



# Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα

**10<sup>ο</sup> (ΧΕΙΜΕΡΙΝΟ) ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ**

## «Πρόληψη & Αντιμετώπιση Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου: Πρακτικές Οδηγίες»

Ξενοδοχείο ΚΑΛΑΒΡΙΤΑ CANYON  
Καλάβρυτα, 20-22/11/2015

Υπό την Αιγίδα του



International Chair on Cardiometabolic Risk (ICCR)  
& Ιατρικού Συλλόγου Πατρών

Χορηγούνται 11 μόρια Συνεχιζόμενης  
Ιατρικής Εκπαίδευσης CME - CPD Credits



**ΤΟΜΟΣ  
ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ**



**ΟΡΓΑΝΩΣΗ**  
Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου  
για Αγγειακά Νοσήματα  
Ιακ. Δραγάση 8, 185 35 Πειραιάς  
(Όροφος 4 - Γραφείο 1)  
Τ. & F 210 4953646, E. info@empakan.gr  
W. www.empakan.gr



**ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ - ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ - ΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ**  
ΤΟΥΡΙΣΤΙΚΕΣ & ΣΥΝΕΔΡΙΑΚΕΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΙΣ Ε.Ε.  
Μαιάνδρου 23, 115 28 Αθήνα  
Τ. 210 7222 518, F 210 7210 069  
E. info@congressworld.gr, reception@congressworld.gr  
W. http://www.congressworld.gr

## 10<sup>ο</sup> (ΧΕΙΜΕΡΙΝΟ) ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

«Πρόληψη & Αντιμετώπιση Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου: Πρακτικές Οδηγίες»

Ξενοδοχείο ΚΑΛΑΒΡΙΤΑ CANYON, Καλάβρυτα, 20-22/11/2015

### ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ Ε.Μ.Πα.Κ.Α.Ν.

Πρόεδρος: Ι. Κυριαζής  
Αντιπρόεδρος: Χ. Δημοσθενόπουλος  
Γεν. Γραμματέας: Ε. Χατζηναγγελάκη  
Ταμίας: Ν. Πατσουράκος  
Μέλη: Ρ. Ευθυμιάδου  
Ι. Ιωαννίδης  
Σ. Λιάτης

### ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος: Σ. Λιάτης  
Μέλη: Χ. Δημοσθενόπουλος  
Ρ. Ευθυμιάδου  
Ι. Ιωαννίδης  
Ι. Κυριαζής  
Ν. Πατσουράκος  
Κ. Σγούρος  
Δ. Στεφανή  
Σ. Τσαούση  
Κ. Τσιούφης  
Ε. Χατζηναγγελάκη

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης. Πότε συνιστάται και πώς ερμηνεύεται; ΗΡΑΚΛΗΣ ΑΒΡΑΜΟΠΟΥΛΟΣ .....	σελ. 04
Κανόνες και σφάλματα στο σχεδιασμό συνδυασμένης αντιυπερτασικής αγωγής θεραπείας με 2,3 η περισσότερα φάρμακα ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΓΡΑΣΣΟΣ .....	σελ. 09
Ο ρόλος της διατροφής ΧΑΡΙΛΑΟΣ ΔΗΜΟΣΘΕΝΟΠΟΥΛΟΣ .....	σελ. 15
B-αποκλειστές: έχουν ακόμη ρόλο στην αντιμετώπιση της υπέρτασης; ΣΤΑΜΑΤΗΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΥ .....	σελ. 19
Κλινικά παραδείγματα διαγνωστικής προσέγγισης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της αρτηριακής υπέρτασης. Υπέρταση με καρδιακή ανεπάρκεια ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΘΩΜΟΠΟΥΛΟΣ .....	σελ. 26
Είναι η παρουσία της έκδηλης παχυσαρκίας τροποποιητικός παράγοντας των θεραπευτικών μας αποφάσεων στον ΣΔ τύπου 2; ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΥΡΙΑΖΗΣ .....	σελ. 28
Λοιμώξεις ουροποιητικού σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη ΜΩΥΣΗΣ ΛΕΛΕΚΗΣ .....	σελ. 32
Αντιμετώπιση υπεργλυκαιμίας στον στεφανιαίο ασθενή ΣΤΑΥΡΟΣ ΛΙΑΤΗΣ .....	σελ. 34
Υψηλή δόση στατίνης ή προσθήκη εξετιμίμπης; ΣΤΑΜΑΤΗΣ ΜΑΚΡΥΓΙΑΝΝΗΣ .....	σελ. 36
Πότε πρέπει και πότε δεν πρέπει να εμπιστευόμαστε την τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης; ΜΑΡΙΑΝΝΑ ΝΤΑΛΑΜΑΓΚΑ .....	σελ. 39
Υπέρταση με Δυσλιπιδαιμία ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΥΛΑΚΗΣ .....	σελ. 48
Στοματολογικές εκδηλώσεις των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της θεραπείας τους ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΟΣΙΟΣ .....	σελ. 50

## 24ΩΡΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ. ΠΟΤΕ ΣΥΝΙΣΤΑΤΑΙ ΚΑΙ ΠΩΣ ΕΡΜΗΝΕΥΕΤΑΙ;

**ΗΡΑΚΛΗΣ ΑΒΡΑΜΟΠΟΥΛΟΣ**

Παθολόγος, Ιατρείο Υπέρτασης, ΔΘΚΑ «ΥΓΕΙΑ»

### Εισαγωγή

Η υπέρταση είναι η πιο συχνή διάγνωση στην πρωτοβάθμια περίθαλψη και απαντάται στο 30 – 40% του γενικού πληθυσμού. Θεωρείται σήμερα ότι είναι ο πιο σημαντικός τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Γνωρίζουμε πλέον από μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες ότι η αντιυπερτασική θεραπεία μειώνει σημαντικά τις συνέπειες της υπέρτασης, δηλαδή τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, εγκεφαλικών επεισοδίων και καρδιακής ανεπάρκειας.

Η διάγνωση λοιπόν αλλά και η αξιολόγηση της θεραπείας της υπέρτασης έχουν πολύ μεγάλη σημασία και γίνονται με τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης με αξιόπιστη συσκευή και με σωστή τεχνική. Υπάρχουν 3 μέθοδοι μέτρησης της αρτηριακής πίεσης:

1. Η μέτρηση στο ιατρείο
2. Η μέτρηση στο σπίτι
3. Η 24ωρη καταγραφή

### Η χρησιμότητα των μετρήσεων εκτός ιατρείου

Ο κλασικός ορισμός και η ταξινόμηση της υπέρτασης βασίζονται στις μετρήσεις στο ιατρείο, από τις οποίες προέρχονται και τα περισσότερα στατιστικά δεδομένα που δείχνουν τη σχέση της αρτηριακής πίεσης με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Όμως, οι μετρήσεις στο ιατρείο μπορεί να μην αποτυπώνουν τα πραγματικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης, διότι αυτή παρουσιάζει μεγάλη μεταβλητότητα, η οποία εξαρτάται από το περιβάλλον, το χρόνο λήψης των φαρμάκων, την ώρα της ημέρας κλπ. Έτσι, είναι απαραίτητο να έχουμε όσο περισσότερες μετρήσεις γίνεται ώστε να γνωρίζουμε την αληθή πίεση ενός ατόμου. Σε αυτό πλεονεκτεί σαφώς η 24ωρη καταγραφή αφού με αυτήν μπορούμε να έχουμε πολλές συνεχείς μετρήσεις σε διάφορες συνηθισμένες δραστηριότητες και στο φυσικό περιβάλλον του ασθενούς.

Εξάλλου, υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός ανθρώπων που την ώρα του ιατρείου έχει εντελώς διαφορετική πίεση από την πραγματική του. Για παράδειγμα, στην περίπτωση της υπέρτασης λευκής μπλούζας η πίεση στο ιατρείο είναι αυξημένη ενώ είναι φυσιολογική εκτός ιατρείου. Στην αντίθετη περίπτωση, δηλαδή τη συγκαλυμμένη υπέρταση, η πίεση στο ιατρείο είναι φυσιολογική ενώ είναι αυξημένη εκτός ιατρείου. Χωρίς τη χρήση μετρήσεων εκτός ιατρείου τα 2 αυτά φαινόμενα θα παρέμεναν αδιάγνωστα.

Η ολοένα και περισσότερη χρήση των μετρήσεων εκτός ιατρείου, δηλαδή στο σπίτι και της 24ωρης, έχουν συμβάλει στην καλύτερη διάγνωση της υπέρτασης. Σήμερα σχεδόν σε όλα τα άτομα στα οποία τίθεται η υποψία υπέρτασης ζητούμε μετρήσεις στο σπίτι (διπλές μετρήσεις πρωί – βράδυ επί 7 ημέρες με αξιόπιστη συσκευή και κατάλληλη εκπαίδευση) και σε ορισμένες ενδείξεις που θα αναλύσουμε παρακάτω, 24ωρη καταγραφή.

## Προγνωστική αξία της 24ωρης καταγραφής

Υπάρχουν δεδομένα από πολλές μελέτες πλέον που δείχνουν ότι οι βλάβες οργάνων στόχων, όπως η υπερτροφία αριστερής κοιλίας, η αύξηση του πάχους του έσω μέσου χιτώνα των καρωτίδων, και άλλες, έχουν καλύτερη συσχέτιση προς την 24ωρη καταγραφή παρά προς την πίεση ιατρείου. Ο μέσος όρος πίεσης 24ώρου έχει ισχυρότερη συσχέτιση με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τη θνητότητα από τη μέτρηση στο ιατρείο και επομένως είναι πιο ευαίσθητος προγνωστικός δείκτης κινδύνου. Αυτό έχει φανεί σε όλο το φάσμα των πληθυσμών, δηλ. σε νέους και ηλικιωμένους, σε άνδρες και γυναίκες, σε υπερτασικούς υπό και χωρίς θεραπεία και σε ασθενείς με καρδιαγγειακή ή νεφρική νόσο.

## Ενδείξεις 24ωρης καταγραφής

Σήμερα η τάση διεθνώς είναι να χρησιμοποιείται ολοένα και συχνότερα η 24ωρη καταγραφή. Η κυριότερη ένδειξη της μεθόδου είναι η ύπαρξη αυξημένης πίεσης στο ιατρείο και φυσιολογικής εκτός ιατρείου, δηλαδή η υπέρταση λευκής μπλούζας. Αφορά το 20 – 25% του γενικού πληθυσμού και η σημασία της σωστής διάγνωσης είναι μεγάλη, διότι αυτοί οι άνθρωποι, εάν δεν έχουν βλάβη σε όργανα στόχους, δεν χρειάζονται φαρμακευτική αγωγή. Θα την υποψιαστούμε σε άτομα που στο ιατρείο σε επανειλημμένες επισκέψεις έχουν μέσο όρο πίεσης > 140/90 mmHg και σε μετρήσεις στο σπίτι έχουν μέσο όρο πίεσης < 135/85 mmHg. Η διάγνωση τίθεται με 24ωρη καταγραφή, όπου διαπιστώνονται φυσιολογικές τιμές, ενώ θα χρειαστεί επιβεβαίωση με μια δεύτερη καταγραφή 3 έως 6 μήνες μετά την αρχική. Οι άνθρωποι με υπέρταση λευκής μπλούζας θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε χρόνο με 24ωρη καταγραφή ή με μετρήσεις στο σπίτι, διότι έχουν αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν υπέρταση στο μέλλον. Με βάση το γεγονός ότι η 24ωρη είναι η αποτελεσματικότερη μέθοδος για τη διάγνωση της υπέρτασης λευκής μπλούζας και την αποφυγή χορήγησης θεραπείας σε άτομα που δεν τη χρειάζονται, οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες από τη Μεγάλη Βρετανία και τον Καναδά συνιστούν 24ωρη καταγραφή σε όλα τα άτομα που τίθεται η υποψία της υπέρτασης. Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης ακολουθεί μια πιο συντηρητική άποψη, συνιστώντας την 24ωρη στα άτομα στα οποία υπάρχει η υποψία υπέρτασης λευκής μπλούζας ή συγκαλυμμένης υπέρτασης.

Ένα άλλο φαινόμενο, που έχει αναγνωριστεί τα τελευταία χρόνια και για τη διάγνωση του οποίου είναι απαραίτητη η 24ωρη καταγραφή, είναι η συγκαλυμμένη υπέρταση. Σε αυτή την περίπτωση η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο δίνει φυσιολογικές τιμές, δηλαδή < 140/90 mmHg, ενώ οι μετρήσεις εκτός ιατρείου είναι αυξημένες, δηλαδή > 135/85 mmHg. Η συγκαλυμμένη υπέρταση απαντάται στο 13% των ατόμων που έχουν φυσιολογική πίεση στο ιατρείο. Για την αναγνώρισή της είναι απαραίτητες οι μετρήσεις εκτός ιατρείου ενώ για τη διάγνωσή της είναι απαραίτητη η 24ωρη καταγραφή. Οι άνθρωποι αυτοί έχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, παρόμοιο με τον κίνδυνο των υπερτασικών ατόμων. Ως εκ τούτου η ανίχνευση αυτών των ανθρώπων και η χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής έχει μεγάλη σημασία.

Άλλες ενδείξεις 24ωρης καταγραφής είναι η εκτίμηση της σοβαρότητας της υπέρτασης κατά τη διάρκεια του 24ώρου, η διαπίστωση νυκτερινής υπέρτασης η οποία συναντάται στο 7% των ατόμων με υπέρταση, η διαπίστωση διαφόρων φαινοτύπων υπέρτασης, όπως η απουσία πτώσης κατά τον ύπνο (nondipping) και η εκτίμηση της μεταβλητότητας της αρτηριακής

πίεσης. Επίσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται όποτε είναι δυνατό σε όλα τα άτομα υπό αντιυπερτασική αγωγή για τη διαπίστωση επαρκούς ή μη ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης. Τέλος, είναι απαραίτητη στην ανθεκτική υπέρταση για την επιβεβαίωσή της και τον αποκλεισμό φαινομένου λευκής μπλούζας. Άλλες ενδείξεις είναι η επεισοδιακή υπέρταση, τα συμπτώματα υπότασης κατά τη διάρκεια της αντιυπερτασικής θεραπείας, η μεταγευματική υπόταση, η δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος, η αξιολόγηση της πρωινής αιχμής (morningsurge), η αυξημένη αρτηριακή πίεση ιατρείου στις έγκυες.

### **Η διαδικασία της 24ωρης καταγραφής**

Αυτή πραγματοποιείται με ειδική φορητή συσκευή που αυτόματα πραγματοποιεί μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης. Από την Ευρωπαϊκή εταιρεία Υπέρτασης συνιστάται να χρησιμοποιούνται οι πιστοποιημένες συσκευές, τις οποίες μπορεί ο ενδιαφερόμενος να βρει στην ιστοσελίδα [www.dablededucational.com](http://www.dablededucational.com).

Η καταγραφή θα πρέπει να γίνεται σε μια συνηθισμένη εργάσιμη ημέρα του ασθενούς, στον οποίο δίνεται η οδηγία να πραγματοποιήσει αυτή την ημέρα τις συνηθισμένες του δραστηριότητες αλλά να απέχει από έντονη σωματική άσκηση. Θα πρέπει να επιλέγεται η κατάλληλη περιχειρίδα ανάλογα το μέγεθος του μπράτσου του ασθενούς, ώστε το μήκος της να περιβάλλει το 80 – 100% του βραχίονα και φοριέται στο μη κυρίαρχο χέρι.

Κατά την έναρξη της καταγραφής θα πρέπει να γίνουν και 2 - 3 μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης με το συνηθισμένο πιεσόμετρο και να συγκριθούν με τις αρχικές τιμές της 24ωρης. Η διαφορά τους δεν πρέπει να ξεπερνά τα 5mmHg. Σε διαφορετική περίπτωση η περιχειρίδα πρέπει να επανατοποθετηθεί σε σωστότερο σημείο.

Ζητούμε από τον ασθενή να καταγράψει τη δραστηριότητά του κατά τη διάρκεια της 24ωρης, δηλ. τις ώρες ύπνου, των γευμάτων, της λήψης φαρμάκων. Συμβουλευόμαστε τον ασθενή να παραμένει ακίνητος κατά τη διάρκεια κάθε μέτρησης και να έχει το βραχίονα στο επίπεδο της καρδιάς με χαλαρό το χέρι. Το βράδυ πρέπει να τοποθετήσει τη συσκευή δίπλα ή κάτω από το μαξιλάρι.

Η διάρκεια της καταγραφής θα πρέπει να είναι 24 – 25 ώρες. Οι μετρήσεις γίνονται συνήθως κάθε 15 λεπτά κατά τη διάρκεια της ημέρας και κάθε μισή ώρα κατά τη διάρκεια του ύπνου. Εναλλακτικά, μπορεί να προγραμματιστούν μετρήσεις με την ίδια συχνότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύκτας, πχ ανά 20 λεπτά. Στο τέλος της καταγραφής, οι μετρήσεις φορτώνονται στον υπολογιστή και αναλύονται από το λογισμικό της κάθε συσκευής.

### **Πότε η 24ωρη δεν είναι αξιόπιστη και πρέπει να επαναληφθεί**

1. Όταν έχει γίνει λιγότερο από το 70% των προγραμματισμένων μετρήσεων.
2. Όταν έχουν γίνει λιγότερες από 20 μετρήσεις στη διάρκεια της ημέρας και από 7 στη διάρκεια του ύπνου
3. Όταν έχουν γίνει λιγότερες από 2 μετρήσεις την ώρα στη διάρκεια της ημέρας και λιγότερο από 1 την ώρα στον ύπνο.

### **Ερμηνεία της 24ωρης καταγραφής**

Από το λογισμικό της συσκευής αναλύεται η καταγραφή και δίδονται τα αποτελέσματα κάθε μέτρησης αναλυτικά και σε γράφημα. Υπολογίζεται αυτόματα ο μέσος όρος συστολικής και

αρτηριακής πίεσης του 24ώρου, της ημέρας και της νύκτας.

Η αρτηριακή πίεση στο ιατρείο είναι σε γενικές γραμμές υψηλότερη από την πίεση της 24ωρης καταγραφής και του σπιτιού. Ως εκ τούτου τα όρια για τη διάγνωση της υπέρτασης είναι χαμηλότερα στην 24ωρη καταγραφή.

Η διάγνωση της υπέρτασης τίθεται όταν ο μέσος όρος της αρτηριακής πίεσης είναι

1. στο 24ωρο  $\geq 130/80$  mmHg
2. ημερήσια (εγρήγορη)  $\geq 135/85$  mmHg ή
3. νυκτερινή (ύπνο)  $\geq 120/70$  mmHg.

### **Νυκτερινή πτώση της αρτηριακής πίεσης (dipping)**

Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον για την αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια του ύπνου, η οποία είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης του καρδιαγγειακού κινδύνου από την πίεση ημέρας. Η αρτηριακή πίεση φυσιολογικά μειώνεται κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η συνηθισμένη νυκτερινή πτώση είναι μεγαλύτερη του 10% συγκριτικά προς την εγρήγορη. Η σχέση των μέσων όρων νύκτας προς ημέρα συνήθως είναι  $< 0.9$  και αυτό το φαινόμενο ονομάζεται νυκτερινή πτώση (dipping). Ανάλογα το μέγεθος της πτώσης κατατάσσουμε το φαινόμενο σε υπερβολική νυκτερινή πτώση (extremedipping  $< 0.8$ ), νυκτερινή πτώση (dipping  $< 0.8 - 0.9$ ), ήπια νυκτερινή πτώση (mild dipping  $0.9 - 1.0$ ) και απουσία νυκτερινής πτώσης (nondipping  $> 1.0$ ). Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα άτομα που δεν κάνουν νυκτερινή πτώση (nondippers) έχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Όμως, η επαναληψιμότητα του φαινομένου αυτού σε επόμενη καταγραφή είναι μικρή, ενώ δεν υπάρχουν και οδηγίες για την αντιμετώπισή του λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων.

### **Πρόσθετες πληροφορίες από την 24ωρη καταγραφή**

Από την ανάλυση συνήθως δίνονται αυτόματα η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης, το φορτίο (το ποσοστό των μετρήσεων άνω του φυσιολογικού ορίου), η πρωινή αιχμή (η ταχεία άνοδος της αρτηριακής πίεσης από τα επίπεδα του ύπνου στα επίπεδα της εγρήγορης). Η προγνωστική αξία αυτών των αποτελεσμάτων δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί γι αυτό και δεν υπάρχουν οδηγίες για την αξιολόγησή τους.

### **Προβλήματα της 24ωρης**

Δυσκολία για τη διενέργεια της εξέτασης μπορεί να παρουσιαστεί στα παχύσαρκα άτομα με κωνικό βραχίονα. Σε αυτές τις περιπτώσεις ενδέχεται η περιχειρίδα να τοποθετηθεί στο αντιβράχιο με την οδηγία να ανυψώνεται στο ύψος της καρδιάς σε κάθε μέτρηση. Επίσης η ακρίβεια της μεθόδου μειώνεται σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, χωρίς όμως αυτή να αποτελεί αντένδειξη για την πραγματοποίησή της.

Η εξέταση δεν γίνεται ανεκτή από όλους τους ασθενείς ειδικά εάν χρειαστεί να την πραγματοποιήσουν για 2η φορά. Επίσης, δεν είναι διαθέσιμη σε όλο τον κόσμο ενώ έχει και κάποιο κόστος που όμως διαρκώς μειώνεται.

### **Συμπεράσματα**

Η 24ωρη καταγραφή σήμερα αποτελεί πολύτιμο εργαλείο για τη διάγνωση της υπέρτασης, αλλά και για την παρακολούθηση της αντιυπερτασικής θεραπείας. Έχει συμπληρωματικό

ρόλο σε συνεργασία με τις μετρήσεις στο ιατρείο και τις μετρήσεις στο σπίτι. Η μέθοδος γίνεται συνεχώς όλο και πιο δημοφιλής και συνιστάται να πραγματοποιείται οπουδήποτε υπάρχει αμφιβολία για τη διάγνωση ή τη ρύθμιση της υπέρτασης.

