ζεύγη (paired t test), ενώ αυτών που δεν είχαν κανονική κατανομή (μικρολευκωματινουρία και ομοκυστεΐνη) με τη μη παραμετρική μέθοδο Wilcoxon για συσχετισμένα ζεύγη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμμετείχαν 120 ασθενείς, από τα 3 Αντιυπερτασικά Κέντρα. Τη μελέτη διέκοψαν 5 ασθενείς, 3 ασθενείς για λόγους προσωπικούς (την 2^η εβδομάδα) και 2 ασθενείς λόγω ανεπιθύμητων

ενεργειών από το φάρμακο (ένας ασθενής λόγω βήχα την 4^η εβδομάδα και ένας λόγω ζάλης και κεφαλαλγίας την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας), έτσι τελικά μόνο οι 115 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη.

Από αυτούς οι 72 (63%) ήταν άνδρες και οι 43 ήταν γυναίκες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 55,2 χρόνια ($\pm 9,8$, SD) (Πίν. 1).

Στο βασικό χρόνο της μελέτης η μέση συστολική (ΣΑΠ) και διαστολική (ΔΑΠ) πίεση ήταν $157 \pm 12,6$ και $96,4 \pm 8,8$ mmHg αντίστοιχα. Η καρδιακή συχνότητα ήταν $76,7 \pm 8,1$ ανά min. Ο δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) ήταν $30,1 \pm 4,2$ Kg/m² στο βασικό χρόνο (Πίν. 2 και 3) και στο τέλος της θεραπείας μειώθηκε σε $84,1 \pm 13,8$ Kg/m², $p = 0,0001$.

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

n=115	mean \pm SD
Ηλικία (έτη)	55,18 \pm 9,79
Φύλο (άνδρες / γυναίκες)	72/43 (63/37%)
Σωματικό βάρος (Kg)	86,56 \pm 13,88
Body Mass Index (Kg/m ²)	30,10 \pm 4,20
Παχύσαρκοι (%)	45 (39)
Καπνιστές (%)	38 (33)
Σακχαρώδης διαβήτης (%)	14 (12)
Waist/Hip ratio	1,02 \pm 0,09
Συστολική Πίεση (mmHg)	157,09 \pm 12,60
Διαστολική Πίεση (mmHg)	96,39 \pm 8,83
Πίεση παλμού (mmHg)	60,69 \pm 13,65
Καρδιακή συχνότητα (/min)	76,64 \pm 8,04

Πίνακας 2. Βασικά βιοχημικά εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών της μελέτης

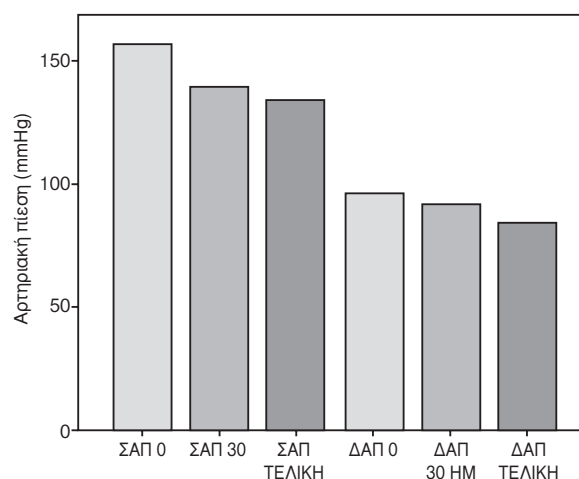
Σάκχαρο (mg/dl)	101,81 \pm 21,41
Χοληστερίνη (mg/dl)	242,13 \pm 42,66
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	157,72 \pm 97,83
HDL (mg/dl)	46,61 \pm 9,66
LDL (mg/dl)	163,97 \pm 34,86
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,98 \pm 0,16
Ουρικό οξύ (mg/dl)	5,56 \pm 1,38
Κάλιο (mEq/L)	4,39 \pm 0,42
Νάτριο (mEq/L)	140,67 \pm 2,89
Ασβέστιο (mEq/L)	4,86 \pm 0,25
Κάθαρη ενδογενούς κρεατινίνης (ml/min)	102,82 \pm 26,79
Λευκοματίνη/κρεατινίνη ούρων (mg/g)	12,56 \pm 5,98
median (range)	12 (5-24)
Ομοκυστεΐνη ορού (μmol/L)	13,6 \pm 3,68
median (range)	16 (8-18)

Από τη 2^η εβδομάδα της θεραπείας μειώθηκε η αρτηριακή πίεση κατά $10,2 \pm 7,9/4,8 \pm 6,4$ mmHg (ΣΑΠ/ΔΑΠ), και έφτασε στα $146,5 \pm 11,3$ mmHg η ΣΑΠ και στα $96,2 \pm 9,1$ mmHg η ΔΑΠ, μεταβολές στατιστικά πολύ σημαντικές ($p < 0,0001$).

Σημαντικότερη όμως ήταν η μεταβολή της αρτηριακής πίεσης με το διπλασιασμό της δόσης της ιμιδαπρίλης. Έτσι στο τέλος της μονοθεραπείας, δηλαδή την 6^η εβδομάδα, η πίεση μειώθηκε κατά $17,4 \pm 12,5 / 9,2 \pm 8,2$ mmHg και έφτασε στα $139,5 \pm 9,4$ mmHg η ΣΑΠ και στα $87,4 \pm 6,8$ mmHg η ΔΑΠ ($p < 0,0001$) (Πίν. 3, Εικ. 2).

Η προσθήκη του διουρητικού χλωροθαλιδόνη σε όσους ασθενείς δεν πέτυχαν το στόχο τους, σε δόση 12,5 και στη συνέχεια 25 mg, όπως ήταν αναμενόμενο, μεγιστοποίησε την αντιυπερτασική δράση της ιμιδαπρίλης. Στην τελική εκτίμηση, δηλαδή την 16^η εβδομάδα της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση με το συνδυασμό ιμιδαπρίλης και χλωροθαλιδόνης σε δόση 25 mg, έφτασε στα $134,2 \pm 7,2$ mmHg η ΣΑΠ και $84,1 \pm 4,7$ mmHg η ΔΑΠ, δηλαδή παρατηρήθηκε μείωση από τα βασικά επίπεδα κατά $22,9 \pm 11,3/12,31 \pm 8,6$ mmHg ($p < 0,0001$) (Πίν. 3, Εικ. 1).

