

Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Facultatea de Medicină



**EFECTELE TRATAMENTULUI CU VALSARTAN
VERSUS NEBIVOLOL ASUPRA PARAMETRILOR
MONITORIZĂRII AMBULATORII A TENSIUNII
ARTERIALE LA PACIENȚII HIPERTENSIVI**

- TEZĂ DE DOCTORAT -

REZUMAT

Conducător științific:

Prof.Dr. Caius DUNCEA

Doctorand:

Ștefania Luminița NEGREA

- 2010 -

CUPRINS

Cuprins.....	- 1 -
LISTA ABREVIERILOR UTILIZATE.....	- 3 -
Introducere.....	- 4 -
PARTEA GENERALĂ – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	- 6 -
Capitolul 1. Date privind Hipertensiunea Arterială Esențială.....	- 6 -
1.1. Date epidemiologice.....	- 6 -
1.2. Măsurarea tensiunii arteriale.....	- 7 -
1.3. Definiția și clasificarea HTA.....	- 9 -
1.4. Diagnosticul HTA.....	- 14 -
1.5. Evoluția și complicațiile HTA esențială.....	- 17 -
1.6. Sistemul Renină Angiotensină Aldosteron și implicațiile sale în HTA.....	- 21 -
1.6.1. Efecte ale Angiotensinei II în organism.....	- 22 -
1.6.2. Receptorii pentru angiotensină II.....	- 24 -
Capitolul 2. Strategii de tratament al Hipertensiunii Arteriale.....	- 27 -
2.2. Blocanții Receptorilor AT1 ai Angiotensinei II în tratamentul HTA.....	- 32 -
2.2.1. Mecanismul de acțiune.....	- 32 -
2.2.2. Indicațiile clinice.....	- 33 -
2.2.3. Efectele adverse și contraindicațiile.....	- 34 -
2.2.4. Reprezentanții Blocanților Receptorilor AT1 ai Angiotensinei II folosiți în practica clinică.....	- 35 -
2.3. Beta Blocantele în tratamentul Hipertensiunii Arteriale.....	- 39 -
2.3.1. Mecanismul de acțiune.....	- 39 -
2.3.2. Indicațiile clinice.....	- 40 -
2.3.3. Efectele adverse și contraindicațiile.....	- 41 -
2.3.4. Reprezentanții Beta Blocanților în practica clinică.....	- 42 -
PARTEA SPECIALĂ – CERCETĂRI PERSONALE.....	- 45 -
Capitolul 3. Efectele tratamentului cu Valsartan versus Nebivolol asupra parametrilor determinați la MATA la pacienții hipertensivi.....	- 45 -
3.1. Date generale, scop și obiective.....	- 45 -
3.2. Material și Metodă.....	- 48 -
3.3. Rezultate.....	- 57 -
3.3.1. Evoluția TAS ȘI TAD medie pe timpul zilei, nopții și pe 24 de ore.....	- 59 -
3.3.2. Evoluția variabilității TA.....	- 104 -
3.3.3. Evoluția presiunii pulsului (PP) pe 24 ore.....	- 119 -
3.3.4. Evoluția indexului global de omogenitate.....	- 121 -
3.4. Discuții.....	- 123 -
3.5. Concluzii.....	- 133 -
Capitolul 4. Efectele tratamentului pacienților hipertensivi cu Valsartan versus Nebivolol asupra tipurilor de profil diurn al TA determinat prin MATA.....	- 135 -
4.1. Date generale, scop și obiective.....	- 135 -
4.2. Material și Metodă.....	- 137 -
4.3. Rezultate.....	- 143 -
4.3.1. Repartiția tipurilor de profil diurn pentru TAS la pacienții hipertensivi tratați cu Valsartan sau Nebivolol.....	- 143 -
4.3.2. Evoluția tipurilor de profil diurn pentru TAS.....	- 149 -
4.3.3. Repartiția tipurilor de profil diurn pentru TAD la pacienții hipertensivi tratați cu Valsartan sau Nebivolol.....	- 154 -
4.3.4. Evoluția tipurilor de profil diurn pentru TAD sub tratament antihipertensiv cu Valsartan sau Nebivolol.....	- 160 -
4.4. Discuții.....	- 164 -
4.5. Concluzii.....	- 169 -
Concluzii Generale.....	- 172 -
Referințe.....	- 173 -

CUVINTE CHEIE: monitorizarea ambulatorie automată, indicii monitorizării ambulatorii automate, Blocanții Receptorilor AT1 ai Angiotensinei II, Beta Blocante, profilul diurn

Efectele tratamentului cu Valsartan versus Nebivolol asupra parametrilor determinați la MATA la pacienții hipertensivi

Date generale, scop și obiective.

Hipertensiunea arterială (HTA) este un factor de risc independent pentru toate tipurile anatomico-clinice ale bolii cardiace ischemice și este factorul de risc major pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, pentru boala cerebrovasculară, renală și pentru modificările vasculare la nivelul arterelor centrale și periferice. Conform datelor studiului Framingham riscul de eveniment major cardiovascular în următorii 10 ani, la hipertensivii cu HTA grad II care asociază 1-2 factori de risc, este de aproximativ 15-20% și de aproximativ 20-30% la hipertensivii cu HTA grad III risc adițional înalt.

În pofida recunoașterii prevalenței înalte a HTA și a riscului crescut de complicații, precum și în pofida numeroaselor progrese realizate în tratamentul HTA, majoritatea pacienților hipertensivi rămân inadecvat tratați sau netratați deloc. Măsurile terapeutice de control al tensiunii arteriale (TA) pot influența evoluția complicațiilor majore ale TA, de aceea cele trei obiective majore ale tratamentului antihipertensiv sunt: controlul adecvat al TA prin reducerea TA la nivelele considerate ca țintă, protecția organelor țintă și tolerabilitatea crescută, folosind orice agent antihipertensiv dovedit eficace.

Sunt numeroase evidențe care corelează semnificativ TA ambulatorie determinată prin MATA (monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale) cu prognosticul pe termen lung la pacienții cu HTA. Acesta este motivul pentru care MATA este foarte utilă când medicul se confruntă cu decizia inițierii unui tratament la pacientul hipertensiv și cu urmărirea adecvată a eficienței terapeutice.

La baza alegerii studiului nostru clinic prospectiv a stat ideea evaluării influenței medicației de durată cu Blocant al Receptorilor AT1 ai Angiotensinei II –Valsartan versus tratamentul cu Beta Blocant cardioselectiv - Nebivolol, asupra unor parametri obținuți prin MATA la pacienții hipertensivi.

Am emis ipoteza că performanța unor terapii antihipertensive, în cazul nostru tratamentul antihipertensiv cu Blocant al Receptorilor AT1 ai Angiotensinei II sau Beta Blocant ultracardioselectiv, poate fi evaluată prin diferiți parametri determinați la MATA.

Am ales cele două terapii, deoarece există o lipsă de date comparative în literatură în privința efectului diferiților agenți terapeutici și în mod particular a tratamentului cu Blocant al Receptorilor AT1 ai Angiotensinei II, versus tratamentul cu Beta-Blocant asupra parametrilor determinați la MATA, la pacienții hipertensivi. La nivel mondial, în tratamentul HTA, Valsartanul este cel mai folosit agent din clasa Blocanților Receptorilor de Angiotensină II. Nebivololul este un beta blocant de nouă generație, ultraselectiv, care și-a dovedit eficiența în tratamentul HTA. *Obiectivele studiului* au fost: 1) evaluarea prin MATA a efectelor tratamentului cu Blocant al Receptorilor AT1 ai Angiotensinei II asupra următorilor parametri determinați prin MATA: media tensiunii arteriale sistolice (TAS) și diastolice (TAD) din perioada de zi, noapte și 24 ore, variabilitatea tensiunii arteriale sistolice și diastolice din perioada de zi, noapte și 24 ore, presiunea pulsului/ 24 ore, indexul global de omogenitate/24 ore pentru TAS și pentru TAD, la pacienți cu HTA grad II – III, risc adițional moderat și înalt după 6 luni și după 12 luni de tratament cu Valsartan respectiv Nebivolol 2) Evaluarea prin MATA a efectelor tratamentului cu Blocant al Receptorilor AT1 ai Angiotensinei II comparativ cu tratamentul cu Beta Blocant cardioselectiv asupra parametrilor amintiți mai sus 3) Urmărirea evoluției parametrilor determinați prin MATA în funcție de sexul pacienților hipertensivi tratați cu Valsartan sau Nebivolol.

Material și Metodă. Prezentul studiu a fost un studiu clinic prospectiv, pe un lot de optzeci de pacienți hipertensivi în evidența Centrului de Diagnostic și Tratament –Cabinet Cardiologie Cluj-Napoca în perioada ianuarie anul 2005 până în luna august anul 2008. Hipertensiunea arterială a fost definită conform criteriilor Ghidului Societății Europene de Hipertensiune și Cardiologie - ESH/ESC 2007, ca TAS \geq 140mmHg și/sau TAD \geq 90mmHg. Clasificarea severității HTA s-a realizat conform recomandărilor Ghidului Societății Europene de Cardiologie din 2007 privind managementul hipertensiunii arteriale în:

HTA grad 1 pentru TAS =140-159mmHg și/sau TAD=90-99mmHg

HTA grad 2 pentru TAS= 160-179mmHg și/sau TAD=100-109mmHg

HTA grad 3 pentru TAS \geq 180 mmHg și / sau TAD \geq 110mmHg

Criteriile de includere în studiu au fost: 1) Pacienți diagnosticați cu HTA esențială grad II-III risc adițional moderat și înalt conform recomandării ghidului 2007 [25]. 2) Prezența ritmului sinusal deoarece dispozitivele ABPM nu dau citiri acurate, la pacienții cu ritm neregulat (ExV sau FiA) sau la cei cu brațe mari. 3) Consimțământ informat scris al pacientului bazat pe informarea pacientului privind obiectivele studiului, metodologia și tratamentul administrat

Criteriile de excludere din studiu au fost: HTA secundară, Cardiopatie ischemică, ICC NYHA III-IV, Tulburările de ritm și de conducere, Frecvența cardiacă <60b/min, Valvulopatii, Pericardită, miocardită, Cardiomiopatie hipertrofică și dilatativă, Diabet zaharat, BPCO, AVC, afectare renală sau hepatică gravă, anemie, Intoleranță la regimurile terapeutice luate în studiu, Pacienți aflați sub tratament antihipertensiv anterior includerii în studiu.

Pacienții hipertensivi au fost împărțiți aleator, în 2 loturi, în funcție de medicație:

Lotul A - a cuprins patruzeci și doi de pacienți care au primit tratament cu Valsartan 80-160mg/zi.

Lotul B - a cuprins treizeci și opt de pacienți care au primit tratament cu Nebivolol 5-10 mg/zi.



