

# Φάρμακα &

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΕΥΧΟΥΣ 10  
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ  
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ  
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ  
2004

# Συνταγογραφία

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- Φαρμακευτική Δαπάνη & Στόχοι Πολιτικής
- Βασικές αρχές σύγχρονης αντιπηκτικής αγωγής
- Σύγχρονες οδηγίες για την αντιμετώπιση της Υπέρτασης
- Τα νέα της φαρμακοεπαγρύπνησης
- Διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών από φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου
- Αντιδιαβητικά φάρμακα



ΕΙΟΦ  
ΕΚΔΟΣΕΙΣ

ελ01110.qxd 9/3/2005 4:48 Page 4

Φάρμακα & ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ  
ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΑ

**Εκδότης:**

Δημήτριος Βαγιωνάς

**Ιδιοκτησία:**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284 - 155 62 Χολαργός, Αθήνα  
www.eof.gr  
Τηλ.: 210 6507297 - Fax: 210 6545534  
e-mail: relation@eof.gr

**Υπεύθυνος Σύνταξης:**

Μωυσής Ελισάφ

**Επιμέλεια έκδοσης:**

Διεύθυνση Πληροφόρησης και Δημ. Σχέσεων Ε.Ο.Φ.

**Παραγωγή εκτύπωση:**

ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΟΡΥΦΗ Α.Ε.

Οι απόψεις των συγγραφέων των άρθρων που δημοσιεύονται στο περιοδικό δεν απηχούν κατ' ανάγκη και τις απόψεις του ΕΟΦ

# Φαρμακευτική Δαπάνη & Στόχοι Πολιτικής

Στην Ευρώπη και όχι μόνο, όλα τα κράτη έρχονται αντιμέτωπα με την αυξανόμενη φαρμακευτική δαπάνη, τα δε μέτρα που λαμβάνονται για τη συγκράτηση αυτής διαφέρουν από χώρα σε χώρα. Έτσι π.χ., παρατηρείται το φαινόμενο μέτρα τα οποία βελτιώνουν την ποιότητα στην φροντίδα και την πρόσβαση των ασθενών στη φαρμακευτική περίθαλψη να οδηγούν τελικά σε αύξηση των δαπανών για φάρμακα.

Τίθενται επομένως τα ερωτήματα :είναι δικαιολογημένη η αύξηση της φαρμακευτικής δαπάνης; Αν ναι, τι πρέπει να εξετάσουμε; Την αύξηση της δαπάνης σε απόλυτες τιμές ή τον ρυθμό μεταβολής της δαπάνης; Αρκεί να παρακολουθούμε τη διαχρονική εξέλιξη των δαπανών;

Η παρακολούθηση και μόνο της φαρμακευτικής δαπάνης σε απόλυτους αριθμούς δεν εξηγεί τη οποιαδήποτε τάση ούτε δικαιολογεί αν το επίπεδο δαπάνης είναι το επιθυμητό ή όχι.. Για παράδειγμα, η δαπάνη μιας χώρας με χαμηλές τιμές και υψηλή κατανάλωση δεν διαφοροποιείται από τη δαπάνη μιας άλλης χώρας με υψηλές τιμές και χαμηλή κατανάλωση.

Η αύξηση των δαπανών από μόνη της δεν είναι ανησυχητική αν αυξάνονται με τον ίδιο ρυθμό τα έσοδα και έξοδα του κράτους ή αποκομίζονται σημαντικά οφέλη σε χρηματικούς όρους και όρους υγείας.

Επίσης, στον υπολογισμό της συνολικής φαρμακευτικής δαπάνης θα πρέπει να υπάρχει σαφής διαχωρισμός μεταξύ κατανάλωσης - δαπάνης και πωλήσεων φαρμάκων, αφού οι δεύτερες περιλαμβάνουν τις πωλήσεις στα δημόσια νοσοκομεία και τις παράλληλες εξαγωγές και δεν αφορούν στην τελική εγχώρια κατανάλωση. Επιπλέον ερωτήματα που πρέπει να απαντήσουμε κατά τις εκτιμήσεις μας είναι: Πώς αυξάνεται η φαρμακευτική δαπά-

νη σε σχέση με το ΑΕΠ; Γνωρίζουμε αν αυτή η αύξηση οφείλεται σε υποκατάσταση της νοσοκομειακής περίθαλψης από τη φαρμακευτική και εάν οδηγεί σε συγκράτηση της συνολικής δαπάνης υγείας;

Πως διαρθρώνεται η δαπάνη μεταξύ δημοσίου και ιδιωτικού τομέα? Μεταξύ νοσοκομείων και φαρμακείων; Γίνεται η ανάλυση σε επίπεδο θεραπευτικής κατηγορίας με ταυτόχρονη αξιολόγηση των αναγκών και αποτύπωση των χαρακτηριστικών του πληθυσμού στόχου; αναλύεται η δαπάνη στα επιμέρους στοιχεία που τη συνθέτουν(ποσοστά κέρδους, φόροι, μερίδια πρωτοτύπων και αντιγράφων κλπ.);

Η ανεξέλεγκτη χρήση πόρων για φάρμακα μέχρι σήμερα μας αναγκάζει επιτέλους να θέσουμε ερωτήματα για το ΠΩΣ ΤΟΥΣ ΞΟΔΕΥΟΥΜΕ και όχι μόνο ΠΟΣΟΥΣ ΞΟΔΕΥΟΥΜΕ, μέσω μηχανισμών που θα αποτυπώνουν τις πραγματικές ανάγκες του πληθυσμού και θα καταγράφουν τις συνταγογραφικές επιλογές των ιατρών.

Σε κάθε περίπτωση, οποιαδήποτε προσέγγιση αφορά στη συγκράτηση της αύξησης των δαπανών θα πρέπει να αξιολογείται σε σχέση με την οικονομική αποδοτικότητα και κλινική αποτελεσματικότητα του συστήματος, την ποιότητα των υπηρεσιών υγείας και την ισοτιμία πρόσβασης των ασθενών. Των αναλύσεων αυτών, πρέπει να προηγείται η συλλογή και επεξεργασία έγκυρων και αξιόπιστων στοιχείων..

**Βασίλης Κοντοζαμάνης**  
Αντιπρόεδρος ΕΟΦ

# ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΣΥΓΧΡΟΝΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

**Κ**αταστάσεις που προδιαθέτουν ή συνοδεύουν τη δημιουργία θρόμβου είναι κυρίως η βλάβη του αγγειακού τοιχώματος, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, η ενεργοποίηση των παραγόντων πήξης και η ανεπάρκεια του ενδογενούς ινωδολυτικού μηχανισμού.

Σχηματισμός θρόμβου από ινώδες και έμμορφα συστατικά του αίματος μπορεί να γίνει σε οποιοδήποτε τμήμα της κυκλοφορίας (αρτηρίες, φλέβες, κοιλότητες καρδιάς και μικροκυκλοφορία). Η αναλογία των στοιχείων του θρόμβου (ερυθρά αιμοσφαίρια, συσσωρευμένα αιμοπετάλια, ινώδες, λευκά αιμοσφαίρια) εξαρτάται από αιμοδυναμικούς και χημωστατικούς παράγοντες και είναι διαφορετική σε αρτηριακούς, φλεβικούς, ενδοκοιλιακούς θρόμβους ή θρόμβους στη μικροκυκλοφορία. Η δημιουργία θρόμβου συνεπάγεται τοπικές επιπλοκές από αποφρακτικά φαινόμενα, επιπλοκές σε άλλα σημεία της κυκλοφορίας από εμβολισμό θρομβωτικού υλικού και πιο σπάνια επιπλοκές από την κατανάλωση των αιμοστατικών παραγόντων.

**ΧΡΗΣΤΟΣ Σ.  
ΚΑΤΣΟΥΡΑΣ,  
ΧΡΙΣΤΙΝΑ Γ.  
ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΥ**

**Αντιπηκτικά χορηγούνται α) για τη θεραπεία νοσημάτων που προκαλούνται από το σχηματισμό**

θρόμβου (με κύριο σκοπό την αποφυγή επέκτασης του θρόμβου), β) για τη δευτερογενή πρόληψη (με στόχο τη μείωση του κινδύνου υποτροπής) και γ) για την πρωτογενή πρόληψη, όταν ο κίνδυνος από τη χορήγησή τους είναι μικρότερος από τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (σε διάφορες κατηγορίες ατόμων υψηλού κινδύνου).

## 1. «ΚΛΑΣΣΙΚΗ» ΗΠΑΡΙΝΗ

### Μηχανισμός δράσης:

Η ηπαρίνη είναι ένα αντιπηκτικό με γρήγορη έναρξη και μικρή διάρκεια δράσης. Συχνά αναφέρεται ως "κλασσική" ηπαρίνη για να διαχωρίζεται από τις χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες. Ο κύριος μηχανισμός δράσης της ηπαρίνης είναι η σύνδεσή της με την αντιθρομβίνη III (AT III) και η μετατροπή της AT III από βραδύ σε ταχύ αναστολέα της θρομβίνης. Μόνο το ένα τρίτο περίπου της χορηγούμενης δόσης συνδέεται με την αντιθρομβίνη III. Το σύμπλεγμα ηπαρίνης-αντιθρομβίνης III απενεργοποιεί διάφορα ένζυμα του καταρράκτη της πήξης (IIa, Xa, IXa, XIa και XIIa). Από αυτούς τους παράγοντες οι πιο ευαίσθητοι στην αναστολή είναι οι θρομβίνη και ο παράγοντας Xa.

### Τρόπος χορήγησης:

Χορηγείται αρχικά ενδοφλέβια δόση εφόδου και στη συνέχεια συνεχής ενδοφλέβια έγχυση (με αντλία έγχυσης) ή διαλείπουσα υποδόρια χορήγηση (ο τρόπος αυτός χορήγησης σήμερα συνήθως αποφεύγεται εξαιτίας της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας της ηπαρίνης). Μετά την είσοδο στην κυκλοφορία η ηπαρίνη δεσμεύεται από διάφορες πρωτεΐνες του πλάσματος που μειώνουν την αντιπη-

κτική της δραστικότητα. Η ηπαρίνη επίσης δεσμεύεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μακροφάγα, καθώς και από τον παράγοντα von Willebrand. Η δέσμευση αυτή τροποποιεί τη φαρμακοκινητική της.

### Ενδείξεις :

#### A. Θεραπευτικές

● *Θεραπεία εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής.*

Η ηπαρίνη αποτελεί την αρχική θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής. Χορηγείται αρχικά ενδοφλέβια δόση εφόδου (5000 IU ή 10000 IU σε σοβαρή πνευμονική εμβολή) και στη συνέχεια συνεχής ενδοφλέβια έγχυση (με αντλία έγχυσης, 18 IU/kgBΣ/h) ή διαλείπουσα υποδόρια χορήγηση (15000 IU υποδόρια κάθε 12 ώρες). Απαιτείται εργαστηριακή παρακολούθηση του ασθενή καθημερινά κυρίως με τη μέτρηση του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και τροποποίηση της χορηγούμενης δόσης στις περιπτώσεις στις οποίες αυτός ο χρόνος είναι έξω από τα θεραπευτικά όρια. Η αντιπηκτική από του στόματος αγωγή (βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη) πρέπει να αρχίζει ταυτόχρονα με τη χορήγηση ηπαρίνης. Η χορήγηση ηπαρίνης πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 5 ημέρες και μέχρι ο χρόνος προθρομβίνης (INR) φθάσει σε θεραπευτικά επίπεδα (μεταξύ 2 και 3) για 2 συνεχόμενες ημέρες.

● *Οξέα στεφανιαία σύνδρομα χωρίς εμμένουσα ανάσπαση του διαστήματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ασταθής στηθάγχη και non Q έμφραγμα του μυοκαρδίου).*

Ο συνδυασμός ηπαρίνης (για 2-6 ημέρες) και ασπιρίνης μειώνει το βραχυχρόνιο κίνδυνο θανάτου ή εμφράγματος (ή επανεμφράγματος) του μυοκαρδίου. Η ηπαρίνη χορηγείται όπως και στη θρομβοεμβολική νόσο. Η συγχορήγηση με αναστολείς των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIb/IIIa της επιφανείας των αιμοπεταλίων προκαλεί συχνότερα αιμορραγικές επιπλοκές.

● *Οξέα στεφανιαία σύνδρομα με εμμένουσα ανάσπαση του διαστήματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (έμφραγμα με ανάσπαση του ST διαστήματος).*

Η χορήγηση ηπαρίνης μειώνει τον κίνδυνο θανάτου ή επανεμφράγματος του μυοκαρδίου κυρίως σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε θρομβόλυση (το όφελος είναι μικρότερο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θρομβόλυση).

● *Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και θρόμβος αριστεράς κοιλίας.*

Η χορήγηση ηπαρίνης μειώνει τον κίνδυνο εμβολικών επεισοδίων στη συστηματική κυκλοφορία.

● *Προφύλαξη από μετεγχειρητική θρόμβωση.*

● *Οξεία περιφερική αρτηριακή θρόμβωση (μετά τη χορήγηση θρομβολυτικών ή μετά από εμβολεκτομή).*

#### B. Πρωτογενής πρόληψη θρομβοεμβολικής νόσου

- Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (παχυσαρκία, κακοήθης νόσος, ιστορικό εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής, ασθενείς άνω των 40 ετών, ασθενείς με θρομβοφιλικές διαταραχές) που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση χορηγούνται χαμηλές δόσεις ηπαρίνης για την πρόληψη μετεγχειρητικής εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής. Για τη μείωση του κινδύνου σε μεγάλες ορθοπεδικές επεμβάσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί προσαρμοσμένη δόση ηπαρίνης υποδόρια χορήγηση 5000 IU 2 ώρες πριν από την επέμβαση και στη συνέχεια κάθε 8-12 ώρες για 7 ημέρες ή μέχρι ο ασθενής γίνει περιπατητικός ή ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους

- *Εξωσωματική κυκλοφορία, αιμοκάθαρση (πρόληψη δημιουργίας πηγμάτων), διατήρηση της βατότητας των καθετήρων έγχυσης (που θα παραμείνουν άνω των 48 ωρών).*

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες:**

- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (ουρτικάρια, αγγειοοίδημα και αναφυλαξία), αιμορραγίες, όψιμη παροδική αλωπεκία, αιμάτωμα σε περιπτώσεις ενδομυϊκής χορήγησης αλλά και μετά υποδόρια ένεση.
- Αιμορραγία. Αν παρουσιασθεί αιμορραγία αρκεί συνήθως η διακοπή του φαρμάκου, εάν όμως απαιτείται άμεση αναστροφή των δράσεων της ηπαρίνης χορηγείται ειδικό αντίδοτο (θειική πρωταμίνη).
- **Θρομβοπενία. Η κλινικά σοβαρή θρομβοπενία (επίπτωση 1.0-1.5%) μετά τη λήψη ηπαρίνης είναι ανοσολογικής αιτιολογίας και αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης αρτηριακών και φλεβικών θρομβώσεων.** Η επιπλοκή αυτή εμφανίζεται πιο συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς που λαμβάνουν ηπαρίνη για τη θεραπεία εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδας μετά από ορθοπεδικό ή καρδιαγγειακό χειρουργείο. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, οι νεοπλασίες, η καρδιακή ανεπάρκεια, διάφορες λοιμώξεις, το αντι-φωσφολιπιδαιμικό σύνδρομο και τα τραύματα. Ο αντιγονικός στόχος είναι η ηπαρίνη ή άλλα ενδογενή θειικά ολιγοσακχαρίδια σε σύμπλεγμα με τον αιμοπεταλιακό παράγοντα 4 (Platelet Factor 4, PF4). Ο σχηματισμός του συμπλέγματος ηπαρίνη-PF4-αντισώματα και η δέσμευσή του από τον υποδοχέα FcγR11a της επιφάνειας των αιμοπεταλίων πυροδοτεί τη συσσώρευσή τους με αποτέλεσμα το σχηματισμό και την απελευθέρωση θρομβογόνων μικροσωματιδίων. Η διάγνωση βασίζεται σε κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια. Προηγείται μία ανεξήγητη πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων 5-10 ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής (σοβαρή θρομβοπενία ή μείωση των αιμοπεταλίων κατά 50%, έστω και αν ο συνολικός αριθμός τους είναι  $> 150 \times 10^9/L$ ), ακολουθούν θρομβώσεις (πχ εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή) και γάγγραινα των άκρων (που χρήζει ακρωτηριασμού). Η επιπλοκή μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και στο 1<sup>ο</sup> 24ωρο της αγωγής σε ασθενή που είχε ήδη λάβει στο παρελθόν ηπαρίνη, ιδιαίτερα αν η ηπαρίνη είχε χορηγηθεί τις προηγούμενες 30-60 ημέρες. **Η συχνή μέτρηση του α-**

**ριθμού των αιμοπεταλίων (πριν τη χορήγηση κλασικής ηπαρίνης ή ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους και ανά 2 τουλάχιστον ημέρες μετά τη χορήγηση) και η εμφάνιση θρομβοπενίας χωρίς άλλη εμφανή αιτία σε συνδυασμό με νέο θρομβοεμβολικό γεγονός παρά την επαρκή αντιπηκτική αγωγή ή η εμφάνιση δερματικών βλαβών σε θέσεις στις οποίες ενίεται ηπαρίνη θέτουν ισχυρή υποψία για αυτό το σύνδρομο.** Εργαστηριακά υπάρχουν διάφοροι τρόποι για την ανίχνευση της παρουσίας των υπεύθυνων αντισωμάτων. Η ηπαρίνη πρέπει να διακοπεί αμέσως (με την κλινική υποψία), ενώ οι ασθενείς που χρειάζονται συνεχή αντιπηκτική αγωγή πρέπει να λαμβάνουν εναλλακτικές μορφές αντιπηκτικής αγωγής (άμεσους αναστολείς της θρομβίνης - λεπιρουδίνη ή αργατροβάνη- ή ένα ηπαρινοειδές, όπως η δαναπαροΐδη).

