

Φάρμακα &

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΕΥΧΟΥΣ 11
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ
ΜΑΡΤΙΟΣ
2005

Συνταγογραφία

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- Τα εργαστήρια του ΕΟΦ αναβαθμίζουν τους ποιοτικούς ελέγχους
- Σφάλματα και παραλείψεις στη διάγνωση και αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης
- Φάρμακα για την πρόληψη της άνοιας αγγειακής αιτιολογίας
- Φαρμακευτικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας
- Τα νέα της Φαρμακοεπαγρύπνησης
- Σύγχρονη θεραπεία ιογενών ηπατίτιδων Β και C



Φάρμακα & ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ Συνταγογραφία

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

Τα εργαστήρια του ΕΟΦ αναβαθμίζουν τους ποιοτικούς ελέγχους

που διεξάγουν σε φάρμακα και άλλα συναφή προϊόντα για την καλύτερη προστασία του καταναλωτή

Με σκοπό την προάσπιση της δημόσιας υγείας και την εξασφάλιση του δημόσιου συμφέροντος γενικότερα στο χώρο του φαρμάκου και των λοιπών συναφών προϊόντων, ο ΕΟΦ εκτελεί - μέσω των Εργαστηρίων του - πλήθος φυσικοχημικών, μικροβιολογικών, φαρμακοτεχνικών και λοιπών ελέγχων σε φαρμακευτικές πρώτες ύλες και φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση, καθώς και σε καλλυντικά και ιατρικά βοηθήματα. Αυτοί οι εργαστηριακοί έλεγχοι εντάσσονται στο ετήσιο τακτικό πρόγραμμα μετεγκριτικού ελέγχου της εσωτερικής αγοράς από τον ΕΟΦ ή της ευρωπαϊκής αγοράς από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων (λειτουργεί υπό την αιγίδα του Συμβουλίου της Ευρώπης) με την οποία συνεργάζεται ο ΕΟΦ. Παράλληλα πραγματοποιούνται εργαστηριακοί έλεγχοι σε προϊόντα αρμοδιότητας ΕΟΦ επί τη βάση καταγγελιών προερχόμενων κατά κύριο λόγο από τα στελέχη του υγειονομικού συστήματος της χώρας (ιατροί, φαρμακοποιοί κ.ο.κ.).

Τα Εργαστήρια του ΕΟΦ προκειμένου να τεκμηριώσουν την τεχνική τους επάρκεια και να κατοχυρώσουν επισήμως την αδιαμφισβήτητη αξιοπιστία των αποτελεσμάτων-συμπερασμάτων από τους εργαστηριακούς ελέγχους που εκτελούν, ξεκίνησαν ήδη από το 1997 τη σχεδίαση και εφαρμογή κατάλληλου συστήματος ποιότητας το οποίο βασίζεται πλέον στο πρότυπο ΕΛΟΤ/ EN/ ISO 17025. Έτσι, μετά από πολύχρονη και επίπονη προετοιμασία, υποβλήθηκε το Νοέμβριο του 2003 η τελική αίτηση στο ΕΣΥΔ (Εθνικό Σύστημα Διαπί-

στευσης) προκειμένου να επιτευχθεί η διαπίστευση των Εργαστηρίων του ΕΟΦ ως προς τις σημαντικότερες από τις εργαστηριακές δοκιμές τις οποίες πραγματοποιούν. Το Μάρτιο του 2004 συντάχθηκε από την ορισθείσα ομάδα αξιολόγησης του ΕΣΥΔ η προκαταρκτική έκθεση και τον Ιούνιο του 2004 έλαβε χώρα η προαξιολόγηση των Εργαστηρίων. Η τελική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε στις αρχές Μαρτίου του 2005, ενώ επίκειται άμεσα - μετά την υλοποίηση των τελικών συστάσεων και προσαρμογών - η χορήγηση των σχετικών πιστοποιητικών διαπίστευσης στα Εργαστήρια του ΕΟΦ.

Εφεξής, η συνεχής και συνεπής τήρηση υψηλών απαιτήσεων ποιότητας ελέγχεται μεταξύ άλλων με τη συμμετοχή των Εργαστηρίων σε διεθνή διεργαστηριακά προγράμματα αξιολόγησης της τεχνικής τους επάρκειας, καθώς και με την ετήσια επιτήρηση του συστήματος ποιότητας από το ΕΣΥΔ. Τόσο η επίτευξη της διαπίστευσης των Εργαστηρίων του ΕΟΦ όσο και η διατήρηση και συνεχής ικανοποίηση των αυστηρών απαιτήσεων του συστήματος ποιότητας που συνεπάγεται απαιτούν τη δέσμευση αυξημένων ανθρωπίνων και υλικών πόρων. Ωστόσο, οι όποιες αυξημένες απαιτήσεις δικαιολογούνται πλήρως από την ωφέλεια την οποία προσπορίζει η αποτελεσματική και φερέγγυα προάσπιση της δημόσιας υγείας.

Εμμανουήλ Καβαλλιεράκης
Διευθυντής των Εργαστηρίων του ΕΟΦ

Σφάλματα και παραλείψεις στη διάγνωση και αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης

Πολύ συχνά στην κλινική πράξη παρατηρούνται σφάλματα και παραλείψεις στη διάγνωση και σωστή αντιμετώπιση της υπέρτασης που έχουν ως αποτέλεσμα την ανεπαρκή αντιμετώπιση της υπέρτασης, η οποία αποτελεί ένα ιδιαίτερο σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Στη συνέχεια θα γίνει εκτενής αναφορά στα σφάλματα που παρατηρούνται στη διάγνωση, διερεύνηση και θεραπεία της υπέρτασης.

ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ ΑΧΕΙΜΑΣΤΟΣ

Αναπληρωτής

Καθηγητής Παθολογίας

Πανεπιστημίου Αθηνών

φάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Στη συνέχεια θα γίνει εκτενής αναφορά στα σφάλματα που παρατηρούνται στη διάγνωση, διερεύνηση και θεραπεία της υπέρτασης.

1. Λάθη στη διάγνωση

● Επισκέψεις του ασθενή στο γιατρό

Η διάγνωση της αρτηριακής υπέρτασης στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών πρέπει να γίνεται με τρεις διαδοχικές επισκέψεις που απέχουν μεταξύ τους τέσσερις εβδομάδες. Ο καθορισμός ενός ατόμου ως υπερτασικού με μία τυχαία μέτρηση της ΑΠ έχει τον κίνδυνο της υπερδιάγνωσης της νόσου και της λανθασμένης χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής. Στον πίνακα 1 φαίνεται η κατάταξη της αρτηριακής πίεσης σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές και Αμερικανικές οδηγίες.

● Μετρήσεις της ΑΠ

Οι συνθήκες μέτρησης της αρτηριακής πίεσης είναι καθορισμένες. Οι μετρήσεις πρέπει να γίνονται σε καθιστή θέση μετά από ανάπαυση 5-10 λεπτών με το άκρο σε χαλαρή θέση. Απαιτούνται τρεις μετρήσεις με μεσοδιάστημα ενός λεπτού, ενώ καταγράφεται η πίεση στο πλησιέστερο ζυγό ψηφίο. Η τελική τιμή της αρτηριακής πίεσης της επίσκεψης είναι ο μέσος όρος της δεύτερης και της τρίτης μέτρησης.

● Συσκευές μέτρησης της ΑΠ

Η συσκευή που -μέχρι σήμερα τουλάχιστον- αποτελεί το gold standard για τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης είναι το υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο. Η τάση διεθνώς είναι η αντικατάστασή του με τις αυτόματες συσκευές μέτρησης της ΑΠ, οι οποίες ωστόσο πρέπει να ελεγχθούν όσον αφορά την αξιοπιστία τους. Τα μηχανικά πιεσόμετρα έχουν συχνά ανάγκη διόρθωσης, ενώ πολλές αυτόματες συσκευές που κυκλοφορούν δεν διαθέτουν την απαραίτητη αξιοπιστία. Ειδικότερα οι συσκευές του καρπού κρίνονται ως ακατάλληλες. Πρέπει επίσης να υπάρχει κατάλληλη περιχειρίδα που να είναι προσαρμοσμένη για την περίμετρο του βραχίονα (για παχύσαρκα άτομα και για παιδιά).

2. Λάθη στη διερεύνηση της υπέρτασης

● Στόχοι της διερεύνησης

Η εργαστηριακή διερεύνηση στοχεύει στην ανίχνευση ύπαρξης βλαβών σε όργανα στόχους της αρτηριακής υπέρτασης (**καρδιά-αγγεία-νεφροί**) και στην ανεύρεση άλλων παραγόντων κινδύνου που επιβαρύνουν την πρόγνωση και καθορίζουν τη στρατηγική αντιμετώπισης της υπέρτασης (πίνακας 2). Επιπρόσθετα, είναι δυνατόν να ανιχνευθεί η πιθανότητα εμφάνισης δευτεροπαθούς υπέρτασης.

● Πολύπλοκες και δαπανηρές εξετάσεις

Έχει διαπιστωθεί μια διάθεση των γιατρών της πρωτοβάθμιας περίθαλψης για αναζήτηση διαμέσου πολύπλοκων και δαπανηρών εξετάσεων αιτίων δευτερογενούς υπέρτασης. Οι συχνότερες εξετάσεις που ζητούνται είναι τα επίπεδα ρενίνης-αλδοστερόνης, ο προσδιορισμός του VMA και των μετανεφρινών στα ούρα, οι απεικονιστικές μέθοδοι με υπερήχους και Doppler της νεφρικής αρτηρίας, καθώς και η αξονική και η μαγνητική τομογραφία για τον έλεγχο των επινεφριδίων. Κατά κανόνα αυτές οι εξετάσεις εκτός από δαπανηρές αποδεικνύονται και άχρηστες στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων.

● Παραλείψεις στο βασικό έλεγχο

Αντίθετα παραλείπονται από το βασικό έλεγχο εξετάσεις απλές αλλά εξαιρετικά χρήσιμες, όπως η γενική ούρων και η βυθοσκόπηση που μπορεί να μας δώσουν χρήσιμες πληροφορίες για ενδεχόμενη βλάβη οργάνων-στόχων, καθώς και για την αιτιολογία της υπέρτασης.

● Διάγνωση δευτεροπαθούς υπέρτασης

Ο περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος για τη διάγνωση της δευτεροπαθούς υπέρτασης επιβάλλεται μόνο όταν συντρέχει κάποιος από τους παρακάτω λόγους (πίνακας 3).

3. Λάθη στη χορήγηση των αντιυπερτασικών φαρμάκων

● Δοσολογία

Πολύ συχνά ενώ το θεραπευτικό σχήμα είναι σωστό η δόση των φαρμάκων είναι ανεπαρκής. Αγνοείται π.χ. το γεγονός ότι σε ασθενή ο οποίος ζυγίζει 100 kg δεν είναι δυνατόν να επηρεασθεί η πίεσή του με την ελάχιστη δόση ενός οποιουδήποτε φαρμάκου. Ακόμη, δεν είναι πολύ γνωστό ότι η δόση των β-αποκλειστών καθορίζεται από τις σφύξεις/ λεπτό και άρα για κάποιους ασθενείς με το ίδιο σωματικό βάρος θα χρειασθούν π.χ. 12,5 mg ατενολόλης και για κάποιους άλλους 100mg του ίδιου φαρμάκου.

● Τρόπος χορήγησης

Η χορήγηση των αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι καθημερινή. Δεν υπάρχουν φάρμακα που δρουν πέραν του

Πίνακας 1. Κατάταξη της αρτηριακής πίεσης: Ευρωπαϊκές (ΕΕΥ) και Αμερικανικές (JNC 7) οδηγίες.

Ευρωπαϊκές οδηγίες	ΣΑΠ mmHg	ΔΑΠ mmHg	Αμερικανικές οδηγίες	ΣΑΠ mmHg	ΔΑΠ mmHg
Άριστη ΑΠ	<120	<80	Φυσιολογική	<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	Στάδιο 1	140-159	90-99
Μέτρια υπέρταση	160-179	100-109	Στάδιο 2	>160	>100
Σοβαρή υπέρταση	>180	>110			

24ώρου και συνεπώς σχήματα -συχνά δημοφιλή- όπως η χορήγηση διουρητικών κάθε δεύτερη μέρα δεν είναι αποτελεσματικά. Συνιστάται -εκτός ελαχίστων εξαιρέσεων - η πρωινή χορήγηση των αντιυπερτασικών φαρμάκων με την αφύπνιση του ασθενή.

● **Χρόνος αναμονής μέχρι το επόμενο βήμα**

Συχνό σφάλμα αποτελεί η διακοπή ενός αντιυπερτασικού φαρμάκου λίγες μέρες μετά τη χορήγησή του επειδή δεν είχε αποτέλεσμα. Για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητά αυτών των φαρμάκων απαιτείται η καθημερινή χορήγησή τους για τουλάχιστον τρεις με τέσσερις εβδομάδες.

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου

ΑΜΕΡΙΚΑΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ	ΕΥΡΩΠΑΪΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ
Υπέρταση	Επίπεδα συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης
Κάπνισμα	Κάπνισμα
Παχυσαρκία	Κοιλιακή παχυσαρκία
Απουσία σωματικής άσκησης	CRP
Δυσλιπιδαιμία	Δυσλιπιδαιμία
Μικρολευκωματινουρία	Ανδρας > 55 έτη
Ηλικία (Α >55, Γ >65)	Γυναίκα > 65 έτη
Σακχαρώδης διαβήτης	Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης Κ.Α. νόσου
Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης Κ.Α. νόσου	

A: άνδρες
Γ: γυναίκες
ΚΑ: Καρδιαγγειακή νόσος

Τα ίδια ισχύουν και για την προσθήκη σε προϋπάρχουσα θεραπεία ενός δεύτερου ή τρίτου φαρμάκου.

4. Λάθη στην επιλογή του πρώτου φαρμάκου

● **Πρώτης επιλογής αντιυπερτασικά φάρμακα**

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες συστάσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης και των ΗΠΑ υπάρχουν πέντε κατηγορίες φαρμάκων πρώτης επιλογής: διουρητικά, β-αποκλειστές, α-MEA, ανταγωνιστές Ca και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (πίνακας 4). Επομένως η έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής δεν πρέπει να γίνεται με άλλα φάρμακα (π.χ. κεντρικώς δρώντα φάρμακα), εκτός αν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγηση των φαρμάκων πρώτης επιλογής.

● **Ειδικές ενδείξεις (πίνακας 5)**

Η άγνοια των ειδικών ενδείξεων των διαφόρων κατηγοριών των αντιυπερτασικών φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές και επικίνδυνες παραλείψεις. Είναι π.χ. σοβαρό λάθος η μη χορήγηση β-αποκλειστών σε υπερτασικό ασθενή μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου ή η μη χορήγηση α-MEA σε υπερτασικό ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, ακόμα και όταν υπάρχουν σχετικές αντενδείξεις για τη χορήγησή τους.