Figura 6. Designul studiului

Parametri evaluați au fost: tensiunea arterială, frecvența cardiacă, parametri de presiune determinați prin MATA: TAS medie/zi, TAS medie/ noapte, TAS medie/24 ore, TAD medie/zi, TAD medie/ noapte, TAD medie/24 ore, variabilitatea TAS medie/zi, SDTAS medie/noapte, SDTAD medie/zi, SDTAD medie/noapte, PP/24 ore, indexul de omogenitate. Monitorizarea automată ambulatorie a tensiunii arteriale (MATA) s-a efectuat folosind ca echipament Holter pentru TA, ABPM-04, 99/BP411 – Medibase. Valorile țintă ale TA pe baza determinărilor MATA, conform recomandărilor Ghidului European pentru managementul HTA din 2007, au fost considerate următoarele:

- Pentru TASmedie/zi <135mmHg și pentru TADmedie/zi <85mmHg
- Pentru TAS medie/noapte <120mmHg și TADmedie/noapte <70mmHg
- Pentru TAS/24 ore <130mmHg și TAD medie/ 24ore < 80 mmHg

Variabilitatea TAS medie, TAD medie, în intervalele de zi, de noapte și pe 24 ore este indicată prin deviația standard, față de media valorilor TA înregistrate. Deviația standard (SD), se calculează automat. Presiunea pulsului (PP) este dată de diferența dintre TA sistolică și diastolică (PP = TAS-TAD). Au fost considerate valori normale ale PP/24 ore =45-50mmHg. Smoothness index (SI) sau indice de omogenitate global/ 24 ore, care se exprimă matematic ca $SI = \frac{\Delta H}{SD\Delta H}$, unde ΔH este media modificărilor tensionale calculate pentru fiecare oră pe perioada a 24 de ore și $SD\Delta H$ este deviația standard a mediei [166]. Valorile tuturor indicilor prezentați mai sus au fost înregistrate inițial, după 6 luni de tratament, respectiv după 12 luni de tratament.

Analiza statistică a datelor. Pentru prelucrarea statistică s-a folosit programul SPSS versiunea 12.0. Valorile variabilelor cantitative au fost exprimate ca medie \pm DS (deviație standard). Variabilele calitative au fost exprimate procentual. Pragul de semnificație aplicat a fost de 5%.

Rezultate. În urma aplicării algoritmului de diagnostic și a criteriilor de includere și excludere, au fost înrolați 80 de pacienți cu HTA esențială grad II-III risc adițional moderat și înalt; 52,5 % au fost femei și 47,5 % au fost bărbați, vârsta medie a întregului grup fiind de 56,7 \pm 13,75 ani. Pacienții au fost împărțiți aleator, în 2 loturi, în funcție de medicație: *LOTUL A* – a cuprins patruzeci și doi pacienți hipertensivi, cu vârsta medie de 56,76 \pm 14,2 ani, cu un raport pe sexe: 20 bărbați și 22 de femei. Pacienților li s-a administrat tratamentul cu Valsartan 80-160mg/zi \pm diuretice. *Lotul B* - a cuprins treizeci și opt pacienți hipertensivi, cu vârsta medie a fost de 56,65 \pm 13,45 ani, cu un raport

pe sexe: 18 bărbați și 20 de femei. Pacienților li s-a administrat tratamentul cu Nebivolol 5-10 mg/zi ± diuretice. Nu au fost diferențe semnificative ($p > 0,05$) între cele două loturi privind caracteristicile inițiale.

Tabelul 13. Caracteristicile inițiale ale loturilor de pacienți hipertensivi tratați cu Valsartan și Nebivolol

	LOT A- Valsartan (n=42)	LOT B – Nebivolol (n=38)	p
Vârsta (ani)	56,76 ±14,2	56,65±13,45	ns.
Raport bărbați/femei (%)	47,6/52,4	47,4/52,6	ns.
BMI (kg/m ²)	31,5±4,6	30,3±3,6	ns
Factori de risc n(%)			
Istoric familial de HTA n(%)	14(33)	15(40)	ns
Fumători n(%)	16(38)	14(37)	ns
Consum de alcool n(%)	5(11,9)	7(18,42)	ns
Glicemia (mg/dl)	114±35,2	113±15,11	ns
Colesterol total (mg/dl)	195±34	198±37	ns
HDL colesterol (mg/dl)	45±11	56±18	ns
TG (mg/dl)	184±85	179±66	ns
TAS clinică (mmHg)	172,76 ±12,7	173,58±14,23	ns
TAD clinică (mmHg)	106,86±13,92	107,37±16,63	ns
Gradul HTA → grad II (%)	88,1	81,6	ns
→ grad III (%)	11,9	18,4	ns
<i>Valorile sunt media ± DS sau n(%), DS-deviația standard, ns=nesemnificativ, TAS=tensiune arterială sistolică, TAD= tensiune arterială diastolică, TG=trigliceridele</i>			

Tabelul 14. Valori inițiale ale indicilor urmăriți la MATA la loturile de pacienți hipertensivi tratați cu Valsartan și Nebivolol

Variabila	Lot A- Valsartan	Lot B- Nebivolol	Valoarea p
TAS medie/zi (mmHg)	162,95±7,41	165,57±7,24	0,314
TAD medie/zi (mmHg)	96,57±4,86	98,94±9,16	0,213
TAS medie/noapte (mmHg)	152,95±7,20	155,68±7,07	0,297
TAD medie/noapte (mmHg)	91,35±10,30	92,16±11,45	0,743
TAS medie/24 ore(mmHg)	158,07±6,89	160,82±6,97	0,633
TAD medie/24 ore(mmHg)	94,19±6,88	95,11±10,02	0,593
SD TAS/zi	26,17±8,61	26,13±7,48	0,985
SD TAS/noapte	17,83±6,02	14,13±8,18	0,365
SD TAD/zi	20,05±7,37	18,52±5,20	0,294
SD TAD/noapte	14,21±5,58	16,31±3,83	0,165
PP/24 ore	63,88±8,39	65,71±11,52	0,416
<i>Valorile sunt media ± DS, DS-deviația standard, ns=nesemnificativ, TAS=tensiunea arterială sistolică, TAD-tensiunea arterială diastolică</i>			

Evoluția TAS ȘI TAD medie pe timpul zilei, nopții și pe 24 de ore

Valorile inițiale ale TAS și TAD medie/timpul zilei, nopții și 24 ore nu au fost diferite din punct de vedere statistic ($p > 0,05$) între cele două loturi de pacienți hipertensivi, tratate cu Valsartan respectiv Nebivolol.

După 6 luni și 12 luni de tratament cu Valsartan sau Nebivolol: TAS medie/zi/noapte/24 ore respective TADmedie/zi/noapte/24 ore s-au redus semnificativ statistic comparativ cu valorile acestor parametri obținute anterior inițierii tratamentelor. Nu s-au observat diferențe semnificative statistic între cele două terapii Valsartan comparativ cu Nebivolol privind reducerea TAD medie/zi, TAS medie/noapte, TADmedie/noapte după 6 sau 12 luni de tratament. Reducerea TAS medie/zi/noapte/24 ore și a TAD medie/zi/noapte/24 ore a fost independentă de sexul pacienților. Nu s-a evidențiat o relație între sexul pacienților hipertensivi și atingerea valorilor țintă pentru TASmedie/zi după 6 luni sau 12 luni de tratament cu Valsartan sau Nebivolol.

A. Evoluția TAS medie/timpul zilei. După 6 luni de la inițierea tratamentului, s-a observat la ambele loturi o reducere semnificativă statistic a TAS medie/zi ($p < 0,001$) față de valorile inițiale fără diferențe semnificative din punct de vedere statistic ($p = 0,168$) privind scăderile TAS medie/zi între cele două loturi. Reducerea TAS medie/zi a fost semnificativ statistic mai mare în lotul A tratat cu Valsartan comparativ cu lotul B tratat cu Nebivolol ($35,02 \pm 7,45$ mmHg vs. $31,13 \pm 5,28$ mmHg; $p = 0,017$). Valorile țintă pentru TASmedie/timpul zilei au fost atinse cu o prevalență semnificativ statistic mai mare la lotul A - tratat cu Valsartan comparativ cu lotul B - tratat cu Nebivolol după 6 luni de tratament (41% vs. 26%, $p < 0,05$) și după 12 luni de tratament (71% vs. 53%, $p < 0,05$).

B. Evoluția TAD medie/pe timpul zilei. După 6 luni și 12 luni de la inițierea tratamentului cu Valsartan sau Nebivolol, s-a observat că TAD medie/zi s-a redus semnificativ statistic ($p < 0,001$) față de valorile inițiale fără diferențe semnificative statistic ($p = 0,083$) între cele două loturi de pacienți hipertensivi. Valorile țintă pentru TAD medie/timpul zilei au fost atinse cu o prevalență semnificativ statistic mai mare la lotul B - tratat cu Nebivolol comparativ cu lotul A - tratat cu Valsartan după 6 luni de tratament (52% vs. 32%, $p < 0,05$) și după 12 luni de tratament (79% vs. 55%, $p < 0,05$).

C. Evoluția TAS medie /timpul nopții. Valorile țintă pentru TAS medie/timpul nopții au fost atinse cu o prevalență semnificativ statistic mai mare la lotul A - tratat cu Valsartan comparativ cu lotul B - tratat cu Nebivolol după 6 luni de tratament (43% vs. 29%, $p < 0,05$) și după 12 luni de tratament (81% vs. 68%, $p < 0,05$).

D. Evoluția TAD medie/timpul nopții. Valorile țintă ale TAD medie/timpul nopții au fost atinse cu o prevalență semnificativă statistic mai mare după 6 luni de tratament la lotul B - tratat cu Nebivolol comparativ cu lotul A - tratat cu Valsartan ($p < 0,005$), observație documentată și ulterior după 12 luni de tratament.

E. Evoluția TAS medie /24 ore. După 6 luni tratamentul cu Valsartan a redus TAS medie/24 de ore, semnificativ statistic mai mult ($p = 0,018$) în lotul A - tratat cu Valsartan comparativ cu lotul B - tratat cu Nebivolol. După 12 luni tratamentul cu Valsartan a redus TAS medie/24 de ore, semnificativ statistic mai mult ($p = 0,042$) în lotul A - tratat cu Valsartan comparativ cu lotul B - tratat cu Nebivolol. Prevalența celor care au atins valorile țintă pentru TAS medie/24 ore a fost semnificativ statistic mai mare la lotul A - tratat cu Valsartan comparativ cu lotul B - tratat cu Nebivolol (46% vs 29%, $p < 0,05$) la 6 luni de tratament, observație documentată și ulterior la 12 luni de tratament (86% vs. 58%, $p < 0,05$).

F. Evoluția TADmedie /24 ore (mmHg). S-a obținut o scădere mai accentuată a TAD medie/24 ore, dar nesemnificativă din punct de vedere statistic ($p = 0,105$) la lotul B - tratat cu Nebivolol comparativ cu lotul A - tratat cu Valsartan atât după 6 cât și după 12 luni de tratament. Valorile țintă ale TAD medie/24 ore au fost atinse cu o prevalență semnificativ statistică mai mare la lotul B - tratat cu Nebivolol, comparativ cu lotul A - tratat cu Valsartan (37% vs. 48%, $p < 0,05$) la 6 luni de tratament, observație documentată și la 12 luni de tratament (61% vs. 75%, $p < 0,05$).

Evoluția variabilității TA. Valorile inițiale ale variabilității TAS medie/zi /noapte (SD TAS medie/zi/noapte) și TAD medie/zi/noapte (SDTAD medie/zi/noapte) au fost crescute și comparabile între cele două loturi, neexistând diferențe semnificative statistic între cele două loturi.