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. O'Brien E, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Hypertension* 2013, 31:1731–1768
2. G Parati, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Hypertension* 2014, 32:1359–1366
3. G Mancia, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2013, 31:1281–1357
4. JR Turner, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Clinical Practice: A Review. *The American Journal of Medicine* (2015) 128, 14-20
5. E Grossman. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Diagnosis and Management of Hypertension. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 2:S307-11
6. O'Brien E, et al. Ambulatory blood pressure measurement: what is the international consensus? *Hypertension*. 2013;62(6):988-94



## ΚΑΝΟΝΕΣ ΚΑΙ ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΣΤΟ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ 2,3 Ή ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

### ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΓΡΑΣΣΟΣ

Καρδιολόγος, Διευθυντής Καρδιολογικού Τμήματος, ΓΝ Αττικής ΚΑΤ

#### Περίληψη

Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) στις περισσότερες περιπτώσεις είναι πολυπαραγοντική. Αποτελεσματική κρίνεται η αντιυπερτασική αγωγή που συμβάλλει στην πτώση των επιπέδων της ΑΠ και στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων που αφορούν κυρίως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, το έμφραγμα μυοκαρδίου και την καρδιακή ανεπάρκεια. Παρά τη μακροχρόνια επίδραση των διαφόρων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων στα καρδιαγγειακά συμβάματα, κύριος καθοριστικός παράγοντας μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι η ίδια η πτώση της ΑΠ, ενώ μικρές διαφορές στην ΑΠ μεταφράζονται σε μεγάλες διαφορές ως προς τις κλινικές εκβάσεις. Κλινικές μελέτες αποδεικνύουν ότι συνήθως οι επιθυμητοί στόχοι της ΑΠ δεν επιτυγχάνονται με μονοθεραπεία και ότι το 75% των ασθενών θα χρειαστούν συνδυασμένη αντιυπερτασική αγωγή. Υπάρχουν πολλοί δυνατοί συνδυασμοί αντιυπερτασικών παραγόντων, ωστόσο συγκεκριμένοι συνδυασμοί θεωρούνται «προτιμπτέοι ή πιο αποδεκτοί» στην κλινική πράξη. Βασική προϋπόθεση για τη χρήση οποιουδήποτε συνδυασμού αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι η ύπαρξη απόδειξης ότι προκαλεί μείωση της ΑΠ μεγαλύτερη από αυτήν που προκαλεί το κάθε φάρμακο ως μονοθεραπεία, ενώ προτιμπτέοι κρίνονται οι συνδυασμοί που μειώνουν μακροχρόνια την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

#### Εισαγωγή

Η αρτηριακή υπέρταση στις περισσότερες περιπτώσεις είναι πολυπαραγοντική παρά το γεγονός ότι μπορεί να αναγνωριστεί μια συγκεκριμένη αιτία σε ορισμένους ασθενείς. Ως εκ τούτου είναι σχεδόν πάντα αδύνατο να επιτύχει κανείς ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) παρεμβαίνοντας σε ένα μόνο από τους πολλούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην υπέρταση. Επιπλέον, η φαρμακευτική αγωγή που στοχεύει σε ένα συγκεκριμένο μηχανισμό, ακόμη κι αν αυτός είναι ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός, συνήθως επάγει αντιρροπιστικές-αντισταθμιστικές απαντήσεις που μειώνουν το μέγεθος της πτώσης της ΑΠ. Επομένως, με όλες τις κατηγορίες αντιυπερτασικών παραγόντων ως μονοθεραπεία η πτώση της ΑΠ είναι περιορισμένη, όπως προκύπτει και από πρόσφατη μετα-ανάλυση που δείχνει πτώση της πίεσης με μονοθεραπεία μόνο κατά 9.1/5.5 mmHg.<sup>1</sup>

Κλινικές μελέτες επίσης αποδεικνύουν ότι συνήθως οι επιθυμητοί στόχοι της ΑΠ δεν επιτυγχάνονται με μονοθεραπεία. Η LIFE σε ασθενείς με υπερτροφία αριστεράς κοιλίας και μέση τιμή αρχικής ΑΠ 175/98 mmHg έδειξε ότι σε περισσότερο από 90% των ασθενών απαιτήθηκε τουλάχιστον διπλή αντιυπερτασική αγωγή,<sup>2</sup> η HOT έδειξε ότι το 33% των ατόμων πέτυχαν τη διαστολική ΑΠ-στόχο με μονοθεραπεία, το 45% με διπλή αγωγή και το 22% με τουλάχιστον 3 φάρμακα.<sup>3</sup> Το σύνολο των δεδομένων υποδηλώνει ότι τουλάχιστον 75% των ασθενών θα χρειαστούν συνδυασμένη αντιυπερτασική αγωγή για να επιτύχουν τους στόχους της ΑΠ.<sup>4</sup> Η ανεπαρκής ρύθμιση της ΑΠ συνιστά από μόνη της ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη σε υπερτασικούς ασθενείς,<sup>5</sup> ενώ, όπως δείχνουν μεγάλες

κλινικές μελέτες, μικρές διαφορές στην ΑΠ μεταφράζονται σε μεγάλες διαφορές ως προς τα κλινικά συμβάματα.

### **Σε ποιες περιπτώσεις ενδείκνυται έναρξη θεραπείας ως συνδυασμένης αντιυπερτασικής αγωγής στην κλινική πράξη**

Τα περισσότερα δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση συνδυασμένης αγωγής ως εναρκτηρίου θεραπείας στις περισσότερες περιπτώσεις υπερτασικών ασθενών. Η χορήγηση περισσότερων φαρμάκων στοχεύει στην αναστολή πολλαπλών παθοφυσιολογικών μηχανισμών που συμμετέχουν σημαντικά στην αύξηση της ΑΠ και επιφέρει σημαντική αύξηση του ποσοστού των ατόμων που ανταποκρίνονται στην αγωγή σε οποιοδήποτε πληθυσμό υπερτασικών ασθενών. Επιπλέον, από τις μελέτες προκύπτει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του χρόνου που απαιτείται για να επιτευχθεί η επιθυμητή ΑΠ και των κλινικών εκβάσεων. Η μελέτη VALUE κατέδειξε σημαντικά καλύτερη κλινική έκβαση κατά τη διάρκεια της μελέτης για τα άτομα που έφθασαν την ΑΠ-στόχο εντός των πρώτων 6 μηνών,<sup>6</sup> ενώ η INVEST έδειξε χαμηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο για τους ασθενείς που είχαν επίπεδα ΑΠ <140/90 mmHg για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.<sup>7</sup> Πολλές μελέτες επίσης καταδεικνύουν ταχύτερη ρύθμιση της ΑΠ ακολουθώντας τη στρατηγική συνδυασμένης αντιυπερτασικής αγωγής. Στην ACCOMPLISH, στην οποία η αγωγή ξεκίνησε με συνδυασμούς αντιυπερτασικών φαρμάκων σε ένα χάπι ("single pill combinations") (SPCs), φάνηκε ότι στο 73% των ασθενών η ΑΠ μειώθηκε σε <140/90 mmHg εντός 6 μηνών.<sup>8</sup>

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την έναρξη αγωγής με συνδυασμό δύο φαρμάκων στην καθ' ημέρα κλινική πράξη στους ασθενείς που απαιτείται μείωση ΑΠ κατά  $\geq 20/10$  mmHg για την επίτευξη των επιθυμητών επιπέδων ΑΠ.<sup>9</sup>

Για τους ασθενείς με σταδίου Ι υπέρταση συχνά είναι λογικό να ξεκινά κανείς με μονοθεραπεία την αντιυπερτασική αγωγή. Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι πιθανώς και οι ασθενείς αυτοί να ωφελούνται από τη συνδυασμένη αγωγή, ιδίως σε ό,τι αφορά το χρόνο επίτευξης της ΑΠ-στόχου<sup>10</sup> και επίσης όταν το δεύτερο φάρμακο μετριάξει τις ανεπιθύμητες ενέργειες της αρχικής θεραπείας.

Η χορήγηση συνδυασμού αντιυπερτασικών ουσιών σε ένα χάπι (SPCs) είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί ως αρχική αγωγή σε ασθενείς στους οποίους χρειάζεται συνδυασμένη αντιυπερτασική αγωγή, καθώς και ως «δεύτερο βήμα» στους ασθενείς που ξεκίνησαν με μονοθεραπεία αλλά δεν έχουν καλή ρύθμιση ΑΠ. Η ευκολία χρήσης τους και η συμμόρφωση είναι το κύριο πλεονέκτημά τους καθώς είναι ευκολότερο για τον ασθενή να λαμβάνει λιγότερα χάπια.<sup>11</sup> Συνιστάται η χορήγησή τους, επομένως, οποτεδήποτε αυτά τα πλεονεκτήματα μπορούν να υπερκεράσουν τα μειονεκτήματά τους που αφορούν το μεγαλύτερο κόστος τους και το ότι επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική των χορηγούμενων ουσιών.

### **Συγκεκριμένοι συνδυασμοί αντιυπερτασικών φαρμάκων**

Βασική προϋπόθεση για τη χρήση οποιουδήποτε συνδυασμού αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι η ύπαρξη απόδειξης ότι προκαλεί μείωση της ΑΠ μεγαλύτερη από αυτήν που προκαλεί το κάθε φάρμακο ως μονοθεραπεία, ενώ προτιμυτέοι κρίνονται οι συνδυασμοί που μειώνουν μακροχρόνια την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ανάλογα με το αν οι φαρμακολογικές δράσεις των αντιυπερτασικών παραγόντων είναι διακριτές ή συμπληρωμα-

τικές, ο συνδυασμός δύο φαρμάκων μπορεί να έχει μερική ή πλήρη αθροιστική επίδραση στη μείωση της ΑΠ. Μια άλλη σημαντική προϋπόθεση είναι η φαρμακοκινητική συμβατότητα. Οι ανωτέρω αρχές αφορούν τη συνδυασμένη αντιυπερτασική θεραπεία είτε πρόκειται για συγχορήγηση ξεχωριστών φαρμάκων είτε πρόκειται για συνδυασμούς αντιυπερτασικών φαρμάκων σε ένα χάπι ("single pill combinations") (SPCs). Η καλύτερη ανεκτικότητα στη λήψη αντιυπερτασικής αγωγής είναι ένας σημαντικός επιπλέον παράγοντας στο σχεδιασμό συνδυασμένης αντιυπερτασικής θεραπείας. Επειδή οι περισσότερες παρενέργειες είναι δόσοεξαρτώμενες και η μονοθεραπεία υψηλών δόσεων μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση τέτοιων παρενεργειών, προτιμάται η συγχορήγηση μικροτέρων δόσεων διαφορετικών φαρμάκων. Υπάρχουν πολλοί δυνατοί συνδυασμοί δύο αντιυπερτασικών φαρμάκων, ωστόσο υπάρχουν συγκεκριμένοι συνδυασμοί που θεωρούνται «προτιμητέοι ή πιο αποδεκτοί».

1. Αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) και διουρητικό  
Ο συνδυασμός αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE) ή αναστολέα της αγγειοτενσίνης II (ARB) με διουρητικό θειαζιδικού τύπου έχει πλήρη αθροιστική επίδραση στη μείωση της ΑΠ.<sup>12-14</sup> Τα διουρητικά μειώνουν τον ενδαγγειακό όγκο και ενεργοποιούν το σύστημα RAAS, οδηγώντας σε αγγειοσύσπαση και σε κατακράτηση άλατος και ύδατος.

Η παρουσία όμως ενός αναστολέα RAAS προκαλεί εξασθένηση της ανωτέρω αντισταθμιστικής απάντησης. Επιπλέον ο αναστολέας RAAS ελαττώνει την επαγομένη από το διουρητικό υποκαλιαιμία και βελτιώνει την ασφάλεια χορήγησης του φαρμάκου. Με βάση την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και την ευεργετική δράση αυτού του συνδυασμού σε διάφορες μελέτες, θεωρείται προτιμητέος ένας τέτοιος συνδυασμός. Η κλωροθαλιδόνη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με αναστολείς RAAS.

2. Αναστολείς RAAS και αναστολείς διαύλων ασβεστίου (CCB)

Ο συνδυασμός ACE ή ARB με CCB ομοίως έχει πλήρη αθροιστική επίδραση στη μείωση της ΑΠ<sup>15,16</sup> και θεωρείται προτιμητέος.<sup>4</sup> Μέσω των αντι-συμπαθητικών δράσεων των αναστολέων RAAS αμβλύνεται η αύξηση της καρδιακής συχνότητας που συνοδεύει τη χορήγηση CCB τύπου διυδροπυριδίνης. Επιπλέον οι αναστολείς RAAS εξουδετερώνουν μερικώς την εμφάνιση περιφερικού οιδήματος που αποτελεί δόσο-εξαρτώμενη παρενέργεια των CCB.<sup>17</sup> Το περιφερικό οίδημα θεωρείται ότι προκαλείται από διάταση των αρτηριολίων που καταλήγει σε αυξημένη κλίση πίεσεως στην τριχοειδική μεμβράνη. Οι αναστολείς RAAS θεωρείται ότι αντισταθμίζουν αυτή την ενέργεια μέσω φλεβοδιαστολής. Τα αποτελέσματα της μελέτης ACCOMPLISH<sup>18</sup> δείχνουν υπεροχή του συνδυασμού CCB/αναστολέων RAAS έναντι του συνδυασμού διουρητικού/αναστολέων RAAS σε υψηλού κινδύνου ασθενείς παρά την παρόμοια επίδραση στη μείωση της ΑΠ, διότι ο πρώτος συνδυασμός επέφερε επιπλέον μείωση του συνδυασμένου καταληκτικού σημείου καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού κατά 20% σε σχέση με τον δεύτερο συνδυασμό. Οι συνδυασμοί ACE/CCB και ARB/CCB θεωρούνται ισοδύναμοι στις μελέτες καταληκτικών σημείων.<sup>19</sup>

3. CCB και διουρητικό

Καταλήγει σε μερικώς αθροιστική μείωση της ΑΠ<sup>20</sup> πιθανώς λόγω της αλληλοεπικάλυψης των φαρμακολογικών ιδιοτήτων των δύο φαρμάκων. Οι CCB αυξάνουν την απέκκριση νατρίου, όχι όμως στο ίδιο βαθμό με τα διουρητικά. Η μελέτη VALUE έδειξε ότι αυτός ο συνδυασμός είχε καλά αποτελέσματα ως προς τα καταληκτικά σημεία<sup>21</sup> και θεωρείται ως αποδεκτός.<sup>4</sup>

#### 4. Β-αναστολείς και διουρητικό

Οι αντιυπερτασικές ιδιότητες των β-αναστολέων οφείλονται στη μείωση της καρδιακής παροχής και στην καταστολή της έκκρισης ρενίνης.<sup>22</sup> Παρόλο που οι β-αναστολείς μειώνουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα, μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι είναι λιγότερο αποτελεσματικοί από τα διουρητικά, τους ACE, ARB και CCB.<sup>23</sup> Η προσθήκη β-αναστολέα σε διουρητικό εξασθενεί την ενεργοποίηση του άξονα RAAS που συνοδεύει την χορήγηση διουρητικού και ο συνδυασμός τους καταλήγει σε πλήρη αθροιστική μείωση της ΑΠ.<sup>24</sup> Επιπλέον η προσθήκη διουρητικού βελτιώνει την αποτελεσματικότητα των β-αναστολέων στα άτομα χαμηλής ρενίνης. Ο συνδυασμός β-αναστολέων με διουρητικό θεωρείται αποδεκτός καθώς πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι μπορεί να προκαλέσει μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, κόπωση και σεξουαλική δυσλειτουργία.

#### 5. Θειαζιδικό με καλιοσυντηρητικό διουρητικό

Εφόσον η υποκαλιαιμία συνεπάγεται κίνδυνο για εκδήλωση καρδιακών αρρυθμιών και αιφνίδιο θάνατο, η προσθήκη σε θειαζιδικό διουρητικό ενός καλιοσυντηρητικού διουρητικού όπως αμιλοριδόν ή σπιρονολακτόνη αυξάνει την ασφάλεια του φαρμάκου.<sup>25</sup> Γενικά, 50mg HCTZ ή 25mg χλωροθαλιδόνης πρέπει να συχορηγούνται με καλιοσυντηρητικό παράγωγο. Ο συνδυασμός αναστολέα αλδοστερόνης (σπιρονολακτόνης)/HCTZ είναι κατάλληλος για παχύσαρκα άτομα.<sup>26</sup> Ο συνδυασμός θειαζιδής με καλιοσυντηρητικό διουρητικό θεωρείται αποδεκτός σε άτομα με σχετικά καλή νεφρική λειτουργία (GFR >50 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

#### 6. CCB τύπου διυδροπυριδίνης με β-αναστολείς

Οι φαρμακολογικές επιδράσεις των δύο αυτών κατηγοριών είναι συμπληρωματικές, ο συνδυασμός τους έχει αθροιστική επίδραση στη μείωση της ΑΠ<sup>27</sup> και θεωρείται αποδεκτός.

Λιγότερο αποτελεσματικοί συνδυασμοί αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι: 1. Ο συνδυασμός ACE με ARB, ο οποίος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μείωση της πρωτεϊνουρίας ή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά δε συστήνεται για τη θεραπεία της υπέρτασης. Έχει μικρή αθροιστική επίδραση στη μείωση της ΑΠ, ενώ όπως έδειξε η ONTARGET δε βελτίωσε τα καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία και είχε περισσότερες παρενέργειες.<sup>28</sup> 2. Ο συνδυασμός αναστολέων RAAS με β-αναστολείς είναι λιγότερο αποτελεσματικός στη μείωση της ΑΠ,<sup>29</sup> αλλά χρησιμοποιείται σε άτομα με στεφανιαία νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια. 3. Ο συνδυασμός β-αναστολέα με κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά, παράγοντες που και οι δύο παρεμβαίνουν στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα, μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βραδυκαρδία και φαινόμενα rebound αν διακοπούν απότομα. Τέλος θα πρέπει να αναφερθεί ο τριπλός συνδυασμός των αντιυπερτασικών φαρμάκων (Φάρμακο του άξονα ρενίνης –αλδοστερόνης, ανταγωνιστής ασβεστίου, και διαθειαζιδικού διουρητικού), ενώ φαίνεται οι συνδυασμοί με χλωροθαλιδόνη, σαν διουρητικό είναι πιο αποτελεσματικοί στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη, η σε ασθενείς Υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

### **Συμπεράσματα**

Οι υπερτασικοί ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία αλλά δεν επιτυγχάνουν ρύθμιση της ΑΠ πρέπει να λαμβάνουν συνδυασμένη αντιυπερτασική αγωγή, η οποία πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή. Συνιστάται να χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη οι συνδυασμοί αυτοί που συγκαταλλέγονται στους «προτιμητέους ή πιο αποδεκτούς» με βάση την

αποτελεσματικότητά τους στην πτώση της ΑΠ, την ικανότητά τους να μειώνουν μακροχρόνια την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, την ανεκτικότητα, τη συμμόρφωση, την ασφάλεια και το κόστος τους.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427–35
2. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
3. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. 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.
4. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL, Materson BJ, Black HR, Izzo JL Jr, Oparil S, Weber MA. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2010 Mar-Apr;4(2):90–8.
5. Izzo R, deSimone G, Chinali M, et al. Insufficient control of blood pressure and incident diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:845–50.
6. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004;363:2049–51.
7. Mancia G, Messerli F, Bakris G, Zhou Q, Champion A, Pepine CJ. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension* 2007;50:299–305.
8. Jamerson K, Bakris GL, Dahlof B, et al; for the ACCOMPLISH Investigators. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. *Blood Press* 2007;16:80–6.
9. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC): 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105–87.
10. Weir M, Levy D, Crikelair N, Rocha R, Meng X, Glazer R. Time to achieve blood-pressure goal: influence of dose of valsartan monotherapy and valsartan and hydrochlorothiazide combination therapy. *Am J Hypertens* 2007;20:807–15.
11. Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manage Care* 2000;9(9 Suppl):2–6.
12. Gradman AH, Kad R. Renin inhibition in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:519–28.
13. Mackay JH, Arcuri KE, Goldberg AI, et al. Losartan and low-dose hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Arch Intern Med* 1996;156:278–85.
14. Pool J, Cushman WC, Saini RK, et al. Use of the factorial design and quadratic response surface models to evaluate the fosinopril and hydrochlorothiazide combination therapy in hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10:117–23.
15. Frishman WH, Ram CVS, McMahon FG, et al. Comparison of amlodipine and benazepril monotherapy to amlodipine plus benazepril in patients with systemic hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *J Clin Pharmacol* 1995;35:1060–6.
16. Philipp T, Smith TR, Glazer R, et al. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther* 2007;29:563–80.
17. Gradman AH, Cutler NR, Davis PJ, et al. Combined enalapril and felodipine extended release (ER) for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1997;79:431–5.
18. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al; for the ACCOMPLISH Trial

- Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–28.
19. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–59.
  20. Salvetti A, Magagna A, Innocenti P, et al. The combination of chlorthalidone with nifedipine does not exert an additive antihypertensive effect in essential hypertensives: a crossover multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17:332–5.
  21. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al; for the VALUE Trial Group. 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.
  22. Saunders E, Weir MR, Kong BW, et al. A comparison of the efficacy and safety of a beta blocker, a calcium channel blocker, and a converting enzyme inhibitor in hypertensive blacks. *Arch Intern Med* 1990;150:1707–13.
  23. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006;24:2131–41.
  24. Frishman WH, Bryzinski BS, Coulson LR, et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. *Arch Intern Med* 1994;154:1461–8.
  25. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994;330:1852–7.
  26. Calhoun DA. Resistant or difficult-to-treat hypertension. *J Clin Hypertens* 2006;8:181–6.
  27. Dahlof B, Degl' Innocenti A, Elmfeldt D, et al. Felodipinemetoprolol combination tablet: maintained health-related quality of life in the presence of substantial blood pressure reduction. *Am J Hypertens* 2005;18:1313–9.
  28. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–59.
  29. Wing LMH, Chalmers JP, West MJ, et al. Enalapril and atenolol in essential hypertension: attenuation of hypertensive effects in combination. *Clin Exp Hypertens* 1988;10:119–33.

#### Λέξεις Ευρετηρίου:

Αρτηριακή Υπέρταση-Συνδυασμένη Φαρμακευτική αγωγή-Φάρμακα του αξονα, διουρητικά, ανταγωνιστές ασβεστίου.

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

### ΧΑΡΙΛΑΟΣ ΔΗΜΟΣΘΕΝΟΠΟΥΛΟΣ

MMedSci SRD, PhDc, Κλινικός Διαιτολόγος - Βιολόγος,  
Προϊστάμενος Διαιτολογικού Τμήματος, ΓΝΑ «ΛΑΪΚΟ»

Η υπέρταση είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, εγκεφαλικού επεισοδίου αλλά και χρόνιας νεφρικής νόσου. Για την πρόληψη και την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της απαιτείται η τροποποίηση σημαντικών παραγόντων ώστε να ρυθμιστεί η αρτηριακή πίεση και να αποφευχθούν οι δυσμενείς συνέπειες της υπέρτασης. Η υγιεινή διατροφή και η μειωμένη πρόσληψη αλατιού, η κατανάλωση αλκοόλ, η αποχή από το κάπνισμα, η διατήρηση ενός ιδανικού σωματικού βάρους και η συστηματική σωματική δραστηριότητα αποτελούν τους βασικότερους κανόνες για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα.

### Υπέρταση και τρόπος ζωής

Η μείωση της αρτηριακής πίεσης (BP) μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ασθενειών που σχετίζονται με την υπέρταση. Η αλλαγή του τρόπου ζωής συνεχίζει να είναι πρωταρχικής σημασίας για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της υπέρτασης, παράλληλα με τα νέας γενιάς αντιυπερτασικά φάρμακα.

