

# Φάρμακα & Συνταγογραφία

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΕΥΧΟΥΣ 12  
ΑΠΡΙΛΙΟΣ  
ΜΑΪΟΣ  
ΙΟΥΝΙΟΣ  
2005

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- Μεταρρύθμιση Συστήματος Φαρμακευτικής Περιθάλψης
- Επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη
- 29ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, στρογγυλό τραπέζι με θέμα «Φαρμακοεπαγρύπνηση και ανεπιθύμητες ενέργειες»
- Τα νέα της Φαρμακοεπαγρύπνησης
- Ποιο είναι το καλύτερο φάρμακο για την υπέρταση;
- Θειαζολιδινεδιόνες και καρδιακή ανεπάρκεια



# 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

# Μεταρρύθμιση Συστήματος Φαρμακευτικής Περίθαλψης

Η κυβέρνηση έχει χαράξει μία ολοκληρωμένη στρατηγική πολιτικής φαρμάκου με στόχους την προστασία της δημόσιας υγείας, τη διασφάλιση της ισότιμης πρόσβασης των ασθενών σε ασφαλή, δραστικά και αποτελεσματικά σε σχέση με το κόστος φάρμακα, τη βελτίωση της ποιότητας ζωής, τη δημοσιονομική σταθερότητα, την αποδοτικότητα των πόρων και την οικονομική βιωσιμότητα του ασφαλιστικού συστήματος. Ταυτόχρονα, επιδιώκει τη στήριξη και ενίσχυση της εγχώριας παραγωγής φαρμάκων και την ανάδειξη του πολύ αξιόλογου επιστημονικού προσωπικού της χώρας μας δημιουργώντας, μεταξύ άλλων, ένα ευνοϊκό πλαίσιο διεξαγωγής κλινικών δοκιμών στην Ελλάδα. Μέχρι πρόσφατα, η αγορά φαρμάκου στην Ελλάδα χαρακτηριζόταν από έλλειψη συνέχειας στις εφαρμοζόμενες πολιτικές, ελλιπή συντονισμό και στρεβλώσεις. Εμφανής ήταν η αδυναμία ορθολογικής κατανομής των χρηματικών πόρων και αντιμετώπισης κεκτημένων συμφερόντων. Επίσης, δεν είχαν ληφθεί ολοκληρωμένα μέτρα τα οποία προάγουν την οικονομική αποδοτικότητα και κλινική αποτελεσματικότητα του συστήματος, την ποιότητα των υπηρεσιών υγείας και την ισοτιμία πρόσβασης των ασθενών σε φαρμακευτική περίθαλψη. Κανένας μηχανισμός αποτίμησης νέων και παλαιότερων θεραπειών, έκδοσης οδηγιών συνταγογράφησης, οδηγιών χρήσης των θεραπευτικών παρεμβάσεων και οδηγιών ορθής κλινικής πρακτικής και διαχείρισης της νόσου δεν είχε σχεδιαστεί και εφαρμοστεί. Επιπλέον, οι διοικητικές αδυναμίες του συστήματος ήταν εμφανείς. Το κράτος αντί να εξυπηρετεί τον πολίτη τον ταλαιπωρούσε. Για τους παραπάνω λόγους σχεδιάσαμε μία νέα πολιτική φαρμάκου. Καταργούμε τη λίστα φαρμάκων ώστε ο πολίτης να έχει άμεση πρόσβαση σε κάθε διαθέσιμη φαρμακοθεραπεία και να σταματήσει η ταλαιπωρία του στην επαφή με τις υπηρεσίες υγείας.

Περιορίζουμε την κατευθυνόμενη συνταγογραφία και βελτιώνουμε και εκσυγχρονίζουμε τους μηχανισμούς συλλογής και ανάλυσης στοιχείων σχετικών με τη φαρμακευτική κατανάλωση και δαπάνη που θα επιτρέψουν στην καταγραφή και παρακολούθηση των αναγκών των ασθενών και τον έλεγχο της χορήγησης συνταγών. Το πρώτο βήμα έχει ήδη γίνει προς αυτήν την κατεύθυνση, με την εφαρμογή του γραμμωτού κώδικα (bar code) στην ταινία γνησιότητας των φαρμάκων, για εύκολη ηλεκτρονική καταχώρηση, επεξεργασία δεδομένων και ιχνηλασιμότητα των φαρμακευτικών προϊόντων.

Ενισχύουμε τον κατασταλακτικό έλεγχο των συνταγών, εκσυγχρονίζουμε τους κανόνες συνταγογράφησης και

εκδίδουμε οδηγίες συνταγογράφησης. Πολύ σημαντικό είναι επίσης ότι, ιδρύουμε φορέα αξιολόγησης της τεχνολογίας υγείας ο οποίος θα αποτιμά κάθε νέα θεραπεία, θα εκδίδει οδηγίες διαχείρισης της νόσου, θα παρακολουθεί την ορθολογική χρήση της τεχνολογίας υγείας και θα προβαίνει σε κλινική και οικονομική αποτίμηση των θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Το σύστημα αποζημίωσης που θα εφαρμοστεί σε αντικατάσταση της λίστας φαρμάκων θα διασφαλίζει την οικονομική σταθερότητα των ασφαλιστικών ταμείων και θα καλύπτει την αποζημίωση όλων των φαρμάκων. Οι ασφαλιστικοί οργανισμοί, όντας οι μεγαλύτεροι και πελάτες των φαρμακευτικών εταιρειών, θα ασκήσουν τη διαπραγματευτική τους δύναμη προς όφελος των ασφαλισμένων τους αφού θα εξοικονομηθούν πόροι οι οποίοι θα διατεθούν σε υγειονομικές παρεμβάσεις ώστε να παράγουμε περισσότερες ιατρικές πράξεις και να εξασφαλίσουμε περισσότερη υγεία για τον πληθυσμό. Επιπλέον, το σύστημα αποζημίωσης θα λαμβάνει συστηματικά υπόψη την προστιθέμενη οικονομική και θεραπευτική αξία ενός φαρμάκου με τη χρήση φαρμακοοικονομικών μελετών. Επίσης, με την υπογραφή ενός μνημονίου συνεργασίας μεταξύ κράτους και εταιρειών που προτείνουμε, οι εταιρείες θα μπορούν να κάνουν τον προγραμματισμό τους και να μην βρίσκονται συνεχώς προ εκπλήξεων. Εκσυγχρονίζουμε τον ΕΟΦ ο οποίος, μεταξύ άλλων, εκπονεί επιχειρησιακό πλάνο ώστε να ανταποκριθεί επιτυχώς στις νέες απαιτήσεις που δημιουργούνται στο εθνικό και ευρωπαϊκό φαρμακευτικό περιβάλλον. Παράλληλα, βελτιώνονται οι διοικητικές λειτουργίες με την επιτάχυνση των διαδικασιών αξιολόγησης και έγκρισης φαρμακευτικών προϊόντων, επιτείνονται οι έλεγχοι στην αγορά και εξελίσσεται το σύστημα επαγρύπνησης. Επίσης, μέσω του ΙΦΕΤ καλύπτονται άμεσα σε μόνιμη και έκτακτη κάλυψη οι ανάγκες σε φάρμακα που δεν κυκλοφορούν στην Ελλάδα και οι ατομικές παραγγελίες ασθενών.

Όλες οι προαναφερθείσες προτάσεις και δράσεις συνδυάζουν μία σύγχρονη και αποτελεσματική πολιτική φαρμάκου και ταυτόχρονα οδηγούν σε αποδοτική χρήση των πόρων και συγκράτηση του ρυθμού αύξησης της φαρμακευτικής δαπάνης. Προχωρούμε στην υλοποίηση των προτάσεων αυτών προς το συμφέρον της δημόσιας υγείας και των οικονομικών της.

**Νικήτας Κακλαμάνης**  
**Υπουργός Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης**

# Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΚΙΤΡΙΝΗΣ ΚΑΡΤΑΣ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ Η ΝΕΑ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ

Η γνωστοποίηση από τους επαγγελματίες υγείας στον ΕΟΦ των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων αποτελεί την πιο σημαντική πηγή πληροφοριών στη διαδικασία διερεύνησης της ασφάλειάς τους. Ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων με τις αρμόδιες υπηρεσίες και επιτροπές του (Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, Επιστημονική Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης, Τμήμα Κλινικών Μελετών) αποτελεί τον επιστημονικό και διοικητικό φορέα ο οποίος συλλέγει και αξιολογεί τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων στον άνθρωπο.

Η γνωστοποίηση των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων αποτελεί πέραν της ηθικής και επαγγελματικής, θεσμοθετημένη υποχρέωση των ιατρών και των επαγγελματιών υγείας. Η υποχρέωση γνωστοποίησης των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών είναι ιδιαίτερα σημαντική για τα νέα φάρμακα. Πριν από την είσοδό τους στην αγορά τα νέα φάρμακα δοκιμάζονται σε περιορισμένο αριθμό ασθενών (οι οποίοι συχνά είναι επιλεγμένοι αυστηρά σύμφωνα με τα εγκεκριμένα πρωτόκολλα των ερευνών). Για τα νέα φάρμακα είναι απαραίτητη η γνωστοποίηση όλων των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η πολιτεία για τη διευκόλυνση της αναφοράς των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει συστήσει στα Νοσοκομεία Επιτροπές Φαρμακοεπαγρύπνησης και έχει μοιράσει στον ιατρικό κόσμο την Κίτρινη Κάρτα.

Η Κίτρινη Κάρτα είναι ένα έντυπο του ΕΟΦ, απλό και εύχρηστο. Απαιτούνται λίγα στοιχεία για τη συμπλήρωση του και δεν επιβαρύνεται ο χρόνος εργασίας του επαγγελματία

υγείας, ενώ και η αποστολή του στον ΕΟΦ γίνεται με προπληρωμένο τέλος (χωρίς γραμματόσημο) ή με φαξ.

Ο ΕΟΦ το 2004 δέχτηκε 1320 γνωστοποιήσεις ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων (335 από επαγγελματίες υγείας και 985 από φαρμακευτικές εταιρείες). Ο αριθμός αυτός θεωρείται μικρός σε σχέση με την αναμενόμενη επίπτωση των παρενεργειών των φαρμάκων στους ασθενείς. Ένα ποσοστό από τις γνωστοποιήσεις αυτές αφορούσε σε σοβαρές αντιδράσεις δηλαδή περιπτώσεις που οδήγησαν σε νοσηλεία ή την παρέτειναν, δημιούργησαν μόνιμη βλάβη ή μείωση της λειτουργικής ικανότητας, ήταν απειλητικές για την ζωή ή και θανατηφόρες.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων σε μια προσπάθεια αποτελεσματικότερης διαχείρισης των αναφορών που προέρχονται από τα Κράτη Μέλη ανέπτυξε και θα θέσει σε λειτουργία από τις 20 Νοέμβρη 2005 το νέο σύστημα ηλεκτρονικής υποβολής τους, το **EUDRAVIGILANCE**. Η χώρα μας ανταποκρινόμενη στην νέα ευρωπαϊκή πραγματικότητα έχει δημιουργήσει την τεχνική υποδομή και πραγματοποιεί μια νέα αρχή. Η συμβολή όλων μας στην προσπάθεια εναρμόνισης της χώρας μας στο διαμορφούμενο νέο Ευρωπαϊκό πεδίο παρακολούθησης της ασφάλειας των φαρμάκων με στόχο την ασφαλέστερη χρήση τους και την προστασία των ασθενών είναι απαραίτητη.

Γ. Τερζή  
Προϊσταμένη Τμήματος  
Ανεπιθύμητων Ενεργειών ΕΟΦ

# Επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη

Τα αντιυπερτασικά φάρμακα εκτός από την αντιυπερτασική τους δράση εμφανίζουν και επιπρόσθετες δράσεις που ονομάζονται πλειότροπες. Όπως είναι γνωστό, η αντιυπερτασική αγωγή έχει ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση της επίπτωσης της καρδιακής ανεπάρκειας, των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, της νεφρικής ανεπάρκειας, καθώς και μια μικρότερη επίδραση στην επίπτωση της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ). Αυτή η περιορισμένη αποτελεσματικότητα όσον αφορά τα στεφανιαία συμβάματα έχει αποδοθεί και στη δυσμενή επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπιδίων. Σύμφωνα με τις οδηγίες της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) θεωρείται πλέον ισοδύναμο της στεφανιαίας νόσου. Έχει λοιπόν μεγάλη σημασία η κατάλληλη επιλογή της αντιυπερτασικής αγωγής έτσι ώστε να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη (1).

## ΣΟΦΙΑ Γ. ΤΣΟΥΛΗ

*Συνεργάτης του Ιατρείου  
Λιπιδίων, Τομέας Παθολογίας,  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου  
Ιωαννίνων*

## ΜΑΡΙΑ ΔΙΑΚΟΥ

*Συνεργάτης του Ιατρείου  
Λιπιδίων, Τομέας Παθολογίας,  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου  
Ιωαννίνων*

## ΜΩΥΣΗΣ ΕΛΙΣΑΦ

*Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής  
Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων  
Διευθυντής Β' Παθολογικής  
Κλινικής Πανεπιστημιακού  
Νοσοκομείου Ιωαννίνων*

*Υπεύθυνος για την αλληλογραφία:*

*Καθηγητής Μωυσής Ελισάφ,  
Τομέας Παθολογίας,  
Ιατρική Σχολή  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων  
45110 Ιωάννινα  
Τηλέφωνο: 2651097509  
Fax: 2651097016  
E-mail: egepi@cc.uoi.gr*

έπαιρναν αντιυπερτασική αγωγή (5). Μια άλλη μεγάλη μελέτη, η μελέτη ARIC, έδειξε ότι οι β-αποκλειστές αύξησαν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν πήραν αντιυπερτασική αγωγή (σχετικός κίνδυνος 1,28,  $p < 0.05$ ). Επιπρόσθετα, σύμφωνα με τα δεδομένα της ίδιας μελέτης οι άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων (οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, οι ανταγωνιστές ασβεστίου και τα διουρητικά) δεν αύξησαν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν πήραν αντιυπερτασική αγωγή ( $p > 0,05$  για όλες τις συγκρίσεις) (6) (πίνακας 1).

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που μπορούν να ερμηνεύσουν τη δυσμενή επίδραση των διουρητικών και των β-αποκλειστών στο μεταβολισμό των υδατανθράκων δεν είναι ακόμη πλήρως αποσαφηνισμένοι. Όπως είναι γνωστό, οι β-αποκλειστές μειώνουν την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης (7, 8). Ακόμα τα φάρμακα αυτά προκαλούν περιφερική αγγειοσύσπασση, η

οποία έχει δυσμενή επίδραση στη λειτουργία του ενδοθηλίου. Πρέπει ωστόσο να επισημανθεί ότι μεγαλύτερη επιβάρυνση του μεταβολισμού των υδατανθράκων παρατηρείται μετά τη χορήγηση των μη καρδιοεκλεκτικών β-αποκλειστών (π.χ. της προπρανολόλης). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν τα αποτελέσματα μελετών που δείχνουν ότι η χορήγηση των νεότερων αγγειοδιασταλτικών β-αποκλειστών, όπως της καρβεντιλόλης, της σελιπρολόλης ή της νεμιπιλόλης, μπορεί ακόμα και να μειώσει την αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης (9).

Τα διουρητικά μειώνουν επίσης την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη, αυξάνουν την ηπατική παραγωγή γλυκόζης (10) και προκαλούν υποκαλιαιμία, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ισοβλινοανοτοχή (11). Ακόμα, τα διουρητικά ενεργοποιούν τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η αγγειοτενσίνη II πιθανά έχει δυσμενή επίδραση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, αφού επηρεάζει τη λειτουργία του ενδοθηλίου (12).

Αξίζει ωστόσο να αναφερθεί ότι η δυσμενής επίδραση των διουρητικών στα επίπεδα των μεταβολικών παραμέτρων είναι δόσοεξαρτώμενη (13). Η επίδραση των διουρητικών επίσης εξαρτάται από το συγκεκριμένο φάρμακο. Έτσι, χαμηλές δόσεις μπορούν να θεωρηθούν τα 12,5 mg υδροχλωροθειαζιδής (14), τα 12-15 mg χλωροθαλιδόνης (14) ή τα 1,5mg ινδαπαμίδης (15). Οι δόσεις αυτές θεωρούνται αποτελεσματικές και έχουν τη λιγότερη μεταβολική επιβάρυνση.

Σε αντίθεση με τις παλαιότερες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων, τα σύγχρονα αντιυπερτασικά φάρμακα, δηλαδή οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA), οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και οι ανταγωνιστές ασβεστίου, φαίνεται ότι δεν επηρεάζουν ή επηρεάζουν θετικά το μεταβολισμό των υδατανθράκων (16-19). Σε μια σειρά από σύγχρονες μελέτες επιχερήθηκε η σύγκριση των «σύγχρονων» με τα «παλαιότερα» αντιυπερτασικά φάρμακα (Πίνακας 1). Τα αποτελέσματα είναι εντυπωσιακά, καθώς ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ ήταν μειωμένος στους ασθενείς που έπαιρναν α-MEA/ ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και ανταγωνιστές ασβεστίου κατά 20% και 16% αντίστοιχα σε σύγκριση με τα άτομα που έπαιρναν τα παλαιότερα αντιυπερτασικά φάρμακα. Επιπρόσθετα η επίπτωση του ΣΔ ήταν επίσης μειωμένη όταν αυτά τα φάρμακα συγκρίθηκαν με εικονικό φάρμακο, γεγονός που τονίζει τον προστατευτικό ρόλο αυτών των φαρμάκων όσον αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ.