După 6 sau 12 luni de tratament cu Valsartan sau Nebivolol, s-a observat că variabilitatea TASmedie/zi/noapte și variabilitatea TAD medie/zi/ noapte s-a redus semnificativ ($p < 0,001$) față de valorile inițiale fără diferențe semnificative din punct de vedere statistic ($p > 0,05$) între loturi. Reducerea TAS sau TAD medie/timpul zilei sau nopții după 6 luni și 12 luni de tratament cu Valsartan sau Nebivolol a fost similară la sexul feminin, comparativ cu sexul masculin ($p > 0,05$).

Evoluția presiunii pulsului (PP) pe 24 ore. Valorile inițiale ale presiunii pulsului (PP)/24 ore au fost crescute, la ambele loturi de pacienți fără a se evidenția diferențe semnificative din punct de vedere statistic între cele două loturi ($p = 0,416$). După 6 luni și 12 luni de tratament cu Valsartan sau Nebivolol s-a observat că presiunea pulsului s-a redus semnificativ ($p < 0,001$) față de valorile inițiale fără diferențe semnificative statistic între cele două loturi ($p > 0,05$). Reducerea PP/24 ore la 6 luni și 12 luni de tratament cu Valsartan sau Nebivolol, a fost similară la sexul feminin comparativ cu sexul masculin.

Evoluția indexului global de omogenitate. Din prelucrarea datelor obținute la MATA în privința indexului de omogenitate („smoothness index”=SI) global pentru TAS (SITAS) și a indexului de omogenitate global pentru TAD (SITAD) au rezultat următoarele :

După 6 luni de tratament s-a constatat: o creștere similară a indexului de omogenitate pentru TAS medie/24 ore (SITASm/24h) la ambele loturi de pacienți, fără diferențe semnificative din punct de vedere statistic între loturi ($p = 0,152$) și o creștere similară a indexului de omogenitate pentru TAD medie/24 ore la ambele loturi de pacienți hipertensivi, fără diferențe semnificative din punct de vedere statistic între loturi ($p = 0,223$).

După 12 luni de tratament, fie cu Valsartan die cu Nebivolol, indexul de omogenitate pentru TASmedie/24ore (SITASm/24h) a crescut semnificativ statistic mai mult la lotul A, comparativ cu lotul B ($p = 0,014$). În schimb indexul de omogenitate pentru TAD medie/24ore (SITADm/24h) a crescut de asemenea, dar nu s-au evidențiat diferențe semnificative din punct de vedere statistic, între loturile de pacienți hipertensivi ($p = 0,078$).

Discuții. Rezultatele obținute de noi în privința indicilor MATA sunt în concordanță cu cele obținute în alte studii anterioare din literatura de specialitate.

Concluzii. Conform datelor studiului nostru tratamentul HTA timp de 6 luni cu Valsartan sau Nebivolol are ca rezultat reducere semnificativă statistic a valorilor inițiale ale parametrilor evaluați la MATA cu un efect antihipertensiv semnificativ statistic mai omogen sub tratamentul cu Valsartan comparativ cu cel cu Nebivolol.

Efectele tratamentului pacienților hipertensivi cu Valsartan versus Nebivolol asupra tipurilor de profil diurn al TA determinat prin MATA

Date generale, scop și obiective. În mod normal în timpul nopții, pe perioada de somn, se produce o scădere fiziologică a TA numită „dip” a TA sistolice și diastolice, comparativ cu valorile din timpul zilei. Această variație zi-noapte a TA definește „indexul diurn” care se exprimă procentual: $(TAMedie\ ziu - TAMedie\ noaptea) / TAMedie\ ziu \times 100$ și este diferit pentru TAS și TAD. În funcție de acest index, se descriu mai multe tipuri de profil diurn: „dipper” (D), „non-dipper” (ND), „extreme-dipper” (ED), „reverse-dipper” (RD).

Ținând cont de importanța MATA în aprecierea profilului diurn al TA și importanța aprecierii tipului de profil diurn la pacienții hipertensivi, în condițiile unei lipse de date din literatură care să evalueze efectele terapiei hipotensoare asupra profilelor diurne, ne-am propus să evaluăm efectele tratamentului cu Blocant al Receptorilor AT1 ai Angiotensinei II - Valsartan versus tratamentul cu Beta Blocant cardioselectiv - Nebivolol, asupra profilului diurn apreciat pe baza „indexului diurn” pentru TAS și TAD determinat prin MATA pe 24 de ore, la pacienți nou diagnosticați cu HTA esențială grad II- III, risc adițional moderat, înalt.

Obiectivele studiului au fost: Evaluarea prin MATA a indexului diurn pentru TAS și TAD în vederea stabilirii tipului de profil diurn, la pacienții hipertensivi și evaluarea prin MATA a efectelor tratamentului cu Blocant al Receptorilor AT1 ai Angiotensinei II versus Beta Blocant cardioselectiv, asupra tipului de profil diurn pentru TAS și pentru TAD la pacienții hipertensivi.

Material și Metodă. A fost un studiu clinic prospectiv care a cuprins în final un număr de 80 de pacienți hipertensivi.

Criteriile de includere în studiu și **excludere** au fost aceleași ca cele folosite în primul studiu al tezei. Pacienții au fost împărțiți aleator, în două loturi, în funcție de medicație folosind două

preparate Valsartan și Nebivolol:lotul A a cuprins 42 de pacienți care au primit ca tratament cu Valsartan 80-160mg/zi și lotul B - a cuprins 38 de pacienți care au primit ca tratament Nebivolol 5-10 mg/zi. Tratamentele s-au început cu doze mici și s-au crescut treptat în funcție de valorile TA. Monitorizarea automată ambulatorie a tensiunii arteriale (MATA) s-a efectuat folosind ca echipament Holter pentru TA, ABPM-04, 99/BP411 – Medibase. La Monitorizarea Ambulatorie a Tensiunii Arteriale în acest studiu s-au urmărit următorul parametru: Indexul diurn (ID), este considerat normal la valori $>10\%$ și se exprimă procentual, pe baza următoarei formule [163]: $ID = \frac{\text{Tamdie din timpul zilei} - \text{TA medie din timpul nopții}}{\text{TA medie din timpul zilei}} \times 100$. Acesta e diferit pentru TA sistolică și TA diastolică, motiv pentru care acest comportament a fost descris separat în raport. Pe baza indexului diurn, pacienții hipertensivi, au fost încadrați în următoarele tipuri de profil diurn: “Dipper” (D): prezintă un grad normal de reducere a TA în orele nocturne $10\% \leq ID < 20\%$; “Non-dipper” (ND): prezintă un grad insuficient sau absența micșorării TA în orele nocturne $0 \leq ID < 10\%$; “Extreme dipper” (ED): prezintă o micșorare a TA în orele nocturne mai mare decât normal, $ID \geq 20\%$; “Reverse dipper” (RD): prezintă creșterea constantă a TA în orele nocturne, $ID < 0$ [33,164]. Tipurile de profil diurn stabilit pe baza indexului diurn s-a evaluat anterior tratamentului și la 6 luni respectiv la 12 luni de tratament cu Valsartan sau Nebivolol. S-a urmărit la fiecare dintre cele două loturi de pacienți hipertensivi evoluția fiecărui tip de profil diurn la 6 luni și la 12 luni de tratament cu Valsartan respectiv cu Nebivolol, comparativ cu tipul de profil diurn anterior de administrarea tratamentului și comparativ între cele două terapii Valsartan versus Nebivolol.

Analiza statistică a datelor. Pentru prelucrarea statistică s-a folosit programul SPSS versiunea 12.0 și Statistica versiunea 8. Compararea a două proporții s-a făcut pentru un prag de semnificație de 5% (testul Z de comparare a două proporții).

Rezultate

Repartiția tipurilor de profil diurn pentru TAS la pacienții hipertensivi tratați cu Valsartan sau Nebivolol

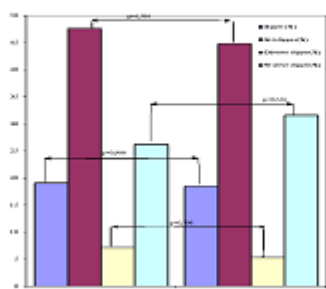


Fig.70

Fig.70. Profilul diurn stabilit pe baza IDTAS al pacienților hipertensivi anterior tratamentului cu Valsartan sau Nebivolol

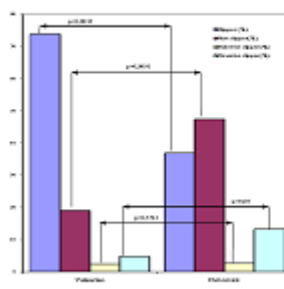


Fig.71

Fig.71. Profilul diurn stabilit pe baza IDTAS al pacienților hipertensivi după 6 luni de tratament cu Valsartan sau Nebivolol

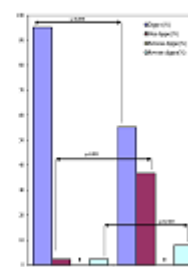


Fig.72

Fig. 72. Profilul diurn stabilit pe baza IDTAS al pacienților hipertensivi după 12 luni de tratament cu Valsartan sau Nebivolol

Anterior tratamentului – în ambele loturi de pacienți hipertensivi cea mai crescută prevalență s-a observat pentru profilul diurn “non-dipper” comparativ cu celelalte tipuri de profil diurn: în lotul A- tratat cu Valsartan și în lotul B - tratat cu Nebivolol. În ambele loturi de pacienți, cea mai scăzută prevalență semnificativă statistic s-a observat pentru profilul diurn “extreme dipper” comparativ cu celelalte tipuri de profil diurn.

După 6 luni de tratament cu Valsartan sau Nebivolol-cea mai crescută prevalență s-a observat pentru profilul diurn: “dipper” la lotul A – tratat cu Valsartan și pentru profilul diurn “non-dipper” la lotul B – tratat cu Nebivolol, comparativ cu celelalte tipuri de profil diurn . Prevalența profilului diurn “dipper” a fost semnificativ statistic mai mare la lotul A – tratat cu Valsartan comparativ cu lotul B – tratat cu Nebivolol (73,8% vs 36,8%, $p = 0.0013$). Prevalența profilului diurn “non-dipper”, comparativ cu prevalența observată anterior tratamentului s-a redus semnificativ statistic, în cazul pacienților din lotul A tratat cu Valsartan - de la (47,61% la 19,04%, $p = 0,0061$) și a

crescut nesemnificativ statistic, în cazul pacienților din lotul B tratat cu Nebivolol– de la 44,7% la 47,4%, $p = 0,8616$. Prevalența profilului diurn “non-dipper” a fost semnificativ statistic mai mică la lotul A – tratat cu Valsartan comparativ cu lotul B – tratat cu Nebivolol(19,04% vs. 47,4%, $p = 0,0091$). În ambele loturi de pacienți hipertensivi prevalența profilului “extreme-dipper” s-a redus, comparativ cu prevalența anterioară inițierii tratamentului de la 7,1% la 2,4% ($p = 0,2723$) în lotul A- tratat cu Valsartan și de la 5,3% la 2,6%, ($p = 0,6577$) în lotul B- tratat cu Nebivolol. În ambele loturi de pacienți hipertensivi, prevalența profilului “reverse-dipper” s-a redus, comparativ cu prevalența anterioară inițierii tratamentului de la 26,2% la 4,76% ($p = 0,0094$) în lotul A- tratat cu Valsartan și de la 31,6% la 13,2% ($p = 0,0510$) în lotul B- tratat cu Nebivolol. În cazul profilelor diurne “extreme dipper” și “reverse dipper” prevalențele au fost asemănătoare între lotul A tratat cu Valsartan și lotul B tratat cu Nebivololde pacienți hipertensivi (2,4% vs. 2,6%, $p = 0,7745$).