- **Υπερκαλιαιμία.** Η αναστολή της έκκρισης της αλδοστερόνης που προκαλείται από την κλασική ηπαρίνη (ή τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους) μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, οξέωση, υπερκαλιαιμία, καθώς και οι ασθενείς που λαμβάνουν καλιοσυντηρητικά φάρμακα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν υπερκαλιαιμία. Ο κίνδυνος αυξάνεται με τη διάρκεια της θεραπείας και για αυτό το λόγο συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων του καλίου στο αίμα στους ασθενείς υψηλού κινδύνου πριν από τη χορήγηση ηπαρίνης και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, κυρίως όταν αυτή συνεχίζεται για πάνω από 7 ημέρες.

- Δερματικές νεκρώσεις.

- Οστεοπόρωση σε περίπτωση παρατεταμένης χορήγησης.

**Αντενδείξεις :** Αιμορροφιλία και άλλες αιμορραγικές διαταραχές, θρομβοπενία, ενεργό πεπτικό έλκος, πρόσφατη εγκεφαλική αιμορραγία, σοβαρή μη ελεγχόμενη υπέρταση, σοβαρή ηπατική νόσος (συμπεριλαμβάνονται οι οισοφαγικοί κιρσοί), μετά από σοβαρό τραύμα ή χειρουργική επέμβαση (κυρίως στον οφθαλμό ή το νευρικό σύστημα), υπερευαισθησία στην ηπαρίνη.

## **2. ΧΑΜΗΛΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ**

### **ΗΠΑΡΙΝΕΣ**

#### **Μηχανισμός δράσης - τρόπος χορήγησης:**

Οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (XMBH) έχουν μοριακό βάρος 4000-6500 D (η «κλασική» ηπαρίνη έχει περίπου 15000 D). Η ανάπτυξή τους για κλινική χρήση βασίστηκε σε τρεις κύριες παρατηρήσεις: στη μικρότερη αντι-IIa ενεργότητα σχετικά με την αντι-Χα ενεργότητα σε σύγκριση με την κλασική ηπαρίνη, την πιο ευνοϊκή σχέση όφελους προς κίνδυνο σε πειραματικά μοντέλα και την υπεροχή τους στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες.

Η ναδροπαρίνη, η δαλτεπαρίνη, η ενοξαπαρίνη, και η τινζαπαρίνη είναι ορισμένες χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες που κυκλοφορούν στη χώρα μας. Αυτές οι ηπαρίνες είναι τουλάχιστον εξίσου δραστικές και ασφαλείς με την κλασική ηπαρίνη α) στην πρωτοπαθή πρόληψη της

θρομβο-εμβολικής φλεβικής νόσου (πχ περιεγχειρητική χορήγηση για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης θρομβο-εμβολικής επιπλοκής), β) στη θεραπεία των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ενοξαπαρίνη, ναδροπαρίνη, δαλτεπαρίνη), γ) στη θεραπεία της εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδας (ενοξαπαρίνη, ναδροπαρίνη, δαλτεπαρίνη, τινζαπαρίνη, λοζιπαρίνη) και δ) στην πνευμονική εμβολή χωρίς καταπληξία ή επιβάρυνση της δεξιάς κοιλίας. Επιπρόσθετα, είναι πιθανά πιο δραστικές από την «κλασσική» ηπαρίνη στην πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοπεδικές επεμβάσεις. Έχουν μεγαλύτερη διάρκεια δράσης και χορηγούνται υποδόρια μία ή δύο φορές την ημέρα. Δεν είναι ξεκάθαρο αν όλες οι ΧΜΒΗ είναι το ίδιο δραστικές, ενώ οι ενδείξεις (που βασίζονται σε κλινικές μελέτες) δεν είναι ίδιες για όλα τα σκευάσματα. Η καθιερωμένη δόση δεν απαιτεί εργαστηριακή παρακολούθηση και έτσι όλο και περισσότερο οι ηπαρίνες χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη αντί της «κλασσικής» ηπαρίνης. Η δράση τους μερικώς μόνο διορθώνεται με τη θεϊκή πρωταμίνη. Χρειάζεται προσοχή στη χορήγηση σε αρρώστους με νεφρική ανεπάρκεια στους οποίους μόνο έως ένα βαθμό παρατηρείται αυξημένη δραστηριότητα των ΧΜΒΗ, ενώ σε περιπτώσεις επισκληρίδιας ή ραχιαίας αναισθησίας οι ΧΜΒΗ μπορεί να χορηγηθούν μόνο 1 ώρα μετά την αναισθησία ή τουλάχιστον 12 ώρες πριν αφού υπάρχει αυξημένος κίνδυνος επισκληρίδιου αιματώματος. Επίσης, η ενδοφλέβια χορήγηση «κλασσικής» ηπαρίνης προτιμάται σε καταστάσεις στις οποίες μπορεί να χρειάζεται ταχεία μείωση της αντιπηκτικής δράσης (π.χ. σε ασθενείς με μηχανική προσθετική καρδιακή βαλβίδα που υπόκεινται σε χειρουργική επέμβαση ή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση αιμορραγικών επιπλοκών).

#### **Ενδείξεις:**

##### **Δαλτεπαρίνη**

- Προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση

➤ Σε μέτριου κινδύνου ασθενείς : 2500 IU, 1-2 ώρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση και στη συνέχεια 2500 IU κάθε 24 ώρες για 5-7 ημέρες ή και περισσότερο.

➤ Σε υψηλού κινδύνου ασθενείς : 2500 IU, 1-2 ώρες πριν από την επέμβαση και 2500 IU, 8-12 ώρες μετά (ή 5000 IU το προηγούμενο και το επόμενο βράδυ της επέμβασης) και στη συνέχεια 5000 IU κάθε 24 ώρες για 5-7 ημέρες ή και περισσότερο (χορήγηση για 5 εβδομάδες σε επεμβάσεις αντικατάστασης της κεφαλής του μηριαίου).

- *Θεραπεία σε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή*

Χορηγούνται 100 IU/KgBΣ κάθε 12 ώρες με ταυτόχρονη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής per os έως ότου ο χρόνος προθρομβίνης φθάσει τα θεραπευτικά όρια (συνήθως απαιτείται 5 ημέρες συνδυασμένης χορήγησης).

- *Οξεία στεφανιαία σύνδρομα χωρίς εμμένουσα ανάσπαση του διαστήματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ασταθής στηθάγχη και non Q έμφραγμα του μυοκαρδίου)*

Χορηγούνται 120 IU/kgBΣ κάθε 12 ώρες για 5-8 ημέρες (μέγιστη δόση 10000 IU, δύο φορές την ημέρα)

- *Πρόληψη δημιουργίας πηγμάτων στην εξωσωματι-*

*κή κυκλοφορία.*

##### **Ενοξαπαρίνη**

- *Προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση κυρίως σε χειρουργημένους ασθενείς*

➤ μέτριου κινδύνου ασθενείς: 20 mg (2000 IU) δύο ώρες πριν από την επέμβαση και στη συνέχεια 20 mg (2000 IU) κάθε 24 ώρες για 7-10 ημέρες

➤ υψηλού κινδύνου ασθενείς: 40 mg (4000 IU) δώδεκα ώρες πριν από την επέμβαση και στη συνέχεια 40 mg (4000 IU) κάθε 24 ώρες για 7-10 ημέρες

- *Προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση σε μη χειρουργημένους ασθενείς*

Χορηγούνται 40 mg (4000 IU) κάθε 24 ώρες για τουλάχιστον 6 ημέρες έως ότου ο ασθενής γίνει περιπατητικός (μέχρι 14 ημέρες).

- *Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (με ή χωρίς πνευμονική εμβολή):*

Χορηγούνται 1.0 mg/kgBΣ (100 IU/kg) κάθε 12 ώρες, συνήθως για τουλάχιστον 5 ημέρες (έως ότου ο χρόνος προθρομβίνης φθάσει σε θεραπευτικά όρια).

- *Οξεία στεφανιαία σύνδρομα χωρίς εμμένουσα ανάσπαση του διαστήματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ασταθής στηθάγχη και non Q έμφραγμα του μυοκαρδίου)*

Χορηγούνται 1.0 mg/kgBΣ (100 IU/kgBΣ) κάθε 12 ώρες για 2-8 ημέρες (τουλάχιστον για 2 ημέρες). Είναι η μόνη ΧΜΒΗ που υπερέχει ως προς την «κλασσική» ηπαρίνη στη μείωση του κινδύνου υποτροπής του στηθαγικού πόνου σε αυτούς τους ασθενείς

- *Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου με εμμένουσα ανάσπαση του ST διαστήματος*

Ο συνδυασμός ενοξαπαρίνης με τενεκτεπλάση είναι πιο δραστικός από τον συνδυασμό «κλασσικής» ηπαρίνης με τενεκτεπλάση σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακών ισχαιμικών επεισοδίων στις 30 ημέρες. Όμως η θνητότητα ένα έτος μετά το συμβάν δεν διαφέρει στις δύο ομάδες, ενώ η προνοσοκομειακή χρήση της ενοξαπαρίνης οδήγησε σε μεγαλύτερες αιμορραγικές επιπλοκές, ιδίως στους ηλικιωμένους (χρειάζεται μείωση της δόσης).

- *Πρόληψη δημιουργίας πηγμάτων στην εξωσωματική κυκλοφορία.*

##### **Ναδροπαρίνη**

- *Προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση κυρίως σε χειρουργημένους ασθενείς*

➤ μέτριου κινδύνου ασθενείς: 2850 IU δύο με τέσσερις ώρες πριν από την επέμβαση και 12 ώρες μετά και στη συνέχεια η ίδια δοσολογία κάθε 24 ώρες για 7-10 ημέρες

➤ υψηλού κινδύνου ασθενείς: 38 IU/kgBΣ δώδεκα ώρες πριν από την επέμβαση και 12 ώρες μετά και στη συνέχεια η ίδια δοσολογία κάθε 24 ώρες για τις 3 πρώτες ημέρες. Ακολούθως 57 IU/Kg κάθε 24 ώρες για 10 ημέρες.

- *Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (με ή χωρίς πνευμονική εμβολή)*

Χορηγούνται 86 IU/kgBΣ κάθε 12 ώρες (ή 171 IU/KgBΣ κάθε 24 ώρες), συνήθως για τουλάχιστον 5 ημέρες (συνεχίζεται η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή).

- *Οξεία στεφανιαία σύνδρομα χωρίς εμμένουσα ανάσπαση του διαστήματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα*

(ασταθής στηθάγχη και non Q έμφραγμα του μυοκαρδίου)

Χορηγούνται 86 IU/kgBΣ κάθε 12 ώρες για 6 ημέρες,

- Πρόληψη δημιουργίας πηγμάτων στην εξωσωματική κυκλοφορία

#### **Τινζαπαρίνη**

- Προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, κυρίως σε χειρουργημένους ασθενείς

- 3500 IU δύο ώρες πριν από την επέμβαση και στη συνέχεια 3500 IU κάθε 24 ώρες για 7-10 ημέρες

- σε ορθοπεδικούς ασθενείς (υψηλού κινδύνου) : 50 IU/kgBΣ δύο ώρες πριν από την επέμβαση και στη συνέχεια 50 IU/kgBΣ κάθε 24 ώρες για 7-10 ημέρες.

- Πρόληψη δημιουργίας πηγμάτων στην εξωσωματική κυκλοφορία.

- Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής

Χορηγούνται 175 IU/kgBΣ κάθε 24 ώρες, συνήθως για τουλάχιστον 5 ημέρες (συνεχίζεται η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή)

### **3. ΗΠΑΡΙΝΟΕΙΔΗ**

Η **δαναπαροΐδη**, που δεν είναι ακόμα διαθέσιμη στην Ελλάδα, είναι ένα ηπαρινοειδές που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοπεδικές επεμβάσεις. Επίσης χρησιμοποιείται σε ασθενείς που εμφανίζουν θρομβοπενία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ηπαρίνη εφόσον δεν υπάρχουν ενδείξεις διασταυρούμενης αντίδρασης.

#### **Δοσολογία :**

- Προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση υποδόρια χορήγηση 750 IU δύο φορές την ημέρα για 7-10 ημέρες

- Σε χειρουργικές επεμβάσεις προφυλακτικά υποδόρια χορήγηση, η τελευταία προεγχειρητική δόση χορηγείται 1-4 ώρες πριν από την επέμβαση

- Σε περιπτώσεις θρομβοπενίας από ηπαρίνη ενδοφλέβια χορήγηση, 2500 IU (1250 IU αν το σωματικό βάρος είναι μικρότερο από 55kg, 3750 IU αν είναι μεγαλύτερο από 90kg) και στη συνέχεια συνεχής ενδοφλέβια έγχυση με ρυθμό 400 IU/ώρα για 2 ώρες, 300 IU/ώρα για άλλες 2 ώρες και τελικά 200 IU/ώρα για 5 ημέρες (χρειάζεται παρακολούθηση του αντι-Χα παράγοντα σε περιπτώσεις νεφρικής δυσλειτουργίας ή σε ασθενείς με σωματικό βάρος μεγαλύτερο από 90kg).

### **4. ΙΡΟΥΔΙΝΕΣ**

Η **λεπιρουδίνη** η οποία είναι διαθέσιμη στην Ελλάδα, είναι μία ανασυνδυασμένη ιρουδίνη (άμεσος αναστολέας της θρομβίνης) και ενδείκνυται σε ασθενείς με τύπου II (ανοσολογικής αιτιολογίας) θρομβοπενία μετά τη χορήγηση ηπαρίνης, οι οποίοι χρειάζονται αντιπηκτική αγωγή. Η δόση της λεπιρουδίνης προσαρμόζεται ανάλογα με τον ενεργοποιημένο μερικό χρόνο θρομβοπλαστίνης (aPTT). Απαιτείται προσδιορισμός του aPTT 4 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας (ή μετά την αλλαγή της δοσολογίας) και τουλάχιστον μια φορά την ημέρα στη συνέχεια.

#### **Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στις ιρουδίνες, εγκυμοσύνη και θηλασμός.

- Αντίδραση στη θέση έγχυσης.

#### **Δοσολογία**

- Αρχικά γίνεται αργή ενδοφλέβια έγχυση (διάλυμα 5mg/ml), 400μg/kgBΣ και στη συνέχεια συνεχής ενδοφλέβια έγχυση 150μg/kgBΣ/ώρα (ως 16.5 mg/ώρα), η οποία προσαρμόζεται σύμφωνα με τον aPTT για 2-10 μέρες.

### **5. ΑΡΓΑΤΡΟΒΑΝΗ (μη διαθέσιμη ακόμα στην Ελλάδα)**

Είναι μικρού μοριακού βάρους συνθετικός άμεσος αναστολέας της θρομβίνης. Χορηγείται ενδοφλέβια, έχει ταχεία έναρξη και μικρή διάρκεια δράσης (ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 45 min σε άτομα χωρίς ηπατική νόσο), δεν δημιουργεί αντισώματα και δεν απαιτεί διόρθωση της δόσης σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια. Επηρεάζει τη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και αναστέλλει διάφορες κυτοκίνες που ευοδώνουν τη φλεγμονή και τη θρομβωτική διαδικασία. Σε ίδια επίπεδα ACT (activated clotting time) έχει μεγαλύτερη αντιπηκτική δραστηριότητα σε σύγκριση με τις ηπαρίνες και τις ιρουδίνες.