Όλοι οι οργανισμοί και οι επιστημονικές εταιρείες συνιστούν αλλαγές στον τρόπο ζωής που να αφορούν κυρίως τη διαιτητική μείωση του νατρίου, την υιοθέτηση ενός προτύπου διαίτας, όπως είναι η διαίτα DASH ή το μεσογειακό πρότυπο, με πολλά φρούτα-λαχανικά, χαμηλή πρόσληψη ζωικού λίπους και κατανάλωση δημητριακών ολικής, ψαριού και ημίπαχων γαλακτοκομικών. Όλες αυτές οι τροποποιήσεις και οι διαιτητικοί παράγοντες για τη μείωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου πρέπει ασφαλώς να τηρούνται ακόμα και από τα υπερτασικά άτομα που βρίσκονται υπό αγωγή.

### Διαιτητικές συστάσεις για την υπέρταση

Μεγάλοι οργανισμοί όπως το «ESH-ESC The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)» το 2013 και η «Eighth Joint National Committee» (JNC 8), το 2014 δίνουν συνοπτικά τις παρακάτω οδηγίες για τη διατροφή και τον τρόπο ζωής σε σχέση με τη ρύθμιση της υπέρτασης:

1. Απαιτείται η μείωση της ημερήσιας πρόσληψης αλατιού σε 5-6 γρ. ανά ημέρα ή μείωση της ημερήσιας πρόσληψης νατρίου σε 2400mg/ ημέρα και στη συνέχεια σε 1500mg/ ημέρα.
2. Συστήνεται η υιοθέτηση ενός σωστού διατροφικού προτύπου που να δίνει έμφαση στην πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, προϊόντων ολικής άλεσης, γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά, πουλερικών, ψαριών, οσπρίων, φυτικών λιπών και ξηρών καρπών και περιορισμένη πρόσληψη γλυκών, αναψυκτικών με ζάχαρη και κόκκινου κρέατος. Προτεινόμενα διατροφικά πρότυπα είναι η διαίτα DASH, το USDA food pattern και η διαίτα ΑΗΑ.
3. Μία βασική σύσταση αφορά τη μείωση του σωματικού βάρους ώστε να επιτευχθεί ο ΔΜΣ=25kg/m<sup>2</sup> και η περιφέρεια μέσης σε <102εκ. για τους άνδρες και <88εκ. για τις



γυναίκες.

4. Απαιτείται η προσαρμογή του προτύπου διατροφής που θα επιλεγεί στις ενεργειακές ανάγκες του κάθε ατόμου ώστε να συμβάλει και στη διατήρηση ενός ιδανικού σωματικού βάρους αλλά και στα πιθανώς συνοδά νοσήματα όπως είναι ο Σακχαρώδης Διαβήτης.
5. Δίνονται οδηγίες για μετριασμό της πρόσληψης αλκοόλ σε 20-30 γραμμάρια την ημέρα για τους άνδρες και 10-20 γραμμάρια την ημέρα για τις γυναίκες.
6. Παράλληλα με τις διατροφικές οδηγίες, δίνονται συστάσεις ώστε να υπάρχουν τουλάχιστον 30 λεπτά μέτριας έντασης δυναμική άσκηση για 5-7 ημέρες την εβδομάδα ή τουλάχιστον 40 λεπτά μέτρια προς έντονη αεροβική άσκηση 3-4 ημέρες την εβδομάδα.

Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται συγκεντρωμένες οι διαιτητικές συστάσεις από μεγάλους Οργανισμούς:

#### Οδηγίες

από διεθνείς Οργανισμούς

Διαιτητικές συστάσεις και Πρότυπα διατροφής

ESH/ESC guidelines 2013

Σύσταση για υψηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά, διαιτητικές ίνες, προϊόντα ολικής άλεσης και φυτικής προέλευσης πρωτεΐνες χαμηλές σε χοληστερόλη και κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFA)

2009 Canadian

Hypertension Education Program

Σύσταση για υψηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, διαιτητικών ινών και γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά, προϊόντων ολικής άλεσης και φυτικής προέλευσης πρωτεϊνών με μειωμένα ποσά κορεσμένων λιπαρών οξέων και χοληστερόλης (Προτείνεται το πρότυπο της διαίτας DASH)

AHA/ACC guidelines 2013

JN8 guidelines 2014

Σύσταση για υψηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, προϊόντων ολικής άλεσης, γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά, πουλερικών, ψαριών, οσπρίων, φυτικών λιπών και ξηρών καρπών και περιορισμένη πρόσληψη, γλυκών, αναψυκτικών με ζάχαρη και κόκκινου κρέατος

(Προτεινόμενα πρότυπα διατροφής: DASH, USDA food pattern, AHA diet, Med diet)

#### Απαραίτητη αλλαγή τρόπου ζωής

Συνηθίζουμε να θεωρούμε αυτονόητο ότι όταν γνωρίζουμε για ένα πρόβλημα υγείας αλλάζουμε πιο συχνά τις συνήθειες μας. Πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη, που τον περασμένο Αύγουστο, έδειξε ότι τα περισσότερα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής και οι συνήθειες



υπερτασικών ατόμων (συγκεκριμένα Κορεατών) που γνώριζαν για την ύπαρξη του συγκεκριμένου προβλήματος, δεν διέφεραν σημαντικά από εκείνες των υπερτασικών ατόμων που δεν γνώριζαν.

Πιο συγκεκριμένα, η έρευνα έδειξε ότι η μείωση της πρόσληψης αλατιού ήταν ελαφρώς πιο διαδεδομένη μεταξύ εκείνων που γνώριζαν την κατάσταση τους ενώ η παχυσαρκία ήταν πιο διαδεδομένη ανάμεσα στα υπερτασικά άτομα που δε γνώριζαν και ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αυξάνονταν με τη διάρκεια της υπέρτασης. Το ανδρικό φύλο, η νεαρότερη ηλικία, η διαμονή σε μια αγροτική περιοχή, το χαμηλό εισόδημα, καθώς και η χρήση των αντιυπερτασικών φαρμάκων σχετίζονταν περισσότερο με τη μη τήρηση των συστάσεων του τρόπου ζωής από τα υπερτασικά άτομα. Επίσης, η μελέτη έδειξε ότι υπάρχει συχνά μια υπερβολική εξάρτηση από τη λήψη φαρμάκων σε σχέση με την απομάκρυνση από ένα πιο υγιεινό τρόπο ζωής, δεδομένου ότι οι ασθενείς πιστεύουν ότι η αγωγή είναι ικανή να φέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Το βασικό συμπέρασμα της συγκεκριμένης μελέτης ήταν ότι η τήρηση των συστάσεων του τρόπου ζωής από άτομα με υπέρταση ήταν χαμηλή τονίζοντας ότι υπάρχει μεγάλη ανάγκη για βελτίωση της παροχής των συμβουλών του τρόπου ζωής και της σχετικής εκπαίδευσης από ειδικούς, συμπεριλαμβανομένων των πιο αποτελεσματικών στρατηγικών και επιθετικών προσεγγίσεων, για να βοηθηθούν τα υπερτασικά άτομα. Η διατροφή παίζει λοιπόν καθοριστικό ρόλο τόσο στην πρόληψη όσο και στην αντιμετώπιση της υπέρτασης και τα άτομα με ή χωρίς διάγνωση υπέρτασης είναι σημαντικό να αλλάξουν το συνολικό τρόπο ζωής τους και αν ασπαστούν στο μεγαλύτερο δυνατό βαθμό τις οδηγίες των Διεθνών Οργανισμών.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Castro I, Waclawovsky G, Marcadenti A. Nutrition and physical activity on hypertension: implication of current evidence and guidelines. *Curr Hypertens Rev.* 2015;11(2):91-9.
2. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2013 Oct;31(10):1925-38.
3. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014 Feb 5;311(5):507-20.
4. Kaye EK, Heaton B, Sohn W, Rich SE, Spiro A 3rd, Garcia RI. The Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet and New and Recurrent Root Caries Events in Men. *J Am Geriatr Soc.* 2015 Sep;63(9):1812-9.
5. Kim Y, Kong KA. Do Hypertensive Individuals Who Are Aware of Their Disease Follow Lifestyle Recommendations Better than Those Who Are Not Aware? *PLoS One.* 2015 Aug 28;10(8):e0136858.
6. Miedema MD, Lopez FL, Blaha MJ, Virani SS, Coresh J, Ballantyne CM, Folsom AR. Implications of the Eighth Joint National Committee Guidelines for the Management of High Blood Pressure for Aging Adults: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Hypertension.* 2015 Sep;66(3):474-80.
7. Nissensohn M, Román-Viñas B, Sánchez-Villegas A, Piscopo S, Serra-Majem L. The Effect of the Mediterranean Diet on Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Educ*

## 10<sup>ο</sup> (ΧΕΙΜΕΡΙΝΟ) ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

«Πρόληψη & Αντιμετώπιση Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου: Πρακτικές Οδηγίες»

Ξενοδοχείο KALAVRITA CANYON, Καλάβρυτα, 20-22/11/2015

Behav. 2015 Oct 15.

8. Ortiz E, Oparil S, James PA. Guidelines for managing high blood pressure--reply. JAMA. 2014 Jul 16;312(3):295-6.
9. Van Horn L. Dietary Sodium and Blood Pressure: How Low Should We Go? Prog Cardiovasc Dis. 2015 Jul-Aug;58(1):61-8.

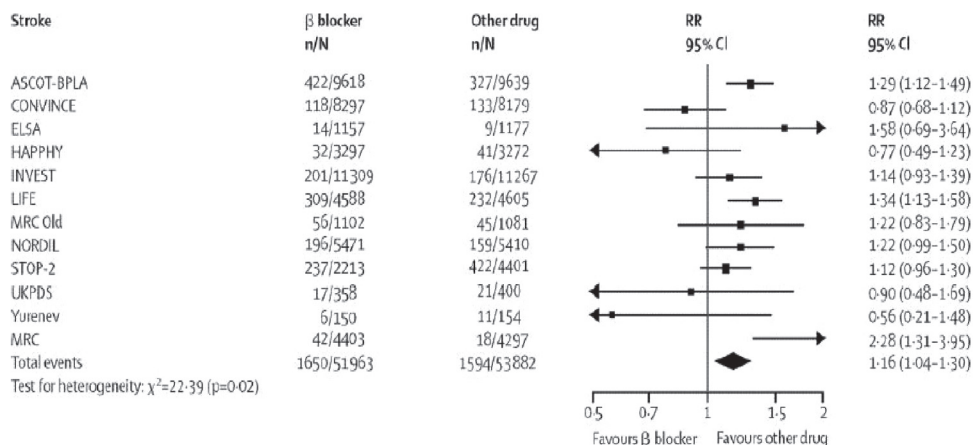
## **Β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ: ΕΧΟΥΝ ΑΚΟΜΗ ΡΟΛΟ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ;**

### **ΣΤΑΜΑΤΗΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΥ**

MD, MSc, PhD, Ειδικός Παθολόγος, Επιμελητής Α', Κέντρο Πρόληψης Καρδιαγγειακών Νόσων, ΥΓΕΙΑΣ ΜΕΛΑΘΡΟΝ

Οι β-αποκλειστές έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως από τη δεκαετία του '70 για την ελάττωση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) <sup>[1]</sup>. Την τελευταία δεκαετία, όμως, το όφελος από τη χρήση τους στην υπέρταση αμφισβητείται. Οι πρώτες ενδείξεις στις οποίες βασίστηκε η κριτική σε αυτή την κατηγορία φαρμάκων προέκυψαν από τα αποτελέσματα δύο μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών με ομάδα ελέγχου (Randomized Controlled Trials [RCTs]), της LIFE <sup>[2]</sup> και της ASCOT <sup>[3]</sup>, οι οποίες έδειξαν υπεροχή ενός ανταγωνιστή υποδοχέων αγγειοτασίνης (ΑΥΑ) και ενός ανταγωνιστή ασβεστίου (ΑΑ), αντίστοιχα, σε σύγκριση με θεραπεία που αρχίζει με ατενολόλη όσον αφορά την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) και της θνητότητας, αντίστοιχα. Βασισμένη στις δύο αυτές μελέτες μια μετα-ανάλυση από την ομάδα του Lindhölml (13 RCTs, n=105.951) κατέληξε το 2005 στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με β-αποκλειστές είναι κατώτερη από τις άλλες αντιυπερτασικές θεραπείες πρώτης γραμμής για την πρόληψη του ΑΕΕ, αλλά όχι και για την πρόληψη του εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ) και τη μείωση της θνητότητας <sup>[4]</sup> (εικόνα 1). Ωστόσο, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι ο σχεδιασμός τόσο της LIFE όσο και της ASCOT οδήγησε από νωρίς στη διάρκεια αυτών των μελετών στη συγχορήγηση β-αποκλειστή και θειαζιδικού διουρητικού. Από την άλλη πλευρά, ο συνδυασμός β-αποκλειστή και διουρητικού στις μελέτες ALLHAT <sup>[5]</sup> και INVEST <sup>[6]</sup> δεν ήταν κατώτερος στην πρόληψη του ΑΕΕ από τις θεραπείες με τις οποίες συγκρίθηκε. Την ίδια χρονιά, πάντως, μια μεγαλύτερη μετα-ανάλυση της Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC, 27 RCTs, n=158.709) έδειξε παρόμοια συχνότητα καρδιαγγειακών συμβάντων με β-αποκλειστές ή διουρητικά σε σύγκριση με ΑΑ ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (ΑΜΕΑ) <sup>[7]</sup>. Μια ακόμα μετα-ανάλυση δεδομένων από την ομάδα του Orrie το 2006 (13 RCTs, n=91.561) έδειξε ότι οι β-αποκλειστές ελάττωσαν τον κίνδυνο ΑΕΕ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, αλλά όχι την καρδιαγγειακή και συνολική θνησιμότητα <sup>[8]</sup>. Σε αυτή τη μετα-ανάλυση, οι β-αποκλειστές υπολείπονταν των ΑΑ, των ΑΜΕΑ και των ΑΥΑ στην ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβάντων, ενώ σε σύγκριση με τα διουρητικά ήταν ισοδύναμη, αλλά λιγότερο καλά ανεκτή θεραπεία <sup>[8]</sup>.

**Εικόνα 1. Μετα-ανάλυση πρόληψης ΑΕΕ με τους β-αποκλειστές [4].**



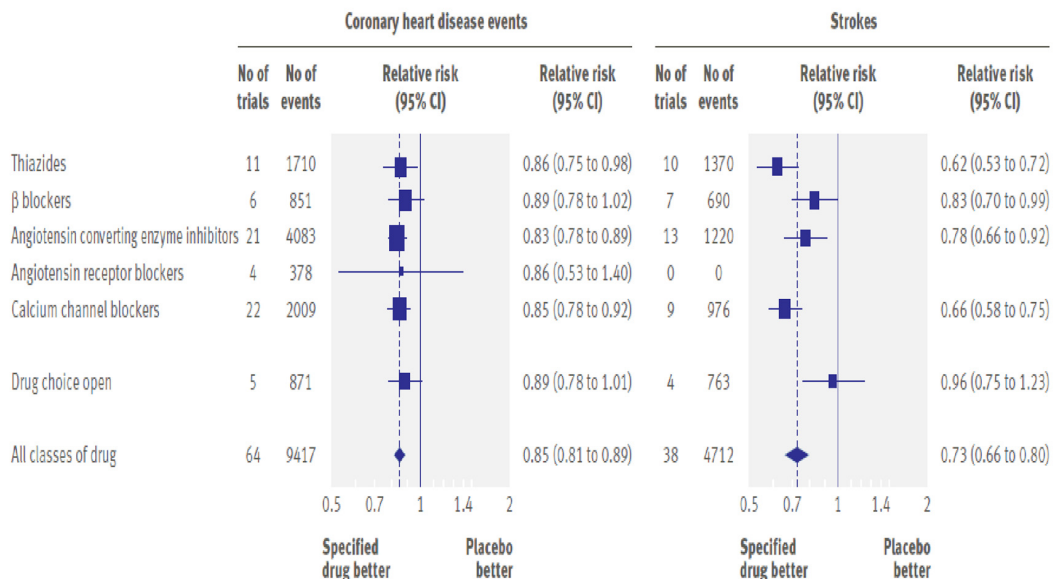
Συνολικά, παρά τους περιορισμούς που χαρακτηρίζουν την ερμηνεία μελετών στις οποίες συγκρίνονται τελικά συνδυασμοί αντί για μεμονωμένα φάρμακα, οι β-αποκλειστές δεν φαίνεται να είναι συστηματικά κατώτεροι από τα άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα πρώτης γραμμής στη μείωση της ΑΠ. Μια ερμηνεία της μικρότερης αποτελεσματικότητας των β-αποκλειστών στην πρόληψη των ΑΕΕ έχει προταθεί από τις μελέτες CAFE (υπο-μελέτη της ASCOT) [9] και EXPLOR [10], οι οποίες έδειξαν μικρότερη ελάττωση της κεντρικής συστολικής πίεσης ή/και πίεσης παλμού με τους β-αποκλειστές για την ίδια ελάττωση της περιφερικής συστολικής πίεσης στο βραχίονα, εξαιτίας ενός μεγαλύτερου ανακλώμενου κύματος, που οφείλεται στη βραδυκαρδία ή/και στην περιφερική αγγειοσύσπαση.

Εναντίον της πιο πάνω άποψης συνηγορούν δύο βασικά επιχειρήματα: (α) οι ΑΑ ελαττώνουν περισσότερο την κεντρική πίεση από τις άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων πρώτης γραμμής χωρίς όμως να μειώνουν περισσότερο τα στεφανιαία επεισόδια, όπως θα αναμενόταν με βάση αυτή την ιδιότητά τους και (β) οι ΑΜΕΑ, που είναι – όπως οι β-αποκλειστές – λιγότερο αποτελεσματικοί από άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων πρώτης γραμμής στην πρόληψη των ΑΕΕ [11], ελαττώνουν την κεντρική πίεση περισσότερο από τους β-αποκλειστές [9]. Πάντως, η πραγματική επίδραση της ελάττωσης της κεντρικής πίεσης στην αποτελεσματικότητα της διαχείρισης των υπερτασικών ατόμων στην κλινική πράξη μπορεί να είναι μικρότερη από ό,τι είχε αρχικά υποθεθεί, καθώς η διαφορά μεταξύ περιφερικών και κεντρικών πιέσεων είναι γνωστό ότι αμβλύνεται με την αύξηση της ηλικίας, όταν και η συχνότητα της υπέρτασης αυξάνεται. Οι ΑΑ και τα διουρητικά είναι η πρώτη επιλογή στη μεμονωμένη συστολική υπέρταση των ηλικιωμένων, αλλά ακόμα και σε άτομα ηλικίας 70-85 ετών η μελέτη STOP έδειξε σαφές καρδιαγγειακό όφελος με τους β-αποκλειστές [12]. Επιπλέον, μια ακόμα μετα-ανάλυση της BPLTTC (31 RCTs, n=190.606) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι β-αποκλειστές είναι εξίσου αποτελεσματικοί με τους ΑΑ και τους ΑΜΕΑ στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων τόσο σε άτομα < 65 όσο και σε εκείνα > 65 ετών [13]. Οι β-αποκλειστές αμφισβητήθηκαν ως αντιυπερτασικά φάρμακα πρώτης γραμμής και υποβαθμίστηκαν στις Βρετανικές συστάσεις του 2006, σύμφωνα με τις οποίες θα μπορούσαν να

χρησιμοποιηθούν ως αρχική επιλογή σε υπερτασικά άτομα < 55 ετών, άτομα με δυσανεξία στους ΑΜΕΑ/ΑΥΑ, γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και άτομα με αυξημένο τόνο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος <sup>[14]</sup>. Κατά το διάστημα που ακολούθησε τη δημοσίευση των Βρετανικών κατευθυντήριων οδηγιών προτάθηκε από αρκετούς ειδικούς η αποφυγή της χρήσης β-αποκλειστών σε άτομα με υπέρταση σταδίου 1 και η ενσωμάτωσή τους σε ένα πολυπαραγοντικό θεραπευτικό σχήμα κατάλληλο για άτομα με πιο προχωρημένη αγγειακή νόσο <sup>[15,16]</sup>.

Το 2008, δύο χρόνια μετά την αναθεώρηση των Βρετανικών συστάσεων, σε μια νέα μετα-ανάλυση 9 RCTs με β-αποκλειστές (n=68.000) αναφέρθηκε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στη μείωση της καρδιακής συχνότητας που προκαλείται από τους β-αποκλειστές και στα καρδιαγγειακά συμβάντα (όσο χαμηλότερη ήταν η καρδιακή συχνότητα τόσο μεγαλύτερη ήταν η επίπτωση των συμβάντων), συμπεριλαμβανομένων του ΕΜ και της καρδιακής ανεπάρκειας, τα οποία είναι γνωστό ότι επηρεάζονται ευνοϊκά από το β-αποκλεισμό <sup>[17]</sup>. Την επόμενη χρονιά, ωστόσο, δημοσιεύτηκε από την ομάδα του Law η μεγαλύτερη μέχρι σήμερα μετα-ανάλυση (147 RCTs, n=464.000), σύμφωνα με την οποία οι β-αποκλειστές ήταν ελαφρά κατώτεροι από τις υπόλοιπες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων πρώτης γραμμής στην πρόληψη των ΑΕΕ (17% μείωση έναντι 29% μείωσης με τα άλλα φάρμακα) και ισοδύναμοι όσον αφορά τα στεφανιαία επεισόδια και την καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ υπερείχαν στους ασθενείς με πρόσφατο ΕΜ (εικόνα 2) <sup>[11]</sup>.

Ακόμα πιο πρόσφατα (2012), μια μετα-ανάλυση της βάσης δεδομένων Cochrane (13 RCTs, n=97.507) από την ίδια ομάδα του Orie που είχε κάνει τη μετα-ανάλυση του 2006 διαπίστωσε ότι οι β-αποκλειστές ήταν κατώτεροι από τους ΑΑ για τη συνολική θνητότητα και τα καρδιαγγειακά συμβάντα, κατώτεροι από τους ΑΑ, τους ΑΜΕΑ και τους ΑΥΑ για τα ΑΕΕ και ισοδύναμοι με τους ΑΑ, τους ΑΜΕΑ, τους ΑΥΑ και τα διουρητικά για τη στεφανιαία νόσο <sup>[18]</sup>. Επιπλέον, η πρόσφατη δημοσίευση της δεκαετούς παρακολούθησης των συμμετεχόντων στην μελέτη UKPDS έδειξε ότι η επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβάντων ήταν παρόμοια με την ατενολόλη και την καπτοπρίλη, με μικρότερη όμως συνολική θνησιμότητα με την ατενολόλη <sup>[19]</sup>. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνει τα αντίστοιχα ευρήματα αναδρομικών μελετών παρατήρησης μεγάλου αριθμού ασθενών για χρονικές περιόδους μεγαλύτερες από εκείνες των RCTs, που έδειξαν ότι η επίπτωση καρδιαγγειακών συμβάντων δεν ήταν μεγαλύτερη με θεραπεία βασισμένη στην ατενολόλη σε σύγκριση με άλλες αντιυπερτασικές θεραπείες πρώτης γραμμής <sup>[20]</sup>.