După 12 luni de tratament cu Valsartan sau Nebivolol- în ambele loturi de pacienți hipertensivi, lotul A – tratat cu Valsartan vs lotul B – tratat cu Nebivolol, cea mai crescută prevalență semnificativ statistic s-a observat pentru profilul diurn dipper, comparativ cu celelalte tipuri de profile diurne. prevalența profilului diurn “dipper” a fost semnificativ statistic mai mare la lotul A – tratat cu Valsartan comparativ cu lotul B – tratat cu Nebivolol(95,23% vs. 55,2%, $p = 0,0001$). În ambele loturi de pacienți hipertensivi, prevalența profilului diurn “non-dipper” s-a redus comparativ cu prevalența anterioară inițierii tratamentului, de la 47,6% la 40,47% ($p = 0,7153$) în lotul A – tratat cu Valsartan și de la 44,7% la 36,8% ($p = 0,4805$) în lotul B- tratat cu Nebivolol. Prevalența profilului diurn “non-dipper” a fost semnificativ statistic mai mică la lotul A – tratat cu Valsartan comparativ cu lotul B – tratat cu Nebivolol(40,47% vs. 2,38%, $p = 0,0001$). la ambele loturi de pacienți hipertensivi, prevalența profilului diurn “reverse-dipper” s-a redus semnificativ statistic comparativ cu prevalența inițială de la 26,2% la 4,76% ($p = 0,0094$) în lotul A-tratat cu Valsartan și de la 31,6% la 7,9% în lotul B- tratat cu Nebivolol. Prevalența profilului diurn “reverse-dipper” a fost semnificativ statistic mai mică la lotul A – tratat cu Valsartan comparativ cu lotul B – tratat cu Nebivolol(2,38% vs. 7,9%, $p = 0,0108$). La nici unul dintre cele două loturi de pacienți hipertensivi tratați fie cu Valsartan fie cu Nebivolol, nu s-a mai observat prezența profilului diurn “extreme –dipper” prezent anterior inițierii tratamentului la 7,14% în lotul A –tratată cu Valsartan și la 5,26% în lotul B-tratat cu Nebivolol.

Evoluția tipurilor de profil diurn pentru TAS

După 6 luni de tratament evoluția tipurilor de profil diurn definit pe baza IDTAS a fost următoarea (figura 73):ED→D, RD→D, ND→D fără diferențe semnificative statistic între loturi.

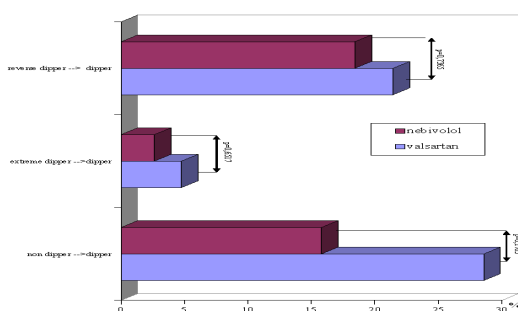


Figura 73. Evoluția tipurilor de profil diurn pentru TAS la 6 luni de tratament cu Valsartan sau cu Nebivolol

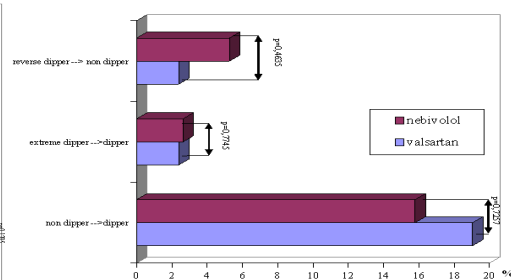


Figura 74. Evoluția tipurilor de profil diurn pentru TAS la 12 luni de tratament la cele două loturi de pacienți tratați cu Valsartan sau cu Nebivolol

Fig.73. Evoluția tipurilor de profil diurn pentru TAS după 6 luni de tratament cu Valsartan sau Nebivolol

Fig.74. Evoluția tipurilor de profil diurn pentru TAS după 12 luni de tratament cu Valsartan sau Nebivolol

După 12 luni de tratament tipul de evoluție a profilelor este același indiferent de tratamentul folosit Valsartan sau Nebivolol(ND → D, ED → D, RD → ND). După 12 luni de la inițierea tratamentului prevalența profilului diurn anormal transformat în profil diurn normal „dipper” în lotul tratat cu Valsartan a fost nesemnificativ statistic mai mare comparativ cu cea din lotul tratat cu Nebivolol(78,57% vs. 60,52%, $p = 0,0820$).

Repartiția tipurilor de profil diurn pentru TAD la pacienții hipertensivi tratați cu Valsartan sau Nebivolol

Anterior tratamentului - în ambele loturi de pacienți hipertensivi, cea mai crescută prevalență semnificativ statistic s-a observat pentru tipul de profil diurn „non-dipper” și cea mai scăzută prevalență, s-a observat pentru tipul de profil diurn „extreme dipper” comparativ cu celelalte profile.

După 6 luni de tratament cu Valsartan sau Nebivolol- în ambele loturi de pacienți hipertensivi cea mai crescută prevalență semnificativ statistic s-a observat pentru profilul diurn „dipper” comparativ cu celelalte profile diurne. Prevalența profilului „dipper” din lotul A tratat cu Valsartan versus lotul B tratat cu Nebivolol a fost asemănătoare. În ambele loturi de pacienți hipertensivi cea mai scăzută prevalență, s-a observat, pentru tipul de profil diurn „extreme dipper” fără diferențe semnificative statistic între lotul A vs. lotul B (2,4 % vs. 2,63%, $p=0,7745$). În ambele loturi de pacienți hipertensivi frecvența profilului diurn „non-dipper” s-a redus comparativ cu prevalența acestui profil anterior inițierii tratamentului. Prevalența profilului diurn „extreme-dipper” nu s-a modificat la 6 luni de la inițierea tratamentului cu Valsartan și cea a profilului diurn „extreme-dipper” s-a redus în lotul B –tratată cu Nebivolol. La ambele loturi de pacienți hipertensivi, prevalența profilelor „reverse-dipper” s-a redus.

După 12 luni de tratament cu Valsartan sau Nebivolol-în ambele loturi de pacienți, lotul A- tratat cu Valsartan și lotul B – tratat cu Nebivolol, cea mai crescută prevalență comparativ cu celelalte profile, s-a observat pentru profilul diurn „dipper”. În ambele loturi de pacienți hipertensivi, frecvența profilului „non-dipper” s-a redus. În lotul A de pacienți hipertensivi tratați cu Valsartan dispăre profilul diurn „extreme-dipper”. În lotul B de pacienți hipertensivi tratați cu Nebivolol prevalența profilului diurn „extreme-dipper” s-a redus comparativ cu prevalența inițială. În lotul B de pacienți hipertensivi tratați cu Nebivolol dispăre profilul diurn „reverse –dipper”. În lotul A de pacienți hipertensivi tratați cu Valsartan prevalența profilului diurn „reverse-dipper” se reduce. Prevalența profilului diurn „dipper” a crescut la ambele loturi

Repartiția tipurilor de profil diurn pentru TAD la pacienții hipertensivi tratați cu Valsartan sau Nebivolol

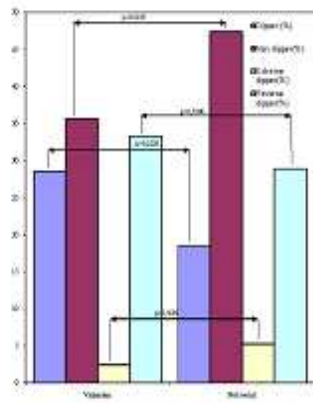


Fig.75

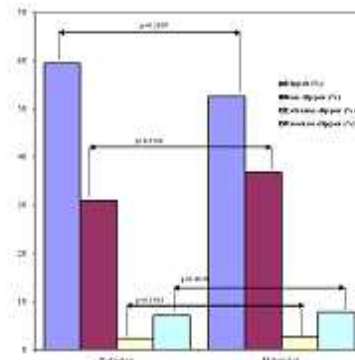


Fig.76

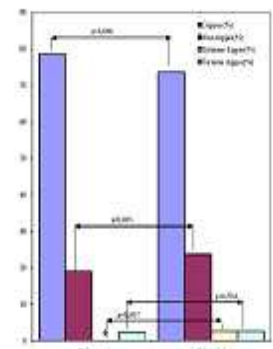


Fig.77

Fig.75. Profilul diurn stabilit pe baza IDTAD anterior tratamentului cu Valsartan sau Nebivolol

Fig.76. Profilul diurn stabilit pe baza IDTAD după 6 luni de tratament cu Valsartan sau Nebivolol

Fig.77. Profilul diurn stabilit pe baza IDTAD după 12 luni de tratament cu Valsartan sau Nebivolol

Evoluția tipurilor de profil diurn pentru TAD sub tratament antihipertensiv cu Valsartan sau Nebivolol

După 6 luni de tratament evoluția tipurilor de profil diurn definit pe baza IDTAD a fost următoarea: RD→ND, RD→D, ED→D, ND→D la ambele loturi de pacienți hipertensivi, fără diferențe semnificative statistic între cele două loturi de pacienți.

După 12 luni de tratament cu Valsartan sau Nebivolol, evoluția tipurilor de profil diurn a fost: RD→D, ED→D, ND→D la ambele loturi de pacienți, fără diferențe semnificative statistic între loturi.

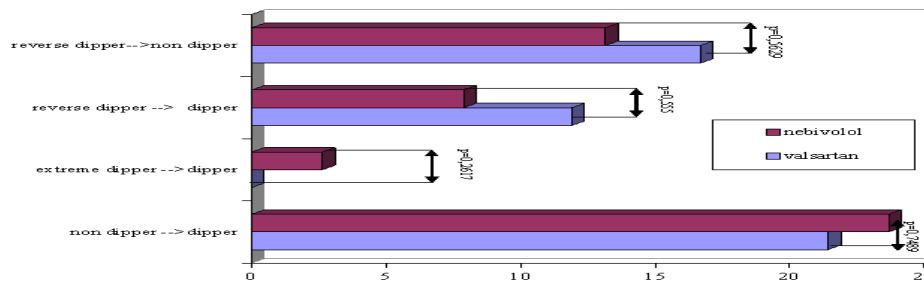


Figura 78. Evoluția tipurilor de profil diurn pentru TAD, la 6 luni de la inițierea tratamentului antihipertensiv cu Valsartan sau Nebivolol

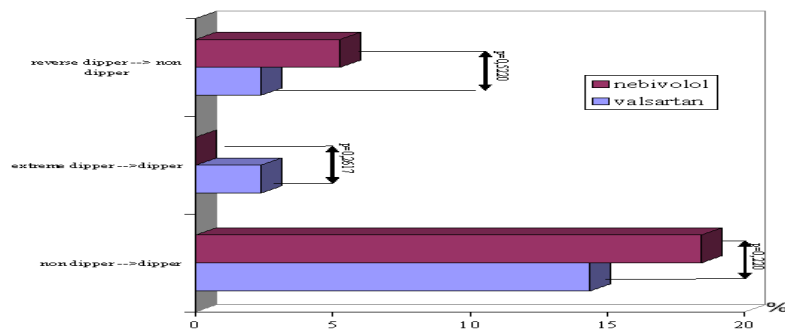


Fig 79. Evoluția tipurilor de profil diurn pentru TAD după 12 luni de tratament antihipertensiv cu Valsartan sau Nebivolol

Discuții. Prevalența crescută a profilului normal dipper, se poate explica prin evoluția profilelor anormale „non-dipper”, „extreme-dipper” și „reverse dipper” spre profil dipper. S-a obținut o prevalență crescută a profilului dipper, pe seama evoluției profilelor „non dipper”, „extrem-dipper” și „reverse dipper” în dipper, după 6 luni de tratament și a profilului „non-dipper” și „extreme-dipper” în dipper după 12 luni de tratament cu Valsartan sau Nebivolol.

