



**ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ
ΛΕΡΚΑΝΙΔΙΠΙΝΗ / ΕΝΑΛΑΠΡΙΛΗ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ
ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΔΟΣΗΣ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΒΑΦΟΠΟΥΛΟΣ Ι. ΜΙΧΑΗΛ

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και
Κλινική Βιοπληροφορική»**

ΤΜΗΜΑ: ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΛΑΡΙΣΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1. ΣΥΝΟΨΗ.....	3
2. ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ-ΟΡΙΣΜΟΙ.....	6
3. Διάγραμμα μελέτης (Σχήμα).....	7
4. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
5. ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	9
6. ΜΕΘΟΔΟΙ.....	10
7. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ.....	12
8. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	13
9. ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ-ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ.....	13
10. ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ-ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ.....	14
11. ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΑ ΚΑΙ ΝΟΜΙΚΕΣ ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ.....	15
12. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ.....	16

Λίστα με Πίνακες

Πίνακας 1.....καταγραφή..στοιχείων...ασθενών.....	10
Πίνακας 2.....επίπεδα.αρτηριακής.πίεσης ασθενών.....	11

Λίστα με Σχήματα

Σχήμα Διάγραμμα μελέτης	7
-------------------------------	---

1. ΣΥΝΟΨΗ

Τίτλος : Μελέτη παρατήρησης για τη θεραπεία με Λερκανιδιπίνη / Εναλαπρίλη συνδυασμού σταθερής δόσης σε υπερτασικούς ασθενείς.

Εισαγωγή:

Οι συνδυασμούς σταθερής δόσης των υπερτασικών φαρμάκων λερκανιδιπίνη / εναλαπρίλη έχει αναγνωρισθεί ως μια κατάλληλη επιλογή για τους υπερτασικούς ασθενείς που απαιτούν δύο ή περισσότερα φάρμακα για την επίτευξη της μείωσης της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ). Ως έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης έχει οριστεί η παρουσία τιμής ΣΑΠ < 140 mmHg και ΔΑΠ < 90 mmHg στο σύνολο των υπερτασικών υπό φαρμακευτική αγωγή. Αυτό το έγγραφο περιγράφει το πρωτόκολλο της μελέτης παρατήρησής μας (μη παρεμβατική) για τη θεραπεία με Λερκανιδιπίνη / Εναλαπρίλη συνδυασμού σταθερής δόσης σε υπερτασικούς ασθενείς, στα δύο νοσοκομεία της Λάρισας.

Σχεδιασμός Μελέτης:

Αυτή η μελέτη παρατήρησης θα συλλέγει στοιχεία για τους ασθενείς με υπέρταση, που έλαβαν από τα εξωτερικά ιατρεία των δύο νοσοκομείων της Λάρισας με λερκανιδιπίνη / εναλαπρίλη (10/20 mg). Η διάρκεια της συνολικής μελέτης παρατήρησης εκτιμάται να είναι περίπου 3 μήνες. Η πρωταρχική μέτρηση έκβασης θα είναι η μείωση από την αρχική τιμή για τη συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) και για τη διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ).

Στόχοι μελέτης:

- Ο πρωταρχικός στόχος είναι η μείωση της συστολικής και διαστολικής ΑΠ (ΣΑΠ και ΔΑΠ, αντίστοιχα) από τη βασική-αρχική τιμή (baseline) μετά από 2 μήνες θεραπείας με λερκανιδιπίνη / εναλαπρίλη 10/20 mg.
- Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν τον έλεγχο της ΑΠ, που ορίζεται ως 140/90.

Κριτήρια ένταξης- αποκλεισμού ασθενών:

Κριτήρια ένταξης

- 18 ετών και άνω, ικανός και πρόθυμος να δώσει εν επιγνώσει συναίνεση για ένταξη στη μελέτη.
- Πιο πρόσφατη συστολική αρτηριακή πίεση να είναι μεγαλύτερη ή ίση προς 150 στην πιο πρόσφατη κλινική επίσκεψη τους.
- Να υπάρχει έγκριση από γιατρό για τη συμμετοχή στη μελέτη.