**Εικόνα 2.** Μετα-ανάλυση καρδιαγγειακής προστασίας των αντιυπερτασικών φαρμάκων πρώτης γραμμής <sup>[11]</sup>.

Μεγάλες μετα-αναλύσεις έχουν δείξει ότι οι β-αποκλειστές και τα διουρητικά (ιδιαίτερα όταν συνδυάζονται μεταξύ τους) έχουν ανεπιθύμητες μεταβολικές δράσεις και ευνοούν την εμφάνιση διαβήτη <sup>[21-23]</sup> σε ασθενείς με αντίστοιχη προδιάθεση, όπως αυτοί με μεταβολικό σύνδρομο ή διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης <sup>[24-26]</sup>. Παρά το ότι η πιο πάνω συσχέτιση είναι αναμφισβήτητη, ο βαθμός της δυσμενούς επίδρασης μπορεί να έχει υπερεκτιμηθεί από τις μεθόδους επεξεργασίας των αποτελεσμάτων, δηλαδή από αναλύσεις που περιορίζονταν στις μεταβολές της γλυκόζης του πλάσματος ή στα αντιδιαβητικά φάρμακα που είχαν συνταγογραφηθεί σε ασθενείς που δεν είχαν αρχικά διαβήτη. Μια πρόσφατη ανάλυση δεδομένων από την μελέτη ELSA που διήρκεσε 3.8 χρόνια έδειξε ότι η διαγνωστική διαδικασία για το διαβήτη ήταν προβληματική, αφού εκτός από τις περιπτώσεις εμφάνισης διαβήτη στο τέλος της μελέτης σε ασθενείς χωρίς διαβήτη στην έναρξή της, υπήρχαν και περιπτώσεις στις οποίες η διάγνωση του διαβήτη κατά την έναρξη της μελέτης δεν επιβεβαιώθηκε στο τέλος της <sup>[26]</sup>. Από το συνολικό ισοζύγιο, πάντως, της αξιολόγησης αυτών των περιπτώσεων προκύπτει ότι οι β-αποκλειστές ευνοούν την εμφάνιση διαβήτη. Εξάλλου, δεν είναι ακόμη σαφές αν διαβήτης που προκαλείται από φάρμακα, όπως οι β-αποκλειστές και τα διουρητικά, έχει την ίδια δυσμενή πρόγνωση με το φυσικά επερχόμενο διαβήτη. Αν και κάποιες ερευνητικές ομάδες έχουν διαπιστώσει ότι ασθενείς κλινικών μελετών με νεοεμφανιζόμενο διαβήτη δεν παρουσίασαν μεγαλύτερη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβάντων κατά την διάρκεια των μελετών και αρκετά χρόνια αργότερα <sup>[27,28]</sup>, αρκετές μελέτες παρατήρησης ανίχνευσαν αυξημένα καρδιαγγειακά συμβάντα στα άτομα με νεοεμφανιζόμενο διαβήτη σε σύγκριση με εκείνα

χωρίς διαβήτη <sup>[15,29-31]</sup>. Η μεγάλη μελέτη παρατήρησης RIUMA <sup>[31]</sup> με διάρκεια παρακολούθησης μέχρι 16 χρόνια έδειξε παρόμοιο καρδιαγγειακό κίνδυνο για τον νεοεμφανιζόμενο και τον προϋπάρχοντα διαβήτη, ενώ από μια post-hoc ανάλυση της μεγάλης τυχαίοποιημένης μελέτης VALUE (n=15.245, 4.2 χρόνια παρακολούθηση) προέκυψε ότι τα άτομα με νεοεμφανιζόμενο διαβήτη είχαν ενδιάμεσο καρδιαγγειακό κίνδυνο, δηλαδή μικρότερο από αυτούς που είχαν διαβήτη από την αρχή και μεγαλύτερο από εκείνους που δεν ανέπτυξαν διαβήτη κατά τη διάρκεια της μελέτης <sup>[32]</sup>.

Οι β-αποκλειστές φαίνεται ότι παρουσιάζουν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων πρώτης γραμμής, μολονότι αυτή η διαφορά είναι λιγότερο εμφανής σε διπλές-τυφλές μελέτες. Είναι ενδιαφέρον, για παράδειγμα, ότι η στυτική δυσλειτουργία που μπορεί να εμφανιστεί με τους β-αποκλειστές έχει αποδοθεί σε μεγάλο βαθμό στον παράγοντα της προκατάληψης (bias), δηλαδή στο γεγονός ότι τα υπερτασικά άτομα γνωρίζουν ότι τα φάρμακα που παίρνουν μπορεί να έχουν αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια, αφού το εικονικό φάρμακο έχει φανεί εξίσου αποτελεσματικό με τη σιλδεναφίλη στην αναστροφή της στυτικής δυσλειτουργίας <sup>[33]</sup>. Σε αντίθεση, εξάλλου, με την καθιερωμένη άποψη, έχει δείχθει ότι οι β-αποκλειστές όχι μόνο δεν αυξάνουν, αλλά αντίθετα ελαττώνουν τον κίνδυνο παρόξυνσης και τη θνητότητα όταν χορηγούνται σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) <sup>[34]</sup>. Επίσης, όταν οι β-αποκλειστές συγκρίθηκαν με άλλα φάρμακα σε μελέτες που χρησιμοποίησαν ως καταληκτικά σημεία υποκλινικές βλάβες οργάνων-στόχων, βρέθηκαν να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί από τους ΑΜΕΑ, τους ΑΥΑ και τους ΑΑ στη μείωση της αυξημένης μάζας της αριστερής κοιλίας <sup>[35]</sup>, της πάχυνσης του έσω-μέσου καρωτιδικού χιτώνα <sup>[36]</sup> και της αορτικής σκλήρυνσης <sup>[37]</sup>.

Οι β-αποκλειστές, όμως, δεν είναι μια ομοιογενής κατηγορία, καθώς οι αγγειοδιασταλτικοί, όπως η σελιπρολόλη, η καρβεδιλόλη και η νεμπιβολόλη, φαίνεται να είναι απαλλαγμένοι από κάποιες από τις αρνητικές ιδιότητες των άλλων εκπροσώπων της κατηγορίας. Για παράδειγμα, σε αντίθεση με την ατενολόλη <sup>[37]</sup>, η σελιπρολόλη μειώνει την αορτική σκλήρυνση και την κεντρική πίεση παλμού <sup>[38]</sup>. Η νεμπιβολόλη: (α) Βελτιώνει τη στεφανιαία εφεδρεία και την πίεση πλήρωσης της αριστερής κοιλίας σε υπερτασικά άτομα <sup>[39]</sup>. (β) Σε δοσολογία που επιτυγχάνει την ίδια μείωση της ΑΠ με την ατενολόλη, μειώνει την καρδιακή συχνότητα σημαντικά λιγότερο <sup>[40]</sup>, οπότε, σε συνδυασμό με την περιφερική αγγειοδιαστολή που προκαλεί, έχει μεγαλύτερη δράση στην κεντρική ΑΠ <sup>[41]</sup>. (γ) Βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη περισσότερο από τη μετοπρολόλη <sup>[42]</sup> και στον ίδιο βαθμό με την εναλαπίλη <sup>[43]</sup>. (δ) Είναι πολύ καλά ανεκτή από ασθενείς με ΧΑΠ <sup>[44]</sup>. (ε) Στη μελέτη SENIORS η συχνότητα εμφάνισης νέου διαβήτη στην ομάδα της νεμπιβολόλης δεν διέφερε από εκείνη στην ομάδα ελέγχου <sup>[45]</sup>. Η καρβεδιλόλη: (α) Επιτυγχάνει ευνοϊκότερες επιδράσεις στα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος, HbA1C και ινσουλίνης σε σύγκριση με την ατενολόλη <sup>[46]</sup>. (β) Στη μελέτη GEMINI, δεν επηρέασε τη γλυκαιμική ρύθμιση, βελτίωσε παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου και σχετίστηκε με σημαντικά λιγότερες περιπτώσεις μικροαλβουμινουρίας και εξέλιξης σε λευκωματουρία σε σύγκριση με τη μετοπρολόλη σε άτομα με υπέρταση και διαβήτη <sup>[47]</sup>. (γ) Είχε παρόμοια δράση με τη λοσαρτάνη σε μεταβολικούς και φλεγμονώδεις δείκτες, την κεντρική πίεση και την καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα διάδοσης του σφυγμικού κύματος <sup>[48]</sup>. (δ) Στη μελέτη COMET η θεραπεία με καρβεδιλόλη σχετίστηκε με μικρότερη επίπτωση νεοεμφανιζόμενου διαβήτη σε σύγκριση με τη μετοπρολόλη <sup>[49]</sup>. Όταν χρησιμοποιήθηκαν σε κλινι-



κές μελέτες έκβασης στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (αλλά όχι στην υπέρταση), η νεμπιβολόλη και η καρβεδιλόλη μείωσαν τη συχνότητα του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου θνητότητας και νοσηλείας<sup>[50]</sup>. Το ερώτημα αν βελτιώνουν την έκβαση και όταν χρησιμοποιούνται σε υπερτασικά άτομα αναμένεται να απαντηθεί από προοπτικές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι οποίες είναι απαραίτητες αφού μέχρι σήμερα γίνεται παρέκταση (extrapolation) των δεδομένων που αφορούν την στενολόλη στο σύνολο της κατηγορίας των β-αποκλειστών. Η παρέκταση αυτή αδικεί ενδεχομένως τους νεότερους β-αποκλειστές, αλλά τα δεδομένα καρδιαγγειακής έκβασης με τους β-αποκλειστές προέρχονται στη συντριπτική τους πλειονότητα από την στενολόλη<sup>[15,16]</sup>.

### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Khan G. Cardiac Drug Therapy, Contemporary Cardiology, Springer, New York 2015; p.69.
2. Dahlöf B. Lancet 2002; 359:995.
3. Dahlöf B. Lancet 2005; 366:895.
4. Lindholm L. Lancet 2005; 366:1545.
5. ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2002;288:2981.
6. Pepine C. JAMA 2003; 290:2805.
7. BP Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Arch Intern Med 2005; 165:1410.
8. Bradley H. et al. J Hypertens 2006;24:2131.
9. Williams B. et al. Circulation. 2006;113:1213.
10. Boutouyrie P. et al. Hypertension 2010; 55:1314.
11. Law M. et al. BMJ 2009; 338:b1665.
12. Dahlöf B. et al. Lancet. 1991 Nov 23;338: 1281.
13. Turnbull F. et al. Br Med J 2008;336:1121.
14. NICE/BHS; 2006. www.nice.org.uk/CG034.
15. Messerli F. et al. Circulation 2008; 117:2706.
16. Mancia G. Eur Heart J Suppl 2009; 11:A3.
17. Bangalore S. et al. J Am Coll Cardiol 2008; 52:1482.
18. Wiyonge C. et al. Cochrane Database Syst Rev 2012, Nov 14,11:CD002003.doi.
19. Holman R. et al. N Engl J Med 2008; 359:1565.
20. Blackburn D. et al. J Hypertens 2007; 25:1499.
21. Elliott W. et al. Lancet 2007; 369:201.
22. Mancia G. et al. J Hypertens 2006; 24:3.
23. Mason J. et al. J Hypertens 2005;23:1777.
24. Mancia G. et al. J Hypertens 2008;26:1602.
25. Bangalore S. et al. Am J Cardiol 2007;100:1254.
26. Zanchetti A. et al. J Hypertens 2007; 25:2463–2470.
27. Kostis J. et al. Am J Cardiol 2005;95:29.
28. Cutler J. et al. Circulation 2008;117:2691.
29. Barr E. Circulation 2007; 116:151.
30. Alderman M. Hypertension 1999; 33:1130.
31. Verdecchia P. et al. Hypertension 2004;43:963.
32. Aksnes T. et al. Hypertension. 2007;50:467.
33. Silvestri A. et al. Eur Heart J 2003; 24:1928.
34. Rutten F. et al. Arch Intern Med 2010; 170:880.
35. Klingbeil A. et al. Am J Med 2003; 115:41.
36. Zanchetti A. et al. Circulation 2002; 106:2422.



37. Laurent S. et al. Hypertension 2009; 54:388.
38. Boutouyrie P. et al. Circulation 2000; 101:2601.
39. Galderisi M. et al. J Hypertens 2009; 27:2106.
40. Zanchetti A. et al. Blood Press 2004; 13 (Suppl 1):18.
41. Dhakam Z. et al. J Hypertens 2008; 26:351.
42. Celik T. et al. J Hypertens 2006;24:591.
43. Kaiser et al. J Hypertens 2006;24:1397.
44. Martiniuc C. et al. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2012;116:218.
45. Agabiti Rosei E. et al. Drugs 2007;67:1097.
46. Giugliano et al. Ann Intern Med 1997;126:955.
47. Bakris G. Et al. JAMA 2004; 292:2227.
48. Kim E. et al. Hypertens Res. 2014;37:50.
49. Torp-Pedersen C. et al. Heart 2007; 93:968.
50. McMurray J. et al. Eur Heart J 2012; 33:1787–1847.

## **ΚΛΙΝΙΚΑ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ. ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

### **ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΘΩΜΟΠΟΥΛΟΣ**

Καρδιολόγος, Επιμελητής, Υπεύθυνος Ιατρείου Υπέρτασης, Καρδιολογικό Τμήμα,  
ΓΝΝΑ «ΕΛ. ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ»

Η υπέρταση είναι ο συχνότερος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας εφόσον εξ' ορισμού αυξάνει το καρδιακό έργο με αποτέλεσμα υπερτροφίααριστερής κοιλίας. Επιπρόσθετα, η υπέρταση αποτελεί παράγοντα κινδύνου στεφανιαίας νόσου, η οποία συνυφαινεται με αυξημένη επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας. Υπάρχουν επίσης σημαντικές ενδείξεις ότι η αντιυπερτασική αγωγή μειώνει τον κίνδυνο μελλοντικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Παρά τις παραπάνω διαπιστώσεις, η καρδιακή ανεπάρκεια ως καταληκτικό σημείο κλινικών μελετών υπέρτασης σχετικά με άλλα σκληρά καταληκτικά σημεία (στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιαγγειακός ή κάθε αιτίας θάνατος) είναι λιγότερο μελετημένη. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση μελετών υπέρτασης (Thomopoulos et al, JHypertens 2014) που συμπεριέλαβε 68 τυχαίοποιημένες μελέτες (245,000 ασθενείς) μόνο σε 36 μελέτες (148,000 ασθενείς) η καρδιακή ανεπάρκεια αποτέλεσε καταληκτικό σημείο. Μάλιστα, η αντιυπερτασική αγωγή μειώνει την καρδιακή ανεπάρκεια σε μεγαλύτερο βαθμό (μαζί με τα εγκεφαλικά επεισόδια) σε σχέση με υπόλοιπα σκληρά καταληκτικά σημεία. Όλες οι βασικές κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων μειώνουν την επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας αν και οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου υπολείπονται των υπολοίπων κατηγοριών, πιθανότατα λόγω ειδικών προβλημάτων σχεδιασμού των μελετών.

Οι ασθενείς που πάσχουν από υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια αποτελούν ένα συχνό κλινικό φαινόμενο που αντιμετωπίζουμε στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Ο στόχος της μείωσης της αρτηριακής πίεσης στην ομάδα αυτή των ασθενών είναι <140/90 mmHg και πολλές φορές ο στόχος αυτός επιτυγχάνεται ειδικά σε ασθενείς με σημαντικά δυσλειτουργική αριστερή κοιλία. Υπάρχουν δε περιπτώσεις όπου η αντιυπερτασική αγωγή διακόπτεται ή καλύτερα τα αντιυπερτασικά φάρμακα χορηγούνται σε δόσεις με αμυδρό ή κανένα αντιυπερτασικό αποτέλεσμα.

Μεταξύ των κατηγοριών των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε υπερτασικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ιδιαίτερο όφελος φαίνεται να έχουν τα φάρμακα του άξονα (μείωση της θνητότητας και μείωση του μεταφορτίου), ενώ τα διουρητικά είναι απαραίτητα για τη σωστή διαχείριση των ασθενών με έκπτωση της συνολικής συστολικής απόδοσης (μείωση του προφορτίου). Οι β-αναστολείς έχουν δείξει σημαντικό όφελος επειδή συμβάλλουν στην μείωση της καρδιακής συχνότητας και μέσω αυτής στην βελτιστοποίηση της καρδιακής παροχής, στην μείωση κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο και γιατί έχει βρεθεί ότι μειώνουν τα θανατηφόρα επεισόδια σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ειδικά στο πλαίσιο της υπέρτασης με καρδιακή ανεπάρκεια οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου δεν αποτελούν φάρμακα πρώτης εκλογής, εφόσον όμως η χορήγησή τους κρίνεται αναγκαία σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης θα μπορούν να χρησιμοποιούνται. Αν και η θέση των αντι-αλδοστερονικών (σπιρονολακτόνη, επλερενόνη) είναι ξεκάθαρα ωφέλιμη



στην καρδιακή ανεπάρκεια, στην υπέρταση δεν αποτελούν φάρμακα ευρείας χρήσης. Συμπερασματικά, η διαχείριση των ασθενών με υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια χρήζει ιδιαίτερης προσοχής όχι τόσο για το τι φάρμακα θα διαλέξουμε αλλά γιατί θα πρέπει να λάβουμε υπόψη τις εφεδρείες του καρδιονεφρικού άξονα σε κάθε ασθενή ξεχωριστά.

## **ΕΙΝΑΙ Η ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΤΗΣ ΕΚΔΗΛΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΜΑΣ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ ΣΤΟΝ ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2;**

### **ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΥΡΙΑΖΗΣ**

Παθολόγος με εξειδίκευση στο Διαβήτη, Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής & Υπεύθυνος Διαβητολογικού Ιατρείου και Ιατρείου Παχυσαρκίας, ΓΝ Αττικής ΚΑΤ

Η ισχυρή συσχέτιση παχυσαρκίας και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχει διαπιστωθεί σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες. Ο ρόλος των διατροφικών αλλαγών και ο καθιστικός τρόπος ζωής στην ανθρώπινη εξέλιξη, ιδιαίτερα στην αυξημένη επίπτωση της παχυσαρκίας και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, είναι σημαντικός. Αυτή η επίδραση όμως, δηλαδή ο τρόπος ζωής, τροποποιείται και αποτελεί τον κύριο στόχο στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και του σακχαρώδη διαβήτη. Ο βαθμός επίσης συμμετοχής του κληρονομικού και γενετικού παράγοντα στην εκδήλωση της παχυσαρκίας και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι δεδομένος αλλά μη τροποποιήσιμος.

Με βάση τα ανωτέρω λοιπόν, η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας στον διαβητικό ασθενή, περιλαμβάνει καταρχήν αλλαγή του τρόπου ζωής μέσω αύξησης της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας και κατάλληλης διατροφής (υποθερμιδική διαίτα), τροποποίηση της συμπεριφοράς, ψυχολογική υποστήριξη και συμπληρωματική φαρμακευτική ή/και χειρουργική θεραπεία όταν απαιτείται. Η προσπάθεια είναι να προσλαμβάνεται λιγότερη ενέργεια από αυτή που καταναλώνεται καθημερινά, με σκοπό την σταδιακή απώλεια του σωματικού βάρους. Όσο μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, ιδανικά δια βίου, διατηρηθεί η απώλεια βάρους, τόσο πιο αποτελεσματική θεωρείται η θεραπευτική παρέμβαση που έγινε σε ένα παχύσαρκο άτομο. Ο γενικός κανόνας είναι απώλεια βάρους κατά 0.5-1 kg εβδομαδιαίως. Είναι γνωστό, ότι με την αύξηση της ηλικίας παρατηρείται μια σταδιακή αύξηση του σωματικού βάρους, που είναι της τάξεως του 0.5 έως 1 κιλόγραμμα (kg) ανά έτος, μετά την ηλικία των 30 ετών. Επομένως, ακόμα και η διατήρηση του σωματικού βάρους με την αύξηση της ηλικίας θεωρείται επιτυχία.

### **ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΥ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΗ**

Η στρατηγική αντιμετώπισης του διαβητικού ασθενούς πρέπει να ικανοποιεί τρεις βασικούς στόχους:

- τον μακροχρόνιο γλυκαιμικό έλεγχο του ασθενούς
- την αύξηση της σωματικής άσκησης και την υιοθέτηση από τον ασθενή ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής
- την εξάλειψη των παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης των χρόνιων επιπλοκών του διαβήτη (πχ τη διακοπή του καπνίσματος, έλεγχος αρτηριακής πίεσης και επιπέδων χοληστερόλης)

Η θεραπευτική προσέγγιση για την κάλυψη των παραπάνω στόχων βασίζεται σε τρεις κύριους άξονες:

- την τήρηση συγκεκριμένου προγράμματος διατροφής

- την αύξηση της σωματικής άσκησης
- τη λήψη της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής

Στον παχύσαρκο διαβητικό ασθενή, εκτός από τα φάρμακα έναντι της παχυσαρκίας που χρησιμοποιούνται με σκοπό την απώλεια βάρους, υπάρχουν αντιδιαβητικά φάρμακα που ρυθμίζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης, ενώ ταυτόχρονα προκαλούν και απώλεια βάρους. Επομένως, είναι κατάλληλα για τη θεραπεία των παχύσαρκων διαβητικών ασθενών.

Η μετφορμίνη δρα ως ευαισθητοποιητής ινσουλίνης και βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο, μέσω αναστολής της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης, μειώνοντας την νεογλυκογένεση και την γλυκογονόλυση και αυξάνοντας τη χρησιμοποίηση γλυκόζης στους μυς. Στους παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς, μειώνει το σωματικό βάρος, μέσω μείωσης της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης. Έχει επίσης αναφερθεί, ότι η μετφορμίνη πιθανώς ελαττώνει το σωματικό βάρος, μέσω μείωσης στη πρόσληψη τροφής. Σε μια πρόσφατη μελέτη, την Diabetes Prevention Program Study, διάρκειας 2,8 ετών, βρέθηκε ότι, η αλλαγή του τρόπου ζωής και η χορήγηση μετφορμίνης σε υπέρβαρα άτομα με διαταραχή στην ανοχή γλυκόζης (IGT), μείωσε κατά 58% και κατά 31% την εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αντίστοιχα, προκαλώντας, στο 38% των ασθενών, μέτρια απώλεια βάρους 7% από το αρχικό σωματικό βάρος. Στον πρόσφατο αλγόριθμο αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2, προτείνεται η χορήγηση μετφορμίνης, μαζί με αλλαγή του τρόπου ζωής, ως το πρώτο βήμα της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Η μετφορμίνη επίσης χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη σε διαβητικούς τύπου 2 ασθενείς, ελαττώνοντας τις ημερήσιες ανάγκες σε ινσουλίνη και μειώνοντας την αύξηση του σωματικού βάρους που προκαλείται από την αναβολική δράση της ινσουλίνης. Παρότι μέχρι σήμερα δεν υπάρχει σύσταση για χορήγηση μετφορμίνης στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, η παρουσία ινσουλινοαντίστασης και παχυσαρκίας σε διαβητικούς τύπου 1 ασθενείς, ενδεχομένως να είναι λόγος χρησιμοποίησης της, εάν και αυτό θα πρέπει πρώτα να μελετηθεί.