Έτσι, στο τέλος της μελέτης ρυθμίστηκαν, δηλαδή πέτυχαν ΣΑΠ \leq 140 και ΔΑΠ \leq 90 mmHg, οι 113 ασθενείς όσον αφορά τη ΣΑΠ και οι 109 ασθενείς όσον αφορά τη ΔΑΠ. Από αυτούς οι 11 (10%) ασθενείς χρειάστηκαν 10 και οι 57 ασθενείς (50%) 20 mg ιμιδαπρίλης, ενώ 35 ασθενείς έλαβαν επιπλέον 12,5 και άλλοι 12 ασθενείς 25 mg χλωροθαλιδόνης.



Εικ. 2. Μεταβολή της αρτηριακής πίεσης (μέση τιμή της συστολικής-ΣΑΠ και διαστολικής-ΔΑΠ) των ασθενών μετά από ένα μήνα (30) και στο τέλος της μελέτης (τελική), δηλαδή μετά από τέσσερις μήνες θεραπείας με ιμιδαπρίλη ή/και χλωροθαλιδόνη.

Πίνακας 3. Μεταβολές του σωματικού βάρους, του δείκτη μάζας σώματος και της αρτηριακής πίεσης (συστολικής, διαστολικής και πίεσης παλμού) των ασθενών μετά την τετράμηνη θεραπεία

Παράμετρος	Βασική τιμή (0 εβδομάδα)	Τελική τιμή (24η εβδομάδα)	p
Σωματικό βάρος (Kg)	86,56±13,88	84,03±13,84	0,0001
BMI (Kg/m ²)	30,1 ±4,2	29,2±4,1	0,0001
Συστολική Πίεση (mm Hg)	157,1±12,6	134,2±7,2	0,0001
Διαστολική πίεση (mm Hg)	96,4±8,8	84,1±4,7	0,0001
Πίεση παλμού (mm Hg)	60,7±13,6	50,1±8,3	0,0001
Καρδιακή συχνότητα (/ min)	76,6±8,0	73,2±5,9	0,0001

Έξι μόνο ασθενείς δεν πέτυχαν τη ρύθμιση της πίεσης με το διπλό σχήμα και χρειάστηκε να προστεθεί και τρίτο αντιυπερτασικό φάρμακο στην αγωγή τους (συνήθως ένας ανταγωνιστής ασβεστίου). Οι 2 ασθενείς δεν πέτυχαν το στόχο της ΣΑΠ και ΔΑΠ και οι 6 μόνο της ΔΑΠ. Έτσι η μονοθεραπεία με ιμιδαπρίλη ήταν επιτυχής στο 60% των ασθενών (68 ασθενείς) ενώ στο υπόλοιπο 40% χρειάστηκε η προσθήκη δεύτερου ή/και τρίτου φαρμάκου (διουρητικού ή ανταγωνιστή ασβεστίου).

Όταν όμως σαν στόχο επιτυχούς ρύθμισης θεωρήσαμε σύμφωνα με τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Αντιυπερτασικής Εταιρίας (8) τα επίπεδα της ΣΑΠ≤130 και της ΔΑΠ≤85 mmHg, τότε το στόχο πέτυχαν τελικά μόνο οι 46 (40%)ασθενείς όσον αφορά τη ΣΑΠ και οι 92 (80%)ασθενείς όσον αφορά τη ΔΑΠ.

Στον πίνακα 2 φαίνονται οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν σε ορισμένες από τις συνήθεις εργαστηριακές παραμέτρους που μελετήθηκαν. Έτσι το σάκχαρο μειώθηκε από 101,8±21,4 σε 99,6±15,4 mg/dl, p=0,04, η ουρία αυξήθηκε από 33,3±7,7 σε 36,1±8,6 mg/dl, p=0,0001, το ουρικό οξύ ήταν αμετάβλητο 5,5±1,5 mg/dl, η κρεατινίνη αυξήθηκε από 0,98 ± 0,16 σε 1,04±0,17 mg/dl, p= 0,0001 και η κάθαρση της ενδογενούς κρεατινίνης μειώθηκε από 102,82±6,8 σε 94,1± 25 ml/min, p= 0,0001.

Από τους ηλεκτρολύτες, το κάλιο του ορού αυξήθηκε ελαφρώς από 4,39± 0,42 σε 4,47±0,34 mEq/L, p=0,03, το νάτριο μειώθηκε από 140,6± 2,9 σε 138,3± 3,3 mEq/L, p=0,06 και το ασβέστιο αυξήθηκε από 4,86± 0,25 σε 5,08 ±0,90 mEq/ L, p=0,03.

Όσον αφορά τα λιπίδια, η ολική χοληστερίνη μειώθηκε σημαντικά από 241,7±42,9 σε 227,5 ±33,9 mg/dl, p=0,0001, η LDL μειώθηκε από 163,2±34,7 σε 151,1±27,7 mg/dl, p=0,0001), τα τριγλυκερίδια από 158,8 9±6,3 σε 148,2 ±78,6) mg/dl, p=0,004, ενώ η HDL δεν μεταβλήθηκε

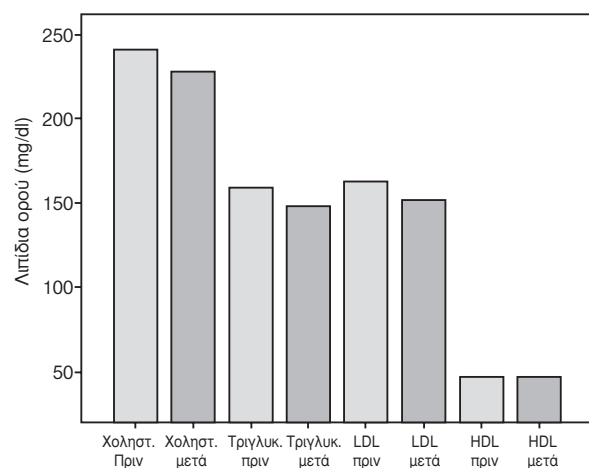
46,7±9,7 mg/dl (Πίν. 4, Εικ. 3).

Από τις λοιπές βιοχημικές εξετάσεις (τρανσαμινάσες, γ-GT, LDH, λευκώματα ορού) καθώς και από τις αιματολογικές παραμέτρους που ελέγχθηκαν, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές (τα δεδομένα δεν αναφέρονται).

Τέλος, όσον αφορά την εκτίμηση των νεότερων παραγόντων κινδύνου που μελετήσαμε, δηλαδή τη μικρολευκωματινουρία και την ομοκυστεΐνη του ορού, παρατηρήθηκαν τα εξής: στο βασικό χρόνο της μελέτης κανένας ασθενής δεν παρουσίαζε επίσημη (>300 mg/g) λευκωματουρία, ενώ 15 ασθενείς (13%) είχαν μικρολευκωματινουρία (>30 mg/g) και οι υπόλοιποι 100 ήταν νορμοαλβουμινουρικοί.