Ωστόσο, πρέπει να ληφθούν υπόψη οι ανεπιθύμητες ενέργειες των νεότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων, οι οποίες περιορίζουν τη δυνατότητα χορήγησής τους σε ορισμένους ασθενείς, παρά την αποδεδειγμένη θετική επίδρασή τους στο μεταβολισμό των υδατανθράκων. Έτσι για παράδειγμα οι ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου φαίνεται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας, όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα της μελέτης INSIGHT (20). Συγκεκριμένα σε αυτή τη μελέτη οι ασθενείς που έπαιρναν νιφεδιπίνη (30mg/ημέρα) εμφάνισαν καρδιακή ανεπάρκεια σε μεγαλύτερο ποσοστό σε σύγκριση με τους ασθενείς που έπαιρναν υδροχλωροθειαζιδή (25mg/ημέρα) σε συνδυασμό με αμιλοριδίνη (2,5mg/ημέρα) ( $p = 0,028$ ).

Περαιτέρω σύγκριση των «παλαιότερων» και των «σύγχρονων» αντιυπερτασικών φαρμάκων επιβεβαιώνει τη δυσμενή επίδραση των διουρητικών και των β-αποκλειστών στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Πράγματι, η χορήγηση διουρητικών έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της ολικής, της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, ενώ τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης μειώνονται (21). Επίσης, μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι μετά τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων παρατηρήθηκε αύξηση του λόγου της απολιποπρωτεΐνης Β/ απολιποπρωτεΐνη Α1 που αποτελεί ένα πολύ καλό

δείκτη του στεφανιαίου κινδύνου (22). Επιπρόσθετα, οι β αποκλειστές έχουν επίσης δυσμενή επίδραση στο μεταβολισμό των λιπιδίων, αφού αυξάνουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και μειώνουν τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Αντίθετα τα νεότερα αντιυπερτασικά φάρμακα δεν επηρεάζουν τα επίπεδα των λιπιδίων παραμέτρων.

Αξίζει επίσης να αναφερθούν τα αποτελέσματα της μελέτης INSIGHT, η οποία έδειξε ότι η χορήγηση διουρητικών είχε ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος (20). Ωστόσο το αποτέλεσμα αυτό δεν επιβεβαιώνεται από άλλες μεγάλες μελέτες.

Μία ακόμα μεταβολική παράμετρος που πρέπει να αξιολογηθεί είναι το κάλιο. Στη μελέτη ALLHAT, μια από τις μεγαλύτερες σύγχρονες μελέτες, υποκαλιαιμία, δηλαδή επίπεδα  $K^+$  ορού < 3,5 mmol/L, παρατηρήθηκε στο 12,7% των ασθενών που έπαιρναν διουρητικά μετά από δύο χρόνια θεραπείας, σε σύγκριση με το 2,6% και 1,5% των ασθενών που έπαιρναν ανταγωνιστές ασβεστίου και α-MEA αντίστοιχα (23). Η υποκαλιαιμία θεωρείται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, αφού αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης επικίνδυνων καρδιακών αρρυθμιών και ασκεί δυσμενή επίδραση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων (24). Επιπρόσθετα είναι σημαντικό να αξιολογηθεί η επίδραση της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης που επάγεται από τα αντιυπερτασικά φάρμακα στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η μελέτη ALLHAT έδειξε ότι τα διουρητικά βοηθούν στην πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων στον ίδιο βαθμό με τους ΑΜΕΑ (λιανοπρίλη) ή τους ανταγωνιστές ασβεστίου (αμλοδιπίνη) ( $p > 0.05$ ). Η θετική τους αυτή επίδραση σημειώνεται παρά τις δυσμενείς επιδράσεις τους στο μεταβολισμό των υδατανθράκων. Το μειονέκτημα ωστόσο αυτής της μελέτης ήταν ότι οι ασθενείς παρακολούθησαν κατά μέσο όρο για 4,9 έτη, διάστημα σχετικά μικρό για την εμφάνιση των συνεπειών του νεοεμφανιζόμενου ΣΔ (23). **Πράγματι μία πρόσφατη μελέτη 795 υπερτασικών ασθενών που παρακολούθηθηκαν για 6 κατά μέσο όρο έτη έδειξε ότι η χορήγηση διουρητικών αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔ και καρδιαγγειακής νόσου.** Σε πολυπαραγοντική ανάλυση ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο διαβήτη ήταν 2,92 ( $p=0,007$ ) ενώ ο κίνδυνος σε ασθενείς με εγκατεστημένο ΣΔ ήταν 3,57 ( $p=0,001$ ) σε σύγκριση με

τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν ΣΔ κατά τη διάρκεια της μελέτης. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου είναι παρόμοιος σε ασθενείς που εμφανίζουν ΣΔ μετά τη χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής και σε ασθενείς με γνωστό ΣΔ πριν από την έναρξη της μελέτης (25).

Μια άλλη προοπτική μελέτη που δημοσιεύθηκε πρόσφατα έδειξε ότι σε ασθενείς που έπαιρναν αντιυπερτασική αγωγή (β αποκλειστές ή θειαζδικά διουρητικά), τα αυξημένα επίπεδα της γλυκόζης κατά τα πρώτα 10 χρόνια της αγωγής ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου ( $p=0,0001$ ) στα επόμενα 17,4 έτη παρακολούθησης των ασθενών (26). Ως εκ τούτου χρειάζονται περισσότερες προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών έτσι ώστε να καθοριστεί με περισσότερη ακρίβεια ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς που παίρνουν σύγχρονα ή παλαιότερα αντιυπερτασικά φάρμακα.

Από όλα τα παραπάνω στοιχεία είναι φανερό ότι εξαιτίας της δυσμενούς επίδρασης των κλασικών αντιυπερτασικών φαρμάκων, δηλαδή των διουρητικών και των β-αποκλειστών, στο μεταβολισμό των υδατανθράκων είναι αναγκαία η λογική και με προϋποθέσεις χρήση τους. Έτσι τα φάρμακα αυτά πιθανά πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ. Τέτοιοι ασθενείς θεωρούνται άτομα με γλυκόζη πλάσματος νηστείας πάνω από 110mg/dl, με υψηλές μεταγευματικές τιμές γλυκόζης, με υπερινσουλιναιμία νηστείας, με υψηλό δείκτη μάζας σώματος ή ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο (27). Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ είναι η υψηλή συστολική αρτηριακή πίεση και η χαμηλή HDL χοληστερόλη (28).

Τα διουρητικά και οι β-αποκλειστές αποτελούν πολύτιμα φάρμακα πρώτης επιλογής για την αντιμετώπιση της υπέρτασης. Ωστόσο στους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΔ είναι ίσως σκόπιμη η επιλογή των νεότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων, εξαιτίας των ηπιότερων ή και ευνοϊκών μεταβολικών τους επιδράσεων. Τέλος, κάποια γενικά μέτρα για την ασφαλή χορήγηση των διουρητικών περιλαμβάνουν τη συχνή παρακολούθηση των μεταβολικών παραμέτρων, την έναρξη της αγωγής με μικρές δόσεις και στη συνέχεια την προσθήκη ενός νεότερου αντιυπερτασικού φαρμάκου και όχι ενός β-αποκλειστή, σε περιπτώσεις στις οποίες η αρχική θεραπεία δεν επιτύχει το στόχο της.

**Πίνακας 1.** Επίπτωση σακχαρώδη διαβήτη μετά τη χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων

ΜΕΛΕΤΗ	ΑΓΩΓΗ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ (έτη)	ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΣΔ (95%CI)	P
--------	-------	------------------------	--	---

**I)αΜΕΑ ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης vs διουρητικά ή β-αποκλειστές**

<b>CAPP (29)</b>	αΜΕΑ vs β-αποκλειστής ή διουρητικό	6,1	0.895	0.131
<b>LIFE (30)</b>	Ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης vs β-αποκλειστής	4,8	0.748	<0.001
<b>ALLHAT (23)</b>	αΜΕΑ vs διουρητικό	4,9	0.701	<0.001
<b>Σύνολο</b>			<b>0.798</b>	<b>&lt;0.001</b>

## II) Ανταγωνιστές ασβεστίου vs διουρητικά ή β-αποκλειστές

<b>NORDIL (31)</b>	Ανταγωνιστής ασβεστίου vs β-αποκλειστής ή διουρητικό	4,5	0.867	0.118
<b>INSIGHT (20)</b>	Ανταγωνιστής ασβεστίου vs διουρητικό	3,5	0.774	0.023
<b>ALLHAT (23)</b>	Ανταγωνιστής ασβεστίου vs διουρητικό	4,9	0.848	0.082
<b>INVEST (32)</b>	Ανταγωνιστής ασβεστίου vs β-αποκλειστής	4,0	0.845	0.004
<b>Σύνολο</b>			<b>0.840</b>	<b>&lt;0.001</b>

## V) αΜΕΑ ή ανταγωνιστές ασβεστίου ή διουρητικά ή β-αποκλειστές vs κανένα αντιυπερτασικό φάρμακο

<b>ARIC (6)</b>	αΜΕΑ ή ανταγωνιστές ασβεστίου ή διουρητικά ή β-αποκλειστές vs κανένα αντιυπερτασικό φάρμακο	6	αΜΕΑ:0,98 Ανταγωνιστές Ca <sup>++</sup> : 1,17 β-αποκλειστές: 1,28 Διουρητικό: 0,91	αΜΕΑ: >0,05 Ανταγωνιστές Ca <sup>++</sup> : >0,05 β-αποκλειστές: <0,05 Διουρητικό: >0,05
<b>PEACE (36)</b>	Ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης vs εικονικό φάρμακο	4,8	0,83	0,01

## III) αΜΕΑ ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης vs εικονικό φάρμακο

<b>HOPE (33)</b>	αΜΕΑ vs εικονικό φάρμακο	5,0	0.659	<0.001
<b>CHARM (34)</b>	Ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης vs εικονικό φάρμακο	3,5	0.805	0.036

## IV) Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης vs ανταγωνιστές ασβεστίου

<b>VALUE (35)</b>	Ανταγωνιστής των υποδοχέων αγγειοτενσίνης vs ανταγωνιστής ασβεστίου	4,2	0,77	<0,0001
-------------------	---	-----	------	---------

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης, αΜΕΑ: Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης

## Βιβλιογραφίες

1. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. For the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 2000;102:1014-1019.
2. Cranston W, Juel-Jensen B, Semmence A, Handfield Jones R, Forbes J, Mutch L. Effects of oral diuretics on raised arterial pressure. *Lancet* 1963; 2:966-969.
3. Medical Research Council. Adverse reactions to bendrofluzide and propranolol for the treatment of mild hypertension. Report of the Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension. *Lancet* 1981; 2:543-549.
4. Murphy MB, Lewis PJ, Kohner E, Schumer B, Dollery CT. Glucose intolerance in hypertensive patients treated with diuretics; a fourteen-year follow-up. *Lancet* 1982; 2:1293-1295.
5. Bengtsson C, Blohme G, Lapidus L, Lissner L, Lundgren H. Diabetes incidence in users and non-users of antihypertensive drugs in relation to serum insulin, glucose tolerance and degree of adiposity: a 12-year prospective study of women in Gothenburg, Sweden. *J Intern Med* 1992; 231:583-588.
6. Gress T, Nieto F, Sharhar E, Wofford M, Brancati F. Hypertension and anti-hypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342:905-912.
7. Reneland R, Alvarez E, Andersson PE, Haenni A, Byberg L, Lithell H. Induction of insulin resistance by beta-blockade but not ACE-inhibition: long term treatment with atenolol or trandolapril. *J Hum Hypertens* 2000; 14:175-180.
8. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21:1563-1574.
9. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens.* 1998; 11:1258-65.
10. Harper R, Ennis CN, Sheridan B, Atkinson AB, Johnston GD, Bell PM. Effects of low dose versus conventional dose thiazide diuretic on insulin action in essential hypertension. *BMJ* 1994; 309:226-230.
11. Amery A, Bulpitt C, de Schaepdryver A, Fagard R, Hellemans J, Mutters A, et al. Glucose intolerance during diuretic therapy. *Lancet* 1978; 1:681-683.
12. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. *J Clin Invest* 1996; 97:2601-2610.
13. Harper R, Ennis CN, Sheridan B, Atkinson AB, Johnston GD, Bell PM. Effects of low dose versus conventional dose thiazide diuretic on insulin action in essential hypertension. *BMJ* 1994; 309:226-230.
14. Reyes AJ. Diuretics in the therapy of hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16:78-83.
15. Kuo S-W, Dee P, Hung Y-J, Hsieh A-T, Wu L-Y, Hsieh C-H, et al. Effect of indapamide SR in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2003; 16:623-628.
16. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, et al., for the HOPE Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
17. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray J, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-overall programme. *Lancet* 2003; 362:777-781.
18. Zhang X, Hintze TH. Amlodipine releases nitric oxide from canine coronary microvessels: an unexpected mechanism of action of a calcium channel-blocking agent. *Circulation* 1998; 97:576-580.
19. Holzgreve H, Nakov R, Beck K, Janka HU. Antihypertensive therapy with verapamil SR plus trandolapril versus atenolol plus chlorthalidone on glycemic control. *Am J Hypertens.* 2003; 16:381-6.
20. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw P, Mancia G, Rosenthal T. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment. *Lancet* 2000; 356:366-372.
21. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21:1563-1574.
22. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennep JE, Frohlich J, Jungner I, et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003; 361:777-780.
23. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981-2997.
24. Perez-Stable E, Caralis PV. Thiazide-induced disturbances in carbohydrate, lipid and potassium metabolism. *Am Heart J* 1983; 106:245-251.
25. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, Norgiolini S, Bracco C, Porcellati C. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension.* 2004; 43:963-969.
26. Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *BMJ.* 2003 29;326:681-685.
27. Hanson RL, Imperator G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the 'metabolic syndrome' and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:3120-3127.
28. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlhof B, et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20:1879-1886.
29. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353:611-616.
30. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlhof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. For the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:1004-1010.
31. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syversten JO, et al. For the Nordil Study Group. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and  $\beta$ -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. *Lancet* 2000; 356:359-365.
32. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2805-2816.
33. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, et al., for the HOPE Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
34. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray J, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-overall programme. *Lancet* 2003; 362:777-781.
35. Michael A Weber, Stevo Julius, Sverre E Kjeldsen, Hans R Brunner, Steffan Ekman, Lennart Hansson, Tsushung Hua, John H Laragh, Gordon T McInnes, Lada Mitchell, Francis Plat, M Anthony Schork, Beverly Smith and Alberto Zanchetti. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049-2051.
36. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004; 351:2058-2068.

# «ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ»

## Εισήγηση: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων από το ήπαρ.

### Εισαγωγή

Περισσότερα από 1000 φάρμακα (χωρίς να συμπεριληφθούν οι τοξικές ουσίες και τα θεραπευτικά φυτά) συσχετίζονται με εκδήλωση ποικίλης μορφής ηπατοτοξικότητας. Τα φάρμακα με έκδηλη ηπατοτοξικότητα δεν κυκλοφορούν στην αγορά. Συνολικώς, η ηπατοτοξικότητα των φαρμάκων είναι πολύ συχνή, αλλά, όσον αφορά το κάθε φάρμακο ξεχωριστά, παραμένει σπάνια (1% σε λήψη ισονιαζίδης, χλωροπρομαζίνης, ή τακρίνης, συνήθως

**ΔΡ. ΣΠΥΡΟΣ Π. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ**

Αναπληρωτής Καθηγητής  
Παθολογίας-Ηπατολογίας  
Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική  
Κλινική,

Ιπποκράτειο Π.Ν.Α.

Αλληλογραφία: Σ. Π. Ντουράκης,  
Αχαΐας 28, 115 23 Αθήνα.

Τηλ. 2106918464, 6932272477 -  
FAX 2106993693

e-mail: [spiros@ath.forthnet.gr](mailto:spiros@ath.forthnet.gr)

1/10.000-1/100.000). (πίνακας 1). Γι αυτό γίνεται αντιληπτή μετά από 1-2 χρόνια κυκλοφορίας του φαρμάκου, όταν ένας μεγάλος αριθμός ατόμων (πολύ μεγαλύτερος από των συμμετεχόντων στις κλινικές δοκιμές) λάβει το φάρμακο. Η ηπατοτοξικότητα αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου

λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας φαρμάκου ή απόσυρσής του από την αγορά.