Η ακαρβόζη αναστέλλει τη δράση των α-γλυκοσιδασών στον εντερικό αυλό, με αποτέλεσμα να καθυστερεί τη μετατροπή των πολυσακχαριτών σε ευαπορρόφητους μονοσακχαρίτες. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας. Σε μια πρόσφατη μελέτη, βρέθηκε ότι, η χορήγηση ακαρβόζης σε ασθενείς με διαταραχή στην ανοχή γλυκόζης, μείωσε την επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη κατά 25%, ενώ παράλληλα μείωσε το ΔΜΣ και τη περιμετρο μέσης, στα 3 χρόνια θεραπείας. Ωστόσο, η δράση της ακαρβόζης δεν φαίνεται να είναι σημαντική και η συμμόρφωση στη θεραπεία δεν είναι καλή, λόγω των συχνών γαστρεντερικών διαταραχών που προκαλεί.

Οι αγωνιστές GLP-1, ανήκουν στη κατηγορία των ινκρετινών. Διεγείρουν την έκκριση της ινσουλίνης από το β-κύτταρο με γλυκοζοεξαρτώμενο τρόπο, καταστέλλουν την έκκριση της γλυκαγόνης και επιβραδύνουν τη γαστρική κένωση, ενώ έχουν και κεντρική δράση στον υποθάλαμο, μειώνοντας τη πρόσληψη τροφής, με αποτέλεσμα να προκαλούν σημαντική απώλεια βάρους στους παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς. Στις μελέτες με GLP-1 σε υπέρβαρους και παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς, υπό αγωγή με σουλφονουλουρίες ή/και μετφορμίνη, βελτιώθηκε ο γλυκαιμικός έλεγχος, ενώ παράλληλα προκλήθηκε σημαντική μείωση του σωματικού βάρους. Η επίδραση των DPP-4 αναστολέων στο σωματικό βάρος είναι κυρίως ουδέτερη, με εξαίρεση κάποιες μελέτες στις οποίες εμφανίζεται και μια μικρή απώλεια βάρους.

ρους, σε αντίθεση με τις σουλφονυλουρίες. Οι Αναστολείς SGLT2 είναι η νεότερη κατηγορία αντιδιαβητικών δισκίων. Στοχεύουν στη μείωση της γλυκόζης του οργανισμού, αποβάλλοντας τη στα ούρα (μέσω αναστολής της επαναρόφησης της από τους νεφρούς). Οι SGLTs είναι μεμβρανικές πρωτεΐνες που ενέχονται όχι μόνο στην μεταφορά γλυκόζης αλλά και στη μεταφορά ωσμωτικά δραστικών ουσιών και διαφόρων ιόντων δια μέσου του εντερικού επιθηλίου και του επιθηλίου του εγγύς εσπειραμένου νεφρικού σωληναρίου. Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι SGLTs. Ο SGLT1 που εκφράζεται κυρίως στο γαστρεντερικό τμήμα (και πολύ λιγότερο στο S3 τμήμα του εγγύς εσπειραμένου) και είναι υπεύθυνος για την απορρόφηση της γλυκόζης της τροφής και ο SGLT2 που εκφράζεται κατά προτεραιότητα στο S1 τμήμα του εγγύς εσπειραμένου και είναι υπεύθυνος για την νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης. Στο S1 τμήμα του εγγύς εσπειραμένου πραγματοποιείται το 90% της συνολικής επαναρρόφησης της γλυκόζης. Με τη δράση του SGLT2 και την συνεπακόλουθη νατριοεξαρτώμενη διαδικασία μεταφοράς γλυκόζης συσσωρεύεται γλυκόζη στο εσωτερικό των σωληναριακών κυττάρων και ακολούθως η γλυκόζη αυτή με την επίδραση των γλυκομεταφορέων (GLUT2) καταλήγει στο διάμεσο υγρό, στα περισωληναριακά τριχοειδή και τελικά στη κυκλοφορία. Η αναστολή επομένως των SGLT2 συμμεταφορέων μειώνει την επαναρρόφηση της γλυκόζης και συμβάλλει στη μεγαλύτερη απέκκριση της στα ούρα και άρα στη μείωση της συγκέντρωσης της στο πλάσμα.

Στις μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν οι αναστολείς SGLT2 παρατηρήθηκε ευνοϊκή δράση στο σωματικό βάρος. Είναι γνωστό ότι η απώλεια 60 έως 80 g γλυκόζης την ημέρα με τα ούρα ισοδυναμεί με απώλεια 240-320 cal/ημέρα και συνεπώς με σημαντική απώλεια σωματικού βάρους. Επιπλέον η ωσμωτική διούρηση συμβάλλει στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (μείωση 4-5mmHg της συστολικής αρτηριακής πίεσης).

Τέλος, η χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας σε διαβητικούς ασθενείς, θα πρέπει να προτείνεται από την ώρα που θα τηρούνται τα κριτήρια, όπως αυτά έχουν καθιερωθεί διεθνώς, από τη Παγκόσμια Οργάνωση Χειρουργικής της Παχυσαρκίας.

Οι περισσότερες σχετικές μελέτες έχουν δείξει ότι, με την βαριατρική χειρουργική επιτυγχάνουμε σημαντικά ποσοστά υποστροφής του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ιδιαιτέρως δε υψηλά σε συγκεκριμένες χειρουργικές μεθόδους [Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), Biliopancreatic Diversion (BPD)].

Συμπερασματικά, η θεραπευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, ιδιαίτερα στο διαβητικό ασθενή, είναι μια δύσκολη προσέγγιση, για αυτό η πρόληψη της αποτελεί το πιο σωστό τρόπο αντιμετώπισης του προβλήματος.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care* 22(1), 33-37 (1999).
2. Krentz AJ. Management of Type 2 diabetes in the obese patient: current concerns and emerging therapies. *Curr. Med. Res. Opin.* 24(2), 401-417 (2008).
3. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in Type 2 diabetes. *JAMA* 303(14), 1410-1418 (2010).

4. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 344, d7771 (2012).  
\* Recent meta-analysis of the effects of GLP-1 receptor agonists on weight in both diabetics and nondiabetics.
5. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of Type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 344, e1369 (2012).
6. Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of Type 2 diabetes. *Diabetes. Metab. Syndr. Obes.*5, 313–327 (2012).
7. Ghosh RK, Ghosh SM, Chawla S, Jasdanwala SA. SGLT2 inhibitors: a new emerging therapeutic class in the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Pharmacol.*52(4), 457–463 (2012).
8. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K et al. Weight and Type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Med.*122(3), 248–256.e5 (2009).
9. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for Type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*366(17), 1577–1585 (2012).

## **ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ**

### **ΜΩΥΣΗΣ ΛΕΛΕΚΗΣ**

Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, Συντονιστής Διευθυντής  
Παθολογικού Τμήματος, ΓΝ Αττικής ΚΑΤ

Η ύπαρξη ενός ανατομικά και λειτουργικά φυσιολογικού ουροποιητικού συστήματος αποτελεί σημαντικό αποτρεπτικό παράγοντα για την εμφάνιση ουρολοιμώξεων. Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) έχει αρνητική επίδραση στην άμυνα του ουροποιητικού συστήματος και προδιαθέτει σε ουρολοιμώξεις για τους εξής λόγους: Αφενός παρεμβαίνει αρνητικά στη λειτουργία του ουροποιητικού, μέσω των επιπλοκών που μπορεί να προκαλέσει (πχ νευροπάθεια με επακόλουθη ατελή κένωση της ουροδόχου κύστεως), αφετέρου μέσω της γλυκοζουρίας προκαλεί διαταραχή στη λειτουργία των αμυντικών μηχανισμών του οργανισμού (κυρίως στη λειτουργία των πολυμορφοκυττάρων) και διευκολύνει την ανάπτυξη αλλά και την προσκόλληση των παθογόνων στο ουροεπιθήλιο. Στην πραγματικότητα οι ουρολοιμώξεις αποτελούν τις συχνότερες λοιμώξεις για τους διαβητικούς ασθενείς. Το φάσμα τους περιλαμβάνει την ασυμπτωματική μικροβιουρία, την κυστίτιδα, την πυελονεφρίτιδα και την σοβαρή ουροσήψη.

Λόγω των προαναφερθεισών υποκείμενων διαταραχών οι ουρολοιμώξεις που εμφανίζονται σε διαβητικούς ασθενείς θεωρούνται σε γενικές γραμμές επιπλεγμένες και ως τέτοιες πρέπει να αντιμετωπίζονται. Επιπλέον στους διαβητικούς οι ουρολοιμώξεις έχουν την τάση να εμφανίζονται σε πιο σοβαρή μορφή ή να προκαλούν επιπλοκές (πχ σχηματισμό νεφρικού αποστήματος). Έτσι σε μελέτη έχει φανεί ότι ο ΣΔ διαβήτης αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης οξείας πυελονεφρίτιδας που χρειάζεται νοσηλεία κατά 20-30 φορές σε άτομα κάτω των 44 ετών και κατά 3-5 φορές στα άτομα άνω των 44 ετών.

Τα παθογόνα των ουρολοιμώξεων στους διαβητικούς ασθενείς είναι τα συνήθη εντεροβακτηριακά (πχ *E. coli*, *Klebsiellaspp*, *Proteusspp*,) αλλά και οι εντερόκοκκοι. Τα παθογόνα αυτά είναι συνήθως πιο ανθεκτικά, λόγω της συχνής χρήσης αντιβιοτικών λόγω των υποτροπών, των συχνών νοσηλείων σε νοσοκομείο, της χρήσης ουροκαθετήρα κ.α.

Πέραν των ανωτέρω υπάρχουν κάποιες ιδιαιτερότητες σχετικά με τις ουρολοιμώξεις που εμφανίζονται σε άτομα με ΣΔ ή παρουσιάζουν σημαντική ιδιαιτερότητα σε διαβητικούς ασθενείς και χρειάζονται ιδιαίτερη αναφορά:

**1. Η ασυμπτωματική μικροβιουρία (ΑΜ) των διαβητικών (κυρίως γυναικών).** Ο όρος ασυμπτωματική μικροβιουρία υποδηλώνει την ύπαρξη μικροβίου στα ούρα χωρίς να υπάρχουν συμπτώματα από το ουροποιητικό. Σύμφωνα με τον IDSA (Αμερικανική Εταιρεία Λοιμώξεων) για να τεθεί μια τέτοια διάγνωση πρέπει να ισχύουν τα παρακάτω: Προκειμένου για γυναίκα θα πρέπει να απομονωθεί το ίδιο μικρόβιο σε δύο διαδοχικές καλλιέργειες ούρων σε συγκέντρωση > 10<sup>5</sup> αποικίες/mlούρων σε δείγμα που ελήφθη κατά την ούρηση. Προκειμένου για άνδρα αρκεί μια θετική καλλιέργεια με την ίδια συγκέντρωση μικροβίων. Αν πρόκειται για δείγμα που ελήφθη με άσηπτο καθετηριασμό της κύστεως αρκεί συγκέντρωση > 10<sup>2</sup> αποικίες/ml ανεξαρτήτως φύλου. Σε μετα-ανάλυση σχετικών μελετών η ΑΜ βρέθηκε σε πολλαπλάσια συχνότητα σε διαβητικούς ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (12,2% έναντι 4,5%). Η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων υπήρχε τόσο στις γυναίκες (14,2% vs 5,1%)



όσο και στους άνδρες (2,3% vs 0,8%). Παρά τα κατά καιρούς αντίθετα υποστηρικθέντα που είχαν ως βάση τις πιθανές επιπλοκές και δυσμενείς επιπτώσεις της ΑΜ, σήμερα υπάρχουν σοβαρά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι δεν είναι απαραίτητος ο έλεγχος των διαβητικών για ΑΜ, αλλά ούτε και η θεραπεία της αν καθ' οιονδήποτε τρόπο διαγνωσθεί.

**2. Εμφυσηματώδεις λοιμώξεις του ουροποιητικού.** Αφορούν λοιμώξεις του ανώτερου ή κατώτερου ουροποιητικού που συνδυάζονται με την παραγωγή αέρα. Μπορεί να εμφανιστούν ως κυστίτιδα, πυελίτιδα ή πυελονεφρίτιδα. Ο ΣΔ αποτελεί κύριο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση τέτοιας λοίμωξης, χωρίς όμως η παθογένεια αυτών των λοιμώξεων να έχει γίνει ιδιαίτερα κατανοητή. Φαίνεται ότι πέραν του ΣΔ σημαντική είναι και η ύπαρξη απόφραξης στο ουροποιητικό. Ο ακτινολογικός έλεγχος και ιδιαίτερα η αξονική τομογραφία αποτελεί την καλύτερη μέθοδο διάγνωσης αυτών των λοιμώξεων. Συνηθέστερα παθογόνα είναι η *Escherichia coli* και η *Klebsiellapneumoniae*. Η τρέχουσα αντιμετώπιση αυτών των λοιμώξεων είναι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων συντηρητική και περιλαμβάνει παρεντερική χορήγηση αντιβιοτικών και άρση της απόφραξης μέσω διαδερμικής παροχέτευσης. Η νεφρεκτομή με παράλληλη χρήση αντιβιοτικών που αποτελούσε σε παλαιότερες εποχές την θεραπεία των σοβαρών περιπτώσεων (εμφυσηματώδης πυελονεφρίτις) φαίνεται ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων δεν υπερτερεί της συντηρητικής προσέγγισης που αναφέρθηκε παραπάνω και γίνεται σε ειδικές μόνο βαριές περιπτώσεις ή σε αποτυχία της συντηρητικής αγωγής.

Συμπερασματικά οι ουρολοιμώξεις είναι συχνές στους διαβητικούς ασθενείς, εκδηλώνονται συνήθως με πιο βαριά κλινική εικόνα και προκαλούνται από πιο ανθεκτικά παθογόνα. Τέλος θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται μόνο στις περιπτώσεις που υπάρχουν συμπτώματα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yao J, Gutierrez OM, Reiser J. Emphysematous Pyelonephritis. *Kidney Int* 2007; 71:462
2. Renko M, Tapanainen P, Tossavainen P, Pokka T, Yhari M. Meta-analysis of the Significance of Asymptomatic Bacteriuria in Diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 230 – 235
3. Knapp S. Diabetes and Infection : Is There a Link? *Gerontology* 2013; 59: 99-104
4. Amano M & Shimizu T. Emphysematous Cystitis.: A Review of the Literature. *Intern Med* 2014; 53:79-82
5. Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, List J, Parikh S. Genital and Urinary Tract Infections in Diabetes: Impact of Pharmacologically – Induced Glycosuria. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014; 103:373-381
6. Nitzan O, Elias M, Chazan B, Saliba W. Urinary Tract Infections in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Review of Prevalence, Diagnosis and Management. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity; Targets and Therapy*. 8:129-136, 2015

## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΑΣΘΕΝΗ

### ΣΤΑΥΡΟΣ ΛΙΑΤΗΣ

Δρ Παθολόγος με εξειδίκευση στο Διαβήτη, Επιμελητής Α' ΕΣΥ,  
Α' Προπ. Παθολογική Κλινική Παν/μίου Αθηνών, Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΑ «ΛΑΪΚΟ»

Οι μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη αφορούν στις βλάβες που γίνονται στα αγγεία της καρδιάς, του εγκεφάλου και στις περιφερικές αρτηρίες των κάτω άκρων, λόγω αθηροσκλήρυνσης. Η αθηροσκλήρυνση βέβαια δεν εμφανίζεται μόνο στους διαβητικούς, αλλά σε αυτούς έχει κάποια ειδικά χαρακτηριστικά, που την καθιστούν περισσότερο σοβαρή και επιθετική. Η στεφανιαία νόσος στους διαβητικούς είναι συχνά περισσότερο εκτεταμένη, πολυαγγειακή, εμφανίζεται σε νεότερη ηλικία, πιο συχνά στις διαβητικές γυναίκες (σε σύγκριση με τις μη-διαβητικές γυναίκες) και είναι συχνότερα σιωπηλή (δεν δίνει δηλαδή κλινικά υποκειμενικά συμπτώματα), πράγμα που δυσκολεύει την έγκαιρη διάγνωση. Η μακροαγγειοπάθεια είναι η αιτία της συντριπτικής πλειοψηφίας (έως και 80%) των θανάτων στους διαβητικούς ασθενείς. Εκδηλώνεται κυρίως από την καρδιά ως στεφανιαία νόσος, από τον εγκέφαλο ως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και από τις περιφερικές αρτηρίες των κάτω άκρων ως «διαλειπούσα χωλότητα» ή ακόμα και γάγγραινα.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η αύξηση του σακχάρου του αίματος οδηγεί στην ανάπτυξη αγγειακών επιπλοκών στον διαβήτη δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι. Έχουν ενοχοποιηθεί αρκετοί παράγοντες, που εμπλέκονται στο μεταβολισμό και την επίδραση της γλυκόζης σε κυτταρικό επίπεδο, οι οποίοι όλοι θεωρείται ότι προέρχονται τελικά από την αύξηση του οξειδωτικού στρες (oxidative stress) ή όπως αλλιώς λέγεται, της οξειδωτικής καταπόνησης που προκαλεί η υπεργλυκαιμία

Σε άτομα με εγκατεστημένη μακροαγγειοπάθεια, σημαντικό ρόλο στην επιλογή του κατάλληλου αντιδιαβητικού φαρμάκου παίζει ο συνολικός κίνδυνος υπογλυκαιμίας, δεδομένου μάλιστα ότι στα άτομα αυτά, συνήθως ο στόχος γλυκαιμίας είναι λιγότερο αυστηρός (αφενός λόγω μικρότερου αναμενομένου οφέλους, αφετέρου δε λόγω αυξημένου κινδύνου από τις επιπτώσεις της υπογλυκαιμίας). Έτσι, συνιστώνται κατ' αρχήν, φαρμακευτικές επιλογές με το μικρότερο δυνατό υπογλυκαιμικό ρίσκο. Επιπλέον, ιδίως σε συνθήκες ισχαιμικής αστάθειας του μυοκαρδίου λαμβάνεται υπόψη η -μη κλινικά τεκμηριωμένη- βλαπτική επίδραση ορισμένων σουλφονουλουριών (κυρίως της γλιβενκλαμίδης) στην ισχαιμική προετοιμασία (ischemic preconditioning) του μυοκαρδίου. Ορισμένες ενδείξεις ευνοϊκών επιδράσεων της μετφορμίνης κυρίως, αλλά και της πιογλιταζόνης στα καρδιαγγειακά επεισόδια, λαμβάνονται επίσης υπ' όψιν, με τη χρήση της τελευταίας ωστόσο να παραπέμπει σε αρκετές επιφυλάξεις, λόγω του αυξημένου κινδύνου καρδιακής ανεπάρκειας.

Οι αναστολείς DPP-4 σαξαγλιπτίνη, αλογλιπτίνη και σιαγλιπτίνη έχουν πλέον τεκμηριωμένη ασφάλεια σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, μετά από τα αποτελέσματα μεγάλων κλινικών μελετών με καρδιαγγειακά πρωτογενή καταληκτικά σημεία. Η σαξαγλιπτίνη, ωστόσο, συσχετίστηκε με αύξηση των περιπτώσεων νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας.

Οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1, έχουν δείξει πιθανές ευνοϊκές δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, που σχετίζονται (εκτός της μείωσης της γλυκόζης) με την ευνοϊκή τους δράση στην αρτηριακή πίεση και το σωματικό βάρος. Παράλληλα, ωστόσο έχουν συσχετισθεί με μικρή αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Η λιξιसेνατιδίν, σε ανακοινωθείσα αλλά όχι ακό-

μη δημοσιευθείσα μελέτη με καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία, έδειξε ασφάλεια για το καρδιαγγειακό σύστημα, χωρίς να επηρεάσει την καρδιακή ανεπάρκεια. Για τα υπόλοιπα φάρμακα της κατηγορίας αυτής, οι αντίστοιχες μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας αναμένονται.

Οι αναστολείς SGLT-2 διαθέτουν χαρακτηριστικά (εκτός της μείωσης της γλυκόζης) δυνητικώς ευνοϊκά για το καρδιαγγειακό σύστημα (μείωση της αρτηριακής πίεσης και του σωματικού βάρους, βελτίωση της HDL-C). Σε μελέτη με μείζονα καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία, η εμπαγλιφλοζίνη (σε σύγκριση με placebo) έδειξε μείωση της ολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας, καθώς και μείωση των νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Έτσι το φάρμακο αυτό, πέραν της ασφάλειας, κατέδειξε και όφελος για το καρδιαγγειακό σύστημα, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Οι αντίστοιχες κλινικές μελέτες για τα υπόλοιπα φάρμακα της κατηγορίας αναμένονται.

## **ΥΨΗΛΗ ΔΟΣΗ ΣΤΑΤΙΝΗΣ Η ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΕΖΕΤΙΜΙΜΠΗΣ;**

**ΣΤΑΜΑΤΗΣ ΜΑΚΡΥΓΙΑΝΝΗΣ**

Καρδιολόγος, Επιμελητής Α' Καρδιολογικής Κλινικής, ΔΘΚΑ «ΥΓΕΙΑ»

Η υπερλιπιδαιμία, σε αντίθεση με την πλειονότητα των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, δεν προκαλεί συμπτώματα αλλά και συνδέεται με τη ολική νοσηρότητα και θνητότητα κατά κύριο λόγο μέσω της αθηρογένεσης και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Πρόκειται με άλλα λόγια για έναν παράγοντα που πρέπει να αφενός να αναζητηθεί ενεργητικά, αφού δεν θα φέρει τον ασθενή στον ιατρό, αλλά και αφετέρου η αντιμετώπισή του να γίνει με βάση το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο του κάθε ατόμου.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη χρήση εργαλείων βαθμονόμησης κινδύνου και συγκεκριμένα του SCORE, για το οποίο υπάρχει και ειδικά προσαρμοσμένη στον Ελληνικό πληθυσμό έκδοση. Με βάση αυτό ασθενείς με μικρό (<1%) και μέτριο (1-5%) 10ετή κίνδυνο μπορούν να ξεκινήσουν με οργανωμένη υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση και αν αυτή επαρκέσει να μην λάβουν παραπέρα θεραπεία. Οι παρεμβάσεις δεν πρέπει να έχουν τη μορφή αόριστων παραινέσεων αλλά να είναι οργανωμένες και συστηματικές και αξίζει κανείς να ανατρέξει στο πλήρες κείμενο των Ευρωπαϊκών οδηγιών όπου γίνεται αναλυτική αναφορά σε αυτές. Ας σημειωθεί ότι πέρα από τις τροφές που πρέπει να αποφεύγει κανείς, υπάρχουν και τροφές που παρέχουν πρόσθετη μείωση της χοληστερόλης με την κατανάλωσή τους και είναι αυτές που περιέχουν φυτικές στερόλες και στανόλες.