### **6. ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΚΟΥΜΑΡΙΝΙΚΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ**

#### **Μηχανισμός δράσης - έλεγχος αντιπηκτικής δράσης:**

Τα από του στόματος κουμαρινικά αντιπηκτικά (κύρια η βαρφαρίνη και η ασενοκουμαρόλη) δρουν με την τροποποίηση της σύνθεσης των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη Κ παραγόντων πήξεως II, VII, IX και X, οι οποίοι παράγονται από το ήπαρ. Η ανεπαρκής γ-καρβοξυλίωση αυτών των παραγόντων τους καθιστά πηκτικούς παράγοντες με μειωμένη δραστηριότητα. Επιπλέον, οι πρωτεΐνες C και S είναι λιγότερο δραστικές μετά τη θεραπεία με κουμαρινικά αντιπηκτικά. Εξαιτίας του χρόνου ημίσειας ζωής τους, οι συγκεντρώσεις των πρωτεϊνών C και S και του παράγοντα VII αρχίζουν να μειώνονται μέσα στις πρώτες 24 ώρες από την έναρξη της θεραπείας, ενώ τα επίπεδα των παραγόντων II, IX και X μειώνονται μετά από περίπου 4 ημέρες. Έτσι η έναρξη της θεραπείας με τα από του στόματος αντιπηκτικά πρέπει να συνδυάζεται με τη χορήγηση κλασσικής ηπαρίνης ή ΧΜΒΗ (προ-πηκτική κατάσταση). Τα φάρμακα αυτά απορροφούνται γρήγορα από το γαστρεντερικό σωλήνα και έχουν υψηλή βιοδιαθεσιμότητα. Συνδέονται με πρωτεΐνες του πλάσματος και μεταβολίζονται στο ήπαρ. Ιδιαίτερες προφυλάξεις χρειάζονται σε περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας, ενώ πρέπει να αποφεύγεται η χορήγησή τους ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (τετατογόνος δράση - διαπερνούν τον πλακούντα). Διάφορα φάρμακα επιτείνουν (πχ η τριμεθοπρίμη, η μετρονιδαζόλη, η αμιοδαρόνη) ή μειώνουν (πχ η ριφαμπικίνη, η σπειρονολακτόνη) την αντιπηκτική τους δράση. Η συγχορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ή υψηλών δόσεων ασπιρίνης αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγιών. Η αντιπηκτική τους δραστηριότητα ελέγχεται με την παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης ή του INR (INR: International Normalized Ratio).

#### **Ενδείξεις και τιμή στόχος INR**

**A. Πρωτοπαθής πρόληψη συστηματικής εμβολής**

i) Κολπική μαρμαρυγή με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για εμβολικό επεισόδιο (μεγάλη ηλικία, σακχαρώδης διαβήτης, θήλυ φύλο, υπέρταση, καρδιοπάθεια). Απαιτείται χορήγηση δια βίου με INR στόχο μεταξύ 2.0 και 3.0.

ii) Κολπική μαρμαρυγή (χωρίς παράγοντες κινδύνου) για ανάταξη. Απαιτείται χορήγηση για 4 εβδομάδες πριν και 4 εβδομάδες μετά την ανάταξη. Στο διάστημα αυτό το INR πρέπει να είναι μεταξύ 2.0 και 3.0.

iii) Βιοπροσθετικές βαλβίδες. Χορηγούνται για 3 μήνες (INR: 2.0-3.0).

**B. Πρόληψη συστηματικής εμβολής μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και δημιουργία θρόμβου στην αριστερά κοιλία**

Χορηγούνται για 3 μήνες (INR 2.0-3.0).

**Γ. Μηχανικές προσθετικές βαλβίδες**

Χορηγούνται δια βίου (INR 2.5-3.5, ανάλογα με τον τύπο και τη θέση της βαλβίδας)

**Δ. Δευτεροπαθής πρόληψη μετά από εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα ή πνευμονική εμβολή (INR 2.0-3.0)**

Μετά φλεβική θρομβοεμβολική νόσο η διάρκεια χορήγησης τους εξαρτάται από τη φύση των υποκείμενων παραγόντων κινδύνου. Αν το θρομβοεμβολικό επεισόδιο έγινε σε έδαφος αναστρέψιμων παραγόντων κινδύνου (πχ ακινησία μετά από χειρουργείο) συνιστάται χορήγηση για 3 μήνες. Μετά από θρομβοεμβολικά επεισόδια χωρίς εμφανείς κλινικούς παράγοντες κινδύνου συνιστάται η χορήγηση τους για τουλάχιστον 6 μήνες. Η συνέχιση της αγωγής για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα με στόχο INR 1.5-2.5 (μετά το 6μηνο) έχει ως αποτέλεσμα μικρότερο κίνδυνο υποτροπής. Μετά το 2ο επεισόδιο ή μετά από το 1ο επεισόδιο και παρουσία μη τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου συνιστάται η διά βίου χορήγησή τους. Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος είναι μία χρόνια νόσος και ο κίνδυνος της υποτροπής υπάρχει πάντα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο διάρκεια χορήγησης της αγωγής καθορίζεται ουσιαστικά μετά από τη συνεκτίμηση του οφέλους από την αντιπηξία και του κινδύνου αιμορραγίας.

**Παρενέργειες**

● Η πιο συχνή επιπλοκή είναι η εμφάνιση αιμορραγίας.

Αιμορραγία παρατηρείται συνήθως όταν το INR υπερβαίνει το θεραπευτικό εύρος και σε άτομα μεγάλης ηλικίας, με ιστορικό αιμορραγίας από το γαστρεντερικό, αρρυθμιστής υπέρτασης, εγκεφαλικού επεισοδίου, επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας ή αναιμίας. Η βιταμίνη K1 αποτελεί το ειδικό αντίδοτο. Σε περιπτώσεις μεγάλης παράτασης του χρόνου προθρομβίνης μετά τη λήψη από του στόματος αντιπηκτικών (INR >4) χωρίς αιμορραγία, αρκεί η παράλειψη μίας ή περισσότερων δόσεων μέχρι την επιστροφή του INR στα θεραπευτικά όρια. Η διόρθωση μπορεί να επιτευχθεί με μικρή δόση βιταμίνης K1 (1.0 mg από του στόματος ή 0.5 mg ενδοφλέβια) σε περιπτώσεις στις οποίες το INR είναι μεταξύ 5.0 και 9.0. Υψηλότερες δόσεις πρέπει να αποφεύγονται γιατί οδηγούν σε υπερδιόρθωση και αντίσταση στη δράση της βιταμίνης K

για αρκετές ημέρες. Οι υποδόριες ενέσεις πρέπει να αποφεύγονται εξαιτίας ποικίλης απορρόφησης. Σε περιπτώσεις με INR > 9.0 χωρίς αιμορραγία διακόπτονται τα αντιπηκτικά, χορηγείται βιταμίνη K1 (3 mg από του στόματος) και παρακολουθείται στενά ο INR. Εάν δεν παρατηρηθούν σημαντικές μειώσεις σε 12 με 24 ώρες χορηγείται πάλι βιταμίνη K1. Σε περιπτώσεις μεγάλης παράτασης του χρόνου προθρομβίνης που συνδυάζονται με μείζονες αιμορραγίες η χορήγηση μόνο βιταμίνης K1 (10 mg βραδέως ενδοφλεβίως) είναι ανεπαρκής, αφού η πλήρης δραστηριότητά της παρατηρείται μετά 12 με 24 ώρες. Σε αυτές τις περιπτώσεις χορηγείται φρέσκο πλάσμα, ενώ είναι διαθέσιμα παράγωγα αίματος (η χορήγηση βιταμίνης K1 μπορεί να επαναληφθεί κάθε 12 ώρες). Αιμορραγία σε ασθενή με INR μέσα στα θεραπευτικά όρια θέτει την υποψία ύπαρξης κακοήθειας ή άλλης παθολογικής αιτίας και μπορεί να απαιτήσει μία προσωρινή μείωση του INR-στόχου περίπου στο 1.5.

**● Δερματική νέκρωση**

Αποδίδεται σε θρόμβωση φλεβιδίων τριχοειδών και παρατηρείται σε άτομα με ανεπάρκεια πρωτεΐνης S.

● Αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικών βλαβών, σκελετικών ανωμαλιών, αιμορραγιών και ενδομήτριου θανάτου όταν χορηγηθούν σε έγκυες γυναίκες. Σε αυτές τις περιπτώσεις προτιμάται η μακροχρόνια χορήγηση ηπαρίνης ή ΧΜΒΗ που δεν διαπερνούν τον πλακούντα. Οι ασθενείς με μηχανικές προσθετικές βαλβίδες καρδιάς αποτελούν ένα ιδιαίτερο πρόβλημα. Τα από του στόματος αντιπηκτικά (φάρμακα εκλογής) μπορεί να χορηγηθούν μεταξύ της 12ης και της 36ης εβδομάδας. Στο πρώτο τρίμηνο και μετά την 36η εβδομάδα απαιτείται η χορήγηση πλήρους δόσης «κλασσικής» ηπαρίνης (δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την εναλλακτική χορήγηση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρινών).

**7. ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΜΕΣΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΙΝΗΣ**

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K είναι δραστικά αντιπηκτικά, αλλά έχουν στενό θεραπευτικό εύρος, αλληλεπιδρούν με πολλά άλλα φάρμακα και τροφές και η χορήγησή τους απαιτεί συχνό έλεγχο του χρόνου προθρομβίνης. Η ξιμελαγκατράνη είναι ένας νέος από του στόματος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης. Είναι προ-φάρμακο, μετατρέπεται μετά από την από του στόματος χορήγηση σε μελαγκατράνη, έναν δραστικό άμεσο αναστολέα της θρομβίνης, με μέγιστη δράση σε 2 ώρες μετά τη χορήγηση του σκευάσματος και χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 3 ώρες. Δεν απαιτείται εργαστηριακή παρακολούθηση της αντιπηκτικής δράσης. Οι μέχρι τώρα κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι έχει αποτελεσματική αντιπηκτική δράση α) στην πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοπεδικά χειρουργεία, β) στη θεραπεία της συμπτωματικής εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδας, γ) στην πρόληψη εμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και δ) στην προφύλαξη από νέα ισχαιμικά καρδιακά επεισόδια σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι αιμορραγικές επιπλοκές

είναι παρόμοιες με εκείνες των κουμαρινικών αντιπηκτικών. Προκαλούν (σε 6% των ασθενών) αύξηση των ηπατικών ενζύμων.

## 8. ΝΕΩΤΕΡΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Οι περιορισμοί στη χρήση των ηπαρινών και των από του στόματος κουμαρινικών αντιπηκτικών οδηγούν στην αναζήτηση του ιδανικού αντιπηκτικού, το οποίο πρέπει να χαρακτηρίζεται από: ευρύ θεραπευτικό εύρος (απουσία ανάγκης ελέγχου της αντιπηκτικής δραστηριότητας), απουσία αλληλεπίδρασης με άλλα σκευάσματα, κατάλληλο χρόνο ημίσειας ζωής, ταχεία έναρξη δράσης, ταχεία μείωση της δράσης και ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα τελευταία χρόνια, εκτός από τους άμεσους αναστολείς της θρομβίνης, έχουν παρασκευασθεί διάφοροι άλλοι παράγοντες που δρουν σε διάφορα σημεία του καταρράκτη της πήξης. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά τους ελέγχεται είτε σε πειραματικά μοντέλα είτε και σε κλινικές μελέτες.

### Αναστολείς του παράγοντα Xa

Υπάρχουν διάφοροι άμεσοι ή έμμεσοι, φυσικοί (TAP, α-νιπτασίνη) ή συνθετικοί (DX 9065a) αναστολείς του παράγοντα Xa. Ο συνθετικός πεντασακχαρίτης είναι ένας έμμεσος αναστολέας του παράγοντα Xa, με μοριακό βάρος 1700 D. Η βιοδιαθεσιμότητά του μετά από υποδόρια χορήγηση προσεγγίζει το 100%, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 15 ώρες, επιτρέποντας έτσι τη χορήγησή του μία φορά την ημέρα. Η μέγιστη δράση του εμφανίζεται

2 ώρες μετά τη χορήγησή του. Αποβάλλεται από τα νεφρά (στη μορφή που χορηγείται). Δεν συνδέεται με τον αιμοπεταλιακό παράγοντα 4. Είναι πιθανά πιο αποτελεσματικός από τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους στην πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοπεδικά χειρουργεία.

### Αναστολείς του παράγοντα IXa

Αν και έχουν αναπτυχθεί μονοκλωνικά αντισώματα κατά του παράγοντα IX, αυτά δεν έχουν δοκιμασθεί σε κλινικές μελέτες.

### Ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C και ανασυνδυασμένη διαλυτή θρομβομοντουλίνη.

Οι παράγοντες αυτοί έχουν δοκιμασθεί σε διάφορα πειραματικά μοντέλα (ο παράγοντας APC έχει δοκιμασθεί επίσης και σε ασθενείς με σήψη). Η ανασυνδυασμένη διαλυτή θρομβομοντουλίνη είναι υπό έρευνα σε κλινικές μελέτες ασθενών που υποβάλλονται σε ορθοπεδικά χειρουργεία.

### Αναστολείς του συμπλέγματος VIIa/ιστικού παράγοντα ή των συστατικών του

Οι παράγοντες αυτοί δρουν στο πρώτο στάδιο της ενεργοποίησης του μηχανισμού του καταρράκτη της πήξης, αναστέλλοντας τη δραστηριότητα είτε του συμπλέγματος VIIa/ιστικού παράγοντα είτε του παράγοντα VIIa είτε του ιστικού παράγοντα. Χορηγούνται είτε ενδοφλέβια (TFPI) είτε υποδόρια (NAPc2). Έχουν δοκιμασθεί σε πειραματικές μελέτες. Είναι υπό έρευνα σε κλινικές μελέτες ασθενών που υποβάλλονται σε ορθοπεδικά χειρουργεία.

## Βιβλιογραφίες

1. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Guide to Anticoagulant Therapy: Heparin (A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association). *Circulation* 2001;103:2994-3018
2. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin. Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *CHEST* 2001;119:64S-94S.
3. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndromes without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936-42
4. Hirsh J. Low-molecular-weight heparin: a review of the results of recent studies of the treatment of venous thromboembolism and unstable angina. *Circulation* 1998;98:1575-82
5. Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, Clarizio R, Walenga LM. Low molecular weight heparins: Pharmacologic Profile and Product Differentiation. *Am J Cardiol* 1998;82:3L-10L
6. Michalis LK, Katsouras CS, Papamichael N, Adamides K, Naka KK, Goudevenos J, Sideris DA. Enoxaparin V Erusus Tinzaparin in non-ST elevation acute coronary syndromes: the EVET trial. *Am Heart J* 2003;146:304-310
7. Hirsh J, Heddle N, Kelton JG. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia. A critical review. *Arch Intern Med* 2004;164:361-369
8. Hanslik T, Prinseau J. The use of vitamin K in patients on anticoagulant therapy: a practical guide. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4:43-55
9. Frazee LA, Chomo DL. Duration of anticoagulant therapy after initial idiopathic vein thromboembolism. *Ann Pharmacother* 2003;37:1489-1496
10. Aken V, Darius HD, Gulba DC, Haas S, Hacke W, Puhl W, Quante M, Riess H, Scharf R, Schellong S, Schror T, Schulte KL, Tebbe U. Anticoagulation: the present and future. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001;7:195-204
11. Hirsh J. Current anticoagulant therapy - unmet clinical needs. *Thromb Res* 2003;109:S1-S8
12. Gustafsson D. Oral direct thrombin inhibitors in clinical development. *J Intern Med* 2003;254:322-334
13. Nutescu EA, Wittkowsky AK. Direct thrombin inhibitors for anticoagulation. *Ann Pharmacother* 2004;38:99-109
14. Linkins LA, Weitz JI. An update on new anticoagulants. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2003;3:287-300.

# Σύγχρονες οδηγίες για την αντιμετώπιση της Υπέρτασης

Το έτος 2003 μετά από κυοφορία πολλών ετών (από το 1997 για τις Αμερικανικές οδηγίες του JNC 6 και από το 1999 για τις οδηγίες της Διεθνούς Εταιρείας Υπέρτασης-Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας) δημοσιεύθηκαν οι νεώτερες κατευθυντήριες συστάσεις και από τις δύο όχθες του Ατλαντικού. Το JNC 7<sup>(1)</sup> από τις ΗΠΑ και οι συστάσεις για την αντιμετώπιση της υπέρτασης της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης<sup>(2)</sup>. Το μεγάλο μεσοδιάστημα από τις προηγούμενες οδηγίες οφείλεται, κυρίως, στην

## ΑΠ. ΑΧΕΙΜΑΣΤΟΣ

*Αναπληρωτής  
Καθηγητής  
Παθολογίας  
Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου  
Αθηνών*

αναμονή των αποτελεσμάτων της μεγάλης μελέτης -της μεγαλύτερης στην υπέρταση- ALLHAT<sup>(3)</sup>. Πράγματι, μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων αυτής της μελέτης ξεκίνησε η διαδικασία επεξεργασίας των δεδομένων και από τις άλλες -πολλές και σημαντικές- μελέτες, οι

οποίες είχαν δημοσιευθεί από τα τέλη της δεκαετίας του '90. Η συσσώρευση, συνεπώς, πολλών νέων δεδομένων οδήγησε στην ανάγκη νέων κατευθυντήριων συστάσεων.