● **Αντενδείξεις (πίνακας 6)**

Σε αντιστοιχία, η άγνοια των αντενδείξεων μπορεί να οδηγήσει τον ασθενή στη διακοπή της θεραπείας και στην απόφαση να μην ακολουθηθεί άλλη αγωγή, ένα ενδεχόμενο που μπορεί να παρατηρηθεί εάν χορηγηθούν διουρητικά σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα. Επιπρόσθετα, η άγνοια των αντενδείξεων μπορεί να αποβεί επικίνδυνη, όπως όταν χορηγούνται ανταγωνιστές Ca²⁺ σε υπερτασικό ασθενή μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Στον πίνακα 6 φαίνονται οι κύριες αντενδείξεις χορήγησης των αντιυπερτασικών φαρμάκων πρώτης επιλογής.

5. Λάθη στους συνδυασμούς των αντιυπερτασικών φαρμάκων

● **Αμφιλεγόμενοι συνδυασμοί αντιυπερτασικών φαρμάκων**

Αρκετές φορές όταν υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες ή αντενδείξεις

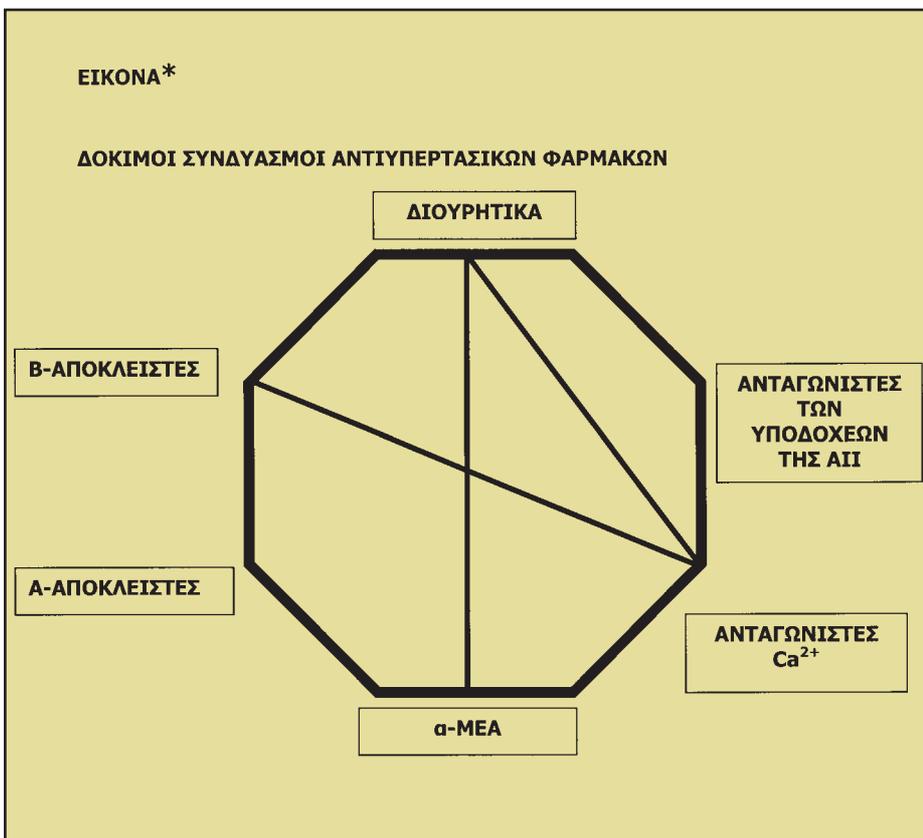
Πίνακας 3. Έλεγχος για δευτεροπαθή υπέρταση

- ▶ Όταν υπάρχει ισχυρή κλινική ή εργαστηριακή υποψία π.χ. πολύ μεγάλη αύξηση της διαστολικής πίεσης, υποκαλιαιμία ή φύσημα στην κοιλιακή χώρα
- ▶ Έναρξη της αρτηριακής πίεσης σε ηλικία μικρότερη των 25 ετών ή μεγαλύτερη των 50 ετών
- ▶ Ανθεκτική υπέρταση (αρρυθμιστη υπέρταση μετά τη χορήγηση τριών φαρμάκων σε σωστή δόση εκ των οποίων το ένα φάρμακο πρέπει να είναι διουρητικό)
- ▶ Απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης χωρίς εμφανή λόγο μετά από ένα διάστημα καλής ρύθμισης της ΑΠ

Πίνακας 4. Φάρμακα πρώτης επιλογής για την αντιμετώπιση της υπέρτασης

EΕΥ-JNC 2003
Διουρητικά
β-αποκλειστές
α-MEA
Ανταγωνιστές Ca ²⁺
Αποκλειστές των AT ₁ υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II

α-MEA: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου



για κάποια φάρμακα, χορηγούνται συνδυασμοί φαρμάκων, οι οποίοι δεν είναι οι πλέον δόκιμοι. Τέτοιοι συνδυασμοί είναι ο συνδυασμός διουρητικών με ανταγωνιστές Ca²⁺ ή ο συνδυασμός α-MEA ή ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II με β-αποκλειστές. Ωστόσο και για τους δύο αυτούς συνδυασμούς υπάρχουν ενδείξεις ότι είναι σε κάποιο βαθμό αποτελεσματικοί. Στην εικόνα* φαίνονται οι δόκιμοι συνδυασμοί αντιυπερτασικών φαρμάκων.

● **Ακατάλληλοι συνδυασμοί**

Στους ακατάλληλους συνδυασμούς συμπεριλαμβάνονται εκείνοι στους οποίους χορηγούνται της ίδιας κατηγορίας π.χ. δύο α-MEA ή δύο ανταγωνιστές Ca²⁺, έστω και αν ανήκουν σε διαφορετικές υποομάδες π.χ. ο συνδυασμός διϋδροπυριδίνης με βεραπαμίλη.

● **Επικίνδυνοι συνδυασμοί**

Ο κατ' εξοχήν επικίνδυνος συνδυασμός είναι ο συνδυασμός β-αποκλειστή με βεραπαμίλη ή νιλιταζέμη, αφού και δύο φάρμακα δρουν στο ερεθισματογώ σύστημα. Όπως είναι γνωστό, ο συνδυασμός α-MEA με διουρητικά είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός. Ωστόσο, πρέπει να χορηγείται αρχικά ο α-MEA και στη συνέχεια να προστίθενται μικρές δόσεις θειαζιδικών διουρητικών. Αντίθετα, η προσθήκη α-MEA σε ασθενείς που παίρνουν υψηλές δόσεις διουρητικών είναι δυνατόν να οδηγήσει σε συμπτωματική υπόταση.

6. Λάθη στην παρακολούθηση των ασθενών

● **Συχνότητα επισκέψεων**

Η συχνότητα των επισκέψεων εξαρτάται από το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο του ασθενή και τη βαρύτητα της υπέρτασης. Εφόσον η αρτηριακή πίεση και οι άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι υπό έλεγχο και ο ασθενής είναι χαμηλού-ή μετρίου βαθμού καρδιαγγειακού κινδύνου μπορεί να παρακολουθείται κάθε 6 μήνες. Σε βαρύτερες περιπτώσεις επιβάλλεται η παρακολούθηση κάθε 2 ή 3 μήνες.

● **Διακοπή φαρμακοθεραπείας**

Η αντιυπερτασική αγωγή είναι κατά κανόνα θεραπεία εφ' όρου ζωής. Η διακοπή της θεραπείας συνεπάγεται άνοδο της αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, μετά από επανειλημμένο καλό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης - διαπιστωμένη φυσιολογική πίεση 2 ή 3 φορές σε ένα χρόνο- μπορεί κανείς να επιχειρήσει προσεκτική ελάττωση του αριθμού ή

Πίνακας 5. Ειδικές ενδείξεις χορήγησης των αντιυπερτασικών φαρμάκων πρώτης επιλογής

Καρδιακή ανεπάρκεια	α-MEA, ανταγωνιστές των υποδοχέων της AII, Διουρητικά, β-αποκλειστές
Μετά από έμφραγμα	α-MEA, β-αποκλειστές
Διαβήτης	Όλες οι κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων πρώτης επιλογής
Χρόνιες νεφρικές παθήσεις	α-MEA, ανταγωνιστές των υποδοχέων της AII
Δευτεροπαθής πρόληψη ΑΕΕ	α-MEA, Διουρητικά

ΑΕΕ: αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

α-MEA: ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου

Πίνακας 6. Αντενδείξεις χορήγησης των ανιυπερτασικών φαρμάκων πρώτης επιλογής

Φάρμακο	Παθολογικές καταστάσεις
Διουρητικά	Ουρική αρθρίτιδα (όχι απλή υπερουριχαιμία)
β-αποκλειστές	Βρογχικό άσθμα-χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
Ανταγωνιστές Ca ²⁺ (Διϋδροπυριδίνες)	Ταχυαρρυθμίες-Καρδιακή ανεπάρκεια (σχετική αντένδειξη)
Ανταγωνιστές Ca ²⁺ (βεραπαμίλη-διλτιαζέμη)	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός (2ου ή 3ου βαθμού) Καρδιακή ανεπάρκεια
α-MEA και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης	Κύηση-Υπερκαλιαιμία- Αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών

της δόσης των φαρμάκων με παράλληλη ενίσχυση των μη φαρμακευτικών μέτρων για την αντιμετώπιση της υπέρτασης.

7. Λάθη στην αντιμετώπιση των αιχμών αρτηριακής πίεσης (υπερτασικών κρίσεων)

Η οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης που δεν συνοδεύεται από βλάβη οργάνου στόχου δεν απαιτεί επείγουσα αντιμετώπιση. Είναι σύνηθες λάθος η χορήγηση υπο-

γλωσσίως φαρμάκων -συνήθως νιφεδιπίνης ταχείας δράσης- με στόχο τη γρήγορη μείωση της αρτηριακής πίεσης, η οποία μπορεί να είναι δυνητικά επικίνδυνη για την πρόκληση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ισχαιμικού τύπου ή και εμφραγμάτων. Οι περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται άμεση παρέμβαση για την αντιμετώπιση της ιδιαίτερα αυξημένης αρτηριακής πίεσης είναι λίγες και συνήθως απαιτείται από το θεράποντα ιατρό εξοικείωση με τα φάρμακα που πρόκειται να χορηγηθούν.

Βιβλιογραφίες

1. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The JNC 7 report. JAMA 2003;289: 2560-72.
2. 2003 European Society of Hypertension -European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21: 1011-1053

Φάρμακα για την πρόληψη της άνοιας αγγειακής αιτιολογίας

Η άνοια είναι μια κατάσταση που παρατηρείται συχνά στη μεγάλη ηλικία. Συγκεκριμένα, ενώ σε ηλικία 60-69 ετών παρατηρείται μόνο στο 5% των ατόμων και στην ηλικία 70-79 ετών σε περίπου 7% των ατόμων, σε ηλικία άνω των 80 ετών παρατηρείται σε ποσοστό 20%, ενώ σε ηλικία άνω των 90 ετών το ποσοστό φθάνει το 45% των ατόμων. Η πιο συχνή μορφή άνοιας είναι η εκφυλιστική άνοια του τύπου της νόσου του Alzheimer's, η οποία αποτελεί το 50% όλων των ανοιών. Δεύτερη σε συχνότητα έρχεται η άνοια αγγειακής αιτιολογίας που αποτελεί

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΚΥΡΙΤΣΗΣ

Καθηγητής Νευρολογίας

ΙΑτρικής Σχολής

Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

το 10-20% των α-νοιών, ενώ λιγότερο συχνά αίτια (το 10%) είναι διάφορες ψυχιατρικές ή άλλες παθολογικές καταστάσεις. Σπάνιες μορφές άνοιας παρατηρούνται σε άλλες εκφυλιστικές παθήσεις, σε υδροκέφαλο, καθώς και σε σπογγώδη εγκεφαλοπάθεια. Οι μηχανισμοί της άνοιας αγγειακής αιτιολογίας είναι οι εξής:

1. Πολλαπλά φλοιώδη - υποφλοιώδη αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

2. Μονήρη αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, αλλά σε στρατηγικές περιοχές του εγκεφάλου

3. Μικρο-αγγειοπάθεια με πολλαπλά κενотоπιώδη ισχαιμικά έμφρακτα ή λευκοεγκεφαλοπάθεια

4. Μετά από εγχείρηση στεφανιαίας παράκαμψης

5. Συνύπαρξη νόσου του Alzheimer και ισχαιμικής αγγειοπάθειας του εγκεφάλου

Η αγγειακή άνοια είναι συνήθως μια υποφλοιώδης άνοια. Υποφλοιώδης άνοια παρατηρείται επίσης στη νόσο του Parkinson, στη νόσο του Huntington, στην προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση, στη νόσο του Wilson, στη σκλήρυνση κατά πλάκας, σε τραύματα στο κρανίο, σε λοίμωξη από τον ιό της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και σε υδροκέφαλο.

Οι διαφορές μεταξύ φλοιώδους άνοιας (που παρατηρείται στη νόσο του Alzheimer) και υποφλοιώδους άνοιας (όπως είναι η αγγειακή άνοια) κλινικά είναι οι εξής: Στη φλοιώδη άνοια παρατηρείται συνήθως απώλεια πρόσφατης μνήμης, έκπτωση διοικητικών ικανοτήτων, κατάργηση των αναστολών, καθώς και αφασία, απραξία και αγνωσία.

Αντίθετα στην υποφλοιώδη άνοια τα κλινικά χαρακτη-



ριστικά είναι δυσκολία στη μνήμη, κυρίως στην πρόσφατη, φυσιολογική αναγνώριση των προσώπων και αργή σκέψη. Επίσης υπάρχει κατάθλιψη, αλλά χαρακτηριστικά δεν υπάρχει αφασία.

Για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ άνοιας αγγειακής αιτιολογίας και άνοιας που οφείλεται στη νόσο του Alzheimer είναι χρήσιμες οι απεικονιστικές μέθοδοι, όπως το PET scan, η αξονική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου. Το PET scan στη νόσο του Alzheimer δείχνει υπομεταβολισμό της γλυκόζης στις βρεγματωϊνικές περιοχές του εγκεφάλου χωρίς ενδείξεις ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων στη μαγνητική ή αξονική τομογραφία.

Αντίθετα η μαγνητική και η αξονική τομογραφία στην άνοια αγγειακής αιτιολογίας σχεδόν πάντα δείχνει πολλαπλά ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια ή εικόνα λευκοεγκεφαλοπάθειας που οφείλεται στην ύπαρξη μικροαγγειοπάθειας εξαιτίας παρατεταμένης υπέρτασης.

Η θεραπεία της αγγειακής άνοιας περιλαμβάνει:

α) την αντιμετώπιση των αιτίων που προκαλούν τα αγγειακά επεισόδια και κυρίως την αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου για εγκεφαλικά επεισόδια, β) τη διερεύνηση της κατάστασης των καρωτίδων και γ) την εγχειρητική διάνοιξη των καρωτίδων με στένωση άνω του 70%. Οι παράγοντες κινδύνου για την αγγειακή άνοια που έχουν μεγάλη προγνωστική σημασία και πρέπει να αντιμετωπισθούν είναι η υπέρταση, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία. Επιπρόσθετα, πρέπει να χορηγηθούν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι οι αναστολείς της θρομβοξάνης A2, δηλαδή η ασπιρίνη, οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης, όπως είναι η διπυριδαμόλη και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων του ADP, όπως είναι η κλοπιδογρέλη και η τι-

κλοπιδίνη. Η ασπιρίνη χορηγείται σε μικρές δόσεις (30-50mg/ημέρα), αφού μελέτες έδειξαν ότι τα αποτελέσματα είναι παρόμοια σε σύγκριση με τη χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων (325mg/ημέρα).