Όλα τα κύτταρα του ηπατικού λόβιου μπορεί να προσβληθούν οδηγώντας σε μεγάλο αριθμό κλινικο-παθολογοανατομικών συσχετίσεων. (Πίνακας 2 και 3). Η μορφή ηπατοτοξικότητας σημαντικών ομάδων φαρμάκων παρουσιάζεται στον Πίνακα 4. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων από το ήπαρ μιμούνται όλες τις ηπατοπάθειες, ενώ κάθε φάρμακο μπορεί να προκαλέσει περισσότερα από ένα κλινικά σύνδρομα ηπατοπάθειας. Παράδειγμα α-

ποτελεί η ηπατοτοξικότητα της α-μεθυλντόπα που μπορεί να προκαλέσει οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση, κοκκιώματα ή/και χολόσταση. Εξάλλου, πολύ συχνά παρατηρείται αλληλοεπικάλυψη μεταξύ ηπατοκυτταρικής νέκρωσης, χολόστασης και αντίδρασης υπερευαισθησίας με παρουσία μικτών εκδηλώσεων. Εξάλλου, οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων από το ήπαρ μπορεί να συγχέονται με χειρουργικές παθήσεις. Κάθε φάρμακο μπορεί να παρουσιάσει δυνητικά ηπατοτοξικότητα, που κλινικώς συχνά δεν μπορεί να διαφοροδιαγνωσθεί εύκολα από ηπατοπά-

**Πίνακας 2.** Μορφές φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας αναλόγως με το κύτταρο του ηπατικού παρεγχύματος που βλάπτεται.

ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΟ	ΧΟΛΑΓΓΕΙΟ	ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ	ΚΥΤΤΑΡΟ ΠΤΟ (Αστεροειδές)
Οξ. Ηπατίτιδα	Οξ. Χολαγγειίτιδα	Φλεβο-αποφρακτική νόσος	Ίνωση
Χολόσταση	Χρ. Χολαγγειίτιδα	Σ. Budd-Chiari	
Χρ. Ηπατίτιδα	Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα	Περίωση	
Κίρρωση			
Λίπωση			
Φωσφολιπίδωση			
Στεατοηπατίτιδα			
Κοκκιομάτωση			

**Πίνακας 3.** Κλινικο-παθολογοανατομική έκφραση φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας

1. Οξεία ηπατίτιδα (μπορεί κεραυνοβόλος)
2. Οξεία χολόσταση +/- ηπατοκυτταρική βλάβη
3. Χρόνια ηπατίτιδα
4. Χρόνια χολόσταση - πενία χοληφόρων
5. Ίνωση-κίρρωση
6. Λίπωση (μικρο- και μεγαλο-φουσαλιδώδης)
7. Κοκκιώματα
8. Φλεβοαποφρακτική νόσος
9. Ηπατική πελίωση
10. Απόφραξη ηπατικών φλεβών ή πυλαίας
11. Σκληρυντική χολαγγειίτιδα
12. Μικροχολολιθίαση
13. Εστιακή οζώδης υπερπλασία
14. Αδένωμα
15. Ηπατοκυτταρικά νεοπλασμάτα

**Πίνακας 1.** Συχνότητα φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (1/100.000 χορηγήσεις)
Ισονιαζίδη	1000-2.500
Χλωροπρομαζίνη	500-1000
Αλοθάνη	15-150
Βαλπροϊκό οξύ	3-200
Κετοκοναζόλη	7-9
Φενυτοΐνη	<10
Δικλοφαινάκη	1-5
Αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό	0,1-0,5

θεις άλλης αιτιολογίας (ιογενείς, αυτοάνοσες κλπ).

## ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Γενικώς, η φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα αποδίδεται είτε σε άμεση δράση των μεταβολιτών στα ηπατοκύτταρα,

είτε σε ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση γενετικώς προδιαθετιμένων ατόμων. Εξάλλου, η ηπατοτοξικότητα μπορεί να συσχετίζεται με τη δόση και τη διάρκεια χορήγησης του ενοχοποιούμενου φαρμάκου.

Η ηπατική βλάβη από άμεση τοξική δράση του φαρμάκου στα κύτταρα και στις μεμβράνες τους είναι σπάνια γιατί τα φάρμακα που την προκαλούν δεν κυκλοφορούν στην αγορά ή αποσύρονται πολύ σύντομα από αυτήν. Μπορεί όμως να κυκλοφορούν κανονικά όταν η ηπατοτοξικότητα παρουσιάζεται μετά από λήψη της φαρμακευτικής ουσίας σε υψηλές δόσεις (υπερδοσολογία) από προσπάθεια εκούσιας αυτοκαταστροφής ή από σφάλμα (π.χ. παρακεταμόλη), ή όταν πρόκειται για μοναδικά φάρμακα συγκεκριμένων νόσων με σοβαρή πρόγνωση (π.χ. αμιωδαρόνη). Στις περιπτώσεις άμεσης ηπατοτοξικότητας, συχνά συμβαίνει οξεία ηπατοκυτταρική νέκρωση στη ζώνη 3 του ηπατικού λοβίου (γύρω από την κεντρική φλέβα), όπου η περιεκτικότητα σε οξυγόνο είναι σχετικώς χαμηλή και η περιεκτικότητα σε ενζυμικά συστήματα μεταβολισμού των φαρμάκων είναι μεγάλη. Η άμεση ηπατοτοξικότητα είναι δόσοεξαρτώμενη, αναπαράγεται σε ζώα μοντέλα και αποδίδεται σε παραγόμενους φαρμακευτικούς μεταβολίτες που συνδέονται με μακρομόρια των ηπατοκυττάρων και τα οδηγούν σε θάνατο. Συχνά συνυπάρχει ανεπάρκεια και άλλων οργάνων, όπως των νεφρών μετά από λήψη τετραχλωράνθρακα, παρακεταμόλης κ.ά.

Η συχνότερη μορφή φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας οφείλεται σε ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση έναντι κάποιου μεταβολίτη ή στα πλαίσια υπερευαισθησίας. Εκδηλώνεται σε λίγα σχετικώς άτομα που παρουσιάζουν απροσδιόριστη, γενετικώς καθορισμένη, ευαισθησία σε κάποιον από τους μεταβολίτες του φαρμάκου. Η ηπατοτοξικότητα είναι απρόβλεπτη, δεν εξαρτάται από τη δόση του φαρμάκου, ενώ είναι αδύνατος ο έλεγχος ή η αναπαραγωγή της σε ζώα-μοντέλα.

Η ευαισθησία ενός ατόμου στην εκδήλωση ανεπιθύμητης ενέργειας ενός φαρμάκου από το ήπαρ εξαρτάται από γενετικούς παράγοντες, ηλικία, φύλο, θρέψη, έκθεση σε φάρμακα ή χημικές ουσίες, συστηματικές νόσους κλπ (Πίνακας 5). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το ήπαρ εμφανίζονται συχνότερα σε ενήλικες παρά σε παιδιά, με εξαίρεση την ηπατοτοξικότητα του βαλπροϊκού οξέος και της ασπιρίνης. Σημαντικές είναι και οι αλληλεπι-

**Πίνακας 4.** Ηπατοτοξικότητα σημαντικών κατηγοριών φαρμάκων

• Αναισθητικά	• Ηπατοκυτταρική βλάβη
• C17 αλκυλιωμένα στεροειδή	• Χολόσταση
• Αντιρευματικά	• Ηπατοκυτταρική +/- Χολόσταση
• Χημειοθεραπευτικά	• Ηπατοκυτταρική βλάβη
• Νευροληπτικά	• Χολόσταση
• Αντικαταθλιπτικά	• Ηπατοκυτταρική βλάβη
• Αντιφυματικά	• Ηπατοκυτταρική βλάβη
• Αντιεπιληπτικά	• Ηπατοκυτταρική ή μικτή

**Πίνακας 5.** Παράγοντες κινδύνου φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας.

ΠΑΡΑΓΩΝ	ΦΑΡΜΑΚΟ
Ηλικία: >60	Ισονιαζίδη, νιτροφουραντοΐνη, αλοθάνη
Παιδιά	Βαλπροϊκό, σαλικυλικά
Φύλο: Γυναίκες	Αλοθάνη, μεθυλντόπα, νιτροφουραντοΐνη
Άνδρες	Αζαθειοπρίνη
Δόση: Επίπεδα αίματος	Παρακεταμόλη, ασπιρίνη
Ολική δόση	Μεθοτρεξάτη, βιταμίνη Α
Γενετικοί	Αλοθάνη, φενυτοΐνη, βαλπροϊκό
Συνέργια	Ριφαμπικίνη+ισονιαζίδη+πυραζιναμίδη
Αιθυλική	Παρακεταμόλη, ισονιαζίδη
Θρέψη: Παχυσαρκία	Αλοθάνη
Απίσχυανση	Παρακεταμόλη
Κύηση	Τετρακυκλίνη, παρακεταμόλη
Νόσοι: HIV	Κο-τριμοξαζόλη
Υπερθυρεοειδισμός	Αλοθάνη

δράσεις των φαρμάκων (πχ ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη) που προκαλούν ηπατοτοξικότητα μέσω ενεργοποίησης ενζυμικών μηχανισμών.

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ο κλινικός γιατρός σε όλες τις περιπτώσεις οξείας ή χρονίας ηπατοπάθειας πρέπει να ελέγχει πάντοτε διαγνωστικώς και την πιθανότητα της ηπατοτοξικότητας κάποιου φαρμάκου, ανεξάρτητα από την κλινική εικόνα και από άλλες αιτιολογικές συσχετίσεις. Η κλινική βαρύτητα των ανεπιθυμητών εκδηλώσεων των φαρμάκων από το ήπαρ μπορεί να κυμαίνεται από ασυμπτωματική εικόνα μέχρι οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Τα σημεία και τα συμπτώματα της ηπατικής νόσου από φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα είναι μη ειδικά. Η έναρξη της κλινικής εκδήλωσης της ηπατοτοξικής αντιδράσεως συνήθως παρατηρείται 2-6 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας, αλλά μπορεί να εμφανισθεί και από την πρώτη ημέρα χορηγήσεως ή και να καθυστερήσει μέχρι και 6-12 μήνες. Το πιθανώς ηπατοτοξικό φάρμακο πρέπει να διακόπτεται αμέσως (δοκιμασία απόσυρσης) και τα ηπατικά ένζυμα με τη χολερυθρίνη να παρακολουθούνται στενά (συνήθως βελτιώνονται κατά 50% στις 2 εβδομάδες) (Πίνακας 6). Σε μερικές περιπτώσεις, η ηπατοτοξικότητα μπορεί να εμφανίζεται καθυστερημένα (αμιωδαρόνη, χλωροπρομαζίνη) ή και να συνεχίζεται και μετά από τη διακοπή της ενοχοποιούμενης φαρμακευτικής ουσίας (πχ αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό, διφαινυλδαντοΐνη) Εάν παρατηρηθεί πιθανότητα φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας, πρέπει να συζητηθεί με τον κατασκευαστή του φαρμάκου και με τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ) με τη συμπλήρωση της γνωστής «κίτρινης κάρτας». Σημαντική είναι η αναζήτηση πληροφοριών πιθανής ηπατοτοξικής δράσεως σε μεγάλα συγγράμματα Ηπατολογίας ή με συνένωση με εξειδικευ-

μένους συναδέλφους.

Η πρώιμη διάγνωση της φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας γίνεται με τον συστηματικό βιοχημικό έλεγχο. Αυξήσεις της ALT, της ALP ή της ολικής χολερυθρίνης <2ΧΑΦΤ (μικρότερη από το διπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής) θεωρούνται απλές βιοχημικές διαταραχές και δεν υποδηλώνουν συνήθως σημαντική ηπατική βλάβη. Ηπατική βλάβη υποδηλώνουν αυξήσεις της ALT και της χολερυθρίνης τουλάχιστον 2πλάσιες ΑΦΤ ή αυξήσεις της ALT, της ALP και της ολικής χολερυθρίνης που η μία να είναι >2ΧΑΦΤ. Στις τελευταίες περιπτώσεις επιβάλλεται ή άμεση διακοπή του φαρμάκου. Απόδειξη της ενοχοποίησης ενός φαρμάκου ως του αιτίου της ηπατοπάθειας γίνεται με τη δοκιμασία επανέκθεσης. Επειδή όμως με την τέλεση της δοκιμασίας αυτής υπάρχει κίνδυνος σοβαρής έξαρσης της ηπατοπάθειας, συνιστάται να γίνεται μόνον εάν το ενοχοποιούμενο φάρμακο είναι το μοναδικό έναντι κάποιας σοβαρής νόσου και αφού προηγουμένως έχει διατυπωθεί σοβαρή αμφιβολία όσον αφορά την αιτιολογική συσχέτιση του φαρμάκου με την εκδήλωση της ηπατικής νόσου. Συνήθως, αρκεί η δοκιμασία της απόσυρσης και ο αποκλεισμός άλλων αιτιών ηπατικής νόσου όπως ιογενών λοιμώξεων, αυτοανόσων ηπατοπαθειών, ηπατοπάθειας από κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης, συγγενή ή δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση, ηπατοπάθεια από έλλειψη α1-αντιθρυψίνης κλπ. Το υπερηχογράφημα του ήπατος αποκλείει την χωροκατακτητική εξεργασία και την απόφραξη του χοληφόρου συστήματος. Η βιοψία του ήπατος δεν είναι συνήθως αποδεικτική αιτιολογικής συσχέτισης λήψεως φαρμάκου και ηπατοπάθειας και συνήθως δεν απαιτείται να γίνεται. Μπορεί όμως και να γίνει για να πιθανολογηθεί η αιτία (στις φαρμακευτικές μπορεί να διαπιστωθούν ηωσινόφιλα, μικροφουσαλιδώδης διήθηση, κεντρική νέκρωση κοκκιώματα) και για να καθορισθεί η βαρύτητα της ηπατοπάθειας.

Η ηπατοπάθεια στα πλαίσια φαρμακευτικής τοξικότητας μπορεί να είναι μόνη εκδήλωση ή να συνοδεύεται από βλάβη άλλων οργάνων ή από συστηματικές εκδηλώσεις (Πίνακας 7). Η φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα μπορεί να εκφρασθεί και σε πλαίσια αντίδρασης (συνδρόμου) υπερευαισθησίας όπως παρατηρείται μετά από λήψη σουλφοναμιδών, κινιδίνης, αλλοπουρινόλης, φενυτοΐνης, δαπρόνης, σουλιντάκης κ. ά Η μορφή αυτή ηπατοτοξικότητας εκδηλώνεται, ανεξάρτητα από τη δόσολογία, 1-4 εβδομάδες μετά από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου. Μπορεί να συνοδεύεται από κνίδωση, βρογχικό άσθμα, αιμορραγικό, κηλιδοβλατιδώδες ή πομφώδες εξάνθημα, πυρετό ή/και ηωσινοφιλία. Επίσης, μπορεί να συνοδεύεται

### Πίνακας 6. Διάγνωση φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας

<b>ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Χρόνος εκδήλωσης (1 εβδομάδα-3 μήνες).</li> <li>• Δοκιμασία απόσυρσης (50% &lt; 15 ημέρες).</li> <li>• Δοκιμασία επανέκθεσης.</li> </ul>
<b>ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αποκλεισμός άλλων αιτιών (ιοί, αυτοανοσία κλπ).</li> <li>• Υπερευαισθησία: εξάνθημα, πυρετός, ηωσινοφιλία.</li> <li>• Ιστολογία: ηωσινόφιλα, μικροφουσαλιδώδης διήθηση, κεντρική νέκρωση, κοκκιώματα.</li> <li>• Αναζήτηση πληροφοριών στη βιβλιογραφία</li> </ul>

### Πίνακας 7. Συστηματικές εκδηλώσεις που μπορεί να οφείλονται σε φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα.