Υπερομοκυστεΐναμία (>15 μmol/L) είχαν οι 59 (51,3%) ασθενείς, ενώ οι υπόλοιποι είχαν φυσιολογικά επίπεδα ομοκυστεΐνης.

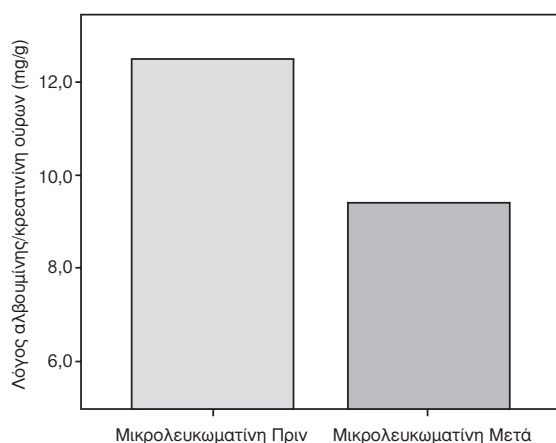
Στο τέλος της μελέτης παρατηρήθηκε σημα-



Εικ. 3. Μεταβολές της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της LDL και HDL χοληστερόλης, από το βασικό χρόνο (πριν) στο τέλος της μελέτης (μετά), δηλαδή μετά την τετράμηνη θεραπεία με ιμιδαπρίλη ή/και χλωροθαλιδόνη.

Πίνακας 4. Μεταβολές του σακχάρου, των λιπιδίων, των ηλεκτρολυτών, του ουρικού οξέος και της νεφρικής λειτουργίας ασθενών μετά την τετράμηνη θεραπεία

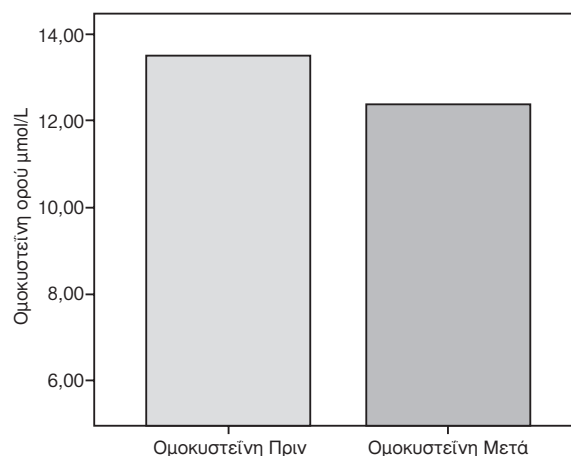
	Βασική τιμή	Τελική τιμή	p
Σάκχαρο (mg/dl)	101,8±21,4	99,6±15,4	0,039
Χοληστερίνη (mg/dl)	241,7±42,9	227,5±33,9	0,0001
LDL (mg/dl)	163,2±34,7	151,1±27,7	0,0001
HDL (mg/dl)	46,7±9,7	46,7±9,4	1
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	158,8±96,3	148,2±78,6	0,004
Κάλιο (mEq/L)	4,39±0,42	4,47±0,34	0,0001
Νάτριο (mEq/L)	140,67±2,89	138,31±13,4	0,479
Ασβέστιο (mEq/L)	4,86±0,25	5,08±0,90	0,054
Ουρικό οξύ (mg/dl)	5,56±1,6	5,52±1,4	0,68
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,98±0,16	1,04±0,17	0,0001
Κάθαρση ενδογενούς κρεατινίνης (ml/min)	102,9±26,8	94,1±25,0	0,0001

**Εικ. 4.** Μεταβολή της μικρολευκωματινουρίας (λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνη σε mg/g) από το βασικό χρόνο (πριν) στο τέλος της μελέτης (μετά), μετά την τετράμηνη θεραπεία με μιδαπρίλη ή/και χλωροθαλιδόνη.

ντική μείωσή της μικρολευκωματινουρίας κατά 30% (από 12,5±6,1 σε 9,39±4,1 mg/gr, p=0,0001) και κανένας ασθενής δεν είχε πλέον μικρολευκωματινουρία (Πίν. 5, Εικ. 4).

Όσον αφορά την ομοκυστεΐνη του πλάσματος,

αυτή μειώθηκε με τη θεραπεία κατά 25% (από 13,5±3,63 σε 12,39± 2,94 μmol/L, p=0.0001) και στο τέλος της μελέτης μόνο 29 (25,2%) ασθενείς είχαν υπερομοκυστεΐναιμία (Πίν. 5, Εικ. 5).

**Εικ. 5.** Μεταβολή της ομοκυστεΐνης του πλάσματος από το βασικό χρόνο (πριν) στο τέλος της μελέτης (μετά), μετά την τετράμηνη θεραπεία με μιδαπρίλη ή/και χλωροθαλιδόνη.**Πίνακας 5.** Μεταβολές της ομοκυστεΐνης και της μικρολευκωματινουρίας των ασθενών μετά την τετράμηνη θεραπεία

Παράμετρος	Βασική τιμή (0 εβδομάδα)	Τελική τιμή (24η εβδομάδα)	p
Ομοκυστεΐνη ορού (μmol/L)	13,6±3,68	12,27±3,04	0,0001
διάμεση τιμή (median)	16	12	
εύρος (range)	8-18	7-17	
Λευκωματίνη/κρεατινίνη ούρων (mg/g)	12,56±5,98	9,45±3,98	0,0001
διάμεση τιμή (median)	12	8	
εύρος (range)	5-24	4-18	

Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν μόνο σε 5 (4%) ασθενείς της μελέτης. Συχνότερο ενόχλημα ήταν ο βήχας στους 3 (3%) και η κεφαλαλγία με ζάλη στους άλλους 2. Από αυτούς μόνο δυο ασθενείς, ένας με βήχα (1%) και ένας με κεφαλαλγία και ζάλη είχαν επίμονα και έντονα συμπτώματα, ώστε αναγκάστηκαν να διακόψουν τη θεραπεία, ενώ στους υπόλοιπους τρεις με την πάροδο του χρόνου τα ενοχλήματα υποχώρησαν.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα ευρήματα αυτής της ανοικτής, προοπτικής, πολυκεντρικής μελέτης, που αφορούσε τη θεραπεία 120 ασθενών με 1^{ου} και 2^{ου} σταδίου αρτηριακή υπέρταση με τη χορήγηση της ιμιδαπρίλης, ενός νεότερου αναστολέα του μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II, και διερεύνησε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητά της στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (συστολικής και διαστολικής) ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με θειαζιδικό διουρητικό (χλωροθαλιδόνη), ήταν ευνοϊκά. Σημαντικά όμως ευνοϊκή (ή ουδέτερη) ήταν η επίδρασή της και στους υπόλοιπους γνωστούς και καθιερωμένους (όπως το λιπιδαιμικό profile, το σωματικό βάρος, η νεφρική λειτουργία, οι ηλεκτρολύτες του ορού κλπ) αλλά και στους νεότερους παράγοντες κινδύνου (όπως μικρολευκωματινουρία και ομοκυστεϊναιμία), οι οποίοι τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερο τείνουν να καθιερωθούν ως πολύ χρήσιμοι έως απαραίτητοι στην αξιολόγηση του συνολικού κινδύνου κάθε υπερτασικού ασθενή^{8,9}.

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί έναν από τους πιο ενδιαφέροντες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, αφού από πολύ νωρίς σε μια μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε πριν 14 χρόνια (το 1990) αποδείχτηκε ότι ο έλεγχος της διαστολικής αρτηριακής πίεσης μείωσε τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια κατά 25% και καρδιαγγειακά επεισόδια κατά 14%⁴. Αλλ' όμως πιο πρόσφατες αναλύσεις των δεδομένων έδειξαν ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι μεγαλύτερος όταν η συστολική αρτηριακή πίεση ληφθεί υπόψη²⁹. Για παράδειγμα σε μια μετα-ανάλυση στοιχείων από τη μελέτη Framingham σε ηλικιωμένους ασθενείς ο καρδιαγγειακός κίνδυνος ήταν υψηλότερο, σε αυτούς με χαμηλή διαστολική και υψηλή συστολική απ' ότι σε αυτούς που είχαν μόνο διαστολική

υπέρταση, Έτσι εκτιμήθηκε για πρώτη φορά η επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο της διαφορικής πίεσης ή πίεσης παλμού (pulse pressure), δηλαδή της διαφοράς της συστολικής μείον τη διαστολική πίεση²⁹.

Στη μελέτη μας η ιμιδαπρίλη μείωσε σημαντικά τόσο τη συστολική και διαστολική πίεση όσο και τη διαφορική πίεση. Η ρύθμιση δε της πίεσης με μονοθεραπεία ήταν επιτυχής στο 60% των ασθενών (68 ασθενείς) ενώ στο υπόλοιπο 40% χρειάστηκε η προσθήκη δεύτερου ή/και τρίτου φαρμάκου (διουρητικού ή ανταγωνιστή ασβεστίου). Όταν όμως ως στόχο επιτυχούς ρύθμισης θεωρήσαμε σύμφωνα με τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Αντιυπερτασικής Εταιρίας⁸ τα επίπεδα της ΣΑΠ ≤ 130 και της ΔΑΠ ≤ 85 mmHg, τότε το στόχο πέτυχαν τελικά μόνο οι 46 (40%) ασθενείς όσον αφορά τη ΣΑΠ και οι 92 (80%) ασθενείς όσον αφορά τη ΔΑΠ. Παρόμοια ποσοστά επιτυχίας και καλής ανοχής της ιμιδαπρίλης αναφέρονται και σε δυο ανοικτές πολυκεντρικές μελέτες διάρκειας 52 εβδομάδων που διεξήχθησαν η μια στην Ιαπωνία³⁰ και η άλλη στην Ευρώπη³¹. Σε μια σχετικά νεότερη μετα-ανάλυση από τους Staessen και συν. όλων των θεραπευτικών μελετών που αφορούσαν ασθενείς με συστολική υπέρταση σε ηλικιωμένους δείχθηκε ότι τα αγγειακά εγκεφαλικά μπορεί να μειωθούν κατά 30% και τα στεφανιαία επεισόδια κατά 25% αν ρυθμιστεί επαρκώς η συστολική πίεση³². Σε όλες τις παλιότερες μελέτες η αντιυπερτασική αγωγή ήταν επικεντρωμένη στη διαστολική πίεση και στη χρήση των παλαιότερων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων όπως των διουρητικών και των β-αποκλειστών και μόνο από τη δεκαετία του 90 και μετέπειτα χρησιμοποιήθηκαν και τα νέα αντιυπερτασικά φάρμακα όπως οι ανταγωνιστές του ασβεστίου και οι αναστολείς του μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης¹⁷⁻¹⁹. Τα φάρμακα αυτά αφού έδειξαν ευεργετικές επιδράσεις τόσο στη νοσηρότητα όσο και στη συνολική θνητότητα από καρδιαγγειακά και εγκεφαλικά επεισόδια καθιερώθηκαν πλέον ως φάρμακα πρώτης γραμμής³³ στην αντιμετώπιση της υπέρτασης τόσο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (με καρδιακή ανεπάρκεια, μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου, με σακχαρώδη διαβήτη, με νεφρική δυσλειτουργία ή περιφερική αρτηριοπάθεια κλπ) όσο και σε ασθενείς με ανεπίπλεκτη υπέρταση^{17-19,33}.

Τα αποτελέσματα από τις παραπάνω μελέτες αλλά και από νεότερες μελέτες που επακολούθησαν με τη χρήση διαφόρων ΑΜΕΑ έδειξαν περίπου τα ίδια σταθερά ευεργετικά αποτελέσματα και έτσι οι ευεργετικές δράσεις των ΑΜΕΑ θεωρούνται πλέον κοινές της ομάδος (class effect)³⁴⁻³⁶.

Το λιπιδαιμικό profile των ασθενών επηρεάστηκε ευμενώς από τη θεραπεία αφού οι τιμές της ολικής, της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων παρουσίασαν στατιστικά σημαντική ελάττωση, ενώ δεν μεταβλήθηκε σημαντικά η HDL χοληστερόλη. Τα ίδια περίπου αποτελέσματα αναφέρουν και οι Watanabe και συν³⁷ σε παρόμοιο πρωτόκολλο χορήγησης της ιμιδαπρίλης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση.