Για αυτούς με υψηλότερο κίνδυνο (και βέβαια πολύ περισσότερο σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο, σακχαροδιαβητικούς τύπου II ή τύπου I με μικροαλβουμινουρία, ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ή/και πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου) η αντιμετώπιση πρέπει να είναι επιθετικότερη και να περιλαμβάνει υποχρεωτικά φαρμακευτικούς υπολιπιδαιμικούς παράγοντες, παράλληλα πάντα με τις αλλαγές στη διατροφή και τον τρόπο ζωής. Οι αποτελεσματικότεροι, μέχρι στιγμής, παράγοντες είναι οι στατίνες, οι οποίες ουσιαστικά αναστέλλουν την παραγωγή χοληστερόλης από το ήπαρ.

Οι στατίνες είναι φάρμακα, τα οποία έχουν δοκιμαστεί για περισσότερο από μία δεκαετία σε εκατομμύρια ασθενών με μεγάλη αποτελεσματικότητα, τόσο στη μείωση της ολικής και της LDL χοληστερόλης (μείωση 30% έως 55%, ανάλογα με τη στατίνη και τη χορηγούμενη δόση) και των τριγλυκεριδίων (μέχρι 30%), όσο και στη μείωση των εμφραγμάτων και της καρδιαγγειακής και ολικής θνησιμότητας. Μάλιστα σε μετάνάλυση μελετών των στατινών φαίνεται ότι αυτό το όφελος είναι βαθμονομημένο: για κάθε περίπου 40mg/dl μείωση της LDL-C που επιτυγχάνεται, παρατηρείται μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας και νοσηρότητας της τάξης του 22%. Γενικά, πρόκειται για ασφαλή φάρμακα και έχουν σχετικά μικρό ποσοστό δυσανεξίας. Η πιο συνηθισμένη παρενέργεια των στατινών (εμφανίζεται στο περίπου 5-10% των ασθενών) είναι οι μυαλγίες, οι οποίες μπορεί να γίνουν ιδιαίτερα ενοχλητικές ή ακόμη και να απαιτήσουν αλλαγή δόσης ή στατίνης.

Παρότι το ποσοστό των ασθενών που χρειάζεται αλλά δεν μπορούν να λάβουν στατίνες είναι σχετικά μικρό, από αυτό απορρέει ένας σημαντικός προβληματισμός καθώς, όπως αναφέρθηκε, συνηθέστερα αφορά σε υψηλού κινδύνου ασθενείς. Μάλιστα ο προβληματισμός αυτός έχει διάφορα επίπεδα και αφορά σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν καθόλου στατίνες, ασθενείς που δεν μπορεί να λάβουν την κατάλληλη για την επίτευξη του επιθυμητού

αποτελέσματος δόση και βέβαια αυτούς που παρότι λαμβάνουν μέγιστη δόση στατίνης δεν επιτυγχάνουν επαρκή μείωση LDL-C.

Για την πρώτη κατηγορία ασθενών, λίγοι είναι οι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες που έχουν δείξει κλινικό όφελος σε τυχαίοποιημένες μελέτες και είναι σε όλες τις περιπτώσεις μικρότερο από αυτό των στατίνων. Εξ' αυτών η νιασίνη παρά το τεκμηριωμένο όφελος περιορίζεται σημαντικά από τη συχνότατη δυσανεξία που προκαλεί ενώ δεν είναι πλέον ευχερώς διαθέσιμη στην ελληνική αγορά. Οι ανιονικές ρητίνες, που δεσμεύουν τα χολικά οξέα στο έντερο μειώνοντας την εντεροηπατική επαναπρόσληψή τους με αποτέλεσμα την αύξηση της μετατροπής της χοληστερόλης σε χολικό οξύ στο ήπαρ, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και μάλιστα η κολεσεβελάμη είναι διαθέσιμη σε δισκία. Οι φιμπράτες επίσης έχουν θέση ενώ η εξετιμίπη δεν έχει αξιολογηθεί ως μονοθεραπεία και τα Ω-3 λιπαρά δεν έχουν επιδείξει πραγματικό κλινικό όφελος σε καμία από τις πρόσφατες μελέτες τους.

Από τους παράγοντες που αναφέρθηκαν, παρότι όλοι σχεδόν έχουν δείξει δυνατότητα περαιτέρω μείωσης της LDL-C σε συνδυασμό με στατίνες αυτό στη συντριπτική πλειοψηφία δεν έχει φανεί να μεταφράζεται σε κλινικό όφελος. Από τις διαθέσιμες επιλογές μόνο η εξετιμίπη στην πρόσφατα δημοσιευθείσα μελέτη IMPROVE-IT έχει δείξει κλινικό όφελος από την προσθήκη της στη θεραπεία με σιμβαστατίνη 40mg. Στη μελέτη αυτή ο συνδυασμός εξετιμίπη/σιμβαστατίνη μείωσε τα επίπεδα LDL-C αρκετά χαμηλότερα από το σημερινό στόχο, σε μία μέση τιμή 53,7mg/dl (έναντι 69,5mg/dl του σκέλους της σιμβαστατίνης). Η παρατήρηση αυτή συνοδεύτηκε και από μία μείωση 2% στο σύνθετο καταληκτικό σημείο (καρδιαγγειακός θάνατος/OEM/νοσηλεία λόγω ασταθούς στηθάγχης/ανάγκη επαναγγείωσης/AEE), παρότι η τελευταία προέκυψε κυρίως από τη μείωση του OEM και των AEE και δεν αφορούσε στη θνητότητα. Σε υποανάλυση δε της μελέτης φαίνεται ότι το όφελος είναι σημαντικό κυρίως για τους διαβητικούς. Σε υψηλού κινδύνου ασθενείς που λαμβάνουν μέτρια δόση στατίνης η εξετιμίπη μπορεί να προσφέρει πρόσθετο όφελος ειδικά μετά από οξεία στεφανιαία σύνδρομα και σε διαβητικούς ασθενείς, ενώ σε προηγούμενες μεταanalύσεις φαίνεται να ωφελεί και αυτούς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Σε περιπτώσεις που υπάρχουν και άλλοι στόχοι, όπως πολύ υψηλά τριγλυκερίδια, μπορεί να προτιμηθεί η προσθήκη Ω-3 λιπαρών ή φιβράτης. Το όφελος βέβαια σε αυτή την περίπτωση προκύπτει από τον έλεγχο των τριγλυκεριδίων. Στην τελευταία περίπτωση, κατά τη συγχορήγηση στατίνης/ φιβράτης θα πρέπει να χορηγηθεί φαινοφιμπράτη, καθώς έχει 15 φορές μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης μυοπάθειας σε σχέση με τη τζεφιμπροζίλη. Οι ρητίνες μπορούν επίσης να έχουν θέση στον έλεγχο της LDL-C προστιθέμενες σε χαμηλής έντασης στατίνη προσφέροντας μία επιπλέον μείωση της τάξης του 14%, αλλά δεν υπάρχουν μελέτες που να υποστηρίζουν ότι αυτό αντιστοιχεί σε κλινικό όφελος.

Η εφαρμογή των νεότερων υποδορίως χορηγούμενων υπολιπιδαιμικών παραγόντων, των αναστολέων της PCSK9, με τη δραστική μείωση της LDL-C που επιφέρουν –μόνοι ή με στατίνες- της τάξης του 45-75% αναμένεται να επιβεβαιώσει ή να απορρίψει τον ισχυρισμό ότι το χαμηλότερο είναι και καλύτερο ως προς την LDL-C και την κλινική έκβαση. Το ιδιαίτερα υψηλό κόστος θεραπείας που τους συνοδεύει δεν καθιστά πιθανή τη ευρεία διαθεσιμότητα στη χώρα μας, τουλάχιστον στο άμεσο μέλλον.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2011;32:1769–1818
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012; 380(9841): 581–590
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387–2397.
4. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus- a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol.* 2010;141: 157–166.
5. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377: 2181–2192.
6. Hunninghake D, Insull W, Toth P, et al. Coadministration of colessevelam hydrochloride with atorvastatin lowers LDL cholesterol additively. *Atherosclerosis.* 2001; 158:407–416.

## **ΠΟΤΕ ΠΡΕΠΕΙ ΚΑΙ ΠΟΤΕ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΜΠΙΣΤΕΥΟΜΑΣΤΕ ΤΗΝ ΤΙΜΗ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ;**

**ΜΑΡΙΑΝΝΑ ΝΤΑΛΑΜΑΓΚΑ**

Ιατρός Βιοπαθολόγος, Αν. Καθηγήτρια Βιολογικής Χημείας - Κλινικής Βιοχημείας,  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

### **1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η αιμοσφαιρίνη (Hb) είναι μία σύνθετη πρωτεΐνη, η οποία αποτελείται από την αιμιν (πορφυρίνη και Fe<sup>++</sup>) και τη σφαιρίνη. Το σφαιρινικό τμήμα της Hb περιέχει 4 πολυπεπτικές αλυσίδες, των οποίων η σύνθεση ελέγχεται γενετικά. Η HbA, η κυριότερη Hb του ενήλικα (97% των Hb), αποτελείται από δύο α και δύο β αλυσίδες (α<sub>2</sub>β<sub>2</sub>). Σε πολύ μικρό ποσοστό απαντούν η HbA-2 (2-3.5%) με δύο α και δύο δ αλυσίδες (α<sub>2</sub>δ<sub>2</sub>) και η HbF (<1%) με δύο α και δύο γ αλυσίδες (α<sub>2</sub>γ<sub>2</sub>). Με μετα-μεταφραστική τροποποίηση της HbA (γλυκοζυλίωση)-κυρίως της HbA1-σχηματίζονται οι μορφές HbA1a, HbA1b και HbA1c, όπου η HbA1c αποτελεί την πιο πολυπληθή μορφή (Angetal, 2015; Bunnetal, 1976).

Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) αποτελεί μια μορφή φυσιολογικής Hb που προέρχεται από τη χημική ένωση της Hb με τη γλυκόζη, οι οποίες είναι παρούσες σε υψηλή συγκέντρωση στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η σύνδεση της γλυκόζης με την Hb επιτελείται μέσω μιας αντίδρασης που καλείται μη ενζυμική γλυκοζυλίωση. Το προϊόν της γλυκοζυλίωσης αποτελεί μια σταθερή κετοαμίνη (προϊόν Amadori). Η HbA1c σχηματίζεται όταν η γλυκόζη ενώνεται ειδικά με τη βαλίνη του N(αμινοτελικού)-άκρου της β αλυσίδας της Hb. Η γλυκοζυλίωση μπορεί να πραγματοποιηθεί και με τη λυσίνη των πλευρικών αλυσέων της α ή β αλυσίδας της Hb. Τέλος, γλυκοζυλίωση μπορεί να γίνει και σε παραλλαγές της Hb (variants) ή παθολογικές Hb αρκεί η ένωση γλυκόζης-Hb να μην επηρεαστεί από τη δομική αλλαγή του αμινοξέος (Angetal, 2015). Ως γνωστό, η πρωτεϊνική μη ενζυμική γλυκοζυλίωση είναι μια αυθόρμητη διαδικασία εξαρτώμενη in vivo από το χρόνο ημίσειας ζωής της πρωτεΐνης, τη διάρκεια και το επίπεδο της γλυκαιμικής στάθμης, καθώς και τη διαπερατότητα των κυττάρων στην ελεύθερη γλυκόζη. Ο σχηματισμός της HbA1c είναι ευθέως ανάλογος με τη συγκέντρωση της γλυκόζης στα ερυθρά αιμοσφαίρια κατά τη διάρκεια του χρόνου ζωής τους που είναι περίπου 120 ημέρες. Όσο πιο υψηλή είναι η στάθμη της γλυκόζης στο αίμα τόσο πιο αυξημένο είναι το ποσοστό της HbA1c. Έτσι, η HbA1c αποτελεί έναν εξαιρετικό βιοδείκτη της γλυκαιμικής στάθμης των τελευταίων 12 εβδομάδων (w) παρακολούθησης των ασθενών (Florkowsky 2013). Από μελέτες κινητικής της HbA1c έχει παρατηρηθεί ότι η στάθμη της γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 w έχει μεγαλύτερη επίδραση στην τιμή της HbA1c συγκριτικά με την αντίστοιχη στάθμη των πρώτων 6 w στο σύνολο της διάρκειας ζωής του φυσιολογικού ερυθροκυττάρου (12w) (Taharaetal, 1995). Έτσι, σε ασθενή με πρόσφατη μεταβολή της γλυκαιμικής στάθμης (πχ θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή), η τιμή της HbA1c θα επηρεαστεί δυσανάλογα από την πρόσφατη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα. Ως γενικός κανόνας, κάθε αύξηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατά 1% μεταφράζεται με αύξηση της μέσης εκτιμώμενης συγκέντρωσης γλυκόζης (estimated Average Glucose, eAG) κατά 35 mg/dL (2.0 mmol/L) (Nathanetal, 2008).



Η eAG συσχετίζεται με την τιμή της HbA1c ως ακολούθως:

$$eAG \text{ (mg/dL)} = [28.7 \text{ HbA1c}(\%)] - 46.7$$

$$eAG \text{ (mmol/L)} = [1.59 \text{ HbA1c}(\%)] - 2.59$$

## **2. ΣΧΕΣΗ HbA1c ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ**

Η HbA1c διαχωρίστηκε από τις άλλες μορφές Hb από τους Huisman και Meyering το 1958, όπου χρησιμοποιήθηκε χρωματογραφική στήλη (Huismanetal, 1958). Η HbA1c χαρακτηρίστηκε ως γλυκοπρωτεΐνη από τους Bookchin και Gallor το 1968, ενώ οι αντιδράσεις που οδηγούν στο σχηματισμό της περιγράφηκαν από τους Bunne και συν το 1975 (Bunnetal, 1975). Η χρήση της HbA1c για την παρακολούθηση του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) είχε προταθεί από τους Cerami, Koenig και συν ήδη από το 1976 (Koenig et al, 1976). Τα πρώτα αντιδραστήρια προσδιορισμού της HbA1c έγιναν διαθέσιμα εμπορικά το 1978 ενώ η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (American Diabetes Association, ADA) συνέστησε για πρώτη φορά τη χρήση της HbA1c το 1988. Οι μεγάλες κλινικές μελέτες Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) και United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) ανέδειξαν την αξία της HbA1c ως προγνωστικού βιοδείκτη των επιπλοκών από ΣΔ (Radin 2013).

Μέχρι πρόσφατα, η HbA1c δεν είχε χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό κριτήριο του ΣΔ. Ο ρόλος της HbA1c διευρύνθηκε όταν το 2010 συμπεριλήφθηκε από την ADA αλλά και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) στα διαγνωστικά κριτήρια του ΣΔ υπό την προϋπόθεση ότι η μέτρηση γίνεται με μέθοδο αναφοράς παρόμοια με αυτή που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη DCCT, είναι διαπιστευμένη από το Εθνικό Πρόγραμμα Τυποποίησης Γλυκοζυλιωμένης Αιμοσφαιρίνης (National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP), το εργαστήριο που την εκτελεί είναι επίσης πιστοποιημένο από το NGSP και δεν συντρέχουν καταστάσεις κατά τις οποίες η μέτρηση είναι ανακριβής (ADA, 2010; WHO, 2011). Οι καταστάσεις αυτές περιλαμβάνουν τα ακόλουθα: εγκυμοσύνη, μικρή χρονική περίοδος διαβητικών συμπτωμάτων, κλινική υποψία ΣΔ τύπου I, οξείες παθολογικές καταστάσεις, φαρμακευτική αγωγή που αυξάνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, νοσήματα παγκρέατος, αιμοσφαιρινοπάθεια, αναιμία, νεφρική ανεπάρκεια και HIV-λοίμωξη (Weykamp, 2013). Τιμή HbA1c  $\geq 6.5\%$  θέτει τη διάγνωση του ΣΔ. Τιμές HbA1c 5.7 - 6.4% θεωρείται ότι συνδυάζονται με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε ΣΔ. Τιμή HbA1c  $\leq 5.5\%$  αποκλείει τη διάγνωση ΣΔ.

Η χρήση της HbA1c ως διαγνωστικής δοκιμασίας στο ΣΔ βασίστηκε στα πλεονεκτήματα της HbA1c σε σύγκριση με τον προσδιορισμό της γλυκόζης στο αίμα, τα οποία είναι: 1) η HbA1c αποτελεί καλύτερο δείκτη της συνολικής γλυκαιμικής στάθμης και του κινδύνου ανάπτυξης διαβητικών επιπλοκών, 2) η τιμή της HbA1c είναι ευθέως ανάλογη με τα επίπεδα γλυκόζης αίματος νηστείας, τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης καθώς επίσης και με το σάκχαρο των ούρων 24ωρου, 3) η HbA1c παρουσιάζει μικρότερη βιολογική μεταβλητότητα (3.6%) και προ-αναλυτική αστάθεια σε σύγκριση με τη γλυκόζη αίματος νηστείας (5.7%) και μετά από 2ηστη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (16.7%), 4) η HbA1c δεν επηρεάζεται τόσο από οξείες μεταβολές των επιπέδων γλυκόζης εξαιτίας μιας οξείας παθολογικής κατάστασης, 4) δεν χρειάζονται δείγματα νηστείας ή προγραμματισμένα δείγματα. Έτσι, η ευκολία της χρήσης της HbA1c διευκολύνει και τον προσυμπτωματικό έλεγχο (screening) ατόμων με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ και παρέχει την ευκαιρία για έγκαιρη διάγνωση του ΣΔ και παρέμβαση (Radin, 2013).



Ωστόσο, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η αξία της HbA1c για τη διάγνωση του ΣΔ αμφισβητείται με βάση επιδημιολογικές παρατηρήσεις και δεν έχει καθιερωθεί διεθνώς. Η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία δεν συνιστά τη χρησιμοποίηση της HbA1c, ως μέθοδο διάγνωσης του ΣΔ, προς το παρόν στην Ελλάδα, διότι δεν υπάρχει διαδικασία πιστοποίησης-διαπίστευσης των εργαστηρίων της χώρας, ώστε τα αποτελέσματά τους να είναι συγκρίσιμα με τη θεσπισμένη μέθοδο αναφοράς. Επιπλέον, η διάγνωση του ΣΔ δεν μπορεί να βασιστεί στα επίπεδα της HbA1c σε ασθενείς με διάφορες μορφές αναιμίας ή σε άτομα με αιμοσφαιρινοπάθειες (ετεροζυγώτες- ομοζυγώτες), καταστάσεις συχνές στην Ελλάδα (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, 2013). Γενικότερα, σε περιοχές όπου ο επιπολασμός των αιμοσφαιρινοπαθειών είναι μεγάλος (πχ Μεσογειακές χώρες), η διάγνωση του ΣΔ δεν μπορεί να στηριχθεί στην τιμή της HbA1c. Προτείνεται από πολλούς προσυμπτωματικός έλεγχος (screening) αιμοσφαιρινοπαθειών πριν την οριστική διενέργεια του προσδιορισμού της HbA1c (Angetal, 2015).

### **3. ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΜΟΝΑΔΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ HbA1c**

Υπάρχουν αρκετές μέθοδοι προσδιορισμού της HbA1c οι οποίες στηρίζονται σε δύο βασικές εργαστηριακές προσεγγίσεις. Η μία προσέγγιση αφορά στο διαχωρισμό της A1c από τα άλλα κλάσματα της Hb βάσει του ηλεκτρικού της φορτίου, όπου εδώ υπάγονται οι μέθοδοι: χρωματογραφία και ηλεκτροφόρηση. Η άλλη εργαστηριακή προσέγγιση βασίζεται στις χημικές και ανοσοχημικές διαφορές της A1c από τα άλλα κλάσματα, και περιλαμβάνει ανοσοχημικές (η HbA1c χρησιμοποιείται ως αντιγόνο) και ενζυμικές μεθόδους. Μέσα στο παραπάνω πλαίσιο, οι πιο διαδεδομένες εργαστηριακές μέθοδοι είναι: η υψηλής απόδοσης υγρή χρωματογραφία (HPLC) ανταλλαγής ιόντων, η HPLC συγγένειας με βορονικό οξύ (boronic acid), η ανοσοχημεία και η ενζυμική μέθοδος (Weykampetal, 2013; Angetal, 2015).

Η HPLC ανταλλαγής ιόντων προσφέρει υψηλή ακρίβεια μέτρησης με γρήγορο διαχωρισμό της HbA1c από τα μη γλυκοζυλιωμένα κλάσματα Hb. Κατά κανόνα, εκτός από την HbA1c, γίνονται ορατές η HbF, η HbA1a/b (minorfastHb), η HbCarb (carbamyated) και ορισμένες παθολογικές Hb όπως η HbS. Το μειονέκτημα αρκετών μεθόδων HPLC ανταλλαγής ιόντων είναι η έλλειψη ικανοποιητικής ευκρίνειας στην αναγνώριση ειδικών γλυκοζυλιωμένων κλασμάτων Hb (Angetal, 2015). Η HPLC συγγένειας στην οποία το βορονικό οξύ αντιδρά με τις ομάδες cis-diol της γλυκόζης που συνδέονται με την Hb, εκτιμά τη συνολική γλυκοζυλιωμένη Hb χωρίς να επηρεάζεται από την παρουσία παθολογικών Hb. Τα αντιδραστήρια αυτής της μεθόδου είναι περισσότερο σταθερά σε σύγκριση με εκείνα της HPLC ανταλλαγής ιόντων αλλά παρουσιάζουν το μειονέκτημα ότι δεν διακρίνουν τα γλυκοζυλιωμένα κλάσματα της Hb με αποτέλεσμα να έχουμε υπερεκτίμηση της HbA1c κατά 40-50% σε σύγκριση με την προηγούμενη μέθοδο. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Εθνικής Ακαδημίας Κλινικής Βιοχημείας (NACB), οι μέθοδοι HPLC συγγένειας που μετρούν τη συνολική γλυκοζυλιωμένη Hb βαθμονομήθηκαν ώστε να μετρούν ισοδύναμα της HbA1c και είναι χρήσιμες στις περιπτώσεις ύπαρξης παθολογικών Hb (Angetal, 2015). Η μέθοδος HPLC συγγένειας με βορονικό οξύ μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά και συγκριτικά στις περιπτώσεις όπου η HPLC ανταλλαγής ιόντων παράγει ανώμαλα χρωματογραφήματα (μη φυσιολογικό διαχωρισμό κλασμάτων, επιπρόσθετες κορυφές, πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις HbA1c).

Αναφορικά με την ανοσοχημεία (ειδικότερα την ανοσοθλωσιμετρία) στον προσδιορισμό

της HbA<sub>1c</sub>, το κυριότερο μειονέκτημα είναι η ευαισθησία της μεθόδου στην παρεμβολή της HbF. Η υψηλή συγκέντρωση HbF προκαλεί υποεκτίμηση της HbA<sub>1c</sub> κατά 20% (Angetal, 2015; Weykamp, 2013). Ωστόσο, το μεγάλο πλεονέκτημα της ανοσοχημείας είναι η ευκολία στη χρήση της με την ενσωμάτωση της στους μεγάλους αυτοματοποιημένους αναλυτές.

