



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ



www.atherosclerosis.gr

ΘΕΡΙΝΟ ΣΧΟΛΕΙΟ

Η ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ
ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ
ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Ενδείξεις-Αντενδείξεις-Αλληλεπιδράσεις
Ανεπιθύμητες ενέργειες - Κλινική χρήση

Υπό την αιγίδα των:



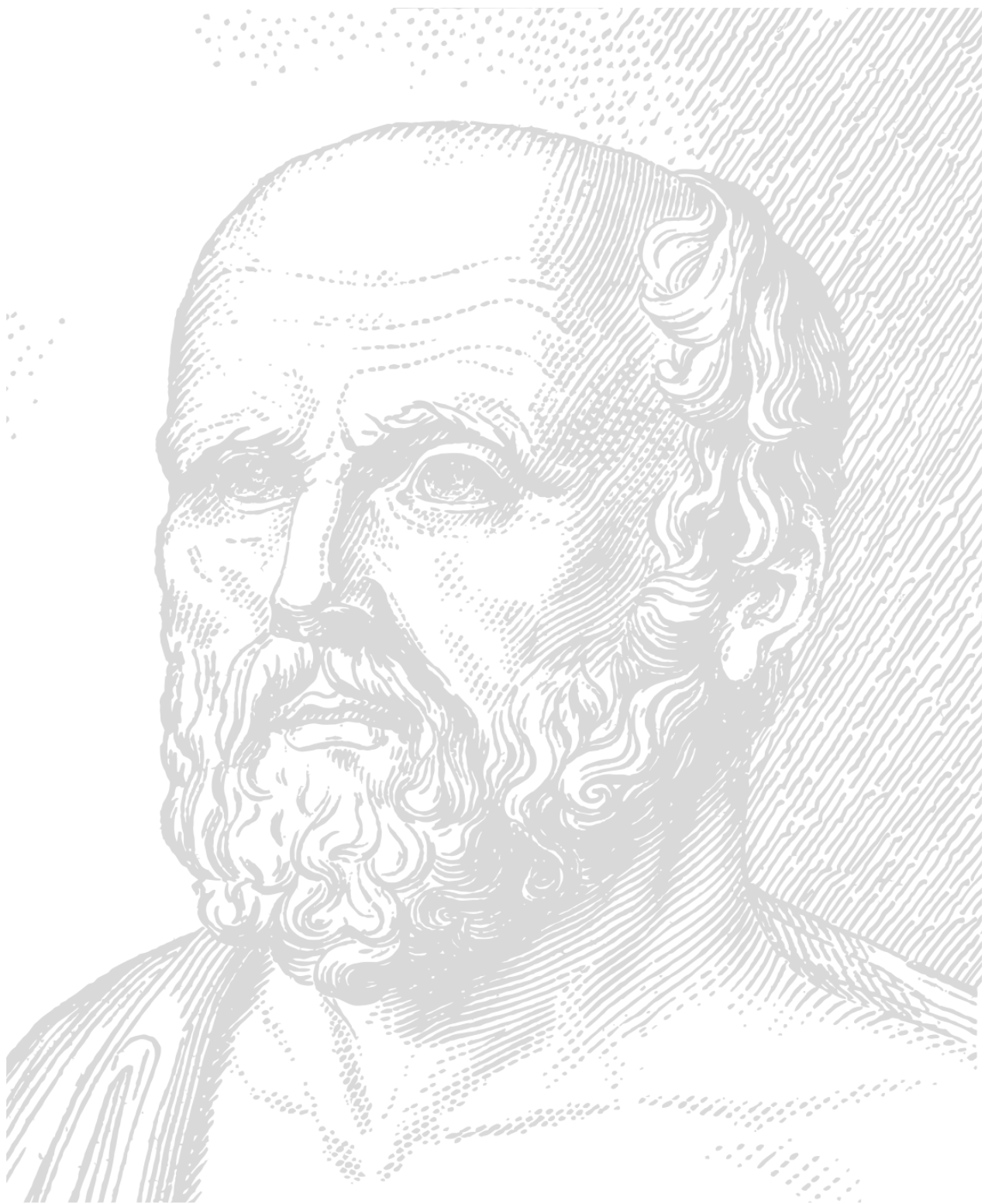
European
Atherosclerosis
Society



International
Atherosclerosis
Society

29 Ιουνίου - 01 Ιουλίου **2017**
Ξενοδοχείο **Royal Olympic**, Αθήνα

ΒΙΒΛΙΟ ΕΙΣΗΓΗΣΕΩΝ





ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και κλινική χρήση των β-αποκλειστών Γ. Λιάμης	5
Κλινική φαρμακολογία ιβαμπραδίνης και αναστολέων Νεπριλυσίνης. Χ. Χρυσόχοου	9
Κλινική φαρμακολογία της εξετιμίμπης, της κολεσεβελάμης και των φιμπρατών Κ. Τζιόμαλος	19
Κλινική φαρμακολογία των PCSK9 αναστολέων . Β. Άθυρος	25
Κλινική φαρμακολογία των αναστολέων της COX-1 και των φωσφοδιεστερασών Α. Τσελέπης	31
Κλινική φαρμακολογία φαρμάκων για την παχυσαρκία Α. Κόκκινος	39
Κλινική φαρμακολογία ασενοκουμαρόλης και των ενέσιμων Αντιπηκτικών Σ. Τσιάρα	45
Κλινική φαρμακολογία των αντιδότην των αντιπηκτικών Γ. Ντάιος	55
Σχεδιασμός και οργάνωση κλινικών δοκιμών Ν. Νίκας	59
