



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
& ΟΜΩΝΥΜΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΗΜΗΡΙΟΣ ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ

Πρόταση εκπόνησης διδακτορικής διατριβής

**«Επίδραση της θεραπευτικής στρατηγικής βασιζόμενη στην
επλερενόνη έναντι της βασιζόμενης στην ιρβεσαρτάνη στην
αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και στη
μικροαλβουμινουρία σε υπερτασικούς παχύσαρκους ασθενείς»**

Μαρία Κουρεμέτη
Ιατρός

Τριμελής επιτροπή:
Κωνσταντίνος Τσιούφης
Καθηγητής Καρδιολογίας
Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική
ΓΝΑ «Ιπποκράτειο», ΕΚΠΑ

Δημήτριος Τούσουλης,
Διευθυντής - Καθηγητής Καρδιολογίας
Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική
ΓΝΑ «Ιπποκράτειο», ΕΚΠΑ

Γεώργιος Στεργίου
Καθηγητής Παθολογίας
Γ' Παθολογική Κλινική
ΓΝΑ «ΣΩΤΗΡΙΑ», ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ
ΜΑΙΟΣ 2019

Η παχυσαρκία και η αρτηριακή υπέρταση συνιστούν δυο νοσολογικές οντότητες που συχνά συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή. Από τη μελέτη Framingham γνωρίζουμε την άμεση συσχέτιση παχυσαρκίας και αρτηριακής υπέρτασης, καθώς φάνηκε σε πολυπαραγοντικές αναλύσεις ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν διπλάσια πιθανότητα εμφάνισης υπέρτασης σε σχέση με τους λιποβαρείς, αλλά και αυξημένο συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Παράλληλα, αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει τη σχέση της παχυσαρκίας με την αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η παχυσαρκία οδηγεί στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας αποτελούν ένα σύνθετο παθοφυσιολογικό φαινόμενο. Πιθανά παίζουν σημαντικό ρόλο η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, το διεγερμένο συμπαθητικό νευρικό σύστημα, η αυξημένη έκκριση λεπτίνης και αδιπονεκτίνης, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η καρδιακή λιποτοκιξότητα. Επιπλέον, η παχυσαρκία σχετίζεται με αιμοδυναμικές, δομικές και ιστοπαθολογικές μεταβολές στο νεφρό, καθώς και με μεταβολικές αλλοιώσεις, που προδιαθέτουν σε νεφρική νόσο. Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε νεφρική βλάβη φαίνεται να περιλαμβάνουν το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης, τη διέγερση των νεφρικών συμπαθητικών νευρών, τη συσσώρευση του λιπώδους ιστού περινεφρικά και την αυξημένη έκκριση της λεπτίνης καθώς και ανοσολογικούς μηχανισμούς.

Η αλδοστερόνη μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην καρδιακή και νεφρική νόσο. Κάποιες από τις καρδιακές επιδράσεις, που έχουν περιγραφεί, περιλαμβάνουν την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, την καρδιακή ίνωση και την υπέρταση. Όσον αφορά την νεφρική νόσο, προκαλεί υπερτροφία και υπερπλασία των σπειραμάτων καθώς και πρωτεϊνουρία. Υπό το πρίσμα αυτών των ευρημάτων, ο αποκλεισμός των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών αποτελεί ένα φαρμακευτικό στόχο. Η επλερενόνη έχει διαπιστωθεί από μελέτες ότι συμβάλλει στη μείωση της μάζας της αριστερής κοιλίας καθώς και στον περιορισμό της ίνωσης. Παράλληλα, σε τυχαιοποιημένες μελέτες παρατηρήθηκε ελάττωση της πρωτεϊνουρίας. Αντίστοιχα, δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες ανέδειξαν την αποτελεσματικότητα της ιρβεσαρτάνης στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, όσον αφορά τη μείωση της μάζας της αριστερής κοιλίας καθώς και τη θετική επίδραση στην νεφρική λειτουργία με την ελάττωση της αλβουμινουρίας.