Concluzii: Ambele terapii, atât cu Valsartan cât și cu Nebivolol, au avut o influență pozitivă asupra profilelor diurne anormale de tip „non-dipper”, „reverse –dipper” și „extreme-dipper”.

CONCLUZII GENERALE

1. Ambele terapii ale HTA cu Valsartan sau Nebivolol au demonstrat prin tehnica MATA efecte de normalizare ale TA.
2. Evaluarea tratamentului antihipertensiv prin tehnica MATA, a demonstrat o reducere a TA medie semnificativ statistic mai pronunțată sub tratamentul cu Valsartan comparativ cu tratamentul cu Nebivolol.
3. Ambele terapii ale HTA cu Valsartan sau Nebivolol determină după 6 luni, reducerea semnificativ statistică a TASmedie și TADmedie, a variabilității TAS și TAD pe perioada din timpul zilei, nopții și de 24 ore, a presiunii pulsului/24 ore, comparativ cu valorile obținute anterior inițierii tratamentului.
4. Ambele terapii ale HTA cu Valsartan sau Nebivolol determină reducerea semnificativ statistică a valorilor parametrilor evaluați la MATA (TAS, TAD, variabilitatea TAS și a TAD, PP/24 ore), independent de sexul pacienților hipertensivi.

5. Reducerea parametrilor variabilității TAS și TAD pe toate perioadele analizate (pe timpul zilei, nopții și 24 ore) se realizează semnificativ statistic mai mult la pacienții hipertensivi tratați cu Valsartan, comparativ cu cei tratați cu Nebivolol.
6. Tratamentul cu Valsartan determină după 12 luni o prevalență semnificativ statistic mai crescută a profilului dipper definit pentru IDTAS, comparativ cu tratamentul cu Nebivolol.
7. Tratamentul timp de 12 luni cu Valsartan oferă un efect antihipertensiv semnificativ statistic mai omogen, comparativ cu tratamentul cu Nebivolol.
8. Tratamentul de lungă durată (12 luni) cu Valsartan a pacienților hipertensivi are un efect mai important asupra evoluției profilelor diurne anormale către un profil diurn normal, de tip dipper, comparativ cu tratamentul cu Nebivolol.
9. Tratamentul cu Valsartan oferă o protecție cardiovasculară superioară comparativ cu tratamentul cu Nebivolol, la pacienții cu HTA grad II-III dovedită de efectele benefice observate asupra parametrilor MATA.
10. Cercetarea dovedește utilitatea parametrilor MATA în evaluarea performanțelor unor tratamente în HTA.
11. Controlul adecvat al valorilor TA are drept consecință: ameliorarea indicilor variabilității TA.

Curriculum vitae

Date biografice:

Numele și prenumele: **NEGREA ȘTEFANIA LUMINIȚA**
Anul și locul nașterii: 10 ianuarie 1979, București
Starea civilă: căsătorită

Studii:

Liceul teoretic “ Gheorghe Șincai” Cluj-Napoca 1993-1997
Facultatea de Medicină Generală”Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca 1998-2004

Educație și formare:

Noiembrie 2005- prezent – medic rezident
Noiembrie 2004 - noiembrie 2008 – doctorandă UMF Cluj
Iulie 2008 Master Management Performant - UBB Cluj-Napoca

Stagii clinice în străinătate : Bursă de studii ERASMUS – “ Faculte Libre de
Medicine”Lille, Franța, 2004

Activitatea de cercetare:

Articole științifice publicate in extenso :

prim autor 5
coautor 7

Articole științifice publicate în rezumat :

prim autor 4
coautor 3

Carte –coautor 1

Manifestări științifice la care am participat cu comunicări :

manifestări naționale 2
manifestări internaționale 4

Competențe lingvistice :

2007 – Certificat de competență lingvistică- engleza generală
2010 - Certificat de competență lingvistică- franceza medicală

**THE EFFECTS OF VALSARTAN VERSUS
NEBIVOLOL TREATMENT ON
AMBULATORY BLOOD PRESSURE
MONITORING PARAMETERS IN
HYPERTENSIVE PATIENTS**

- ABSTRACT OF PHD THESIS-

Scientific coordinator:

Prof.Dr. Caius DUNCEA

PhD student:

Ștefania Luminița NEGREA

TABLE OF CONTENTS

Table of contents

ABREVIATION LIST

Introduction

GENERAL PART

First chapter 1. Data about Essential Arterial Hypertension

1.1. Epidemiology

1.2. Measurement of Blood Pressure

1.3. Definition and clasification of Blood Pressure

1.4. Hypertension diagnosis

1.5. The evolution and complications of essential hypertension

1.6. Renin Angiotenein System and its implication in hypertension

1.6.1. Effects of Angiotensin II

1.6.2. Angiotenin II receptors

Second chapter 2. Treatment strategies in Hypertension

2.1. General datas

2.2. Angiotensin Receptor Blockers in Hypertension treatment

2.2.1. Mechanism of action

2.2.2. Clinical indications

2.2.3. Adverse effects and contraindications

2.2.4. ARB's used in clinical practice

2.3. Beta Blockers in Hypertension treatment

2.3.1. Mechanism of action

2.3.2. Clinical indications

2.3.3. Adverse effects and contraindications

2.3.4. Beta blockers used in clinical practice

PERSONAL RESEARCH

Third chapter 3. The effects of Valsartan versus Nebivolol treatment on ABPM parameters in hypertensive patients

3.1. General data, hypothesis, objectives

3.2. Material and Method

3.3. Results

3.3.1. The evolution of mean SBP and DBP during the day, night and 24 h period

3.3.2. The evolution of BP variability

3.3.3. The evolution of Pulse Pressure over the 24 h period

3.3.4. The evolution of smoothness index

3.4. Discussions

3.5. Conclusions

Forth chapter 4. The effects of Valsartan versus Nebivolol treatment on ABPM diurnal profile in hypertensive patients.

4.1. General data, hypothesis, objectives

4.2. Material and Method

4.3. Results

4.3.1. The diurnal ABPM profiles for systolic BP in hypertensive patients treated with Valsartan or Nebivolol

4.3.2. The evolution of ABPM profiles for systolic BP

4.3.3. The diurnal ABPM profiles for diastolic BP in hypertensive patients treated with Valsartan or Nebivolol

4.3.4. The evolution of ABPM profiles for diastolic BP

4.4. Discussions

4.5. Conclusions

General Conclusions

References

Keywords: Ambulatory Blood Pressure Monitoring, ABPM indices, Angiotensin Receptor Blockers, Beta Blockers, diurnal profile

The Effects of Valsartan versus Nebivolol treatment on Ambulatory Blood Pressure Monitoring parameters in Hypertensive Patients

General data, hypothesis and objectives

Arterial Hypertension is an independent risk factor for all types of ischaemic heart disease and is the major risk factor for morbidity and mortality in cardiovascular, cerebrovascular, renal and vascular disorders. According to Framingham study the risk for a major cardiovascular event during the next 10 years is about 15-20% and about 20-30% in hypertensive patients with grade III hypertension and additional high risk.

Despite of the high prevalence of Hypertension and its major risk of complications and despite of the progress made in the antihypertensive treatment, the majority of the patients remain without a proper treatment or even untreated.

The therapeutic measures to control blood pressure can influence the evolution of the major complications of blood pressure (BP) and this is why the three major objectives of the antihypertensive treatment are: BP control by reducing the BP to target levels, protection against end organ damage and a high tolerability, using any antihypertensive agent that is considered to be efficient.

There are a lot of evidences that significantly correlate the ambulatory BP that was measured using the ABPM (Ambulatory Blood Pressure Monitoring) with the long term prognosis in patients with hypertension. This is the reason why ABPM is very useful when the doctor needs to decide the initiation of a treatment for a hypertensive patient and with the follow-up of the therapeutic efficacy.

When we decided to do this study we had the idea of evaluating the influence of the Angiotensin Receptor Blocker treatment with Valsartan versus treatment with cardioselective Beta Blocker- Nebivolol, on some parameters from ABPM monitoring in hypertensive patients.

The hypothesis was that the antihypertensive therapies performances, in this particular case –the treatment with Angiotensin Receptor Blocker or ultraselective Beta –Blocker, can be evaluated by using different parameters from ABPM.

We selected the two therapies because there is a lack of comparative data in the medical literature about the effects of the different therapeutic agents and particularly the treatment with Angiotensin Receptor Blocker (ARB) or ultraselective Beta –Blocker on ABPM parameters in hypertensive patients. Globally in the treatment of the hypertension Valsartan is the most used agent from Angiotensin Receptor Blockers. Nebivolol is a new generation beta blocker, ultraselective, that proved its efficacy in the treatment of hypertension. *The objectives* of the study were :1) the evaluation using MATA of the effects of the Angiotensin Receptor Blocker treatment on ABPM parameters: systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) during the day, night and 24 h time period, blood pressure variability for systolic and diastolic blood pressure during the day and night, pulse pressure (PP)/24h, smoothness index/24 h for SBP and DBP, in patients with grade II and III Hypertension and moderate to high additional risk after 6 months and 12 months of treatment of either Valsartan or Nebivolol; 2) Evaluation using ABPM of the Angiotensin receptor blocker versus ultraselective beta blocker treatment on the above ABPM parameters; 3) The relation of the evolution of the above ABPM parameters by hypertensive patients sex.

Material and Method. The present prospective study, consisted in a number of eighty hypertensive patients from The Diagnosis and Treatment Center and the study period was from January year 2005 to August year 2008. The hypertension was defined using the European Society of Hypertension and European Society of Cardiology Guidelines 2007, as following $SBP \geq 140$ mmHg and/or $DBP \geq 90$ mmHg. The hypertension severity classification was made using the same guideline, the European Society of Hypertension and European Society of Cardiology Guidelines 2007 for the management of hypertension:

Grade 1 hypertension for $SBP = 140-159$ mmHg and/or $DBP = 90-99$ mmHg

Grade 2 hypertension for $SBP = 160-179$ mmHg and/or $DBP = 100-109$ mmHg

Grade 3 hypertension for $SBP \geq 180$ mmHg and/or $DBP \geq 110$ mmHg

Inclusion criteria for the study were: 1) patients diagnosed with grade II-III essential hypertension, moderate and high additional risk according to the 2007 Guideline [25].2) The presence of the sinus rhythm because the ABPM devices cannot accurately read the recordings if the patient has ventricular premature beatings or atrial fibrillation or in patients with very big arms.3) the patient written consent based on the information of the patient about the objectives of the study, the methods used and the administered treatment.