Κλινική φαρμακολογία μετοφορμίνης και σουλφονουριών Σ. Παππάς	67
Κλινική φαρμακολογία GLP-1 αναλόγων Ε. Λυμπερόπουλος	89
Κλινική φαρμακολογία SGLT2 αναστολέων Μ. Ελισάφ	108
Κλινική φαρμακολογία βασικών ινσουλινών και έτοιμων συνδυασμών βασικής ινσουλίνης με GLP-1 ανάλογο Β. Λαμπαδιάρη	122
Κλινική φαρμακολογία γευματικών ινσουλινών και μιγμάτων Γ. Δημητριάδης	130
Κλινική φαρμακολογία αντιαρρυθμικών φαρμάκων Π. Κοραντζόπουλος	138

Παλαιά και νεότερα φάρμακα στην καρδιακή ανεπάρκεια

Χ. Πίτσαβος

145

Λάθη και παραλείψεις στη στατιστική ανάλυση ιατροβιολογικών
δεδομένων

Δ. Παναγιωτάκος

161

Κλινική φαρμακολογία των στατινών

Ν. Κατσίκη

169

Δόκιμοι και αδόκιμοι συνδυασμοί αντιδιαβητικών φαρμάκων

Σ. Λιάτης

173

Κλινική φαρμακολογία DPP-4 αναστολέων και πιογλιταζόνης

Δρ. Α. Μελιδώνης

177

**Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και κλινική χρήση των β-αποκλειστών****Γεώργιος Λιάμης***Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

Κοινό χαρακτηριστικό αυτών των φαρμάκων είναι ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων στην καρδιά, τα περιφερικά αγγεία, τους βρόγχους, το πάγκρεας και το ήπαρ. Πολλά από τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι μικτοί β1 (καρδιακοί) και β2 (βρογχικοί) αναστολείς.