Σκοπός μελέτης

Η σύγκριση της επίδρασης της θεραπευτικής στρατηγικής βασιζόμενης στην επλερενόνη έναντι της βασιζόμενης στην ιρβεσαρτάνη όσον αφορά την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας (μείωση του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας μάζας και βελτίωση των δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας) και τη μικροαλβουμινουρία στις 24 εβδομάδες παρακολούθησης.

Τύπος μελέτης

Ανοικτή, προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη ανωτερότητας.

Θεραπευτική παρέμβαση μελέτης

Στην παρούσα μελέτη θα συμπεριληφθούν παχύσαρκοι ασθενείς, με ΔΜΣ $30-40 \text{ kg/m}^2$, ή περιφέρεια μέσης μεγαλύτερη των 102εκ. στους άνδρες και 88 εκ. στις γυναίκες, ηλικίας 30-75 ετών, με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση, πρωτοδιαγνωσθείσα (ή μετά από διακοπή της αντιυπερτασικής αγωγής για διάστημα 3 εβδομάδων) στους οποίους θα χορηγηθεί θεραπεία με βάση την επλερενόνη ή την ιρβεσαρτάνη.

Στην 1^η επίσκεψη διαλογής θα καταγράφεται το πλήρες ιατρικό ιστορικό (ατομικό και κληρονομικό αναμνηστικό), τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά του ασθενούς (ύψος, βάρος, ΔΜΣ και περιφέρεια μέσης) και θα πραγματοποιείται κλινική εξέταση.

Στην 2^η επίσκεψη διαλογής, ο ασθενής οφείλει να προσκομίσει τις μετρήσεις αρτηριακής πίεσης στο σπίτι, όπως θα του ζητηθεί (πρωί και βράδυ), με καταγραφή των τιμών της 2^{ης} και 3^{ης} λήψης αρτηριακής πίεσης. Στη μονάδα υπέρτασης θα πραγματοποιηθούν μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης και στα δύο άνω άκρα με την κατάλληλη περιχειρίδα, σε όρθια και καθιστή θέση και θα καταγραφεί η μέση τιμή αυτών. Επιπλέον, θα πραγματοποιηθεί ηλεκτροκαρδιογράφημα και θα ζητηθεί ο βασικός εργαστηριακός έλεγχος: γενική αίματος, γενική ούρων, βιοχημικός έλεγχος που θα συμπεριλαμβάνει δείκτες νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, ηλεκτρολύτες, αλβουμίνη ούρων 24ώρου και δείκτες θυρεοειδικής λειτουργίας. Όλες οι γυναίκες σε ηλικία κήσεως θα υποβάλλονται σε τεστ εγκυμοσύνης, και όλοι οι ασθενείς θα υποβάλλονται σε 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης μέχρι το τέλος της 2^{ης} επίσκεψης διαλογής.

Κατά την επίσκεψη τυχαιοποίησης, θα πραγματοποιηθεί υπερηχογράφημα καρδιάς, όπου θα εκτιμηθούν ο δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας (ΔΜΑΚ) καθώς και οι δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας (δείκτης όγκου αριστερού κόλπου, E/a, E/e'). Παράλληλα, θα εκτιμηθεί η μικροαλβουμινουρία (με τον υπολογισμό του λόγου αλβουμίνης ούρων προς κρεατινίνη). Οι ασθενείς που εξακολουθούν να πληρούν τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού, θα τυχαιοποιηθούν (1:1) είτε σε επλερενόνη (E) 25mg δύο φορές ημερησίως, είτε σε ιρβεσαρτάνη (I) 150mg μια φορά ημερησίως για 24 εβδομάδες.