Πρέπει, εκ προοιμίου, να τονισθεί μία βασική διαφορά ως προς τον χαρακτήρα των δύο κατευθυντήριων συστάσεων. Οι συστάσεις του JNC 7 έχουν περισσότερο πρα-

κτικό χαρακτήρα και στοχεύουν στην όσο το δυνατόν ευρύτερη εφαρμογή τους από τη μεγάλη πλειονότητα των γιατρών που αντιμετωπίζουν υπερτασικούς ασθενείς. Οι συστάσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης είναι αναλυτικές και οι κανόνες αντιμετώπισης των υπερτασικών ατόμων προκύπτουν μετά από λεπτομερή ανάλυση των δεδομένων. Είναι, ωστόσο, περισσότερο πολύπλοκες και απαιτούν μεγαλύτερη προσοχή από το γιατρό που καλείται να τις εφαρμόσει στην πράξη.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα στοιχεία που δίνουν οι Αμερικανικές οδηγίες ως προς τα ποσοστά των ατόμων που γνωρίζουν ότι έχουν υπέρταση, των ατόμων υπό αντιυπερτασική αγωγή και των ατόμων που επιτυγχάνουν τους στόχους της αγωγής σε σύγκριση με προηγούμενες δεκαετίες, στοιχεία τα οποία προέρχονται από τη μεγάλη επιδημιολογική έρευνα NHANES και δείχνουν μικρή αλλά σταθερή βελτίωση όσον αφορά την αντιμετώπιση της υπέρτασης (Πίνακας 1).

## ΟΜΟΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΤΩΝ ΣΥΓΧΡΟΝΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ

### 1. Κατάταξη (Πίνακας 2)

Η θεώρηση ως το προς το ποιο άτομο πρέπει να θεωρείται υπερτασικό δεν έχει αλλάξει από τις προηγούμε-

νες συστάσεις και δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των δύο οδηγιών: τα επίπεδα ΑΠ > 140/90 mmHg. Υπάρχουν, όμως, άλλες διαφορές που εκφράζουν τη διαφορετική αντίληψη των δύο σωμάτων ειδικών. Η πιο σημαντική διαφορά είναι ότι οι Αμερικανικές οδηγίες εισάγουν τον όρο προ-υπέρταση για επίπεδα της αρτηριακής πίεσης 120-139 mmHg για τη συστολική πίεση και 80-89 mmHg για τη διαστολική πίεση, επίπεδα τα οποία οι Ευρωπαϊκές συστάσεις χαρακτηρίζουν ως φυσιολογικά ή ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα (high normal). Η διατύπωση του όρου προ-υπέρταση παραπέ-

**Πίνακας 1.** Ποσοστά (%) ενηλίκων ατόμων (18-74 ετών) στις ΗΠΑ

|   | 1976-80 | 1988-91 | 1991-94 | 1999-2000 |
|---|---------|---------|---------|-----------|
| Άτομα που γνωρίζουν ότι έχουν υπέρταση        | 51      | 73      | 68      | 70        |
| Άτομα που βρίσκονται σε αντιυπερτασική αγωγή  | 31      | 55      | 54      | 59        |
| Άτομα που επιτυγχάνουν το στόχο της θεραπείας | 10      | 29      | 27      | 34        |

**Πίνακας 2.** Κατάταξη των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης: Ευρωπαϊκές (ΕΕΥ) και Αμερικανικές (JNC 7) οδηγίες.

| ΕΕΥ                  | ΣΑΠ<br>mmHg | ΔΑΠ<br>mmHg | JNC 7              | ΣΑΠ<br>mmHg | ΔΑΠ<br>mmHg |
|----------------------|-------------|-------------|--------------------|-------------|-------------|
| Άριστη ΑΠ            | <120        | <80         | Φυσιολογική ΑΠ     | <120        | <80         |
| Φυσιολογική ΑΠ       | 120-129     | 80-84       | Προ-υπέρταση       | 120-139     | 80-89       |
| Υψηλή φυσιολογική ΑΠ | 130-139     | 84-89       |                    |             |             |
| Ήπια υπέρταση        | 140-159     | 90-99       | Υπέρταση σταδίου 1 | 140-159     | 90-99       |
| Μέτρια υπέρταση      | 160-179     | 100-109     | Υπέρταση σταδίου 2 | >160        | >100        |
| Σοβαρή υπέρταση      | >180        | >110        |                    |             |             |

μπει σε αυξημένη επαγρύπνηση και προτρέπει γιατρούς και ενδιαφερόμενους -αφού δεν είναι στην πράξη ασθενείς- να ενισχύσουν τα μη φαρμακευτικά μέσα ελέγχου της αρτηριακής πίεσης. Άλλη διαφορά μεταξύ των δύο οδηγιών είναι η κατάταξη της υπέρτασης ως προς την βαρύτητα. Οι Ευρωπαϊκές οδηγίες (Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης - ΕΕΥ) υιοθετούν την παλιότερη κατάταξη σε τρία (ήπια - μέτρια - σοβαρή υπέρταση) στάδια, ενώ οι Αμερικανικές (Joint National Committee - JNC 7) ενσωματώνουν τα δύο τελευταία στάδια σε ένα, αφού στην πρά-

**Πίνακας 3.** Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου

| JNC 7  | ΕΕΥ  |
|--|--|
| Υπέρταση   | Επίπεδα συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης |
| Κάπνισμα   | Κάπνισμα   |
| Παχυσαρκία   | Κοιλιακή παχυσαρκία                                  |
| Απουσία σωματικής άσκησης                          | Αυξημένη CRP   |
| Δυσλιπιδαιμία                                      | Δυσλιπιδαιμία  |
| Μικρολευκωματινουρία                               | Άνδρας > 55 ετών                                     |
| Ηλικία (Α >55, Γ >65)                              | Γυναίκα > 65 ετών                                    |
| Σακχαρώδης διαβήτης                                | Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου   |
| Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου |  |

ξη δεν υπάρχει διαφορά στην αντιμετώπιση.

**2. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (Πίνακας 3)**

Στους γνωστούς παράγοντες κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα, η υπερχοληστερολαιμία, η ηλικία και το οικογενειακό αναμνηστικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου προστίθεται και στις δύο συστάσεις η παχυσαρκία αλλά με διαφορετική προσέγγιση: ποσοτική στις συστάσεις του JNC (BMI >30 Kg/m<sup>2</sup>), ποιοτική στις συστάσεις της ΕΕΥ (κοιλιακή παχυσαρκία με περίμετρο μέσης > 102 cm στους άνδρες, >88 cm στις γυναίκες). Σε σύγκριση με τις προηγούμενες οδηγίες σημειώνεται η προσθήκη της αυξημένης CRP (> 1mg/dl) ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου, η εξαίρεση του διαβήτη από τους απλούς

παράγοντες κινδύνου και η κατάταξη του ως ισοδύναμο αγγειακής νόσου στις Ευρωπαϊκές συστάσεις, ενώ η μικρολευκωματινουρία εμφανίζεται ως παράγων κινδύνου στις συστάσεις του JNC και ως βλάβη σε όργανο στόχο στις συστάσεις της ΕΕΥ.

**3. Συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος και έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας**

Η μεγαλύτερη, ίσως, καινοτομία των προηγούμενων οδηγιών<sup>(4, 5)</sup> ήταν ο υπολογισμός του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου που διατρέχει ο κάθε υπερτασικός ασθενής και η με βάση αυτόν τον κίνδυνο έναρξη ή όχι αντιυπερτασικής αγωγής. Η εισαγωγή αυτής της αντίληψης ενίσχυσε το ρόλο της συνύπαρξης πολλών παραγόντων κινδύνου και των βλαβών σε όργανα-στόχους και κατηγοριοποιούσε τους υπερτασικούς ασθενείς σε μικρού, μετρίου, μεγάλου ή πολύ μεγάλου καρδιαγγειακού κινδύνου. Η κατάταξη σε μια κατηγορία κινδύνου καθόριζε και τη θεραπεία. Μπορούσε κάποιος να έχει τιμές αρτηριακής πίεσης πάνω από τα φυσιολογικά όρια και να μην του χορηγηθεί φαρμακευτική αγωγή αν ο συνολικός καρδιαγγειακός

κίνδυνος ήταν μικρός. Αντίθετα, μπορούσε κάποιος να έχει αρτηριακή πίεση απλώς στα ανώτερα φυσιολογικά όρια και να πρέπει να πάρει αντιυπερτασική αγωγή αν ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος ήταν ιδιαίτερα αυξημένος. Η λογική αυτή είχε υιοθετηθεί και από τις δύο πλευρές του Ατλαντικού και συνέβαλε πολύ στην αλλαγή της αντίληψης των γιατρών και στη σφαιρικότερη αντιμετώπιση των ασθενών.

Στις νεώτερες οδηγίες η ΕΕΥ επιμένει στη λογική του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου και κατά συνέπεια στη θεραπευτική αντιμετώπιση των υπερτασικών ανάλογα με το συνολικό κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (Πίνακας 4). Η μόνη διαφορά με τις προηγούμενες συστάσεις είναι η προσθήκη στις κατηγορίες κινδύνου μιας ομάδας με τίτλο μέσος όρος κινδύνου (average risk), η οποία εκφράζει τον κίνδυνο που διατρέχει κάποιο άτομο και προσδιορίζεται από το φύλο και την ηλικία του, χωρίς την παρουσία επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου. Η συνύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου διαμορφώνει τελικά το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο (μικρός, μέτριος, μεγάλος, πολύ μεγάλος).

Οι πρόσφατες Αμερικανικές συστάσεις εγκαταλείπουν τη λογική του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου που είχαν υιοθετήσει στις προηγούμενες οδηγίες και επιστρέφουν σε παλιότερες προτάσεις, οι οποίες έχουν τη σαφήνεια της απλότητας αλλά απομακρύνονται από τη σφαιρική αντίληψη της σημασίας για τον κάθε υπερτασικό ασθενή των άλλων παραμέτρων, οι οποίοι προσδιορίζουν το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο. **Προτείνουν, συνεπώς, την απλή λύση: οι υπερτασικοί ασθενείς (ΑΠ>140/90 mmHg) θα πάρουν αντιυπερτασική φαρμακευτική θερα-**

**πεία.** Η φαρμακευτική αγωγή στους προ-υπερτασικούς ασθενείς προκρίνεται όταν υπάρχουν ειδικές ενδείξεις, αλλά σε κάθε περίπτωση ενθαρρύνεται η μη φαρμακευτική αγωγή.

#### 4. Στόχοι αντιυπερτασικής θεραπείας

Ο στόχος της θεραπείας και στις δύο κατευθυντήριες συστάσεις για την ανεπίπλεκτη υπέρταση παραμένει η μείωση της ΑΠ σε επίπεδα <140/90 mmHg με την επισημάνση ότι είναι επιθυμητή η περαιτέρω ελάττωση της πίεσης εφόσον αυτή είναι ανεκτή. Παράλληλα, τονίζεται η ανάγκη αντιμετώπισης και των συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου, όπως της υπερλιπιδαιμίας και η άμεση διακοπή του καπνίσματος κ.λ.π. **Επισημαίνεται, ωστόσο, η δυσκολία ρύθμισης της συστολικής υπέρτασης σε επίπεδα ΑΠ κάτω από 130 mmHg ιδιαίτερα στα ηλικιωμένα άτομα.** Επιπρόσθετα, τονίζεται η ανάγκη μείωσης της ΑΠ<130/80 mmHg σε διαβητικούς ασθενείς και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.

#### 5. Επιλογή πρώτου φαρμάκου

Αλλαγές έχουν προκύψει και στις δύο συστάσεις σε σύγκριση με τις προηγούμενες στην επιλογή του πρώτου φαρμάκου εφόσον δεν υπάρχουν ειδικές ενδείξεις. Η ΕΕΥ έχει διαγράψει τους α<sub>1</sub> αποκλειστές μετά τα αποτελέσματα της μελέτης ALLHAT που έδειξαν αύξηση των συμβαμάτων μετά τη χορήγηση δοξαζοσίνης<sup>(3)</sup>. Στις οδηγίες του JNC 7 προστίθενται σε σχέση με τις παλαιότερες οδηγίες τρεις -επιπλέον των διουρητικών και των β-αποκλειστών- κατηγορίες: οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA), οι ανταγωνιστές Ca<sup>++</sup> και οι αποκλει-

**Πίνακας 4.** Έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής ανάλογα με τα επίπεδα της Α.Π. (mm Hg) και το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο: Συστάσεις ΕΕΥ.

| A (High normal) |           |      |      | B (Ήπια-Μέτρια)   |            |            |         | C (σοβαρή)            |         |
|-----------------|-----------|------|------|---|------------|------------|---------|-----------------------|---------|
| ΣΑΠ 130-139     | ΔΑΠ 85-89 |      |      | ΣΑΠ 140-179   | ΔΑΠ 90-109 |            |         | ΣΑΠ>180               | ΔΑΠ>110 |
| ΠΜ              | Μεγ       | Μετ  | Μι   | ΠΜ  | Μεγ        | Μετ        | Μι      | Φαρμακευτική θεραπεία |         |
| ↓               | ↓         | ↓    | ↓    | ↓   | ↓          | ↓          | ↓       |                       |         |
| Φαρμ.           | Φαρμ.     | Συχή | Κ.Π. | Φαρμ.   | Φαρμ.      | Παρ.       | Παρ.    |                       |         |
| Παρακολούθηση   |           |      |      |   |            |            |         |                       |         |
|                 |           |      |      | <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <span>↙</span> <span>↓</span> <span>↘</span> </div> |            |            |         |                       |         |
|                 |           |      |      | ΣΑΠ>140   | ΣΑΠ<140    | ΣΑΠ>140-90 | ΣΑΠ<140 |                       |         |
|                 |           |      |      | ΔΑΠ>90  | ΔΑΠ<90     | ΔΑΠ>90-99  | ΔΑΠ<90  |                       |         |
|                 |           |      |      | ↓   | ↓          | ↓          | ↓       |                       |         |
|                 |           |      |      | Φαρμ.   | Παρ.       | Φαρμ.      | Παρ.    |                       |         |

**ΠΜ= Πολύ μεγάλος κίνδυνος, Μεγ= Μεγάλος, Μετ = Μέτριος, Μι= Μικρός κίνδυνος**  
**Φαρμ= Φαρμακευτική θεραπεία, Παρ= Παρακολούθηση 3,12 Μ= Μήνες παρακολούθησης**  
**Κ.Π.:** καμία παρέμβαση



ΕΠΙΤΡΟΠΗ  
ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ

## Τα νέα της ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ

### Νεβιραπίνη (VIRAMUNE) και Σοβαρές ηπατικές και δερματικές αντιδράσεις

Είναι επαρκώς τεκμηριωμένο ότι βαριές και απειλητικές για τη ζωή ηπατικές και δερματικές αντιδράσεις συνιστούν την κύρια κλινική τοξικότητα της νεβιραπίνης.

Μια πρόσφατη ανάλυση των στοιχείων φαρμακοεπαγρύπνησης (μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου) και της ευρύτερης βάσης δεδομένων του VIRAMUNE® από κλινικές μελέτες είχε σαν αποτέλεσμα νέες σημαντικές πληροφορίες που αφορούν την αντιμετώπιση ασθενών και τους παράγοντες κινδύνου για αυτές τις αντιδράσεις.

Ιδιαίτερα επισημαίνεται ότι:

Οι πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας με το VIRAMUNE® είναι μία κρίσιμη περίοδος η οποία απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών για να αναγνωρισθεί η πιθανή εμφάνιση σοβαρών και απειλητικών για τη ζωή δερματικών αντιδράσεων (περιλαμβανομένων περιπτώσεων συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης) ή βαριάς ηπατίτιδας/ηπατικής ανεπάρκειας. Μετά από αυτή την περίοδο, η παρακολούθηση πρέπει να συνεχίζεται σε τακτά διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Ο μέγιστος κίνδυνος για ηπατικά συμβάματα και δερματικές αντιδράσεις περιλαμβανομένων σοβαρών και δυνητικά επικίνδυνων για τη ζωή εκδηλώσεων, εμφανίζεται τις πρώτες 6 εβδομάδες θεραπείας.

Οι γυναίκες και οι ασθενείς με υψηλότερο αριθμό CD4 κυττάρων βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες που συχνά συσχετίζονται με εξάνθημα. Ιδιαίτερα, γυναίκες με αριθμό CD4 προ της θεραπείας > 250 κύτταρα/mm<sup>3</sup> βρίσκονται σε σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες, που συχνά συσχετίζονται με εξάνθημα.

Το VIRAMUNE δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια ή τιμές AST ή ALT προ της θεραπείας πάνω από 5 φορές από την ανώτερη φυσιολογική τιμή έως ότου οι αρχικές τιμές AST/ALT σταθεροποιηθούν κάτω από 5 φορές από την ανώτερη φυσιολογική τιμή.

Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν εξάνθημα το οποίο υπάρχει υποψία ότι σχετίζεται με το VIRAMUNE®, πρέπει να γίνουν εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας. Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή άνοδο (AST ή ALT > 5 φορές από την ανώτερη φυσιολογική τιμή) πρέπει να διακόπτουν μόνιμα το VIRAMUNE.