Ο β1 αποκλεισμός προκαλεί αρνητική χρονότροπη (βραδυκαρδία), δρομότροπη (κολποκοιλιακό αποκλεισμό), ινότροπη (μείωση της δύναμη συστολής του καρδιακού μυός) και βαθμότροπη (αναστολή έκτοπων ρυθμών) δράση. Ο β2 αποκλεισμός προκαλεί βρογχόσπασμο. Σχεδόν αμιγείς β1-αναστολείς (καρδιοεκλεκτικοί) είναι κυρίως η ατενολόλη, μετοπρολόλη, βηταξολόλη και η νεμπιβολόλη. Σε μεγάλες δόσεις χάνουν την καρδιοεκλεκτικότητά τους και προκαλούν και β2 αποκλεισμό. Ορισμένοι αναστολείς έχουν συγχρόνως ενδογενή συμπαθομιμητική δράση, που σημαίνει ότι έχουν την ικανότητα να διεγείρουν καθώς και να αποκλείουν τους αδρενεργικούς υποδοχείς. Τα φάρμακα αυτά (οξπρενολόλη, πινδολόλη, βοπινδολόλη, σελιπρολόλη) προκαλούν μικρότερου βαθμού βραδυκαρδία και ψυχρότητα στα κάτω άκρα σε σύγκριση με άλλους β-αποκλειστές. Μερικοί β-αναστολείς είναι λιποδιαλυτοί και μερικοί υδατοδιαλυτοί. Η ατενολόλη, η ναδολόλη και η σοταλόλη είναι οι πλέον υδατοδιαλυτοί. Αυτοί οι β-αναστολείς εισέρχονται λιγότερο στον εγκέφαλο και έτσι προκαλούν λιγότερες διαταραχές στην ύπνο και εφιάλτες. Επίσης απεκκρίνονται από τους νεφρούς και, κατά συνέπεια, η δόση τους πρέπει να ελαττώνεται στη νεφρική ανεπάρκεια. Η καρβεδιλόλη, η νεμπιβολόλη και η σελιπρολόλη είναι β-αποκλειστές που επιπρόσθετα προκαλούν αγγειοδιαστολή των αρτηριολίων και μειώνουν με αυτόν τον τρόπο τις περιφερικές αντιστάσεις.

Οι κύριες ενδείξεις των β-αποκλειστών είναι:

Υπέρταση. Οι βήτα αποκλειστές είναι αποτελεσματικοί στη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ) διαμέσου της μείωσης της καρδιακής συχνότητας και της καρδιακής παροχής. Επιπρόσθετα μειώνουν την απελευθέρωση ρενίνης. Συνεπώς, αυτά τα φάρμακα είναι περισσότερο αποτελεσματικά σε καταστάσεις με αυξημένη ενεργότητα ρενίνης όπως σε νέους λευκούς ασθενείς. Επιπρόσθετα, εξουδετερώνουν την αντανεκλαστική ταχυκαρδία που προκαλείται από αγγειοδιασταλτικά φάρμακα. Εξαιτίας των καρδιοπροστατευτικών τους ιδιοτήτων είναι εξόχως χρήσιμα σε ασθενείς με στηθάγχη, προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου και σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια καθώς και σε ασθενείς με ημικρανία και αγχώδεις διαταραχές. Ωστόσο, σε απουσία των προαναφερόμενων συννοσηροτήτων οι βήτα αποκλειστές δεν θα πρέπει να θεωρούνται ιδεώδη αντιυπερτασικά φάρμακα εξαιτίας της κατωτερότητάς τους σε σύγκριση με τα άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα πρώτης γραμμής στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπερτροφία αριστεράς κοιλίας). Εξαίρεση αποτελούν οι αγγειοδιασταλτικοί εκπρόσωποι της κατηγορίας (καρβεδιλόλη, νεμπιβολόλη), χωρίς ωστόσο, η πιθανή υπεροχή τους να έχει επιβεβαιωθεί σε μελέτες επιβίωσης.

Καρδιακή ανεπάρκεια. Οι βήτα αποκλειστές αυξάνουν την επιβίωση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί, ωστόσο θεωρείται πιθανό ότι η χρόνια ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και η υπερκατεχολαμιναιμία προκαλούν προοδευτική επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας.