<b>ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ</b>	<b>ΦΑΡΜΑΚΟ</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πυρετός, εξάνθημα, ηωσινοφιλία</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Χλωροπρομαζίνη, αλοθάνη, φενυτοΐνη</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μονοπυρηνικό σύνδρομο</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Φενυτοΐνη, δαψόνη</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αυτοαντισώματα</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μεθυλντόπα, νιτροφουραντοΐνη, αλοθάνη</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Απλασία μυελού οστών</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Φενυτοΐνη</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Νεφρική βλάβη</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μεθοξυφλουράνιο, μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη.</li> </ul>

από λεμφαδενοπάθεια ή λεμφοκυττάρωση με παρουσία ατύπων (ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων στο αίμα (σύνδρομο λοιμώδους μονοπυρήνωσης ή μονοπυρηνικό σύνδρομο πχ σε έδαφος λήψευς φενυτοΐνης). Σε ιστολογική εξέταση του ήπατος μπορεί να παρατηρηθούν ηωσινοφιλική διήθηση ή κοκκιώματα. Η εκδήλωση του συνδρόμου υπερευαισθησίας μετά από επανέκθεση στην ενοχοποιούμενη ουσία είναι άμεση (δοκιμασία επανέκθεσης). Τα στεροειδή μπορεί να βοηθήσουν θεραπευτικώς ασθενείς με βαρεία κλινική αντίδραση υπερευαισθησίας

### Πρόγνωση-Θεραπεία

Η πρόγνωση εξαρτάται από τη μορφή της ηπατοτοξικότητας (Πίνακας 8). Οι εκδηλώσεις της φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας υποχωρούν, σε άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα, μετά από τη διακοπή του ενοχοποιούμενου φαρμάκου. Στο 50% των περιπτώσεων υποχωρούν ταχέως σε λιγότερες από 15 ημέρες, συνήθως μάλιστα σε λιγότερες από 8 ημέρες. Μερικές φορές η βελτίωση της ηπατικής βλάβης από χρήση φαρμάκου είναι βραδυτάτη

**Πίνακας 8.** Πρόγνωση οξείας φαρμακευτικής ηπατοπάθειας

ΜΟΡΦΗ	ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ
• Ικτερική ηπατοκυτταρική βλάβη	• >10%
• Κεραυνοβόλος	• >90%
• Χολόσταση	• <1%

(πχ χολόσταση από χλωροπρομαζίνη ή ηπατοκυτταρική βλάβη από αμιωδαρόνη). Η μη διακοπή του ενοχοποιούμενου φαρμάκου μπορεί να οδηγήσει τον ασθενή μέχρι και σε θάνατο από κεραυνοβόλο ηπατίτιδα. Η οξεία ηπατική ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από ηπατική εγκεφαλοπάθεια ή/και διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας που εκδηλώνονται μέσα σε 4 εβδομάδες μετά από την έναρξη των συμπτωμάτων. Σε περιπτώσεις ηπατίτιδας στα πλαίσια συνδρόμου υπερευαισθησίας συνιστάται η βραχυχρόνια χορήγηση κορτικοειδών. Η πρόληψη της υποτροπής γίνεται με την ορθή επιλογή εναλλακτικής θεραπείας. Η διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ των φαρμάκων είναι σπανία. Συνιστάται να αποκλείονται η "ομάδα" του φαρμάκου και όσα έχουν παρόμοια χημική σύσταση.

### 6) ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο κλινικός γιατρός σε όλες τις περιπτώσεις οξείας ή χρονίας ηπατοπάθειας πρέπει να ελέγχει πάντοτε διαγνωστικώς και την πιθανότητα της ηπατοτοξικότητας κάποιου φαρμάκου, ανεξάρτητα από την κλινική εικόνα και από άλλες πιθανές αιτιολογικές συσχετίσεις. Τα φάρμακα αυτά συχνά δεν περιλαμβάνονται μεταξύ των πλέον γνωστών για τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους από το ήπαρ. Η διάγνωση είναι ιδιαίτερα δύσκολη σε άτομα που λαμβάνουν πολλά φάρμακα. Θα πρέπει να αποκλείονται οι ιογενείς, αυτοάνοσες και μεταβολικές ηπατοπάθειες και να διακόπτονται όσα (κατά προτίμηση όλα) φάρμακα είναι δυνατόν.

## Βιβλιογραφίες:

- Pohl LR. Drug-induced allergic hepatitis. *Semin Liver Dis* 1990; 10: 305-315.
- Sherlock S. The spectrum of hepatotoxicity due to drugs. *Lancet* 1986; ii: 440-444.
- Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000; 32(suppl 1): 77-88.
- Zimmerman HJ. Drug-induced liver diseases. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 73-96.
- Zimmerman HJ, Ishak KG. Hepatic injury due to drugs and toxins. In: MacSween RMN, Burt AD, Portmann BC, Ishak KG, Scheuer PJ, Anthony PP, editors. *Pathology of the liver- 4th edition*. London: Churchill Livingstone; 2002:621-710.
- Goodman ZD. Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 381-397. Ντουράκης Σ.Π. Ηπατοτοξικότητα των φαρμάκων. *Αρεταίος* 2000; Γ' (12): 163-168.
- Sherlock S & Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary System*. Tenth Edition, Blackwell Scientific Publications eds. Oxford 1997, 337-370.
- Dienstag JL, Isselbacher KJ. Toxic and drug-induced hepatitis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds). 14th edition, McGraw-Hill New York 1998, 1692-1695.
- Bass NM. Toxic and drug-induced liver disease. In: Cecil Textbook of Medicine. Goldman L, Bennet JC (eds), 21st edition, WB Saunders Company, London 2000, 779-782.
- Pessayre D, Larrey D, Biour M. Drug-induced liver injury In : Bircher J, Benhamou J-P, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J, eds. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Second edition, Oxford Medical Publications, Oxford-New York-Tokyo: Oxford University Press 1999; pp 1261-1318.
- Waters B, Riely CA. Drug and chemical induced hepatic injury In: Haubrick WS, Schiffner F eds. *Bockus Gastroenterology* 1985. 5th Ed Philadelphia: WB Saunders Company, 1995; pp 2158-2189.
- Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995; 333; 1118-1124.
- Danan G. Consensus meeting on causally assessment of drug-induced liver injury. *J Hepatol* 1988; 7: 132-136
- Lewis JH, Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Med Clin North Am* 1989; 73: 775-792.
- Ντουράκης ΣΠ, Τσιμπάνου Ε, Δημητριάδου Ε, Deutsch M, Σινάνη Χ, Χατζηγιάννης Σ.Ι. Γενικευμένη αντίδραση υπερευαισθησίας στη σουλφασαζίνη. *Ιατρική* 72; 194-197, 1997.
- Dourakis SP, Tzemanakis E, Sinani C, Kafiri G, Hadziyannis SJ. Glucilazide-induced acute hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 119-121.
- Dourakis S, Alexopoulou A, Hadziyannis S.J. Fulminant hepatitis after flutamide treatment. *J Hepatol* 1994; 20: 350-353
- Levesque H, Trivalle C, Manchon ND et al. Fulminant hepatitis due to cyproterone acetate. *Lancet* 1989; i: 215-216.
- Ντουράκης Σ. Π, Τζεμανάκης Ε, Σινάνη Χ, Καφίρη Γ, Χατζηγιάννης Σ. Ι. Οξεία ηπατίτιδα από λήψη καρβαμαζεπίνης. *Ιατρική* 1998; 74: 78-80.
- Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international Consensus Meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272-276.
- Larrey D. Hepatotoxicity of herbal remedies. *J Hepatol* 1997; 26 (Suppl 1): 47-51.
- Ντουράκης Σ.Π, Τζεμανάκης Ε, Φούρλας Χ, Πετράκη Κ, Αθανασέλης Σ, Γκωνίτσας Α, Χατζηγιάννης Σ.Ι. Οξεία ικτερική ηπατίτιδα από *Teucrium capitatum* L. *Ιατρική*; 2001; 79: 271-274.



# ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ

## ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ

### ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

### ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ 1999-2003

#### 1. Εισαγωγή

Είναι γνωστό πως όταν εγκρίνεται ένα φάρμακο, οι πληροφορίες που υπάρχουν σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανίσει κατά τη χρήση του είναι περιορισμένες, καθώς βασίζονται σε ευρήματα κλινικών μελετών που κατά κανόνα έχουν σχεδιασθεί και διεξαχθεί σε ένα αναγκαστικά μικρό αριθμό ή ομάδες ασθενών, συνήθως με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενός φαρμάκου (καθώς και η συχνότητα με την οποία εμφανίζονται), διαπιστώνονται στην πλήρη έκτασή τους πρακτικά μόνο μετά την ευρύτερη κυκλοφορία του σε μεγάλο αριθμό ασθενών, ενώ για πολλά φάρμακα απαιτείται η πάροδος αρκετού χρόνου για να εκδηλωθούν τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες. Κρίσιμο ρόλο επίσης διαδραματίζει και η κλινική εμπειρία και δεινότητα των ιατρών να υποπτευθούν και να τεκμηριώσουν τυχόν υποκλινικά ή οριακά εργαστηριακά ευρήματα πριν την εκδήλωση του πλήρους φάσματος κάποιων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Επομένως, μόνο εάν το συνολικό σύστημα αναφοράς των ανεπιθύμητων ενεργειών από τον ασθενή μέχρι τον ιατρό λειτουργεί ικανοποιητικά, θα μπορούμε να είμαστε σίγουροι εάν και κατά πόσο ένα φάρμακο είναι ασφαλές ή όχι.

Η Πολιτεία, παίρνοντας υπόψη τις προτάσεις του Ε.Ο.Φ., για ενδυνάμωση της παρακολούθησης της ασφάλειας των φαρμάκων, μετά την έγκρισή τους, προέβη στις παρακάτω νομοθετικές ρυθμίσεις:

#### 1ον) Νόμος 2519/1997, άρθρο 47, εδάφιο δ΄

Κάθε γιατρός, νοσηλευτής ή άλλος υπεύθυνος νοσηλευτηρίου, υποχρεούται να ενημερώνει εγγράφως και με το ταχύτερο μέσο τον Ε.Ο.Φ. για κάθε περιστατικό σοβαρής ή απροσδόκητης ανεπιθύμητης ενέργειας ή βλάβης της υγείας, το οποίο είναι πιθανό να προκλήθηκε από τη χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος. Στους παραβάτες της διάταξης αυτής, επιβάλλονται οι κυρώσεις της παραγράφου 5Α, του άρθρου 19 του Νομοθετικού διατάγματος 96/1973, που προστέθηκε με την παράγραφο 4, του άρθρου 33, του Νόμου 1316/1983, για παρακώλυση του έργου του Ε.Ο.Φ.

#### 2ον) Υπουργική απόφαση αρ. Υ4α/4271/1997

Σε κάθε νοσοκομείο της χώρας, συγκροτείται, με

ευθύνη της Επιστημονικής επιτροπής του νοσοκομείου, μια Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης.

Η θεσμοθέτηση των υποχρεώσεων αυτών έχει σαν σκοπό να υπενθυμίζει στους ιατρούς και άλλους επαγγελματίες του χώρου της Υγείας ότι η αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών στον Ε.Ο.Φ. δεν αποτελεί γραφειοκρατική ενέργεια ρουτίνας, αλλά αναπόσπαστο μέρος του επιστημονικού έργου τους και προέκταση της κοινωνικής τους προσφοράς στο σύνολο.

#### 2. Συνοπτική παρουσίαση δραστηριότητας 1999-2003

Μέσα στην πενταετία 1999-2003, το Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του Ε.Ο.Φ. έλαβε, συνολικά, 4.325 αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών. Συγκεκριμένα, ο ακριβής αριθμός των κατ' έτος αναφορών είναι:

1999	- 425
2000	- 588
2001	- 794
2002	- 1.102
2003	- 1.816.

Από αυτές τις αναφορές, ποσοστό 98% ήταν έγκυρες. Μία αναφορά θεωρείται «έγκυρη» όταν περιέχει τουλάχιστον τα ακόλουθα στοιχεία: 1) το όνομα του φαρμάκου, 2) την ανεπιθύμητη ή τις ανεπιθύμητες ενέργειες, 3) την ημερομηνία λήψης του φαρμάκου και έναρξης της ανεπιθύμητης ενέργειας, καθώς και 4) τα πλήρη στοιχεία του ατόμου που αναφέρει το περιστατικό (ιατρού, οδοντιάτρου, φαρμακοποιού, κλπ.). Από το σύνολο των αναφορών, το 9% είχε σαν έκβαση το θάνατο (που όμως δεν αποδίδεται κατ' ανάγκη στο φάρμακο).

Οι αναφορές που λαμβάνει η Υπηρεσία μας, αξιολογούνται, στη χώρα μας όπως και στις περισσότερες χώρες, σύμφωνα με τα κριτήρια που έχει καθορίσει η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (Π.Ο.Υ.). Με βάση αυτά τα κριτήρια, η σχέση που μπορεί να έχει μια ανεπιθύμητη ενέργεια με το φάρμακο που την προκαλεί, είναι μια από τις ακόλουθες:

Σίγουρη / πιθανή / δυνατή / μη συσχετιζόμενη

Η κατάταξη των αναφορών της πενταετίας 1999-2003, σύμφωνα με τα παραπάνω κριτήρια δίδεται στον πίνακα 1. Όλες οι έγκυρες αναφορές, καταχωρή-

θηκαν στην ειδική ηλεκτρονική βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης, για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που συμβαίνουν στην Ελλάδα.

Όπως προκύπτει από τον πίνακα 2, το 40% των αναφορών προήλθε από τα νοσοκομεία της χώρας, ενώ τα τμήματα φαρμακοεπαγρύπνησης των φαρμακευτικών εταιρειών απέστειλαν το 50% του συνόλου των αναφορών. (Σημειώνεται ότι από την 1η Ιανουαρίου 1996, κατόπιν της εναρμόνισης της ελληνικής νομοθεσίας με την αντίστοιχη κοινοτική, οι φαρμακευτικές εταιρείες υποχρεούνται να αναφέρουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες των προϊόντων τους). Οι υπόλοιπες διανέμονται ως εξής: από ιδιώτες γιατρούς 9%, από ιδιώτες φαρμακοποιούς 1%.

Συνολικά, κατά τα έτη 1999-2003, συνεργάστηκαν με το Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών σχεδόν το σύνολο των νοσοκομείων της χώρας, 88 Κέντρα Υγείας, 28 Περιφερειακά Ιατρεία, 53 θεραπευτήρια του ΙΚΑ και 4 Στρατιωτικά Νοσοκομεία.

Στον πίνακα 3 αναφέρονται τα Νοσοκομεία της Αθήνας και της Επαρχίας με την μεγαλύτερη συχνότητα αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Από τις φαρμακευτικές εταιρείες συμμετείχαν συνολικά 56 και αυτές που κατέχουν τις πρώτες θέσεις σε συχνότητα αναφοράς περιγράφονται στον πίνακα 4.

### 3. Τύποι ανεπιθύμητων ενεργειών - κατανομή τους ανά οργανικό σύστημα.

Οι περισσότερες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών σχετίζονται με δερματολογικά συμβάματα. Με αυξημένη συχνότητα αναφέρονται επίσης αντιδράσεις από το γαστρεντερικό και το κυκλοφορικό.

Τα φάρμακα κατά των λοιμώξεων, τα φάρμακα του κεντρικού νευρικού συστήματος, τα καρδιοαγγειακά φάρμακα, τα αναλγητικά - αντιφλεγμονώδη και τα αντινεοπλασματικά φάρμακα συνεχίζουν να αποτελούν τις ομάδες φαρμάκων με τις συχνότερα αναφερόμενες περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών.

### 4. Συμμετοχή

Ο αριθμός αναφορών των ανεπιθύμητων ενεργειών, που καταγράφηκαν στη χώρα μας μέχρι και το έτος 2003, παρουσιάζει συνεχή άνοδο. Παρόλα αυτά, η συμμετοχή των γιατρών παραμένει μειωμένη για τα πραγματικά δεδομένα της άσκησης της Ιατρικής στον Ελληνικό χώρο.

Το γεγονός αυτό συμβαδίζει με τη συμπεριφορά που παρατηρείται και σε πολλές άλλες χώρες και δέχεται, σύμφωνα με την Π.Ο.Υ., διάφορες ερμηνείες, οι κυριότερες από τις οποίες είναι:

#### A. Δυσκολία αναγνώρισης της ανεπιθύμητης ενέργειας

Πολλές φορές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ακριβώς ίδιες με τα συμπτώματα οργανικών νοσημάτων.

#### B. Η απροθυμία αναφοράς μιας απλής υποψίας

Όταν δηλαδή υπάρχει αβεβαιότητα για το αν η ανεπιθύμητη ενέργεια συσχετίζεται με τη λήψη του

φαρμάκου, αν και φυσικά αυτό είναι ο κανόνας. Πρέπει να γίνει κοινός τόπος ότι οι αναφορές βασίζονται σε υποψία πιθανής συσχέτισης φαρμάκου - ανεπιθύμητης ενέργειας. Η τεκμηρίωση ή απόρριψη και τελικά η κατάταξη μιας ανεπιθύμητης ενέργειας σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελεί αντικείμενο ενασχόλησης ειδικών και λαμβάνει υπόψη πολλά δεδομένα από τη διεθνή εμπειρία.

#### Γ. Η έλλειψη χρόνου

Υπεραπασχόληση και πλήθος επαγγελματικών υποχρεώσεων. Αυτή η αιτία επιβάλλει ακόμη περισσότερο την αναγκαιότητα να υπάρξει μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση του Ιατρικού δυναμικού και άλλων επαγγελματιών του χώρου της Υγείας ώστε η συμπλήρωση αναφορών να γίνεται αυτοματοποιημένα, σαν μέρος της καθημερινής πρακτικής.

#### Δ. Η άγνοια

Οι περισσότεροι ουσιαστικά δεν γνωρίζουν τι ακριβώς πρέπει να αναφέρεται και τι όχι. Κατά κανόνα, πρέπει να αναφέρεται κάθε υποψία πιθανής σχέσης έκθεσης στο φάρμακο και εκδήλωσης ανεπιθύμητης ενέργειας.

#### Ε. Η τήρηση μυστικής της πληροφορίας για προσωπικό όφελος

Π.χ., για δημοσίευση σε επιστημονικά περιοδικά ή και διοχέτευση στον τύπο. Η εμπιστευτικότητα της πληροφορίας με αναφορά της στον Ε.Ο.Φ. δεν αναιρεί την πρωτοτυπία της και τη δυνατότητα επιστημονικής δημοσίευσης, ούτε είναι δυνατόν να διαρρεύσει αναφορά καθ' οιονδήποτε τρόπο.