Κριτήρια αποκλεισμού

- διάγνωση προχωρημένης άνοιας, όπως προσδιορίζεται από τον κλινικό ιατρό.
- τρέχουσα κατάχρηση ουσιών.
- έλλειψη πρόσβασης του τηλεφώνου.
- ιστορικό κακοήθειας, εκτός από τον καρκίνο του δέρματος πλην του μελανώματος, τα οποία δεν ήταν

σε ύφεση ή να έχουν θεραπευτεί χειρουργικά για > 5 έτη.

- εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml / min (επειδή η διαχείριση της υπέρτασης γίνεται πιο περίπλοκη σε αυτό το σημείο).
- είναι έγκυος.

Μεγεθος δείγματος:

Ο υπολογισμός του μεγέθους του δείγματος της μελέτης παρατήρησης θα γίνει με βάση τη δεδομένη ακρίβεια (Precision: δ).

Κατά τον υπολογισμό του μεγέθους του δείγματος, το διάστημα εμπιστοσύνης θα είναι 95% και η ΑΠ θα υπολογιστεί με ακρίβεια ± 5 mmHg

Η τυπική απόκλιση (standard deviation) (variability) της αρτηριακής πίεσης ΑΠ είναι άγνωστη, αλλά από βιβλιογραφική έρευνα βρέθηκε πως είναι $s=18$

Έτσι λοιπόν με $\delta=5$ και $s=18$

$$n \geq \frac{1.96 * 1.96 * 18 * 18}{5 * 5} = 49,7$$

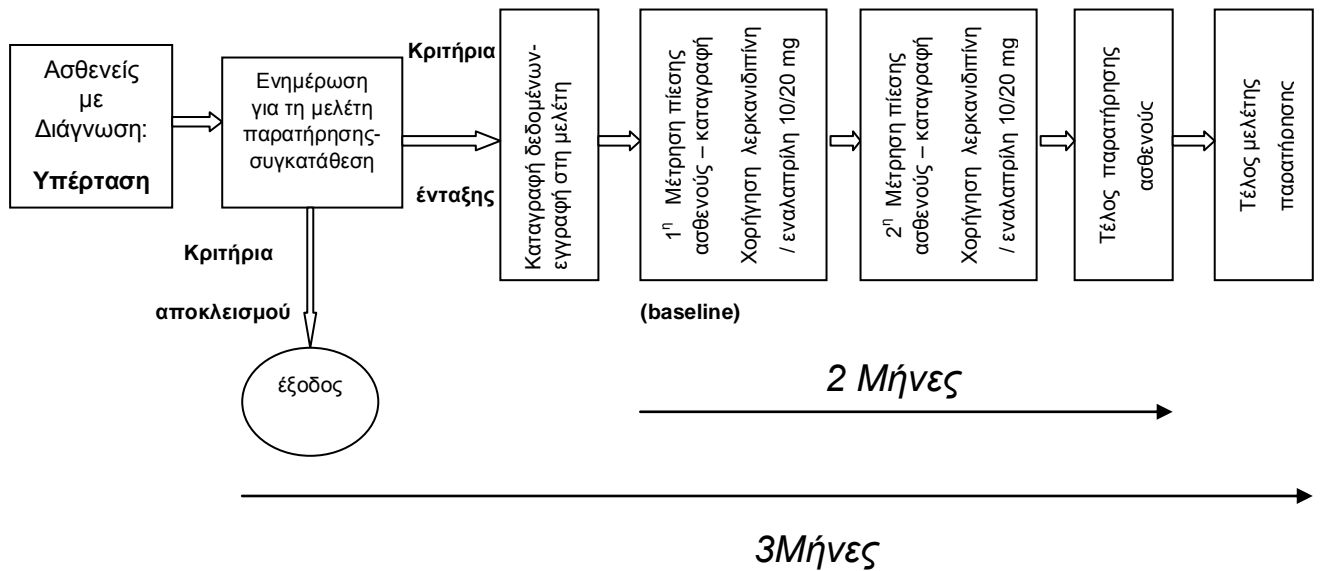
οπότε για τη μελέτη παρατήρησης με ακρίβεια 5 θα χρειαστούν τουλάχιστον 49 ασθενείς

