



**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΠΜΣ «ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ,  
ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»**

Διενέργεια πρωτοκόλλου κλινικής μελέτης, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της Enalapril σε σχέση με τη Nebivolol σε ασθενείς με υπέρταση

Draft a protocol for a Clinical Bioequivalence trial for assessing the effectiveness of Enalapril vs Nebivolol in treating patients with hypertension

**ΖΕΛΕΒΑΡΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ  
ΑΡ. ΜΗΤΡΩΟΥ: M060617009  
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2018**

**ΜΕ ΤΡΙΜΕΛΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΗΝ  
Επιβλέπων: ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ  
ΔΟΞΑΝΗ ΧΡΥΣΟΥΛΑ  
ΖΙΝΤΖΑΡΑΣ ΗΛΙΑΣ**

## Πίνακας περιεχομένων

<b>ΔΗΛΩΣΗ ΣΗΜΜΟΡΦΩΣΗΣ</b>	<b>4</b>
<b>ΣΕΛΙΔΑ ΥΠΟΓΡΑΦΩΝ</b>	<b>5</b>
<b>ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ ΚΑΙ ΚΥΡΙΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ</b>	<b>6</b>
<b>ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ</b>	<b>7</b>
<b>PROTOCOL SYNOPSIS</b>	<b>8</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b>	<b>11</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>14</b>
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b>	<b>16</b>
<b>ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΥΛΙΚΟ</b>	<b>19</b>
<b>ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ</b>	<b>21</b>
1. Σχεδιασμός μελέτης:	21
2. Πιθανοί κίνδυνοι:	21
3. Πιθανά οφέλη:	21
4. Στόχοι της μελέτης:	22
5. Καταληκτικά σημεία:	22
6. Υπολογισμός δείγματος :	22
7. Διαλογή ασθενών:	23
8. Ενημέρωση και εξέταση:	23
9. Επιλογή- Κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού:	24
10. Κριτήρια αποκλεισμού:	24
11. Στρατηγική για την ένταξη και τη διατήρηση των συμμετεχόντων:	25
12. Σύστημα τυχαιοποίησης:	26
13. Αποχώρηση συμμετεχόντων:	26
14. Διακοπή της κλινικής μελέτης:	27
15. Σκεύασμα(περιγραφή, αποθήκευση, δοσολογία, τρόπος χορήγησης): 27	
16. Έγκριση και προμήθεια του φαρμάκου:	27
17. Συμμόρφωση των συμμετεχόντων στη χορήγηση του φαρμάκου:	28
18. Ανεπιθύμητες ενέργειες/συνχορηγήσεις φαρμάκων:	28
19. Πρόγραμμα της μελέτης:	29
20. Μέτρηση ΑΠ:	30
21. Πρόγραμμα επισκέψεων:	30
22. Αποβολή συμμετέχοντα από την κλινική μελέτη:	31

23.	Αξιολόγηση της ασφάλειας των συμμετεχόντων	31
24.	Αναφορά του κύριου ερευνητή	32
25.	Contract Research Organization(CRO)	32
26.	Στατιστική ανάλυση:	32
27.	Βασικά έγγραφα και αποθήκευση αρχείων:	33
28.	Ηθικά ζητήματα και πνευματικά δικαιώματα:	33
	<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>	<b>34</b>
	<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b>	<b>37</b>
	<b>ΑΝΑΦΟΡΕΣ</b>	<b>38</b>

**Πρωτόκολλο κλινικής μελέτης για την αξιολόγηση της  
αποτελεσματικότητας της Enalapril σε σχέση με τη  
Nebivolol, σε ασθενείς με υπέρταση.**

**Κύριος ερευνητής:**

**Οργανισμός κλινικής Έρευνας(CRO):**

**Χορηγός:**

**Αρ.έκδοσης:1**

**29 Σεπτεμβρίου 2018**

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΗΜΜΟΡΦΩΣΗΣ

Η κλινική μας μελέτη θα διεξαχθεί σύμφωνα με τους κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής(GCP), του Διεθνούς Συμβουλίου Εναρμόνισης, του Κώδικα Ομοσπονδιακών Οργανισμών για την προστασία ανθρωπίνων δικαιωμάτων και των Ελληνικών Ρυθμιστικών Αρχών Οργανισμών. Το προσωπικό της κλινικής μας μελέτης θα εκπαιδευτεί κατάλληλα για την προστασία των προσωπικών δεδομένων των συμμετεχόντων και τη θωράκιση των ανθρωπίνων δικαιωμάτων τους.

## ΣΕΛΙΔΑ ΥΠΟΓΡΑΦΩΝ

Η υπογραφή αποτελεί την έγκριση του πρωτοκόλλου και δίνει την κατάλληλη βεβαίωση ότι η κλινική μελέτη θα διεξαχθεί σύμφωνα με όλες τις διατάξεις του πρωτοκόλλου και τις κανονιστικές απαιτήσεις και εφαρμογές των Διεθνών κανονισμών και κατευθυντήριων γραμμών της ICH και των Ελληνικών Ρυθμιστικών Αρχών.

Κύριος ερευνητής και επιθεωρητής:

Υπογραφή:

Όνοματεπώνυμο:

Ημερομηνία:

## ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ ΚΑΙ ΚΥΡΙΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ

Κύριος Ερευνητής:

Ιατρικός Επόπτης:

Ερευνητής Κλινικού Κέντρου:

Ιδρύματα:

Άλλες πληροφορίες συμμετεχόντων:

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

ΑΜΕΑ: αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης

ΑΠ: αρτηριακή πίεση

ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση

ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση

ΕΜ: έμφραγμα του μυοκαρδίου

ΕΟΦ: Ελληνικός οργανισμός φαρμάκων

ΗΚΓ: ηλεκτροκαρδιογράφημα

ΙΑΥ: ιδιοπαθής αρτηριακή υπέρταση

ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια

ΜΑΠ: μέση αρτηριακή πίεση

ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση

ΣΝ: στεφανιαία νόσος

ΧΑΠ: χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

BP: blood pressure

CRO: contract research organization

DBP: diastolic blood pressure

GCP: good clinical practice

HR: heart rate

Per os: δια του στόματος χορήγηση

SBP: systolic blood pressure



## Protocol Synopsis

<b>Τίτλος</b>	Διενέργεια πρωτοκόλλου κλινικής μελέτης, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της Enalapril σε σχέση με τη Nebivolol σε ασθενείς με υπέρταση
<b>Χορηγός</b>	X
<b>Αριθμός Επισκέψεων</b>	6
<b>Αιτιολογία-Λογική</b>	Η νεπιβολόλη και η εναλαπρίλη ανήκουν στις ευρύτερες κατηγορίες των αντιυπερτασικών, β-αποκλειστές και ΑΜΕΑ αντίστοιχα. Αποτελούν δύο από τις βασικές κατηγορίες φαρμάκων για τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με πρωτοεμφανισθείσα ΙΑΥ. Λίγες έρευνες έχουν διεξαχθεί για τη σύγκριση των εν λόγω δραστικών ουσιών, οπότε κρίνεται σκόπιμο η διενέργεια πρωτοκόλλου με στόχο τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας των ανωτέρω φαρμάκων.
<b>Σχεδιασμός Μελέτης</b>	Η μελέτη μας θα αποτελεί μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή κλινική δοκιμή, μεταξύ των δραστικών ουσιών νεπιβολόλη και εναλαπρίλη.
<b>Κύριος Στόχος</b>	Η σύγκριση της αντιυπερτασικής δράσης των φαρμάκων nebivolol και enalapril σε ασθενείς με πρωτοεμφανισθείσα ιδιοπαθή υπέρταση, ώστε να εξάγουμε συμπεράσματα που αφορούν στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των εν λόγω φαρμάκων.
<b>Δευτερεύον Στόχος</b>	Πέρα από την αντιυπερτασική δράση μας ενδιαφέρει και η σύγκριση των δύο φαρμάκων σε σχέση με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανώς να εμφανίσουν οι ασθενείς μας.
<b>Αριθμός Συμμετεχόντων</b>	52
<b>Κριτήρια Επιλογής Συμμετεχόντων</b>	<u>Κριτήρια Εισόδου στη μελέτη:</u> Άντρες ή γυναίκες, ηλικίας 18-75 ετών, με διαγνωσμένη πρωτοεμφανισθείσα ΙΑΥ, στους οποίους έχουν γίνει όλες οι απαραίτητες εξετάσεις και δεν εμφάνισαν κανένα κριτήριο αποκλεισμού.  <u>Κριτήρια Αποκλεισμού:</u>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Δευτεροπαθής υπέρταση</li> <li>• Κακοήθης υπέρταση</li> <li>• Άσθμα ή ΧΑΠ</li> <li>• Βραδυκαρδία(HR&lt;60 χτύποι/λεπτό)</li> <li>• Κολπική μαρμαρυγή ή ταχυαρρυθμία</li> <li>• Νόσος νοσούντος φλεβοκόμβου</li> <li>• Καρδιακή ανεπάρκεια</li> <li>• ΕΜ ή ΑΑΕ εντός 6 μηνών</li> <li>• Ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης</li> <li>• Γνωστή αλλεργική αντίδραση ή εμφάνιση ήπιας ή σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας σε β-αποκλειστές ή ΑΜΕΑ</li> <li>• Νεφρική ανεπάρκεια</li> <li>• Στένωση νεφρικής αρτηρίας ή μονόνεφρος</li> <li>• Εγκυμοσύνη ή πιθανότητα εγκυμοσύνης</li> <li>• Αλκοολισμός, χρήση ναρκωτικών ουσιών, ψυχιατρική πάθηση</li> <li>• Οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή που μπορεί να παραποιήσει τις μετρήσεις της ΑΠ, όπως τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, κορτικοστεροειδή, αντιφλεγμονώδη κ.ά.</li> <li>• BMI&gt; 26-28</li> <li>• Συμμετοχή σε κάποια άλλη κλινική μελέτη εντός 30 ημερών</li> </ul>
<p><b>Ονομασία προϊόντος, δοσολογία, οδός χορήγησης</b></p>	<p>Νεμπιβολόλη 5mg σε μορφή ταμπλέτας, η οποία θα χορηγείται per os πρωινή ώρα μια φορά την ημέρα, 30 λεπτά προ φαγητού.</p> <p>Εναλαπρίλη 10mg σε μορφή ταμπλέτας, η οποία θα χορηγείται per os πρωινή ώρα μια φορά την ημέρα, 30 λεπτά προ φαγητού.</p>
<p><b>ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b></p>	<p>Οι συμμετέχοντες θα βρίσκονται στην κλινική μας μελέτη για 3 μήνες.</p> <p>Θα λαμβάνουν καθημερινά πρωινή ώρα μια ταμπλέτα από τη συσκευασία που τους έχει δοθεί.</p> <p>Θα προσέρχονται κάθε δύο βδομάδες στο νοσοκομείο που διεξάγεται η κλινική μας δοκιμή για περαιτέρω εξετάσεις, για την ανάλυση των αποτελεσμάτων και για τον έλεγχο τυχόν εμφάνισης κριτηρίου αποκλεισμού.</p>