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για σοβαρά και δυνητικά επικίνδυνα για τη ζωή ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι η εμφάνιση συμπτωμάτων ύποπτων για ηπατίτιδα, σοβαρού εξανθήματος ή αντιδράσεων υπερευαισθησίας πρέπει να τους οδηγήει να έρχονται σε άμεση επαφή με τον ιατρό τους. Η θεραπεία με VIRAMUNE® πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε αυτούς τους ασθενείς.

Η δερματική αντίδραση πρέπει να αντιμετωπίζεται συμπτωματικά. Η επανέναρξη της χορήγησης του Ethyol είναι στην κρίση του κλινικού ιατρού και βασίζεται στην ιατρική αξιολόγηση και την κατάλληλη δερματολογική εξέταση.

Η χορήγηση του Ethyol πρέπει να διακόπτεται οριστικά εάν εμφανιστούν δερματικές αντιδράσεις που θεωρούνται ότι είναι πολύμορφο ερύθημα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson ή αποφολιδωτική δερματίτιδα και για οποιαδήποτε δερματική αντίδραση που συνοδεύεται από πυρετό ή οποιαδήποτε συστηματικά συμπτώματα που δεν είναι γνωστό να οφείλονται σε κάποια άλλη αιτία.

### **Τελιθρομυκίνη (ΚΕΤΕΚ) και Μυασθένεια Gravis**

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΜΕΑ) και η Ευρωπαϊκή Επιτροπή Εγκρίσεων Φαρμακευτικών Προϊόντων (CPMP) ενημερώθηκαν για νέα στοιχεία ασφάλειας, όσον αφορά τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος ΚΕΤΕΚ (Τελιθρομυκίνη) σε ασθενείς με μυασθένεια Gravis. Πρόσφατες αναφορές, συμπεριλαμβανομένης και μίας με θανατηφόρο έκβαση, δείχνουν έξαρση της μυασθένειας

gravis με αναπνευστική ανεπάρκεια σε ασθενείς που ελάμβαναν Ketek. Η έξαρση της μυϊκής αδυναμίας, η δύσπνοια ή η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια εμφανίστηκαν λίγες ώρες μετά την πρώτη χορήγηση του φαρμάκου. Ο μηχανισμός αυτής της έξαρσης παραμένει άγνωστος.

Η τελιθρομυκίνη είναι ημι-συνθετική ουσία παράγωγο της ερυθρομυκίνης. Ανήκει στην οικογένεια των κετολιδών, η οποία σχετίζεται στενά με τα αντιμικροβιακά μακρολίδια. Η τελιθρομυκίνη ενδείκνυται σε ασθενείς 18 χρονών και άνω για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας, της οξείας έξαρσης της χρόνιας βρογχίτιδας, της οξείας παραρινοκολπίτιδας και σε ασθενείς 12 χρονών και άνω για τη θεραπεία της αμυγδαλίτιδας/φαρυγγίτιδας που προκαλείται από ομάδα Α βήτα - στρεπτόκοκκο (σαν εναλλακτικό όταν τα αντιβιοτικά βήτα-λακτάμες δεν συνιστώνται). Η τελιθρομυκίνη εγκρίθηκε στις Ευρωπαϊκές χώρες τον Ιούλιο του 2001 και κυκλοφορεί στο Βέλγιο/ Λουξεμβούργο, Φιλανδία, Γαλλία, Γερμανία, Ελλάδα, Ιταλία, Ισπανία, Σουηδία και Ην, Βασίλειο.

Οι γιατροί πρέπει να γνωρίζουν ότι: Έχουν αναφερθεί περιστατικά εξάρσεων της μυασθένειας gravis δυνητικά απειλητικών για τη ζωή, σε ασθενείς με μυασθένεια gravis που υπόκεινται σε αγωγή με τελιθρομυκίνη.

Η τελιθρομυκίνη δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με μυασθένεια gravis εκτός εάν δεν υπάρχουν άλλες εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Όταν αρχίζει η θεραπεία με τελιθρομυκίνη, οι ασθενείς με μυασθένεια gravis πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Πρέπει να υποδειχθεί στους ασθενείς με μυασθένεια gravis που λαμβάνουν τελιθρο-

μυκίνη να ζητήσουν αμέσως ιατρική βοήθεια αν διαπιστώσουν επιδείνωση της κατάστασής τους.

Αν εμφανιστούν συμπτώματα έξαρσης, πρέπει να ληφθούν επαρκή υποστηρικτικά μέτρα και η θεραπεία με τελιθρομυκίνη πρέπει να διακοπεί.

#### *Πληροφορίες για ασθενείς:*

Οι ασθενείς πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάσουν γρήγορη έξαρση των συμπτωμάτων της μυασθένεια gravis μετά τη λήψη του φαρμάκου.

#### **Ρεπαγλιδίνη (Novonorm): Αντένδειξη η συγχορήγηση με Γεμφιπροζίλη**

Πρόσφατα δημοσιεύθηκε από τους Niemi et al <sup>1</sup> μία αλληλεπίδραση μεταξύ της ρεπαγλιδίνης, ενός βραχέως δρώντος εκκριταγωγού της ινσουλίνης και της γεμφιπροζίλης, ενός παράγοντα μείωσης των λιπιδίων που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας.

Όταν συγχορηγούνται, η δράση της ρεπαγλιδίνης να μειώνει το σάκχαρο του αίματος μπορεί σημαντικά να ενισχυθεί και να παραταθεί.

Επιπροσθέτως, πέντε αυθόρμητες αναφορές σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς που θεραπεύονταν παράλληλα με ρεπαγλιδίνη και γεμφιπροζίλη έχουν καταγραφεί.

Τα αποτελέσματα που αναφέρονται από τους Niemi et al ήταν σημαντική αλλαγή στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ρεπαγλιδίνης μετά τη συγχορήγηση της γεμφιπροζίλης σε υγιείς εθελοντές. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) είχε αυξηθεί κατά 8,1 φορές και ο χρόνος ημίσειας ζωής είχε παραταθεί από 1,3 ώρες σε 3,7 ώρες. Οι συγκεντρώσεις σακχάρου

στο αίμα είχαν επίσης επηρεαστεί από αυτή τη συγχορήγηση. Οι αλλαγές οφείλονται στην αναστολή του CYP2C8 από τη γεμφιπροζίλη. Αυτό το ενζυμικό σύστημα παίζει μείζονα ρόλο στο μεταβολισμό της ρεπαγλιδίνης.

Στηριζόμενοι στις παραπάνω πληροφορίες, η συνοδός χρήση ρεπαγλιδίνης και γεμφιπροζίλης αντενδείκνυται. Η επισήμανση έχει διορθωθεί με αυτή τη νέα αντένδειξη. Ο μεταβολισμός άλλων παραγόντων μείωσης των λιπιδίων, σύμφωνα με την τρέχουσα γνώση, δεν αφορά το CYP2C8 και επομένως αυτά τα φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτικά της γεμφιπροζίλης.

#### **Seroxat (Paroxetine): Αντένδειξη σε παιδιά και εφήβους**

Το Seroxat ανήκει στην ομάδα των αντικαταθλιπτικών, των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs). **Δεν έχει ένδειξη για χρήση σε παιδιά.**

Νεώτερα στοιχεία, τα οποία σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Seroxat (paroxetine) σε παιδιά & εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, όταν χορηγείται για τη θεραπεία της μείζονος κατάθλιψης, προέκυψαν στο τέλος του Μαΐου 2003, από κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους.

Αυτά τα στοιχεία δεν δείχνουν αποτελεσματικότητα στην κατάθλιψη σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, ενώ δείχνουν μία αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων **επεισοδίων αυτοκαταστροφής και πιθανής αυτοκτονικής συμπεριφοράς** στην ομάδα που χορηγήθηκε Seroxat σε

σύγκριση με το placebo. Διαφορετικές αναλύσεις υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος αυτών των συμβαμάτων είναι 1,5 έως 3,2 φορές υψηλότερος με το Seroxat σε σύγκριση με το placebo.

Από τα στοιχεία αυτά προκύπτει ότι η σχέση όφελος προς δυνητικός κίνδυνος από τη χορήγηση του Seroxat και τη θεραπεία της μείζονος κατάθλιψης σε αυτή την ηλικιακή ομάδα είναι αρνητική. Για το λόγο αυτό, **το Seroxat δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών για τη θεραπεία της μείζονος κατάθλιψης. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Seroxat σε παιδιά σε άλλες ενδείξεις δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.**

Το Seroxat δεν πρέπει να συνταγογραφείται σε ασθενείς κάτω των 18 ετών για τη θεραπεία της κατάθλιψης.

Εάν ο ασθενής βρίσκεται ήδη σε επιτυχή θεραπεία με το Seroxat, τότε η ολοκλήρωση της θεραπείας πιθανά να

αποτελεί μία επιλογή για την αντιμετώπιση της νόσου.

Εάν ο ασθενής δεν εμφανίζει βελτίωση, πρέπει να γίνει αλλαγή στη θεραπεία.

Το Seroxat δεν πρέπει να διακόπτεται απότομα λόγω του κινδύνου συμπτωμάτων στέρησης. Η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά. Εάν η δόση δεν μειωθεί, υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες. Στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών, τα συμπτώματα εξαφανίζονται από μόνα τους εντός 2 εβδομάδων. Αν οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι ανεκτές στη μείωση της δόσης ή στη διακοπή, η δόση πρέπει να αυξηθεί και στη συνέχεια να μειωθεί περισσότερο σταδιακά.

Η παροξετίνη έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική σε ενήλικους ασθενείς για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί έναντι των κινδύνων από τη χρήση της.



στές των υποδοχέων AT<sub>1</sub> της Αγγειοτασίνης II (Πίνακας 5). Πρέπει να σημειωθεί ότι οι Αμερικανικές οδηγίες δίνουν προβάδισμα στη χορήγηση των θειαζιδικών διουρητικών, αφού τα προτείνουν ως φάρμακα πρώτης επιλογής για την πλειοψηφία των υπερτασικών ασθενών.

κών μελετών σε αυτή την κατηγορία ασθενών αποκτά ιδιαίτερη σημασία η ομοφωνία των δύο κατευθυντηρίων συστάσεων ότι όλα -χωρίς εξαίρεση- τα φάρμακα πρώτης επιλογής είναι κατάλληλα για την έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας στους υπερτασικούς-διαβητικούς ασθενείς.

Αυτή η διαπίστωση ακυρώνει παλαιότερες διαφωνίες σχετικά με την ακαταλληλότητα ή και την επικινδυνότητα ορισμένων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων (π.χ. των διουρητικών). Εξάλλου, έχει ιδιαίτερη σημασία η επί-

**Πίνακας 5.** Επιλογή πρώτου φαρμάκου: παλιές και πρόσφατες συστάσεις.

| ΔΕΥ-ΠΟΥ 1999                | ΕΕΥ 2003                    | JNC 6 1997    | JNC 7 2003                  |
|-----------------------------|-----------------------------|---------------|-----------------------------|
| Διουρητικά                  | Διουρητικά                  | Διουρητικά    | Διουρητικά                  |
| β-αποκλειστές               | β-αποκλειστές               | β-αποκλειστές | β-αποκλειστές               |
| α-MEA                       | α-MEA                       |               | α-MEA                       |
| Ανταγωνιστές Ca             | Ανταγωνιστές Ca             |               | Ανταγωνιστές Ca             |
| α <sub>1</sub> -αποκλειστές | Αποκλειστές AT <sub>1</sub> |               | Αποκλειστές AT <sub>1</sub> |
| Αποκλειστές AT <sub>1</sub> |                             |               |                             |

Στροφή, για πρακτικούς λόγους, παρατηρείται και στην τακτική χορήγησης των φαρμάκων. Ενώ στο παρελθόν τονίζονταν ότι η έναρξη φαρμακοθεραπείας πρέπει να γίνει με ένα φάρμακο σε μικρές δόσεις σε όλους -σχεδόν- τους υπερτασικούς ασθενείς, σήμερα προτείνεται με μεγαλύτερη (JNV 7) ή μικρότερη (ΕΕΥ) σαφήνεια η έναρξη της αγωγής και με συνδυασμό δύο φαρμάκων υπό προϋποθέσεις. Συγκεκριμένα, στις συστάσεις του JNV 7 προτείνεται η έναρξη θεραπείας με δύο φάρμακα, εφόσον η συστολική αρτηριακή πίεση είναι > 160 mmHg ή / και η διαστολική αρτηριακή πίεση > 100mmHg.

**6. Ειδικές ενδείξεις**

Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εμφανίζουν κατά κανόνα αρτηριακή υπέρταση και κατά συνέπεια οι διαβητικοί-υπερτασικοί ασθενείς αποτελούν σημαντικό ποσοστό του συνόλου των υπερτασικών ασθενών. Μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων σημαντι-

τευξη του στόχου της αντιυπερτασικής αγωγής στους διαβητικούς ασθενείς. Με δεδομένο ότι για την επίτευξη του στόχου (ΑΠ<130/80 mmHg) θα απαιτηθούν δύο, τρία ή και περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα, η έναρξη θεραπείας με κάποιο από αυτά τα φάρμακα δεν έχει ιδιαίτερη σημασία.

Για τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια προτείνεται η χρήση β-αποκλειστών, των αποκλειστών των υποδοχέων AT<sub>1</sub> της Αγγειοτασίνης II και των ανταγωνιστών της αλδοστερόνης, καθώς βέβαια και των διουρητικών και των α-MEA που θεωρούνται φάρμακα πρώτης επιλογής. Το τοπίο είναι πλέον καθαρό για την αντιμετώπιση της υπέρτασης σε ασθενείς με νεφρική νόσο με τη χρήση των α-MEA και των αποκλειστών των υποδοχέων AT<sub>1</sub> της Αγγειοτασίνης II. Τέλος, οι Αμερικανικές οδηγίες μετά τα αποτελέσματα της μελέτης PROGRESS(6) προτείνουν το συνδυασμό α-MEA με διουρητικά για τη δευτερογενή πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

**Βιβλιογραφίες:**

1. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. JNC 7
2. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003, 21: 1011-1053.
3. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretics: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002, 288:2981-7.
4. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organisation-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999, 17:151-183.
5. National High Blood Pressure Education Program. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997, 157: 2413-46.
6. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering among 6.105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet 2001, 358:1033-41.

# Διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών από φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου

Πολύ συχνά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για την πρόληψη και θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων προκαλούν διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών (πίνακες 1 και 2). Η γνώση αυτών των διαταραχών, η κατανόηση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών και η σωστή αντιμετώπισή τους έχουν ιδιαίτερη σημασία για τη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας αυτών των ασθενών.

## 1. Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας

### 1α. Μεταβολική Αλκάλωση

Η μεταβολική αλκάλωση αποτελεί συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια τόσο των θειαζιδικών διουρητικών όσο και των διουρητικών της αγκύλης. Η διαταραχή αυτή οφείλεται σε αυξημένη νεφρική απέκκριση  $H^+$  που μπορεί εν μέρει να αποδοθεί στο δευτεροπαθή αλδοστερονισμό (1). Πράγματι, τα διουρητικά προκαλούν συστολή του εξωκυττάριου όγκου και ενεργοποίηση του συστή-

#### ΜΩΥΣΗΣ ΕΛΙΣΑΦ

Καθηγητής Παθολογίας  
Τομέας Παθολογίας  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων  
Ιατρική Σχολή

#### ΓΙΩΡΓΟΣ ΜΙΑΤΙΑΔΟΥ

Ειδικευόμενος Ιατρός  
στην Παθολογία

ματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Όπως είναι γνωστό, η αλδοστερόνη δρα στα αθροιστικά σωληνάκια και αυξάνει την κατακράτηση νατρίου, ενώ παράλληλα αυξάνει την απέκκριση καλίου και υδρογόνου. Επιπρόσθετα, η αύξηση της νεφρικής απέκκρισης  $H^+$  οφείλεται στη συνυπάρχουσα υποκαλιαιμία, που αποτελεί την πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια των θειαζιδικών διουρητικών και των διουρητικών της αγκύλης. Σε ασθενείς με υποκαλιαιμία παρατηρείται διακυτταρική μετακίνηση κατιόντων. Συγκεκριμένα ιόντα καλίου μετακινούνται από τα κύτταρα στον εξωκυττάριο χώρο, ενώ παράλληλα παρατηρείται είσοδος των θετικά φορτισμένων σωματιδίων ( $H^+$ ) στα κύτταρα για τη διατήρηση της ηλεκτρικής ισορροπίας. Τέλος, η μεταβολική αλκάλωση οφείλεται στη συστολή του εξωκυττάριου όγκου (contraction alkalosis). Η υποογκαιμία, η υποκαλιαιμία, καθώς και η υποχλωριαιμία, η οποία επίσης παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς, εμποδίζουν την απέκκριση της περίσσειας  $HCO_3^-$  και έτσι επιτρέπουν τη διατήρηση της μεταβολικής αλκάλωσης (2). Η διακοπή της χορήγησης των διουρητικών και η διόρθωση του ισοζυγίου του όγκου και του καλίου έχουν ως αποτέλεσμα τη γρήγορη

διόρθωση της μεταβολικής αλκάλωσης (3). Σε ασθενείς στους οποίους τα διουρητικά κρίνονται απαραίτητα, χορηγούνται προσεκτικά αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης (π.χ. ακεταζολαμίδη) που μειώνουν την επαναρρόφηση του  $NaHCO_3$  στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια (4). Τέλος, σε ασθενείς με βαριά ανθεκτική μεταβολική αλκάλωση μπορεί να χορηγηθεί προσεκτικά διάλυμα  $HCl$  ή  $NH_4Cl$ .