και αν συμπεριλάβουμε και 10% επιπλέον ασθενείς σε περίπτωση απωλειών θα έχουμε τελικά τουλάχιστον 54 ασθενείς

2. ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ-ΟΡΙΣΜΟΙ

Συντομογραφία	ΟΡΙΣΜΟΙ
ICF	Informed Consent Form ("Έντυπο συγκατάθεσης)
ICH-GCP	International Conference on Harmonization -Good Clinical practice (Διεθνής Συνδιάσκεψη για την Εναρμόνιση-Ορθή Κλινική Πρακτική)
ΑΠ	Αρτηριακή Πίεση
ΣΑΠ	Συστολική Αρτηριακή Πίεση
ΔΑΠ	Διαστολική Αρτηριακή Πίεση
FDC	συνδυασμός σταθερής δοσολογίας
CCB	αναστολέας διαύλων ασβεστίου
RAS	διαμορφωτής συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης
ΜΕΑ	αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης- εναλαπρίλη
CCB	vasoselective διυδροπυριδινό λερκανιδιπίνης
CI	διάστημα εμπιστοσύνης
SD	Τυπική Απόκλιση

3. Διάγραμμα μελέτης (Σχήμα)



4. Εισαγωγή

Είναι γνωστό ότι η αρτηριακή υπέρταση είναι η κύρια αιτία θανάτου και αναπηρίας σε παγκόσμιο επίπεδο [1]. Η υπέρταση είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο, εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερειακή αγγειακή νόσο, και τελικού σταδίου νεφρική νόσο [2]. Μείωση της αρτηριακής πίεσης ΑΠ, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο υπέρτασης. [4-6]. Δύο ή περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα των διαφόρων τάξεων συχνά απαιτούνται για να επιτευχθεί έλεγχος της ΑΠ [9, 10]. Έχει αποδειχθεί ότι η συνδυαστική θεραπεία με τη χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης προκαλεί ελάττωση της ΑΠ και είναι πιο αποτελεσματική από τη μονοθεραπεία με υψηλή δόση με τα ίδια φάρμακα [11, 12]. Επιπλέον, επειδή επιτρέπει τη χρήση χαμηλότερων δόσεων του κάθε φαρμάκου από τη μονοθεραπεία, και επειδή σε ορισμένες περιπτώσεις, μία τάξη φαρμάκου μπορεί να μετριάσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που συμβαίνουν με το άλλο, η θεραπεία συνδυασμού είναι πιθανό να είναι καλύτερα ανεκτή [9, 11].

Ένα πιθανό μειονέκτημα της θεραπείας συνδυασμού είναι η πρόσθετη επιβάρυνση χάπι, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλά φάρμακα για συνοδά νοσήματα. Μια στρατηγική για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος είναι η χρήση συνδυασμών σταθερής δόσης (των FDC), η οποία απλουστεύει δοσολογία επιτρέποντας σε δύο ή περισσότερα φάρμακα πρόκειται να χορηγηθούν ως ένα ενιαίο χάπι. Η χρήση των FDC έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την τήρηση της αντιυπερτασικής θεραπείας υπάρχει

και αύξηση των ποσοστών ελέγχου της ΑΠ [6, 12, 14]. Στην πραγματικότητα, σε ορισμένες χώρες, μια παράλληλη αύξηση έχει σημειωθεί στα ποσοστά ελέγχου της ΑΠ και τη χρήση θεραπείας συνδυασμού για τη θεραπεία της υπέρτασης [15, 16].