Exclusion criteria for the study were: secondary hypertension, ischemical heart disease, cardiac insufficiency NYHA III-IV, heart rhythm and conduction disorders, cardiac frequency < 60 beat/min, valvulopathies, pericarditis, miocarditis, hipertrophical and dilatative cardiomiopathy, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disorder, stroke, renal or liver severe disease, anemia, intolerance to the treatment used in the study, patients that were previously treated with antihypertensive treatment.

Hypertensive patients were randomly divided into 2 groups according to the medication:

Group A- consisted of forty two patients that were treated with Valsartan 80-160mg/zi.

Group B- consisted of thirty eight patients that were treated with Nebivolol 5-10 mg/zi.

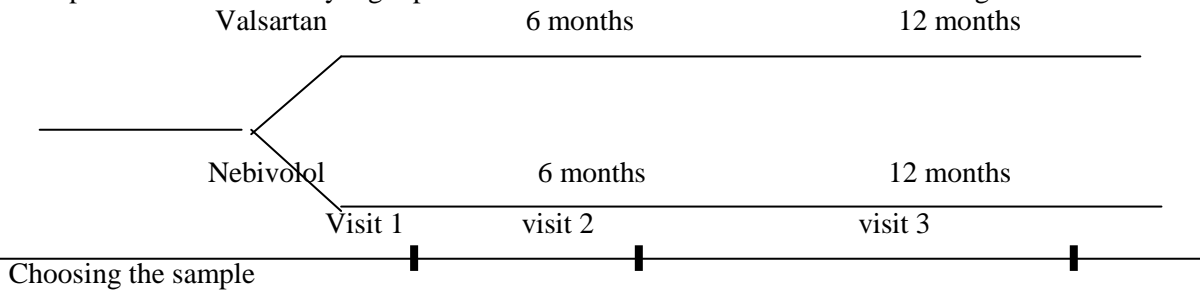


Figure 6. Study Design

The evaluated parameters were: arterial blood pressure, cardiac frequency, pressure parameters determined at ABPM: SBP/day, SBP/night, SBP/24 h, DBP/day, DBP/night, DBP/24 h, SBPvariability/day, SBP variability/night, DBPvariability/day, DBP variability/night, PP/24 hours. Smoothness index. Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) was made using the following equipment ABPM-04, 99/BP411 – Medibase. The target values for BP for ABPM readings, according to the European Guideline for the hypertension Management 2007, were considered the following:

- For mean SBP/ day < 135 mmHg and for mean DBP/day < 85 mmHg
- For mean SBP/night < 120 mmHg and for mean DBP/night < 70 mmHg
- For mean SBP/24 hour < 130 mmHg and mean DBP/24 h < 80 mmHg

Mean variability for SBP, DBP during the day, night and 24 hour is indicated by the standard deviation from the recorded BP mean values. Standard deviation (SD) is automated calculated. Pulse pressure (PP) is the difference between SBP and DBP ($PP = SBP - DBP$). The normal values for PP/24 hours = 45-50 mmHg. Smoothness index (SI)/ 24 hours is expressed by a mathematical formula as $SI = \Delta H / SD \Delta H$, where ΔH is the mean of the BP modifications calculated for each hour during the 24 hours and $SD \Delta H$ is the standard deviation of the mean [166]. The values for all the indices presented above were recorded at baseline, after 6 months and after 12 months of treatment.

Statistical analysis of the data. It was used the SPSS programme version 12.0. The quantitative variables were expressed as mean \pm SD (standard deviation). The qualitative variables were expressed by percentage. The significance level was 5%.

Results: there was a number of 80 patients enrolled in the study, patients with hypertension Grade II-III and moderate to high additional risk; 52.5% were women and 47.5% were men, mean age of the entire group was 56.7 ± 13.75 years. The patients were randomly divided into two groups according to the medication: GROUP A- of forty two hypertensive patients, with the mean age of 56.76 ± 14.2 years with a sex distribution of 20 men and 22 women. All these patients received 80-160mg Valsartan \pm diuretics. GROUP B- of thirty eight hypertensive patients, with the mean age of

56.65±13.45 and a sex distribution of 18 men and 20 women. These patients received Nebivolol treatment of 5-10mg/day ±diuretics. There were no significant differences between the two groups of patients in baseline characteristics.

Table 13. Baseline characteristics of the hypertensive patients treated with Valsartan and Nebivolol

	Group A- Valsartan (n=42)	Group B – Nebivolol (n=38)	p
Age (years)	56,76 ±14,2	56,65±13,45	ns.
Men/women (%)	47,6/52,4	47,4/52,6	ns.
BMI (kg/m ²)	31,5±4,6	30,3±3,6	ns
Risk Factors n(%)			
Family history of Hypertension n(%)	14(33)	15(40)	ns
Smokers n(%)	16(38)	14(37)	ns
Alcohol use n(%)	5(11,9)	7(18,42)	ns
Blood sugar (mg/dl)	114±35,2	113±15,11	ns
Total Cholesterol (mg/dl)	195±34	198±37	ns
HDL Cholesterol (mg/dl)	45±11	56±18	ns
TG (mg/dl)	184±85	179±66	ns
Clinical SBP(mmHg)	172,76 ±12,7	173,58±14,23	ns
Clinical DBP (mmHg)	106,86±13,92	107,37±16,63	ns
Grade of hypertension → grad II(%)	88,1	81,6	ns
→ grade III(%)	11,9	18,4	ns
<i>The values are mean ± SD or n(%), SD=standard deviation, Ns=nonsignificant, SBP-systolic blood pressure, DBP-diastolic blood pressure, TG=thriglicerides</i>			

Table 14. Baseline values of the ABPM indices of the hypertensive patients treated with Valsartan or Nebivolol

Variable	Group A- Valsartan	Group B- Nebivolol	P value
Mean SBP/day (mmHg)	162,95±7,41	165,57±7,24	0,314
Mean DBP/day(mmHg)	96,57±4,86	98,94±9,16	0,213
Mean SBP/day (mmHg)	152,95±7,20	155,68±7,07	0,297
Mean DBP/night(mmHg)	91,35±10,30	92,16±11,45	0,743
24 h mean SBP(mmHg)	158,07±6,89	160,82±6,97	0,633
24h mean DBP(mmHg)	94,19±6,88	95,11±10,02	0,593
SDSBP/day	26,17±8,61	26,13±7,48	0,985
SD SBP/night	17,83±6,02	14,13±8,18	0,365
SD DBP/day	20,05±7,37	18,52±5,20	0,294
SD DBP/night	14,21±5,58	16,31±3,83	0,165
PP/24 hours	63,88±8,39	65,71±11,52	0,416
<i>Values are mean ± SD, SD-standard deviation, ns=nonsignificant, SBP-systolic blood pressure, DBP=diastolic blood pressure</i>			

The evolution of the SBP and DBP over the day, night and 24 hour period of time

The baseline values of the mean SBP and DBP during the day, night and 24 hours were not statistically different ($p > 0.05$) between the two groups of hypertensive patients treated with Valsartan or Nebivolol.

After 6 months and 12 months treatment of Valsartan and Nebivolol: mean SBP/day/night/24 hours and mean DBP/day/night/24 hours significantly reduced compared to the baseline values of the same parameters. There were not significant differences between the Valsartan compared to Nebivolol treatment in the decrease of the DBP/day, SBP/night, DBP/night after 6 months or 12 months of treatment. The decrease of the SBP/day/night/24 hour and of the DBP/day/night/24 hours was independent of the patient sex. It wasn't any relationship between the hypertensive patients sex and the achievement of the target values for the SBP/day after 6 months and 12 months of Valsartan or Nebivolol treatment.

- A. The evolution of the mean SBP/day. After 6 months of treatment in both treatment groups there was a significant decrease of the mean SBP/day ($p < 0.001$) compared to the baseline values without significant statistical differences between groups ($p = 0,168$). The decrease of the mean SBP/day was significantly greater in group A treated with Valsartan compared to group B treated with Nebivolol ($35,02 \pm 7,45 \text{ mmHg}$ vs. $31,13 \pm 5,28 \text{ mmHg}$; $p = 0,017$). Target values for the mean SBP/day were achieved with a significantly greater incidence in group A-treated with Valsartan compared to group B-treated with Nebivolol after 6 months of treatment (41% vs. 26%, $p < 0,05$) and after 12 months of treatment (71% vs. 53%, $p < 0,05$).
- B. The evolution of the mean DBP/day. After 6 months and 12 months of treatment with Valsartan and Nebivolol a statistically significant reduction of the DBP/day was observed compared to the baseline values ($p < 0,001$) without significant differences between the hypertensive patients groups ($p = 0,083$). The target values for mean DBP/day were achieved with a greater prevalence, statistically significant in group B-treated with Nebivolol compared to group A –treated with Valsartan after 6 months of treatment (52% vs. 32%, $p < 0,05$) and after 12 months of treatment (79% vs. 55%, $p < 0,05$).
- C. The evolution of the mean SBP/night. The target values for mean SBP/night were achieved with a greater prevalence statistically significant in group A –treated with Valsartan compared to group B-treated with Nebivolol after 6 months of treatment (43% vs. 29%, $p < 0,05$) and after 12 months of treatment (81% vs. 68%, $p < 0,05$).
- D. The evolution of mean DBP/night. The target values of the mean DBP/night were achieved with a greater prevalence statistically significant after 6 months treatment in group B-treated with Nebivolol and group A –treated with Valsartan ($p < 0,05$). The same observation was made after the 12 months of treatment.
- E. Mean SBP/24 hours evolution. After 6 months of Valsartan treatment, mean SBP/24 hour was significantly reduced ($p = 0,018$) in group A –treated with Valsartan compared to group B-treated with Nebivolol. After 12 months of treatment with Valsartan the mean SBP/24 hour was statistically significant reduced ($p = 0,042$) in group A-treated with Valsartan compared to group B-treated with Nebivolol. The prevalence of the patients that achieved the target values for the mean SBP/24 hours was statistically significant greater in group A-treated with Valsartan compared to group B-treated with Nebivolol after 6 months of treatment (46% vs 29%, $p < 0,05$) and after 12 months of treatment (86% vs. 58%, $p < 0,05$).
- F. Mean DBP/24 hour evolution. The mean DBP/24 hour decreased more but without a statistical significance in group B-treated with Nebivolol compared to group A-treated with Valsartan after 6 and 12 months of treatment. The target values for mean DBP/24 hours were achieved with a significantly greater prevalence in group B-treated with Nebivolol compared to group A-treated with Valsartan (37% vs. 48%, $p < 0,05$) after 6 months of treatment and after 12 months of treatment (61% vs. 75%, $p < 0,05$).