### 1β. Μεταβολική Οξέωση

Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά προκαλούν ήπια υπερχλωριαιμική μεταβολική οξέωση που οφείλεται σε μειωμένη νεφρική απέκκριση ιόντων υδρογόνου (5). Πρέπει να αναφερθεί ότι η συνυπάρχουσα υπερκαλιαιμία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία της μεταβολικής οξέωσης (6).

## 2. Ηλεκτρολυτικές διαταραχές

### 2α. Υποκαλιαιμία

Η υποκαλιαιμία αποτελεί την πιο συχνή και σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια τόσο των διουρητικών της αγκύλης όσο και των θειαζιδικών διουρητικών και οφείλεται σε αυξημένη νεφρική αποβολή ιόντων καλίου (7,8). Αυτή η αυξημένη νεφρική απέκκριση ιόντων καλίου οφείλεται: α) στο δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό, ο οποίος συσχετίζεται με τη συνυπάρχουσα υποογκαιμία, β) στην αυξημένη σωληναριακή ροή στον άπω νεφρώνα εξαιτίας της μειωμένης επαναρρόφησης χλωριούχου νατρίου και νερού στα εγγύτερα τμήματα του νεφρώνα, γ) στη συνυπάρχουσα υπομαγνησιαιμία και δ) στην περρίπτωση των διουρητικών της αγκύλης στη μειωμένη επαναρρόφηση καλίου στην αγκύλη του Henle εξαιτίας αναστολής της δραστηριότητας του μεταφορέα  $Na^+-K^+-2Cl^-$  (8).

Η υποκαλιαιμία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών, κυρίως σε ασθενείς με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, καρ-

διακή ανεπάρκεια, ισχαιμία του μυοκαρδίου, καθώς και σε ασθενείς που λαμβάνουν δακτυλίτιδα ή άλλα φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT (9,10). Τέλος, η υποκαλιαιμία προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης εξαιτίας κατακράτησης νατρίου (9).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η χορήγηση μικρών δόσεων θειαζιδικών διουρητικών (π.χ. 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης ή ισοδύναμες δόσεις άλλων φαρμάκων) δεν προκαλεί σημαντικού βαθμού υποκαλιαιμία. Πρέπει να αναφερθεί ότι η μείωση των επιπέδων του καλίου παρατηρείται τις πρώτες εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με διουρητικά. Στη συνέχεια αναπτύσσεται μια νέα κατάσταση ισορροπίας, με την ποσότητα καλίου που αποβάλλεται από τον οργανισμό να είναι ίση με την προσλαμβανόμενη. Έτσι, εάν τα επίπεδα του καλίου είναι μέσα στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από 3-4 εβδομάδες αγωγής, η πιθανότητα εμφάνισης υποκαλιαιμίας μηδενίζεται, εκτός εάν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την ομοιοστασία του καλίου (8).

Η υποκαλιαιμία διορθώνεται με τη χορήγηση χλωριούχου καλίου (από το στόμα ή παρεντερικά) ή με τη συγχορήγηση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (11,12).

## **2β. Υπερκαλιαιμία**

Τα φάρμακα είναι ένα συχνό αίτιο υπερκαλιαιμίας στην κλινική πράξη (13,14). Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, όπως η αμιλοριδία και η σπειρονολακτόνη, προκαλούν υπερκαλιαιμία σε ορισμένες κατηγορίες ασθενών. Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, ο σακχαρώδης διαβήτης και η συγχορήγηση άλλων φαρμάκων που επηρεάζουν την ομοιοστασία του καλίου (π.χ. αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου) αποτελούν συχνές καταστάσεις που προδιαθέτουν στην εμφάνιση υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς που παίρνουν καλιοσυντηρητικά διουρητικά (15,16).

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αναστέλλουν τη μετατροπή της αγγειοτενσίνης I σε II με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της έκκρισης της αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια (17,18). Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι αυτά τα φάρμακα προκαλούν, σε περιπτώσεις υποογκαιμίας ή αμφοτερόπλευρης στένωσης των νεφρικών αγγείων, μείωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης με αποτέλεσμα μείωση της σωληναριακής ροής στον άπω νεφρώνα. Η μείωση της αλδοστερόνης σε συνδυασμό με τη μείωση της άπω ροής έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας σε ορισμένους ασθενείς. Καταστάσεις που προδιαθέτουν στην εμφάνιση υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς που παίρνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου είναι η υποογκαιμία, η στένωση των νεφρικών αρτηριών, η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, ο υπορενιναιμικός υποαλδοστερονισμός και η συγχορήγηση β- αποκλειστών ή καλιοσυντηρητικών φαρμάκων (19,20).

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II προκαλούν επίσης υποαλδοστερονισμό (13). Ο Bakris και συνεργάτες έδειξαν ότι η χορήγηση λισινοπρίλης σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων του καλίου και μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της αλδοστερόνης στο πλάσμα σε σύγκριση με τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση βαλσαρτάνης (21).

Οι β-αποκλειστές επηρεάζουν την ομοιοστασία του καλίου, αφού αναστέλλουν την είσοδό του στα κύτταρα και παράλληλα καταστέλλουν τον άξονα ρενίνης-αλδοστερόνης. Ορισμένες καταστάσεις, όπως η αυξημένη πρόσληψη καλίου, η έντονη σωματική άσκηση, ο υποαλδοστερονισμός και η νεφρική ανεπάρκεια αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης σημαντικού βαθμού υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν β-αποκλειστές (22,23).

Η παρατεταμένη χορήγηση ηπαρίνης επηρεάζει την ομοιοστασία του καλίου. Η ηπαρίνη αναστέλλει το ένζυμο 18-υδροξυλάση στα επινεφρίδια, το οποίο είναι απαραίτητο για τη σύνθεση της αλδοστερόνης. Επίσης, η ηπαρίνη μειώνει τον αριθμό και τη χημική συγγένεια των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II στα επινεφρίδια με αποτέλεσμα την καταστολή της σύνθεσης της αλδοστερόνης (24,25). Τέλος, η ηπαρίνη μπορεί να προκαλέσει ατροφία της φλοιώδους μοίρας των επινεφριδίων ή επινεφριδιακή ανεπάρκεια εξαιτίας αιμορραγίας (25). Ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας είναι μεγαλύτερος όταν συγχορηγούνται αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου ή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (24).

Η δακτυλίτιδα προκαλεί δοσοεξαρτώμενη αναστολή της αντλίας  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ . Όταν τα επίπεδα της δακτυλίτιδας είναι σε θεραπευτικά επίπεδα σπάνια παρατηρείται σημαντική αύξηση των επιπέδων του καλίου στο πλάσμα, ενώ ο τοξικός δακτυλισμός μπορεί να προκαλέσει βαριά υπερκαλιαιμία (26).

## **2γ. Υπονατρίαζία**

Η μείωση των επιπέδων του νατρίου είναι μία συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια των διουρητικών, κύρια των θειαζιδικών διουρητικών. Τα θειαζιδικά διουρητικά δρουν στα άπω νεφρικά σωληνάκια και αυξάνουν τη ικανότητα της αντιδιουρητικής ορμόνης να προάγει την κατακράτηση ύδατος. Αντίθετα, τα διουρητικά της αγκύλης επηρεάζουν τόσο τη συμπίκνωση όσο και την αραίωση των ούρων και για αυτό το λόγο δεν προκαλούν σημαντική μείωση των επιπέδων του νατρίου.

Αρκετοί μηχανισμοί συμβάλλουν στην εμφάνιση της υπονατρίαζίας μετά τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών: α) η αυξημένη απώλεια δραστικών οσμολίων ( $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$ ) στα ούρα και η παράλληλη κατακράτηση ύδατος εξαιτίας της συστολής του εξωκυττάρου όγκου φαίνε-

ται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο (27), β) η αυξημένη έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης που οφείλεται στη συνυπάρχουσα υποογκαιμία έχει ως αποτέλεσμα την κατακράτηση ύδατος, γ) η συνυπάρχουσα υποκαλιαίμια έχει ως αποτέλεσμα την μετακίνηση του καλίου από τα κύτταρα στον εξωκυττάριο χώρο και παράλληλα την είσοδο του νατρίου στα κύτταρα, δ) η διαταραχή της αραίωσης των ούρων που αποδίδεται στη μειωμένη επαναρρόφηση χλωριούχου νατρίου στα νεφρικά σωληνάκια έχει ως αποτέλεσμα την κατακράτηση ύδατος (28), ε) η ταυτόχρονη πρόσληψη μεγάλης ποσότητας ύδατος που συσχετίζεται με τη συστολή του εξωκυττάριου όγκου ή με την άμεση διψογόνο δράση των φαρμάκων (29) και ζ) το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης, το οποίο έχει παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς μετά τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών.

Όταν η υπονατρίαμία οφείλεται σε σημαντικού βαθμού συστολή του εξωκυττάριου όγκου τα επίπεδα της ουρίας και του ουρικού οξέος στο πλάσμα είναι αυξημένα (αύξηση του λόγου ουρίας/κρεατινίνη > 40/1 και του ουρικού οξέος > 5mg/dl). Αντίθετα, σε περιπτώσεις απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης τα επίπεδα της ουρίας και του ουρικού οξέος στο πλάσμα είναι χαμηλά (ουρικό οξύ < 4mg/dl) (30).

Η μείωση των επιπέδων του νατρίου μετά τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών παρατηρείται τις πρώτες 2 εβδομάδες της αγωγής. Στη συνέχεια αναπτύσσεται μία νέα κατάσταση ισορροπίας, με την πρόσληψη H<sub>2</sub>O να εξισούται με τις απώλειες του. Περαιτέρω μείωση της τιμής του νατρίου στο πλάσμα παρατηρείται όταν συνυπάρχουν άλλες καταστάσεις που επηρεάζουν την ομοιοστασία του ύδατος, όπως υποκαλιαίμια, έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, αύξηση της δόσης του φαρμάκου ή πρόσληψη μεγάλης ποσότητας ύδατος (28).

Οι ασυμπτωματικές υπονατρίαμιές αντιμετωπίζονται με περιορισμό της ημερήσιας πρόσληψης ύδατος, με τη διόρθωση του ισοζυγίου του καλίου και με τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή της χορήγησης του διουρητικού. Σε περιπτώσεις συμπτωματικής υπονατρίαμίας συνιστάται η χορήγηση χλωριούχου νατρίου και καλίου. Ωστόσο, ο ρυθμός διόρθωσης του νατρίου δεν πρέπει να ξεπερνά τα 0,5 mmol/L/h (31).

Μικρή μείωση των επιπέδων του νατρίου παρατηρείται σε περιπτώσεις χορήγησης φαρμάκων που προκαλούν υποαλδοστερονισμό (π.χ. αμιλορίδη και σπειρονολακτόνη) εξαιτίας της αυξημένης νεφρικής απώλειας νατρίου και της υποογκαιμίας που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης. Υπονατρίαμια έχει επίσης αναφερθεί μετά τη χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου, χωρίς όμως να είναι πλήρως διευκρινισμένοι οι υποκείμενοι μηχανισμοί (32). Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι τα αυξημένα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II που παρατηρούνται στο ε-

γκεφαλονωτιαίο υγρό μετά τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων μπορεί να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο, αφού είναι γνωστό ότι η αγγειοτενσίνη II διεγείρει το αίσθημα της δίψας και ταυτόχρονα αυξάνει την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης. Η πιθανότητα εμφάνισης υπονατρίαμίας αυξάνεται με τη συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών (32).

### **2δ. Υπερνατρίαμία**

Τα διουρητικά της αγκύλης αναστέλλουν τη συμπτωτική ικανότητα του νεφρού και προκαλούν υπότονες απώλειες και αύξηση των επιπέδων νατρίου στο πλάσμα. Εξαιτίας του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής αυτών των φαρμάκων, οι απώλειες ύδατος εύκολα αναπληρώνονται και έτσι η υπερνατρίαμία δεν είναι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με διουρητικά της αγκύλης.

### **2ε. Υπομαγνησaiμία**

Τα διουρητικά συχνά προκαλούν μείωση των επιπέδων του μαγνησίου στο πλάσμα, αν και σπάνια παρατηρείται σημαντικού βαθμού υπομαγνησaiμία. Η επαναρρόφηση του μαγνησίου πραγματοποιείται κυρίως στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle (κατά 50-60%) (33). Η επαναρρόφηση του χλωριούχου νατρίου διαμέσου του μεταφορέα Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία διαφοράς δυναμικού, η οποία προάγει την παθητική επαναρρόφηση των ιόντων μαγνησίου και ασβεστίου (34). Η αναστολή της δραστηριότητας αυτού του μεταφορέα από τα διουρητικά της αγκύλης έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της επαναρρόφησης των ιόντων μαγνησίου και την εμφάνιση υπομαγνησaiμίας (34).

Η επίδραση των θειαζιδικών διουρητικών στα επίπεδα του μαγνησίου εξαρτάται από τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περιπτώσεις χρόνιας χορήγησης η συνυπάρχουσα υποκαλιαίμια και ο δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της νεφρικής απέκκρισης ιόντων μαγνησίου (35). Αντίθετα, τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά περιορίζουν την επίδραση της αλδοστερόνης στα αθροιστικά σωληνάκια με αποτέλεσμα τη μειωμένη αποβολή μαγνησίου στα ούρα (36).

Η διόρθωση της υπομαγνησaiμίας επιτυγχάνεται με συμπληρώματα μαγνησίου, ενώ σπάνια χορηγούνται καλιοσυντηρητικά διουρητικά (37).

### **2ζ. Διαταραχές της ομοιοστασίας του ασβεστίου**

Ένα σημαντικό ποσοστό ιόντων ασβεστίου επαναρροφάται με παθητική διάχυση στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια. Η παθητική επαναρρόφηση των ιόντων ασβεστίου στην αγκύλη του Henle επιτυγχάνεται διαμέσου της ηλεκτροχημικής διαφοράς που δημιουργείται από την ταυτόχρονη επαναρρόφηση των ιόντων νατρίου. Τέλος, η διακίνηση των ιόντων ασβεστίου στον άπω νεφρώνα

βρίσκεται κάτω από ορμονικό έλεγχο (38,39).

Τα διουρητικά της αγκύλης αυξάνουν την απέκκριση των ιόντων ασβεστίου στα ούρα, αφού μειώνουν την επαναρρόφηση των ιόντων νατρίου και επομένως τη διαφορά δυναμικού που προάγει την παθητική επαναρρόφηση του ασβεστίου. Έτσι, τα διουρητικά της αγκύλης είναι χρήσιμα φάρμακα για την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας (40). Αντίθετα, τα θειαζιδικά διουρητικά προκαλούν υπερασβεστιαμία που οφείλεται σε αύξηση της παθητικής διάχυσης των ιόντων ασβεστίου στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια. Η υποογκαιμία που οφείλεται στη νατριούρηση έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της

επαναρρόφησης των ιόντων νατρίου στα εγγύς σωληνάκια και παράλληλα την αύξηση της επαναρρόφησης των ιόντων ασβεστίου (41).

Τέλος, τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά αυξάνουν την επαναρρόφηση του ασβεστίου στον άπω νεφρώνα (42).

## 2η. Διαταραχές της ομοιοστασίας του φωσφόρου

Η ακεταζολαμίδη δρά στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια και προκαλεί υποφωσφαταιμία εξαιτίας της μείωσης της επαναρρόφησης των ιόντων φωσφόρου.