Η συμμόρφωση των ασθενών θα εκτιμηθεί με τον αριθμό των άδειων κουτιών φαρμάκων που θα επιστραφούν. Στις 8, 16 και 24 εβδομάδες οι ασθενείς θα αξιολογηθούν με εργαστηριακές μετρήσεις (ουρία, κρεατινίνη, κάθαρση κρεατινίνης, κάλιο ορού και νάτριο ορού), ενώ στις 24 εβδομάδες με υπερηχογραφικές μετρήσεις (ΔΜΑΚ, δείκτη όγκου αριστερού κόλπου, E/a, E/e', μεταβολές της

υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας) και μέτρηση της μικοραλβουμινουρίας (αλβουμίνη ούρων/κρεατινίνη, σε πρωινό δείγμα ούρων).

Διάρκεια της μελέτης

Η χρονική διάρκεια της μελέτης θα είναι **24** εβδομάδες.

Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας

Οι υπερηχογραφικές αλλαγές όσον αφορά την αριστερή κοιλία στους 6 μήνες (LVMI, E/a, E/e', LAVI, LA) ως μονοθεραπεία, ως συνδυασμός με αμλοδιπίνη και ως συνδυασμένη τριπλή αγωγή με αμλοδιπίνη και ινδαπαμίδα.

Βασικά κριτήρια ασφαλείας

1. Θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
2. Υποτασικά επεισόδια κατά την παρακολούθηση
3. Μεταβολές στη νεφρική λειτουργία μέσω της κρεατινίνης ορού, στον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης σε 8,16 και 24 εβδομάδες
4. Μεταβολές στα επίπεδα νατρίου και καλίου του ορού σε 8,16 και 24 εβδομάδες
5. Νοσηλεία για καρδιαγγειακή ή οποιαδήποτε άλλη συστηματική νόσο κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης

Μέγεθος του δείγματος

Η υπεροχή της θεραπείας με βάση την επλερερόνη έναντι της θεραπείας με βάση την ιρβεσαρτάνη καθορίστηκε με περιθώριο 15g για τη μάζα της AP κοιλίας και 0,18mg/g για το log A/K. Προκειμένου να επιτευχθεί στατιστική ισχύς 90%, το μέγεθος του δείγματος εκτιμήθηκε σε 59 ασθενείς για κάθε σκέλος για μελέτη ανωτερότητας. Λόγω της αναμενόμενης κατά 15% απώλειας των συμμετεχόντων (drop-out) κατά τη διάρκεια της μελέτης, το τελικό μέγεθος του δείγματος εκτιμάται σε 68 συμμετέχοντες για κάθε σκέλος (σύνολο 136 άτομα).

Κύρια κριτήρια εισόδου

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από άτομα ηλικίας 30-75 ετών που έχουν υπογράψει συγκατάθεση, με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση, πρωτοδιαγνωσθείσα (ή μετά από διακοπή της αντιυπερτασικής αγωγής για διάστημα 3 εβδομάδων), συστολική αρτηριακή πίεση ιατρού 140-180

mmHg ή / και διαστολική αρτηριακή πίεση ιατρείου 90-120 mmHg, επιβεβαιωμένη με 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης και παχυσαρκία με ΔΜΣ 30-39,99 kg/m².