Υπάρχουν πολυάριθμοι δυνατοί συνδυασμοί των αντιυπερτασικών φαρμάκων. Ο συνδυασμός ενός αναστολέα των διαύλων ασβεστίου (CCB) και διαμορφωτή της συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS), φαίνεται να είναι μια κύρια επιλογή [6, 17-19]. Ένας τέτοιος συνδυασμός είναι η τρίτη γενιά vasoselective διυδροπυριδινό CCB λερκανιδιπίνης συν ο αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) εναλαπρίλη, το οποίο είναι διαθέσιμο ως FDC. Αυτός ο συνδυασμός έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικός και καλά ανεκτός σε κλινικές δοκιμές [20-22]. Σε αυτό το πλαίσιο, θα χορηγηθούν λερκανιδιπίνη 10 mg και εναλαπρίλη 20 mg FDC σε ασθενείς με υπέρταση.)

5. ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

- Ο πρωταρχικός στόχος είναι η μείωση της συστολικής και διαστολικής ΑΠ (ΣΑΠ και ΔΑΠ, αντίστοιχα) από τη βασική-αρχική τιμή (baseline) μετά από 2 μήνες θεραπείας με λερκανιδιπίνη / εναλαπρίλη 10/20 mg.
- Δευτερεύων καταληκτικό σημείο είναι το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν τον έλεγχο της ΑΠ, που ορίζεται ως 140/90 mmHg, καθώς και την επίπτωση από την αγωγή ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την έναρξη της θεραπείας με λερκανιδιπίνη / εναλαπρίνη.

6. Μέθοδοι

Αυτή είναι μία μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με υπέρταση στην Λάρισα. Στα εξωτερικά ιατρεία των δύο νοσοκομείων με διαδοχικούς ασθενείς όπου θα πληρούν ή όχι τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού όπου περιλαμβάνονται στη μελέτη. Η μελέτη παρατήρησης των ασθενών θα διαρκέσει 2 μήνες ή μέχρι την διακοπή της θεραπείας ανάλογα με την κλινική κρίση ή την ανάκληση της συγκατάθεσης. Η διάρκεια της συνολικής μελέτης παρατήρησης εκτιμάται να είναι περίπου 3 μήνες (δηλαδή από την πρώτη εγγραφή ασθενούς μέχρι την ολοκλήρωση της συλλογής δεδομένων από τον τελευταίο ασθενή). Η περίοδος παρατήρησης ασθενούς αρχίζει (σημείο εκίνησης) με την έναρξη της θεραπείας με λερκανιδιπίνη / εναλαπρίλη και λήγει 2 μήνες μετά τη διακοπή της ανά κλινική κρίση (π.χ. εξέλιξη της νόσου, το φάρμακο που σχετίζονται με αφόρητες τοξικότητες), ή την πρόωρη αποχώρηση (π.χ. ανάκληση της συγκατάθεσης). Το ιατρικό προσωπικό του νοσοκομείου θα καταγράφει στο μητρώο το θεραπευτικό προφίλ του πληθυσμού της μελέτης όπως φαίνεται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1.

	Females (n =)	Males (n =)	p value
Total (n =)			
Age (years)			
ΣΑΠ (mmHg)			
ΔΑΠ (mmHg)			
ΑΠ<140/90 (mmHg)			

Όλοι οι ασθενείς με υπέρταση όπου παρουσιάζονται στα νοσοκομεία της Λάρισας και έχουν συνταγογραφηθεί με λερκανιδιπίνη / εναλαπρίλη (10/20 mg) περιλαμβάνονται στο μητρώο. Στους ασθενείς πρέπει να έχει συνταγογραφηθεί η λερκανιδιπίνη / εναλαπρίλη FDC είτε ως αρχική θεραπεία ή μετά από προηγούμενη αντιυπερτασική θεραπεία λόγω προβλημάτων με την αποτελεσματικότητα ή την ανεκτικότητα με την υπάρχουσα θεραπεία τους. Στους ασθενείς θα πρέπει να δοθεί η λερκανιδιπίνη / εναλαπρίλη 10/10 mg, και η δόση να αυξηθεί σε 10/20 mg από τη δεύτερη επίσκεψη κλινική. Η λερκανιδιπίνη / εναλαπρίλη 10/20 mg θα χορηγηθεί προκειμένου να επιτευχθεί ο στόχος της ΑΠ <140/90 mmHg.