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι άλλοι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες, η κλοπιδογρέλη και η τικλοπιδίνη, μπορεί να έχουν καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την προφύλαξη από εγκεφαλικά επεισόδια και επομένως και από την αγγειακή άνοια. Ένας συνδυασμός που χρησιμοποιείται συχνά στην κλινική πράξη είναι ο συνδυασμός ασπιρίνης με διπυριδαμόλη. **Ωστόσο, ο συνδυασμός ασπιρίνης με κλοπιδογρέλη δεν φαίνεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα από την κλοπιδογρέλη ως μονοθεραπεία και μπορεί να αυξάνει τις αιμορραγικές επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα.** Τελευταία έχουν μελετηθεί οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης σε ασθενείς με αγγειακή άνοια. Οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται κυρίως σε άνοιες εκφυλιστικού τύπου, όπως είναι η άνοια της νόσου του Alzheimer. Ωστόσο, φαίνεται ότι αυτά τα φάρμακα επίσης βελτιώνουν τα συμπτώματα ασθενών με άνοια αγγειακής αιτιολογίας ή μικτού τύπου. Πράγματι, οι αναστολείς της χολινεστεράσης μπορούν να βελτιώσουν τις ανώτερες εγκεφαλικές λειτουργίες σε ασθενείς με αγγειακή άνοια.

Συμπερασματικά η θεραπεία των ασθενών με αγγειακή άνοια περιλαμβάνει την αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου για εγκεφαλικά επεισόδια, τη διερεύνηση της κατάστασης των καρωτίδων και της καρδιάς, την επεμβατική αντιμετώπιση των περιπτώσεων με σημαντική στένωση των μεγάλων αγγείων, και τέλος τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνη, διπυριδαμόλη, τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη ή ακόμα και αναστολέων της χολινεστεράσης).

Βιβλιογραφίες

1. Amenta F, Di Tullio MA, Tomassoni D. The cholinergic approach for the treatment of vascular dementia: evidence from pre-clinical and clinical studies. Clin Exp Hypertens 2002;24:697-713
2. Bradberry JC, Fagan SC, Gray DR, Moon YS. New perspectives on the pharmacotherapy of ischemic stroke. J Am Pharm Assoc (Wash DC) 2004 Mar-Apr;44(2 Suppl 1):S46-56. Review
3. Bullock R. Cholinesterase inhibitors and vascular dementia: another string to their bow? CNS Drugs 2004;18(2):79-92. Review
4. Diener H-C, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht H-J, on behalf of the MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:331-37
5. Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S. Treatment of vascular dementia-evidence from clinical trials cholinesterase inhibitors. Neurol Res 2004 Jul;26(5):603-5

Φαρμακευτικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας

Πολύ συχνά τα φάρμακα προκαλούν διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, οι οποίες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην κλινική συμπτωματολογία των ασθενών, την εξέλιξη της νόσου και τη θεραπευτική αντιμετώπιση (πίνακας 1). Ως εκ τούτου αποκτά ιδιαίτερη

ΚΩΣΤΑΠΑΝΟΣ ΜΙΧΑΗΛΗΣ

Επιστημονικός Συνεργάτης Β' Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

ΕΛΙΣΑΦ ΜΩΥΣΗΣ

Καθηγητής Παθολογίας, Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

σημασία η γνώση αυτών των διαταραχών, η κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, η πρόληψη και η σωστή αντιμετώπισή τους.

Μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων

Μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων παρατηρείται σε περιπτώσεις δηλητηρίασης από σαλικυλικά και σπανιότερα μετά την πρόσληψη τοξικών ουσιών (μεθανόλης, αιθυλενογλυκό-

λης, παραλδεΐδης, τολουενίου). Τα σαλικυλικά διεγείρουν το αναπνευστικό κέντρο με αποτέλεσμα, αρχικά, την εμφάνιση αναπνευστικής αλκάλωσης. Στη συνέχεια, παρατηρείται μεταβολική οξέωση, η οποία οφείλεται κυρίως στη συσσώρευση οργανικών οξέων, όπως το γαλακτικό οξύ και τα κετοσώματα. Το ίδιο το σαλικυλικό οξύ φαίνεται ότι διαδραματίζει μικρό ρόλο, καθόσον αυξημένα επίπεδά του στο πλάσμα, π.χ. 50mg/dl ισοδυναμούν με συγκέντρωσή του μικρότερη από 3mmol/L, η οποία επηρεάζει ελάχιστα το αρτηριακό pH. Η συνυπάρχουσα αναπνευστική αλκάλωση, η οποία φυσιολογικά προάγει την παραγωγή του γαλακτικού οξέος για να ελαχιστοποιηθεί η αύξηση του αρτηριακού pH φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της οξέωσης.

Πρέπει επίσης να επισημανθεί ότι η τοπική εφαρμογή ή η πρόσληψη σαλικυλικών που υπάρχουν σε αλοιφές ή κερατολυτικά φάρμακα αποτελεί επίσης αιτία δηλητηρίασης από σαλικυλικά. Οι ουσίες αυτές έχουν μεγάλη περιεκτικότητα σε σαλικυλικά και είναι λιποδιαλυτές με αποτέλεσμα τη γρήγορη απορρόφησή τους και την εμφάνιση υψηλών επιπέδων σαλικυλικών στο πλάσμα. Η αλκαλοποίηση των ούρων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της νεφρικής απέκκρισης των σαλικυλικών. Ωστόσο, σε άτομα με πολύ υψηλά επίπεδα σαλικυλικών (>80mg/dl) συνιστάται η απομάκρυνσή τους με αιμοκάθαρση.

Πολύ σπάνια ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που παίρνουν διγουανίδια (κυρίως φαινορμίνη και σπανιότερα μετφορμίνη) εμφανίζουν βαριά γαλακτική οξέωση

με αυξημένη θνητότητα. Η γαλακτική οξέωση πιθανά συσχετίζεται με τις μεταβολικές δράσεις αυτών των φαρμάκων που έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής γαλακτικού οξέος από τους μυς και τη μείωση της χρησιμοποίησής του από το ήπαρ. Τα διγουανίδια δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη > 1.5mg/dl), στους οποίους μειώνεται η απέκκριση τους με αποτέλεσμα την εμφάνιση τοξικών επιπέδων τους στο αίμα. Επίσης τα φάρμακα αυτά δεν πρέπει να χορηγούνται σε έγκυες γυναίκες, σε ασθενείς με ηπατική νόσο ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σε ασθενείς που πρόκειται να χειρουργηθούν, στα άτομα στα οποία χορηγούνται ιωδιούχα σκιαστικά υλικά, καθώς και σε αλκοολικούς ασθενείς.

Γαλακτική οξέωση έχει επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με μυοπάθεια που συσχετίζεται με τη χορήγηση zidovudine, καθώς και σε ασθενείς με ηπατική στεάτωση και ηπατική ανεπάρκεια που συσχετίζεται με τη χορήγηση zidovudine ή stavudine. Η γαλακτική οξέωση παρατηρείται σε ασθενείς με το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS) και συνοδεύεται από διαταραχή της λειτουργίας των μιτοχονδρίων, η οποία συσχετίζεται με τα χορηγούμενα φάρμακα, χωρίς να υπάρχει σηψαιμία ή υπόταση. Σε ορισμένες περιπτώσεις η χορήγηση ριβοφλαβίνης έχει ως αποτέλεσμα τη διόρθωση της γαλακτικής οξέωσης. Πρέπει να αναφερθεί ότι γαλακτική οξέωση έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με AIDS στους οποίους δεν χορηγήθηκε zidovudine. Σε ασθενείς με AIDS και γαλακτική οξέωση τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος στο πλάσμα αποτελούν καλό δείκτη της πρόγνωσης των ασθενών, αφού επίπεδα μεγαλύτερα από 9mmol/L συνοδεύονται από μη αντιστρεπτή οξέωση και πολυοργανική ανεπάρκεια. Πειραματικά και κλινικά δεδομένα έδειξαν ότι η χορήγηση L-καρνιτίνης έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της λειτουργίας των μιτοχονδρίων και της πρόγνωσης των ασθενών.

Μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων

Μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων παρατηρείται σπάνια μετά τη χορήγηση χολεστυραμίνης, η οποία είναι δυσαπορρόφητη ρητίνη που ανταλλάσσει Cl⁻ με ενδογενή HCO₃⁻ στον πεπτικό σωλήνα. Η χορήγηση χολεστυραμίνης προκαλεί οξέωση σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, οι οποίοι έχουν μειωμένη ικανότητα απέκκρισης οξέος.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 1, διάφορα φάρμακα προκαλούν νεφροσωληνιακή οξέωση (ΝΣΟ). ΝΣΟ τύπου I παρατηρείται μετά τη χορήγηση αμφοτερικίνης-Β,

η οποία είναι ισχυρή τοξίνη για τα νεφρικά σωληνάκια και επιτρέπει τη διάχυση (back leak) των H^+ από τα σωληναρικά κύτταρα στον αυλό. Επιπλέον, ΝΣΟ τύπου I (συνήθως ατελής) παρατηρείται σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται λίθιο (Li), ιφωσφαμίδη, foscarnet και vanadate.

Η χορήγηση ακεταζολαμίδης, η οποία είναι αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης, μειώνει την επαναρρόφηση των HCO_3^- στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια και προκαλεί ΝΣΟ τύπου II. Αναφέρεται επίσης ότι ΝΣΟ τύπου II είναι δυνατόν να εμφανισθεί μετά τη χορήγηση **ιφωσφαμίδης**, τετρακυκλίνης που έχει λήξει, στρεπτοζοτοξίνης, azacitidine, cidovir (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων από κυτταρομεγαλοϊό) και αμινογλυκοσιδών.

Ορισμένα φάρμακα, προκαλούν ΝΣΟ τύπου IV (σε συνδυασμό με υπερκαλιαιμία) η οποία οφείλεται σε ανεπάρκεια αλδοστερόνης ή αντίσταση στη δράση της. Τα φάρμακα αυτά είναι: α) η σπειρονολακτόνη, η οποία ανταγωνίζεται τη δράση της αλδοστερόνης, β) η κυκλοσπορίνη, η οποία μειώνει την απελευθέρωση της αλδοστερόνης και επίσης επηρεάζει άμεσα την απέκκριση του K^+ , γ) οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου ή οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης που μειώνουν τη σύνθεση της αλδοστερόνης, δ) η ηπαρίνη, η οποία επίσης μειώνει τη σύνθεση της αλδοστερόνης στα επινεφρίδια, ε) τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τα οποία προκαλούν υπορενιναιμικό υποαλδοστερονισμό, και τέλος στ) η τριμεθοπρίμη, η αμιλοριδία και η πενταμίδίνη, φάρμακα που μειώνουν την επαναρρόφηση του Na^+ στα αθροιστικά σωληνάκια.

Η ιφωσφαμίδη, ένα παραγωγό της κυκλοφωσφαμίδης που χρησιμοποιείται στην ογκολογία, προκαλεί διαταραχή της λειτουργίας των νεφρικών σωληναρίων με αποτέλεσμα διαταραχή της συμπτωκνωτικής ικανότητας των νεφρικών σωληναρίων, νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου I ή II, φωσφατουρία και υποφωσφαταιμία, νεφρική γλυκοζουρία και αμινοξουρία.

Μεταβολική αλκάλωση

Η μεταβολική αλκάλωση είναι μία συχνή παρενέργεια των διουρητικών (θειαζιδικών διουρητικών και διουρητικών της αγκύλης) και η σοβαρότητά της συσχετίζεται με το βαθμό της διούρησης. Η αλκαλαιμία οφείλεται στη συστολή του εξωκυττάριου όγκου, αλλά και σε αύξηση της νεφρικής απέκκρισης H^+ που συσχετίζεται με την υπερέκκριση της αλδοστερόνης και τη συνυπάρχουσα υποκαλιαιμία.

Η ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλων δόσεων πενικιλίνης ή κυρίως καρβενικιλίνης και τικαρσιλίνης έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη προσφορά Na^+ στον άπω νεφρώνα με ένα μη επαναρροφήσιμο ανιόν. Για τη διατήρηση της ηλεκτρικής ισορροπίας η επαναρρόφηση του Na^+ πραγματοποιείται με ταυτόχρονη απέκκριση ιόντων K^+ και H^+ με αποτέλεσμα υποκαλιαιμία και μεταβολική αλκάλωση.

Η χρόνια χορήγηση από το στόμα αντιόξινων που πε-

ριέχουν Mg^{++} για την εξουδετέρωση των H^+ του γαστρικού υγρού έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό αδιάλυτου ανθρακικού Mg^{++} , αφού τα ιόντα Mg^{++} ενώονται με τα HCO_3^- του παγκρεατικού υγρού. Με αυτόν τον τρόπο παρατηρείται απώλεια ίσης ποσότητας H^+ και HCO_3^- . Ωστόσο, μικρή ποσότητα ιόντων Mg^{++} ενώνεται στον εντερικό αυλό με λίπη και φωσφορικά, με αποτέλεσμα την απορρόφηση ορισμένων ιόντων HCO_3^- του παγκρεατικού υγρού που δεν δεσμεύονται με ιόντα Mg^{++} .

Αυτό το αλκαλικό φορτίο συνήθως δεν προκαλεί προβλήματα, εφόσον η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική. Σε ασθενείς, όμως, με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και υπερκαλιαιμία, που ταυτόχρονα θεραπεύονται με ιοντοανταλλακτικές ρητίνες, ορισμένα από τα ιόντα Mg^{++} που χορηγούνται ενώνονται με τη ρητίνη, με αποτέλεσμα την παραμονή μεγαλύτερης ποσότητας ελεύθερων HCO_3^- στον εντερικό αυλό που στη συνέχεια απορροφούνται. Η νεφρική ανεπάρκεια εμποδίζει την απέκκριση του αλκαλικού φορτίου και τη διόρθωση της αλκαλαιμίας.

Μεταβολική αλκάλωση σε συνδυασμό με υπερασβεσταιμία παρατηρείται στο σύνδρομο γάλακτος-αλκάλωσης, το οποίο οφείλεται σε χρόνια κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων γάλακτος και αντιόξινων που περιέχουν ανθρακικό ασβέστιο. Τα χορηγούμενα HCO_3^- αυξάνουν τα επίπεδα των HCO_3^- του πλάσματος, ενώ η υπερασβεσταιμία και η νεφρική ανεπάρκεια που συνυπάρχουν εμποδίζουν την απέκκριση της περίσσειας HCO_3^- . Το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλωσης χαρακτηρίζεται από υπερασβεσταιμία, μεταβολική αλκάλωση και νεφρική ανεπάρκεια και παρατηρείται σε ασθενείς με ουραιμία στους οποίους χορηγείται ανθρακικό ασβέστιο για τη δέσμευση του φωσφόρου.

Μεταβολική αλκάλωση παρατηρείται επίσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας της μεταβολικής οξέωσης με διπτανθρακικά, ιδιαίτερα σε ασθενείς με γαλακτική οξέωση ή κετοξέωση, στους οποίους το γαλακτικό ανιόν ή τα κετοανιόντα μετατρέπονται γρήγορα σε HCO_3^- .