Κύρια κριτήρια αποκλεισμού

- Ηλικία < 30 ετών ή > 75 ετών
- Δευτεροπαθής υπέρταση
- Ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, ασταθούς στηθάγχης, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου τους τελευταίους 6 μήνες
- Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1
- Χρόνια νεφρική νόσος , που ορίζεται ως ρυθμός σπειραματικής διήθησης <45 ml/min/1,73m²
- Στένωση νεφρικών αρτηριών αμφοτερόπλευρα
- Υπερκαλιαιμία (>5mg/dl)
- Αιμοδυναμικά σημαντική βαλβιδική καρδιακή νόσος
- Κύηση ή γυναίκες με πιθανότητα κύησης δίχως χρήση αποτελεσματικής μεθόδου αντισύλληψης, ή λοχεία
- Προγραμματισμένη χειρουργική ή καρδιαγγειακή επέμβαση τους επόμενους 6 μήνες
- Απόλυτη αντένδειξη να λάβει οποιαδήποτε κατηγορία φαρμάκων που μελετώνται
- Ανάγκη λήψης της υπό μελέτη φαρμακευτικής αγωγής για διαφορετικό λόγο
- Συμμετοχή σε κλινική μελέτη ερευνητικού φαρμάκου ή επεμβατικής συσκευής
- Νεοπλασία υπό θεραπεία (ακτινοθεραπεία/χημειοθεραπεία/ανοσοθεραπεία)
- Σύγχρονη συστηματική νόσος με προσδόκιμο επιβίωσης μικρότερο από το πέρας της μελέτης
- Οποιαδήποτε κατάσταση που κατά την κρίση του ερευνητή, μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την αποτελεσματικότητα ή/και την ασφάλεια των υπό μελέτη φαρμάκων (π.χ. κατάχρηση αλκοόλ, χρήση ναρκωτικών ουσιών, διανοητική υστέρηση)
- Θεραπεία με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:
 - Από του στόματος κορτικοστεροειδή εντός 3 μηνών από την έναρξη της μελέτης. Η θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή απαγορεύεται επίσης κατά τη διάρκεια της συμμετοχής στη μελέτη.
 - Απαγορεύεται η χρόνια σταθερή χρήση ή η περιστασιακή χρήση των ΜΣΑΦ (εκτός χαμηλής δόσης ασπιρίνης). Η χρόνια χρήση ορίζεται ως > 3 διαδοχικές ή μη διαδοχικές ημέρες θεραπείας ανά εβδομάδα. Επιπρόσθετα, η διακοπτόμενη χρήση των ΜΣΑΦ αποθαρρύνεται έντονα καθ 'όλη τη διάρκεια της μελέτης. Τα ΜΣΑΦ, εφόσον απαιτείται,

δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για περισσότερο από 2 ημέρες. Για όσους χρήζουν αναλγητικής θεραπείας, κατά τη διάρκεια της μελέτης, συνιστάται η παρακεταμόλη.

- Η χρήση συμπαθομιμητικών αποσυμφορητικών επιτρέπεται, ωστόσο, όχι εντός 1 ημέρας πριν από οποιαδήποτε επίσκεψη στο ιατρείο υπέρτασης (αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης).
- Η χρήση θεοφυλλίνης επιτρέπεται, αλλά η δόση πρέπει να είναι σταθερή για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από τη διαλογή και καθόλη τη διάρκεια της μελέτης.
- Η χρήση των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 επιτρέπεται, ωστόσο οι συμμετέχοντες στη μελέτη πρέπει να απέχουν από τη λήψη αυτών των φαρμάκων τουλάχιστον μία ημέρα πριν από οποιαδήποτε επίσκεψη.
- Η χρήση των α-αναστολέων δεν επιτρέπεται, με εξαίρεση την αφλουζοσίνη και την ταμσουλοζίνη.

Κλινικές προεκτάσεις

Η πιθανή περισσότερο ευμενής μεταβολή στη λειτουργία και τη μάζα της αριστερής κοιλίας στο σκέλος της επλερερόνης έναντι της ιβεσαρτάνης, σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και παχυσαρκία θα αναδείξει το κλινικό όφελος των ανταγωνιστών αλδοστερόνης. Η περιγραφή της σχέσης της μεταβολής της αρτηριακής πίεσης στα δύο σκέλη της μελέτης με τις υπερηχογραφικές αλλαγές θα βελτιώσει την κατανόηση της επίδρασης των διαφορετικών θεραπευτικών στρατηγικών στην καρδιακή βλάβη.