Το ποσοστό των υπερτασικών ασθενών στη βιβλιογραφία που παρουσιάζει μικρολευκωματινουρία κυμαίνεται από 5% έως 40%^{38,39}, αν και στις περισσότερες μελέτες που περιλαμβάνουν ασθενείς με ήπια υπέρταση φθάνει έως το 20%⁴⁰. Στους ασθενείς μας το ποσοστό της μικρολευκωματινουρίας ήταν 13%, ποσοστό που συμφωνεί με τα παραπάνω, μια και οι ασθενείς της μελέτης μας είχαν ήπια υπέρταση, σχεδόν πρωτοδιαγνωσθείσα, ήταν σχετικά μέσης ηλικίας, χωρίς υψηλά ποσοστά άλλων επιβαρυντικών παραγόντων (υπερλιπιδαιμία, κάπνισμα και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2). Κανένας ασθενής δεν παρουσίαζε επίσημη λευκωματουρία για τους ίδιους λόγους που προαναφέρθηκαν. Με τη θεραπεία η μικρολευκωματινουρία μειώθηκε σημαντικά και όλοι οι ασθενείς με μικρολευκωματινουρία έγιναν νορμολευκωματινουρικοί. Όλες οι σύγχρονες μελέτες συμφωνούν ότι η μικρολευκωματινουρία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου αλλά και σημαντικό προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου και εξέλιξης νεφρικής βλάβης τόσο στους υπερτασικούς όσο και στους νορμοτασικούς με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη^{38,41}. Σε μια πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη το ποσοστό της μικρολευκωματινουρίας σε μη υπερτασικά μη διαβητικά άτομα ήταν 6,6%, δηλαδή πολύ κοντά στο ποσοστό που αναμένεται και στις ήπιες μορφές υπέρτασης⁴¹. Η μικρολευκωματινουρία ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου άσχετα από την ύπαρξη ή μη υπέρτασης. Στη μελέτη HOPE η οποία αφορούσε στην παρακολούθηση 5.545 ασθενών με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου επί 4,5 χρόνια, προέκυψε ότι η μικρολευκωματινουρία ήταν καθοριστικός προγνωστικός παράγοντας

καρδιαγγειακού κινδύνου σε όλο τον πληθυσμό ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι υπέρτασης ή σακχαρώδη διαβήτη^{35,36,42}. Ο προγνωστικός ρόλος της μικρολευκωματινουρίας στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης και μέσω της υπερτασικής νεφροσκλήρυνσης τελικά στο συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο δεν είναι απόλυτα γνωστός. Στις πρώιμες φάσεις της αρτηριακής υπέρτασης που δεν έχουν ακόμη αναπτυχθεί σοβαρές αγγειακές βλάβες, είναι αποτέλεσμα λειτουργικής δυσαρμονίας σπειραματικών πιέσεων και ορμονικών αιμοδυναμικών επιδράσεων⁴³⁻⁴⁵. Σε στάδια μεταγενέστερα που υπάρχουν ήδη βαριές αγγειακές και ενδοθηλιακές αλλοιώσεις η μικρολευκωματινουρία είναι δείκτης αυτών των παθολογοανατομικών εκδηλώσεων^{45,46}. Στη δική μας μελέτη είναι πολύ λογικό η εμφάνιση του μικρού αυτού ποσοστού και του ήπιου βαθμού της μικρολευκωματινουρίας που παρουσίαζαν οι ασθενείς μας να αποτελεί δείκτη περισσότερο της πρώτης κατάστασης παρά της δεύτερης.

Όσον αφορά στην ευνοϊκή επίδραση της θεραπείας με την ιμιδαπρίλη που παρατηρήθηκε στη μικρολευκωματινουρία των ασθενών μας, θεωρείται πιθανό ότι αυτή επήλθε μέσω της ευνοϊκής αιμοδυναμικής δράσης τόσο με τη μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης που προκάλεσε, όσο και μέσω της αγγειοδιασταλτικής της δράσης στο απαγωγό αρτηρίδιο και στην επακόλουθη μείωση της ενδοσπειραματικής πίεσης. Άλλωστε είναι γνωστό ότι όλοι οι ΑΜΕΑ μειώνουν τα επίπεδα της αγγειτενσίνης II και ταυτόχρονα αυξάνουν τα επίπεδα βραδυκινίνης τόσο του κυκλοφορούντος συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, όσο και του ιστικού συστήματος μέσω της αναστολής της δράσης του μετατρεπτικού ενζύμου που προκαλούν.

Πολλές μελέτες που διερεύνησαν τη σχέση της αθηροσκλήρυνσης και της αρτηριακής υπέρτασης ανέδειξαν το κριτικό και ενδιαφέροντα ρόλο του ενδοθηλίου⁴⁷. Ισχυρές ενδείξεις αποδεικνύουν το θεμελιώδη ρόλο της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ανάπτυξη και εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου. Πράγματι η αποδεδειγμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί δείκτη δυσμενούς πρόγνωσης σε ασθενείς με ή χωρίς άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και θα μπορούσε να αποτελέσει μέσο διάγνωσης δομικών μεταβολών του αγγειακού τοιχώματος. Όταν το ενδοθήλιο λειτουργεί υπό φυσιολογικές συνθήκες,

υπάρχει ισορροπία μεταξύ των αγγειοσυσπαστικών παραγόντων, όπως είναι η αγγειοτενσίνη II και των αγγειοδιασταλτικών παραγόντων όπως είναι το μονοξειδίο του αζώτου.

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης είναι θεμελιώδους σημασίας διαμεσολαβητής της ενδοθηλιακής λειτουργίας και εξηγεί, εν μέρει τουλάχιστον, την εμπλοκή των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης στη θεραπεία της υπέρτασης και της αθηροσκληρότητας. Πολλές φορές είναι και οι ενδείξεις ότι η αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης έχει αξιολογηθεί σημασία στην προστασία των οργάνων-στόχων από τη δυσμενή επίδραση της υπεραστικής ή/και αθηροσκληρωτικής διαδικασίας και η προστασία αυτή είναι πέρα και πάνω από την αντιυπερτασική δράση καθεαυτή⁴⁸. Οι παραπάνω παρατηρήσεις οδήγησαν στη διεξαγωγή μιας σειράς κλινικών μελετών όπως της BANFF (Brachial Artery Ultrasound Normalization of Forearm Flow), της TREND (Trial Reversing Endothelial Dysfunction), της QUO VADIS (the effects of QUinapril On Vascular Ace and Determinants of ISchemia study) και της QUASAR (the Quinapril Anti-Ischemia and Symptoms of Angina Reduction trial) στις οποίες η χορήγηση ενός αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης με μεγάλη ιστική πυκνότητα, της κιναπρίλης, βελτίωσε την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία η οποία προϋπήρχε⁴⁹⁻⁵⁴. Τέλος, σε πειραματικές μελέτες αποδείχθηκε ότι η ιμιδαπρίλη μειώνοντας τα νεφρικά επίπεδα αγγειοτενσίνης II (μέσω της αναστολής του τοπικού-ιστικού συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης) προκάλεσε μείωση της μικρολευκοματινουρίας και της σπειροματοσκληρότητας, χωρίς σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης, σε πρότυπα νατριοευσταθισμένων επιμύων DSHF (Dahl salt-sensitive rats with heart failure) με παράλληλη μείωση των παραπροϊόντων του οξειδωτικού stress που αποβάλλονταν στα ούρα (lipid peroxidation products, hydrogen peroxide)⁵⁵.