Ο ιστότοπος του NGSP παρουσιάζει επικαιροποιημένους πίνακες με τις παρεμβολές που παρουσιάζονται σε κάθε μέθοδο προσδιορισμού της HbA<sub>1c</sub> [NGSP, HbA<sub>1c</sub> assay interferences. <http://www.ngsp.org/interf.asp>]

Η ποικιλία των εργαστηριακών μεθόδων προσδιορισμού της HbA<sub>1c</sub> οδήγησε σε έλλειψη προτυποποίησης τους με αποτέλεσμα να επηρεαστεί η συγκρισιμότητα των αποτελεσμάτων της εξέτασης. Εξαιτίας της έλλειψης προτυποποίησης, το 1997, η Διεθνής Επιτροπή International Expert Committee είχε κάνει συστάσεις ενάντια στη χρήση της HbA<sub>1c</sub> ως διαγνωστικό μέσο για το ΣΔ. Έτσι, το NGSP συστάθηκε το 1996 με σκοπό την προτυποποίηση του προσδιορισμού της HbA<sub>1c</sub> με βάση τα αποτελέσματα των μεγάλων προοπτικών μελετών DCCT και UKPDS. Το κεντρικό εργαστήριο αναφοράς του δικτύου NGSP χρησιμοποίησε την ίδια HPLC μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες DCCT και UKPDS προσφέροντας συγκρισιμότητα και αξιοπιστία των μετρήσεων της HbA<sub>1c</sub> (DCCT, 1993; UKPDS, 1998). Έτσι, όταν η μέτρηση πραγματοποιείται σε ένα πιστοποιημένο εργαστήριο κατά NGSP, μια μεταβολή στην τιμή της HbA<sub>1c</sub> κατά 0.5% θεωρείται στατιστικά και κλινικά σημαντική (Little et al, 2011). Παράλληλα με το NGSP, η Διεθνής Ένωση Κλινικής Χημείας και Εργαστηριακής Ιατρικής (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) συγκάλυψε μια ομάδα εργασίας με σκοπό την ανάπτυξη μιας μεθόδου αναφοράς για τον προσδιορισμό της HbA<sub>1c</sub>. Η μέθοδος αναφοράς κατά την IFCC-RMP (Reference Measurement Procedure), στην οποία βασίζεται η προτυποποίηση όλων των μεθόδων προσδιορισμού της HbA<sub>1c</sub> παγκοσμίως, είναι η σύζευξη HPLC και φασματοφωτομετρίας μάζας με ιονισμό από ηλεκτροψεκάσμο ή η σύζευξη HPLC και τριχοειδικής ηλεκτροφόρησης με UV (Jerpsson et al, 2002; Ang et al, 2015). Ενώ τα αποτελέσματα της HbA<sub>1c</sub> που προκύπτουν από το NGSP αναγράφονται ως ποσοστά (%), τα αποτελέσματα με βάση την IFCC χρησιμοποιούν το Διεθνές Σύστημα Μονάδων (SI) εκφράζοντας την HbA<sub>1c</sub> ως millimoles (mmol) A<sub>1c</sub> ανά mole HbA. Οι τιμές της HbA<sub>1c</sub> κατά NGSP και IFCC παρουσιάζουν μια γραμμική συνάρτηση όπου μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ακόλουθη εξίσωση παλινδρόμησης για τη μετατροπή των τιμών μεταξύ των δύο συστημάτων (Hanas, 2013; Sacks, 2012):

$$\text{HbA}_{1c} (\text{mmol/mol}, \text{IFCC-SI}) = [\text{HbA}_{1c} (\%, \text{NGSP}) - 2.15] \times 10.929.$$

Ενώ οι ΗΠΑ και ο Καναδάς χρησιμοποιούν τις μονάδες (%) του NGSP συστήματος, αρκετές χώρες χρησιμοποιούν τις μονάδες της IFCC προερχόμενες από το SI. Το 2007, η ADA, η Ευρωπαϊκή Ένωση Μελέτης ΣΔ (European Association for the Study of Diabetes, EASD) και η Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη (International Diabetes Federation) συναινέσαν στη χρησιμοποίηση και των δύο μονάδων μέτρησης της HbA<sub>1c</sub>: NGSP (%) και IFCC-SI (mmol/mol).

Τα τελευταία χρόνια, γίνεται ευρεία χρήση συσκευών παρακλινικής διαγνωστικής (point of care) με φορητούς αναλυτές μέτρησης HbA<sub>1c</sub> (Chang et al, 2010). Παρά τις ευκολίες χρήσης αυτών των αναλυτών που περιλαμβάνουν τη δειγματοληψία τριχοειδικού αίματος από το δάκτυλο του ασθενούς αλλά και τη βελτίωση των στόχων ως προς τις τιμές της HbA<sub>1c</sub>, υπάρχει έλλειψη δεδομένων από τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες (Al-Ansary et al, 2011; Radin, 2013). Επιπρόσθετα, είναι διαθέσιμες αρκετές POC συσκευές με διαφορετικά αντι-

δραστήρια και διαφορετικές μετρήσεις ακρίβειας (precision) και ορθότητας (accuracy) σε σύγκριση με τα κριτήρια διαπίστευσης κατά NGSP.

#### 4. ΠΑΓΙΔΕΣ ΣΤΗΝ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ HbA1c

Η κυριότερη ένδειξη για τον προσδιορισμό της HbA1c είναι η παρακολούθηση των επιπέδων της γλυκόζης αίματος σε ασθενείς με ΣΔ. Η ADA συνιστά η εξέταση της HbA1c να πραγματοποιείται τουλάχιστον δύο φορές το χρόνο σε ασθενείς με ΣΔ, με την προϋπόθεση ότι ακολουθούν στοχευμένη θεραπεία και έχουν σταθερό γλυκαιμικό δείκτη, ενώ κάθε τρεις μήνες σε ασθενείς με ΣΔ στους οποίους έχει γίνει αλλαγή στη θεραπεία ή δεν έχουν σταθεροποιημένα τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος. Η μέτρηση της HbA1c δεν πρέπει να πραγματοποιείται όταν υπάρχει αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες ή στη θεραπεία εντός 6 εβδομάδων. Επίσης, η δοκιμασία της HbA1c προϋποθέτει ερυθρά αιμοσφαίρια με φυσιολογικό ρυθμό ερυθροποίησης (red cell turnover) και φυσιολογικά ποσοστά των τύπων της Hb. Η αξιοπιστία της μέτρησης της HbA1c είναι μικρή σε άτομα με πρόσφατη απώλεια αίματος, αιμολυτική αναιμία ή αιμοσφαιρινοπάθειες καθώς και σε όσα ήταν πρόσφατα αιμοδότες (Weykamp, 2013). Επίσης, διερευνάται και η επίδραση της διαίτας αλλά και του βαθμού γλυκοζυλίωσης της Hb, ο οποίος επηρεάζεται από γενετικούς και διαιτητικούς παράγοντες, στην αξιοπιστία του προσδιορισμού της HbA1c (Hage et al, 2012). Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι για μια δεδομένη μέση συγκέντρωση γλυκόζης η τιμή της HbA1c επηρεάζεται από την ηλικία και τη φυλή. Έτσι, άτομα λευκής φυλής παρουσιάζουν τιμές HbA1c κατά 0.1-0.4% χαμηλότερες σε σύγκριση με άτομα ασιατικής ή μαύρης φυλής (Radin, 2013).

##### 4.1 Ψευδώς υψηλή τιμή HbA1c

Οποιαδήποτε παθολογική κατάσταση επιμηκύνει τη διάρκεια ζωής των ερυθροκυττάρων ή χαρακτηρίζεται από ελαττωμένο ρυθμό ερυθροποίησης εκθέτει τα ερυθροκύτταρα στη γλυκόζη για μακρύτερη χρονική περίοδο οδηγώντας σε υψηλές τιμές HbA1c. Η σιδηροπενική αναιμία είναι η πιο συχνή παθολογική κατάσταση που σχετίζεται με ψευδώς υψηλή τιμή HbA1c ενώ η θεραπεία με σίδηρο ελαττώνει την τιμή της HbA1c σε ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ. Στις παθολογικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από ελαττωμένο ρυθμό ερυθροποίησης και ψευδώς υψηλή τιμή HbA1c περιλαμβάνονται η μεγαλοβλαστική αναιμία από ανεπάρκεια βιταμίνης B12 και/ή φυλλικού οξέος και η ασπληνία (Ang et al, 2015).

Υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία σχετικά με την επίδραση της πρόσφατης μετάγγισης συμπτωμένων ερυθρών ή ολικού αίματος στην τιμή της HbA1c. Από τη μια μεριά, η έκθεση των ερυθροκυττάρων στις υψηλές συγκεντρώσεις της γλυκόζης στο αποθηκευτικό μέσο οδηγεί σε ψευδώς υψηλές τιμές HbA1c. Από την άλλη μεριά, νεότερα δεδομένα καταδεικνύουν ότι από την αραίωση του όγκου των συμπτωμένων ερυθρών (πχ εξαιτίας της χρήσης κρυσταλλοειδών διαλυμάτων) προκύπτουν ψευδώς χαμηλές τιμές HbA1c. Συνεπώς, δεν πρέπει να εμπιστευόμαστε αποτελέσματα μετρήσεων HbA1c σε ασθενείς που έχουν πρόσφατα μεταγγισθεί (Radin, 2013).

Η σοβαρή υπερλιπιδαιμία με συγκέντρωση τριγλυκεριδίων >1750 mg/dL, η σοβαρή υπερχολερυθριναιμία (>20 mg/dL) και η ουραιμία μπορεί να προκαλέσουν ψευδώς υψηλές τιμές HbA1c. Η χρήση αρκετών φαρμακευτικών σκευασμάτων (πχ ασπιρίνη) και ουσιών (χρόνια κατανάλωση αλκοόλ, οπιούχα ναρκωτικά, κλπ) συμπεριλαμβανομένου της δηλητηρίασης με

μόλυβδο ενδέχεται επίσης να οδηγήσουν σε ψευδώς υψηλές τιμές HbA1c (Radin, 2013). Συνοπτικά, στην παρακολούθηση και εκτίμηση ενός διαβητικού ασθενούς που παρουσιάζει μια από τις παραπάνω παθολογικές καταστάσεις (πιο συχνά σιδηροπενική ή μεγαλοβλαστική αναιμία από ανεπάρκεια βιταμίνης B12 και/ή φυλλικού οξέος), ο κλινικός ιατρός δεν πρέπει να εμπιστεύεται την τιμή της HbA1c, η οποία μπορεί να είναι ψευδώς υψηλή και να μην αντικατοπτρίζει την πραγματική μέση συγκέντρωση γλυκόζης του ασθενούς.

#### **4.2 Ψευδώς χαμηλή τιμή HbA1c**

Κατά ανάλογο τρόπο, οποιαδήποτε παθολογική κατάσταση ελαττώνει τη διάρκεια ζωής των ερυθροκυττάρων ή χαρακτηρίζεται από αυξημένο ρυθμό ερυθροποίησης εκθέτει τα ερυθροκύτταρα στη γλυκόζη για μικρότερη χρονική περίοδο οδηγώντας σε χαμηλές τιμές HbA1c. Η οξεία απώλεια αίματος, οι αιμολυτικές αναιμίες και η σπληνομεγαλία παρουσιάζουν ψευδώς χαμηλές τιμές HbA1c (Radin et al, 2013).

Ο κλινικός ιατρός δεν πρέπει να εμπιστεύεται την τιμή της HbA1c σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, η τιμή της HbA1c υποεκτιμά τη μέση συγκέντρωση γλυκόζης του ασθενούς εξαιτίας της χρόνιας αναιμίας με ερυθροκύτταρα που παρουσιάζουν μικρό χρόνο ζωής. Η θεραπεία με ερυθροποιητίνη καθώς και η παρουσία ουραιμίας περιπλέκουν περισσότερο την αξιοπιστία της μέτρησης της HbA1c (Radin, 2013).

Η τιμή της HbA1c στην εγκυμοσύνη είναι αναξιόπιστη και δεν παριστά την πραγματική γλυκαιμική στάθμη κυρίως λόγω του ελαττωμένου χρόνου ζωής των ερυθροκυττάρων από 120 ημέρες σε περίπου 90 ημέρες αλλά και της αυξημένης παραγωγής ερυθροποιητίνης. Κατά τη διάρκεια της κύησης, η τιμή της HbA1c μειώνεται από τη 12n-16n εβδομάδα φτάνοντας σε ένα plateau την 20n-24n εβδομάδα ενώ αυξάνεται στο τρίτο τρίμηνο αυτής (Benhalima et al, 2013; Su et al, 2014; Juarez et al, 2014).

Η λήψη ορισμένων συμπληρωμάτων διατροφής και φαρμάκων σχετίζεται με ψευδώς χαμηλή τιμή HbA1c. Η βιταμίνη E σε δοσολογία 600-1200 mg ημερησίως και η βιταμίνη C σε δοσολογία >1g/ημέρα μπορούν να αναστείλουν τη γλυκοζυλίωση της Hb. Η ιντερφερόνη α και η ριμπαβιρίνη ενδέχεται να προκαλέσουν αναστρέψιμη αιμολυτική αναιμία και ψευδώς χαμηλή τιμή HbA1c (Radin, 2013).

#### **4.3 Αιμοσφαιρινοπάθειες**

Σε περίπτωση ύπαρξης παθολογικής αιμοσφαιρίνης (πχ HbS ή HbC) ή ποσοτικής αιμοσφαιρινοπάθειας (πχ θαλασσαιμικά σύνδρομα) ή συνδυασμός αυτών, η αξιολόγηση της τιμής της HbA1c καθίσταται προβληματική καθώς ενδέχεται να είναι ψευδώς υψηλή ή χαμηλή. Ο κλινικός ιατρός χρειάζεται να γνωρίζει τη μέθοδο προσδιορισμού της HbA1c διότι η μέτρηση της HbA1c σε περίπτωση ύπαρξης ποιοτικής ή ποσοτικής αιμοσφαιρινοπάθειας εξαρτάται από τη δοκιμασία προσδιορισμού της HbA1c. Ως γενικός κανόνας, η μέτρηση της HbA1c είναι αναξιόπιστη σε περιπτώσεις ομοζυγωτικής αιμοσφαιρινοπάθειας (η οποία συμβαδίζει και με μικρότερο χρόνο ζωής των ερυθροκυττάρων) ενώ σε περιπτώσεις ετεροζυγωτικής αιμοσφαιρινοπάθειας η τιμή της HbA1c μπορεί να είναι αξιόπιστη μόνο αν χρησιμοποιείται η κατάλληλη εργαστηριακή μέθοδος (Radin, 2013). Εκτός από τα δεδομένα του ιστορικού του ασθενούς, ο κλινικός ιατρός μπορεί να υποψιαστεί την παρουσία παθολογικής αιμοσφαιρί-

νης στις ακόλουθες περιπτώσεις: 1) όταν υπάρχει ασυμφωνία των μετρήσεων αυτοκαταγραφής-παρακολούθησης (self-monitoring) της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα με την τιμή της HbA1c, 2) απρόσμενα υψηλή (>15%) ή χαμηλή τιμή HbA1c, 3) διαφορετική τιμή HbA1c σε σύγκριση με προγενέστερη όταν χρησιμοποιήθηκε διαφορετική μέθοδος προσδιορισμού και 4) παρουσία αναιμίας με παθολογικούς ερυθροκυτταρικούς δείκτες (MCV, MCH, RDW) στη γενική αίματος και παθολογικά ευρήματα στο επίχρισμα περιφερικού αίματος (Lo et al, 2012).

#### 4.4 Εναλλακτικές εργαστηριακές προσεγγίσεις γλυκαιμικού ελέγχου

Σε περίπτωση όπου η μέτρηση της HbA1c είναι αναξιόπιστη όπως επί παρουσίας αιμοσφαινοπαθειών ή αιμολυτικών καταστάσεων (πχ στην αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, η HbA1c παρουσιάζει σχεδόν μηδενική τιμή λόγω του πολύ μικρού χρόνου ζωής των ερυθροκυττάρων) ή όταν απαιτείται ταχύτερος γλυκαιμικός έλεγχος (πχ σε πρόσφατη εγκυμοσύνη μιας διαβητικής γυναίκας), οι εναλλακτικές εργαστηριακές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν τη μέτρηση: 1) φρουκτοζαμίνης, 2) γλυκοζυλιωμένης αλβουμίνης, 3) 1,5-AG (1,5-anhydroglucitol), 4) γλυκόζης με συσκευές συνεχούς παρακολούθησης της γλυκόζης (Continuous Glucose Monitoring, CGM) (Speeckaert et al, 2014).

Ειδικότερα, η φρουκτοζαμίνη σχηματίζεται από τη μη ενζυμική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών του ορού, κυρίως της αλβουμίνης. Δεδομένου ότι η αλβουμίνη έχει ένα βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής (περίπου 20 ημερών), η φρουκτοζαμίνη γενικά αντανακλά τη γλυκαιμική στάθμη μόνο για τις προηγούμενες 1-3 εβδομάδες από τη μέτρηση. Ωστόσο, η αξιοπιστία της μέτρησης της φρουκτοζαμίνης είναι μικρή σε καταστάσεις υποπρωτεϊναιμίας/υπολευκωματιναιμίας, όπως πχ στο νεφρωσικό σύνδρομο, ηπατοπάθειες ενώ παρεμβολές στη μέτρησή της έχουν αναφερθεί στην υπερλιπιδαιμία και στη λήψη ασκορβικού οξέος (Goldstein et al, 2004; Chen et al, 2010).

### 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο προσδιορισμός της HbA1c αποτελεί τον καλύτερο δείκτη ελέγχου και παρακολούθησης της θεραπείας του ΣΔ, και εκτίμησης της ανάπτυξης επιπλοκών. Εξαιτίας της προτυποποίησης της μεθοδολογίας προσδιορισμού της HbA1c αλλά και της διαδικασίας διαπίστευσης των εργαστηρίων, η HbA1c χρησιμοποιείται σε αρκετές χώρες και στη διάγνωση του ΣΔ στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Ωστόσο, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι υπάρχουν αρκετές καταστάσεις που σχετίζονται με ψευδώς υψηλές ή χαμηλές τιμές HbA1c. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι εναλλακτικές δοκιμασίες της φρουκτοζαμίνης, της γλυκοζυλιωμένης αλβουμίνης, της 1,5-AG ή της CGM μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της μέσης τιμής των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα αντικατοπτρίζοντας τη γλυκαιμική στάθμη σε πρόσφατη χρονική περίοδο. Όμως, είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί ότι μόνο ο προσδιορισμός της HbA1c επικυρώθηκε ως προγνωστικός δείκτης επιπλοκών ΣΔ και συνιστάται ως βασικός δείκτης γλυκαιμικού ελέγχου. Ο κλινικός ιατρός πρέπει να ξέρει πότε να εμπιστεύεται και πότε να μην εμπιστεύεται τα αποτελέσματα της μέτρησης HbA1c, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση ασυμφωνίας των μετρήσεων αυτοκαταγραφής-παρακολούθησης (self-monitoring) της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα με την τιμή της HbA1c ή στην περίπτωση πρόσφατης μεταβολής της γλυκαιμικής στάθμης (πχ θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή).

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Al-Ansary L, Farmer A, Hirst J, Roberts N, Glasziou P, Perera R, Price CP. Point-of-care testing for Hb A1c in the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem* 2011;57:568-76.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S62-9.
3. Ang SH, Thevarajah M, Alias Y, Khor SM. Current aspects in hemoglobin A1c detection: a review. *Clin Chim Acta* 2015; 439: 202-11.
4. Benhalima K, Mathieu C. Gestational diabetes: update of screening strategy and diagnostic criteria. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013;25:462-7.
5. Bunn HF, Haney DN, Gabbay KH, Gallop PM. Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in haemoglobin A1c. *Biochem Biophys Res Commun* 1975; 67: 103-9.
6. Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM. The biosynthesis of human hemoglobin A1c. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. *J Clin Invest* 1976; 57: 1652-9.
7. Chang A, Frank J, Knaebel J, Fullam J, Pardo S, Simmons DA. Evaluation of an over-the-counter glycosylated hemoglobin (A1C) test kit. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4:1495-503.
8. Chen HS, Wu TE, Lin HD, Jap TS, Hsiao LC, Lee SH, Lin SH. Hemoglobin A(1c) and fructosamine for assessing glycemic control in diabetic patients with CKD stages 3 and 4. *Am J Kidney Dis* 2010;55:867-74.
9. Florkowski CM, Crooke MJ. Glycated haemoglobin A1c and diagnosis of diabetes. The test has finally come of age. *Ann Clin Biochem* 2012; 49: 508-9.
10. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:896-909.
11. Hanas R, John WG; International HbA<sub>1c</sub> Consensus Committee. 2013 update on the worldwide standardization of the hemoglobin A(1c) measurement. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1041-2.
12. Hare MJ, Shaw JE, Zimmet PZ. Current controversies in the use of haemoglobin A1c. *J Intern Med* 2012; 271:227-36.
13. Huisman TH, Martis EA, Dozy A. Chromatography of hemoglobin types on carboxymethylcellulose. *J Lab Clin Med* 1958; 52: 312-27.
14. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, Miedema K, Mosca A, Mauri P, Paroni R, Thienpont L, Umemoto M, Weykamp C; International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Approved IFCC reference method for the measurement of HbA<sub>1c</sub> in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:78-89.
15. Juarez DT, Demaris KM, Goo R, Mnatzaganian CL, Wong Smith H. Significance of HbA<sub>1c</sub> and its measurement in the diagnosis of diabetes mellitus: US experience. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014;7:487-94.
16. Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami A. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1976; 295: 417-20.
17. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB; National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) Steering Committee. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. *Clin Chem* 2011;57:205-14.
18. Little RR, Sacks DB. HbA(1c): what do the numbers really mean? *Lancet* 2011;378:1068-9.
19. Lo VM, Ma ES, Chau EM, So JC. A spuriously 'normal' haemoglobin A1c result. *Ann Clin Biochem* 2012;49:408-11.
20. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31: 1473-8.
21. Radin MS. Pitfalls in hemoglobin A1c measurement: when results may be misleading. *J Gen Intern Med* 2014; 29: 388-94.



22. Sacks DB. Measurement of hemoglobin A(1c): a new twist on the path to harmony. *Diabetes Care* 2012;35:2674-80.
23. Speeckaert M, Van Biesen W, Delanghe J, Slingerland R, Wiecek A, Heaf J, Drechsler C, Lacatus R, Vanholder R, Nistor I; European Renal Best Practice Guideline Development Group on Diabetes in Advanced CKD. Are there better alternatives than haemoglobin A1c to estimate glycaemic control in the chronic kidney disease population? *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:2167-77.
24. Su X, Zhang Z, Qu X, Tian Y, Zhang G. Hemoglobin A1c for diagnosis of postpartum abnormal glucose tolerance among women with gestational diabetes mellitus: diagnostic meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e102144.
25. Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes Care* 1995; 18: 440-7.
26. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977-986.
27. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-853.
28. Weykamp C. HbA1c: a review of analytical and clinical aspects. *Ann Lab Med* 2013;33:393-400.
29. World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO; 2011.