**First Cardiology Department of the National and Kapodistrian
University of Athens, General Hospital of Athens "Hippocratio"**

Proposal for PhD Thesis

**"The effect of eplerenone-based treatment strategy versus irbesartan-
based on left ventricular remodeling and microalbuminuria in
hypertensive obese patients"**

PhD candidate: Maria Kouremeti

Three- member Advisory Committee:

Professor Tsioufis Costas

1st Cardiology Clinic

University of Athens

Hippocratio Hospital (supervisor)

Professor Tousoulis Dimitrios

1st Cardiology Clinic

University of Athens

Hippocratio Hospital

Professor Stergiou George

3rd Internal Medicine Clinic

University of Athens

Sotiria Hospital

ATHENS

MAY 2019

Obesity and arterial hypertension are two diseases that often co-exist in the same patient. From the Framingham study, we know the direct correlation between obesity and arterial hypertension. Multifactorial analyses have shown that obese patients have a double chance of developing hypertension and also increased overall cardiovascular risk. At the same time, several studies have evaluated the relationship between obesity and the increase in left ventricular mass. The mechanisms through which obesity leads to remodeling of the left ventricle are a complex pathophysiological phenomenon. The activation of renin-angiotensin-aldosterone system, the stimulation of sympathetic nervous system, the increased leptin and adiponectin excretion, the insulin resistance and the cardiac lipotoxicity probably play an important role. In addition, obesity is associated with hemodynamic, structural and histopathological changes in the kidney, as well as with metabolic lesions that predispose to kidney disease. Mechanisms leading to renal damage appear to include the activated renin-angiotensin-aldosterone system, stimulation of renal sympathetic nerves, accumulation of adipose tissue, increased secretion of leptin and immunological mechanisms.

Aldosterone can play an important role in heart and kidney disease. Some of the cardiac effects that have been described include left ventricular hypertrophy, cardiac fibrosis, and hypertension. As far as kidney disease is concerned, it causes glomerular hypertrophy and hyperplasia as well as proteinuria. Thus, the blockade of aldosterone receptors is a pharmaceutical target. Studies have shown that eplerenone reduce left ventricular mass as well as reduce fibrosis. At the same time, in many randomized studies, a decrease in proteinuria was observed. Accordingly, data from randomized studies have demonstrated the efficacy of irbesartan in left ventricular remodeling in terms of reduction of left ventricular mass and the positive effect on renal function by lowering albuminuria.

Purpose of study

Comparison of the effect of the eplerenone-based versus irbesartan-based treatment strategy on left ventricular remodeling (reduction of left ventricular mass index and improvement of diastolic dysfunction markers) and microalbuminuria at 24 weeks of follow-up.

Type of study

An open, prospective, randomized study of superiority.

Therapeutic intervention of study

This study will include obese patients with a BMI of 30-40 kg / m² or a waist circumference of more than 102cm in males and 88 cm in women, aged 30-75 years with diagnosed idiopathic arterial hypertension (or after discontinuation of antihypertensive treatment for 3 weeks) treated with eplerenone or irbesartan.

At the first screening visit, the full medical history, the patient's somatometric characteristics (height, weight, BMI and waist circumference) will be recorded and a clinical examination will be performed.

At the second screening visit, the patient is required to provide blood pressure measurements at home, as requested (morning and evening), recording the second and third blood pressure values. In the hypertension unit, blood pressure measurements will be performed at both upper limbs with the appropriate cuff, in a standing and sitting position and their mean value will be recorded. In addition, an electrocardiogram will be performed and basic laboratory testing will be required: general blood, urine, biochemical control including renal and hepatic function markers, electrolytes, 24-hour urinary albumin and thyroid function markers. All pregnant women will undergo a pregnancy test, and all patients will undergo a 24-hour blood pressure test until the end of the 2nd screening visit.

During the randomization visit, an echocardiography will be performed, where the left ventricular mass index (LVMI) and the diastolic dysfunction markers (left atrium volume index, E / a, E / e) will be evaluated. At the same time, microalbuminuria (by calculating the ratio of urinary albumin to creatinine) will be assessed. Patients who still meet the entry and exclusion criteria will be randomized (1: 1) either to eplerenone (E) 25mg twice daily or to irbesartan (I) 150mg once daily for 24 weeks.