Στον πίνακα 2. Θα καταγράφονται τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης πριν και μετά την προσθήκη λερκανιδιπίνης / εναλαπρίλης σε συνδυασμό σταθερής δόσης FDC.

Πίνακας 2.

	Baseline	After adding FDC	Mean difference(95% CI)	p value
Μέση ΣΑΠ, mmHg				
Μέση ΔΑΠ, mmHg				

Όλες οι τιμές είναι μέση τιμή ± SD ή% των ασθενών, εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά.

7. Πληθυσμός

Κριτήρια ένταξης

Οι άνδρες και οι γυναίκες που πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια ένταξης θα είναι επιλέξιμα για συμμετοχή στη μελέτη:

- 18 ετών και άνω.
- Ικανός και πρόθυμος να δώσει εν επιγνώσει συναίνεση για ένταξη στη μελέτη.
- Πιο πρόσφατη συστολική αρτηριακή πίεση να είναι μεγαλύτερη ή ίση προς 150 στην πιο πρόσφατη κλινική επίσκεψη τους.
- Να Υπάρχει έγκριση ιατρού για συμμετοχή στη μελέτη.

Κριτήρια αποκλεισμού

- διάγνωση προχωρημένης άνοιας, όπως προσδιορίζεται από τον κλινικό ιατρό.
- τρέχουσα κατάχρηση ουσιών.
- έλλειψη πρόσβασης του τηλεφώνου.
- ιστορικό κακοήθειας, εκτός από τον καρκίνο του δέρματος πλην του μελανώματος, τα οποία δεν ήταν σε ύφεση ή να έχουν θεραπευτεί χειρουργικά για > 5 έτη.
- εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml / min (επειδή η διαχείριση της υπέρτασης γίνεται πιο περίπλοκη σε αυτό το σημείο).
- είναι έγκυος.

8. Στατιστική Ανάλυση

Τα δεδομένα θα εισαχθούν σε μια κεντρική βάση δεδομένων και θα αναλυθούν με τη χρήση του SPSS. Για την κατανομή των μεταβλητών και την κανονικότητα θα χρησιμοποιηθεί το τεστ Shapiro-Wilk. Απλές περιγραφικές στατιστικές θα χρησιμοποιηθούν για να χαρακτηριστεί το δείγμα και η κατανομή των μεταβλητών.

Εντός ομάδας συγκρίσεις θα γίνονται με τη χρήση του χ-τετράγωνο τεστ με διόρθωση του Fisher, για κατηγορικές μεταβλητές, t-test (paired) κατά ζεύγη δείγματα, ή το test Wilcoxon για τις ποσοτικές μεταβλητές, με ή χωρίς κανονική κατανομή.

Το κριτήριο για τη στατιστική σημαντικότητα που θα χρησιμοποιηθεί είναι $p \leq 0.05$ για διάστημα εμπιστοσύνης το 95%.

9. Διαχείριση δεδομένων - ασφάλεια ποιότητας

Όλα τα στοιχεία όπου θα κωδικοποιηθούν και προσωπικά θα παραδοθούν στον συντονιστή της μελέτης, χωρίς το όνομα και άλλα μέσα αναγνώρισης μεμονωμένων ασθενών. Ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία για μεμονωμένους ασθενείς δεν θα πρέπει να λαμβάνονται από την συντονιστική ομάδα μητρώου. Μια ποιοτική ανάλυση των δεδομένων θα πρέπει να πραγματοποιείται από τους συντονιστές του μητρώου, καθώς και όλα τα μητρώα με ασυνάρτητες ή ελλιπή στοιχεία θα αποκλείονται.