Σε σπάνιες περιπτώσεις η χορήγηση μαζικών μεταγίσεων (8 φιάλες αίμα σε βραχύ χρονικό διάστημα) είναι δυνατό να προκαλέσει μεταβολική αλκάλωση που οφείλεται στη μετατροπή των κιτρικών (που χρησιμεύουν ως αντιπηκτικά) σε HCO_3^- . Επιπρόσθετα, η χορήγηση προϊόντων πλάσματος που χορηγούνται για την έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου και περιέχουν ακετοξικά (ως πηγή HCO_3^-) και κιτρικά (ως συντηρητικά) που μετατρέπονται γρήγορα σε HCO_3^- επίσης μπορεί να προκαλέσει μεταβολική αλκάλωση.

Επίσης σε ορισμένους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας χορηγούνται κιτρικά ως αντιπηκτικά αντί της ηπαρίνης. Η χορήγηση κιτρικών σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να προκαλέσει παρατεταμένη μεταβολική αλκάλωση. Τέλος, η χορήγηση αλατοκορτικοειδών (π.χ. φθοριοϋδροκορτιζόνης) έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υποκαλιαιμικής μεταβολικής αλκάλωσης.

Αναπνευστική οξέωση

Η χορήγηση σε μεγάλες δόσεις φαρμάκων που καταστέλλουν το αναπνευστικό κέντρο (οπιούχων, βαρβιτουρικών, αναισθητικών, ηρεμιστικών), καθώς και φαρμάκων που βλάπτουν τους αναπνευστικούς μύς (π.χ. αμινογλυκοσιδών) είναι δυνατό να προκαλέσει αναπνευστική οξέωση. Ο προκαλούμενος από τις αμινογλυκοσίδες νευρομυϊκός αποκλεισμός παρατηρείται σπάνια μετά από ενδοπλευρική ή ενδοπεριτοναϊκή ενστάλλαξη μεγάλων δόσεων αυτών των φαρμάκων (αλλά και μετά από ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση) ιδιαίτερα όταν ταυτόχρονα χορηγούνται αναισθητικά ή άλλα φάρμακα που προκαλούν νευρομυϊκό αποκλεισμό. Η πιθανότητα εμφάνισης νευρομυϊκού αποκλεισμού από αμινογλυκοσί-

δες αυξάνεται σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της απέκκρισης των φαρμάκων. Έχει αναφερθεί εξαιρετικά σπάνια υποαερισμός και υπερκαπνία σε ασθενείς που παίρνουν κινολόνη.

Αναπνευστική αλκάλωση

Ακόμα και θεραπευτικές δόσεις σαλικυλικών προκαλούν ήπια αναπνευστική αλκάλωση, η οποία συσχετίζεται με τη δόση του φαρμάκου και τη διάρκεια της θεραπείας. Άλλα φάρμακα που επίσης διεγείρουν τον κυψελιδικό αερισμό και προκαλούν υποκαπνία και αναπνευστική αλκάλωση είναι η νικοτίνη, αμινοφυλλίνη, οι κατεχολαμίνες και η προγεστερόνη.

Πίνακας 1. ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ

<u>Μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων</u>	
	<ul style="list-style-type: none">• Δηλητηρίαση από σαλικυλικά (σε συνδυασμό με αναπνευστική αλκάλωση)• Διγουανίδια (γαλακτική οξέωση)• Zidovudine-stavudine σε ασθενείς με το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας
<u>Μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων</u>	
	<ul style="list-style-type: none">• Χολεστυραμίνη• Φάρμακα που προκαλούν:
ΝΣΟ τύπου I:	Αμφοτερικίνη-B Λίθιο (Li) Foscarnet Vanadate Ιφωσφαμίδη
ΝΣΟ τύπου II:	Ακεταζολαμίδη Cisplatin, Βαλπροϊκό οξύ Στρεπτοζοτοξίνη Cidovir Τετρακυκλίνη που έληξε Azacitidine Γενταμυκίνη
ΝΣΟ τύπου IV:	Σπειρονολακτόνη Κυκλοσπορίνη Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοστενσίσης II Ηπαρίνη (κλασσική ή και χαμηλού μοριακού βάρους) Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη Τριμεθοπρίμη Αμιλορίδη Πενταμιδίνη

Η συνέχεια του **Πίνακας 1.** στη σελίδα 15



ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ

Νέα από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA)

Αντικαταθλιπτικά της ομάδας των SSRIs και SNRIs σε παιδιά και εφήβους

Η Επιστημονική Επιτροπή για τα Φάρμακα Ανθρώπινης Χρήσης (CHMP) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) εξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα για τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα της ομάδας των SSRIs και SNRIs κυρίως σε σχέση με τη χρήση τους στον παιδιατρικό πληθυσμό. Με βάση τα δεδομένα αυτά θεωρείται ότι υπάρχουν ενδείξεις αύξησης της αυτοκτονικής συμπεριφοράς στα παιδιά και τους εφήβους που ελάμβαναν SSRIs και SNRIs.

Η αυτοκτονική συμπεριφορά εκδηλώνεται με απόπειρες αυτοκτονίας, με αυτοκτονικό ιδεασμό, καθώς και με εχθρότητα και συναισθηματικές διακυμάνσεις. Παρόλα αυτά από τις κλινικές μελέτες δεν προκύπτουν θάνατοι παιδιών ή εφήβων που σχετίζονται με αυτοκτονία.

Με βάση τα παραπάνω η Επιστημονική Επιτροπή για τα Φάρμακα Ανθρώπινης Χρήσης εξέφρασε την ανησυχία της για τη δημόσια υγεία σε σχέση με την ασφαλή χρήση αυτών των φαρμάκων σε παιδιά και εφήβους με κατάθλιψη, άγχος και σχετικές διαταραχές και προτείνει την περαιτέρω έρευνα του θέματος σε κοινοτικό επίπεδο. Μέχρι τη διεξαγωγή των σχετικών μελετών σε κοινοτικό επίπεδο οι συνταγογράφοι και οι γονείς των ασθενών πρέπει να γνωρίζουν ότι:

- Τα αντικαταθλιπτικά της ομάδας των SSRIs και SNRIs δεν έχουν εγκριθεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση για τη θεραπεία της κατάθλιψης και των διαταραχών άγχους των παιδιών και των εφήβων

- Γενικά τα φάρμακα αυτά δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες γιατί οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο για αυτοκτονικές συμπεριφορές (απόπειρες αυτοκτονίας, αυτοκτονικές σκέψεις)

- Παρόλα αυτά σε κάποιες περιπτώσεις η απόφαση για τη χορήγηση τους βασίζεται στις ανάγκες της κλινικής πρακτικής.

Στις περιπτώσεις αυτές οι γιατροί πρέπει να παρακολουθούν προσεκτικά τους ασθενείς για την εκδήλωση αυτοκτονικών συμπεριφορών, αυτοτραυματισμών και εχθρότητας ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας.

- Στην περίπτωση αυτή η θεραπεία δεν πρέπει να διακόπτεται από τους ασθενείς ή τους γονείς χωρίς να ζητηθεί η γνώμη του θεράποντα ιατρού δεδομένου ότι υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων στέρησης (όπως ζάλη, προβλήματα στον ύπνο και άγχος) από την απότομη διακοπή τους.

- Όταν πρόκειται να διακοπεί η θεραπεία πρέπει η δόση να μειώνεται σταδιακά για μερικές εβδομάδες ή μήνες

- Οι ασθενείς ή οι γονείς που έχουν οποιαδήποτε σχετική ανησυχία πρέπει να επισκέπτονται το θεράποντα ιατρό και να συζητούν τη θεραπεία μαζί του.

Σημαντική Πληροφορία Ασφάλειας σχετικά με τον κίνδυνο εγκεφαλικών αγγειακών συμβαμάτων σε ηλικιωμένους ασθενείς που λαμβάνουν Αριπιπρασόλη (Abilify) για ψύχωση που συσχετίζεται με άνοια ή διαταραχές συμπεριφοράς.

Η ενημέρωση αφορά νέα πληροφορία ασφαλείας για την Αριπιπρασόλη και τη χρήση της σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια. Η Αριπιπρασόλη δεν είναι εγκεκριμένη για τη θεραπεία της ψύχωσης που σχετίζεται με άνοια ή διαταραχές συμπεριφοράς και δεν συνιστάται για χρήση σε αυτή τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Η θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών που λαμβάνουν Αριπιπρασόλη για ψύχωση που

συσχετίζεται με άνοια ή διαταραχές συμπεριφοράς πρέπει να επαναξιολογηθεί και να συζητηθεί με τους ασθενείς ή και με τους ανθρώπους που τους φροντίζουν.

Αυτή η πληροφορία στηρίζεται σε δεδομένα από μελέτες σε 938 ασθενείς με ψύχωση που συσχετίζεται με νόσο του Alzheimer, οι οποίοι συμμετείχαν σε τρεις κλινικές μελέτες με Αριπιπραζόλη.

Πρόκειται για κλινικές μελέτες διάρκειας 10-εβδομάδων, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές (δύο με κυμαινόμενη και μία με σταθερή δόση).

Σε αυτές τις μελέτες, σε ηλικιωμένους ασθενείς [μέση ηλικία: 84 έτη εύρος: 78-88 ετών] που ελάμβαναν Αριπιπραζόλη, αναφέρθηκαν εγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο ή Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο), που σε ορισμένες περιπτώσεις είχαν μοιραία έκβαση.

Συνολικά το 1,3%

των ασθενών που ελάμβανε Αριπιπραζόλη εμφάνισε εγκεφαλικές αγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες συγκριτικά με το 0,6% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. **Ωστόσο, αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.**

Σε μία μελέτη αναφέρεται ότι υπήρχε μία συσχέτιση μεταξύ της δοσολογίας και της εμφάνισης εγκεφαλικών αγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ηλικιωμένους ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με Αριπιπραζόλη για ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια. Προς το παρόν όμως δεν είναι δυνατόν να προσδιορισθεί εάν υπάρχει μια δοσολογία η οποία να είναι ελεύθερη κινδύνου.

Νεότερα δεδομένα για την ασφάλεια των κοξιμπών (εκλεκτικών αναστολέων της COX-2).

Νεότερα δεδομένα ασφαλείας όσον αφορά ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό των κοξιμπών (εκλεκτικών αναστολέων της COX-2) προκύπτουν μετά από επανεξέταση τους σε Ευρωπαϊκό επίπεδο.

Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 αυξάνουν τον κίνδυνο για θρομβωτικά επεισόδια, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο ή κάποια μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs)

Ο κίνδυνος αυτός για καρδιαγγειακά επεισόδια αυξάνεται με τη δόση των φαρμάκων και τη διάρκεια χορήγησής τους.

Με βάση τα παραπάνω οι βασικές συμβουλές για τις κοξίμπες μπορεί να διατυπωθούν ως εξής:

Νεότερες συμβουλές για όλους τους εκλεκτικούς αναστολείς των COX-2 (celecoxib, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib)

✓ **Ασθενείς με διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιοπάθεια ή εγκεφαλική αγγειακή νόσο πρέπει να διακόψουν τους εκλεκτικούς αναστολείς των COX-2 και να λάβουν άλλη εναλλακτική θεραπεία.** Επιπλέον η υπάρχουσα αντένδειξη για τη σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια επεκτείνεται και περιλαμβάνει τώρα και την μετρίου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια (σταδίου II - IV κατά NYHA)

✓ **Για όλους τους ασθενείς πρέπει να εξετάζεται ο κίνδυνος από το γαστρεντερικό και το καρδιαγγειακό σύστημα πριν τη χορήγηση ενός εκλεκτικού αναστολέα των COX-2, ιδιαίτερα για τους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιοπάθεια, καθώς και για τα άτομα που παίρνουν χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέως (για την πρωτοπαθή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων)**

✓ **Η κατώτερη αποτελεσματική δόση των εκλεκτικών COX-2 αναστολέων πρέπει να χρησιμοποιείται για όσο το δυνατό μικρότερο χρονικό διάστημα.** Συνιστάται η περιοδική επανεξέταση των ασθενών ιδιαίτερα αυτών με οστεοαρθρίτιδα στους οποίους η φαρμακευτική θεραπεία μπορεί να διακοπεί.

Νέα συμβουλή για την etoricoxib

Η Etoricoxib μπορεί να σχετίζεται με πιο συχνές και πιο σοβαρές επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση από ότι οι άλλοι εκλεκτικοί αναστολείς COX-2 και τα NSAIDs, ιδιαίτερα όταν χορηγείται σε υψηλές δόσεις.

· Η θεραπεία με etoricoxib δεν πρέπει να αρχίσει σε ασθενείς με όχι καλά ρυθμισμένη υπέρταση

· Συνιστάται προσεκτικός έλεγχος της αρτηριακής πίεσεως σε ασθενείς που λαμβάνουν etoricoxib.

Υπενθύμιση για valdecoxib / parecoxib

Υπενθυμίζεται ότι η χορήγηση valdecoxib και parecoxib μπορεί να συνοδεύεται από μεγαλύτερη επίπτωση σοβαρών δερματολογικών αντιδράσεων (π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson,

τοξική επιδερμική νεκρόλυση) σε σύγκριση με τους άλλους εκλεκτικούς COX 2 αναστολείς. Η θεραπεία με valdecoxib/parecoxib πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη εκδήλωση δερματικού εξανθήματος ή οποιουδήποτε άλλου συμπτώματος υπερευαισθησίας.

Συνοπτικό Ιστορικό

Το 2004, τα δεδομένα κλινικών μελετών για την rofecoxib, celecoxib, valdecoxib, arecoxib έδειξαν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια.

Η rofecoxib αποσύρθηκε από την αγορά το Σεπτέμβριο του 2004.

Τον Φεβρουάριο του 2005 ο ΕΜΕΑ ανακώινωσε νεότερα δεδομένα ασφάλειας για τα φάρμακα **celecoxib, etoricoxib, valrecoxib, parecoxib** και ξεκίνησε η διαδικασία Επείγοντος Περιορισμού Ασφάλειας (USR/Urgent Safety Restriction).

Σύμφωνα με τη διαδικασία αυτή οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας των ως άνω προϊόντων σε συνεννόηση με τον ΕΟΦ έχουν στείλει στους υγειονομικούς της χώρας σχετική ενημερωτική επιστολή «Αγαπητέ Γιατρέ».

Παράλληλα έχει ξεκινήσει στους οργανισμούς φαρμάκων η τροποποίηση της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (SPCs) και του Φύλλου Οδηγιών για το Χρήστη (PIL) για όλες τις κοξίμπες με επείγουσα διαδικασία.

Ο ΕΟΦ εξέδωσε σχετικό Δελτίο Τύπου; βλέπε

και την ιστοσελίδα του ΕΟΦ (www.eof.gr).

Η επανεξέταση της σχέσης κινδύνου/οφέλους των εκλεκτικών αναστολέων των COX-2 συνεχίζεται σε ευρωπαϊκό επίπεδο και ο ΕΟΦ θα ενημερωθεί για τα νεότερα δεδομένα.

Ιματινίμπη (Glivec) : Ενημέρωση για προκλινικά ευρήματα που αφορούν καρκινογένεση

Η ενημέρωση αφορά σε ευρήματα μίας μελέτης διάρκειας δύο ετών σε επίμνες (ισόβια έκθεση στο φάρμακο) που έδειξε αυξημένη καρκινογένεση με τη χρήση ιματινίμπης.