#### ΣΤ. Ο φόβος για τυχόν δυσάρεστες συνέπειες

Κάθε τέτοια σκέψη είναι τελείως αβάσιμη. Όλες οι πληροφορίες είναι απόλυτα εμπιστευτικές και όλα τα μέρη καλύπτονται από τη νομοθεσία και τις αρχές διασφάλισης των ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων.

### 5. Επίλογος

Εάν κρατήσουμε στη μνήμη μας τα ακόλουθα στοιχεία που δίνει η Π.Ο.Υ., δηλαδή ότι:

- Σε ποσοστό 3% οι εισαγωγές σε νοσοκομεία οφείλονται σε ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων

- Ένα ποσοστό 10% ως 20% από τους ασθενείς που νοσηλεύονται σε νοσοκομεία εμφανίζουν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια

- Το 70% ως το 80% των ανεπιθύμητων ενεργειών δύναται να προβλεφθεί (δηλαδή, ότι μερικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις μπορούν να αποφευχθούν, χάρη στην επαρκή γνώση των συνθηκών, κάτω από τις οποίες οι αντιδράσεις αυτές ενδέχεται να εμφανιστούν.

Αυτό αποτελεί ευτύχημα και για τον κλινικό γιατρό και, κατ' αυτό τον τρόπο, το Σύστημα αποκομίζει αμοιβαία οφέλη) τότε, πρέπει να συμφωνήσουμε ότι το θέμα της ασφάλειας των φαρμάκων, μάς αφορά όλους. Αποτελεί επιστημονική, ηθική, επαγγελματική και νομική υποχρέωση όλων των επαγγελματιών ασχολούμενων με τη Δημόσια Υγεία.

Στην διεύθυνση της ιστοσελίδας του ΕΟΦ στο διαδίκτυο ([www.eof.gr](http://www.eof.gr)), δημοσιεύονται τα σημαντικότερα

και πίο επίκαιρα θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης, ενώ στην επόμενη σελίδα του τεύχους αυτού συνοψίζονται οι κύριες επιστολές που ο ΕΟΦ έστειλε την τελευταία πενταετία στους γιατρούς της χώρας, επισημαίνοντας τα νεότερα στοιχεία ασφάλειας που προέκυψαν από πληροφορίες με την Κίτρινη Κάρτα στην Ελλάδα και στην Ε.Ε.

Για περισσότερες πληροφορίες σε θέματα Φαρμακοεπαγρύπνησης μπορείτε να επικοινωνήσετε με τον ΕΟΦ, με τους εξής τρόπους:

Διεύθυνση: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών  
Μεσογείων 284, Χολαργός 155 62  
Τηλέφωνα: (210) 6507337, 6507389, 6507528,  
Fax: (210) 6549585,  
E-mail: adr@eof.gr

Ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων και το Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών ευχαριστούν θερμά όλους τους επιστήμονες που με κάθε τρόπο συνεισέφεραν και συνεχίζουν να συμβάλλουν στην προώθηση του θεσμού και της λειτουργίας του συστήματος γνωστοποίησης των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων στην Ελλάδα.

#### Πίνακας 1. Κατανομή των αναφορών, σύμφωνα με την αξιολόγησή τους

Συσχέτιση	%
Σίγουρη	56
Πιθανή	16
Δυνατή	15
Μη σχετιζόμενη	13

#### Πίνακας 2. Κατανομή των αναφορών, ανάλογα με την προέλευσή τους

Προέλευση	%
Νοσοκομειακοί γιατροί	40
Ιδιώτες γιατροί	9
Φαρμακοποιοί	1
Φαρμακευτικές Εταιρείες	50

#### Πίνακας 3. Γενικά Νοσοκομεία με τη μεγαλύτερη συχνότητα αναφορών

Περιοχή προέλευσης	
Αθήνα Περιφερειακά Νοσοκομεία	
Ιπποκράτειο	Ρίου (Πανεπιστημιακό)
Λαϊκό	Ιωαννίνων (Πανεπιστημιακό)
Ευαγγελισμός	Λάρισα

#### Πίνακας 4. Τρεις πρώτες Εταιρείες σε αριθμό αναφορών

Εταιρεία
PFIZER

VIANEX/MSD  
WYETH

#### Συνοπτική Παρουσίαση Προειδοποιήσεων προς Ιατρούς (2000 - 2003)

##### 2000

- Τελιθρομυκίνη (KETEK): έξαρση μυασθένειας gravis
- Lepuridin (REFLUDAN): θανατηφόρες αναφυλακτικές αντιδράσεις
- Infliximab (REMICADE): συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- Buprenorphine (SUBUTEX): επηρεασμός ηπατικής λειτουργίας
- Στατίνες: Αύξηση μυϊκών ενζύμων (έναρξη ραβδομυόλυσης)

##### 2001

- BeneFIX: αλλεργικές αντιδράσεις
- Αντισυλληπτικά από του στόματος με έτοιμο συνδυασμό δεσογεστρέλης ή γεστοδένης: αυξημένος κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (πνευμονική εμβολή)
- EPOETINUM alfa (EPREX): αμιγής απλασία ερυθράς σειράς
- Thioridazine HCL (MELLERIL): καρδιοτοξικότητα
- Buprenorphine (SUBUTEX): ηπατικές βλάβες

##### 2002

- Cisapride (Alimix): επιμήκυνση διαστήματος QT
- Kava-Kava: ηπατοτοξικότητα
- Levofloxacin (TAVANIC): τενοντίτιδα και ρήξη τένοντος
- PARA- PLUS: δερματικές αντιδράσεις
- Gabatril (SABRIL): ελλείμματα του οπτικού πεδίου
- Sibutramine (REDUCTIL): καρδιαγγειακή ασφάλεια

##### 2003

- Mifostine (ETHYOL): σοβαρές δερματικές αντιδράσεις
- Σωματοτροπίνη από ανασυνδυασμένο DNA (Genotropin): σύνδρομο Prader-Willi
- Hexavac & Infanrix Hexa: αφνίδιοι μη αναμενόμενοι θάνατοι

**ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

ΣΦΡΑΓΙΣΤΕ ΜΕ ΣΥΓΚΟΛΗΤΗΚΗ ΤΑΠΙΑ Ή ΣΥΡΡΑΠΤΙΚΟ

**1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ**

ΟΝΟΜΑΤ/ΜΟ ή ΑΡΧΙΚΑ..... ΦΥΛΟ  ΑΡΡΕΝ   ΘΗΛΥ  ΗΛΙΚΙΑ  ΒΑΡΟΣ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ:..... Εξωτερικός  Εσωτερικός  Καπνιστής  ΙΔΙΩΤΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ

Αριθμός ιστορικού..... Κύρια νόσος.....

2. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ		ΕΚΒΑΣΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ
	ΕΝΑΡΞΗ	ΛΗΞΗ	
			<input type="checkbox"/> ίση χωρίς βλάβες
			<input type="checkbox"/> ίση με μόνιμες βλάβες
			<input type="checkbox"/> δεν έχει ακόμα αναρρώσει
			<input type="checkbox"/> καμία βελτίωση
			<input type="checkbox"/> άγνωστη
			<input type="checkbox"/> άλλη
			<input type="checkbox"/> θάνατος
			(ημερ. θανάτου...../...../.....)

3. ΦΑΡΜΑΚΑ (εμπορική ονομασία)	ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ	ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΟΣΗ	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ		ΕΝΔΕΙΞΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
			ΕΝΑΡΞΗΣ	ΛΗΞΗΣ	
ΥΠΟΠΤΑ					
ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ					

4. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ (Εργαστηριακές τιμές κ.λ.π.)	5. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΘΕΡΑΠΟΝΤΟΣ ΓΙΑΤΡΟΥ
	Όνοματεπώνυμο
	Διεύθυνση
	τηλ.
	Ειδικότητα
	Ημερομ.

Αν κτηθείτε πληροφορίες για προηγούμενες αναφορές σχετικά με τα ύποπτα φάρμακα, σημειώστε στο πλαίσιο

# Ποιο είναι το καλύτερο φάρμακο για την υπέρταση;

## 30 μελέτες, 180.000 άρρωστοι, 20.000 καρδιαγγειακά επεισόδια, απαντούν στο ερώτημα

### Ο κίνδυνος από την υπέρταση και το όφελος της θεραπείας

Εδώ και μερικές δεκαετίες έχει αναγνωριστεί ότι η υπέρταση αποτελεί τον ισχυρότερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και έναν από τους ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου για έμφραγμα μυοκαρδίου [1]. Όμως, πρόσφατη μεταανάλυση 61 μελετών με δεδομένα από 1.000.000 άτομα που διερευνήσε τη σχέση μεταξύ αρτηριακής πίεσης και καρδιαγγειακού κινδύνου έδειξε ότι, στις προηγούμενες ανα-

#### **ΓΕΩΡΓΙΟΣ Σ. ΣΤΕΡΓΙΟΥ**

*Επίκουρος Καθηγητής*

*Παθολογίας*

*Κέντρο Υπέρτασης, Γ'*

*Παθολογική Κλινική*

*Πανεπιστημίου Αθηνών*

*Νοσοκομείο Σωτηρία, Αθήνα.*

*E-Mail: gstergi@med.uoa.gr*

λύσεις επιδημιολογικών μελετών, ο κίνδυνος που προέρχεται από την υπέρταση είχε υποτιμηθεί [2]. Η μεταανάλυση έδειξε ότι για κάθε 20

mmHg αύξησης της

συστολικής πίεσης ή,

αντίστοιχα, 10 mmHg της διαστολικής, ο κίνδυνος τόσο για θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό, όσο και για θανατηφόρο στεφανιαίο επεισόδιο διπλασιάζεται [2]. Το εντυπωσιακότερο εύρημα της μεταανάλυσης είναι το ότι η σχέση αυτή πίεσης και κινδύνου παραμένει και σε επίπεδα πίεσης χαμηλότερα των 140/90 mmHg, μέχρι τα 120/80 mmHg [2]. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνονται και από πρόσφατη δημοσίευση της μελέτης Framingham Heart Study που έδειξε ότι άτομα με αρτηριακή πίεση 130-139/85-89 mmHg διατρέχουν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο από αυτά με χαμηλότερες τιμές πίεσης [3]. Μεταανάλυση των μακροχρόνιων μελετών παρέμβασης στην υπέρταση μέχρι το 1992 έδειξε ότι η αντιυπερτασική φαρμακοθεραπεία μειώνει τον κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά περίπου 40%, για στεφανιαία νόσο κατά 25% και για καρδιακή ανεπάρκεια κατά 50% [4]. Η μείωση αυτή αντιστοιχεί σε πλήρη εξουδετέρωση του κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο που αποδίδεται στην υπέρταση και κατά 2/3 εξουδετέρωση του αντίστοιχου κινδύνου για στεφανιαίο επεισόδιο [4]. Σε ασθενείς με βλάβη οργάνων-στόχων ή καρδιαγγειακή νόσο, το όφελος της θεραπείας είναι μεγαλύτερο από το αντίστοιχο σε ασθενείς με ανεπίπλεκτη υπέρταση. Το εντυπωσιακό αυτό όφελος της αντιυπερτασικής θεραπείας οφείλεται βέβαια κυρίως στη μείωση της αρτηριακής πίεσης αυτής καθ' εαυτής. Παραμένει όμως το κρίσιμο ερώτημα αν, για την ίδια μείωση της πίεσης, κάποια αντιυπερτασικά φάρμακα πλεονεκτούν ως προς την καρδιαγγειακή προστασία. Τα τελευταία χρόνια έχει

γίνει μεγάλη συζήτηση, αλλά και μεγάλη προσπάθεια μέσω συγκριτικών μελετών επιβίωσης, για την αναγνώριση της άριστης αντιυπερτασικής φαρμακοθεραπείας [5].

### Το «καλύτερο» αντιυπερτασικό φάρμακο:

#### Μελέτες επιβίωσης

Η σύγχρονη φαρμακοθεραπεία της υπέρτασης βασίζεται σε μια εντυπωσιακά μεγάλη βάση δεδομένων από μελέτες έκβασης και ως εκ τούτου αποτελεί άριστο παράδειγμα εφαρμογής της «ιατρικής με βάση τις ενδείξεις» (evidence based medicine). Μέχρι σήμερα έχουν δημοσιευθεί τα αποτελέσματα συνολικά 30 μεγάλων προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών επιβίωσης που σχεδιάστηκαν κυρίως για να αξιολογήσουν (και σε πολλές μελέτες να συγκρίνουν) την αποτελεσματικότητα των διαφόρων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων [6-37]. Οι μελέτες αυτές περιέλαβαν συνολικά 180.956 υπερτασικά άτομα με μέση παρακολούθηση πάνω από 4 χρόνια και κατά τη διεξαγωγή τους συνέβησαν 19.550 μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια (πίνακες 1 και 2). Τα δεδομένα των μελετών αυτών διαμόρφωσαν τις σύγχρονες απόψεις για την αντιυπερτασική θεραπεία και την επιλογή φαρμάκων, οι οποίες δεν αναμένεται να αλλάξουν σημαντικά μέσα τα επόμενα χρόνια. Η μεγαλύτερη από τις μελέτες αυτές (ALLHAT, 2002 [23]) περιέλαβε 42.418 υπερτασικά άτομα και σύγκρινε ένα κλασικό θειαζιδικό διουρητικό, ένα ανταγωνιστή ασβεστίου, ένα αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (MEA) και ένα α1-αποκλειστή. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 4,9 χρόνια και στο διάστημα αυτό παρατηρήθηκαν 5.437 καρδιαγγειακά επεισόδια. Η πιο πρόσφατη από τις μελέτες αυτές (VALUE, 2004 [34]) περιέλαβε 15.245 υπερτασικά άτομα με διάρκεια παρακολούθησης 4,2 έτη και 2.202 μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια. Στη μελέτη αυτή συγκρίθηκαν ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων AT1 της αγγειοτασίνης με ένα ανταγωνιστή ασβεστίου.

Στις περισσότερες συγκριτικές μελέτες επιβίωσης δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των αντιυπερτασικών φαρμάκων ως προς τα κύρια καταληκτικά σημεία (συνήθως στεφανιαία ή όλα τα μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια). Εξαιρέσεις αποτελούν η μελέτη ALLHAT [37] όπου ο α1-αποκλειστής αποδείχθηκε λιγότερο αποτελεσματικός από το διουρητικό στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας και η Αυστραλιανή μελέτη ANBP-2 [28] που έδειξε λιγότερα καρδιαγγειακά επεισόδια με ένα αναστολέα MEA συγκριτικά με ένα διουρητικό. Άλλες διαφορές αφορούσαν συνήθως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία των

μελετών και σε πολλές περιπτώσεις αποδόθηκαν σε διαφορές στη μείωση της πίεσης μεταξύ των ομάδων υπό διαφορετική θεραπεία. Η σημαντικότερη πληροφορία από την ALLHAT [23], που αποκτήθηκε λόγω της μεγάλης στατιστικής ισχύος της μελέτης, είναι το ότι αποκλείστηκε η πιθανότητα διαφοράς μεταξύ κατηγοριών φαρμάκων πάνω από 10% ως προς την καρδιαγγειακή προστασία (με βάση τα 95% όρια αξιοπιστίας των διαφορών στην καρδιαγγειακή προστασία μεταξύ φαρμάκων). Έτσι, η συνολική αξιολόγηση των μελετών επιβίωσης αποδεικνύει ότι στην ανεπίπλεκτη υπέρταση (χωρίς καρδιαγγειακή βλάβη) τα θειαζιδικά διουρητικά, οι β-αποκλειστές, οι ανταγωνιστές ασβεστίου, οι αναστολείς MEA και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 της αγγειοτασίνης είναι εξίσου αποτελεσματικά φάρμακα στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Πρόσφατη ανάλυση των μελετών επιβίωσης ως προς τη σχέση μεταξύ της μείωσης της αρτηριακής πίεσης και της μείωσης των καρδιαγγειακών επεισοδίων επίσης οδήγησε στο συμπέρασμα ότι το όφελος της αντιυπερτασικής θεραπείας προέρχεται κυρίως από τη μείωση της συ-

στολικής πίεσης [38]. Παρατηρήθηκε δηλαδή σχεδόν γραμμική συσχέτιση μεταξύ μείωσης της συστολικής πίεσης και μείωσης των επεισοδίων, εγκεφαλικών, στεφανιαίων, μειζόνων καρδιαγγειακών, θανατηφόρων καρδιαγγειακών αλλά και συνολικών θανατηφόρων επεισοδίων [5,38]. Εξαίρεση αποτέλεσε η καρδιακή ανεπάρκεια, της οποίας η πρόληψη εξαρτάται περισσότερο από το είδος των φαρμάκων [5,38]. Φαίνεται λοιπόν ότι, αν τελικά υπάρχουν κάποιες διαφορές στο όφελος των αντιυπερτασικών φαρμάκων που δεν αναδείχθηκαν στις συγκριτικές μελέτες, τότε αυτές αναμένεται να είναι μικρές συγκριτικά με το όφελος που αποδίδεται στη μείωση της πίεσης. Βέβαια, σε συνθήκες καρδιαγγειακής βλάβης, μελέτες δευτερογενούς πρόληψης έδειξαν ότι κάποιες κατηγορίες φαρμάκων υπερτερούν (π.χ. αναστολείς MEA, β-αποκλειστές και ανταγωνιστές αγγειοτασίνης σε καρδιακή ανεπάρκεια, αναστολείς MEA και ανταγωνιστές αγγειοτασίνης σε διαβητική νεφροπάθεια, β-αποκλειστές, αναστολείς MEA και ανταγωνιστές αγγειοτασίνης μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου).