Τα δεδομένα θα συλλέγονται από το εκπαιδευμένο προσωπικό του ερευνητή κατά την έναρξη και μετά από περίπου 2 μήνες

θεραπείας με λερκανιδιπίνη / εναλαπρίλη 10/20 mg. Η ΑΠ θα πρέπει να μετρηθεί στην αρχή της θεραπείας και 2 μήνες μετά όπου στον ασθενή θα χορηγηθεί λερκανιδιπίνη / εναλαπρίλη 10/20 mg. Μετρήσεις της ΑΠ θα πρέπει να ληφθούν σε ύπτια θέση και μετά από μια περίοδο 10 λεπτών ανάπαυσης από έναν έμπειρο χειριστή που χρησιμοποιεί ένα αυτόματο πιεσόμετρο oscillometric (κλινικά επικυρωμένο κατηγορίας A), με την κατάλληλη περιχειρίδα. Πριν την μέτρηση, οι ασθενείς θα πρέπει να αποφύγουν τον καφέ ή καπνό κατανάλωση. Τρεις μετρήσεις θα πρέπει να λαμβάνονται σε κάθε εκτίμηση, με χρονικό διάστημα 2 λεπτών μεταξύ κάθε μέτρησης, και ο αριθμητικός μέσος όρος θα χρησιμοποιηθεί στην ανάλυση. Ανεπιθύμητες ενέργειες που θα πρέπει να συλλέγονται από τους ειδικούς όπου θα δοθούν οδηγίες να αναφέρουν όλες τις καταστάσεις που παρουσιάζουν ενδιαφέρον. Για όλες τις εκτιμήσεις, ο έλεγχος της ποιότητας θα πρέπει να πραγματοποιείται σε τακτά χρονικά διαστήματα για να εξασφαλίσουν επαρκή συμμόρφωση με όλες τις απαραίτητες προϋποθέσεις για να δικαιολογήσουν την επικύρωση της μελέτης.

10. Δεοντολογία - Ενημέρωση ασθενούς

Αποτελεί ευθύνη του ερευνητή να δώσει σε κάθε ασθενή (ή στον νομίμως εξουσιοδοτημένο εκπρόσωπό του), πριν από την εισαγωγή στη μελέτη, πλήρη και επαρκή προφορική και γραπτή ενημέρωση σχετικά με τους στόχους και τις διαδικασίες της

μελέτης, καθώς και τους πιθανούς ενεχόμενους κινδύνους. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν σχετικά με το δικαίωμά τους να αποχωρήσουν από τη μελέτη σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή. Η διαδικασία ενημέρωσης και συγκατάθεσης πρέπει να λαμβάνει χώρα πριν από οποιαδήποτε διαδικασία η οποία σχετίζεται με τη μελέτη. Η μελέτη θα διεξαχθεί σύμφωνα με τις αρχές ICH-GCP, τη διακήρυξη του Ελσίνκι (2002) και την ισχύουσα κρατική νομοθεσία για τις κλινικές μελέτες.

11. ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΑ ΚΑΙ ΝΟΜΙΚΕΣ ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ

Ο Clinical Monitor είναι υπεύθυνος για τον έλεγχο των CRFs σε τακτά χρονικά διαστήματα καθ' όλη τη μελέτη για να ελέγξει την τήρηση του πρωτοκόλλου, πληρότητα, την ακρίβεια και τη συνέπεια των δεδομένων καθώς και την τήρηση των τοπικών κανονισμών για τη διεξαγωγή της έρευνας. Είναι εξουσιοδοτημένος να έχει πρόσβαση στα ιατρικά αρχεία και άλλα αρχεία μελέτης που σχετίζονται αναγκαίες για την επαλήθευση των ενδείξεων που αναγράφονται στα CRFs σύμφωνα με τους τοπικούς νόμους και κανονισμούς.

Ο ερευνητής συμφωνεί να συνεργαστεί με τον Clinical Monitor, ή άλλους εξουσιοδοτημένους για να διασφαλίσουν ότι τυχόν προβλήματα εντοπίστηκαν κατά τη διάρκεια αυτών των επισκέψεων παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένων των καθυστερήσεων στην ολοκλήρωση των CRFs. Υπεύθυνος είναι επίσης και για τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις του πρωτοκόλλου και για όλες τις αναλύσεις και τη συλλογή στοιχείων.