<p><b>Συνχορηγούμενα Φάρμακα</b></p>	<p><u>Επιτρεπόμενα:</u> Οποιοδήποτε φάρμακο που δεν επηρεάζει τις μετρήσεις της ΑΠ των συμμετεχόντων.</p> <p><u>Απαγορευμένα:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα</li> <li>• Οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή που μπορεί να παραποιήσει τις μετρήσεις της ΑΠ, όπως τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, κορτικοστεροειδή, αντιφλεγμονώδη κ.ά.</li> </ul>
<p><b>ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ</b></p>	<p>Θα γίνονται καθημερινές μετρήσεις των ΑΠ με ηλεκτρονικά πιεσόμετρα τα οποία θα έχουν σύστημα μνήμης. Κάθε δεύτερη βδομάδα όλες οι μετρήσεις θα καταγράφονται και στο τέλος της μελέτης μας θα αναλύονται και θα συγκριθούν τα δύο γκρουπ(N και E), δηλαδή θα ελέγξουμε εάν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην πτώση των ΑΠ μεταξύ των δύο ομάδων.</p>
<p><b>ΠΡΩΤΑΡΧΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ</b></p>	<p>Ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην πτώση της ΑΠ σε ασθενείς με πρωτοεμφανισθείσα ΙΑΥ μεταξύ της ομάδας της νεμπιβολόλης και της εναλαπρίλης.</p>
<p><b>ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ</b></p>	<p>Πέρα από τη στατιστικά σημαντική υπεροχή της μιας ομάδας, μας ενδιαφέρει και η υπερέχουσα ομάδα να μην εμφανίζει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία.</p>
<p><b>ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ</b></p>	<p>Σε κάθε επίσκεψη των συμμετεχόντων στο νοσοκομείο που διεξάγεται η κλινική μας δοκιμή κάθε δεύτερη βδομάδα, είναι μείζονος σημασίας ο κλινοεργαστηριακός έλεγχος των συμμετεχόντων, αλλά και ο έλεγχος της ψυχικής τους υγεία όσον αφορά τη συμμετοχή τους στη μελέτη μας.</p>
<p><b>Στατιστική Ανάλυση</b></p>	<p>Κάθε ημέρα για 3 μήνες θα έχουμε για τον εκάστοτε ασθενή μια τιμή ΜΑΠ. Με κατάλληλη στατιστική ανάλυση σε ένα στατιστικό πακέτο, θα συγκρίνουμε αν υπάρχει στατιστική σημαντικότητα (με p-value&lt;0.05), των ΜΑΠ των ομάδων N και E, μέσω του General Linear Model- Repeated measures.</p>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Τίτλος:** Διενέργεια πρωτοκόλλου κλινικής μελέτης, για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της Enalapril σε σχέση με τη Nebivolol σε ασθενείς με υπέρταση.

**Εισαγωγή:** Η αρτηριακή υπέρταση είναι μια χρόνια πάθηση κατά την οποία η ΑΠ είναι αυξημένη. Η φυσιολογική ΑΠ σε κατάσταση ηρεμίας κυμαίνεται από 100-140mmHg η συστολική πίεση και 60-90mmHg η διαστολική πίεση. Η υπέρταση ταξινομείται στην πρωτογενή ή ιδιοπαθή υπέρταση, όπου δεν έχουμε σαφή υποκείμενη αιτία και που αποτελεί το 90-95% των περιπτώσεων και στη δευτεροπαθή υπέρταση, που σχετίζεται με καταστάσεις που επηρεάζουν όργανα όπως οι νεφροί, καρδιά ή το ενδοκρινικό σύστημα. Η υπέρταση είναι μια από τις σημαντικές αιτίες που σχετίζεται με την εμφάνιση ΑΕΕ, ΣΝ, ΕΜ, ΚΑ, εμφάνιση ανευρυσμάτων, περιφερικής αρτηριοπάθειας, χρόνιας νεφροπάθειας κ.ά. Επομένως, είναι μείζονος σημασίας για την προαγωγή της υγείας των υπερτασικών, η εφαρμογή σωστής διατροφής, η έναρξη αερόβιας σωματικής άσκησης και σε περίπτωση που αυτό κρίνεται σκόπιμο η έναρξη κατάλληλης αντιυπερτασικής αγωγής. Οι βασικές κατηγορίες των εν λόγω φαρμάκων απαρτίζονται από τους:

- Αναστολείς των διαύλων ασβεστίου
- Β-αναστολείς (όπως η νεμπιβολόλη)
- Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης ή ΑΜΕΑ, (όπως η εναλαπρίλη)
- Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II
- Διουρητικά
- Συνδυασμοί φαρμάκων

**Περίληψη:** Η μελέτη μας θα ακολουθεί σχεδιασμό PROBE, δηλαδή θα είναι ποκλυκεντρική, προοπτική, θα είναι τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική μελέτη, με δύο ομάδες τυχαιοποίησης, την ομάδα νεμπιβολόλης και της εναλαπρίλης.

### **Στόχοι:**

- **Κύριος:** Η σύγκριση της αντιυπερτασικής δράσης των φαρμάκων nebivolol και enalapril σε ασθενείς με πρωτοεμφανισθείσα ιδιοπαθή υπέρταση, ώστε να εξάγουμε συμπεράσματα που αφορούν στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των εν λόγω φαρμάκων.
- **Δευτερεύον:** Πέρα από την αντιυπερτασική δράση μας ενδιαφέρει και η σύγκριση των δύο φαρμάκων σε σχέση με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανώς να εμφανίσουν οι ασθενείς μας.

**Πληθυσμός μελέτης:** Άντρες ή γυναίκες, ηλικίας 18-75 ετών, με διαγνωσμένη πρωτοεμφανισθείσα ΙΑΥ, στους οποίους έχουν γίνει όλες οι απαραίτητες εξετάσεις και δεν εμφάνισαν κανένα κριτήριο αποκλεισμού.

**Διάρκεια:** 3 μήνες

**Φάση μελέτης:** Φάση 3, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή.

**Σχεδιασμός πρωτοκόλλου:** Γίνεται λεπτομερής αναφορά στο σχεδιασμό ενός πρότυπου πρωτοκόλλου της εν λόγω κλινικής μελέτης.

**Μέθοδοι:** Για τη μελέτη, τη σύγκριση και την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της nebivolol και της enalapril, έγινε ανασκόπηση πρωτογενών μελετών που ασχολήθηκαν με το συγκεκριμένο θέμα.

Βρέθηκαν έρευνες που αποτελούν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, αναδρομικές και προοπτικές μελέτες παρατήρησης, οι οποίες είτε ασχολούνται ακριβώς με τις δύο αναφερθείσες δραστικές ουσίες, είτε με τις ευρύτερες κατηγορίες τους (b-blockers, ACE) όπου στο τέλος γίνονται περαιτέρω συγκρίσεις.

Επίσης, αναζητήθηκε βιβλιογραφία που περιγράφει την αντιυπερτασική δράση της νεμπιβολόλης και της εναλαπρίλης, το μηχανισμό δράσης, τις ενδείξεις και αντενδείξεις χορήγησης, τις δοσολογίες, τις ανεπιθύμητες ενέργειες κ.ά.

**Αποτελέσματα:** Κλινικές μελέτες με στατιστικά σημαντική πτώση της ΑΠ, σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπέρταση, έδειξαν πως τα άτομα που έλαβαν nebivolol εμφάνισαν πιο σημαντική πτώση της ΑΠ και μάλιστα σε ταχύτερο χρονικό διάστημα. Ωστόσο η ομάδα αυτή(Ομάδα N), παρουσίασε και πτώση της καρδιακής συχνότητας(παλμοί ανά λεπτό), σε αντίθεση με την ομάδα της enalapril(Ομάδα E), όπου δεν παρουσιάστηκε καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή.

Ενώ άλλες μελέτες από τη βιβλιογραφία μας έδειξαν πως η πτώση της ΑΠ μεταξύ των δύο ομάδων υπερτασικών δεν είναι σημαντικά διαφορετική και η σύγκριση χρήζει περαιτέρω μελέτης.

**Συμπέρασμα:** Σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, η χρήση της nebivolol per os παρέχει ίδια τουλάχιστον ή και αποτελεσματικότερη αντιυπερτασική δράση σε σχέση με την enalapril. Περαιτέρω έρευνα είναι σημαντικό να διενεργηθεί για την εξαγωγή ασφαλέστερου συμπεράσματος.

**Λέξεις Κλειδιά:** υπέρταση, σύγκριση, ιδιοπαθής, πρωτοπαθής, νεμπιβολόλη, εναλαπρίλη, nebivolol, enalapril.

## ABSTRACT

**Title:** Draft a protocol for a Clinical Bioequivalence trial for assessing the effectiveness of Enalapril vs Nebivolol in treating patients with hypertension

**Introduction:** Arterial hypertension is a chronic condition in which the BP is elevated. The normal BP in a resting state ranges from 100-140mmHg the systolic blood pressure and 60-90mmHg the diastolic blood pressure. Hypertension is classified as primary or idiopathic hypertension, where there is no clear underlying cause and which accounts for 90-95% of cases and secondary hypertension associated with conditions affecting organs such as the kidney, heart, or endocrine system. Hypertension is one of the major causes associated with stroke, coronary artery disease, MI, heart failure, aneurysm, peripheral arteriopathy, chronic nephropathy, and so on. Therefore, it is of major importance for promoting the health of hypertensive patients, the application of proper nutrition, the initiation of aerobic exercise and, if appropriate, the initiation of appropriate antihypertensive treatment. The main categories of these drugs are the following:

- Calcium channel blockers
- B-blockers (such as nebivolol)
- Angiotensin converting enzyme inhibitors or ACE (such as enalapril)
- Angiotensin II receptor antagonists
- Diuretics
- Drug combinations

**Summary:** Our study will follow a PROBE design, ie it will be a multicentered, randomized, double-blinded clinical study, with two randomization groups, the nebivolol and enalapril group.

### Goals:

- Primary: The comparison of the antihypertensive effect of nebivolol and enalapril in patients with newly developed idiopathic hypertension to draw conclusions on the efficacy and safety of these drugs.

- **Secondary:** In addition to antihypertensive action, we are also interested in comparing the two medicines with the side effects that our patients may experience.

**Study population:** Male or female, 18-75 years old, diagnosed with newly developed hypertension, who have all the necessary examinations and have not shown any exclusion criteria.

**Duration:** 3 months

**Phase of study:** Phase 3, randomized, double blinded.

**Protocol design:** Detailed reference is made to the design of a protocol for this clinical study.

**Methods:** In order to study, compare and evaluate the efficacy of nebivolol and enalapril, a review of primary studies was carried out on this subject.

Investigations have been found such as randomized clinical studies, retrospective and prospective observational studies that compare the two active substances mentioned, or compare their categories that are part of, (b-blockers and ACE) where further comparisons are made.