#### Μήπως υπάρχουν διαφορές μεταξύ φαρμάκων που δεν αναδείχθηκαν στις μελέτες επιβίωσης;

**αναδείχθηκαν στις μελέτες επιβίωσης;**

Οι μελέτες επιβίωσης παρουσιάζουν ενδογενείς αδυναμίες και προβλήματα που δυσχεραίνουν την ανάδειξη διαφορών μεταξύ φαρμάκων. Πρώτον, στις μελέτες αυτές σχεδόν το 1/3 των αρρώστων διέκοψαν την τυχαιοποιημένη θεραπεία λόγω παρενεργειών, απόσυρσης της συγκατάθεσης για συμμετοχή στη μελέτη, ή λόγω άλλων ποικίλων αιτιών [6-37]. Δεύτερον, στη ομάδα σύγκρισης (σε μερικές μελέτες ήταν εικονικό φάρμακο) για λόγους δεοντολογίας (αρρυθμιστη πίεση) συχνά χορηγήθηκαν φάρμακα σε ποσοστό που σε μερικές μελέτες ξεπέρασε το 50% [6-14,31]. Όμως, με τη λογική της τίμιας «intention to treat» προσέγγισης, η ανάλυση σύγκρινε τις ομάδες όπως αρχικά τυχαιοποιήθηκαν ανεξάρτητα από το αν η αρχική θεραπεία στην συνέχεια τροποποιήθηκε. Είναι προφανές, ότι οι συχνές αυτές αλλαγές στην τυχαιοποιημένη θεραπεία μπορεί να ευθύνονται για σημαντική υποεκτίμηση του οφέλους της θεραπείας και στη μη αποκάλυψη σημαντικών διαφορών μεταξύ φαρμάκων. Άλλοι παράγοντες, όπως η παλινδρόμηση προς της μέση τιμή (regression to the mean) και η συχνά κακή συνεργασιμότητα των αρρώστων, επίσης έχουν αρνητική επίδραση στην ανάδειξη διαφοράς μεταξύ συγκρινόμενων ομάδων.

Ένα επιπρόσθετο σημαντικό πρόβλημα των μελετών επιβίωσης που συχνά παραβλέπεται είναι το ότι οι μελέ-

**Πίνακας 1.** Περιγραφή μελετών επιβίωσης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων στην καρδιαγγειακή προστασία [6-37].

Αριθμός μελετών	30 μελέτες επιβίωσης
Σχεδιασμός μελετών	Προοπτικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, διπλής-τυφλής ή ανοικτές με τυφλή αξιολόγηση καταληκτικών σημείων
Κύρια καταληκτικά σημεία	Θανατηφόρα ή μη, στεφανιαία επεισόδια και/ή εγκεφαλικά επεισόδια και/ή καρδιακή ανεπάρκεια ή συνδυασμός μειζόνων καρδιαγγειακών επεισοδίων.
Αριθμός αρρώστων	180.956 άτομα
Ποσοστό ανδρών	53% (48-74%)
Χαρακτηριστικά	Κατά κανόνα με μεγάλο καρδιαγγειακό κίνδυνο
Ηλικία αρρώστων	Μέση τιμή 65,7 έτη (50% άνω των 65 ετών)
Διάρκεια παρακολούθησης	Μέση 4,3 χρόνια (2-8,5 χρόνια)
Δεδομένα ανάλυσης	>750.000 ασθενείς/χρόνια παρακολούθησης
Αρτηριακή πίεση	159/89 mmHg (μέση τιμή κατά την ένταξη στις μελέτες)
Άρρωστοι υπό σταθερή τυχαιοποιημένη θεραπεία	68% (μέχρι το τέλος των μελετών)
Άρρωστοι υπό συνδυασμένη θεραπεία	>50% (34-62%) στο τέλος των μελετών
Καρδιαγγειακά επεισόδια	19.550 μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια

**Πίνακας 2.** Περιγραφή μελετών επιβίωσης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων στην καρδιαγγειακή προστασία.

Συγκρινόμενες Θεραπείες	Αριθμός* Μελετών	Αριθμός Αρρώστων	Αριθμός Καρδιαγγειακών Επεισοδίων
Αναστολείς MEA – Ανταγωνιστές Ασβεστίου – εικονικό φάρμακο [6-14]	9	25.711	3.548
Αναστολείς MEA – Ανταγωνιστές Ca – β-Αποκλειστές ή Διουρητικά [15-30]	16	101.228	10.131
Ανταγωνιστές Αγγειοτασίνης – Άλλα φάρμακα [14,31-34]	5	32.036	4.680
Ομάδες με διαφορετική πίεση-στόχο [17,26,27,35,36]	5	21.982	1.191
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	<b>30</b>	<b>180.956</b>	<b>19.550</b>

\* Μερικές μελέτες περιέλαβαν ομάδες αρρώστων που αντιστοιχούν σε περισσότερες από μια κατηγορίες

τες αυτές δεν συγκρίνουν μονοθεραπείες αλλά θεραπευτικές γραμμές. Είναι αυτονόητο ότι, για λόγους δεοντολογίας, δεν είναι εφικτή η σύγκριση μονοθεραπειών σε μελέτες με διάρκεια μεγαλύτερη από μερικές εβδομάδες, δεδομένου σε πολλούς αρρώστους για τη ρύθμιση της πίεσης χρειάζονται δύο ή περισσότερα φάρμακα. Έτσι, μετά τη αρχική τυχαίοποίηση στα συγκρινόμενα φάρμακα, κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση στα πλαίσια της διεξαγωγής της μελέτης (συντά από 5 χρόνια), στους περισσότερους αρρώστους προστέθηκαν άλλα φάρμακα (συντά περισσότερα από ένα) ώστε να επιτευχθεί αποδεκτή ρύθμιση της πίεσης. Είναι προφανές ότι, η προσθήκη επιπλέον φαρμάκων αποδυναμώνει τη δυνατότητα ανάδειξης πιθανών διαφορών μεταξύ των αρχικών φαρμάκων. Ενδεικτική είναι η σύγκριση των πρόσφατων μελετών στην υπέρταση με τις πρώτες μελέτες πρωτογενούς πρόληψης στην υπερχοληστερολαιμία. Ως παράδειγμα αναφέρεται η μελέτη WOSCOPS [39] σε 6.695 άτομα με υπερχοληστερολαιμία, στην οποία (α) σχεδόν όλοι οι συμμετέχοντες παρέμειναν στην τυχαίοποιημένη θεραπεία με στατίνη, (β) κανένας από την ομάδα υπό εικονικό φάρμακο δεν πήρε θεραπεία με στατίνη και (γ) κανένα άλλο υπολιπιδαιμικό φάρμακο δεν χρησιμοποιήθηκε και στις δύο ομάδες στα πέντε χρόνια παρακολούθησης της μελέτης.

#### **Δουρητικά: Φάρμακα πρώτης γραμμής με πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα**

Τα διουρητικά παραμένουν αντιϋπερτασική θεραπεία πρώτης γραμμής σε όλες της κατευθυντήριες οδηγίες από την πρώτη δημοσίευσή τους μέχρι σήμερα [40-44]. Δυστυχώς, παρά την πληθώρα θετικών μελετών επιβίωσης και τη σταθερή τοποθέτηση των επιστημονικών εταιρειών για τη χρησιμότητα και την αποτελεσματικότητά τους, την προηγούμενη δεκαετία τα διουρητικά κατηγορήθηκαν με βάση δευτερεύοντα (ενδιάμεσα ή υποκατάστα) καταληκτικά σημεία και η συνταγογράφησης τους στην υπέρταση μειώθηκε. Μετά τα αποτελέσματα της μελέτης ALLHAT [23], που έδειξε ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των διουρητικών, των ανταγωνιστών ασβεστίου και των αναστολέων MEA στην πρόληψη των στεφανιαίων επεισοδίων, ο ρόλος των διουρητικών αναβαθμίστηκε. Είναι χαρακτηριστικό το ότι το 2003 η Εθνική Επιτροπή των ΗΠΑ JNC-7 [40] πρότεινε ως πρώτη επιλογή για την υπέρταση τα διουρητικά «για τους περισσότερους». Αντίθετα, τόσο στις Ευρωπαϊκές [41], όσο και τις Διεθνείς [42] και τις Ελληνικές [43] οδηγίες για την υπέρταση δεν δόθηκε τέτοιο προβάδισμα στα διουρητικά. Υπάρχει όμως συμφωνία μεταξύ των κατευθυντήριων οδηγιών ότι για πολλούς αρρώστους τα διουρητικά είναι φάρμακα πρώτης γραμμής και για τους περισσότερους είναι απαραίτητα στη συνδυασμένη θεραπεία [44].

Μετά από μισό αιώνα ευρείας χρήσης των θειαζιδικών διουρητικών, εκτός από τις γνωστές μεταβολικές διαταραχές που παρατηρούνται με τη χρήση τους, οι οποίες είναι λιγότερο συχνές και λιγότερο έντονες με τις μικρές δόσεις που χρησιμοποιούνται σήμερα, νέες πληροφορίες με κλινική σημασία έχουν προκύψει. Μια σημαντική και όχι

σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια των θειαζιδικών διουρητικών η οποία συχνά παραβλέπεται είναι η διαταραχή της σεξουαλικής λειτουργίας που μπορεί να παρατηρηθεί, ακόμη και με μικρές δόσεις (12,5 mg χλωρθαλιδόνης ή υδροχλωροθειαζιδης ημερησίως) σε ποσοστό περίπου 10% των ανδρών [45-46]. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι στις κατευθυντήριες οδηγίες της Διεθνούς Εταιρείας Υπέρτασης (1997) ως «σχετική» αντένδειξη για τη χορήγηση των διουρητικών αναφέρονται οι σεξουαλικά ενεργείς άνδρες [47].

Ένα επιπλέον σημαντικό θέμα προέκυψε από αναλύσεις για την αξιολόγηση της επίδρασης των αντιϋπερτασικών φαρμάκων στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη στις τελευταίες μελέτες επιβίωσης. Οι μελέτες έδειξαν ότι οι αναστολείς MEA και οι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης μειώνουν κατά περίπου 25% την πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη συγκριτικά με τα διουρητικά και τους β-αποκλειστές, ενώ οι ανταγωνιστές ασβεστίου φαίνεται να έχουν ουδέτερη δράση [7,20,21,23,31,33,34]. Πρέπει να σημειωθεί ότι παρατηρήσεις αυτές προέρχονται από μη προσχεδιασμένες αναλύσεις των δεδομένων. Είναι όμως σταθερό εύρημα σε πολλές μελέτες και επομένως δεν μπορεί να αγνοηθεί. Αν και στις μελέτες επιβίωσης οι διαφορές αυτές δεν μεταφράστηκαν σε διαφορές στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, μακροπρόθεσμα αναμένεται να έχουν σημαντικές επιπτώσεις.

#### **Συνδυασμένη αντιϋπερτασική θεραπεία**

Με βάση τα ευρήματα των μελετών επιβίωσης, ο κύριος στόχος της αντιϋπερτασικής θεραπείας (που συχνά παραμελείται) είναι η επίτευξη ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης. Δυστυχώς, με οποιαδήποτε μονοθεραπεία, λιγότεροι από το 50% των αρρώστων επιτυγχάνουν άριστη ρύθμιση της πίεσης. Στις τελευταίες μελέτες επιβίωσης, όπου εφαρμόστηκαν οι σύγχρονοι στόχοι ως προς τη ρύθμιση της πίεσης, σε ποσοστό πάνω από το 50% των αρρώστων χορηγήθηκε συνδυασμός δύο ή περισσότερων αντιϋπερτασικών φαρμάκων [23,34]. Ειδικά σε αρρώστους με διαβήτη ή νεφρική βλάβη, όπου ο στόχος πίεση είναι χαμηλότερος (<130/80 mmHg), συνήθως χρειάστηκαν 2-4 φάρμακα για τη επίτευξη άριστης ρύθμισης [14,32,35]. Πρέπει να σημειωθεί ότι ακόμα και στις μελέτες επιβίωσης που έγιναν σε εξειδικευμένα κέντρα υπό ελεγχόμενες συνθήκες, σε πάνω από το 1/3 των αρρώστων δεν επιτεύχθηκε άριστη ρύθμιση (κυρίως της συστολικής πίεσης). Είναι εμφανές ότι συχνά η ρύθμιση της πίεσης δεν είναι εύκολη υπόθεση και ότι η συνδυασμένη φαρμακοθεραπεία είναι ο κανόνας.

Η ανάδειξη της πρωταρχικής σημασίας της άριστης ρύθμισης της πίεσης και της ανάγκης για συνδυασμένη θεραπεία στις περισσότερες περιπτώσεις υποδηλώνουν ότι η αρχική επιλογή του φαρμάκου συχνά έχει δευτερεύουσα σημασία.

#### **Κατευθυντήριες οδηγίες για την υπέρταση**

Η ανάλυση των δεδομένων των μελετών επιβίωσης υποστηρίζει τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης-Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας

ας (2003) [41], της Διεθνούς Εταιρείας Υπέρτασης - Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (2003) [42] και τις πρόσφατες οδηγίες (2005) της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης της Υπέρτασης [43]. Διουρητικά, β-αποκλειστές, ανταγωνιστές ασβεστίου, αναστολείς ΜΕΑ και ανταγωνιστές υποδοχών αγγειοτασίνης προτείνονται ως θεραπεία πρώτης

γραμμής στην υπέρταση.

Άλλες κατηγορίες φαρμάκων, όπως οι α1-αποκλειστές, τα αντιδρενεργικά φάρμακα κεντρικής δράσης και τα αγγειοδιασταλτικά άμεσης δράσης (στο αγγειακό τοίχωμα), χρησιμοποιούνται ως συμπληρωματική θεραπεία όταν τα φάρμακα πρώτης γραμμής δεν επαρκούν.

### Συμπεράσματα

- Η θεραπευτικές αποφάσεις στη υπέρταση βασίζονται σε μια εντυπωσιακή βάση δεδομένων με πολλές, μεγάλες και μακροχρόνιες μελέτες επιβίωσης.
- Οι μελέτες έδειξαν ότι η αντιυπερτασική φαρμακοθεραπεία είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων.
- Το όφελος της αντιυπερτασικής θεραπείας προέρχεται κυρίως από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Διαφορές μεταξύ αντιυπερτασικών φαρμάκων ως προς την καρδιαγγειακή προστασία, αν υπάρχουν, φαίνεται να είναι μικρές συγκριτικά με το όφελος της μείωσης της πίεσης.
- Σε συνθήκες εγκατεστημένης καρδιαγγειακής βλάβης (π.χ. έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, νεφροπάθεια) κάποιες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων πλεονεκτούν και, ως εκ τούτου, υπάρχει απόλυτη ένδειξη για τη χορήγησή τους.
- Για την επίτευξη άριστης ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης στα περισσότερα υπερτασικά άτομα χρειάζεται συνδυασμός αντιυπερτασικών φαρμάκων. Στην ανεπίπλεκτη υπέρταση ο γιατρός πρέπει να επικεντρωθεί όχι τόσο στην επιλογή του καλύτερου φαρμάκου, αλλά στην επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας (συνήθως συνδυασμού) ώστε να επιτευχθεί άριστη ρύθμιση της πίεσης χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Η γνώση των συμπερασμάτων των μελετών και η ελεύθερη κρίση του γιατρού εξασφαλίζουν την εξατομικευμένη εφαρμογή των δεδομένων της έρευνας σε κάθε άρρωστο ξεχωριστά.

### Βιβλιογραφίες

1. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272-98.
2. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-13.
3. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1291-7.
4. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827-39.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362:1527-35.
6. Staessen J, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension in Europe. *Lancet* 1997; 350:757-64.
7. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-53.
8. Pitt B, Byington R, Furberg C, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102:1503-10.
9. Teo K, Burton J, Buller C, et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: the Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation* 2000; 102:1748-54.
10. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al. Randomised, placebo controlled trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:438-43.
11. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033-41.
12. Dens J, Desmet W, Coussemont P, et al. Usefulness of nisoldipine for prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (results of the NICOLE study). *Am J Cardiol* 2001; 87:28-33.
13. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, et al. The Quinapril Ischaemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischaemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1058-63.
14. Lewis E, Hunsicker L, Clarke W, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-60.
15. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317:713-20.
16. Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomised treatment with either verapamil or chlorthalidone on intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16:1667-76.