Patient compliance will be estimated by the number of empty boxes of medicine to be returned. At 8, 16 and 24 weeks, patients will be evaluated by laboratory measurements (urea, creatinine, creatinine clearance, serum potassium and serum sodium), and at 24 weeks with ultrasound measurements (LAVI, left ventricular volume index, E / a, E / e, changes in left ventricular hypertrophy) and measurement of microralbuminuria (urinary albumin / creatinine in a morning urine sample).

Duration of the study

The duration of the study will be 24 weeks.

Endpoints

Ultrasound changes in the left ventricle in the six months (LVMI, E / a, E / e, LAVI, LA) as monotherapy as a combination with amlodipine and as combined triple treatment with amlodipine and indapamide.

Basic safety criteria

1. Death, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke
2. Hypotensive episodes during monitoring
3. Changes in renal function (serum creatinine and the estimated glomerular filtration rate at 8,16 and 24 weeks)
4. Changes in serum sodium and potassium levels at 8,16 and 24 weeks
5. Hospitalization for cardiovascular or any other systemic disease during follow-up

Sample size

The superiority of eplerenone-based treatment versus irbesartan-based therapy was determined with a margin of 15g for the left ventricular mass and 0.18mg / g for the log A / C. In order to achieve a 90% statistical power, sample size was estimated in 59 patients for each superiority study arm. Due to the 15% dropout loss during the study, the final sample size is estimated to be 68 participants per arm (136 total).

Main Entry Criteria

The study population consists of 30-75 years old patients with idiopathic arterial hypertension, initially diagnosed (or after discontinuation of antihypertensive treatment for 3 weeks), systolic office blood pressure of 140-180 mmHg and / or diastolic office blood pressure 90-120 mmHg, confirmed with 24-hour blood pressure recording and obesity with BMI 30-39.99 kg / m².

Main exclusion criteria

- Age <30 years or > 75 years
- Secondary hypertension
- History of myocardial infarction, unstable angina, stroke in the last 6 months

- Type 1 diabetes mellitus
- Chronic kidney disease, defined as glomerular filtration rate $<45 \text{ ml/min/1.73m}^2$
- Stenosis of the renal arteries bilaterally
- Hyperkalaemia ($> 5\text{mg / dl}$)
- Haemodynamically significant valvular heart disease
- Pregnancy
- Scheduled surgery or cardiovascular surgery over the next 6 months
- Absolute contraindication to receive any class of drugs being studied
- Need to take the medication under study for a different reason
- Participation in a clinical study of a research drug or invasive device
- Neoplasm under treatment (radiotherapy / chemotherapy / immunotherapy)
- Contemporary systemic disease with life expectancy shorter than the end of the study
- Any situation that may adversely affect the efficacy and/or safety of the drugs under study (eg alcohol abuse, drug use, mental retardation)
- Treatment with any of the following medicines:
 - o Oral corticosteroids within 3 months of onset of the study. Systemic corticosteroid therapy is also forbidden during study entry.
 - o The chronic stable use or occasional use of NSAIDs (except low-dose aspirin) is prohibited.
 - o The use of sympathomimetic decongestants is allowed, however, not within 1 day before any visit to the hypertension unit (blood pressure assessment).
 - o Use of theophylline is permitted but the dose should be stable for at least 4 weeks prior to screening and throughout the study.
 - o The use of type 5 phosphodiesterase inhibitors is permitted, however, participants in the study should refrain from taking of these drugs at least one day before any visit.
 - o The use of α -inhibitors is not allowed, with the exception of afluzosin and tamsulosin.

Clinical Extensions

The possible more favorable difference in left ventricular function and mass in the eplerenone versus irbesartan arm in patients with arterial hypertension and obesity will reveal the further clinical benefit of aldosterone antagonists. Describing the relationship of blood pressure change to the two arms of the study with ultrasound changes will improve understanding of the effect of different therapeutic strategies on cardiac damage.