Also, a literature review describing the antihypertensive effect of nebivolol and enalapril, the mechanism of action, the indications and contraindications for administration, the dosages, the adverse events, and others were sought.

**Results:** Clinical studies with a statistically significant decrease in BP in patients with primary hypertension, showed that subjects who received nebivolol had a more significant fall in BP and even faster. However, this group (Group N) also showed a fall in heart rate (pulses per minute), as opposed to the enalapril group (Group E), where no statistically significant change occurred.

While other studies in our literature have shown that the fall in BP between the two hypertensive groups is not significantly different and the comparison requires further study

**Conclusion:** The use of nebivolol per os, in patients with idiopathic hypertension, provides at least the same or even more effective antihypertensive effect than enalapril. Further research is important to carry out for a safer conclusion.

**Key Words:** hypertension, comparison, idiopathic, primary, nebivolol, enalapril.



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπέρταση είναι κυρίαρχος παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακών και νεφρικών νοσημάτων και θανάτου, είναι εξαιρετικά συχνή και συνιστά πρωταρχικής σημασίας πρόβλημα δημόσιας υγείας. Το έτος 2000 υπολογίζεται ότι το ένα τέταρτο του πληθυσμού της γης παρουσιάζει υπέρταση, ενώ το 2025 το ποσοστό αυτό θα φτάσει το 29%, ωστόσο η αντιμετώπισή της συνεχίζει να είναι ανεπαρκής. Συγκεκριμένα, το 62% των εγκεφαλικών επεισοδίων και το 49% των στεφανιαίων επεισοδίων αποδίδονται στην υπέρταση. Επιπρόσθετα, όσο αυξάνει η ηλικία αυξάνει και η επίπτωσή της. Επομένως, τόσο η θεραπεία όσο και η πρόληψή της θα πρέπει να έχουν μεγάλη προτεραιότητα στις υποχρεώσεις του κλινικού ιατρού.

Βασικές στρατηγικές θεραπείας είναι:

- Η μείωση του σωματικού βάρους, με στόχο δείκτης μάζας σώματος 28,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>
- Η μείωση πρόσληψης αλατιού, πχ η ημερήσια κατανάλωση 2,4g νατρίου, η οποία αντιστοιχεί σε 6g χλωριούχου νατρίου(αλάτι), οδηγεί σε αύξηση κατά 3-6mmHg της συστολικής και έως 3mmHg της διαστολικής ΑΠ
- Διατροφή και συνήθειες, πχ χαμηλή σε κορεσμένα λιπαρά και σε αλάτι, μείωση της καφεΐνης, οίνοπνεύματος, διακοπή καπνίσματος
- Αντιυπερτασικά φάρμακα

Η υπέρταση αποτελεί την πρώτη αιτία συνταγογράφησης φαρμάκων παγκοσμίως. Υπάρχουν πολλές κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων, πολλές υποκατηγορίες αυτών και πολλές επιλογές σε κάθε υποκατηγορία, με αποτέλεσμα να είναι διαθέσιμες πάνω από 100 διαφορετικές ουσίες για τη φαρμακευτική θεραπεία της υπέρτασης.

Κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων:

- Διουρητικά (θειαζιδικά, διουρητικά της αγκύλης, καλιοσυντηρητικά, ανταγωνιστές αλδοστερόνης)
- Β-αποκλειστές (καρδιοεκλεκτικοί, μη καρδιοεκλεκτικοί, αγγειοδιασταλτικοί)
- Ανταγωνιστές ασβεστίου (διυδροπυριδίνες, μη διυδροπυριδίνες)
- ΑΜΕΑ
- Αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης
- Αναστολείς ρενίνης
- Α1-αποκλειστές
- Κεντρικοί α-αγωνιστές

- Νιτρώδη
- Αγγειοδιασταλτικά

Η φυσιολογική ΑΠ σε κατάσταση ηρεμίας κυμαίνεται από 100-140mmHg η συστολική πίεση και 60-90mmHg η διαστολική πίεση. Η υπέρταση ταξινομείται στην πρωτογενή ή ιδιοπαθή υπέρταση, όπου δεν έχουμε σαφή υποκείμενη αιτία και που αποτελεί το 90-95% των περιπτώσεων και στη δευτεροπαθή υπέρταση, που σχετίζεται με καταστάσεις που επηρεάζουν όργανα όπως οι νεφροί, καρδιά ή το ενδοκρινικό σύστημα. Στη δικιά μας έρευνα θα επικεντρωθούμε στη σύγκριση της πρωταρχική αντιμετώπισης της ιδιοπαθούς υπέρτασης και της αντιυπερτασικής δράσης μεταξύ των δύο κατηγοριών β-αποκλειστές και ΑΜΕΑ και συγκεκριμένα μεταξύ των δραστικών ουσιών νεμπιβολόλη και εναλαπρίλη.

**Η νεμπιβολόλη** είναι ένας ισχυρός και εκλεκτικός ανταγωνιστής των βήτα<sub>1</sub> υποδοχέων σε διάφορους ιστούς και έχει ήπιες αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες, που οφείλονται σε επίδραση στην οδό L-αργινίνης/νιτρικού οξειδίου. Συμβάλλει στη μείωση της καρδιακής συχνότητας, στην αναστολή της δράσης του συμπαθητικού συστήματος, στη μείωση της απελευθέρωσης ρενίνης από τον νεφρό και μείωση της προσυναπτικής απελευθέρωσης κατεχολαμινών. Έχει βρεθεί πως η νεμπιβολόλη έχει σημαντική αντιυπερτασική δράση και με μια per os δόση 5mg σημειώνεται πτώση της ΑΠ κατά τις πρώτες 24 ώρες, με κορύφωση της συγκέντρωσης στο πλάσμα στις 1-1,5 ώρες. Σε σύγκριση με άλλα φάρμακα της ίδιας κατηγορίας, όπως η ατενολόλη, η νεμπιβολόλη παρουσιάζει περισσότερο εκλεκτικό β-αποκλεισμό, με αποτέλεσμα οι ανεπιθύμητες ενέργειες να είναι λιγότερο συχνές. Βέβαια, η νεμπιβολόλη χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία και σε μια σειρά άλλων παθήσεων, όπως στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου, αρρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια κ.ά. Βασικές αντενδείξεις χορήγησης είναι το βρογχικό άσθμα, ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός, η βραδυκαρδία κ.ά. Ενώ κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η σεξουαλική δυσλειτουργία, βραδυκαρδία, κόπωση, αύξηση σακχάρου, τριγλυκεριδίων, καλίου, σωματικού βάρους κ.ά.

**Η εναλαπρίλη** ένα παράγωγο δύο αμινοξέων της L-αλανίνης και της L-προλίνης. Μετά την απορρόφηση, η εναλαπρίλη υδρολύεται σε άλας της εναλαπρίλης που αναστέλλει το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης. Ανήκει στην κατηγορία ΑΜΕΑ και εμποδίζει τη μετατροπή του ανενεργού δεκαπεπτιδίου αγγειοτασίνη I στο δραστικό οκταπεπτίδιο αγγειοτασίνη II, το οποίο έχει ισχυρή αγγειοσυσπαστική δράση και με

αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η επιθυμητή αγγειοδιαστολή και η αντιπερτασική δράση. Βασικές αντενδείξεις χορήγησης είναι στις εγκύους, σε στένωση νεφρικών αρτηριών, σε μονόνεφρο κ.ά. Ενώ κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ο βήχας, υπερκαλιαιμία, αγκοιοσίδημα κ.ά.

## ΜΕΘΟΔΟΙ και ΥΛΙΚΟ

Για τη διεξαγωγή αποτελεσμάτων που αφορά στη σύγκριση των δύο φαρμάκων nebivolol και enalapril, στην αντιμετώπιση της πρωτοεμφανισθείσας ιδιοπαθούς υπέρτασης, έγινε αναζήτηση στη βάση δεδομένων MEDLINE/PUBMED, NHS.uk, EBSCO, σε ιατρικά βιβλία, σε βιβλία φαρμακολογίας και σε βιβλία από την κεντρική ιατρική βιβλιοθήκη ΑΠΘ, ώστε να εντοπιστούν σχετικές έρευνες που θα μας βοηθήσουν να εξάγουμε ένα ασφαλές συμπέρασμα.

Οι πληροφορίες στις οποίες βασίζεται η έρευνά μας αφορά:

- Κλινικές μελέτες που συγκρίνουν ακριβώς τις ουσίες νεμπιβολόλη και εναλαπρίλη ως προς την αντιυπερτασική τους δράση στη θεραπεία της πρωτοεμφανισθείσας ιδιοπαθούς υπέρτασης
- Κλινικές μελέτες που συγκρίνουν εκτενώς τις ευρύτερες κατηγορίες στις οποίες ανήκουν οι δύο δραστικές μας ουσίες, νεμπιβολόλη και εναλαπρίλη, δηλαδή τους β-αποκλειστές με τα ΑΜΕΑ σαν πρώτη αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς υπέρτασης. Στη συνέχεια, προβαίνουν σε περαιτέρω συγκρίσεις δραστικών ουσιών μεταξύ των οποίων είναι και οι ουσίες της έρευνάς μας.
- Μελέτες παρατήρησης που σχετίζονται με τη Νεμπιβολόλη και παρακολουθούν το μηχανισμό δράσης, τις ανεπιθύμητες ενέργειες, τη σημαντικότητα της μείωσης της ΑΠ σε ασθενείς με υπέρταση και στη συνέχεια γίνεται σύγκριση με τα αποτελέσματα άλλων κατηγοριών όπως τα ΑΜΕΑ και η εναλαπρίλη.
- Μελέτες παρατήρησης που σχετίζονται με τη Εναλαπρίλη και παρακολουθούν το μηχανισμό δράσης, τις ανεπιθύμητες ενέργειες, τη σημαντικότητα της μείωσης της ΑΠ σε ασθενείς με υπέρταση και στη συνέχεια γίνεται σύγκριση με τα αποτελέσματα άλλων κατηγοριών όπως οι β-αποκλειστές και η νεμπιβολόλη.
- Αναφορές από ιατρικά βιβλία υπέρτασης ή ιατρικά βιβλία καρδιαγγειακής ιατρικής και φαρμακολογίας στα οποία υπάρχουν οι ανωτέρω συγκρίσεις και η βιβλιογραφική τους αναφορά.