## **ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΜΕ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ**

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΥΛΑΚΗΣ**

Επιμελήτης Καρδιολογικού Τμήματος ΓΝΑ Κ.Α.Τ

Η υπέρταση είναι μια συχνή νόσος που αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Συνδέεται με άλλους παράγοντες κινδύνου όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία. Η παρουσία δυσλιπιδαιμίας οδηγεί σε ενδοθηλιακή βλάβη και απώλεια της φυσιολογικής αγγειοκινητικής ικανότητας των αρτηριών που με τη σειρά της μπορεί να οδηγήσει σε αρτηριακή υπέρταση. Το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο οδηγεί σε μείωση της παραγωγής και των επιπέδων του αγγειοδιασταλτικού NO και αύξηση των επιπέδων της αγγειοσυσπαστικής ουσίας ενδοθηλίνης. Πολλές μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ διαταραχών των λιπιδίων και της υπέρτασης. Καθώς η δυσλιπιδαιμία και η αθηροσκλήρωση είναι μια διάχυτη διαδικασία είναι πιθανόν πως η υπέρταση είναι μια εκδήλωση διάχυτης αθηρωματικής νόσου τόσο στις μεγάλες όσο και στις μικροτερες αρτηρίες. Φυσικά η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία είναι και οι δυο σημαντικά συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη και παχυσαρκία. Η διαγνωστική διερεύνηση και η διαστρωμάτωση κινδύνου του ασθενούς με υπέρταση και δυσλιπιδαιμία θα πρέπει να περιλαμβάνει καρδιακό τεστ κοπώσεως ή Stress test με Thallium για αποκλεισμό στεφανιαίας νόσου και υπερηχογράφημα καρδιάς για ανίχνευση ενδεχόμενης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, ή διαταραχών της συστολικής κινητικότητας των μυοκαρδιακών τοιχωμάτων. Επίσης σημαντικός σε αυτή την ομάδα υπερτασικών είναι ο έλεγχος των καρωτίδων με υπέρηχους για μέτρηση του εσω-μεσου χιτώνα και ανίχνευση αθηρωματικών πλακών. Φυσικά θα περιλαμβάνεται και έλεγχος των οφθαλμών με βυθοσκόπηση και της νεφρικής λειτουργίας, με υπολογισμό του GFR και περαιτέρω έλεγχο όπου κριθεί αναγκαίο. Η θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία απαιτεί προσοχή στην επιλογή των αντιυπερτασικών φαρμάκων, ώστε να μην επιδεινωθεί το λιπιδαιμικό προφίλ του ασθενούς. Τα θειαζιδικά διουρητικά και ορισμένοι β-αναστολείς μειονεκτούν σε αυτό τον τομέα. Επίσης για την πρωτογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) σε ασθενείς με υπέρταση και δυσλιπιδαιμία με ή χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου είναι πολλές φορές απαραίτητη η προσθήκη υπολιπιδαιμικών φαρμάκων. Τον κυριότερο ρόλο τον έχουν οι στατίνες και οι τιμές στόχοι για την LDL-χοληστερόλη σε ασθενείς με υπέρταση και χωρίς ΣΝ ή διαβήτη καθορίζονται από τον 10-Ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο όπως υπολογίζεται από τον δείκτη SCORE σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές οδηγίες για τη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας. Υπολογιζόμενος καρδιακός κίνδυνος μεταξύ 5% και 10% κατατάσσει τον υπερτασικό ασθενή στην κατηγορία υψηλού κινδύνου, μεταξύ 1% και 5% στην κατηγορία ενδιάμεσου κινδύνου ενώ όσοι έχουν δεκαετή κίνδυνο (κατά SCORE) κάτω από 1% ανήκουν στην κατηγορία χαμηλού κινδύνου. Οι τιμές - στόχοι της -LDL χοληστερόλης μετά την θεραπευτική παρέμβαση σε ασθενείς με υπέρταση και δυσλιπιδαιμία, σύμφωνα με τις οδηγίες της ESC είναι:

Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου : <100 mg/dl. Σε ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου < 115 mg/dl. Για την επίτευξη των τιμών στόχων απαιτείται υγιεινοδιαιτητική αγωγή με ή χωρίς υπολιπιδαιμική θεραπεία. Συνοπτικά, εκτός από τις στατίνες που δρουν μέσω της αναστολής της HMG-CoA ρεδουκτάσης στο ήπαρ, θα συζητηθεί και η «φαρμακευτική αγωγή πέρα από τις στατίνες» με την εξετιμίμπη η οποία δρα με διαφορετικό μηχανισμό από τις στατίνες μέσω



αναστολής της απορρόφησης χοληστερόλης στο έντερο ενώ άλλα παλαιότερα υπολιπιδαιμικά όπως το νικοτινικό οξύ χάνουν έδαφος λόγω σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι πιο ισχυρές στατίνες μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης κατά περίπου 50% είναι η Atorvastatin σε ημερήσια δόση 40-80 mg και Rosuvastatin 20-40 mg/ μέρα. Ο συνδυασμός στατίνης+εξετιμίμπης προς το παρόν θα προτιμάται ως δεύτερη επιλογή πχ. σε όσους παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες με τις υψηλές δόσεις στατινών. Η πρόσφατη έρευνα σε αυτό τον τομέα ανέδειξε και τους αναστολείς του PCSK-9, μονοκλωνικά αντισώματα που χορηγούνται υποδορίως και που πρόσφατα εγκρίθηκαν από την ευρωπαϊκή ένωση. Πιθανώς θα αποτελέσουν έναν ισχυρό μας σύμμαχο, προκαλώντας μεγάλη μείωση (>50%) των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης. Έτσι θα μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς με ψηλά επίπεδα χοληστερόλης οι οποίοι δεν μπορούν να πετύχουν τις τιμές - στόχους ή παρουσιάζουν δυσανεξία στις στατίνες. Γενικά οι στατίνες είναι τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα με τις ισχυρότερες μακροχρόνιες αποδείξεις υπέρ της θεωρίας του «οσο χαμηλότερα η LDL-χοληστερόλη, τόσο καλύτερα» με αποτέλεσμα η μη επίτευξη των στόχων της χοληστερόλης να μας οδηγεί σε αύξηση της δόσης ή σε πιο ισχυρή στατίνη, παρά στο συνδυασμό στατίνης με άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα. Έτσι και οι αναστολείς PCSK-9, ενώ μειώνουν εντυπωσιακά τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, ως νέα φάρμακα δεν έχουν ακόμη επιδείξει μακροχρόνιο όφελος στην καρδιαγγειακή θνητότητα και νοσηρότητα με ανάλογο τρόπο με τις στατίνες που αποτελούν τη θεραπεία εκλογής, όμως η έρευνα συνεχίζεται και οι ελπίδες είναι μεγάλες.

## ΣΤΟΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΟΥΣ

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΟΣΙΟΣ**

Επ. Καθηγητής Στοματολογίας ΕΚΠΑ, Οδοντιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

### Εισαγωγή

Οι συχνότεροι λόγοι για τους οποίους τα καρδιαγγειακά νοσήματα απαιτούν την προσοχή του ασχολούμενου με την υγεία του στόματος είναι η χορήγηση προληπτικής χημειοπροφύλαξης σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης βακτηριδιακής ενδοκαρδίτιδας και η τροποποίηση της αντιθρομβωτικής αγωγής, όταν πρόκειται να εκτελεστούν αιματηρές οδοντοστοματολογικές επεμβάσεις. Η αντιμετώπιση αυτών των ζητημάτων καθορίζεται, πλέον, από σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες, με σαφή τάση να περιορίζονται σημαντικά οι ενδείξεις χημειοπροφύλαξης και να μην διακόπτεται η αντιθρομβωτική αγωγή.

Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στη σχέση των καρδιαγγειακών νοσημάτων με την περιοδοντίτιδα, μία πολυπαραγοντική, χρόνια φλεγμονώδη νόσο του στόματος που επιφέρει προοδευτική καταστροφή των στηρικτικών ιστών των δοντιών και πρόωρη απώλειά τους. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις, αλλά όχι αποδείξεις, πως η περιοδοντίτιδα σχετίζεται με την αθηρωσκληρωτική αγγειακή νόσο και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Για τη σχέση, δε, αυτή ενοχοποιούνται η συστηματική φλεγμονή, τα κυκλοφορούντα αντισώματα, και η πιθανολογούμενη μικροβιαμία.

Θέμα που δεν έχει απασχολήσει ιδιαίτερα τη βιβλιογραφία είναι οι ανεπιθύμητες δράσεις στην στοματική κοιλότητα των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων (καρδιαγγειακά φάρμακα, ΚΑΦ), η περιγραφή των οποίων αποτελεί το σκοπό της παρούσας.

### Ανεπιθύμητες ενέργειες των ΚΑΦ

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των ΚΑΦ είναι:

- η ξηροστομία,
- οι διαταραχές της γεύσης,
- το σύνδρομο καυσαλγίας στόματος,
- οι υποτροπιάζουσες ελκώσεις («άφθες»),
- οι λειχνοειδείς αντιδράσεις,
- η διόγκωση ούλων,
- το αγγειοοίδημα.

Πρακτικά, ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να προκύψουν από όλες τις κατηγορίες των ΚΑΦ. Η εκτίμηση της επίπτωσης των ανεπιθύμητων παρενεργειών των ΚΑΦ στη στοματική κοιλότητα δεν έχει υπολογιστεί, ωστόσο από τις μελέτες φαίνεται πως συχνότερη είναι η ξηροστομία.

### Ξηροστομία

Η ξηροστομία ορίζεται ως η υποκειμενική αίσθηση ξηρότητας του στόματος, συνιστά συνεπώς σύμπτωμα και όχι νόσο. Οφείλεται συχνά, αλλά όχι σε όλες τις περιπτώσεις, σε υπολειτουργία των σιελογόνων αδένων που επιφέρει μείωση στην έκκριση ή τη ροή του σά-

λιου. Είναι συχνή και αναφέρεται πως εκδηλώνεται στο 10% του γενικού πληθυσμού και στο 15%-25% των ατόμων της 3ης ηλικίας. Διακρίνεται σε παροδική και παρατεταμένη, με συχνότερα αίτια στη δεύτερη κατηγορία τα φάρμακα, και πολύ συχνά μεταξύ αυτών τα ΚΑΦ. Εκτιμάται πως το 90% των περιπτώσεων ξηροστομίας οφείλεται στη λήψη φαρμάκων, και έχει συσχετιστεί με 80 κατηγορίες φαρμάκων και περισσότερα από 500 σκευάσματα. ΚΑΦ που συσχετίζονται συχνά με ξηροστομία είναι:

- αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (π.χ. καπτοπρίλη, λισινοπρίλη, εναλαπρίνη)
- αντιυπερτασικά με κεντρική δράση (π.χ. κλονιδίνη, α-μεθυλντόπα, μοξονιδίνη)
- α-αδρενεργικοί αποκλειστές (π.χ. τερασοζίνη)
- β-αδρενεργικοί αποκλειστές (π.χ. προπρανολόλη, ατενολόλη, μετοπρολόλη)
- αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. νιφεδιπίνη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη)
- διουρητικά (π.χ. διουρητικά της αγκύλης - φουροσεμίδη, θειαζίδες)

Η συχνότερα αναφερόμενη κατηγορία ΚΑΦ σε ξηροστομικούς ασθενείς είναι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης. Ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης ξηροστομίας από τα ΚΑΦ δεν είχε αποσαφηνιστεί και είναι πιθανώς διαφορετικός ανά κατηγορία φαρμάκων. Για παράδειγμα, τα διουρητικά προκαλούν, κυρίως, ποιοτικές μεταβολές στη σύσταση του σάλιου, σε αντίθεση με τα άλλα ΚΑΦ που μειώνουν την ποσότητα του παραγόμενου σάλιου. Η αντιμετώπιση του προβλήματος της ξηροστομίας είναι πολύ σημαντική, επειδή μπορεί να προκαλέσει σοβαρές παρενέργειες στο στόμα, όπως να διαταράξει τη θρέψη και την ομιλία, να προδιαθέσει σε λοιμώξεις των βλεννογόνων, όπως η καντιντίαση, και να προκαλέσει καταστροφικό πολυτερηδονισμό των δοντιών.

### **Διαταραχές της γεύσης**

Οι διαταραχές της γεύσης διακρίνονται σε ποσοτικές (υπογευσία ή μικρογευσία, αγευσία, υπεργευσία) και ποιοτικές (δυσγευσία ή κακογευσία, γεύση φάντασμα και γευστική αγνωσία), με συχνότερες τη δυσγευσία και την υπογευσία. Μπορεί να οφείλονται σε νοσήματα τοπικής αιτιολογίας, συστηματικές καταστάσεις φυσιολογικές, όπως το γήρας και η εγκυμοσύνη, ή συστηματικά νοσήματα και τοξικές ουσίες, να είναι ιατρογενείς, όπως αυτές που προκαλούνται από την ακτινοβολία της περιοχής κεφαλής-τραχήλου, χειρουργικές επεμβάσεις, φάρμακα, ή να είναι ιδιοπαθείς. Τα ΚΑΦ μπορεί να προκαλέσουν:

- αναστρέψιμη δυσγευσία
  - η καπτοπρίλη, αλλά όχι άλλοι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης
  - οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (π.χ. επροσαρτάνη)
  - οι αγωνιστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. νιφεδιπίνη, αμλοδιπίνη)
- υπογευσία
  - οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (π.χ. καντεσαρτάνη, βαλσαρτάνη)
  - η μιδοδρίνη
- αναστρέψιμη αγευσία
  - η κλοπιδογρέλη.

Ο μηχανισμός πρόκλησης των διαταραχών γεύσης από τα ΚΑΦ μπορεί να περιλαμβάνει της απέκκριση μεταβολιτών στο σialo, την πρόκληση ξηροστομίας, και την άμεση επίδραση στα γευστικά κύτταρα ή στα περιφερικά νεύρα. Συχνά, οι διαταραχές γεύσης συνυπάρχουν με

το σύνδρομο καυσαλγίας στόματος, έναν συνεχή, χρόνια, καυστικό πόνο σε μία ή περισσότερες θέσεις του βλεννογόνου, που δεν έχει εμφανή, κλινικά ή εργαστηριακά, αίτια. ΚΑΦ που έχουν συσχετιστεί με το σύνδρομο καυσαλγίας στόματος είναι, κυρίως, η καπτοπρίλη, η εναλαπρίλη, και η λισινοπρίλη.

### Υποτροπιάζουσες ελκώσεις στόματος («άφθες»)

Με την εμφάνιση υποτροπιάζουσων ελκώσεων στο βλεννογόνο του στόματος έχουν συσχετιστεί η νικοναρδίλη, β-αναστολείς (λαβηταλόλη), η καπτοπρίλη και ορισμένοι αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II (λοσαρτάνη, καντεσαρτάνη). Φαίνεται πως αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι ιδιότητα ορισμένων ΚΑΦ και όχι κατηγοριών ΚΑΦ. Η διαφορική διάγνωση των υποτροπιάζουσων ελκώσεων του στόματος που περιγράφονται ως «άφθες» αποτελεί ένα από τα δυσκολότερα θέματα στην παθολογία του στόματος, καθώς οι «άφθες» μπορεί να αποτελούν το σημείο εκδήλωσης πολλών διαφορετικών νοσημάτων όπως είναι οι ιδιοπαθείς υποτροπιάζουσες άφθες, γενικά νοσήματα (π.χ. νόσος Crohn, σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Bechet), ερπητολοιμώξεις, το υποτροπιάζων πολύμορφο ερύθημα, δερματοβλεννογόνια νοσήματα κ.ά.

### Λεικηνοειδείς αντιδράσεις

Ως λεικηνοειδείς αντιδράσεις ορίζονται βλάβες του στόματος που έχουν παρόμοια κλινική και ιστοπαθολογική εικόνα με τον ομαλό λειχήνα, αλλά αναγνωρίσιμο αίτιο. Συχνότερο αίτιο πρόκλησης λεικηνοειδών αντιδράσεων στο στόμα είναι τα οδοντιατρικά μέταλλα, αλλά και φάρμακα, μεταξύ των οποίων αντιυπερτασικά, ανθελονοσιακά, αντιμικροβιακά, NSAID, υπογλυκαιμικά, πενικιλλαμίνη, φάρμακα ΚΝΣ, αντιρετροϊκά κ.ά. Από τα ΚΑΦ στην πρόκληση λεικηνοειδών αντιδράσεων έχουν ενοχοποιηθεί β-αδρενεργικοί αγωνιστές (π.χ. η λαβηταλόλη), αντιυπερτασικά (π.χ. α-μεθυλτόπα), αντιαρρυθμικά (π.χ. κινιδίνη) και αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. αμλοδιπίνη), χωρίς η συσχέτιση να θεωρείται απόλυτα τεκμηριωμένη. Η διαφορική διάγνωση των λεικηνοειδών αντιδράσεων από τον ομαλό λειχήνα, ένα χρόνια δερματοβλεννογόνιο νόσημα φλεγμονώδους αρχής, ανοσομεσολαβούμενο, και άγνωστης αιτιολογίας που είναι συχνό στο στόμα, στηρίζεται στο συνδυασμό κλινικών και ιστοπαθολογικών ευρημάτων και δεν είναι πάντα ασφαλής ως προς τον προσδιορισμό του αιτίου. Ορισμένα ΚΑΦ, κυρίως αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης μπορεί να προκαλέσουν βλάβες στο στόμα που μοιάζουν με πομφολυγώδη δερματοβλεννογόνια νοσήματα, όπως η πέμφιγα (π.χ. καπτοπρίλη, φοσινοπρίλη, κουιναπρίλη), το πεμφιγοειδές και η γραμμική νόσος IgA.

### Γενικευμένη διόγκωση των ούλων

Από τις παλαιότερες γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες συστηματικά χορηγούμενων φαρμάκων στο στόμα είναι η γενικευμένη διόγκωση των ούλων από τη φαινοϋτίνη, η οποία χρησιμοποιείται και ως αντιαρρυθμικό, ή αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. νιφεδιπίνη, βεραπαμίλη, αμλοδιπίνη). Ο παθογενετικός μηχανισμός έχει μελετηθεί εκτενώς αλλά δεν έχει αποσαφηνιστεί, ωστόσο είναι πλέον σαφές πως στην εμφάνιση της διόγκωσης των ούλων «συνεργεί» και η πλημμελής στοματική υγιεινή. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει κυρίως τη γενικευμένη διόγκωση των ούλων στη λευχαιμία.

## Αγγειοοίδημα

Το αγγειοοίδημα είναι μία αιφνίδια, οιδηματώδης διόγκωση των μαλακών ιστών, εντοπισμένη και μη-συμμετρική, παροδική και αυτοπεριοριζόμενη, δυνητικά θανατηφόρος. Εμφανίζεται συχνά στη στοματοπροσωπική περιοχή, ιδιαίτερα στο χείλος. Αποδίδεται σε αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου I και διακρίνεται σε κληρονομικό, επίκτητο, οφειλόμενο σε φάρμακα, αλλεργικό, μη αλλεργικό/ οφειλόμενο σε φυσικούς παράγοντες και ιδιοπαθές. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, ιδιαίτερα η καπτοπρίλη, η εναλαπρίλη, και η λισινοπρίλη, προκαλούν αγγειοοίδημα στο 0,1%-0,5% των ασθενών και ενοχοποιούνται για το 28-35% των περιπτώσεων αγγειοοιδήματος. Ο μηχανισμός δεν έχει αποσαφηνιστεί, αλλά σχετίζεται πιθανώς με την αναστολή της ενζυματικής αποδόμησης της ιστικής βραδυκινίνης. Το αγγειοοίδημα μπορεί να εμφανιστεί ημέρες ή και χρόνια μετά τη χορήγηση του υπαίτιου φαρμάκου και η μη-διακοπή του προκαλεί προοδευτικά αύξηση της συχνότητας των υποτροπών της νόσου.

Άλλα ΚΑΦ που έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση αγγειοοιδήματος είναι αναστολείς ρενίνης (π.χ. αλισκιρένη), αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II (π.χ. τελμισαρτάνη, καντεσαρτάνη, βαλσαρτάνη, ολμεσαρτάνη), β-αδρενεργικοί αποκλειστές (π.χ. μετοπρολόλη, προπρανολόλη), αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. αμλοδιπίνη, νικαρδιπίνη), αντιαρρυθμικά (π.χ. αμιοδαρόνη), και διουρητικά (π.χ. φουροσεμίδη).

Η διαφορική διάγνωση του αγγειοοιδήματος στη στοματοπροσωπική περιοχή περιλαμβάνει κυρίως το συχνό οδοντοφατνιακό απόστημα και κοκκιωματώδεις φλεγμονές, όπως η στοματοπροσωπική κοκκιωμάτωση και η νόσος του Crohn.

## Συμπεράσματα

Τα ΚΑΦ μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες στη στοματική κοιλότητα, οι οποίες μπορεί να δημιουργήσουν προβλήματα στη διαφορική διάγνωση και στην αντιμετώπιση. Η αύξηση του φάσματος των διαθέσιμων καρδιαγγειακών φαρμάκων και η αύξηση του αριθμού των ασθενών που τα χρησιμοποιούν αναμένεται να επιφέρουν αύξηση του αριθμού των ανεπιθύμητων δράσεων στη στοματική κοιλότητα. Οι ανεπιθύμητες δράσεις μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την ανάγκη τροποποίησης της αγωγής, επιβάρυνση της γενικής υγείας του ασθενούς και έκπτωση της ποιότητας ζωής τους. Συνεπώς η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή τους είναι καθοριστικής σημασίας.

Το περιεχόμενο του cd αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία της Εταιρείας Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα (Ε.Μ.Πα.Κ.Α.Ν.) και ως εκ τούτου απαγορεύεται η αναδημοσίευση, η αναπαραγωγή ή μετάδοση όλου ή μέρους του cd χωρίς την έγγραφη άδεια των συγγραφέων.



#### **ΟΡΓΑΝΩΣΗ**

**Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου  
για Αγγειακά Νοσήματα**

Ιακ. Δραγάτσι 8, 185 35 Πειραιάς  
(Όροφος 4 - Γραφείο 1)

**T. & F** 210 4953646, **E.** [info@empakan.gr](mailto:info@empakan.gr)

**W.** [www.empakan.gr](http://www.empakan.gr)



**ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ - ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ - ΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ**

**ΤΟΥΡΙΣΤΙΚΕΣ & ΣΥΝΕΔΡΙΑΚΕΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΙΣ Ε.Ε.**

Μαιάνδρου 23, 115 28 Αθήνα

**T.** 210 7222 518, **F.** 210 7210 069

**E.** [info@congressworld.gr](mailto:info@congressworld.gr), [reception@congressworld.gr](mailto:reception@congressworld.gr)

**W.** <http://www.congressworld.gr>