Η υπερομοκυστεϊναιμία, δηλαδή τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεϊνης του πλάσματος, θεωρείται ότι αποτελούν πιθανό παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου¹⁰⁻¹⁶. Στους ανθρώπους το φυσιολογικό εύρος των επιπέδων της ομοκυστεϊνης είναι μεταξύ 5 και 15 $\mu\text{mol/L}$. Ήπιο και μέτρια υπερομοκυστεϊναιμία θεωρούνται τα επίπεδα 15-30 και 30-100 $\mu\text{mol/L}$, αντίστοιχα⁵⁶. Τα επίπεδα της ομοκυστεϊνης του πλάσματος εξαρτώνται από γε-

νετικούς και επίκτητους παράγοντες. Οι γυναίκες έχουν χαμηλότερα επίπεδα από τους άνδρες ενώ παρατηρείται μια αύξηση των επιπέδων με την ηλικία και στα δύο φύλα. Η νεφρική λειτουργία έχει επίσης σημαντική επίδραση στα επίπεδα της ομοκυστεϊνης, πιθανόν λόγω το ότι οι νεφροί συμμετέχουν στην κάθαρσή της. Έτσι σε ασθενείς τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας υπάρχει πολύ συχνά υπερομοκυστεϊναιμία⁵⁷. Διαιτητικοί παράγοντες, όπως η πρόσληψη επαρκών ποσοτήτων βιταμινών B6, B12, και φυλλικού οξέος έχουν αντίστροφη συσχέτιση με τα επίπεδα της ομοκυστεϊνης. Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν υψηλότερα επίπεδα ομοκυστεϊνης σε ασθενείς με εγκατεστημένη αγγειακή νόσο, σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα^{58,59}. Η υπερομοκυστεϊναιμία έχει συνδεθεί με ιστοπαθολογικές εκδηλώσεις αγγειακής βλάβης συμπεριλαμβανομένης και της υπερπλασίας και υπερτροφίας των λείων μυϊκών ινών, της αναστολής της ινωδολυτικής δραστηριότητας του πλάσματος και γενικότερα με αιμοστατικές διαταραχές που συνηγορούν υπέρ μιας προθρομβωτικής κατάστασης⁵⁹. Φαρμακευτικοί παράγοντες που μειώνουν τα επίπεδα της ομοκυστεϊνης είναι τα βιταμινούχα σκευάσματα που περιέχουν τις βιταμίνες B6, B12 και φυλλικό οξύ⁵⁷, ενώ η επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι άγνωστη. Τα τελευταία χρόνια αναφέρεται σε πολλές μελέτες μια σχετικά ευεργετική επίδραση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης στους διάφορους παράγοντες της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας⁴⁹⁻⁵⁴. Ο μηχανισμός με τον οποίο πιθανολογείται ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου θα μπορούσαν να μειώσουν τα επίπεδα της ομοκυστεϊνης, όπως η ιμιδαπρίλη στη δική μας μελέτη, είναι μέσω της βελτίωσης της ενδοθηλιακής λειτουργίας που επιφέρουν. Η αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης προκαλεί αφενός καταστολή της παραγωγής της αγγειοτενσίνης II, αφετέρου αύξηση των δραστικών επιπέδων της βραδυκινίνης και του μονοξειδίου του αζώτου, μηχανισμοί οι οποίοι έχει δείχθει ότι βελτιώνουν τη διαταραγμένη ενδοθηλιακή λειτουργία⁴⁹⁻⁵³. Αντίστροφα, έχει περιγραφεί σε πρόσφατη μελέτη ότι η προερχόμενη από τη χορήγηση μεθειονίνης (επαγόμενη) υπερομοκυστεϊναιμία προκαλεί διαταραχή στην αγγειακή αντιδραστικότητα (cerebrovascular reactivity-CVR) των εγκεφαλικών αγγείων, ενός παράγοντα που αποτελεί δείκτη της ικανότητας αυτορρυθμίσεως των εγκεφαλικών αγγείων.

γείων, ο οποίος διατηρεί σταθερή τη ροή, παρά τις ευρείες μεταβολές που συμβαίνουν στην πίεση άρδευσης. Στην παραπάνω δε μελέτη οι ασθενείς που πήραν θεραπεία τον αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου κιναπρίλη παρουσίασαν σημαντική μείωση της διαταραχής αυτής⁶⁰.

Τέλος, ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν μόνο σε 5 (4%) ασθενείς της μελέτης. Το συχνότερο ενόχλημα, όπως συμβαίνει με όλους τους ΑΜΕΑ, ήταν ο βήχας που όμως στη μελέτη μας ήταν εντυπωσιακά σπανιότερος (μόνο σε δυο ασθενείς και ποσοστό <2%) από ότι σε παρόμοιες μελέτες με άλλους ΑΜΕΑ, όπου αναφέρονται ποσοστά 15-30%. Τα ποσοστά του βήχα ήταν παρόμοια με αυτά της Ιαπωνικής μελέτης (2,8%) και μικρότερα της Ευρωπαϊκής (13%). Ο ακριβής μηχανισμός της έκλυσης του βήχα δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Μια εξήγηση είναι η συμμετοχή της βραδυκινίνης και της ουσίας P⁶¹. Η μικρότερη συχνότητα του βήχα που παρατηρείται με την ιμιδαπρίλη σε σχέση με τους άλλους ΑΜΕΑ, αναφέρεται και σε μια σύνοψη των αποτελεσμάτων συγκριτικών μελετών με άλλους ΑΜΕΑ από τους Sasaguri et al, οι οποίοι περιέγραψαν 14 φορές μικρότερη επίπτωση βήχα στους ασθενείς που ελάμβαναν ιμιδαπρίλη σε σύγκριση με τους άλλους αναστολείς ΜΕΑ (όπως καπτοπρίλη, εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη) και ως πιθανό μηχανισμό προτείνουν το μικρότερο ποσοστό συσσώρευσης και το μικρότερο βαθμό ενεργοποίησης της βραδυκινίνης που προκάλεσε η ιμιδαπρίλη σε σύγκριση με τους άλλους ΑΜΕΑ (62).