Ειδικότερα οι κλινικές μελέτες και οι μελέτες παρατήρησης οι οποίες εκτιμήθηκαν και αναλύθηκαν ώστε να προβούμε σε ένα ασφαλές συμπέρασμα είναι οι εξής:

1. M. El Mangoush, N.K. Singh, S. Kumar, A. Basha, B.S. Gupta, Y.K. Bolya and A. Gamati, 1990
2. Van Nueten, A Schelling, C Vertommedn, AG Dupont and JIS Robertson, 1995
3. McNeely W, Goa K L, 2000
4. Lik Sparava, 2001
5. C. Venkata S. Ram, MD, 2009
6. Judy W.M. Cheng, BS, PharmD, MPH, FCCP, 2009
7. Tomas Kaiser, Tim Heise, Leszek Nosek, Uta Eckers and Peter T Sawicki, 2006
8. David J. Magid, MD MPH, Susan M. Shetterly, MS, Karen L Margolis, MD MPH, Heather M. Tavel, BS, Patrick J. O'Connor, MD MPH, Joe V. Selby, MD MPH, and P. Michael Ho, MD PhD, 2010
9. LM Van Bortel, F Fici, and F Mascagni, 2008
10. Ying-Fu Chen, 2018
11. Fatima R Collado, 2018

## ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

Ο τρόπος με τον οποίο σχεδιάζεται μια κλινική μελέτη που αφορά τη σύγκριση των ουσιών νεμπιβολόλη και εναλαπρίλη ως πρωταρχική θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης αναλύεται παρακάτω. Θα γίνει, δηλαδή, μια σύντομη περιγραφή για το πώς θα μπορούσε να σχεδιαστεί θεωρητικά και υποθετικά μια πρότυπη κλινική δοκιμή, σε ένα δείγμα 52 ασθενών που εξετάστηκαν σε κρατικές δομές υγείας στη Θεσσαλονίκη και εντοπίστηκε πρωτοεμφανισθείσα ιδιοπαθής υπέρταση. Στοιχεία για τον εν λόγω σχεδιασμό αντλούνται από τις παραπάνω μελέτες, από ιατρικά βιβλία σχετικά με την υπέρταση και από σημειώσεις του ΠΜΣ Μεθοδολογία Βιοιατρικής Έρευνας, Βιοστατιστικής και Κλινικής Βιοπληροφορικής που αφορούν το σχεδιασμό τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών.

### 1. Σχεδιασμός μελέτης:

Η μελέτη μας αποτελεί μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης 3, πολυκεντρική, διπλά τυφλή μελέτη, όπου θα συγκρίνεται η αποτελεσματικότητα των δύο αντιυπερτασικών φαρμάκων νεμπιβολόλη και εναλαπρίλη σε ασθενείς με νεοεμφανισθείσα ΙΑΥ.

### 2. Πιθανοί κίνδυνοι:

Όπως αναλύεται και παρακάτω στην παράγραφο Αποτελέσματα, οι συμμετέχοντες που ανήκουν στην ομάδα N, της νεμπιβολόλης, έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν βραδυαρρυθμίες, επηρεασμό στο λιπιδαιμικό τους προφίλ και αν οι συμμετέχοντες είναι και διαβητικοί, τότε υπάρχει κίνδυνος μεταβολικών διαταραχών, με αυξήσεις του σακχάρου και απορρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη.

### 3. Πιθανά οφέλη:

Παρά τους κινδύνους που ελλοχεύουν στους συμμετέχοντες της ομάδας N, όπως και σε παρόμοιες κλινικές δοκιμές που αναλύονται στην παράγραφο Αποτελέσματα, έχει αποδειχθεί πως άτομα που λαμβάνουν νεμπιβολόλη σαν θεραπεία της ΙΑΥ εμφανίζουν ταχύτερη απόκριση στην

πτώση της ΑΠ, καθώς και η εν λόγω δραστική ουσία μπορεί να δράσει και σαν προστασία και μπορεί να μειώσει σημαντικά τα ποσοστά θνησιμότητας όταν χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακού συμβάντος, όπως σε ασθενείς με κληρονομικό ιστορικό ΕΜ, καπνίσματος, παχυσαρκίας κ.ά.

#### 4. Στόχοι της μελέτης:

- Κύριος: Η σύγκριση της αντιυπερτασικής δράσης των φαρμάκων per os 5mg nebivolol και per os 10 mg enalapril σε ασθενείς με πρωτοεμφανισθείσα ιδιοπαθή υπέρταση, ώστε να εξάγουμε συμπεράσματα που αφορούν στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των εν λόγω φαρμάκων.
- Δευτερεύον: Πέρα από την αντιυπερτασική δράση μας ενδιαφέρει και η σύγκριση των δύο φαρμάκων σε σχέση με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανώς να εμφανίσουν οι ασθενείς μας.

#### 5. Καταληκτικά σημεία:

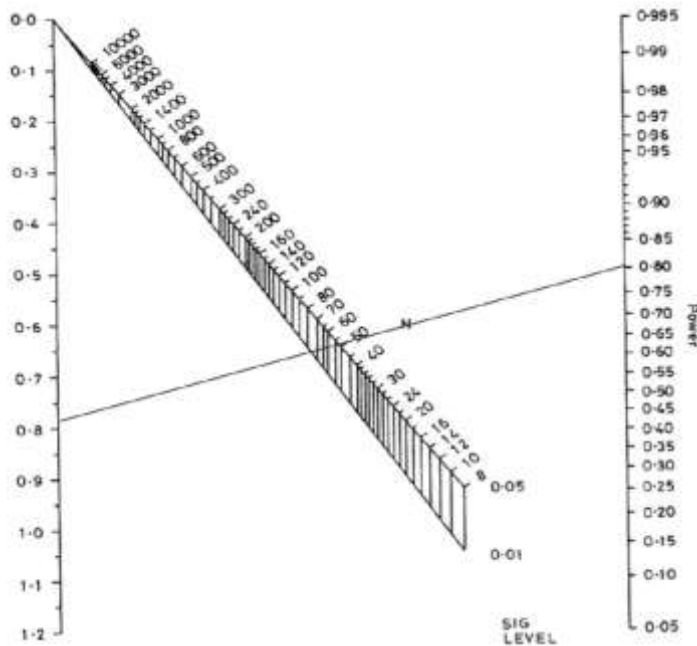
Το κύριο καταληκτικό στη μελέτη μας είναι οι καθημερινές μετρήσεις της ΑΠ με τη βοήθεια των ηλεκτρονικών πιεσομέτρων και η καταγραφή τους στο σύστημα μνήμης. Στη συνέχεια θα γίνεται υπολογισμός της ΜΑΠ,  $ΜΑΠ = (\Sigma ΑΠ + 2\Delta ΑΠ) / 3$ , η οποία και θα χρησιμοποιείται και για την τελική μας στατιστική ανάλυση.

#### 6. Υπολογισμός δείγματος :

Για τον υπολογισμό του δείγματος που θα χρειαστούμε έχουμε τις εξής πληροφορίες,

- Οι ομάδες των αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι ανεξάρτητες
- Διαφορά ΑΠ από 14mmHg και πάνω, θεωρείται κλινικά σημαντική
- Από τη βιβλιογραφία έχουμε πως  $s = 18\text{mmHg}$
- Άρα  $\delta/s = 14/18 = 0.78$
- Το power που θα χρησιμοποιηθεί είναι 0,8 ή 80%

Οπότε από το νομόγραμμα προκύπτει πως το απαιτούμενο δείγμα θα είναι 52 ασθενείς, 26 σε κάθε γκρουπ.



## 7. Διαλογή ασθενών:

Η double-blinded τυχαιοποιημένη κλινική μας δοκιμή ξεκινάει με τη συλλογή εκατό ασθενών ηλικίας 18-75 οι οποίοι προσέρχονται στις κρατικές δομές υγείας της Θεσσαλονίκης για τον ετήσιο προληπτικό αιματολογικό και κλινικό τους έλεγχο και εντοπίζεται κατά την κλινική τους εξέταση στα εξωτερικά ιατρεία, πρωτοεμφανισθείσα ιδιοπαθή υπέρταση, με ΑΠ>140/90. Οι μετρήσεις γίνονται αφού ο ασθενής είναι κλινήρης για τουλάχιστον 5 λεπτά, γίνονται και στα δύο χέρια και επαναλαμβάνεται και δεύτερη μέτρηση ύστερα από την πάροδο ακόμη 5 λεπτών.

## 8. Ενημέρωση και εξέταση:

Εν συνεχεία το ιατρικό προσωπικό ενημερώνει και εκπαιδεύει τον ασθενή πως θα πρέπει να γίνονται δύο μετρήσεις της ΑΠ ημερησίως, μια πρωινή και μια βραδινή. Σε περίπτωση που δεν είναι σε θέση ο ασθενής να εκτελέσει κατά τον σωστό τρόπο τη μέτρηση, τότε είτε θα προταθεί η αγορά αυτόματου ηλεκτρονικού πιεσομέτρου, είτε οι μετρήσεις θα



γίνονται από προσωπικό του ιατρο-φαρμακευτικού κλάδου. Απαραίτητη είναι και η συμμόρφωση του ασθενή σε κατάλληλη διαίτα(ανάλατη, χαμηλή σε λιπαρά, διακοπή καπνίσματος, ελάττωση της κατανάλωσης οινοπνεύματος κ.ά). Οι εν λόγω μετρήσεις καταγράφονται και παρουσιάζονται στον θεράποντα ιατρό και εφόσον κριθεί πως ο ασθενής χρήζει αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής ο ασθενής ενημερώνεται πλήρως για την κλινική μελέτη μας και ο ερευνητής διαβάζει και εξηγεί εκτενώς και με απλό λεξιλόγιο τις λεπτομέρειες της μελέτης, το στόχο και φυσικά τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Απαραίτητη είναι και η υπογραφή του εντύπου συγκατάθεσης.

### **9. Επιλογή- Κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού:**

Οι 52 πρώτοι υπερτασικοί ασθενείς που θα συμφωνήσουν στη συμμετοχή τους στην τρίμηνη μελέτη μας, υπόκεινται σε ενδεδειγμένη κλινικο-εργαστηριακό έλεγχο με:

1. ΗΚΓ 12 απαγωγών
2. υπέρηχο καρδιάς
3. πλήρη βιοχημικό έλεγχο
4. υπέρηχο νεφρών,

ώστε να ελέγξουμε την πιθανότητα ύπαρξης κριτηρίων εξαγωγής του ασθενή από τη μελέτη μας ή εάν εντοπίζεται κάποια άλλη πάθηση που πιθανώς να θέσει σε κίνδυνο την υγεία τους.

### **10. Κριτήρια αποκλεισμού:**

των ασθενών από την κλινική μας δοκιμή φαίνονται στον πίνακα Table1.