The BP variability evolution. The baseline values of the mean SBP variability/day/night (SDSBP/day/night) and mean DBP variability/day/night (SDDBP/day/night) were increased and without statistically differences between treatment groups. After 6 months and 12 months of

Valsartan or Nebivolol treatment it was observed that mean SBP variability/day/night and mean DBP variability/day/night were significantly reduced ($p < 0,001$) compared to baseline values without significant differences between groups ($p > 0,05$). The mean SBP and DBP variability/day or night reduction, after 6 months and 12 months treatment with Valsartan and Nebivolol was similar for women and men without sex differences ($p > 0,05$).

The evolution of pulse pressure (PP)/24 hours. The baseline values of PP/24 h were increased in both patients groups without statistical significant differences ($p = 0,416$). After 6 months and 12 months of treatment with Valsartan or Nebivolol it was observed that PP significantly reduced ($p < 0,001$) compared to the baseline values without statistically significant differences between groups ($p > 0,05$). The PP/24 hour reduced after 6 months and 12 months of treatment with Valsartan or Nebivolol, without sex differences.

The evolution of the smoothness index. From the ABPM data for SBP smoothness index and DBP smoothness index resulted:

After 6 months of treatment there was a similar increase of the smoothness index for mean SBP/24 hour (SISBP/24h) in both treatment groups, without statistical differences ($p = 0,152$) and a similar increase of the smoothness index for mean DBP/24 hour (SIDBP/24h) without statistical differences between treatment groups ($p = 0,223$).

After 12 months of treatment with either Valsartan or Nebivolol, the smoothness index for mean SBP/24 hours (SISBPm/24h) significantly increased in group A-treated with Valsartan then in group B-treated with Nebivolol ($p = 0,014$). The smoothness index for mean DBP/24 hours (SIDBPm/24h) increased but without a significant difference between hypertensive patients groups ($p = 0,078$).

Discussions. Our results about the ABPM indices are in accordance with previous similar clinical studies.

Conclusions: According to the data we obtained, the antihypertensive treatment with Valsartan or Nebivolol significantly reduces the baseline values of the ABPM parameters with a significantly smoother effect by using the Valsartan treatment compared to Nebivolol treatment.

The effects of Valsartan and Nebivolol treatment on ABPM diurnal profile in hypertensive patients.

General data, hypothesis and objectives. Normally during the night, over the sleep period, there is a physiological decrease of BP called "dip" of systolic BP and diastolic BP compared to the values during the day period. This day-night variation defines the "diurnal index" which is expressed by percentage: $(\text{mean BP/day} - \text{mean BP/night}) / \text{mean day BP} \times 100$ and it is different for SBP and DBP. In function with this index, there are more types of diurnal profile: "dipper" (D), "non-dipper" (ND), "extreme-dipper" (ED), "reverse-dipper" (RD).

Because ABPM is very important in the evaluation of the BP profile and BP profile is a very important issue in hypertensive patients and because of a lack of data from the scientific literature about the evaluation of the antihypertensive therapy effects on the diurnal profiles, the aim of the study was to evaluate the effects of the Angiotensin Receptor Blocker - Valsartan versus ultraselective Beta-Blocker - Nebivolol on the diurnal profile expressed by using the "diurnal index" for SBP and DBP determined by ABPM during the 24 hours, in newly diagnosed grade II-III hypertensive patients with moderate to high additional risk.

The objectives of the study were : Evaluation using ABPM of the diurnal index for SBP and DBP for determination of the diurnal profile in hypertensive patients and the evaluation by ABPM of the effects of the Angiotensin Receptor Blocker versus Beta Blocker treatment on the type of the diurnal profile for SBP and DBP in hypertensive patients.

Material and Method. It was a prospective clinical study that included a number of eighty hypertensive patients.

The inclusion criteria and exclusion criteria for the study were the same as the ones in the first part of this PhD thesis. The patients were randomly assigned to one of the two treatment groups of Valsartan or Nebivolol: group A included forty two patients that received Valsartan 80-

160mg/day and group B- included thirty eight patients that received Nebivolol 5-10mg/day. These treatments were started in small doses which were increased according to the BP values. Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) was possible by using the following equipment ABPM-04, 99/BP411 – Medibase. In ABPM report from this study we followed as the study parameter the diurnal index (DI) which is considered normal for a value of $>10\%$ and I expressed by percentage using the formula [163]: $(DI = [\text{mean BP during the day} - \text{mean BP during the night} / \text{mean BP during the day}] \times 100)$. This index is different for systolic BP and diastolic BP, and this is why is separately described in the ABPM report. Using this diurnal index, the hypertensive patients were divided into four types of diurnal profiles: "dipper" (D); they present a normal grade of BP decrease during the nocturnal hours $10\% \leq DI < 20\%$; "Non-Dipper" (ND): presents an insufficient grade of the nocturnal BP decrease or the nocturnal BP decrease is absent $0 \leq DI < 10\%$; "extreme-dippers" (ED) they present a decrease of the BP during the nocturnal hours greater than normal $DI \geq 20\%$; "reverse-dipper" (RD): presents a constant increase of the BP during the nocturnal hours, $DI < 0$ [33,164]. The types of the diurnal profile defined using the diurnal index were evaluated at baseline (before the initiation of the treatment) after 6 months and after 12 months of Valsartan or Nebivolol treatment. In each of the two treatment groups of hypertensive patients we observed the evolution of each type of diurnal profile after 6 months and 12 months of treatment with Valsartan or Nebivolol, compared to the baseline diurnal profile types and also between the two therapies Valsartan compared to Nebivolol.

Statistical analyses. For statistical analyses it was used the SPSS programe version 12.0 and Statistica version 8. The comparison between two proportions was made for a significance level of 5% (Z test for the two proportions comparison)

Results:

The diurnal profiles for SBP in hypertensive patients treated with Valsartan or Nebivolol

Repartiția tipurilor de profil diurn pentru TAS la pacienții hipertensivi tratați cu Valsartan sau Nebivolol

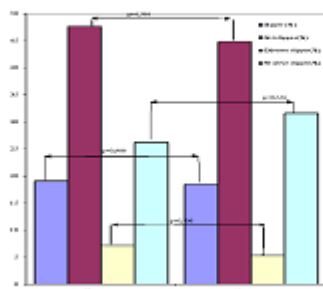


Fig.70

Fig.70. Diurnal profile by DISBP of the hypertensive patients before the treatment with Valsartan or Nebivolol

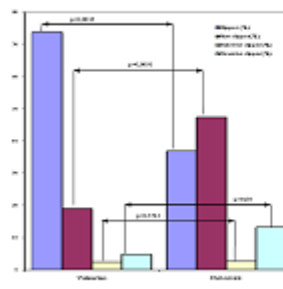


Fig.71

Fig.71. Diurnal profile by DISBP of the hypertensive patients after 6 months of the treatment with Valsartan or Nebivolol

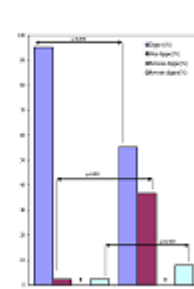


Fig.72

Fig.72. Diurnal profile by DISBP of the hypertensive patients after 12 months of the treatment with Valsartan or Nebivolol

Before treatment initiation-in both groups of hypertensive patients the most frequent prevalence was for the diurnal profile "non-dipper" compared to all the others diurnal profiles types: in group A-treated with Valsartan and in group B treated with Nebivolol. In both groups, the most decreased prevalence statistically significant was for the diurnal profile "extreme-dipper" compared to the other diurnal profiles.

After 6 months of treatment with Valsartan or Nebivolol- the most increased prevalence was observed for the diurnal profile "dipper" in group A-treated with Valsartan and for diurnal profile "non-dipper" in group B-treated with Nebivolol, compared to all the others diurnal profiles. The prevalence of the diurnal "dipper" profile was greater, statistically significant in group A-treated with Valsartan compared to group B-treated with Nebivolol (73,8% vs 36,8%, $p = 0.0013$). The prevalence of the "non-dipper" profile compared to the prevalence observed before the initiation of the treatment significantly reduced, in the patients from group A-treated with Valsarta from

(47.61% la 19.04%, $p = 0,0061$) and increased without a statistically significance in group B – treated with Nebivolol—from 44.7% la 47.4%, $p = 0,8616$. The prevalence of the diurnal profile “non-dipper” was statistically significant lower in group A-treated with Valsartan then in group B-treated with Nebivolol(19,04% vs. 47,4%, $p = 0,0091$). In both treatment groups of hypertensive patients the prevalence of the “extreme-dipper” profile reduced compared to the prevalence that was observed before the initiation of the treatment from 7.1% to 2.4%, $p = 0,2723$ in group A-treated with Valsartan and from 5.3% to 2.6%, $p = 0,6577$ in group B-treated with Nebivolol. In both treatment groups of hypertensive patients the prevalence of the “reverse dipper” profile reduced compared to the prevalence that was observed before the initiation of the treatment from 26.2% to 4.76%, $p = 0,0094$ in group A-treated with Valsartan and from 31.6% to 13.2%, $p = 0,0510$ in group B treated with Nebivolol. The prevalences of the diurnal profiles “extreme-dipper” and “reverse-dipper” were similar between the two treatment groups of hypertensive patients (2.4% vs. 2.6%, $p = 0,7745$).

After 12 months of Valsartan or Nebivolol treatment in both hypertensive patients groups, group A-treated with Valsartan versus group B-treated with Nebivolol, the most increased prevalence significantly was observed for the diurnal profile dipper when compared to the other diurnal profiles. The prevalence of the dipper profile was significantly higher in group A-treated with Valsartan compared to group B treated with Nebivolol(95,23% vs. 55,2%, $p = 0,0001$). In both hypertensive patients groups, the prevalence of the diurnal profile “non-diper decreased compared to the prevalence of this profile observed before the initiation of the treatment from 47.6% to 40.47 % ($p = 0,7153$) in group A-treated with Valsartan and from 44.7% to 36.8% , $p=(p = 0,4805)$ in group B treated with Nebivolol. The prevalence of the diurnal profile “non-dipper” was significantly lower in group A-treated with Valsartan compared to group B treated with Nebivolol(40.47% vs. 2,38%, $p = 0,0001$). In both treatment groups the prevalence of the diurnal profile “reverse-dipper” significantly decreased compared to the prevalence observed before the initiation of the treatment from 26.2% to 4.76% ($p = 0,0094$) in group A-treated with Valsartan and from 31.6% to 7.9% in group B treated with Nebivolol. The prevalence of the diurnal profile “reverse-dipper” was significantly lower in group A treated with Valsartan compared to group B treated with Nebivolol(2,38% vs. 7,9%, $p = 0,0108$). In both treatment groups the diurnal profile “extreme-dipper” disappeared, this profile being present in 7.14% of the patients from group A-treated with Valsartan and in 5.26% of the patients from the group B-treated with Nebivolol.

The evolution of the diurnal profiles for the SBP

After 6 months of treatment the diurnal profiles defined using the DISBP evolution was as following (fig.73): ED→D, RD→D, ND→D without significant differences between groups.