Σε αυτή τη μελέτη χορηγήθηκαν δόσεις των 15, 30 και 60 mg/kg για δύο χρόνια σε επίμνες, οι οποίοι στη συνέχεια μετά τη θανάτωση

υποβλήθηκαν σε τοξικολογικό έλεγχο. Στατιστικά παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση καλοήθων και κακοήθων όγκων των αδένων της ακροποσθίας/κλειτορίδος στις δόσεις των 30 και 60 mg/kg/ημέρα (που αντιπροσωπεύουν έκθεση περίπου ανάλογη με 0.5 έως 1.7 φορές σε σχέση με την καθημερινή έκθεση ενός ατόμου στην Ιματινίμπη με δοσολογία 400 mg/ημέρα).

Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης καλοήθων και κακοήθων όγκων του νεφρού και καλοήθων όγκων της ουροδόχου κύστης μόνο στη δόση των 60 mg/kg/ημέρα (που αντιπροσωπεύει έκθεση περίπου 1.7 έως 4.1 φορές σε σχέση με την καθημερινή έκθεση ενός ατόμου στην ιματινίμπη με δοσολογία 400 mg/ημέρα). Η αξιολόγηση των άλλων οργάνων βρίσκεται σε εξέλιξη.

Το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα για την ιματινίμπη σε ασθενείς που πάσχουν από χρόνια μυελογενή λευχαιμία και στρωματικούς όγκους του γαστρεντερικού συστήματος είναι 400-600 mg ημερησίως σε μία δόση ως μονοθεραπεία. Σε περιπτώσεις ανεπαρκούς ανταπόκρισης στην αρχική δόση, ή υποτροπής, η ημερήσια δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε 800 mg.

Μία πρόσφατη ανάλυση των δεδομένων κλινικής ασφάλειας από ερευνητικές μελέτες σε 9.518 ασθενείς δεν έδειξε αύξηση της συνολικής επίπτωσης των κακοηθειών ή της συχνότητας εμφάνισης όγκων της ουροδόχου κύστης, των νεφρών, ή του προστάτη σε ασθενείς που έλαβαν ιματινίμπη σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό.

Ωστόσο, από αυτά τα κλινικά δεδομένα δεν μπορούν να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα, αφού οι λανθάνουσες περιόδους για την εμφάνιση αυτών των καρκίνων μπορεί να είναι μεγάλες.

Λαμβάνοντας υπόψη την απειλητική για τη ζωή φύση των νόσων για τις οποίες η ιματινίμπη έχει δείξει αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, δεν υπάρχουν προφανείς αλλαγές στην ολική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου για τις ισχύουσες εγκεκριμένες ενδείξεις του φαρμάκου.

Οι ιατροί πρέπει να συνεχίζουν να αξιολογούν προσεκτικά τους ασθενείς που λαμβάνουν ιματινίμπη και οι οποίοι εμφανίζουν συμπτώματα και σημεία από το ουροποιητικό και γεννητικό σύστημα ή άλλα μη-αναμενόμε-

να συμπτώματα και σημεία.

Γαλανταμίνη (Reminyl): Ενημέρωση για διερεύνηση των δεδομένων ασφάλειας

Η Γαλανταμίνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ήπιας έως μετρίως σοβαρής άνοιας τύπου Alzheimer. Αποτελέσματα από δύο νέες μη δημοσιευμένες μελέτες σε ασθενείς με ήπια γνωσιακή διαταραχή (MCI), μια ένδειξη που δεν έχει εγκριθεί στην χώρα μας, έδειξαν αυξημένη θνησιμότητα στην ομάδα που έπαιρνε γαλανταμίνη σε σύγκριση με την ομάδα που έπαιρνε εικονικό φάρμακο. Ο ΕΟΦ έχει ξεκινήσει την αξιολόγηση των νέων δεδομένων του φαρμάκου σε συνεργασία με τις άλλες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Μέχρι να υπάρξουν νεότερα δεδομένα, δεν συνιστάται θεραπεία με το φάρμακο, εκτός των εγκεκριμένων ενδείξεων. Οι ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer, πρέπει να αντιμετωπίζονται και να παρακολουθούνται σύμφωνα με τα ισχύοντα για την αντιμετώπιση της άνοιας και σύμφωνα με τους όρους χορήγησης που έχουν εγκριθεί από τον ΕΟΦ.

ΘΕΜΑΤΑ ΥΛΙΚΟ-ΕΠΑΓΓΡΥΠΝΗΣΗΣ Ενημέρωση σχετικά με πιθανό πρό- βλημα από συγκεκριμένη σειρά απι- νωτών του ομίλου εταιρειών MEDTRONIC MARQUIS

Σχετικά, με το θέμα των απινιδωτών του ομίλου εταιρειών MEDTRONIC MARQUIS, ο ΕΟΦ ενημερώνει ότι το πιθανό πρόβλημα

αφορά μόνο εκείνους τους απινιδωτές του ομίλου, οι οποίοι έχουν μπαταρίες που έχουν κατασκευαστεί πριν τον Δεκέμβριο 2003 και συγκεκριμένα:

Αριθμός μοντέλου και Εμπορική ονομασία
Model 7230 Marquis TM VR
Model 7232 Marquis TM VR
Model 7274 Marquis TM DR
Model 7277 InSync Marquis TM
Model 7278 Maximo TM DR
Model 7279 InSync III Marquis TM
Model 7285 InSync III Protect
Model 7289 InSync III Marquis TM

Οι συγκεκριμένες αυτές συσκευές είναι δυνατόν να εμφανίσουν μία ταχεία αποφόρτιση της μπαταρίας εξαιτίας ενός εσωτερικού μηχανισμού ηλεκτρικής διαρροής της ίδιας της μπαταρίας. Επειδή υπάρχει πιθανότητα και στην Ελλάδα ορισμένες συσκευές να εμφανίσουν το πρόβλημα που προαναφέρθηκε, έγινε σχετική ενημέρωση των ειδικών ιατρών προκειμένου να έρθουν σε επαφή με τους ασθενείς τους ως ένα προληπτικό μέτρο. Σημειώνεται ότι μέχρι σήμερα δεν έχει αναφερθεί οποιοδήποτε σχετικό πρόβλημα στον ΕΟΦ. Ο ΕΟΦ ενημερώνει τους θεράποντες ιατρούς ότι οποιοδήποτε σχετικό με το θέμα ανεπιθύμητο συμβάν προκύψει σε ασθενείς τους, πρέπει να το αναφέρουν στον ΕΟΦ συμπληρώνοντας το ειδικό έντυπο «Αναφοράς Περιστατικών Χρηστών Ιατροτεχνολογικών Προϊόντων». Τέλος ο ΕΟΦ, συνιστά στους ασθενείς που επιθυμούν να λάβουν περισσότερες πληροφορίες για το είδος του απινιδωτού που τους έχει εμφυτευθεί να επικοινωνήσουν με το θεράποντα ιατρό τους.

Δήλωση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) για την αναστολή της χρήσης του Φαρμάκου BEXTRA

Μετά από συζητήσεις με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA), η εταιρεία Pfizer συμφώνησε να αναστείλει τη χρήση του φαρμάκου BEXTRA (valdecoxib) στην Ευρώπη, ως ένα προσωρινό μέτρο μέχρι να ολοκληρωθεί η αξιολόγηση των κοζιμπών (εκλεκτικών αναστολέων της COX-2). Η εταιρεία Pfizer συμφώνησε να προβεί σε παρόμοιες ενέργειες στις ΗΠΑ μετά από αίτημα του FDA. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων πραγματοποιεί αναθεώρηση των δεδομένων ασφαλείας των αναστολέων της COX-2. Το Φεβρουάριο του 2005 έχουν εισαχθεί στα πληροφοριακά στοιχεία όλων των αναστολέων της COX-2 που προορίζονται για ιατρούς και ασθενείς αντενδείξεις και προειδοποιήσεις που αφορούν τους κινδύνους καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο Οργανισμός είχε εκδώσει επίσης μια δήλωση στις 15 Δεκεμβρίου 2004 σχετικά με την ασφάλεια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (επέμβαση CABG)

και την εμφάνιση σοβαρών δερματικών αντιδράσεων που έχουν σχέση με δύο φάρμακα στα οποία περιλαμβάνεται και το BEXTRA. Καθορίστηκαν αντενδείξεις για τη χρήση αυτών των φαρμάκων σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση CABG και προειδοποιήσεις για την εμφάνιση σοβαρών δερματικών αντιδράσεων. Μέχρι την ολοκλήρωση της συνεχιζόμενης αναθεώρησης συνιστάται στους ιατρούς να παρακολουθούν προσεκτικά τους ασθενείς που ελάμβαναν το BEXTRA και να μην χορηγούν το φάρμακο σε καινούργιους ασθενείς. Οι ασθενείς που λαμβάνουν BEXTRA πρέπει να έλθουν σε επαφή με τον ιατρό τους. Ο Οργανισμός θα εξακολουθήσει να ελέγχει την ασφάλεια των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2 και να εξετάζει όλα τα νέα δεδομένα μόλις έλθουν σε γνώση του. Περαιτέρω ενημέρωση θα πραγματοποιηθεί μετά τη συνεδρίαση της Επιστημονικής Επιτροπής Φαρμακευτικών Προϊόντων (CHMP) του Οργανισμού στις 18-21 Απριλίου 2005.

Μεταβολική αλκάλωση

- Διουρητικά (θειαζιδικά διουρητικά ή διουρητικά της αγκύλης)
- Καρβενικιλίνη-τικαρσιλλίνη -νατριούχος πενικιλίνη σε υψηλές δόσεις
- Αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο
- NaHCO₃ (κατά τη διάρκεια της θεραπείας της μεταβολικής οξέωσης)
- Αλατοκορτικοειδή (π.χ. φθοριούδροκορτιζόνη)
- Κιτρικά και ακετοξεικά

Αναπνευστική οξέωση

- Φάρμακα που καταστέλλουν το αναπνευστικό κέντρο:
Οπιούχα, αναισθητικά, ηρεμιστικά, βαρβιτουρικά
- Φάρμακα που βλάπτουν τους αναπνευστικούς μύες:
Αμινογλυκοσίδες

Αναπνευστική αλκάλωση

- Δηλητηρίαση από σαλικυλικά
- Αμινοφυλλίνη, κατεχολαμίνες, προγεστερόνη, νικοτίνη

Βιβλιογραφίες:

1. Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, De La Tribonniere X, Amiel C, Maurage CA, Robin S, Sablonniere B, Dhennain C, Mouton Y. Symptomatic hyperlactataemia: emerging complication of antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14: 2723-2730.
2. John M, Mallal S. Hyperlactatemia syndromes in people with HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15: 23-29.
3. Misbin RI, Green L, Stabel BV, et al. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998;338: 265-266.
4. Calabrese AT, Coley KC, DaPos SV, Swanson D, Rao RH. Evaluation of prescribing practices: risk of lactic acidosis with metformin therapy. *Arch Intern Med* 2002;162: 434-437.
5. Galla JH. Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11: 369-375.
6. Foter GT, Varizi ND, Sassoon CS. Respiratory alkalosis. *Respir Care* 2001;46: 384-391.
7. Epstein SK, Singh N. Respiratory acidosis. *Respir Care* 2001; 46: 366-383.
8. Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 2160-2170.
9. Dargan PI, Wallace CI, Jones AL. An evidence based flowchart to guide the management of acute salicylate (aspirin) overdose. *J Emerg Med* 2002;19: 206
10. Bell AJ, Duggin D. Acute methyl salicylate toxicity complicating herbal skin treatment for psoriasis. *Emerg Med* 2002;14: 188-190.
11. Claessens Y-E, Cariou A, Monchi M, et al. Detecting life-threatening lactic acidosis related to nucleoside -analog treatment of human immunodeficiency virus-infected patients, and treatment with L-carnitine. *Crit Care Med* 2003;31: 1042-1047.
12. Beall DP, Scofield RH. Milk-alkali syndrome associated with carbonate consumption. *Medicine* 1985;74: 89-99.
13. Lipner HI, Ruzany F, Dasgupta M et al. The behavior of carbenicillin as a nonreabsorbable anion. *J Lab clin Med* 1975;86: 183-186.
14. Kelleher SP, Schulman G. Severe metabolic alkalosis complicating regional citrate hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1987;9: 235-240.
15. Siamopoulos KC, Elisaf M, Katopodis K. Iatrogenic hyperkalaemia-points to consider in diagnosis and management. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13: 2402-6.

Σύγχρονη θεραπεία ιογενών ηπατίτιδων B και C

Σήμερα υπολογίζεται ότι 400 περίπου εκατομμύρια άτομα έχουν χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV), η οποία αποτελεί την πιό συχνή αιτία κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε όλο τον κόσμο¹. Η λοίμωξη από τον HBV θεωρείται ετερογενής νόσος και η πορεία της εξαρτάται από παράγοντες που σχετίζονται με τους ασθενείς (ηλικία, ανοσολογική κατάσταση, φύλο) και τον ίδιο τον ιό (γονότυπος του ιού, μεταλλαγές)².

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

Σε ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα B δεν απαιτείται θεραπεία. Οι συστάσεις για θεραπεία των ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη εξαρτώνται από τη φάση της φυσικής ιστορίας της νόσου. Αυτή διακρίνεται στην HBeAg θετική χρόνια ηπατίτιδα B (ΧΗΒ), τη χρόνια ανενεργό φορία του HBV και την HBeAg αρνητική (anti-HBe θετική) χρόνια ηπατίτιδα B². Επίσης σημαντικά στοιχεία στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων αποτελούν η παρουσία ή μη αντιρροπούμενης κίρρωσης και η συνλοίμωξη με άλλους ιούς (ιός ηπατίτιδας D, HIV).

Τα εργαλεία, που χρησιμοποιούμε για την εκτίμηση των ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη είναι η μέτρηση των τρανσαμινασών (ALT, AST), ο ποσοτικός προσδιορισμός του HBV-DNA και η βιοψία ήπατος.

ΕΙΡΗΝΗ
ΡΗΓΟΠΟΥΛΟΥ
και
ΓΕΩΡΓΙΟΣ
Ν. ΝΤΑΛΕΚΟΣ

*Ηπατολογικό Ιατρείο &
Ερευνητικό Εργαστήριο
Παθολογίας
Τομέας Παθολογίας,
Ιατρικό Τμήμα
Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας*

διάκριση μεταξύ των διαφόρων φάσεων της χρόνιας HBV λοίμωξης.

Για τη μέτρηση του HBV-DNA στους ασθενείς, που χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα ιαίμας, πρέπει να προτιμούνται μέθοδοι με μεγάλη ευαισθησία, όπως η PCR. Είναι γεγονός ότι μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα, που να μπορούν να καθορίσουν ποιά επίπεδα HBV-DNA σχετίζονται με εξέλιξη της ηπατικής νόσου και επομένως δεν υπάρχει ακόμα ομοφωνία για τα επίπεδα ιαίμας πάνω από τα οποία κρίνεται απαραίτητη η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ΧΗΒ. Σε συνέδριο του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ (NIH) το 2001 προτάθηκε το όριο των 105copies/ml σαν κριτήριο για τη διάγνωση της χρόνιας HBV λοίμωξης³.