<b>Table1 Κριτήρια αποκλεισμού</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Δευτεροπαθής υπέρταση</li><li>• Κακοήθης υπέρταση</li><li>• Άσθμα ή ΧΑΠ</li><li>• Βραδυκαρδία(HR&lt;60 χτύποι/λεπτό)</li><li>• Κολπική μαρμαρυγή ή ταχυαρρυθμία</li><li>• Νόσος νοσούντος φλεβοκόμβου</li><li>• Καρδιακή ανεπάρκεια</li></ul>

- ΕΜ ή ΑΑΕ εντός 6 μηνών
- Ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης
- Γνωστή αλλεργική αντίδραση ή εμφάνιση ήπιας ή σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας σε β-αποκλειστές ή ΑΜΕΑ
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Στένωση νεφρικής αρτηρίας ή μονόνεφρος
- Εγκυμοσύνη ή πιθανότητα εγκυμοσύνης
- Αλκοολισμός, χρήση ναρκωτικών ουσιών, ψυχιατρική πάθηση
- Οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή που μπορεί να παραποιήσει τις μετρήσεις της ΑΠ, όπως τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, κορτικοστεροειδή, αντιφλεγμονώδη κ.ά.
- BMI > 26-28
- Συμμετοχή σε κάποια άλλη κλινική μελέτη εντός 30 ημερών
- Προβλέψιμη αδυναμία συνεργασίας με τον ασθενή

#### **11. Στρατηγική για την ένταξη και τη διατήρηση των συμμετεχόντων:**

Στους 52 πρώτους ασθενείς που θα εξεταστούν και θα πληρούν όλα τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη μας και ταυτόχρονα δεν θα εμφανίζουν κανέναν κριτήριο αποκλεισμού, θα αποσταλεί μια συγκεκριμένη επιστολή. Η επιστολή αυτή θα περιγράφει αναλυτικά το έργο της κλινικής μας μελέτης, τους στόχους της, θα παρέχει πληροφορίες που αφορούν τους θεράποντες ιατρούς, αλλά και στοιχεία επικοινωνίας του συντονιστή της μελέτης για να ενημερωθούν λεπτομερώς για ότι χρειαστούν. Επίσης, θα σταλεί και έντυπο γραπτής συγκατάθεσης, ταχυδρομικά ή στο προσωπικό email, για την τελική συμμετοχή τους στη μελέτη και στον συνυπολογισμό τους στο σύστημα τυχαιοποίησης. Η διάρκεια της μελέτης μας είναι 3 μήνες και όπως αναφέραμε θα γίνεται καθημερινή μέτρηση της ΑΠ με τη βοήθεια ηλεκτρονικού πιεσομέτρου με σύστημα μνήμης. Οι επισκέψεις στο νοσοκομείο που διεξάγεται η μελέτη θα γίνεται κάθε δεύτερη βδομάδα, δηλαδή 6 στο σύνολο. Το προσωπικό της μελέτης θα είναι υπεύθυνο για την έγκαιρη επικοινωνία με τους συμμετέχοντες, γραπτή ή τηλεφωνική, για την υπενθύμιση της προγραμματισμένης επίσκεψης και των εξετάσεων που θα ακολουθήσουν. Οι εργαστηριακές και κλινικές εξετάσεις αλλά και οι μετρήσεις των ΑΠ γίνονται καθ' όλη τη διάρκεια την κλινικής δοκιμής

και 4 βδομάδες μετά την περάτωσή της, περίοδος που αποτελεί wash-out period των φαρμάκων.

## 12. Σύστημα τυχαιοποίησης:

Εν συνεχεία οι 52 ασθενείς που πληρούν τις προϋποθέσεις εισόδου στη μελέτη μας, έχουν ενημερωθεί για τη μελέτη και δεν έχουν κανέναν κριτήριο αποκλεισμού και έχουν υπογράψει γραπτώς τη συγκατάθεσή τους, θα τυχαιοποιηθούν. Η τυχαιοποίηση θα γίνει με ένα ηλεκτρονικό σύστημα τυχαιοποίησης αριθμών, όπου θα τους κατατάσσει είτε στην ομάδα N, όπου θα λαμβάνει per os nebivolol 5mg, είτε στην ομάδα E, όπου θα λαμβάνει per os enalapril 10mg. Την ημέρα ένα της μελέτης, θα δίνεται σε κάθε ασθενή ένας κλειστός αδιαφανής φάκελος όπου θα περιέχει έναν αριθμό, ο οποίος θα ανοίγεται από τον κύριο ερευνητή της μελέτης και μόνο αυτός θα γνωρίζει σε ποια ομάδα θα ανήκει ο κάθε ασθενής. Ο εν λόγω ερευνητής δεν θα συμμετέχει στις καταμετρήσεις των πιέσεων, παρά μόνο στην τελική καταγραφή και ανάλυση των δεδομένων.

## 13. Αποχώρηση συμμετεχόντων:

Οι ασθενείς που συμμετέχουν στη δοκιμή μας είναι ενημερωμένοι πως μπορούν να αποσυρθούν από αυτή οποιαδήποτε στιγμή επιθυμούν.

Επιπλέον, το ιατρικό επιτελείο της μελέτης μας μπορεί να ζητήσει την αποχώρηση του ασθενή σε περίπτωση που εμφανιστεί κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ή συμβάν, κάποια ιατρική πάθηση που θέτει σε κίνδυνο την υγεία του ασθενούς, είτε εάν εμφανιστεί κάποιο κριτήριο αποκλεισμού (table1) κατά την πορεία της μελέτης μας.

Στα follow-up, ο θεράπων ιατρός είναι εκείνος που θα αφουγκράζεται τον ασθενή για το αν είναι ικανοποιημένος με τη συμμετοχή του στην κλινική μας μελέτη αλλά και θα τον εξετάζει ενδελεχώς κλινικά και εργαστηριακά και θα πιστοποιεί πως είναι σε θέση να συνεχίσει η συμμετοχή του στη δοκιμή μας.

#### 14. Διακοπή της κλινικής μελέτης:

Η κλινική μας δοκιμή μπορεί να διακοπεί πρόωρα σε περίπτωση που έχουμε:

1. Μη σωστή τήρηση του πρωτοκόλλου
2. Δεδομένα που καταγράφηκαν ανεπαρκώς ή αξιολογήθηκαν λανθασμένα
3. Εμφάνιση ενός απρόβλεπτου και σοβαρού κινδύνου για τους ασθενείς

#### 15. Σκεύασμα (περιγραφή, αποθήκευση, δοσολογία, τρόπος χορήγησης):

Nebivolol 5mg, Enalapril 10mg. Πρόκειται για δύο πανομοιότυπες ταμπλέτες, ίδιου σχήματος, μεγέθους, χρώματος και γεύσης. Μόνο ο ερευνητής που συμμετέχει στο σύστημα τυχαιοποίησης και καταγραφής θα γνωρίζει ποιο σκεύασμα παίρνει κάθε ασθενής και κατά την πρώτη μέρα και στην τελευταία επίσκεψη του κάθε μήνα, της τρίμηνης δοκιμής μας, θα παρέχει στον ασθενή τη συσκευασία με τις 30 ταμπλέτες του επόμενου μήνα. Η συσκευασία θα πρέπει να διατηρείται σε χώρο όπου η θερμοκρασία δωματίου θα είναι μικρότερη των 25 βαθμών κελσίου, σκιερό μέρος και να προστατεύεται από την υγρασία, επίσης είναι δυνατή η διατήρησή τους σε απλό ψυγείο. Κάθε μέρα θα ανοίγουν από τη συσκευασία και θα λαμβάνουν μόνο ένα χάπι, προσέχοντας ότι τα υπόλοιπα παραμένουν καλά σφραγισμένα. Σε αντίθετη περίπτωση θα ενημερώσουν τον ερευνητή ώστε να τους παρασχεθεί νέα συσκευασία. Η οδηγία για τη λήψη του σκευάσματος είναι η διά του στόματος/per os χορήγηση πριν το πρώτο πρωινό γεύμα.

#### 16. Έγκριση και προμήθεια του φαρμάκου:

Τα εν λόγω σκευάσματα της νεμπιβολόλης και εναλαπρίλης, έχουν εγκριθεί από τον ΕΟΦ και θα παρέχονται από τον χορηγό στο ερευνητικό κέντρο και θα φυλάσσονται σε ασφαλή χώρο αποθήκευσης, με συγκεκριμένη θερμοκρασία και υγρασία. Κάθε κουτί από το εκάστοτε φάρμακο θα περιέχει το δικό του σειριακό αριθμό και θα αναγράφεται η ημερομηνία λήξης. Σύμφωνα με τον σειριακό αριθμό ο κύριος ερευνητής θα γνωρίζει για ποιο από τα δύο φάρμακα πρόκειται. Σε περίπτωση που για οποιονδήποτε λόγο χρειάζεται η προμήθεια παραπάνω συσκευασίας, θα γίνεται άμεσα η παραγγελία από τον κύριο ερευνητή και θα

αποστέλλεται από τον χορηγό, πράξη η οποία βέβαια θα καταγράφεται. Στο τέλος της μελέτης, όσα σκευάσματα τυχόν περισσέψουν θα επιστρέφονται από τον κύριο ερευνητή στον χορηγό.

#### **17. Συμμόρφωση των συμμετεχόντων στη χορήγηση του φαρμάκου:**

Όπως αναφέραμε στην παράγραφο σκεύασμα, κάθε συσκευασία θα περιέχει 30 ταμπλέτες που θα αποτελούν και τη φαρμακευτική αγωγή του κάθε μήνα της τρίμηνης διάρκειας της δοκιμής μας. Κάθε δεύτερη βδομάδα, δηλαδή 2 φορές το μήνα θα γίνεται η επίσκεψη στο νοσοκομείο που διεξάγεται η δοκιμή μας και ο κύριος ερευνητής θα ελέγχει τη συσκευασία. Θα ελέγχει, δηλαδή, εάν έλαβε ο ασθενής τον προβλεπόμενο αριθμό χαπιών και θα καταγράφονται όλες οι πληροφορίες. Σε περίπτωση που έχουν παραληφθεί πάνω από τρεις ταμπλέτες στην ημερομηνία της επίσκεψης, το συμβάν θα καταγράφεται, ο χορηγός θα ενημερώνεται και στην τελική στατιστική ανάλυση επίσης θα γίνεται σαφής αναφορά σε αυτές τις περιπτώσεις.

#### **18. Ανεπιθύμητες ενέργειες/συνχορηγήσεις φαρμάκων:**

Όσον αφορά τη νεμπιβολόλη βασικές ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανώς να εμφανιστούν είτε στις πρώτες βδομάδες λήψης της, είτε ύστερα από 4 βδομάδες από τη διακοπή της(wash-out period), είναι η σεξουαλική δυσλειτουργία, βραδυκαρδία, κόπωση, αύξηση σακχάρου, τριγλυκεριδίων, καλίου, σωματικού βάρους.

Ενώ για την εναλαπρίλη είναι, ο βήχας, υπερκαλιαιμία, αγκοιοοίδημα.