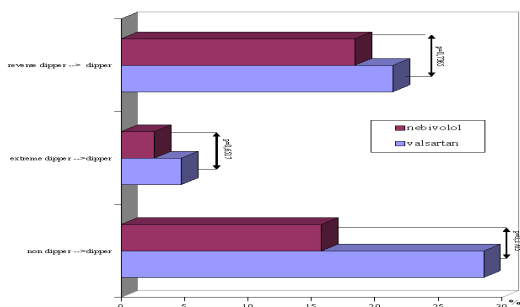


Figura 73. Evoluția tipurilor de profil diurn pentru TAS la 6 luni de tratament cu Valsartan sau cu Nebivolol

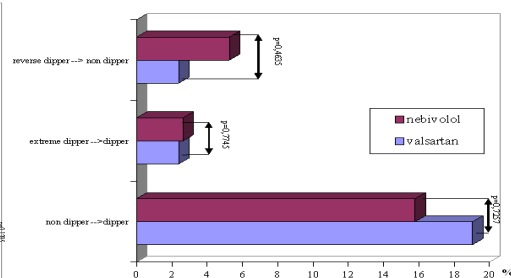


Figura 74. Evoluția tipurilor de profil diurn pentru TAS la 12 luni de tratament la cele două loturi de pacienți tratați cu Valsartan sau cu Nebivolol

Fig.73. The evolution of the diurnal profiles defined using the DI for the SBP, after 6 months of treatment
Fig.74. The evolution of the diurnal profiles defined using the DI for the SBP, after 12 months of treatment

After 12 months of treatment the type of diurnal profiles evolution was the same for both treatment groups Valsartan or Nebivolol (ND → D, ED → D, RD → ND). The prevalence at 12 months after the treatment initiation of the abnormal diurnal profile transformed into diurnal normal profile “dipper” was greater but without a statistic significance compared to that of the group treated with Nebivolol (78.57% vs. 60.52%, $p = 0.0820$).

The diurnal profiles for DBP in hypertensive patients treated with Valsartan or Nebivolol

Before the treatment –in both treatment groups of hypertensive patients, the most increased prevalence was observed for the diurnal profile “non-dipper” and the most decreased prevalence was for the diurnal profile “ extreme-dipper” compared to the other profiles types.

After 6 months of treatment of either Valsartan or Nebivolol-in both treatment groups of hypertensive patients the most significantly increased prevalence was observed for the diurnal profile “dipper” compared to the other diurnal profiles. The prevalence of the diurnal profile “dipper” in group A treated with Valsartan versus group B-treated with Nebivolol was similar. In both treatment groups the most decreased prevalence was observed for the diurnal profile “extreme-dipper” without significant differences between group A treated with Valsartan versus group B treated with Nebivolol (2,4 % vs. 2,63%, $p=0,7745$). In both treatment groups of hypertensive patients the prevalence of the diurnal profile “non-dipper” decreased compared to the prevalence of this profile before the initiation of the treatment. The prevalence of the diurnal profile “ extreme-dipper” didn’t changed after 6 months of Valsartan treatment and it reduced in group B – hypertensive patients treated with Nebivolol. In both treatment groups of hypertensives the prevalence of the “reverse –dipper” profiles decreased.

After 12 months of Valsartan or Nebivolol treatment in both treatment groups the most increased prevalence compared to the other profile was seen for “dipper” profile. In both groups the prevalence of “ non-dipper” profile decreased. In group A-hypertensive patients treated with Valsartan the profile “ extreme-dipper” wasn’t seen at all. In group B of hypertensive patients treated with Nebivolol the prevalence of “extreme-dipper” patients reduced compared to the prevalence before the initiation of the treatment. “Reverse-dipper” profile was not seen any more in group B of hypertensive patients treated with Nebivolol and the prevalence was decreased in group A of patients treated with Valsartan. The prevalence of the “dipper” profile increased in both treatment groups.

The diurnal profiles for diurnal index for DBP in hypertensive patients treated with Valsartan or Nebivolol Repartitia tipurilor de profil diurn pentru TAD la pacienții hipertensivi tratați cu Valsartan sau Nebivolol

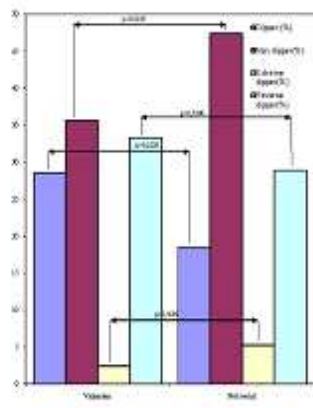


Fig.75

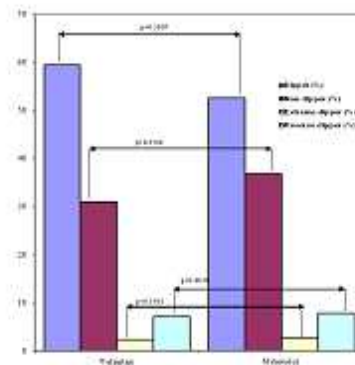


Fig.76

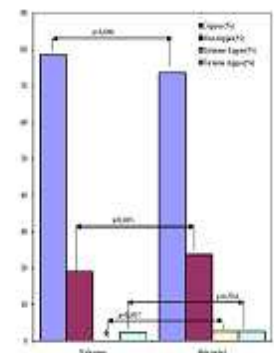


Fig.77

Fig 75. Diurnal profile defined by DISBP before the treatment with Valsartan or Nebivolol

Fig 76. Diurnal profile defined by DISBP after 6 months of treatment with Valsartan or Nebivolol

Fig.77. Diurnal profile defined by DISBP after 12 months of treatment with Valsartan or Nebivolol

The evolution of the diurnal profile for DBP in hypertensive patients treated with Valsartan or Nebivolol

After 6 months of treatment the evolution of the diurnal profile defined by DIDBP was: RD→ND, RD→D, ED→D, ND→D in both treatment groups of hypertensive patients, without significant statistical differences between treatment groups.

After 12 months of Valsartan or Nebivololtreatment the diurnal profile evolution was: RD→D, ED→D, ND→D in both treatment groups without significant differences between groups.

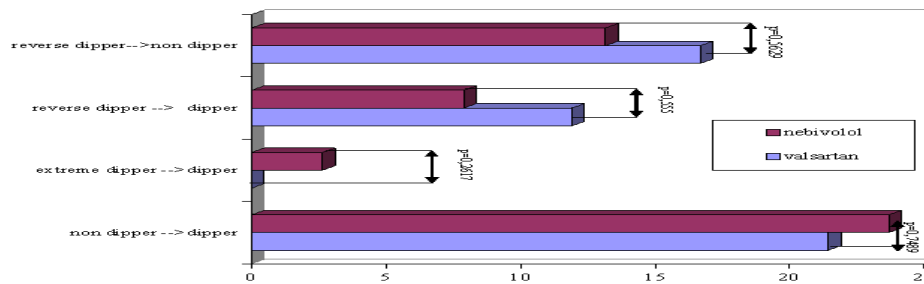


Fig.78 The evolution of the diurnal profile defined by DIDBP after 6 months of antihypertensive treatment with Valsartan or Nebivolol

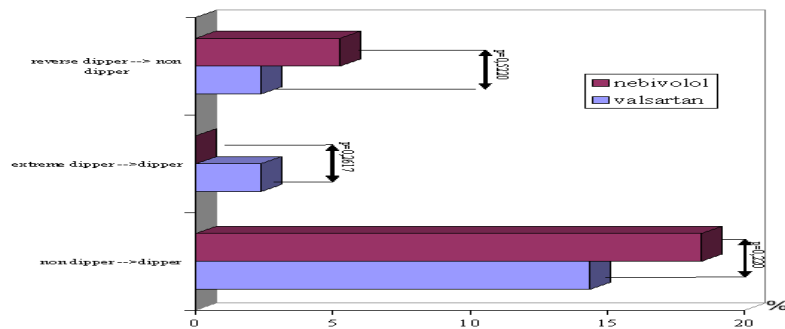


Fig.79. The evolution of the diurnal profile defined by DIDBP after 12 months of antihypertensive treatment with Valsartan or Nebivolol

Discussions. The high prevalence of the diurnal profile « dipper » could be explained because of the abnormal diurnal profiles « non-dipper », « extreme-dipper » and « reverse-dipper » into normal profile « dipper ». A higher prevalence for the dipper profile was obtained because of the evolution of the „non dipper”, „extrem-dipper” and „reverse dipper” into dipper, after 6 months of treatment and of the “non-dipper” and “extreme-dipper” into dipper after 12 months of Valsartan or Nebivololtreatment.

Conclusions : Both antihypertensive therapies have positive influence over the abnormal diurnal profiles like „non-dipper”, „reverse –dipper” and „extreme-dipper”.

GENERAL CONCLUSIONS :

1. Both antihypertensive therapies with Valsartan or Nebivololdemonstrated using ABPM effects of BP normalization
2. The evaluation of antihypertensive treatment using ABPM, demonstrated a reduction in the mean BP significantly greater with Valsartan treatment then with Nebivolol

3. Both antihypertensive therapies with Valsartan or Nebivolol after 6 months of treatment significantly reduce mean SBP and mean DBP, mean variability for SBP and DBP over the day, night or 24h period, the PP/24h compared to the values obtained before the initiation of the treatment
4. Both antihypertensive therapies (Valsartan and Nebivolol) significantly reduces the ABPM parameters (SBP, DBP, SBPvariability, DBP variability, PP/24h) independently of patients sex.
5. The decrease in SBP and DBP variability parameters during the day/night/24h is significantly greater in hypertensive patients treated with Valsartan compared to Nebivolol
6. The dipper profile prevalence significantly increases after 12 month Valsartan treatment compared to Nebivololtreatment
7. The 12 months treatment with Valsartan gives a more smooth antihypertensive effect compared to Nebivolol
8. Long term (12 months) Valsartan treatment has an important effect on the evolution of the diurnal abnormal profiles to a normal profile “dipper” compared to Nebivololtreatment
9. Valsartan treatment offers a cardiovascular protection that is superior compared to Nebivololtreatment in hypertensive patients with grade II-III high BP effect proved by the benefice over the ABPM parameters
10. The research proves the utility of the ABPM parameters in evaluation of the performances of some antihypertensive treatments
11. Adequate BP control consequence is the improvement of the BP variability indices

Curriculum vitae

Personal details:

Surname and first and middle names: **NEGREA ȘTEFANIA LUMINIȚA**
 Data and place of birth: January 10th, 1979, Bucharest
 Marital status: married

Education:

“ Gheorghe Șincai”Theoretica High School, Cluj-Napoca 1993-1997
 ”Iuliu Hațieganu” Medicine and Pharmacy University – 1998-2004
 General Medicine Faculty, Cluj-Napoca

Education and work experience:

November 2004-november 2008- PhD student ”Iuliu Hațieganu” Medicine and Pharmacy University
 November 2005-present – cardiology intern
 July 2008- Master’s Degree – Perfomant Management Master’s degree –UBB Cluj-Napoca

International scholarships: ERASMUS scholarship-“ Faculte Libre de Medicine”Lille, France, 2004

Research activity :

Articles published in extenso :

first author 5
 co-author 7

Articles published in resume :

first author 4
 co-author 3

Books : co-author 1

Participation with oral or poster presentation in Scientific manifestations:

national manifestations 2
 international manifestation 4

Certificates of language ability:

Certificate of language Ability in General English
 Certificate of language ability in Medical French