17. Estacio R, Jeffers B, Hiatt W, Biggerstaff S, Gifford N, Schrier R. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338:645-52.
18. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. *Hypertension* 1999;34:1129-33.
19. Hansson L, Lindholm L, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354:1751-56.
20. Hansson L, Lindholm L, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353:611-16.
21. Brown M, Palmer C, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356:366-72.
22. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium-antagonists compared with diuretics and  $\beta$  blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356:359-65.
23. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288:2981-97.
24. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K. Long-term effects of nifedipine retard vs ACE inhibitors in hypertension with coronary heart disease: final report of JMIC-B. *Circ J* 2002; 66 (suppl):357.
25. Zanchetti A, Bond M, Hennig M, et al. Calcium-antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. *Circulation* 2002; 106:2422-27.
26. Schrier R, Estacio R, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61:1086-97.
27. Wright J, Bakris G, Green T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK Trial. *JAMA* 2002; 288:2421-31.
28. Wing L, Reid C, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.
29. Black H, Elliot W, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289:2073-82.
30. Malacco E, Marcia G, Rapelli A, Menotti A, Zuccaro M, Coppini A for the Shell Investigators. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press* 2003; 12:160-67.
31. Lithell H, Hansson L, Skogg I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21:875-86.
32. Brenner B, Cooper M, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-69.
33. Dahlof B, Devereux R, Kjeldsen S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
34. Julius S, Kjeldsen S, Weber M, Brunner Hr, Ekman S, Hansson L et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomised trial. *Lancet* 2004, 363:2022-31.
35. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351:1755-62.
36. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317:703-13.
37. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283:1967-75.
38. Staessen J, Wang J, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: A meta-analysis. *Lancet* 2001; 358:1305-15.
39. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-7.
40. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-52.
41. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-53.
42. 2003 World Health Organization-International Society of Hypertension Statement on Management of Hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1983-92.
43. Στεργίου Γ, Αχείμαστος Α, Βαρσαμής Ε, Βλαχάκος Δ, Ελισάφ Μ, Καρατζάς Ν, Μουντοκαλάκης Θ, Παπαδογιάννης Δ, Σιαμόπουλος Κ. Πρακτικές Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Υπέρταση 2005. Ελληνική Εταιρεία Μελέτης της Υπέρτασης ([www.hypertension.gr](http://www.hypertension.gr)). Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2005, υπό εκτύπωση.
44. Stergiou GS, Salgami E. New European, American and International guidelines for hypertension management: agreement and disagreement. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2:359-68
45. The Treatment of Mild Hypertension Study (THOMS): a randomised placebo-controlled trial of a nutritional-hygienic regimen along with various drug monotherapies. *Arch Intern Med* 1991, 151:1413-23.
46. Chang SW, Fine R, Siegel D, Chesney M, Black D, Hulley SB. The impact of diuretic therapy on reported sexual function. *Arch Intern Med* 1991, 151:2402-8.
47. 1999 World Health Organisation - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151-183.

# Θειαζολιδινεδιόνες και καρδιακή ανεπάρκεια

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II είναι μια χρόνια νόσος που προκαλεί μια ποικιλία μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών. Τα καρδιαγγειακά συμβλήματα είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε αυτούς τους ασθενείς [1-2]. Έχει διαπιστωθεί ότι η μείωση των επιπέδων της γλυκόζης του ορού συσχετίζεται με μείωση της επίπτωσης των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη. Για αυτό το λόγο οι υγιεινοδιαητητικές παρεμβάσεις καθώς και η χορήγηση υπογλυκαιμικών φαρμάκων είναι απαραίτητες στρατηγικές για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου II και των επιπλοκών του. Δύο σχετικά νέα υπογλυκαιμικά φάρμακα είναι η ροσιγλιταζόνη και η πιογλιταζόνη που ανήκουν στην κατηγορία των θειαζολιδινεδιονών (ΘΖΔ). Αυτά τα φάρμακα δρουν διαμέσου της αύξησης της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης, ενώ εμφανίζουν θετικές επιδράσεις και σε άλλες παραμέτρους και συγκεκριμένα μειώνουν την αρτηριακή πίεση (ΑΠ), μειώνουν τους δείκτες της φλεγμονής και τα λιπίδια του

**ΜΙΧΑΗΛΗΣ ΚΑΛΟΓΗΡΟΥ**

Επιστημονικός Συνεργάτης  
Ιατρείου Λιπιδίων

**ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΣΑΟΥΓΚΟΣ**

Επιστημονικός Συνεργάτης  
Ιατρείου Λιπιδίων

**ΕΛΙΣΑΦ ΜΩΥΣΗΣ**

Καθηγητής Παθολογίας

Υπεύθυνος για την  
αλληλογραφία

Ελισάφ Μωυσής, MD,  
FASA, FRSH

Καθηγητής Παθολογίας

Τομέας Παθολογίας

Ιατρική Σχολή

Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

TK 45110 Ιωάννινα

Τηλ. 2651097509

Fax. 2651097016

E-mail: egepi@cc.uoi.gr

ορού, ενώ επίσης βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία, καθώς και τη λειτουργία του β-κυττάρου [30] και του ινωδολυτικού συστήματος [3,4]. Οι ευεργετικές επιδράσεις αυτών των φαρμάκων τα καθιστούν μια ελκυστική επιλογή για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου II. Ωστόσο, η χορήγηση των ΘΖΔ έχει συσχετισθεί με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης περιφερικών οιδημάτων. Οι διαβητικοί ασθενείς έχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ πολλοί ασθενείς εμφανίζουν καρδιακή νόσο πριν από τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων. Επομένως, η παρουσία οιδήματος που συσχετίζεται με τη χορήγηση των ΘΖΔ μπορεί στην πραγματικότητα να υποδηλώνει την εμφάνιση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ).

Η επίπτωση του περιφερικού οιδήματος σε ασθενείς που παίρνουν ΘΖΔ

Η επίπτωση περιφερικών οιδημάτων σε ασθενείς που παίρνουν ροσιγλιταζόνη ή πιογλιταζόνη ως μονοθεραπεία κυμαίνεται από 3-5% [5,6]. Η συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων με σουλφονουλουρία ή μετφορμίνη αυξάνει περισσότερο την πιθανότητα εμφάνισης περιφερικού οιδήματος [5,7,8].

Ακόμη περισσότερο αυξάνεται η επίπτωση του οιδήματος όταν οι ΘΖΔ συγχορηγούνται με ινσουλίνη (13% έως 16% σε σύγκριση με 4.7% έως 7% με μονοθεραπεία με ινσουλίνη) [9,10]. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι οι διαβητικοί ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη είναι πιο συχνά ηλικιωμένοι, ενώ η επίπτωση της υπέρτασης, της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας και της στεφανιαίας νόσου σε αυτούς τους ασθενείς είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση με τους διαβητικούς ασθενείς που δεν λαμβάνουν ινσουλίνη. Επομένως, οι διαβητικοί ασθενείς που παίρνουν θεραπεία με ινσουλίνη εμφανίζουν πιο συχνά διαταραχές που συσχετίζονται με την εμφάνιση οιδημάτων.

Η παθογένεια των οιδημάτων που συσχετίζονται με τη χορήγηση των ΘΖΔ δεν έχει αποσαφηνισθεί, ενώ πολύ πιθανά είναι πολυπαραγοντική. Έχει παρατηρηθεί ότι οι ΘΖΔ αυξάνουν τον όγκο του πλάσματος κατά 6-8% [5] πιθανά διαμέσου της αύξησης της κατακράτησης νατρίου και νερού [11]. Επίσης υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ΘΖΔ

επιτείνουν την αγγειοδιαστολή που προκαλεί η ινσουλίνη. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί διαμέσου των οποίων οι ΘΖΔ μπορεί να προκαλούν οίδημα είναι η αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος [12], οι μεταβολές της αγγειακής διαβατότητας [13], καθώς και η αύξηση της έκφρασης παραγόντων που επηρεάζουν την αγγειακή διαβατότητα [14].

Η επίπτωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) σε διαβητικούς ασθενείς που παίρνουν ΘΖΔ

Στις κλινικές δοκιμές στις οποίες χορηγήθηκαν ΘΖΔ, η επίπτωση της ΚΑ ήταν χαμηλή και δεν διέφερε σημαντικά από την αντίστοιχη της ομάδας ελέγχου. Μάλιστα η επίπτωση της ΚΑ κυμάνθηκε σε παρόμοια επίπεδα είτε όταν οι ΘΖΔ χορηγήθηκαν ως μονοθεραπεία, είτε όταν συγχορηγήθηκαν με μετφορμίνη ή σουλφονουλουρία [5,15]. Ωστόσο, όταν η ροσιγλιταζόνη, 4mg και 8mg ημερήσια, συγχορηγήθηκε με ινσουλίνη η επίπτωση της ΚΑ αυξήθηκε σημαντικά (2% και 3% αντίστοιχα) σε σύγκριση με την επίπτωση στην ομάδα που έπαιρνε μονοθεραπεία με ινσουλίνη (1%) [5]. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών της συγχορήγησης της πιογλιταζόνης με ινσουλίνη [15]. Από αυτές τις κλινικές δοκιμές, όμως, αποκλείστηκαν ασθενείς με ΚΑ βαθμού III και IV κατά NYHA, ενώ δεν είναι γνωστό το ποσοστό των ασθενών με ΚΑ βαθμού I και II κατά NYHA που συμμετείχαν στις μελέτες. Επιπρόσθετα, οι ερευνητές μπορεί για λόγους ασφάλειας να απέφυγαν να εντάξουν στις μελέτες διαβητικούς ασθενείς με ΚΑ I και II βαθμού.

Η παθογένεια της εμφάνισης ΚΑ ή της επιδείνωσής της μετά τη χορήγηση των ΘΖΔ φαίνεται ότι συσχετίζεται με την αύξηση του όγκου του πλάσματος που προκαλούν αυτά τα φάρμακα. Έχει διαπιστωθεί ότι οι ΘΖΔ δεν προκαλούν δομικές μεταβολές στο μυοκάρδιο, εκτός α-

πό μια μη σημαντική αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου, η οποία όμως πιθανά οφείλεται στην αύξηση του όγκου του πλάσματος [16,17]. Επιπρόσθετα, σε μελέτες σε πειραματόζωα έχει παρατηρηθεί ότι οι ΘΖΔ μπορεί να εμφανίζουν άμεσες θετικές επιδράσεις στο μυοκάρδιο (καλύτερη ανταπόκριση της αριστεράς κοιλίας μετά από οξεία ισχαιμία) [18,19]

Λίγες μελέτες έχουν δημοσιευθεί όσον αφορά την επίπτωση της ΚΑ σε ασθενείς που έπαιρναν ΘΖΔ. Σε μια αναδρομική επιδημιολογική μελέτη παρατήρησης που βασίστηκε σε αρχεία ασφαλιστικών εταιριών υγείας [20] εξετάστηκε ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΑ σε ασθενείς που έλαβαν ΘΖΔ κατά τη χρονική περίοδο 1996-2001. Σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΑ σε ασθενείς που έλαβαν ΘΖΔ ήταν 4,5%, ενώ σε ασθενείς που δεν έλαβαν ΘΖΔ ήταν 2,6%. Η αυξημένη επίπτωση ΚΑ στους ασθενείς που έλαβαν ΘΖΔ παρέμεινε ακόμη και μετά τη διόρθωση των αποτελεσμάτων για την ηλικία ή και άλλους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑ [41]. Ωστόσο, οι ερευνητές ανέφεραν ότι οι ασθενείς που έλαβαν ΘΖΔ είχαν γενικά περισσότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ η προσαρμογή των αποτελεσμάτων για ορισμένες παραμέτρους (επίπεδα HbA1c και κρεατινίνης ορού, επίπεδα ΑΠ, σωματικό βάρος) δεν κατέστη δυνατή λόγω έλλειψης δεδομένων [20].

Σε μία άλλη μικρή αναδρομική μελέτη [21] εκτιμήθηκε η συχνότητα εμφάνισης περιφερικού οιδήματος και η συχνότητα επιδείνωσης της ΚΑ σε 111 διαβητικούς ασθενείς με ΚΑ βαθμού I έως III κατά NYHA που έλαβαν ΘΖΔ. Από τους 111 ασθενείς οι 19 εμφάνισαν οίδημα εκ των οποίων οι 2 εμφάνισαν σημεία πνευμονικού οιδήματος,

Σε μια πρώιμη ανάλυση των αποτελεσμάτων μιας μεγάλης (n=27000) προοπτικής επιδημιολογικής μελέτης [22] σε διαβητικούς ασθενείς που δεν έπαιρναν φαρμακευτική αγωγή πριν την ένταξή τους στη μελέτη παρατηρήθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος (hazard ratio) εμφάνισης ή επιδείνωσης της ΚΑ στους ασθενείς που έπαιρναν πιογλιταζόνη ήταν 1.8 σε σύγκριση με εκείνους που έπαιρναν σουλφονουλουρία. Όταν όμως τα αποτελέσματα διορθώθηκαν για μια σειρά από παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑ, τότε ο σχετικός κίνδυνος μειώθηκε στο 1.2. Επίσης, στη βιβλιογραφία έχει δημοσιευθεί ένας μικρός αριθμός περιπτώσεων ασθενών που εμφάνισαν ΚΑ μετά τη χορήγηση ΘΖΔ [23-28,31,32]. Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις η εμφάνιση περιφερικού οιδήματος προηγήθηκε της έναρξης της ΚΑ.

Οι συστάσεις της American Heart Association και της American Diabetes Association όσον αφορά την έναρξη της θεραπείας με ΘΖΔ (εικόνα 1):

1. Πριν την έναρξη της θεραπείας με ΘΖΔ πρέπει να καθορισθεί εάν ο ασθενής πάσχει από υποκείμενη καρδιακή νόσο (προηγούμενο OEM, προηγούμενα επεισόδια ΚΑ ή σημαντική νόσο της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας)

2. Επίσης πρέπει να σημειωθεί εάν ο ασθενής λαμβάνει φάρμακα που προκαλούν κατακράτηση υγρών (αγ-

γιοδιασταλτικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου)

3. Εάν ο ασθενής εμφανίζει οίδημα στα κάτω άκρα πρέπει να διαπιστωθεί η αιτιολογία του. Η παρουσία οιδήματος δεν είναι αντένδειξη για τη χορήγηση ΘΖΔ εάν δεν οφείλεται σε ΚΑ. Ωστόσο, ο βαθμός του οιδήματος πρέπει να ελέγχεται κατά τη διάρκεια της χορήγησης των ΘΖΔ.

4. Πριν την έναρξη της θεραπείας με ΘΖΔ πρέπει να καθορισθεί εάν ο ασθενής εμφανίζει δύσπνοια (ιδιαίτερα κατά την προσπάθεια) και να διαπιστωθεί η αιτιολογία της (ΚΑ, βρογχικό άσθμα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, παχυσαρκία). Οι ασθενείς που εμφανίζουν δύσπνοια πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά ιδιαίτερα το πρώτο τρίμηνο της θεραπείας με ΘΖΔ.

5. Το ΗΚΓ μπορεί να υποδείξει ένα προηγούμενο σιωπηλό έμφραγμα του μυοκαρδίου ή υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, δυο καταστάσεις που είναι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑ.

6. Εάν τελικά αποφασισθεί η έναρξη αγωγής με ΘΖΔ, πρέπει να δίνονται οδηγίες στον ασθενή ώστε να αναφέρει οποιοδήποτε σημείο ή σύμπτωμα ύποπτο για ΚΑ κατά τη διάρκεια της θεραπείας (όπως αύξηση του σωματικού βάρους > 3Kg, οίδημα σφυρών, δύσπνοια ή κόπωση χωρίς προφανή αιτιολογία).

Οι συστάσεις της American Heart Association και της American Diabetes Association για τη χρήση των ΘΖΔ σε διαβητικούς ασθενείς χωρίς συμπτωματική ΚΑ (εικόνα 1)

● Στους ασθενείς χωρίς ΚΑ οι ΘΖΔ μπορούν να χορηγηθούν σε δοσολογία ανάλογη με τη βαρύτητα του διαβήτη

● Σε ασθενείς χωρίς ΚΑ που όμως έχουν ένα ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου να εμφανίσουν ΚΑ (πίνακας 1) η θεραπεία πρέπει να ξεκινά με χαμηλές δόσεις (πχ 4mg ροσιγλιταζόνης ή 15mg πιογλιταζόνης). Η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σταδιακά ώστε να επιτευχθεί ο απαιτούμενος γλυκαιμικός έλεγχος, υπό την προϋπόθεση ότι σε κάθε επίσκεψη του ασθενή στο ιατρείο θα καταγράφεται η εμφάνιση (ή όχι) περιφερικού οιδήματος, συμπτωμάτων ή σημείων ΚΑ ή η υπερβολική αύξηση του σωματικού βάρους

● Σε ασθενείς χωρίς συμπτώματα ή σημεία ΚΑ, που όμως έχουν μειωμένο κλάσμα εξώθησης (<40%), η θεραπεία πρέπει να ξεκινά με χαμηλές δόσεις. Η δοσολογία μπορεί να τροποποιηθεί σταδιακά μετά από μερικούς μήνες ανάλογα με τις απαιτήσεις. Σε κάθε επίσκεψη του ασθενή στο ιατρείο πρέπει να σημειώνεται η εμφάνιση (ή όχι) περιφερικού οιδήματος και συμπτωμάτων ή σημείων που συσχετίζονται με ΚΑ. Οι ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν ΚΑ (εξαιτίας της κατακράτησης υγρών οποιασδήποτε αιτιολογίας) ακόμη και επί απουσίας καρδιακών συμπτωμάτων.