## **Βιβλιογραφία**

1. Hropot M, Fowler N, Karlmark B, Giebisch G. Tubular action of diuretics: distal effects on electrolyte transport acidification. *Kidney Int* 1985;28: 477-489.
2. Sabatini S, Kurtzman NA. The maintenance of metabolic alkalosis: factors which decrease bicarbonate excretion. *Kidney Int* 1984;25: 357-361.
3. Cohen JJ. Correction of metabolic alkalosis by the kidney after isometric expansion of extracellular fluid. *J Clin Invest* 1968;47: 1181-1192.
4. Goldstein M, Bear R, Preisig PA, Toto RD, Alpern RJ. Carbonic anhydrase inhibitors. *Renal Physiol* 1987;10: 136-159.
5. DuBose TD, Jr, Good DW. Effect of diuretics on renal acid-base transport. *Semin Nephrol* 1988; 8: 282-294.
6. Szyman P, Better OS, Chaimowitz C, Rosler A. role of hyperkalemia in the metabolic acidosis of isolated hypoaldosteronism. *N Engl J Med* 1976;294: 361-365.
7. Duarte CG, Chomety F, Giebisch G. Effect of amiloride, ouabain, and furosemide on distal tubular function in the rat. *Am J Physiol* 1971; 221: 632-639.
8. Rose BD. Diuretics. *Kidney Int* 1991;39: 336-352.
9. Wilcox CS. Metabolic and adverse effects of diuretics. *Semin Nephrol* 1999;19: 557-568.
10. Siegel D, Hulley SB, Black DM, Cheitlin MD, Sebastian A, Seeley DG, Hearst N, Fine R. Diuretics, serum and intracellular electrolyte levels, and arrhythmias in hypertensive men. *JAMA* 1992; 267: 1083-1089.
11. Schnaper HW, Freis ED, Friedman RG, Garland WT, Hall WD, Hollifield J, Jain AK, Jenkins P, Marks A, McMahon FG. Potassium restoration in hypertensive patients made hypokalemic by hydrochlorothiazide. *Arch Intern Med* 1989;149: 2677-2681.
12. Wuermsler LA, Reilly C, Poindexter JR, Sakhaee K, Pak CY. Potassium-magnesium citrate versus potassium chloride in thiazide-induced hypokalemia. *Kidney Int* 2000;57: 607-12.
13. Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am J Med* 2000;109: 307-314.
14. Siamopoulos KC, Elisaf M, Katopodis K. Iatrogenic hyperkalaemia-points to consider in diagnosis and management. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13: 2402-2406.
15. Ponce SP, Jennings AE, Madias NE, Harrington JT. Drug-induced hyperkalemia. *Medicine* 1985;64: 357-370.
16. Rimmer JM, Horn JF, Gennari FJ. Hyperkalemia as a complication of drug therapy. *Arch Intern Med* 1987;147: 867-869.
17. Gupta P, Franco-Saenz R, Mulrow PJ. Locally generated angiotensin II in the adrenal gland regulate basal, corticotropin-, and potassium-stimulated aldosterone secretion. *Hypertension* 1995;25: 443-448.
18. Pratt JH. Role of angiotensin II in potassium-mediated stimulation of aldosterone secretion in the dog. *J Clin Invest* 1982;70: 667-672.
19. Textor SC, Bravo EL, Fouad FM, Tarazi RC. Hyperkalemia in azotemic patients during angiotensin-converting enzyme inhibition and aldosterone reduction with captopril. *Am J Med* 1982;73: 719-725.
20. Grossman A, Eckland D, Price P, Edwards CR. Captopril: reversible renal failure with severe hyperkalaemia. *Lancet* 1980;1: 712.
21. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, Janssen I, Bolton WK, Hebert L, Agarwal R, Catanzaro D. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. *Kidney Int* 2000;58: 2084-2092.
22. Bauer JH. Effects of propranolol therapy on renal function and body fluid composition. *Arch Intern Med* 1983;143: 927-31.
23. Bethune DW, McKay R. Paradoxical changes in serum-potassium during cardiopulmonary bypass in association with non-cardioselective beta blockade. *Lancet* 1978;2: 380-381.
24. Phelps KR, Oh MS, Carroll HJ. Heparin-induced hyperkalemia: report of a case. *Nephron* 1980;25:254-258.

25. Edes TE, Sunderrajan EV. Heparin-induced hyperkalemia. *Arch Intern Med* 1985;145:1070-1072.
26. Smith TW. Digitalis. Mechanisms of action and clinical use. *N Engl J Med* 1988;318:358-365.
27. Friedman E, Shadel M, Halkin H, Farfer Z. Thiazide-induced hyponatremia: Reproducibility by single-dose challenge and an analysis of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1989; 110: 24-30.
28. Ashraf N, Locksley R, Arrieff AI. Thiazide-induced hyponatremia associated with death or neurologic damage in outpatients. *Am J Med* 1981; 70: 1163-1168.
29. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia: review and analysis of 129 reported patients. *Chest* 1993; 103: 601-606.
30. Decaux G, Schlesser M, Coffernils M, Prospert F, Namias B, Brimioulle S, Soupart A. Uric acid, anion gap and urea concentration in the diagnostic approach to hyponatremia. *Clin Nephrol* 1994; 42: 102-108.
31. Millionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ* 2002;166: 1056-1062.
32. Oster JR, Preston RA, Materson BJ. Fluid and electrolyte disorders in congestive heart failure. *Semin Nephrol* 1994;14: 485-505.
33. Quamme GA. Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems. *Kidney Int* 1997;52:1180-1195.
34. Ellison DH. Diuretic drugs and the treatment of edema: from clinic to bench and back again. *Am J Kidney Dis* 1994;23:623-643.
35. Frindt G, Sackin H, Palmer LG. Whole-cell currents in rat cortical collecting tubule: low-Na diet increases amiloride-sensitive conductance. *Am J Physiol* 1990;258:F562-567.
36. Dai LJ, Raymond L, Friedman PA, Quamme GA. Mechanisms of amiloride stimulation of Mg<sup>2+</sup> uptake in immortalized mouse distal convoluted tubule cells. *Am J Physiol* 1997;272:F249-256.
37. Dai LJ, Quamme GA. Intracellular Mg<sup>2+</sup> and magnesium depletion in isolated renal thick ascending limb cells. *J Clin Invest* 1991;88:1255-1264.
38. Friedman PA, Gesek FA. Calcium transport in renal epithelial cells. *Am J Physiol* 1993;264: 181-198.
39. Gesek FA, Friedman PA. On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted cells. *J Clin Invest* 1992;90: 749-758.
40. Friedman PA. Basal and hormone-activated calcium absorption in mouse renal thick ascending limbs. *Am J Physiol* 1988;254:F62-70.
41. Lemann J Jr, Gray RW, Maierhofer WJ, Cheung HS. Hydrochlorothiazide inhibits bone resorption in men despite experimentally elevated serum 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations. *Kidney Int* 1985;28:951-958.
42. Costanzo LS. Localization of diuretic action in microperfused rat distal tubules: Ca and Na transport. *Am J Physiol.* 1985;248:F527-535.

# ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

**Εισαγωγή:** Η σωστή χρήση των διαφόρων φαρμακευτικών παραγόντων για τη θεραπεία του διαβήτη προϋποθέτει την κατανόηση αφ' ενός των παθοφυσιολογικών διαταραχών που χαρακτηρίζουν το διαβήτη και αφ' ετέρου τον τρόπο δράσης, τις παρενέργειες και τις αλληλεπιδράσεις αυτών των παραγόντων με άλλα φάρμακα. Ο διαβήτης Τύπου 2 αποτελεί διαταραχή του ενδιάμεσου μεταβολισμού, η οποία είναι αποτέλεσμα ανεπαρκούς έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας για να αντισταθεί στην αντίσταση των οργάνων στόχων στις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης. Η αντίσταση στην ινσουλίνη παρατηρείται κυρίως στο σκελετικό μυ, που χρειάζεται μεγαλύτερη συγκέντρωση ινσουλίνης για την πρόσληψη και το μεταβολισμό της γλυκόζης και κατά δεύτερο λόγο στο ήπαρ για να αναχαιπισθεί η παραγωγή γλυκόζης, καθώς και στο λιπώδη ιστό για να ανασταλεί η λιπόλυση. Η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει γενετική βάση, αλλά περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να την επιδεινώσουν, όπως η παχυσαρκία, η καθιστική ζωή, η διατροφή, το γήρας, το stress και διάφορα φάρμακα.

Τα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη συχνά εμφανίζουν και άλλες μεταβολικές διαταραχές, όπως κεντρική παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, διαταραχές της ινωδόλυσης, υποκλινική φλεγμονή και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, καταστάσεις οι οποίες οδηγούν σε επιτάχυνση της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας και σε καρδιαγγειακή νόσο. Ο αστερισμός αυτών των διαταραχών με υποκείμενο συνδετικό κρίκο την αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί το Μεταβολικό Σύνδρομο.

Στην αρχική φάση του διαβήτη, η παρουσία της ινσουλινικής αντίστασης οδηγεί σε αντιρροπιστική υπερινσουλιναιμία, η οποία και διατηρεί την ομοιοστασία της γλυκόζης. Όμως, με την πάροδο του χρόνου παρατηρείται προοδευτική εκκριτική ανεπάρκεια του β-κυττάρου του παγκρέατος, με αποτέλεσμα διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης και υπεργλυκαιμία. Αρχικά, η υπεργλυκαιμία εμφανίζεται μετά τη λήψη τροφής και στη συνέχεια και σε κατάσταση νηστείας. Καθώς η έκκριση ινσουλίνης μειώνεται, η ηπατική παραγωγή γλυκόζης, η οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες αναχαιτίζεται από την ινσουλίνη, αυξάνει και συμβάλλει στην πρωινή υπεργλυκαιμία.

## ΑΓΑΘΟΚΛΗΣ ΤΣΑΤΣΟΥΛΗΣ

Καθηγητής  
Ενδοκρινολογίας  
Πανεπιστημίου  
Ιωαννίνων

Η κατάσταση επιδεινώνεται από τη δηλητηριώδη δράση της υπεργλυκαιμίας αυτής καθ' εαυτής, η οποία επιδεινώνει τόσο την εκκριτική ικανότητα του β-κυττάρου, όσο και την περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη (γλυκοτοξικότητα).

Τέλος, σημαντικό ρόλο, στην παθογένεια του διαβήτη τύπου 2, διαδραματίζει και ο λιπώδης ιστός. Η αντίσταση στην ινσουλίνη στο επίπεδο του λιποκυττάρου οδηγεί σε ανεξέλεγκτη λιπόλυση και παραγωγή ελεύθερων λιπαρών οξέων, τα οποία επιδρούν στο β-κύτταρο και προκαλούν απόπτωση, στο μυικό κύτταρο όπου επηρεάζουν την ινσουλινική αντίσταση και στο ηπατοκύτταρο όπου αυξάνουν την παραγωγή γλυκόζης (λιποτοξικότητα).

**Συμπερασματικά** λοιπόν ο διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από δύο διαταραχές: 1) την αντίσταση των οργάνων στόχων στη δράση της ινσουλίνης και 2) την ανεπάρκεια του β-κυττάρου να διατηρήσει την αναγκαία υπερινσουλιναιμία ώστε να αντισταθεί στην περιφερική αντίσταση. Συνεπώς η θεραπευτική αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2 πρέπει να στοχεύει στη διόρθωση και των δύο αυτών διαταραχών με φάρμακα που διεγείρουν την έκκριση της ινσουλίνης, καθώς και φάρμακα που διευκολύνουν τη δράση της στα όργανα στόχους (1-4).

## Φάρμακα που διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης

### A. Σουλφονουλορίες.

Οι σουλφονουλορίες είναι παράγωγα των σουλφοναμιδών. Οι πρώτης γενεάς σουλφονουλορίες, όπως η χλωροπροπαμίδη και η τολβουταμίδη έχουν παραχωρήσει τη θέση τους στις δεύτερης γενεάς σουλφονουλορίες, όπως η γλιβενκλαμίδη (Daonil), η γλιγκλαζίδη (Diamicron) και η γλιπιζίδη (Minodiab). Το νεότερο μέλος της κατηγορίας αυτής είναι η γλιμεπιρίδη (Solosa) που τείνει να αντικαταστήσει την γλιβενκλαμίδη (1,5,6).

**Τρόπος δράσης:** Οι σουλφονουλορίες συνδέονται σε ειδικούς υποδοχείς στα β-κύτταρα του παγκρέατος και κλείνουν τους ATP-ευαίσθητους διαύλους K<sup>+</sup> με αποτέλεσμα εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, διάνοιξη των διαύλων Ca<sup>2+</sup> και

είσοδο ιόντων Ca<sup>2+</sup> στο εσωτερικό του κυττάρου. Η ενδοκυττάρια αύξηση Ca<sup>2+</sup> διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης. Η δράση αυτή των σουλφονουλοριών είναι ανεξάρτητη από τα κυκλοφορούντα επίπεδα της γλυκόζης.

Έχει γίνει αντιληπτό ότι κατά τη θεραπεία με σουλφονουλορίες τα επίπεδα της ινσουλίνης στην κυκλοφορία αυξάνουν με αποτέλεσμα να κάμπτεται η περιφερική αντίσταση και να μειώνεται η υπεργλυκαιμία. Οι σουλφονουλορίες δεν έχουν εξωπαγκρεατικές δράσεις, αλλά έμμεσα μπορεί να μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, αφού μειώνουν την υπεργλυκαιμία και τη γλυκοτοξικότητα.

**Αποτελεσματικότητα:** Σε σύγκριση με placebo, η θεραπεία με σουλφονουλορίες μειώνει την HbA<sub>1c</sub> κατά 1-2% και τη γλυκόζη νηστείας κατά

20%. Οι διάφορες σουλφονουλορίες είναι εξίσου αποτελεσματικές, αλλά διαφέρουν όσον αφορά τον τρόπο μεταβολισμού και τη διάρκεια δράσης τους (πίνακας 1). Επίσης η γλιγκλαζίδη και γλιμεπιρίδη θεωρείται ότι έχουν χαμηλότερη συγγένεια σύνδεσης με τους υποδοχείς των σουλφονουλοριών στον καρδιακό μυ.

**Παρενέργειες:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων είναι σπάνιες. Στις σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται αλλεργικές δερματικές αντιδράσεις, γαστρεντερικά ενοχλήματα, χολοστατικός ίκτερος, αιμολυτική αναιμία και επίδραση στο μυελό των οστών, όπως θρομβοπενία και ουδετεροπενία. Όμως η πιο συχνή και σοβαρή παρενέργεια των σουλφονουλοριών είναι η υπογλυκαιμία. Η υπογλυκαιμία είναι πιο συχνή με τα μακράς δράσε-

**Πίνακας 1.** Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των σουλφονουριών

| Παράμετρος                    | Γλιβεκλαμίδη             | Γλιπιζίδη                | Γλιγκλαζίδη              | Γλιμεπιρίδη              |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Δοσολογία (mg/ημέρα)          | 1.25-20                  | 2.5-40                   | 40-320                   | 1-8                      |
| Διάρκεια δράσης (ώρες)        | 18-24                    | 15-24                    | 16-24                    | 16-24                    |
| Πρωτεϊνική σύνδεση (%)        | >98%                     | >98%                     | 95%                      | 90%                      |
| Μεταβολική οδός (μεταβολίτες) | Ηπατική (ασθενείς)       | Ηπατική (ανενεργός)      | Ηπατική (ανενεργός)      | Ηπατική (ενεργός)        |
| Απέκκριση                     | Ούρα (50%)<br>Χολή (50%) | Ούρα (80%)<br>Χολή (20%) | Ούρα (70%)<br>Χολή (30%) | Ούρα (60%)<br>Χολή (40%) |

ως σκευάσματα, όπως η γλιβεκλαμίδη και σε ηλικιωμένα άτομα. Επίσης η πιθανότητα υπογλυκαιμιών αυξάνει στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Μετά από άσκηση ή παράλειψη γευμάτων
- Όταν η δοσολογία είναι υψηλή
- Με τη χρήση μακράς δράσης σουλφονουριών
- Σε ασθενείς που κάνουν κατάχρηση οιοπνεύματος
- Σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής ή της καρδιακής λειτουργίας
- Σε συγχωρήγηση με σαλικιλικά, σουλφοναμίδες, φιμπράτες και κουμαρινικά αντιπηκτικά.

Η δεύτερη σημαντική παρενέργεια των σουλφονουριών είναι η αύξηση του σωματικού βάρους, η οποία υπολογίζεται σε 2-4 κιλά και η οποία μπορεί να είναι ανεπιθύμητη σε μια ομάδα ασθενών που συνήθως είναι παχύσαρκοι.

Μια άλλη πιθανή, αλλά αδιευκρίνιστη παρενέργεια, είναι η δράση των σουλφονουριών στο μυοκάρδιο κατά τη φάση της ισχαιμίας και γενικότερα η επίδραση της υπερινσουλιαιμίας που προκαλούν στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πράγματι, παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς που πήραν τολβουταμίδη στη University Group Diabetes Study. Όμως η μελέτη αυτή θεωρήθηκε ότι είχε μεθοδολογικά προβλήματα και τα αποτελέσματα της δεν έχουν υιοθετηθεί. Πάντως στην πιο πρόσφατη και καλύτερα σχεδιασμένη Βρετανική Προοπτική Μελέτη για το Διαβήτη (UKPDS) δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς που πήραν θεραπεία με σουλφονουρία (1, 4-8).