Συμπερασματικά, η χορήγηση της ιμιδαπρίλης, ενός νεότερου αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ΙΙ, σε ασθενείς με ήπια-μέτρια ιδιοπαθή υπέρταση ρύθμισε ως μονοθεραπεία την αρτηριακή πίεση σε ποσοστό 60%, ενώ σε συνδυασμό με τη χλωροθαλιδόνη το ποσοστό αυτό έφθασε στο 90%. Σημαντικά ευνοϊκή ήταν ακόμη η επίδρασή της και στους υπόλοιπους γνωστούς και καθιερωμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (όπως το λιπιδαιμικό profile, το σωματικό βάρος, η νεφρική λειτουργία, οι ηλεκτρολύτες, κλπ) αλλά και στους νεότερους παράγοντες κινδύνου όπως είναι η μικρολευκωματινουρία και ομοκυστεϊναιμία, οι οποίοι τα τελευταία χρόνια τείνουν να καθιερωθούν σαν επιβηθητικοί και απαραίτητοι στην αξιολόγηση του συνολικού κινδύνου κάθε υπερτασικού ασθενή.

SUMMARY

Zebekakis P, Tziolas I, Hatzistavri L, Gousopoulos S, Petridis D, Sarafidis P, Diamantopoulos A, Pidonia I, Lasaridis A. The effect of antihypertensive therapy with imidapril as monotherapy and in combination with chlorthalidone on arterial blood pressure and other cardiovascular risk factors in hypertensive patients. Arterial Hypertension 2004; 13: 129 - 142.

Hypertension, microalbuminuria and possibly hyperhomocysteinemia, consist of independent cardiovascular risk factors. The aim of our study was to evaluate the efficacy and safety of imidapril as monotherapy and in combination with the diuretic chlorthalidone, on blood pressure control and on the other cardiovascular risk factors (namely pulse pressure, lipid profile, microalbuminuria and hyperhomocysteinemia) in patients with 1st and 2nd stage of essential hypertension. *Patients and methods:* One hundred and fifteen hypertensive patients, aged 55.2±9.8 years, after a two-week wash out period, started therapy with 10 mg imidapril. After two weeks the dose increased to 20 mg imidapril for another month, if their blood pressure had not reached the target of 140/90 mm Hg. Then in their therapy, chlorthalidone was added at the dose of 12.5 mg and after one month it increased to 25 mg for another 3 months. At baseline and on the last visit after 4 months of therapy with imidapril and chlorthalidone the blood pressure (systolic, diastolic and pulse pressure) was measured three times by a mercury sphygmomanometer. At the same time routine serum biochemical and hematological parameters were measured by standard methods and serum homocysteine levels were measured by an immune fluorescence polarization method. Also at baseline and at the end of the study in two non-consecutive morning urine samples microalbuminuria (as the ratio of albumine/creatinine) was assessed by an immunoturbidometric method. *Results:* Mean arterial blood pressure decreased significantly after therapy by 23/12 mmHg, systolic/diastolic (from 157±12/96±8 to 13±7.2/84±4 mmHg, p=0.0001). Pulse pressure decreased also significantly by 10.5 mmHg (from 60.6±13.6 to 50.1±8.3 mm Hg, p=0.0001). Sixty-eight patients (59%) reached control of their blood pressure with imidapril as monotherapy and the rest of them by its combination with chlorthalidone. Cholesterol and triglycerides decreased significantly from 241.7±42.9 to 227.5±33.9, p=0.0001 and from 158.8 ±96.3 to 148.2 ±78.6 mg/dl, p=0.004, respectively, but HDL didn't change during therapy. Microalbuminuria decreased by 33% (from 12.8±6.0 to 9.4±4.0 mg/g,

$p=0.0001$) and serum homocysteine decreased by 25% (from 13.6 ± 3.6 to 12.3 ± 3.0 $\mu\text{mol/L}$, $p=0.0001$) during antihypertensive therapy. Study drugs were well tolerated, so only three patients stopped them (one because of cough). *In conclusion*, imidapril as monotherapy and in combination with the diuretic chlorthalidone was effective and safe antihypertensive therapy. Additionally, it caused favorable effects not only on the other established cardiovascular risk factors (as lipids) but and on the newest ones as microalbuminuria and homocysteinaemia.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med* 2001; 161:1183-1192.
2. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure, cholesterol, and stroke in Eastern Asia. *Lancet* 1998; 352: 1801-1807.
3. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
4. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
5. Van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1-8.
6. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM, McKee PA, Feinleib M. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. The Framingham study. *N Engl J Med* 1972; 287: 781-787.
7. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-18.
8. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. For the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
10. Nygard O, Vollset S, Refsum H, et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995; 274: 1526-1533.
11. Graham I, Daly L, Refsum H, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775-1781.
12. Castelli W. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1996; 124(suppl.): S1-S9.
13. Montalescot G, Ankri A, Chadeaux-Vekemans B, et al. Plasma homocysteine and the extent of atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Intern J Cardiol* 1997; 60: 295-300.
14. Malinow MR, Ducimetiere P, Luc G, et al. Plasma homocyst(e)ine levels and graded risk for myocardial infarction: findings in two populations at contrasting risk for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996; 126: 27-34.
15. Nehler MR, Taylor LM, Porter JM. Homocysteinemia as a risk factor for atherosclerosis: a review. *Cardiovasc Surg* 1997; 5: 556-567.
16. Oparil S, Oberman A. Non-traditional cardiovascular risk factors. *Am J Med Sci* 1999; 317: 193- 207.
17. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 611-616.
18. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity: the Swedish Trial in Old Patients with hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-1756.
19. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complication in type-2 diabetes: UKPDS39. *BMJ* 1999; 317: 713-720.
20. Suzuki S, Mori M, Kusano S. Circadian variation in blood pressure and pharmacokinetics following single and consecutive doses of angiotensin-converting enzyme inhibition ACE/TA-6366 (imidapril hydrochloride) in patients with essential hypertension. *Jpn J Clin Exp Med* 1992; 69: 636-648.
21. Friedewald WT, Levy RL, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
22. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinin clearance from serum creatinin. *Nephron* 1975; 16: 31-41.
23. Mogensen CE, Chachati A, Christensen CK, et al. Microalbuminuria : An early marker of renal involvement in diabetes. *Uremia Investigation* 1986; 9: 85-95.
24. Mattix HJ, Hsu CY, Shaykevich S, Curhan G. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: Implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1034-1039.
25. Shichandler M, Moor E. Rapid, fully automated measurements of plasma homocysteine with the Abbott IMX analyzer. *Clin Chem* 1995; 41: 991-994.
26. Fiskerstrand T, Refsum H, Kvalheim G, et al. Homocysteine and other thiols in plasma and urine: automated determination and sample stability. *Clin Chem* 1993;