Οι συστάσεις της American Heart Association και της American Diabetes Association για τη χρήση των ΘΖΔ σε διαβητικούς ασθενείς με συμπτωματική ΚΑ (εικόνα 1)

● Σε ασθενείς με ΚΑ βαθμού III ή IV κατά NYHA αντενδείκνυται η χορήγηση των ΘΖΔ (σύμφωνα με τα συμφωνημένα δεδομένα)

● Σε ασθενείς με ΚΑ βαθμού I ή II κατά NYHA η χορήγηση των ΘΖΔ χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή, ενώ η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται με τη χαμηλότερη δυνατή δόση ( 2mg ροσιγλιταζόνης ή 15mg πιογλιταζόνης). Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης πρέπει να καταγράφεται η εμφάνιση (ή όχι) περιφερικού οιδήματος, η αύξηση του σωματικού βάρους ή η επιδείνωση της ΚΑ. Επιπρόσθετα, πρέπει να παρέχεται μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε αυτούς τους ασθενείς ώστε να επιτύχουν το στόχο της HbA1c, πριν την αύξηση της δόσολογίας.

Οι συστάσεις της American Heart Association και της American Diabetes Association για την παρακολούθηση των διαβητικών ασθενών που παίρνουν ΘΖΔ (εικόνα 1)

● Σε κάθε ασθενή που λαμβάνει ΘΖΔ πρέπει να δίνονται οδηγίες ώστε να προσέχει την αύξηση του σωματικού βάρους ή την εμφάνιση περιφερικού οιδήματος (ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των αρχικών μηνών της θεραπείας με ΘΖΔ) ο κλινικός γιατρός πρέπει να αποκλείσει την εμφάνιση ΚΑ. Συμπτώματα και σημεία που συσχετίζονται με ΚΑ είναι η δύσπνοια (ορθόπνοια ή παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια), ο βήχας και η εύκολη κόπωση, η διάταση των σφαγίτιδων, η εμφάνιση τρίτου καρδιακού τόνου και οι τρίζοντες ρόγχοι στην ακρόαση των πνευμόνων. Το οίδημα των σφυρών σε συνδυασμό με οποιοδήποτε σύμπτωμα ή σημείο που προαναφέρθηκε μπορεί να υποδηλώνει την εμφάνιση ΚΑ. Το ΗΚΓ, το ηχοκαρδιογράφημα, καθώς και η μέτρηση των επιπέδων του νατριουρητικού πεπτιδίου είναι εξετάσεις που συνεισφέρουν στη διάγνωση της ΚΑ. Πρέπει να σημειωθεί ότι ακόμη και όταν απουσιάζει προηγούμενη καρδιακή νόσος, ο έλεγχος μπορεί να αποκαλύψει αλλαγές στην καρδιακή λειτουργία που συνέβησαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ΘΖΔ.

● Εάν αποκλεισθεί η ΚΑ τότε πρέπει να διερευνηθούν και άλλες αιτίες, πριν το οίδημα αποδοθεί στις ΘΖΔ. Για παράδειγμα, το οίδημα στα σφυρά μπορεί να οφείλεται

σε ανεπάρκεια του επιπολής ή του εν τω βάθει φλεβικού δικτύου ή να είναι αποτέλεσμα χορήγησης άλλων φαρμάκων. Επίσης, ένας διαβητικός ασθενής συχνά εμφανίζει πρωτεϊνουρία που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση περιφερικού οιδήματος. Εάν τελικά το οίδημα αποδοθεί στη χορήγηση ΘΖΔ, τότε η προσθήκη ενός διουρητικού ή η αύξηση της δόσολογίας του (εάν ήδη χορηγείται ως αντιυπερτασικό) μπορεί να είναι χρήσιμη στους ασθενείς που δεν ανέχονται το οίδημα. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα των διουρητικών στην αντιμετώπιση του οιδήματος που συσχετίζεται με τη χορήγηση των ΘΖΔ είναι αβέβαιη. Η μείωση της δόσολογίας της ΘΖΔ ή ακόμη και η διακοπή της χορήγησής της μπορεί τελικά να είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση του περιφερικού οιδήματος που δεν γίνεται ανεκτό από τον ασθενή

● Εάν εμφανισθεί ΚΑ κατά τη διάρκεια της χορήγησης των ΘΖΔ σε ασθενή στον οποίο δεν είχε διαπιστωθεί προηγούμενη δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, τότε πιθανά απαιτείται μείωση της δόσολογίας ή διακοπή του φαρμάκου (ανάλογα με την κλινική εικόνα του ασθενή). Εάν δεν υπάρχει συστολική δυσλειτουργία τότε απαιτείται θεραπεία με διουρητικά της αγκύλης (φουροσεμίδη). Η χορήγηση των διουρητικών μπορεί να είναι προσωρινή, αφού το αίτιο της κατακράτησης υγρών αίρεται με τη διακοπή της χορήγησης της ΘΖΔ.

● Εάν εμφανισθεί ΚΑ κατά τη διάρκεια της χορήγησης των ΘΖΔ σε ασθενή με γνωστή δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, τότε η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να διακόπτεται και να αρχίζει θεραπεία για την ΚΑ ανάλογα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που ισχύουν [29].

Συμπερασματικά, πρέπει να σημειωθεί ότι οι διαβητικοί ασθενείς συχνά έχουν πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑ (για παράδειγμα υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, στεφανιαία νόσο). Άλλωστε ο διαβήτης αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΚΑ, αφού προκαλεί δομικές και λειτουργικές μεταβολές στο μυοκάρδιο (διαβητική μυοκαρδιοπάθεια). Κατά συνέπεια, η ΚΑ μπορεί να προηγείται (χωρίς να έχει διαγνωσθεί) της έναρξης της αγωγής με ΘΖΔ ή να εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής. Αυτά τα φάρμακα προκαλούν κατακράτηση υγρών και αύξηση του όγκου του πλάσματος, γεγο-

## ΠΙΝΑΚΑΣ

### Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑ σε ασθενείς που λαμβάνουν ΘΖΔ

1. Ιστορικό ΚΑ
2. Ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή συμπτωματικής στεφανιαίας νόσου
3. Υπέρταση
4. Υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας
5. Σημαντικού βαθμού νόσος της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας
6. Ηλικία > 70 έτη
7. Ιστορικό διαβήτη για πάνω από 10 έτη
8. Περιφερικό οίδημα ή αγωγή με διουρητικά της αγκύλης
9. Εμφάνιση περιφερικού οιδήματος ή υπερβολική αύξηση του βάρους κατά τη διάρκεια θεραπείας με ΘΖΔ
10. Συγχορήγηση με ινσουλίνη
11. Επιηρεασμένη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού >2 mg/dL)

νός που μπορεί να προκαλέσει περιφερικό οίδημα ή να αποτελέσει το εκλυτικό αίτιο της επιδείνωσης της καρδιακής λειτουργίας. Επομένως, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην έναρξη της χορήγησης των ΘΖΔ, στην αύξηση

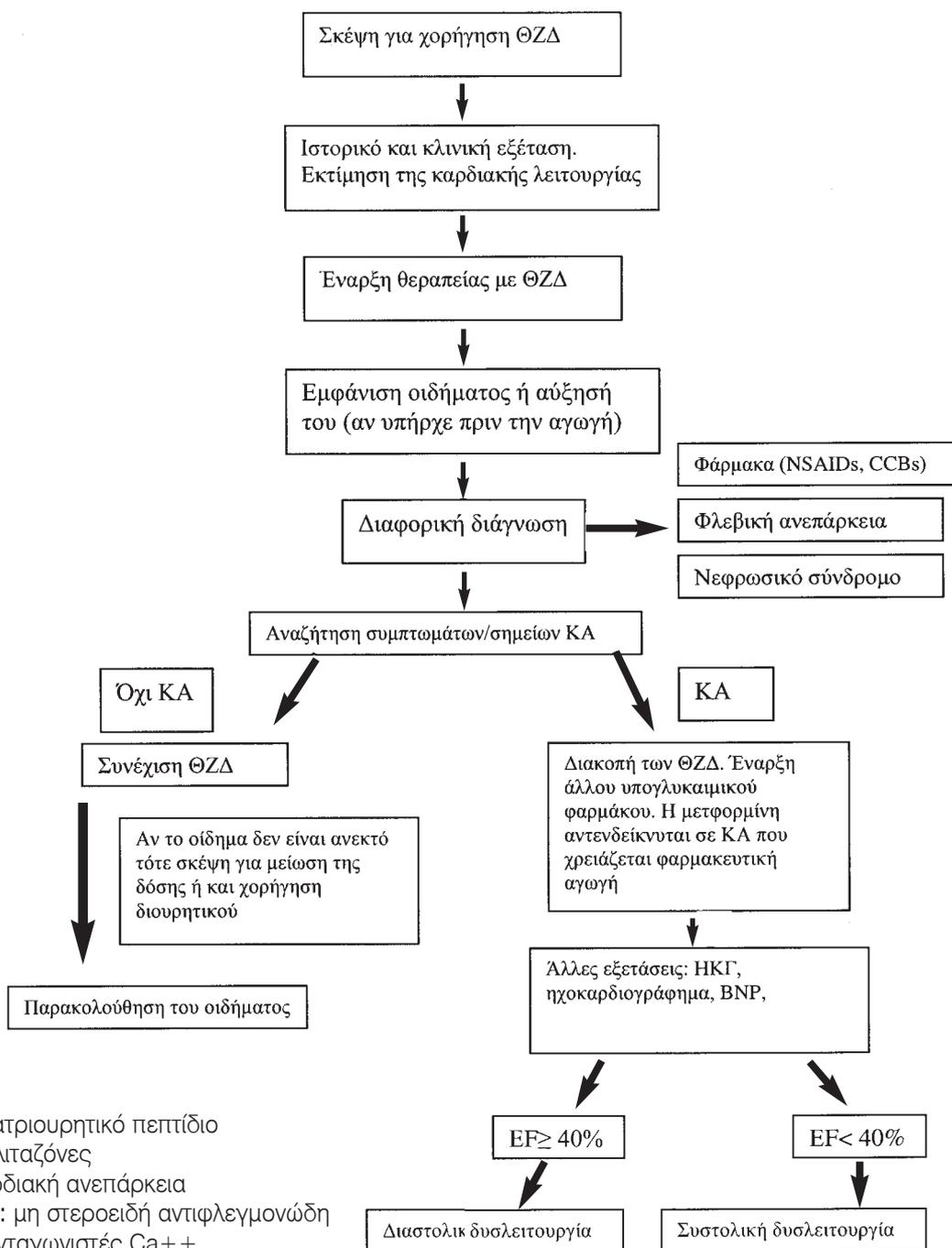
της δοσολογίας τους, κυρίως σε περιπτώσεις συγχρόνης τους με ινσουλίνη. Τέλος, απαιτούνται περισσότερα δεδομένα από προοπτικές μελέτες ώστε να διαπιστωθεί εάν οι ΘΖΔ αυξάνουν την επίπτωση της ΚΑ.

## Βιβλιογραφία

1. Nesto R, Libby P: Diabetes mellitus and the cardiovascular system. In Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th ed. Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Eds. Philadelphia, PA, W.B. Saunders, 2001, p. 2133-2150
2. Young LH, Chyun DA: Heart disease in patients with diabetes. In Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus: Theory and Practice. 6th ed. Porter D, Baron A, Sherwin R, Eds. New York, NY, McGraw-Hill, Medical Pub Division, 2003, p. 823-844
3. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, et al.: Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med*. 134:61-71, 2001 [erratum in *Ann Intern Med* 135:307, 2001]
4. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, et al.: Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 106:679-684, 2002
5. Avandia (rosiglitazone maleate) [package insert]. Philadelphia, PA, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, 2000
6. Actos (pioglitazone hydrochloride) [package insert]. Lincolnshire, IL, Takeda Pharmaceuticals America, 2002
7. Belcher GL, Michel JL: Tolerability profile of pioglitazone in combination with a sulfonylurea or metformin in controlled clinical trials (Abstract). *Diabetes* 50 (Suppl. 2):A416, 2001
8. Aronoff SL: Adverse events with pioglitazone (Abstract). *Diabetes* 49 (Suppl. 1):A340-A341, 2000
9. Raskin P, Rendell M, Riddle MC, et al.: A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24:1226-1232, 2001
10. Rubin C, Egan J, Schacider R: Combination therapy with pioglitazone and insulin in patients with type 2 diabetes (Abstract). *Diabetes* 48 (Suppl. 1):A110, 1999
11. Bando Y, Ushioji Y, Okafuji K, et al.: Troglitazone combination therapy in obese type 2 diabetic patients poorly controlled with alpha-glucosidase inhibitors. *J Int Med Res* 27:53-64, 1999
12. Yoshimoto T, Naruse M, Nishikawa M, et al.: Anti-hypertensive and vasculo- and reno-protective effects of pioglitazone in genetically obese diabetic rats. *Am J Physiol* 272:E989-E996, 1997
13. Baba T, Shimada K, Neugebauer S, et al.: The oral insulin sensitizer, thiazolidinedione, increases plasma vascular endothelial growth factor in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 24:953-954, 2001
14. Shimoyama M, Ogino K, Tanaka Y, et al.: Hemodynamic basis for the acute cardiac effects of troglitazone in isolated perfused rat hearts. *Diabetes* 48:609-615, 1999
15. Actos (pioglitazone hydrochloride) [package insert]. Lincolnshire, IL, Takeda Pharmaceuticals America, 2000
16. St. John Sutton M, Rendell M, Dandona P, et al.: A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25:2058-2064, 2002
17. Schneider RL, Shaffer SJ: Long-term echocardiographic assessment in patients with type 2 diabetes mellitus treated with pioglitazone (Abstract). *Diabetes* 49 (Suppl. 1):A124, 2000
18. Yue TL, Chen J, Bao W: In vivo myocardial protection from ischemia/reperfusion injury by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone. *Circulation* 104: 2588-2594, 2001
19. Shiomi T, Tsutsui H, Hayashidani S, et al.: Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation* 106:3126-3132, 2002
20. Delea TE, Edelsberg JS, Hagiwara M, et al.: Use of thiazolidinediones and risk of heart failure in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 26:2983-2989, 2003
21. Tang WH, Francis GS, Hoogwerf BJ, et al.: Fluid retention after initiation of thiazolidinedione therapy in diabetic patients with established chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 41:1394-1398, 2003
22. Karter AJ, Liu JY, Moffet HH, et al.: Pioglitazone utilization and congestive heart failure among diabetic patients initiating new diabetes therapies. Presented by Karter AJ at The American Diabetes Association and American Heart Associations' Working Group on Glitazones and Heart Disease, July 2002, Chicago, IL
23. Niemeyer NV, Janney LM: Thiazolidinedione-induced edema. *Pharmacotherapy* 22:924-929, 2002.
24. Wang F, Aleksunes LM, Reagan LA, et al.: Management of rosiglitazone-induced edema: two case reports and a review of the literature. *Diabetes Technol Ther* 4:505-514, 2002
25. Thomas ML, Lloyd SJ: Pulmonary edema associated with rosiglitazone and troglitazone. *Ann Pharmacother* 35:123-124, 2001
26. McMoran M, Vu D: Rosiglitazone (Avandia): hepatic, cardiac and hematological reactions. *CMAJ* 165:82-83, 86-87, 2001
27. Hirsch IB, Kelly J, Cooper S: Pulmonary edema associated with troglitazone therapy. *Arch Intern Med* 159:1811, 1999
28. Kermani A, Garg A: Thiazolidinedione-associated congestive heart failure and pulmonary edema. *Mayo Clin Proc* 78:1088-1091, 2003

29. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al.: ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol 38:2101-2113, 2001
30. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA: Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. Ann Intern Med 134:61-71, 2001
31. K. Inoue and H. Sano, Troglitazone-induced pulmonary edema. Arch Intern Med 160: 871-872, 2000
32. A. Benbow, M. Stewart and G. Yeoman, Thiazolidinediones for type 2 diabetes: all glitazones may exacerbate heart failure. BMJ 322: 236, 2001

**Εικόνα:** Έναρξη και παρακολούθηση της θεραπείας με γλιταζόνες



BNP: νατριουρητικό πεπτιδίο  
 ΘΖΔ: γλιταζόνες  
 ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια  
 NSAIDs: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη  
 CCB: ανταγωνιστές Ca++  
 EF: κλάσμα εξώθησης

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

## ΠΡΟΣΟΧΗ

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



Μεσογείων 284 - 155 62 Χολαργός, Αθήνα

[www.eof.gr](http://www.eof.gr)

Τηλ.: 210 6507297 - Fax: 210 6545534

e-mail: [relation@eof.gr](mailto:relation@eof.gr)

ISSN: 1109-321