Από την άλλη μεριά, όταν γίνεται λόγος για **σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα**, αναφερόμαστε σε

- Θάνατο(πχ από αρρυθμία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή από οποιοδήποτε αίτιο μπορεί να συσχετιστεί με τα φάρμακα της μελέτης μας)
- Απειλή της υγείας των συμμετεχόντων
- Εμφάνιση μορφής αναπηρίας σε συμμετέχοντα
- Νοσοκομειακή νοσηλεία από διαταραχή που σχετίζεται με τη λήψη των φαρμάκων μας

**Ένα ανεπιθύμητο γεγονός** μπορεί να χαρακτηριστεί σαν

- ήπιο(όταν δεν απαιτείται καμία παρέμβαση)
- μέτριο(απαιτείται ελάχιστη παρέμβαση)
- σοβαρό(απαιτείται εντατική παρέμβαση)

**Η συσχέτιση** του ανεπιθύμητου γεγονότος με τη φαρμακευτική μας αγωγή μπορεί να χαρακτηριστεί σαν

- Πιθανή(έχει αποδειχθεί ότι το γεγονός σχετίζεται με τη λήψη του φαρμάκου, υποχωρεί με τη διακοπή της λήψης ή επανεμφανίζεται με την επανέναρξη της αγωγής)
- Απίθανο(δεν υπάρχει καμία βάση για τη συσχέτιση της αγωγής με το συμβάν)

**Για τη συνχορήγηση** με άλλα φάρμακα έχουμε τα εξής:

Επιτρεπόμενα: Οποιοδήποτε φάρμακο που δεν επηρεάζει τις μετρήσεις της ΑΠ των συμμετεχόντων.

Απαγορευμένα:

- Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα
- Οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή που μπορεί να παραποιήσει τις μετρήσεις της ΑΠ, όπως τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, κορτικοστεροειδή, αντιφλεγμονώδη κ.ά.

## **19. Πρόγραμμα της μελέτης:**

Ύστερα από την επιλογή των ασθενών, την ενημέρωση και τη γραπτή τους συγκατάθεση, η πρώτη μέρα της δοκιμής μας θα είναι εκείνη όπου ο κύριος ερευνητής θα δώσει στους ασθενείς τον φάκελο με τον τυχαίο αριθμό, με βάση τον οποίο θα καταταχθούν είτε στην ομάδα N είτε στην E. Τότε θα δοθεί και η πρώτη συσκευασία με τις 30 ταμπλέτες του μήνα. Επίσης σε κάθε ασθενή θα δοθεί δωρεάν ένα ηλεκτρονικό πιεσόμετρο με σύστημα μνήμης και καταγραφής, όπου θα γίνει και κατάλληλη επίδειξη από το ιατρικό επιτελείο για τη σωστή χρήση του.

## 20. Μέτρηση ΑΠ:

Το ηλεκτρονικό πιεσόμετρο που θα δοθεί θα είναι πλάτους αεροθαλάμου 13 εκατοστών περίπου, σχεδιασμένο για ενήλικες, και μήκους περίπου 30 εκατοστών, ενώ σε περίπτωση που η περίμετρος βραχίονα είναι περισσότερο από 35 εκατοστά, θα δοθεί πιεσόμετρο με μεγαλύτερο αεροθάλαμο. Το εν λόγω ηλεκτρονικό πιεσόμετρο, θα έχει αυτόματο σύστημα καταγραφής πιέσεων και μνήμη ώστε να ελέγχεται και να καταγράφονται τα αποτελέσματα στα follow-ups.

Οι μετρήσεις θα γίνονται 2-3 ώρες μετά τη λήψη του αντιυπερτασικού μας φαρμάκου.

## 21. Πρόγραμμα επισκέψεων:

Οι ασθενείς θα έρχονται για follow-up πρωινή ώρα νηστικοί μια φορά βδομάδα παρά βδομάδα για το διάστημα των τριών μηνών που διαρκεί και η κλινική μας δοκιμή. Την ημέρα της επίσκεψης το φαρμακευτικό σκεύασμα θα το έχουν μαζί τους και θα το λάβουν όταν δοθεί εντολή από τον θεράπων ιατρό. 2-3 ώρες μετά τη λήψη του σκευάσματος και αφού ο ασθενής είναι κλινήρης για τουλάχιστον 5 λεπτά, θα καταμετράται η ΑΠ (ΣΑΠ και ΔΑΠ) από τον ιατρό. Επίσης θα διενεργείται ΗΚΓ 12 απαγωγών και μέτρηση της καρδιακής συχνότητας.

*Κατά την πρώτη ημέρα της μελέτης ο ιατρός θα μετρήσει τις ΑΠ και στα δύο άνω άκρα, 3 φορές στο καθένα. Σε περίπτωση που εντοπιστεί διαφορά ΑΠ πάνω από 4mmHg μεταξύ των μέσων όρων των 3 μετρήσεων στα άκρα, θα δίνεται η οδηγία πως το χέρι με τη μεγαλύτερη ΑΠ θα είναι και αυτό στο οποίο θα μετράται η ΑΠ.*

Όλες οι τιμές των μετρήσεων, τόσο αυτών που γίνονται κατά τις επισκέψεις των ασθενών, όσο και αυτές που θα φαίνονται στη μνήμη του ηλεκτρονικού πιεσόμετρου θα καταγράφονται από τον ερευνητή ο οποίος θα κάνει στο τέλος τη στατιστική μας ανάλυση.

Επιπλέον, στη δεύτερη επίσκεψη του κάθε μήνα, κατά την κλινική εξέταση θα διενεργείται και εργαστηριακός έλεγχος, με έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας (ουρία, κρεατινίνη), λιπιδαιμικού προφίλ ( HDL, LDL, τριγλυκεριδίων) και έλεγχος του σωματικού βάρους. Εάν εντοπιστεί οποιαδήποτε υπόνοια για κριτήριο αποκλεισμού (πχ επηρεασμός της νεφρικής λειτουργίας κ.ά.-table1), θα ενημερώνεται ο ασθενής και θα αποσύρεται από τη μελέτη μας.

## 22. Αποβολή συμμετέχοντα από την κλινική μελέτη:

Το υπεύθυνο ιατρικό επιτελείο μπορεί να αποβάλλει κάποιον συμμετέχοντα για κάποιον από τους παρακάτω λόγους:

1. Εμφάνιση ήπια ή σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας
2. Κρίση του θεράποντος ιατρού
3. Δεύτερο επεισόδιο σε επίσκεψη του συμμετέχοντα κατά το οποίο έχουν παραληφθεί πάνω από τρεις ταμπλέτες στο διάστημα των 2 εβδομάδων
4. Τερματισμός της κλινικής μελέτης
5. Εμφάνιση οποιουδήποτε κριτηρίου αποκλεισμού του συμμετέχοντα(table1)

## 23. Αξιολόγηση της ασφάλειας των συμμετεχόντων

Σε κάθε επίσκεψη των συμμετεχόντων που θα διενεργείται βδομάδα παρά βδομάδα στο νοσοκομείο όπου διεξάγεται η κλινική μας μελέτη, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος από το ιατρικό επιτελείο, της σωματικής αλλά και της ψυχικής υγείας τους.

Θα πρέπει σε κάθε επίσκεψη να ελέγχεται με λεπτομέρεια η πιθανότητα εμφάνισης κάποιου κριτηρίου αποκλεισμού(table1), όπως για παράδειγμα εμφάνιση εγκυμοσύνης και σε μια τέτοια περίπτωση θα γίνεται άμεση απόσυρση από τη μελέτη.

Ειδικότερα, θα πραγματοποιούνται μια σειρά από τις παρακάτω εξετάσεις,

1. ΗΚΓ 12 απαγωγών
2. υπέρηχο καρδιάς
3. πλήρη βιοχημικό έλεγχο
4. υπέρηχο νεφρών

### 5. τεστ εγκυμοσύνης

Πλήρες ιστορικό θα λαμβάνεται σε κάθε επίσκεψη και από κάθε συμμετέχοντα, που θα αφορά οποιοδήποτε σύμπτωμα μπορεί να εμφανίσει από την έναρξη της κλινικής δοκιμής έως την παρούσα στιγμή. Κάθε συμβάν θα καταγράφεται και θα επαναξιολογείται και στην επόμενη επίσκεψη. Κάθε συμμετέχοντας, επίσης, εφόσον έχει και τα απαραίτητα στοιχεία επικοινωνίας με τους θεράποντες ιατρούς, θα παροτρύνεται να έρθει σε επικοινωνία με αυτούς ακόμη και πριν την επόμενη επίσκεψη, σε περίπτωση που εμφανίσει οποιοδήποτε σύμπτωμα που τον ανησυχήσει. Ο θεράπων ιατρός εφόσον το κρίνει



σκόπιμο μπορεί να τον εξετάσει έκτακτα στο νοσοκομείο, μια πράξη που βέβαια θα καταγράφεται.

#### **24. Αναφορά του κύριου ερευνητή**

Ο κύριος ερευνητής θα πρέπει να καταγράφει και να ενημερώνει άμεσα(εντός 24 ωρών), τον χορηγό για την οποιαδήποτε εμφάνιση πιθανού, μέτριου, ή σοβαρού ανεπιθύμητου συμβάντος, για την εμφάνιση κριτηρίων αποκλεισμού σε κάποιον συμμετέχοντα κατά την επίσκεψη. Σε περίπτωση που κρίνεται απαραίτητο, όπως σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας ενημερώνεται από τον κύριο ερευνητή και ο ΕΟΦ.

#### **25. Contract Research Organization(CRO)**

Ο CRO είναι υπεύθυνος για τον έλεγχο της ποιότητας της κλινικής μελέτης. Ελέγχει τις εγκαταστάσεις του τμήματος του νοσοκομείου όπου διεξάγεται η μελέτη, τους χώρους και τις συνθήκες συντήρησης των σκευασμάτων, τη σωστή καταγραφή των δεδομένων από το ιατρικό προσωπικό, τη διασφάλιση των ανθρωπίνων δικαιωμάτων και των προσωπικών δεδομένων των συμμετεχόντων, τη σωστή τήρηση του πρωτοκόλλου της μελέτης.

Κάθε φορά που θα γίνεται έλεγχος από τον CRO, ο κύριος ερευνητής ενημερώνει άμεσα τον χορηγό και συντάσσει και ανάλογο κείμενο στο οποίο θα αναγράφονται όλες οι παρατηρήσεις που έγιναν και οι προτάσεις για τη βελτίωση των συνθηκών της κλινικής μας δοκιμής.

#### **26. Στατιστική ανάλυση:**

Όπως αναφέραμε θα διεξάγεται καθημερινή καταγραφή των ΑΠ των ασθενών από τα ηλεκτρονικά πιεσόμετρα και βδομάδα παρά βδομάδα από τους ιατρούς της κλινικής μας μελέτης. Για κάθε μέτρηση θα εξάγουμε τη μέση ΑΠ, η οποία δίνεται από τον τύπο  $ΜΑΠ=(ΣΑΠ+2ΔΑΠ)/3$ . Οπότε κάθε ημέρα για 3 μήνες θα έχουμε για τον εκάστοτε ασθενή μια τιμή ΜΑΠ. Με κατάλληλη στατιστική ανάλυση σε ένα στατιστικό πακέτο, θα συγκρίνουμε αν υπάρχει στατιστική σημαντικότητα (με  $p\text{-value}<0.05$ ), των ΜΑΠ των ομάδων Ν και Ε, μέσω του General Linear Model- Repeated measures.