- 39: 263-271.
27. *Still RA, McDowell IF.* Clinical implication of plasma homocysteine measurement in cardiovascular disease. *J Clin Pathol* 1998; 51: 183-188.
 28. *Frantzen F, Faaren AL, Alfheim I, Nordhei AK.* Enzyme conversion immunoassay for determining total homocysteine in plasma or serum. *Clin Chem* 1998;44: 311-316.
 29. *Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D.* Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354-360.
 30. *Saruta T, Omae T, Limura O, et al.* Efficacy and safety of imidapril hydrochloride (ACE/TA-6366) an angiotensin converting enzyme inhibitor, as long-term treatment for essential hypertension. *J Clin Ther Med* 1991; 7: 2715-2735.
 31. *Dews I, VandenBurg M.* A 52-week, open-label, dose-titration safety study of imidapril in the treatment of mild to moderate Hypertension. *Curr Ther Res Clin Exp* 2001; 62: 167-176.
 32. *Staessen J A, Gasowski J, Wang JG, et al.* Risks of untreated and treated isolated hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-872.
 33. *Neal B, Mac Mahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration:* Effects of ACE-inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.* *Lancet* 2000; 356: 1955-1964.
 34. *Schrier RW, Estacio RO.* The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of non-diabetic renal disease: a pooled analysis of individual-patient data from 11 randomized , controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 135: 138-139.
 35. *HOPE Study Investigators.* Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
 36. *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators.* Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
 37. *Watanabe T, et al.* Glucose metabolism during treatment with imidapril hydrochloride (ACE/TA-6366) in essential hypertension. *Basic Pharmacol Ther* 1991; 19: 4203.
 38. *Ross TT, Palatini P.* Clinical value of microalbuminuria in hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 645-654.
 39. *Campese VM, Bianchi S, Bigazzi R.* Is microalbuminuria a predictor of cardiovascular and renal disease in patients with essential hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9: 143-147.
 40. *Mimran A, Ribstein J, DuCailar G.* Microalbuminuria in essential hypertension . *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8: 359-363.
 41. *Hillege HL, Jansen WMT, Bak AA, et al.* Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factor and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001; 249: 519-526.
 42. *Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q, et al.* Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-426.
 43. *Mimran A, Ribstein J, DuCailar G.* Is microalbuminuria a marker of early intrarenal vascular dysfunction in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 1008-1021.
 44. *Maatson DL, Cowley AW.* Renal mechanisms of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8: 217-224.
 45. *Imig JD, Inscho EW.* Adaptations of the renal microcirculation to hypertension. *Microcirculation* 2002;9: 315-328.
 46. *Luke RG.* Hypertensive nephrosclerotic pathogenesis and prevalence. Essential hypertension is an important cause of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2271-2278.
 47. *Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P.* Atherosclerosis risk factors and the vascular endothelium. *Am Heart J* 1996; 131: 379-384.
 48. *Panza JA.* Endothelium dysfunction in essential hypertension. *Clin Cardiol* 1997; 20 (suppl II): 26-33.
 49. *Anderson T.* BANFF: an update *Can J Cardiol.* 1999; 15(Suppl B): 29-30.
 50. *Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F.* Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 60-66.
 51. *Schlaifer JD, Wargovich TJ, O'Neill B, et al.* Effects of quinapril on coronary blood flow in coronary artery disease patients with endothelial dysfunction. *TREND Investigators. Trial on Reversing Endothelial Dysfunction.* *Am J Cardiol* 1997; 80: 1594-1597.
 52. *Oosterga M, Voors AA, Buikema H, et al.* Angiotensin II formation in human vasculature after chronic ACE inhibition: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *QUO VADIS Investigators.* *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14: 55-60.
 53. *Pepine CJ, Rouleau JL, Annis K, et al.* QUASAR Study Group. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on transient ischemia: the Quinapril Anti-Ischemia and Symptoms of Angina Reduction (QUASAR) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2049-59.
 54. *Glasser SP.* Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors: Are they preferred first-line therapy? *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 392-397.
 55. *Tojo A, Onozato ML, Kobayashi N, Goto A, Matsuoka H, Fujita T.* Angiotensin II and oxidative stress in Dahl Salt-sensitive rat with heart failure. *Hypertension* 2002; 40: 834-839.
 56. *Bartolotto L, Safar M, Billaud E, et al.* Plasma homocysteine, aortic stiffness, and renal function in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 837-842.
 57. *Γρέκας Δ, Μακέδου Α, Θεοδορίδου Α, και συν.* Συγκέ-

- ντρωση της ομοκυστεΐνης πλάσματος σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Επίδραση της θεραπείας υποκατάστασης με φολικό οξύ στην υπερομοκυστεΐναιμία ασθενών που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση. *Ελληνική Νεφρολογία* 2001; 13: 273-280.
58. *Moghadasian MH, McManus BM, Frolich JJ.* Homocyst(e)ine and coronary artery disease: clinical evidence and genetic and metabolic background. *Arch Intern Med* 1997;157: 2299-2308.
59. *Βυσσούλης ΓΠ, Αραπογιάννη ΑΝ, Καρπάνου ΕΔ, και συν.* Υπερομοκυστεΐναιμία και μικρολευκωματινουρία στην αρτηριακή υπέρταση. *Αρτηριακή Υπέρταση* 2000; 9: 23-28.
60. *Chao CL, Lee YT.* Impairment of cerebrovascular reactivity by methionine-induced hyperhomocysteinemia and amelioration by quinapril treatment. *Stroke* 2000; 31: 2907-2911.
61. *Sugiura M, Ogiku N, Kubo M, Narita H.* Studies on imidapril hydrochloride, a novel ACE inhibitor with low incidence of dry cough, *Jpn Pharmacol Ther* 1994; 22(1): 19-39.
62. *Sasaguri M, Ideishi M, Kinoshita A, Arakawa K.* Differential inhibitor of bradykinin hydrolysis by four ACE- Inhibitors: a possible explanation for differences in induced coughing. *Hypertens Res* 1994; 17 (4): 253-258.