**B. Μεγλιτινίδες**

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η ρεπαγλινίδη (παράγωγο του βενζοϊκού οξέος) και η νατεγλινίδη (παράγωγο της φαινυλαανίνης). Ο τρόπος δράσης είναι παρόμοιος με εκείνον των σουλφονουριών δηλ. δρουν διαμέσου ATP -ευαίσθητων διαύλων K<sup>+</sup> στα β- κύτταρα του παγκρέατος. Όμως οι μεγλιτινίδες διαφέρουν από τις σουλφονουρίες ως προς το βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής και στη βραχεία διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης που προκαλούν, καθώς και στο ότι η δράση τους εξαρτάται από την παρουσία γλυκόζης. Έτσι αποτελούν κατάλληλα φάρμακα για τη ρύθμιση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας και η χορήγησή τους συνοδεύεται από μικρότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας και αύξησης βάρους. Η νατεγλινίδη ειδικότερα, διεγείρει την πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης και έχει βραχύτερη διάρκεια δράσης από τη ρεπαγλινίδη. Και τα δύο φάρμακα μεταβολίζονται στο ήπαρ και απεκκρίνονται η μεν ρεπαγλινίδη κυρίως στη χολή (90%), η δε νατεγλινίδη κυρίως διαμέσου των νεφρών (90%). Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα δεν έχουν αναφερθεί. Ωστόσο, φάρμακα που αναστέλλουν το ένζυμο CYP3A4 (πχ. ερυθρομυκίνη) και φάρμακα που επάγουν αυτό το ένζυμο (όπως η ριφαμπικίνη) πιθανά αυξάνουν και μειώνουν τη δραστηριότητα των φαρμάκων, αντίστοιχα (9-11). Πολύ πρόσφατα παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση της ρεπαγλινίδης με το υπολιπιδαιμικό φάρμακο γεμφιπροζίλη (12). Το τελευταίο ενισχύει και παρατείνει τη δράση της ρεπαγλινίδης με αποτέλεσμα αύξηση και παράταση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Συ-

νιστάται λοιπόν η αποφυγή συγχωρήγησης αυτών των φαρμάκων.

**Φάρμακα που ευοδώνουν τη δράση της ινσουλίνης**

**A. Μετφορμίνη.**

Ο ακριβής μηχανισμός της δράσης της μετφορμίνης παραμένει αδιευκρίνιστος αλλά η κυρία δράση της είναι η μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, παρουσία βέβαια ινσουλίνης. Θεωρείται λοιπόν ως ευαίσθητοποιητής της ινσουλίνης στο επίπεδο του ήπατος. Αύξηση της περιφερικής χρησιμοποίησης της γλυκόζης έχει επίσης παρατηρηθεί, αλλά η δράση αυτή πιθανά αποτελεί δευτερογενές φαινόμενο που οφείλεται στη μείωση της γλυκοτοξικότητας.

Η μετφορμίνη έχει αποδειχθεί εξίσου αποτελεσματική με τις σουλφονουρίες στην αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας (1-2% μείωση της HbA1c). Όμως σε αντίθεση με τις σουλφονουρίες, η μονοθεραπεία με μετφορμίνη συνοδεύεται από μικρή απώλεια βάρους και λιγότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας. Επίσης η μετφορμίνη, επειδή δεν προκαλεί υπερινσουλιαιμία μπορεί να έχει και καρδιοπροστατευτικές δράσεις.

Πέραν της αντιυπεργλυκαιμικής της δράσης, η μετφορμίνη διορθώνει εν μέρει και τη δυσλιπιδαιμία του διαβήτη (μείωση της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, αύξηση της HDL-χοληστερόλης) και μειώνει τα επίπεδα του PAI-1. Τέλος, είναι το μόνο από τα αντιδιαβητικά δισκία που στη μελέτη UKPDS αποδείχθηκε ότι, σε παχύσαρκα άτομα με διαβήτη τύπου 2, μειώνει όχι μόνο τις μικροαγγειακές, αλλά και τις μακροαγγειακές επιπλοκές.

**Φαρμακοκινητική:** Η μετφορμίνη απορροφάται ταχέως από το έντερο με κορύφωση των επιπέδων στο πλάσμα σε 2 ώρες. Δεν δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, δεν μεταβολίζεται και αποβάλλεται ταχέως στα ούρα με χρόνο ημίσειας ζωής 2.5-5.0 ώρες.

Η μετφορμίνη κυκλοφορεί στην Ελλάδα σε δισκία των 850mg και πρέπει να λαμβάνεται με τα γεύματα. Συνιστάται έναρξη με ½ δισκίο με

το βραδινό φαγητό μέχρι το φάρμακο να γίνει ανεκτό και η δόση αυξάνεται προοδευτικά (1 δισκίο κάθε 1-2 εβδομάδες) μέχρι τη μέγιστη δόση των 2550mg/ημέρα (850mg με κάθε γεύμα).

**Παρενέργειες:** Οι πιο συχνές παρενέργειες είναι από το γαστρεντερικό, (μεταλλική γεύση στο στόμα, ήπια ανορεξία, ναυτία, κοιλιακή δυσφορία, καθώς και διάρροιες). Τα συμπτώματα αυτά είναι συνήθως ήπια και παροδικά. Η μετφορμίνη επίσης μειώνει τα επίπεδα της βιταμίνης B12 στο 5-10% των ασθενών, αλλά δεν προκαλεί αναιμία. Μια σπάνια, αλλά σοβαρή παρενέργεια είναι η γαλακτική οξέωση. Η πιθανότητα εμφάνισης της ανεπιθύμητης αυτής ενέργειας υπολογίζεται σε 9 περιπτώσεις ανά 100,000 ασθενείς-χρόνια. Το φάρμακο πρέπει να αποφεύγεται σε περιπτώσεις που υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αύξησης του γαλακτικού οξέος στην κυκλοφορία. Οι περιπτώσεις αυτές είναι:

- Νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού > 1.5mg/dl)
- Ενεργός ηπατική νόσος ή κατάχρηση οινόπνευματος
  - Καρδιακή ανεπάρκεια
  - Προηγούμενο ιστορικό γαλακτικής οξέωσης
  - Βαριά λοίμωξη με μειωμένη ιστική αιμάτωση
  - Υποξικές καταστάσεις
  - Σοβαρή οξεία νόσος
  - Αιμοδυναμική αστάθεια
  - Ηλικία >80 χρόνων

#### **Αλληλεπίδραση με φάρμακα.**

Υπάρχει δυνητική αλληλεπίδραση μεταξύ μετφορμίνης και σιμετιδίνης, αφού η τελευταία μπορεί να μειώσει την νεφρική κάθαρση της μετφορμίνης. Η επίδραση αυτή δεν φαίνεται με άλλους H<sub>2</sub>- αποκλειστές. Η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται για 48 ώρες μετά από κάθε ακτινοδιαγνωστική εξέταση στην οποία γίνεται χρήση ιωδιούχων σκιαγραφικών ουσιών. Επίσης πρέπει να διακόπτεται πριν από χειρουργικές επεμβάσεις (13-15).

#### **B. Θειαζολιδινεδιόνες (TZDs)**

Δύο σκευάσματα της κατηγορίας αυτής, η ροζιγλιταζόνη (Avandia) και

η πιογλιταζόνη (Actos) έχουν άδεια κυκλοφορίας. Η τρογλιταζόνη, το πρώτο φάρμακο που κυκλοφόρησε, έχει αποσυρθεί εξαιτίας ηπατοτοξικότητας.

**Τρόπος δράσης:** Οι TZDs συνδέονται με πυρηνικούς υποδοχείς γνωστούς ως PPARγ που λειτουργούν και ως μεταγραφικοί παράγοντες ρυθμίζοντας την έκφραση γονιδίων που συσχετίζονται με τις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης. Η κύρια δράση των TZDs είναι η αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα και, κατά δεύτερο λόγο, η μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Κατά πόσο αυτή η δράση είναι άμεση ή έμμεση, εξαιτίας της μείωσης της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό, δεν είναι γνωστό. Εκτός από τη μείωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, οι TZDs επηρεάζουν και τα επίπεδα της λεπτίνης, του TNF-α, της ρεζιστίνης και της αδιπονεκτίνης, παράγοντες οι οποίοι εμπλέκονται θετικά ή αρνητικά στην αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Επί πλέον, οι TZDs ευοδώνουν τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων και πιθανώς και την επιβίωσή τους, μάλλον εξαιτίας μείωσης της γλυκοτοξικότητας και της λιποτοξικότητας.

**Πέραν της αντιπεργλυκαιμικής τους δράσης (μείωση HbA1c και 1.5%) οι TZDs βελτιώνουν και τη δυσλιπιδαιμία που συνοδεύει το διαβήτη, ενώ επίσης μειώνουν την αρτηριακή πίεση, επιταχύνουν την ινωδολύση και βελτιώνουν τη λειτουργία του ενδοθελίου. Επίσης φαίνεται ότι μειώνουν την υποκλινική φλεγμονή και τον πολλαπλασιασμό των λειών μυϊκών κυττάρων των αγγείων.**

Επειδή οι TZDs δρουν διαμέσου γονιδιακής μεταγραφής, η θεραπευτική τους αποτελεσματικότητα δεν είναι άμεση αλλά χρειάζεται 2-8 εβδομάδες. Επίσης οι παράγοντες αυτοί, όπως και η μετφορμίνη, είναι αποτελεσματικοί μόνο παρουσία ινσουλίνης.

**Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Η ροζιγλιταζόνη και η πιογλιταζόνη απορροφούνται ταχέως από το έντερο. Στην κυκλοφορία συνδέονται κατά >99% με πρωτεΐνες του πλάσματος. Υπόκεινται σε μεγάλο βαθμό σε

ηπατικό μεταβολισμό και οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στα ούρα και τη χολή.

**Παρενέργειες:** Οι TZDs είναι γενικά καλώς ανεκτά φάρμακα. Παρατηρείται αύξηση του σωματικού βάρους παρόμοια με εκείνη με τις σουλφονουλουρίες και την ινσουλίνη. Όμως η αύξηση του βάρους αφορά κυρίως τις υποδόριες λιπώδεις περιοχές με παράλληλη μείωση του σπλαχνικού λίπους, το οποίο συσχετίζεται κυρίως με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Περιφερικό οίδημα μπορεί επίσης να εμφανισθεί, καθώς και αναιμία από αραίωση.

Αν και το FDA συνιστά περιοδική μέτρηση των ηπατικών ενζύμων, η ροζιγλιταζόνη και πιογλιταζόνη, σε αντίθεση με την τρογλιταζόνη, δεν φαίνεται ότι προκαλούν ηπατική βλάβη. Ασθενείς με προχωρημένη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και ηπατική νόσο δεν πρέπει να παίρνουν TZDs.

**Οδηγίες κλινικής χρήσεως:** Η μόνη ένδειξη χρήσεως των δύο TZDs προς το παρόν είναι σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και, ιδιαίτερα σε άτομα με ενδείξεις αντίστασης στην ινσουλίνη παρά ινσουλινική ανεπάρκεια. Τα φάρμακα χορηγούνται είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με σουλφονουλουρία ή διγουανίδια. Η συνιστώμενη δόση είναι 4-8mg για τη ροζιγλιταζόνη και 15-30mg για τη πιογλιταζόνη με τα γεύματα (16-20).

#### **Αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης**

Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται η ακαρβόζη και η μιγλιτόλη. Ο μηχανισμός δράσης είναι μοναδικός και είναι η μόνη κατηγορία φαρμάκων που δεν στοχεύουν σε ειδική παθοφυσιολογική διαταραχή του διαβήτη. Το ένζυμο α-γλυκοσιδάση στο επιθήλιο του λεπτού εντέρου διασπά τους δισακχαρίτες και σύμπλοκους υδατάνθρακες σε μονοσακχαρίτες. Η αναστολή αυτού του ενζύμου καθυστερεί την εντερική απορρόφηση των υδατανθράκων και μειώνει τη μεταγευματική άνοδο της γλυκόζης στο αίμα.

Η αποτελεσματικότητα των αναστολέων της α-γλυκοσιδάσης είναι μικρότερη από εκείνη των άλλων αντιδιαβητικών δισκίων, με μείωση της

HbA1c κατά 0.5-1.0%. Εξαιτίας του τρόπου δράσης τους, η χρήση τους κυρίως στοχεύει στη μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά δισκία ή ινσουλίνη. Μια πρόσφατη μελέτη που αφορούσε ασθενείς με διαταραχή ανοχής γλυκόζης (STOP-NIDDM) έδειξε ότι η ακαρβόζη μειώνει τον κίνδυνο εξέλιξης σε κλινικό διαβήτη κατά 31%.

Τα φάρμακα αυτά απορροφώνται ελάχιστα στη συστηματική κυκλοφορία, και έτσι δεν αναμένονται συστηματικές παρενέργειες. Μικρή αλλά

αναστρέψιμη αύξηση των ηπατικών ενζύμων έχει αναφερθεί σε παλαιότερες μελέτες με υψηλές δόσεις ακαρβόζης. Όμως σε όλες τις μεγάλες κλινικές μελέτες με δόσεις ακαρβόζης 100mg τρεις φορές την ημέρα, η αύξηση των ηπατικών ενζύμων ήταν σπάνια.

**Οι κύριες παρενέργειες που συσχετίζονται με την ακαρβόζη είναι από το γαστρεντερικό σύστημα και περιλαμβάνουν ήπια κοιλιακή δυσφορία και υπεραερισμό, βορβορυγμούς και διάρροιες, εξαιτίας δυσπορρόφησης και ζύμωσης των υδατανθράκων. Οι παρενέργειες αυτές**

παρατηρούνται στο 30-40% των ασθενών, υποχωρούν όμως με τη συνέχιση της θεραπείας. Για αυτό το λόγο συνιστάται η έναρξη της θεραπείας να γίνεται με μικρές δόσεις (50mg/ημέρα) και στη συνέχεια συνιστάται βραδεία αύξηση της δόσης σε περίοδο εβδομάδων μέχρι τη μέγιστη δόση των 100mg τρεις φορές την ημέρα με τα γεύματα.

Αντενδείκνυται η χρήση ακαρβόζης σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, κρεατινίνη ορού >2.0mg/dl και κίρρωση ήπατος (21).

## Βιβλιογραφία

1. Ragucci E, Zonszein J, Frishman W. Pharmacotherapy of diabetes mellitus: implications for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Heart Disease* 2003;5: 18-33.
2. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999;131: 281-303.
3. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. Scientific review. *JAMA* 2002;287: 360-372.
4. Holmboe ES. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. Clinical applications. *JAMA* 2002;287: 373-376.
5. Simonson DC, Kourides IA, Feinglos M, et al. Efficacy, safety, and dose-response characteristics of glipizide gastrointestinal therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM. Results of two multicenter, randomized placebo-controlled clinical trials. The Glipizide Gastrointestinal Therapeutic System Study Group. *Diabetes Care* 1997;20: 597-606.
6. Harrigan RA, Nathan MS, Beattie P. Oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Pharmacology, toxicity and treatment. *Ann Emergency Med* 2001;38: 68-78.
7. Brady PA, Terzic A. The sulfonylurea controversy: more questions from the heart. *J Am Coll Cardiol* 1998;31: 950-956.
8. Brady PA. Sulfonylurea drugs in patients with diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovasc Rev Rep* 2002;23: 85-88.
9. Dornhorst A. Insulinotropic meglitinide analogues. *Lancet* 2001;358: 1709-1716.
10. Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, et al. Rapid and short -acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2001;24: 73-77.
11. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22: 119-124.
12. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effects of gemfibrozil, itraconazole and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia* 2003;46: 347-351.
13. Katakam PVG, Ujhelyi MR, Hoenig M, et al. Metformin improves vascular function in insulin-resistant rats. *Hypertension* 2000;35: 108-112.
14. United Kingdom Prospective Diabets Study Group. A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabets that could not be controlled with diet therapy. United Kingdom Prospective Diabets Study 24. *Ann Intern Med* 1998;128: 165-175.
15. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334: 574-579.
16. Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996;45: 1661-1669.
17. Gitlin N, Julie NL, Spurr CL, et al. Two cases of severe clinical and histologic hepatotoxicity associated with troglitazone. *Ann Intern Med* 1998;129: 36-38.
18. Gale EAAM. Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet* 2001;357: 1870-1875.
19. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, et al. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001;134: 61-71.
20. Yki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24: 758-767.
21. Chiasson JL, Joss RG, Hunt JA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994;121: 928-935.

Οι διευθύνσεις των αποδεκτών του περιοδικού  
προέρχονται από τους κατά τόπους  
Ιατρικούς και Φαρμακευτικούς Συλλόγους.  
Τυχόν μεταβολή τους πρέπει να αποστέλλεται  
στους οικείους συλλόγους, οι οποίοι παρακαλούνται  
να ενημερώνουν τον Ε.Ο.Φ.

### ΠΡΟΣΟΧΗ

Διανέμεται δωρεάν από τον Ε.Ο.Φ.  
Η μερική αναφορά στα κείμενα  
που δημοσιεύονται στα έντυπα  
του Ε.Ο.Φ. καθώς και  
η αναδημοσίευσή τους προϋποθέτουν  
σχετική βιβλιογραφική αναφορά  
και επιτρέπεται μόνο  
με γραπτή άδεια του εκδότη



Μεσογείων 284 - 155 62 Χολαργός, Αθήνα  
[www.eof.gr](http://www.eof.gr)  
Τηλ.: 210 6507297 - Fax: 210 6545534  
e-mail: [relation@eof.gr](mailto:relation@eof.gr)

ISSN: 1109-321



ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔ. 1650/01