## 27. Βασικά έγγραφα και αποθήκευση αρχείων:

Πρέπει να έχουν παραχωρηθεί από τον χορηγό της μελέτης μας όλα τα απαραίτητα έντυπα που πιθανώς να χρειαστούν. Όπως για παράδειγμα έντυπα που ο κύριος ερευνητής θα στέλνει άμεσα(εντός 24 ωρών) στον χορηγό, όπως

- σε περίπτωση που προκύψει κάποιο ήπιο ή σοβαρό συμβάν σε συμμετέχοντα
- σε περίπτωση αποβολής ή αποχώρησης συμμετέχοντα
- σε περίπτωση που κάποιος συμμετέχοντας έχει ξεχάσει να λάβει από τρεις ή περισσότερες ταμπλέτες κατά την επίσκεψή του
- σε περίπτωση ελέγχου από τη CRO, με ειδικό έντυπο που θα επισημαίνει τις τυχόν βελτιώσεις που θα χρειαστούν για τη μετέπειτα πορεία της δοκιμής μας
- σε περίπτωση θανάτου ή απειλής της ζωής συμμετέχοντα που μπορεί να σχετίζεται με τη λήψη του σκευάσματός μας

Πέρα από τη χειρόγραφη καταγραφή των δεδομένων, όσον αφορά στο ηλεκτρονικό σύστημα καταγραφής και αποθήκευσης των δεδομένων της μελέτης μας, επίσης ο χορηγός θα τα παρέχει. Πριν την έναρξη της μελέτης μας τα εν λόγω συστήματα θα τα έχει προμηθευτεί ο χορηγός και φυσικά στο τέλος της ημέρας της επίσκεψης, θα αποστέλλονται και σε ασφαλή βάση δεδομένων στο διαδίκτυο, ώστε να διατηρούνται με ακόμη μεγαλύτερη ασφάλεια.

## 28. Ηθικά ζητήματα και πνευματικά δικαιώματα:

Σε κάθε επίσκεψη των συμμετεχόντων, ο κύριος ερευνητής και όλο το ιατρικό επιτελείο θα πρέπει να σέβεται την προσωπικότητα του καθενός και να είναι διαθέσιμο για οποιαδήποτε ενημέρωση. Αυτό δεν αφορά μόνο τις επισκέψεις, αλλά και οποιαδήποτε στιγμή κάποιος τους χρειαστεί. Κάθε επιστήμονας ή συνεργάτης της κλινικής μας δοκιμής, πριν την έναρξη της μελέτης θα παρακολουθήσει σεμινάρια σχετικά με το GCP, οι κανόνες του οποίου θα είναι μείζονος σημασίας να τηρηθούν κατά κόρον ώστε η μελέτη μας να διεξαχθεί κατά τον επιστημονικά και ηθικά προς τους συμμετέχοντες, άρτιο τρόπο.

Τέλος, ο χορηγός θα έχει στη διάθεση του όλο το οπτικοακουστικό υλικό, τις εξετάσεις, τα έντυπα, την ηλεκτρονική αλληλογραφία και τα στοιχεία του κάθε συμμετέχοντα. Όπως θα γίνεται σαφές από το νομικό τμήμα της μελέτης αλλά και από στους κανόνες στο έντυπο συγκατάθεσης που υπογράφει κάθε ασθενής πριν από την ένταξή του, θα υπάρχει πλήρης

σεβασμός και προστασία των πνευματικών δικαιωμάτων των συμμετεχόντων. Οποιαδήποτε πληροφορία χρησιμοποιηθεί στο μέλλον, δημοσιευθεί σε κάποιο περιοδικό ή άρθρο, ή παρουσιαστεί σε συνέδριο, δεν θα αποκαλύπτει προσωπικά δεδομένα ασθενών, παρά μόνο εάν υπάρξει η κατάλληλη συγκατάθεση.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Για τη διεξαγωγή αποτελεσμάτων σχετικά με το ερώτημα της έρευνάς μας έγινε αξιολόγηση και εκτίμηση των ερευνών που αναφέρθηκαν στην παράγραφο Μέθοδοι και Υλικά. Αναλύθηκαν τα πορίσματα των εν λόγω ερευνών και αναφέρονται περιληπτικά παρακάτω.

Σύμφωνα με την έρευνα των Van Nueten, A Schelling, C Vertommedn, AG Dupont and JIS Robertson, ελέγχθηκε ακριβώς αυτή η συσχέτιση που αναζητούμε σε ένα δείγμα 419 ασθενών, από 30 διαφορετικά ιατρικά κέντρα. Οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν και 208 έλαβαν nebivolol 5mg και 211 enalapril 10mg. Η μελέτη ήταν διπλά τυφλή.

65 αποχώρησαν κατά τη διάρκεια της μελέτης, 29 που λάμβαναν nebivolol 5mg και 36 enalapril 10mg.

Στο κύριο αποτέλεσμα παρατηρούμε πως η nebivolol 5mg, προκαλεί στο διάστημα των τριών μηνών πτώση της ΑΠ 12,3 mmHg, ενώ η enalapril 10mg, 9,9 mmHg, p-value=0.009.

Επιπλέον, συμπεραίνουμε πως η ομάδα N εμφανίζει και ταχύτερη ανταπόκριση στην πτώση της ΑΠ, με 70% της ομάδας N στη διάρκεια της 12 εβδομάδας να έχουν πτώση μεγαλύτερη από 4mmHg, ενώ το ίδιο ποσοστό για την ομάδα E είναι 55%, με p-value=0.002.

Μια ακόμη μεταβλητή που μετρήθηκε είναι και η trough/peak=  $\Delta$  DBP trough/  $\Delta$  DBP peak, όπου αντιπροσωπεύει τη μεταβολή της ΔΑΠ από την εναρκτήρια μέτρησή της έως την εβδομάδα 12. Και σε αυτή τη μεταβλητή παρατηρούμε το ποσοστό nebivolol 83.9%, ενώ της enalapril 60.1%, με p-value=0.02.

Όσον αφορά στην καρδιακή συχνότητα η ομάδα N εμφάνισε πτώση κατά την πορεία της κλινικής δοκιμής, για παράδειγμα στην εβδομάδα 12, ήταν  $68,7 \pm 0,69$  για την ομάδα N και  $74,5 \pm 0,81$ , με p-value<0.001.

Σωματικό βάρος, δεν παρατηρήθηκε σε καμία ομάδα στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Και στις δύο ομάδες έχουμε εμφάνιση κάποιων συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως κεφαλαλγίας(24 ομάδα N, 25

ομάδα E), βήχα(6 ομάδα N, 21 ομάδα E, p-value=0.0045), παραισθησίας(13 ομάδα N, 7 ομάδα E).

Λιπιδαιμικό προφίλ: Τα τριγλυκερίδια στην ομάδα nebivolol εμφάνισαν αύξηση σαν μέσο όρο από 164,1 mg/dl στην αρχή της μελέτης σε 194,3 mg/dl τη 12 βδομάδα. Ενώ στο γκρουπ της enalapril παρουσίασαν πτώση από 162,3 σε 149,1 mg/dl. Βέβαια σημειώνεται ότι η παραπάνω αύξηση της ομάδας N σχετίζεται κυρίως με τις τιμές τριγλυκεριδίων 2 μόνο ασθενών. Αν αυτές οι δύο τιμές αφαιρεθούν η παραπάνω αύξηση μεταβάλλεται από 161,4 σε 175 mg/dl.

ΗΚΓ 12 απαγωγών, δεν εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές στο ΗΚΓ των ασθενών μεταξύ των δύο ομάδων.

Μια μεγάλη έρευνα των David J. Magid, MD MPH, Susan M. Shetterly, MS, Karen L Margolis, MD MPH, Heather M. Tavel, BS, Patrick J. O'Connor, MD MPH, Joe V. Selby, MD MPH, and P. Michael Ho, MD PhD, 2010, η οποία αποτελεί μελέτη παρατήρησης και διήρκεσε από το 2002-2007 μελετήθηκαν πληθυσμοί από τρία διαφορετικά συστήματα υγείας από διάφορες πολιτείες της Αμερικής. Η εν λόγω μελέτη αφορά στη θεραπεία της υπέρτασης είτε με φάρμακα της ομάδας των β-αποκλειστών (συμπεριλαμβανομένου και της νεμπιβολόλης) είτε από την ομάδα AMEA (συμπεριλαμβανομένου και της εναλαπρίλης). Η εν λόγω έρευνα καταλήγει στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, με σημαντική πτώση της ΑΠ στους 6-18 πρώτους μήνες 70,5% για τα AMEA και 69% για του β-αποκλειστές, διαφορά με p-value=0.09. Επίσης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν διαφέρουν σημαντικά, για παράδειγμα στο OEM έχουμε HR 1,01 με 95% CI 0.69-1.58(περιλαμβάνεται η μονάδα), και στο AEE 1,01 με 95% CI 0.68-1.52 (περιλαμβάνεται η μονάδα).

Η έρευνα των Tomas Kaiser, Tim Heise, Leszek Nosek, Uta Eckers and Peter T Sawicki, αποτελεί μια τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή όπου εξετάστηκαν τόσο υπερτασικά άτομα με πρωτοεμφανισθείσα ιδιοπαθή υπέρταση αλλά και διαβητικοί τύπου 2 και έλαβαν είτε νεμπιβολόλη είτε εναλαπρίλη για 12 βδομάδες. Οι εργαστηριακές και κλινικές εξετάσεις αλλά και οι μετρήσεις των ΑΠ γίνονταν καθ' όλη τη διάρκεια την κλινικής δοκιμής και 4 βδομάδες μετά την περάτωσή της, περίοδος που αποτελεί wash-out period των φαρμάκων. Ένας αριθμός ασθενών εμφάνισε ανεπιθύμητα συμβάντα, τα οποία ύστερα από ενδεδειγμένη έλεγχο διαπιστώθηκε ότι δεν σχετίζονται με τη λήψη των φαρμάκων μας. Στο κύριο αποτέλεσμα της μελέτης έχουμε πως οι δύο δραστικές μας ουσίες δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην πτώση της ΑΠ, ωστόσο η νεμπιβολόλη παρουσίασε ταχύτερη πτώση της ΑΠ κατά τις 2 πρώτες βδομάδες της μελέτης. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι διαβητικοί

τύπου δύο που έλαβαν νεμπιβολόλη σαν αντιπερτασική θεραπεία, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικών διαταραχών, όπως στην αύξηση του σακχάρου, στην απορύθμιση του διαβήτη, στον επηρεασμό του λιπιδαιμικού προφίλ.