Σκοπός της διενέργειας βιοψίας ήπατος είναι η εκτίμηση του βαθμού της ηπατικής βλάβης και ο αποκλεισμός άλλων ηπατικών νοσημάτων. Παράλληλα προσφέρει πληροφορίες σημαντικές για την πρόγνωση και την πιθανότητα ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Σκοπός της αντιικής θεραπείας είναι η καταστολή της αναπαραγωγής του HBV, που οδηγεί σε ύφεση της νόσου, σε αναστολή της εξέλιξής της σε κίρρωση και ως εκ τούτου σε πρόληψη της εμφάνισης ηπατικής ανεπάρκειας και ηπατοκυτταρικού καρκίνου.

Ιδανικός στόχος της αντιικής θεραπείας είναι η απώλεια του αντιγόνου επιφανείας (HBsAg) και η εμφάνιση του αντίστοιχου αντισώματος (anti-HBs), που σηματοδοτούν την ίαση από τη λοίμωξη από τον HBV. Με τις υπάρχουσες όμως θεραπείες αυτός δεν θεωρείται επιτυχής στόχος.

Η απόφαση για την έναρξη της θεραπείας τόσο στην HBeAg θετική όσο και στην HBeAg αρνητική ΧΗΒ πρέπει να βασίζεται στην παρουσία αυξημένων ALT/AST, στην ύπαρξη τουλάχιστον μέτριας φλεγμονώδους δραστηριότητας και ίνωσης, στην παρουσία HBeAg ή/και σημαντικής ιαίμας (> 105 copies/ml), ενώ είναι απαραίτητο να έχουν αποκλειστεί άλλες αιτίες ηπατικής νόσου³.

Η θεραπευτική απόφαση είναι πιο εύκολη στους ασθενείς με HBeAg θετική ΧΗΒ, όπου η παρουσία HBeAg σηματοδοτεί την ύπαρξη ενεργού ιικού πολλαπλασιασμού. Αντίθετα, στους ασθενείς με HBeAg αρνητική/anti-HBe θετική ΧΗΒ δεν έχουν ακόμα καθοριστεί τα επίπεδα του HBV-DNA πάνω από τα οποία η αντιική θεραπεία είναι επιβεβλημένη⁴.

Σύμφωνα με τις συστάσεις του NIH των ΗΠΑ η ανταπόκριση στη θεραπεία διακρίνεται σε βιοχημική (ομαλοποίηση των τρανσαμινασών), ιολογική (αρνητικοποίηση του HBV-DNA ή μείωση του HBV-DNA < 10⁵ copies/ml και απώλεια του HBeAg στους ασθενείς με HBeAg θετική ΧΗΒ) και ιστολογική (μείωση της κλίμακας νέκρωσης και φλεγμονής άνω των 2 βαθμών σε σχέση με την προθεραπείας βιοψία). Ορίζεται δε ως μακροχρόνια όταν το θεραπευτικό αποτέλεσμα διατηρείται για τουλάχιστον 6-12 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας⁵. Πλήρης ανταπόκριση θεωρείται η συνδυασμένη βιοχημική και ιολογική μακροχρόνια ανταπόκριση και η απώλεια του HBsAg με εμφάνιση anti-HBs⁵.

ΙΤΙΛΛΑ

Τα εγκεκριμένα φάρμακα που διαθέτουμε σήμερα για τη θεραπεία ασθενών με ΧΗΒ είναι η Ιντερφερόνη-α (IFN-α), η λαμβουδίνη και η αδεφοβίρη. Τελευταία χρησιμοποιούνται οι πεγκυλιωμένες IFN-α, που έχουν προκύψει από την προσθήκη ενός μορίου polyethylene glycol (PEG) στις κλασικές IFN-α. Αυτές έχουν μακρότερο χρόνο ημίσειας ζωής και χορηγούνται μια φορά την εβδομάδα.

Η IFN-α διαθέτει αντιική, ανοσοτροποποιητική και αντινεοπλασματική δράση⁶. Η IFN-α έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της ΧΗΒ από το 1992. Η αντιική της δράση θεωρείται ότι οφείλεται στην επαγωγή κυτταρικών ενζύμων, όπως η 2'5' αδενυλική συνθετάση και η PKR (IFN-induced protein kinase), οι οποίες παρεμβαίνουν στη σύνθεση των ιικών πρωτεϊνών. Παράλληλα, η IFN-α φαίνεται ότι επάγει την κυτταρική ανοσιακή απάντηση μέσω ενίσχυσης της έκφρασης των τάξης I μορίων ιστοσυμβατότητας στα κύτταρα, αύξηση της έκφρασης των Fc υποδοχέων για IgG ανοσοσφαιρίνες, ενεργοποίηση των φυσικών φονικών λεμφοκυττάρων αλλά και μέσω άλλων μηχανισμών⁷.

Η λαμβουδίνη [(-)-2',3'-διδεοξυ-3'-θειακυτιδίνη ή 3TC] είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο με ισχυρή αντιική δράση. Ο ενεργός τριφωσφορικός μεταβολίτης της λα-

μβουδίνης έχει ανταγωνιστική ανασταλτική δράση επί της HBV-εξαρτώμενης αλλά και της RNA-εξαρτώμενης DNA πολυμεράσης του ιού⁸.

Η αδεφοβίρη [9-(2-phosphonylmethyl)-adenine, PMEΑ] είναι νεότερο νουκλεοσιδικό ανάλογο, παράγωγο της μονοφωσφορικής αδενοσίνης με ευρεία αντιική δράση. Λόγω πτωχής βιοδιαθεσιμότητας χορηγείται από το στόμα ως διπιβαλική αδεφοβίρη (adefovir dipiroxil)⁹. Η αδεφοβίρη είναι δραστική έναντι φυσικών στελεχών του HBV^{10,11} αλλά και έναντι των μεταλλαγμένων στελεχών (YMDD), που αναδύονται κατά τη θεραπεία με λαμβουδίνη¹².

ΗΒεΑg θετική χρονία ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ)

Ένδειξη για θεραπεία δεν έχουν όλοι οι ασθενείς με ΗΒεΑg θετική ΧΗΒ. Καλύτεροι προγνωστικοί δείκτες ανταπόκρισης στη θεραπεία αποτελούν τα επίπεδα του HBV-DNA και των τρανσαμινασών³. Ασθενείς με φυσιολογικές τρανσαμινάσες ή τιμές τρανσαμινασών μικρότερες από το διπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής (<2 Α.Φ.Τ.) έχουν μικρή πιθανότητα ανταπόκρισης στη θεραπεία και γι αυτό το λόγο δεν πρέπει να θεραπεύονται¹³.

ΗΒεΑg θετικοί ασθενείς με φυσιολογικές τρανσαμινάσες και αυξημένα επίπεδα HBV-DNA πρέπει να παρακολουθούνται ανά διαστήματα 3- 6 μηνών, γιατί ένα ποσο-



στό έως και 40% αυτών θα εμφανίσει αναζωπύρωση της νόσου με αύξηση των τρανσαμινασών, που σε κάποιους από αυτούς θα οδηγήσει σε αρνητικοποίηση του HBeAg¹⁴. Άτομα με αυξημένες τρανσαμινάσες και υψηλό HBV-DNA (> 10⁵ copies/ml), που θα παραμείνουν HBeAg θετικά μετά από παρακολούθηση 3-6 μηνών είναι υποψήφια για θεραπεία και χρειάζονται να υποβληθούν σε βιοψία ήπατος.

Δεν υπάρχουν στοιχεία, που να συνηγορούν υπέρ της υπεροχής κάποιου εκ των τριών εγκεκριμένων φαρμάκων στη θεραπεία των HBeAg θετικών ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη. Στην επιλογή του θεραπευτικού σχήματος πρέπει να συνεκτιμούνται εκτός από τα εκάστοτε χαρακτηριστικά των ασθενών τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των τριών φαρμάκων. Στα πλεονεκτήματα της IFN-α συγκαταλέγονται η βραχεία χορήγησή της, η διατήρηση του θεραπευτικού αποτελέσματος σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών και η μη εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών του HBV, ενώ στα μειονεκτήματα αναφέρονται το υψηλό κόστος της και οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγησή της, κάποιες εκ των οποίων μπορεί να είναι σοβαρές. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση IFN-α είναι η γριππώδης συνδρομή, η καταβολή, η καταστολή του μυελού και συναισθηματικές διαταραχές. Η λαμβουδίνη στη δοσολογία των 100 mg την ημέρα, πλεονεκτεί ως προς το χαμηλότερο κόστος (εφόσον χορηγείται για 12 μήνες), την καλή ανοχή και ασφάλεια, ενώ μειονεκτεί ως προς τη συχνή ανάδυση των ανθεκτικών στελεχών του HBV με την παρατεταμένη θεραπεία. Η αδεφοβίρη είναι καλά ανεκτή στη δοσολογία των 10mg την ημέρα, με μικρή συχνότητα ανάδυσης ανθεκτικών στελεχών κατά τη θεραπεία, ενώ μειονεκτεί σημαντικά ως προς το υψηλό κόστος της.

Η χορήγηση IFN-α σε δόσεις 5MU καθημερινά ή 10MU τρεις φορές την εβδομάδα για 16-24 εβδομάδες οδηγεί σε μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση στο 25-40% (κάθαρση του HBV-DNA και ορομετατροπή του HBeAg σε anti-HBe)¹⁵. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μετανάλυση στην οποία συμπεριλήφθηκαν 24 τυχαιοποιημένες μελέτες και 1299 ασθενείς συνολικά, η θεραπεία με IFN-α είχε σαν αποτέλεσμα την αρνητικοποίηση του HBeAg και την κάθαρση του HBV-DNA με μεθόδους μοριακού υβριδισμού στο 24.3% των ασθενών, που έλαβαν θεραπεία και απώλεια του HBsAg βραχυπρόθεσμα στο 5.6% αυτών των ασθενών¹⁶. Στα μακροπρόθεσμα οφέλη από τη θεραπεία αναφέρεται αυξημένο ποσοστό κάθαρσης του HBsAg (11.4%) συγκριτικά με αυτούς που δεν έλαβαν θεραπεία (2.6%) χωρίς όμως στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την πιθανότητα ρήξης της ηπατικής αντιρρόπησης και την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου¹⁵. Καλοί προγνωστικοί παράγοντες για την ανταπόκριση στη θεραπεία είναι τα χαμηλά επίπεδα HBV-

DNA, οι αυξημένες τιμές τρανσαμινασών, η έντονη νεκροφλεγμονώδης δραστηριότητα προ θεραπείας, η λοίμωξη κατά την ενήλικη ζωή και η μη ασιατική καταγωγή¹⁵. Επιπρόσθετα, οι γονότυποι του HBV φαίνεται ότι επηρεάζουν την έκβαση της θεραπείας. Συγκεκριμένα, οι γονότυποι A και B έχουν συσχετιστεί με υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία με IFN-α συγκριτικά με τους γονότυπους D και C¹⁶.

Επαρκή δεδομένα δεν υπάρχουν για τη χρήση των πηγκυλιωμένων IFN-α στη θεραπεία της HBeAg θετικής ΧΗΒ. Τα αποτελέσματα μιας φάσης II τυχαιοποιημένης μελέτης ήταν ενθαρρυντικά. Συγκρίθηκε η εξαμηνιαία χορήγηση πηγκυλιωμένης IFN-α-2a σε διάφορες δόσεις (90, 180, 270 mg εβδομαδιαίως) με κλασική IFN-α (4.5 MU τρεις φορές την εβδομάδα). Το διάστημα παρακολούθησης ήταν 6 μήνες. Το ποσοστό απώλειας του HBeAg ήταν ανάλογο μεταξύ των ομάδων¹⁷. Τα αποτελέσματα αυτά απομένει να επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερες πολυκεντρικές μελέτες.

Μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες έδειξαν ότι η 12μηνιαία χορήγηση λαμβουδίνης (100 mg την ημέρα) επιτυγχάνει παρόμοια αποτελέσματα με τη μονοθεραπεία με IFN-α για 16 εβδομάδες^{18,19}. Στις μελέτες αυτές φάνηκε ότι 12μηνιαία θεραπεία με λαμβουδίνη οδηγεί σε απώλεια του HBeAg στο 30%, ορομετατροπή σε αντι-HBe στο 15-20% και ιστολογική βελτίωση (μείωση της κλίμακας νέκρωσης και φλεγμονής άνω των 2 βαθμών στο 50-60% των ασθενών)^{18,19}. Η συνεχής χορήγηση του φαρμάκου για 2, 3 και 4 έτη αυξάνει το ποσοστό ορομετατροπής έως και 47%^{20,21,22}. Η πιθανότητα ιολογικής ανταπόκρισης είναι ανάλογη των προθεραπείας επιπέδων των τρανσαμινασών και αυξάνει σημαντικά στους ασθενείς με τιμές τουλάχιστον διπλάσιες των ανώτερων φυσιολογικών²³. Η διάρκεια χορήγησης λαμβουδίνης μετά την ορομετατροπή αποτελεί τη σημαντικότερη παράμετρο, που καθορίζει τη διατήρηση του ευνοϊκού αποτελέσματος. Συνέχιση της θεραπείας με λαμβουδίνη για τουλάχιστον 8 μήνες μετά την ορομετατροπή από HBeAg σε αντι-HBe έχει συσχετιστεί με μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση έως και στο 80% των περιπτώσεων²⁴. Η χορήγηση διπιβαλικής αδεφοβίρης για 48 εβδομάδες επιτυγχάνει βιοχημική και ιολογική ανταπόκριση σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών συγκριτικά με τους ασθενείς, που έλαβαν placebo. Το ποσοστό ορομετατροπής HBeAg σε αντι-HBe είναι 12% στους ασθενείς, που έλαβαν διπιβαλική αδεφοβίρη¹⁰.

Το κύριο μειονέκτημα της λαμβουδίνης, όπως και όλων των νουκλεοσιδικών αναλόγων, είναι η πιθανότητα ανάπτυξης ιικής αντοχής κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ως γονοτυπική αντοχή ορίζεται η εμφάνιση μεταβολών στο γονιδίωμα του ιού, που αλλάζουν την

αλληλεπίδραση του αντιικού φαρμάκου και του μοριακού του στόχου και διαγιγνώσκεται είτε με άμεση ανάλυση της αλληλουχίας του γονιδιώματος είτε με τη χρήση ολιγονουκλεοτιδίων για την ανίχνευση γνωστών μεταλλαγών²⁵. Ως φαινοτυπική αντοχή ορίζεται η απώλεια της αποτελεσματικότητας της θεραπείας (επανεμφάνιση της ιαιμίας μετά από αρχική καταστολή) εξαιτίας γονοτυπικής αντοχής. Στους HBeAg θετικούς ασθενείς με ΧΗΒ το ποσοστό εμφάνισης ιικής αντοχής είναι 14-32% μετά 1 έτος θεραπείας με λαμβουδίνη και αυξάνει σε 38%, 49%, 66% μετά 2,3, και 4 χρόνια θεραπείας αντίστοιχα^{18,19,20,21,22}. Οι συχνότερα παρατηρούμενες μεταλλαγές, που έχουν συσχετιστεί με αντοχή στη λαμβουδίνη αναπτύσσονται στο μοτίβο YMDD της περιοχής C της HBV πολυμεράσης²⁶. Ποιά είναι όμως η ακριβής πρόγνωση των ασθενών, που παρουσιάζουν αντοχή στη λαμβουδίνη δεν είναι σαφής. Έχει αναφερθεί βελτίωση της ιστολογικής εικόνας, αλλά και ορομετατροπή σε anti-HBe σε ένα ποσοστό των ασθενών αυτών ακόμα και μετά την εμφάνιση των μεταλλαγμένων στελεχών²¹. Υπάρχουν και μελέτες, στις οποίες αναφέρεται εμφάνιση ηπατικής ανεπάρκειας μετά την ανάδυση ανθεκτικών στελεχών, κυρίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα κίρρωση²⁷.