- Ενημερώσεις στα ηλεκτρονικά CRFs θα τεκμηριώνονται αυτόματα μέσω «διαδρομή ελέγχου» του λογισμικού.

- Τα δεδομένα ελέγχονται για προσκόλληση στο πρωτόκολλο και με βάση την GCP.

Έτσι εξασφαλίζεται ότι το σύνολο και τα δεδομένα που παράγονται ως αποτέλεσμα της μελέτης είναι όσο το δυνατόν πληρέστερα.

11. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ

1. World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. 2009.http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf. Accessed 31 May 2013.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–1252. doi: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2. [PubMed] [Cross Ref]
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217–223. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1.[PubMed] [Cross Ref]
4. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*.1990;335:765–774. doi: 10.1016/0140-6736(90)90878-9. [PubMed][Cross Ref]
5. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective

- studies. *Lancet*. 2002;360:1903–1913. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11911-8. [PubMed] [Cross Ref]
6. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J*.2013;31:1281–1357. [PubMed]
7. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2004;22:11–19. doi: 10.1097/00004872-200401000-00003. [PubMed] [Cross Ref]
8. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310:959–968. doi: 10.1001/jama.2013.184182. [PubMed] [Cross Ref]
9. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL, Materson BJ, Black HR, et al. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2010;4:90–98. doi: 10.1016/j.jash.2010.03.001.[PubMed] [Cross Ref]
10. Dusing R. Optimizing blood pressure control through the use of fixed combinations. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:321–325. doi: 10.2147/VHRM.S9989. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
11. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326:1427. doi: 10.1136/bmj.326.7404.1427. [PMC free article] [PubMed][Cross Ref]
12. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive

- agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55:399–407. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816. [PubMed][Cross Ref]
13. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007;120:713–719. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.08.033.[PubMed] [Cross Ref]
14. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121–2158. doi: 10.1097/HJH.0b013e328333146d. [PubMed] [Cross Ref]
15. Coca A. Evolucion del control de la hipertension arterial en atencion primaria en Espana. Resultados del estudio Controlpress 2003. *Hypertension*. 2005;22:5–14. doi: 10.1016/S0212-8241(05)74809-X. [Cross Ref]
16. Sociedade Portuguesa de Hipertensao Prevalencia da hipertensao arterial e consumo de sal em Portugal. *Rev Port Hipertensao e Risco Cardiovascular*. 2013;34:8–9.
17. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2006;29:2592–2597. doi: 10.2337/dc06-1373. [PubMed] [Cross Ref]
18. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417–2428. doi: 10.1056/NEJMoa0806182. [PubMed] [Cross Ref]
19. Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Miyashita H, Shimada K, et al. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension*. 2009;54:716–723. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131466. [PubMed][Cross Ref]

20. Puig JG, Calvo C, Luurila O, Luurila H, Sulosaari S, Strandberg A, et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM. *J Hum Hypertens*. 2007;21:917–924. doi: 10.1038/sj.jhh.1002248. [PubMed][Cross Ref]
21. Hair PI, Scott LJ, Perry CM. Fixed-dose combination lercanidipine/enalapril. *Drugs*. 2007;67:95–106. doi: 10.2165/00003495-200767010-00007. [PubMed] [Cross Ref]
22. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;375:481–489. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61969-3. [PubMed] [Cross Ref]
23. Makani H, Bangalore S, Romero J, Htyte N, Berrios RS, Makwana H, et al. Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate—a meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens*. 2011;29:1270–1280. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283472643. [PubMed] [Cross Ref]
24. Makani H, Bangalore S, Romero J, Wever-Pinzon O, Messerli FH. Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema. *Am J Med*. 2011;124:128–135. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.08.007. [PubMed] [Cross Ref]
25. Messerli FH, Oparil S, Feng Z. Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonist (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2000;86:1182–1187. doi: 10.1016/S0002-9149(00)01199-1. [PubMed] [Cross Ref]
26. Izzo JL, Jr, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Clin Hypertens*. 2011;13:667–675. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00508.x. [PubMed] [Cross Ref]