Η έρευνα των M. El Mangoush, N.K. Singh, S. Kumar, A. Basha, B.S. Gupta, Y.K. Bolya and A. Gamati, αποτελεί μια κλινική δοκιμή στην οποία γίνεται σύγκριση της per os εναλαπρίλης με την per os ατονολόλη σε άτομα με νεοεμφανισθείσα ιδιοπαθή υπέρταση. Η ατενολόλη αποτελεί έναν β-αδρενεργικό αναστολέα με καρδιοεκλεκτική β1 δράση, όπως ακριβώς και η νεμπιβολόλη. Στα συμπεράσματα της μελέτης γίνεται και σύγκριση της εναλαπρίλης με άλλους β-αποκλειστές όπως η δραστική ουσία που εξετάζουμε. Τα αποτελέσματα της έρευνας δείχνουν πως στα άτομα με ήπια υπέρταση ( $90 < \Delta\text{ΑΠ} < 104 \text{mmHg}$ ) δεν εμφανίζεται στατιστικά σημαντική διαφορά στην πτώση της ΑΠ. Ωστόσο, στα άτομα με μέτρια ή σοβαρότερου βαθμού υπέρταση ( $105 < \Delta\text{ΑΠ} < 120 \text{mmHg}$  ή  $\Delta\text{ΑΠ} > 120 \text{mmHg}$ ) οι β-αποκλειστές εμφανίζουν καλύτερη απόκριση στην πτώση της ΑΠ. Σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες δεν παρουσιάστηκαν σε καμία από τις ομάδες των ασθενών.

Στην μελέτη των C. Venkata S. Ram, εξετάζεται η αντιπερτασική δράση διαφόρων β-αποκλειστών, μεταξύ των οποίων και η νεμπιβολόλη και συγκρίνεται με άλλες κατηγορίες φαρμάκων όπως τα ΑΜΕΑ, στα οποία ανήκει και η εναλαπρίλη. Τα πορίσματα της μελέτης αυτής πηγάζουν από ποικίλη βιβλιογραφία κλινικών μελετών στις οποίες έχουν συγκριθεί β-αποκλειστές με άλλες κατηγορίες φαρμάκων. Από τη δημοσίευση προκύπτει ότι η νεμπιβολόλη εμφανίζει σημαντική διαφορά στην πτώση της ΑΠ σε πρωτοεμφανισθείσα ΑΥ σε σχέση με την κατηγορία των ΑΜΕΑ σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή υπέρταση. Ωστόσο, όπως και άλλες έρευνες τόνισαν, χρειάζεται προσοχή στη χρήση τους σε διαβητικούς ασθενείς. Τέλος, τίθεται το ερώτημα για το αν η νεμπιβολόλη είναι χρησιμότερη και αποτελεσματικότερη σαν αντιπερτασικό φάρμακο σε σχέση με τα ΑΜΕΑ. Η απάντηση που δίνεται υπογραμμίζει πως δεν είναι ωφέλιμο να γίνονται γενικότητες και κάθε γραμμή αντιπερτασικής αγωγής θα πρέπει να εξατομικεύεται αναλόγως με το ιστορικό του εκάστοτε ασθενούς και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανίσει.

Στη μελέτη των Judy W.M. Cheng, BS, PharmD, MPH, FCCP, γίνεται λεπτομερής αναφορά στην αντιπερτασική δράση της νεμπιβολόλης σαν θεραπεία της ΙΑΥ και γίνεται περαιτέρω σύγκριση με τις βασικές κατηγορίες αντιπερτασικών φαρμάκων, ΑΜΕΑ(πχ εναλαπρίλη), ΑΥΑ, αναστολείς διαύλων ασβεστίου κ.ά. Σαν βασικό πόρισμα της μελέτης

παρουσιάζεται πως η νεμπιβολόλη όχι μόνο εμφανίζει στατιστικά σημαντική διαφορά στην πτώση της ΑΠ σε ασθενείς με ΙΑΥ, αλλά και μπορεί να μειώσει σημαντικά τα ποσοστά θνησιμότητας όταν χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακού συμβάντος, όπως σε ασθενείς με κληρονομικό ιστορικό ΕΜ, καπνίσματος, παχυσαρκίας κ.ά. Βέβαια, πάντα θα πρέπει να ελέγχονται και οι αντενδείξεις χορήγησής τους όπως, αρρυθμίες, σακχαρώδης διαβήτης κ.ά.

Παρόμοια είναι και τα πορίσματα της έρευνας του Fatima R Collado, όπου και πάλι η νεμπιβολόλη συγκρίνεται με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων πχ της κατηγορίας των ΑΜΕΑ(και εναλαπρίλης) και παρουσιάζεται στατιστικά σημαντική πτώση της ΑΠ σε ενήλικες ασθενείς με ΙΑΥ μεγαλύτερη από 10mmHg, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την κατηγορία των ΑΜΕΑ.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Αξιολογώντας όλη τη βιβλιογραφία η οποία αναζητήθηκε και εκτιμήθηκε, είναι φανερό πως και οι δύο δραστικές ουσίες νεμπιβολόλη και εναλαπρίλη εμφανίζουν στατιστικά σημαντική πτώση της ΑΠ σε ασθενείς με νεοεμφανισθείσα ΑΥ. Αρκετές από τις μελέτες που έχουν διενεργηθεί υποστηρίζουν πως σε ασθενείς με μέτριας έως σοβαρής ΑΥ ( $105 < \Delta ΑΠ < 120 \text{mmHg}$  και  $\Delta ΑΠ > 120 \text{mmHg}$  αντίστοιχα), η νεμπιβολόλη των β-αποκλειστών εμφανίζει ταχύτερη και μεγαλύτερη πτώση της ΑΠ ύστερα από την πάροδο μερικών βδομάδων κατά των οποίων το φάρμακο χορηγείται(2-6 βδομάδες). Ωστόσο σε ασθενείς με ήπια ΑΥ( $90 < \Delta ΑΠ < 104 \text{mmHg}$ ), η διαφορά στην αποτελεσματικότητα των φαρμάκων δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Επιπλέον, όπως κάθε φαρμακευτική ουσία πρέπει να ελέγχεται ενδελεχώς η ύπαρξη αντενδείξεων χορήγησης των φαρμάκων όπως αρρυθμίες για του β-αποκλειστές ή πιθανότητα εγκυμοσύνης, νεφροπάθειας κ.ά. στην κατηγορία των ΑΜΕΑ.

Έτσι, λοιπόν, δεν είναι ωφέλιμο και επιστημονικά άρτιο να γίνει γενίκευση για το ποιο από τα δύο φάρμακα είναι περισσότερο αποτελεσματικό, διότι σε κάθε περίπτωση πρέπει να γίνεται εξατομίκευση στην αντιυπερτασική μας θεραπεία.

Ύστερα από μια συναξιολόγηση

- της κλινικο-εργαστηρικής εξέτασης του κάθε ασθενή
- του ιστορικού του
- τις τακτικές επαναλήψεις αιματολογικών εξετάσεων για την τυχόν ύπαρξη ανεπιθύμητων συμβάντων
- τις μετρήσεις των ΑΠ και την απόκριση στο εκάστοτε θεραπευτικό μας σχήμα,

θα πρέπει ο θεράπων ιατρός να είναι σε θέση να χορηγήσει, να αξιολογήσει και είτε να διακόψει είτε να προσθέσει συνδυασμένη αντιυπερτασική θεραπεία. Σε κάθε περίπτωση, όμως, θα πρέπει να υπάρχει και η κατάλληλη συμμόρφωση από τον ασθενή, τόσο στη σωστή λήψη του φαρμάκου, αλλά κυρίως στην εφαρμογή κατάλληλης δίαιτας και υγιεινού τρόπου ζωής, με διακοπή των καταχρήσεων, όπως το κάπνισμα, ελάττωση της κατανάλωσης αλκοόλ κ.ά. Τότε μόνο θα μόνο θα επιτευχθεί και ο τελικός μας στόχος, που στην προκειμένη περίπτωση αφορά την πτώση της ΑΠ στα φυσιολογικά επίπεδα και ο ασθενής θα θωρακιστεί από κινδύνους που σχετίζονται με την παρατεταμένη ΑΥ όπως, ΑΕΕ, ΕΜ, ΣΝ κá

## ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. M. El Mangoush, N.K. Singh, S. Kumar, A. Basha, B.S. Gupta', Y.K. Bolya and A. Gamati, 1990, Efficacy of enalapril in essential hypertension and its comparison with atenolol, Postgrad Med J (1990) 66, 446 – 449
2. Van Nueten, A Schelling, C Vertommedn, AG Dupont and JIS, Robertson, 1995, Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomised trial, Journal of Human Hypertension (1997), PMID:9468009
3. McNeely W, Goa K L, 2000, Nebivolol in the management of essential hypertension: a review, PMID:10235696
4. Lik Sparava, 2001, Effects of nebivolol, metoprolol and enalapril maleate on the state of endothelium-dependent arteriolar vasodilation in patients with essential hypertension, PMID:11519414

5. C. Venkata S. Ram, MD, 2009, Beta-Blockers in Hypertension, *Am J Cardiol* 2010;106:1819 -1825
6. Judy W.M. Cheng, BS, PharmD, MPH, FCCP, 2009, Nebivolol: A Third-Generation P-Blocker for Hypertension, *Clinical Therapeutics/Volume 31, Number 3, 2009*, doi:10.1016/j.clinthera.2009.03.007
7. Tomas Kaiser, Tim Heise, Leszek Nosek, Uta Eckers and Peter T Sawicki, 2006, Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients, *Journal of Hypertension* 2006, 24:1397–1403
8. David J. Magid, MD MPH, Susan M. Shetterly, MS, Karen L Margolis, MD MPH, Heather M. Tavel, BS, Patrick J. O'Connor, MD MPH, Joe V. Selby, MD MPH, and P. Michael Ho, MD PhD, 2010, Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Versus  $\beta$ -Blockers as Second-Line Therapy for Hypertension, From the Institute for Health Research, DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.94087
9. LM Van Bortel, F Fici, and F Mascagni, 2008, Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis, PMID: 18303936
10. Fatima R Collado, 2018, An open label, multi-center, non-interventional study of the safety of Nebivolol (Nebilet) in the treatment of hypertension in Filipino adult patients: A post marketing, surveillance study, *Trends Med*, 2018 doi: 10.15761/TiM.1000138
11. Χρήστιανα Ελένη, 2016, A protocol of an randomized controlled clinical trial for assessing the efficacy and safety of dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας



12. Braunwald, Zipes, Libby, Bonow, 2005, Καρδιολογία, έβδομη έκδοση κεφ. 38, Θεραπεία Υπέρτασης, σύγκριση αντιυπερασικών φαρμάκων, εκδότης: Mendor editions S.A.
13. Ν Β Καρατζας, Η Αβραμόπουλος, Δ Παπαδογιάννης, Γ Στεργίου, 2012, Υπέρταση Θεωρία και πράξη, εκδότης: Mednor editions S.A.
14. M. Gabriel, MD, FRCP, FACC, 2007 Φάρμακα στην καρδιολογία, έβδομη έκδοση, επιμέλεια Ι Στυλιάδης, εκδότης: Human Press
15. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo, 2010 παθολογία Harrison, 17 έκδοση, μέρος 9, τμήμα 5, Αρτηριακή υπέρταση, εκδότης: Παρισιάνου Α.Ε.
16. Π Νικολαΐδης, 2012, Εσωτερική Παθολογία, τέταρτη έκδοση, κεφάλαιο 6 Αρτηριακή Υπέρταση, εκδότης: University studio Press.