Η διπιβαλική αδεφοβίρη έχει δράση έναντι όλων των ανθεκτικών στελεχών στη λαμβουδίνη *in vitro* και *in vivo* σε ανοσοεπαρκή άτομα, όσο και σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση ήπατος^{28,29,30,31}. Δεδομένα, που αφορούν στη συνέχιση ή διακοπή της λαμβουδίνης μετά την προσθήκη δεύτερου φαρμάκου δεν υπάρχουν.

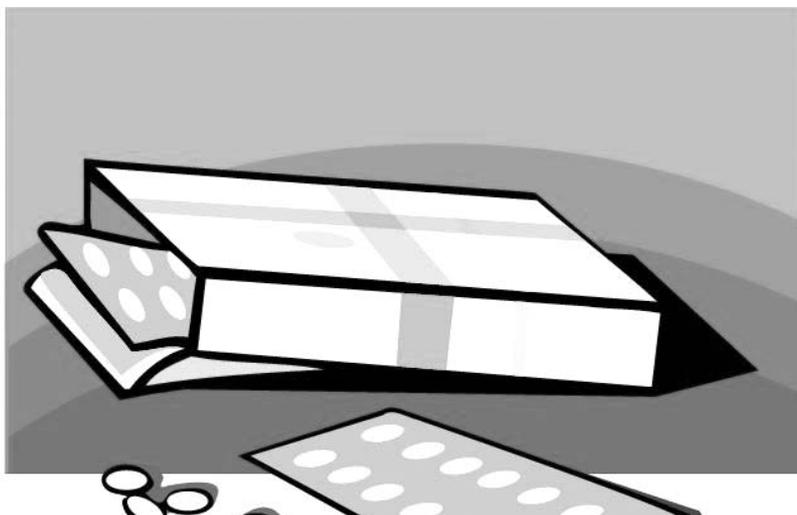
Ανθεκτικά στελέχη έχουν αναφερθεί κατά το δεύτερο χρόνο θεραπείας με διπιβαλική αδεφοβίρη στο 2.5% των ασθενών. Η λαμβουδίνη είναι δραστική έναντι στελεχών ανθεκτικών στη διπιβαλική αδεφοβίρη³². Δεν έχει αναφερθεί μέχρι στιγμής διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ λαμβουδίνης και διπολικής αδεφοβίρης. Αποτυχία σε προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα δεν αποκλείει την πιθανότητα ανταπόκρισης στο ίδιο ή σε άλλο φάρμακο, εφόσον έχει βέβαια αποκλειστεί το ενδεχόμενο ανάπτυξης αντοχής σε αυτό. Αποτυχία της θεραπείας λόγω ανάπτυξης αντοχής στη λαμβουδίνη ή σπανιότερα στη διπιβαλική αδεφοβίρη πρέπει να αποτρέπει την επαναχορήγηση του εκάστοτε φαρμάκου, λόγω αναμενόμενης ταχύτατης ανάπτυξης αντοχής.

HBeAg αρνητική χρονία ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ)

Οι ασθενείς αυτοί χαρακτηρίζονται από την παρουσία HBsAg, απουσία HBeAg συνήθως παρουσία αντι-HBe τουλάχιστον από 6μήνου, σταθερά ή διαλειπόντως αυξημένες τρανσαμινάσες, υψηλά επίπεδα HBV-DNA

(συνήθως >10⁵ copies/ml) και ιστολογικές αλλοιώσεις χρόνιας ηπατίτιδας³³. Η HBeAg αρνητική ΧΗΒ σχετίζεται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων με την επιλογή στελεχών του HBV, που παρουσιάζουν σημειακή μεταλλαγή (θέση 1896) στην προπυρηνική περιοχή. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία κωδικονίου λήξης, τη διακοπή της μετάφρασης και έκκρισης της πρωτεΐνης e του HBV (HBeAg)³³. Συχνά οι ασθενείς αυτοί έχουν σημαντικό βαθμό διακυμάνσεις των επιπέδων του HBV-DNA, που μπορεί να είναι και χαμηλότερα του ορίου των 10⁵ copies/ml, γεγονός που κάνει τη διάκρισή τους από την ομάδα των ανενεργών φορέων του HBV συχνά δύσκολη³³. Στην ομάδα των HBeAg αρνητικών ασθενών με ΧΗΒ επιβεβλημένη είναι η θεραπεία σε όλους τους ασθενείς με αυξημένες τρανσαμινάσες και θετικό HBV-DNA ανεξαρτήτως των επιπέδων των τρανσαμινάσων και του HBV-DNA. Απαραίτητη βέβαια προϋπόθεση είναι η παρουσία μέτριου βαθμού νεκροφλεγμονώδους δραστηρότητας και/ή μέτριου βαθμού ίνωση στη βιοψία ήπατος³⁴.

Η χορήγηση IFN-α σε δόσεις 3-6 MU τρεις φορές την εβδομάδα για τουλάχιστον 12 μήνες οδηγεί σε μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση στο 15-25% των ασθενών³. Το 15-30% αυτών θα εμφανίσει ορομετατροπή του HBsAg σε αντι-HBs κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης³⁵. Παράλληλα, ασθενείς με μακροχρόνια ανταπόκριση στην IFN-α εμφάνισαν μειωμένη πιθανότητα ρήξης της ηπατικής αντιρρόπησης, εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου ή ανάγκης για μεταμόσχευση ήπατος σε σχέση με αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία³⁵. Επαναχορήγηση IFN-α φαίνεται ότι έχει ανάλογα ποσοστά μακροχρόνιας ύφεσης (18.1%)³⁶. Δεν έχουν μέχρι στιγμής καθοριστεί παράγοντες, που να σχετίζονται με την έκβαση της θεραπείας με IFN-α σε αυτή την ομάδα ασθενών. Δωδεκάμηνη χορήγηση λαμβουδίνης (100 mg την ημέρα) επιτυγχάνει βιοχημική και ιολογική (μη ανιχνεύσιμο HBV-DNA) ανταπόκριση στην πλειοψη-



φία των περιπτώσεων (>65%)^{37,38}. Μετά τη διακοπή της θεραπείας, οι περισσότεροι θα εμφανίσουν υποτροπή, με αποτέλεσμα μόνο το 11% αυτών να παραμείνει σε μακροχρόνια συνδυασμένη ανταπόκριση 6 μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου³⁹. Η ικανοποιητική διάρκεια χορήγησης λαμβουδίνης δεν έχει καθοριστεί στους ασθενείς με HBeAg αρνητική ΧΗΒ. Ο σημαντικότερος λόγος είναι η προσδευτικά αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης ιικής αντοχής στη λαμβουδίνη (έως και 50% μετά από 2 χρόνια θεραπείας)³⁹. Επειδή ένα ποσοστό ασθενών (30-40%) θα συνεχίσει να βρίσκεται σε βιοχημική, ιολογική και ιστολογική ύφεση μετά από 4 χρόνια θεραπείας με λαμβουδίνη και άρα να οφελείται από αυτήν, είναι απαραίτητη η συνεκτίμηση των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων από τη μακροχρόνια χορήγηση του φαρμάκου. Η πιθανότητα εμφάνισης βιοχημικής υποτροπής ανέρχεται σε 59%, 69% και 100% σε 6, 12 και 24 μήνες μετά την εμφάνιση ιολογικής αντοχής⁴⁰. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν αύξηση των ALT/AST συνήθως σε επίπεδα που ξεπερνούν τα προ θεραπείας και σε μερικούς από αυτούς φτάνοντας σε επίπεδα, που παρατηρούνται σε οξεία ηπατίτιδα ακολουθούμενα από επιδείνωση της ηπατικής νόσου³⁸. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι είναι αναγκαία η μακροχρόνια παρακολούθηση των HBeAg αρνητικών ασθενών, που θα εμφανίσουν ανθεκτικά στελέχη κατά τη διάρκεια θεραπείας με λαμβουδίνη με απώτερο σκοπό την έγκαιρη χορήγηση διπιβαλικής αδεφοβίρης.

Η 12μηνη χορήγηση διπιβαλικής αδεφοβίρης (10mg την ημέρα) επιτυγχάνει βιοχημική και ιολογική ανταπόκριση σε περίπου 70% των πρωτοθεραπευόμενων ασθενών¹¹. Δεν υπάρχουν όμως δεδομένα, που αφορούν στη μακροχρόνια ανταπόκριση μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Επίσης δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί ο ιδανικός χρόνος χορήγησης της διπιβαλικής αδεφοβίρης στην ομάδα αυτή.

Έτσι, για τους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με HBeAg αρνητική ΧΗΒ η IFN-α αποτελεί την πρώτη θεραπευτική επιλογή, εκτός αν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγησή της.

Ασθενείς με κίρρωση ήπατος

Η παρουσία μη αντιρροπούμενης κίρρωσης σε ασθενείς με ΧΗΒ αποτελεί αντένδειξη για τη χορήγηση IFN-α, γιατί ενέχει αυξημένο κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών, όπως την εμφάνιση ηπατικής ανεπάρκειας και κυτταροπενίας. Η χρήση λαμβουδίνης σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο και ενεργό ιικό πολλαπλασιασμό βελτιώνει τις ηπατικές δοκιμασίες και το κλινικό στάδιο της νόσου σύμφωνα με το σύστημα αξιολόγησης κατά Child-Pugh σε μεγάλο ποσοστό αυτών⁴¹⁻⁴³. Παρόλα αυτά, τόσο ο ιδανικός χρόνος έναρξης της θεραπείας, όσο και η ο-

μάδα των ασθενών που αναμένεται να επωφεληθούν περισσότερο από τη θεραπεία δεν έχει καθοριστεί. Μεγάλο προβληματισμό προκαλεί το ενδεχόμενο εμφάνισης ιικής αντοχής στους ασθενείς αυτούς, που θα σήμαινε και συνοδό κλινική επιδείνωση. Η χρήση νέων αντιικών φαρμάκων (όπως η διπιβαλική αδεφοβίρη), που είναι δραστικά έναντι των ανθεκτικών στελεχών στη λαμβουδίνη φαίνεται ότι θα εξαλείψει αυτές τις ανησυχίες.

Χρόνιοι ανενεργείς φορείς του HBV

Η φάση ανενεργούς φορέας του HBV χαρακτηρίζεται από την παρουσία θετικού HBsAg, αρνητικό HBeAg και συνήθως θετικό αντι-HBe, επίμονα φυσιολογικές ALT/AST, χαμηλά επίπεδα HBV-DNA (<10⁵ copies/ml) και ιστολογικά ήπιες αλλοιώσεις, αν και το ενδεχόμενο ύπαρξης ήδη ανενεργούς κίρρωσης δεν μπορεί να αποκλειστεί⁵.

Η πορεία και η έκβαση της HBV λοίμωξης στους ανενεργούς φορείς είναι γενικά καλή. Το 20-40% αυτών σε άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα θα εμφανίσει αυτόματη ενεργοποίηση του HBV με αύξηση των τρανσαμινασών και του HBV-DNA και παρουσία νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας². Επανελημμένα επεισόδια αναζωπύρωσης της λοίμωξης μπορεί να οδηγήσουν σε επιδείνωση της ηπατικής νόσου και τελικά σε ηπατική ανεπάρκεια². Οι ανενεργοί φορείς του HBV δεν έχουν ένδειξη για θεραπεία, αλλά πρέπει για τους λόγους που προαναφέρθηκαν να παρακολουθούνται ανά τακτά χρονικά διαστήματα^{5,34}. Μοναδική ένδειξη θεραπείας των ατόμων αυτών είναι σε περιπτώσεις, που θα χρειαστεί να λάβουν ανοσοκαταστολή, που ενέχει σημαντικό κίνδυνο αναζωπύρωσης της HBV λοίμωξης. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να χορηγείται λαμβουδίνη (100 mg την ημέρα) 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της ανοσοκαταστολής έως και 6 μήνες μετά τη διακοπή της χορήγησής της^{34,44}.

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) προκαλεί χρόνια λοίμωξη στην πλειοψηφία των ασθενών (60-85%) και αποτελεί μείζον πρόβλημα υγείας⁴⁵. Η νόσος διαδράμει κλινικά ασυμπτωματικά και ποσοστό 20-30% των ασθενών αναπτύσσει κίρρωση ήπατος σε 20 περίπου χρόνια⁴⁵. Η επίπτωση της κίρρωσης και του ηπατοκυτταρικού καρκίνου, που σχετίζονται με τον HCV φαίνεται ότι αυξάνεται σε παγκόσμια κλίμακα, ενώ η τελικού σταδίου ηπατοπάθεια από τον HCV είναι η πρώτη αιτία μεταμόσχευσης στις ΗΠΑ.

Τα εργαλεία, που χρησιμοποιούμε για την εκτίμηση των ασθενών με HCV λοίμωξη είναι η μέτρηση των

τρανσαμινασών (ALT, AST), η ανίχνευση του αντισώματος έναντι του ιού (αντι-HCV), που πραγματοποιείται με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA) 2ης ή 3ης γενιάς, ο προσδιορισμός του HCV-RNA, ο γονότυπος του HCV και η βιοψία ήπατος.

Συνήθως για την επιβεβαίωση της οξείας ή χρόνιας HCV λοίμωξης απαραίτητος είναι ο προσδιορισμός του HCV-RNA με ποιοτικές μεθόδους με κατώτερο όριο ανίχνευσης τις 50 IU/ml. Το θετικό αποτέλεσμα επιβεβαιώνει την παρουσία οξείας ή χρόνιας HCV λοίμωξης, ενώ ένα αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει την ύπαρξη χαμηλού ιικού φορτίου, σε περίπτωση, που είναι κάτω από το επίπεδο ευαισθησίας της μεθόδου, που έχει χρησιμοποιηθεί⁴.

Ο ποιοτικός προσδιορισμός του HCV-RNA χρησιμοποιείται επίσης για την εκτίμηση της απάντησης στο τέλος της θεραπείας καθώς και για την εκτίμηση της μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης. Ο ποσοτικός προσδιορισμός του HCV-RNA (είτε με PCR είτε με bDNA) πρέπει να γίνεται πριν τη θεραπεία, αλλά και κατά τη διάρκεια αυτής, γιατί έχειδειχθεί να έχει προγνωστική αξία για την ανταπόκριση στη θεραπεία⁴. Επίσης ο προσδιορισμός του γονότυπου του HCV είναι σημαντικός πριν από την έναρξη της θεραπείας, γιατί είναι καθοριστικός για τη χρονική διάρκεια αυτής.

Ως ιολογική ανταπόκριση ορίζεται η αρνητικοποίηση του HCV-RNA (με ποιοτικές μεθόδους) και αυτή εκτιμάται είτε στο τέλος της θεραπείας, είτε 6 μήνες μετά το τέλος αυτής. Αν το HCV-RNA είναι μη ανιχνεύσιμο στη δεύτερη περίπτωση, τότε μιλάμε για μακροχρόνια (ή μόνιμη) ιολογική ανταπόκριση. Πρόσφατα έχει συσταθεί και η εκτίμηση της πρώιμης ιολογικής ανταπόκρισης (early virological response), που γίνεται τη 12η εβδομάδα της θεραπείας, η οποία έχει προγνωστική αξία για την πιθανότητα μακροχρόνιας ανταπόκρισης στη θεραπεία⁴⁶.

Πρώιμη ιολογική ανταπόκριση έχουμε όταν το HCV-RNA είναι είτε μη ανιχνεύσιμο ή έχει μειωθεί κατά τουλάχιστον 2 δεκαδικούς λογαρίθμους συγκριτικά με τα προ-θεραπείας επίπεδα. Μη επίτευξη πρώιμης ιολογικής ανταπόκρισης έχει συσχετιστεί με πολύ μικρή πιθανότητα (<3%) μακροχρόνιας ανταπόκρισης στη θεραπεία, ακόμα και αν η θεραπεία συνεχιστεί για έναν χρόνο και ως εκ τούτου η θεραπεία μπορεί να διακόπτεται⁴⁶.

Στόχος της θεραπείας είναι η επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης. Αυτή πρακτικά ισοδυναμεί με αυξημένη πιθανότητα εκρίζωσης της HCV λοίμωξης.

Για πολλούς, όμως, στους δευτερεύοντες στόχους της θεραπείας των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C πρέπει να συγκαταλέγεται και η επιβρά-

δυνση της εξέλιξης της ιστολογικής βλάβης, η οποία μπορεί να παρατηρηθεί και σε ασθενείς χωρίς ιολογική ανταπόκριση⁴⁷.

Τα φάρμακα, που διαθέτουμε σήμερα για τη θεραπεία των ασθενών με ηπατίτιδα C είναι η IFN-α και η ριμπαβιρίνη. Η ριμπαβιρίνη είναι ένα νουκλεοσιδικό ανάλογο, που αναστέλλει τη δράση της IMPDH (inosine 5'-monophosphate dehydrogenase), με αποτέλεσμα την μείωση της ενδοκυττάριας δεξαμενής της γουανοσίνης, ενώ παράλληλα διαθέτει και ανοσοτροποποιητική δράση⁴⁸.

ΟΞΕΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

Ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα C είναι σπάνια συμπτωματικοί με αποτέλεσμα το νόσημα να μην μπορεί να διαγνωστεί σε αυτή τη φάση στη πλειονότητα των περιπτώσεων. Η θεραπεία των ατόμων με οξεία ηπατίτιδα C αποσκοπεί στη μείωση της πιθανότητας μετάπτωσης σε χρονιότητα.

Διάφορες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί, οι περισσότερες με μικρό αριθμό ασθενών και μη τυχαίοποιημένες, στις οποίες εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα της IFN-α στη θεραπεία της οξείας ηπατίτιδας C. Στις περισσότερες φάνηκε ότι η IFN-α έχει ευνοϊκή δράση και επιτυγχάνει μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση στο 83-90% των ατόμων^{49,50}. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη η πρώιμη χορήγηση IFN-α για 24 εβδομάδες είχε σαν αποτέλεσμα μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση στο 98% των περιπτώσεων⁵¹.

Εντούτοις, μέχρι στιγμής δεν έχουν ακόμα καθοριστεί ποιο είναι το ενδεδειγμένο σχήμα (μονοθεραπεία με IFN-α, μονοθεραπεία με πεγκυλιωμένη IFN-α, συνδυασμός με ριμπαβιρίνη), η ιδανική διάρκεια θεραπείας, αλ-



λά ούτε και η κατάλληλη στιγμή έναρξης της αγωγής.

ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

Όλοι οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C είναι δυνητικά υποψήφιοι για θεραπεία. Απόλυτη ένδειξη για θεραπεία έχουν τα άτομα εκείνα, που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε κίρρωση. Αυτοί χαρακτηρίζονται από αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών, ανιχνεύσιμο HCV-RNA στον ορό και τουλάχιστον μετρίου βαθμού ίνωση και μετρίου βαθμού νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα στη βιοψία ήπατος^{34,52}.

Σε διάφορες άλλες ομάδες, που δεν πληρούν τις παραπάνω προϋποθέσεις, η χορήγηση θεραπείας θεωρείται ότι πρέπει να γίνεται σε εξατομικευμένη βάση^{34,52}. Τέτοιες ομάδες είναι ασθενείς με φυσιολογικές τρανσαμινάσες, μεταμοσχευμένοι ασθενείς, ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ασθενείς με αιμορροφιλία ή αιμοσφαιρινοπάθεια, ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα, ασθενείς με ενεργό χρήση ναρκωτικών ουσιών ή αλκοόλ, παιδιά και άτομα >70 ετών.

Οι συνδυασμοί IFN-α και ριμπαβιρίνης βελτίωσαν σημαντικά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε σχέση με τη μονοθεραπεία με IFN-α^{53,54}. Τα μεγαλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης επιτεύχθηκαν με τη χρήση των πεγκυλιωμένων IFN-α σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη^{46,55}.

Συνολικά, ο συνδυασμός των πεγκυλιωμένων IFN-α με ριμπαβιρίνη ήταν πιο αποτελεσματικός από το συνδυασμό κλασικών IFN-α και ριμπαβιρίνης και από τη μονοθεραπεία με τις πεγκυλιωμένες IFN-α⁴⁶. Οι δύο πεγκυλιωμένες IFN-α (α-2a και α-2b) επιτυγχάνουν ανάλογα ποσοστά μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (56% και 54% αντίστοιχα). Παράγοντες, που έχουν συσχετιστεί με επιτυχές θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι η παρουσία γονοτύπων πλην του 1, χαμηλά επίπεδα HCV-RNA (≤ 800.000 IU/ml) κατά την έναρξη της θεραπείας, ηπίου ή μετρίου βαθμού ίνωση και νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα στη βιοψία ήπατος, νεαρή ηλικία (<40 ετών) και μικρότερο σωματικό βάρος^{46,55}. Αναλυτικά, συνδυασμένη θεραπεία 48 εβδομάδων επιτυγχάνει μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση στο 42-46% των ασθενών με γονότυπο 1 και στο 76-82% των ασθενών με γονότυπο 2 και 3^{46,55}. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι συνδυασμός πεγκυλιωμένης IFN-α-2a και ριμπαβιρίνης για 24 εβδομάδες είναι εξίσου αποτελεσματικός με θεραπεία 48 εβδομάδων για τους ασθενείς με γονότυπο 2 και 3⁵⁶. Αντίθετα, ασθενείς με γονότυπο 1 επιτυγχάνουν υψηλότερα ποσοστά μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης μετά 48 εβδομάδες συγκριτικά με 24 εβδομάδες θεραπείας⁵⁶. Παράλληλα, για τους ασθενείς με γονότυπο 1, η χορήγηση ριμπαβιρίνης σε δόση 1000-1200mg/ημέρα ε-

πιτυγχάνει υψηλότερα ποσοστά μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης συγκριτικά με χαμηλές δόσεις (800mg/ημέρα) του φαρμάκου⁵⁶.

Με βάση τα παραπάνω οι συστάσεις για θεραπεία των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C ανάλογα με τον υπάρχοντα γονότυπο είναι οι ακόλουθες:

Οι ασθενείς με γονότυπο 1 θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με πεγκυλιωμένες IFN-α και ριμπαβιρίνη για 48 εβδομάδες. Οι συνιστώμενες δόσεις είναι: Πεγκυλιωμένη IFN-α-2b σε δόση 1.5μg/Kg Σ.Β./εβδομάδα και ριμπαβιρίνη σε δόση 800mg την ημέρα για ασθενείς με Σ.Β. <65Kg, 1000mg για ασθενείς με Σ.Β. 65-85Kg και 1200mg για ασθενείς με Σ.Β. >85Kg. Η πεγκυλιωμένη IFN-α-2a χορηγείται σε δόση 180μg/εβδομάδα ανεξάρτητα από το Σ.Β. και η ριμπαβιρίνη σε δόση 1000mg την ημέρα σε ασθενείς με Σ.Β. <75Kg και 1200mg για ασθενείς με Σ.Β. >75Kg.

Οι ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με πεγκυλιωμένες IFN-α και ριμπαβιρίνη για 24 εβδομάδες. Οι συνιστώμενες δόσεις είναι: Πεγκυλιωμένη IFN-α-2b σε δόση 1.5μg/Kg Σ.Β./εβδομάδα και ριμπαβιρίνη σε δόση 800mg την ημέρα για ασθενείς με Σ.Β. <65Kg, 1000mg για ασθενείς με Σ.Β. 65-85Kg και 1200mg για ασθενείς με Σ.Β. >85Kg. Η πεγκυλιωμένη IFN-α-2a χορηγείται σε δόση 180μg/εβδομάδα ανεξάρτητα από το Σ.Β. και η ριμπαβιρίνη σε δόση 800mg την ημέρα ανεξάρτητα από το Σ.Β. Επίσης, οι ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 μπορούν να λάβουν και σχήμα συνδυασμού με κλασική IFN-α και ριμπαβιρίνη, καθότι έχειδειχτεί ότι έχει ανάλογη αποτελεσματικότητα με τα προηγούμενα. Ασθενείς με γονότυπο 4,5,6 θεωρείται ότι πρέπει να λαμβάνουν σχήματα που προτείνονται για ασθενείς με γονότυπο 1.

Κύρια παρενέργεια της ριμπαβιρίνης είναι η αιμόλυση. Αντενδείξεις για τη χορήγηση ριμπαβιρίνης είναι η μη ανοχή στο φάρμακο, η ύπαρξη χρόνιων αιμολυτικών συνδρόμων και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.

Ασθενείς που δεν είχαν παρουσιάσει μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία μπορούν να λάβουν καινούργιο σχήμα ανάλογα με τον προηγούμενο τύπο θεραπείας, το είδος της προηγούμενης θεραπευτικής ανταπόκρισης (αρχική ανταπόκριση και υποτροπή ή μη ανταπόκριση), την παρουσία παραμέτρων με προγνωστική αξία για την έκβαση της θεραπείας (π.χ. γονότυπος) και τη σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου (ήπια ή σοβαρή ίνωση). Βέβαια οι αποφάσεις για θεραπευτική παρέμβαση στους ασθενείς αυτούς πρέπει να γίνονται σε εξατομικευμένη βάση, αφού δεν έχουν ακόμα δημοσιευθεί αποτελέσματα μελετών βάσει των οποίων μπορούν να διατυπωθούν συστάσεις για θεραπεία.

Βιβλιογραφία

1. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39 Suppl 1:S50-8.
2. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828-53.
3. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2002;122:1554-68.
4. Lok AS, McMahon BJ; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-41.
5. Tilg H. New insights into the mechanisms of interferon alfa: an immunoregulatory and anti-inflammatory cytokine. *Gastroenterology* 1997;112:1017-21.
6. Foster GR. Interferons in host defense. *Semin Liver Dis* 1997;17:287-95.
7. Lai CL, Yuen MF. Profound suppression of hepatitis B virus replication with lamivudine. *J Med Virol* 2000;61:367-73.
8. Noble S, Goa KL. Adefovir dipivoxil. *Drugs* 1999; 58:479-87.
9. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-16.
10. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003;348:800-7.
11. Xiong X, Flores C, Yang H, et al. Mutations in hepatitis B DNA polymerase associated with resistance to lamivudine do not confer resistance to adefovir in vitro. *Hepatology* 1998;28:1669-73.
12. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312-23.
13. Lok AS, Lai CL. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Incidence, predisposing factors and etiology. *J Hepatol* 1990;10:29-34.
14. Craxi A, Di Bona D, Camma C. Interferon-alpha for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;39 Suppl 1:S99-105.
15. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, et al. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 2000;33:998-1002.
16. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2003;10:298-305.
17. Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:61-8.
18. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-63.
19. Liaw YF, Leung NW, Chang TT, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology* 2000;119:172-80.
20. Leung NW, Lai CL, Chang TT, et al; On behalf of the Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-32.
21. Chang TT, Lai CL, Liaw YF, et al. Incremental increases in HBeAg seroconversion and continued ALT normalization in Asian HBV (CHB) patients treated with lamivudine for four years (abstract). *Antiviral Therapy* 2000;30 (Suppl):44
22. Chien RN, Liaw YF, Atkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Trial Group. *Hepatology* 1999;30:770-4.
23. Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, et al. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. *Hepatology* 2003;38:1267-73.
24. Nafa S, Ahmed S, Tavan D, et al. Early detection of viral resistance by determination of hepatitis B virus polymerase mutations in patients treated by lamivudine for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;32:1078-88.
25. Hussain M, Lok AS. Mutations in the hepatitis B virus polymerase gene associated with antiviral treatment for hepatitis B. *J Viral Hepat* 1999;6:183-94.
26. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, et al. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 1999;30:567-72.
27. Chen RY, Edwards R, Shaw T, et al. Effect of the G1896A precore mutation on drug sensitivity and replication yield of lamivudine-resistant HBV in vitro. *Hepatology* 2003;37:27-35.
28. Peters MG, Hann HW, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;126:91-101.
29. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004;126:81-90.
30. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver

Βιβλιογραφία

- transplantation patients. *Hepatology* 2003;38:1419-27.
31. Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003;125:292-7.
 32. Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Diagnosis and management of pre-core mutant chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2001;8:311-21.
 33. Κατευθυντήριες Οδηγίες Θεραπευτικής Παρεμβάσεως σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό της Ηπατίτιδας Β και C. Κέντρο Ελέγχου Ειδικών Λοιμώξεων, Αθήνα, Οκτώβριος 2003.
 34. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001;34:306-13.
 35. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001; 21:101-9.
 36. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology* 1999;29:889-96.
 37. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, et al. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;32:847-51.
 38. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, et al. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000;32:300-6.
 39. Papatheodoridis G, Dimou E, Papadimitropoulos V, et al. Course of virologic breakthroughs under lamivudine therapy in patients with precore mutants HBV related chronic liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120 (suppl): A385
 40. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;31:207-10.
 41. Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J Hepatol* 2000;33:301-7.
 42. Fontana J, Hann HW, Perrillo RP et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002;123:719
 43. Lok AS, McMahon BJ; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004;39:857-61.
 44. Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis.* 2000;20:17-35.
 45. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
 46. Shiffman ML, Hofmann CM, Contos MJ, et al. A randomized, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia. *Gastroenterology* 1999;117:1164-72.
 47. Lau JY, Tam RC, Liang TJ, et al. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology* 2002;35:1002-9.
 48. Takano S, Satomura Y, Omata M. Effects of interferon beta on non-A, non-B acute hepatitis: a prospective, randomized, controlled-dose study. Japan Acute Hepatitis Cooperative Study Group. *Gastroenterology* 1994;107:805-11.
 49. Vogel W, Graziadei I, Umlauf F, et al. High-dose interferon-alpha2b treatment prevents chronicity in acute hepatitis C: a pilot study. *Dig Dis Sci* 1996;41 (12 Suppl):81S-85S.
 50. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001;345:1452-7.
 51. NIH consensus development conference statement: Management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002;36:(suppl 1):S3-S20.
 52. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998;352:1426-32.
 53. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
 54. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
 55. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.

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

Τηλ.: 210 6507297 - Fax: 210 6545534

e-mail: relation@eof.gr

ISSN: 1109-321