Πράγματι, εντός 3-6 μηνών οι βήτα αποκλειστές προκαλούν σημαντική αύξηση του κλάσματος εξωθήσεως (10% κατά μέσο όρο) και μείωση του μεγέθους και της μάζας της αριστεράς κοιλίας. Τρία εκ των φαρμάκων της κατηγορίας έχουν ισχυρές ενδείξεις για τη μείωση της θνητότητας (καρβεντιλόλη, μετοπρολόλη, βισοπρολόλη) και πρέπει να χορηγούνται σε σταθεροποιημένους ασθενείς (σε απουσία δηλαδή πρόσφατης επιδείνωσης ή υπερφόρτωσης όγκου) με ήπια, μέτρια ή και σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, θα πρέπει να τονισθεί ότι ακόμη και σε αυτούς τους “σταθερούς” ασθενείς η έναρξη των βήτα αποκλειστών μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση των συμπτωμάτων. Για το λόγο αυτό προτείνεται η έναρξη να γίνεται με μικρές δόσεις και να ακολουθεί αργή τιτλοποίηση. Για παράδειγμα η δόση έναρξης της καρβεντιλόλης είναι 3.1 2 5 mg X 2, με διπλασιασμό της δοσολογίας ανά δύο εβδομάδες με στόχο την μέγιστη δόση 25 mg x2, εάν αυτή είναι ανεκτή. Οι ασθενείς θα πρέπει να μετρούν το σωματικό βάρος (ως ένδειξη κατακράτησης υγρών) και να αναφέρουν άμεσα στο θεράποντα ιατρό τους κάθε επιδείνωση ή αλλαγή συμπτωμάτων.

Στεφανιαία νόσος

Οι β –αποκλειστές θα πρέπει να θεωρούνται φάρμακα πρώτης γραμμής για τους περισσότερους ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο ιδιαίτερα μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Είναι τα μόνο αντιστηθαγγχικά φάρμακα που αυξάνουν την επιβίωση σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι β –αποκλειστές με ενδογενή συμπαθικομιμητική δράση (π.χ. πινδολόλη) είναι λιγότερο ελκυστική επιλογή γιατί μπορεί να επιδεινώσουν τη στηθάγχη. Επιπρόσθετα δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά τους σε μελέτες δευτερογενούς πρόληψης.

Οι β –αποκλειστές είναι αναπόσπαστο κομμάτι της αρχικής αγωγής σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου διότι προκαλούν μείωση των επανεμφραγμάτων και της θνητότητας. Στις περισσότερες περιπτώσεις η από του στόματος αγωγή είναι επαρκής, ωστόσο η ενδοφλέβια χορήγηση μετοπρολόλης (μέχρι τρεις δόσεις των 5-mg με μεσοδιαστήματα 5 λεπτών, ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς και επί απουσίας καρδιακής ανεπάρκειας) επιτυγχάνει ταχύτερο αποτέλεσμα. Φάρμακα με ενδογενή συμπαθικομιμητική δράση θα πρέπει να αποφεύγονται και σε αυτές τις περιπτώσεις.

Αρρυθμίες

Οι β-αποκλειστές είναι αντιαρρυθμικά φάρμακα. Προκαλούν βραδυκαρδία και μειώνουν τον αυτοματισμό των έκτοπων εστιών. Η σοταλόλη ειδικά, έχει επιπλέον δράση αντιαρρυθμικού της τάξης III. Οι β-αποκλειστές χορηγούνται για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας σε φλεβοκομβική ταχυκαρδία και κολπική μαρμαρυγή.

Άλλες ενδείξεις των βήτα αποκλειστών είναι: πρόληψη ημικρανίας (τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι η προπρανολόλη και η μετοπρολόλη), συμπτωματική θεραπεία (ταχυκαρδίας, τρόμου) σε άγχος και υπερθυρεοειδισμό, ιδιοπαθής τρόμος, πρόληψη αιμορραγίας από κίρσους οισοφάγου, φαιοχρωμοκύττωμα, σε συνδυασμό με α-αναστολείς.

Παρενέργειες β-αποκλειστών:

Βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός.

Βρογχόσπασμος λόγω αποκλεισμού των β2-υποδοχέων.

Αύξηση του σωματικού βάρους.

Ελάττωση της HDL - χοληστερόλης, αύξηση των τριγλυκεριδίων και της γλυκόζης. Οι τυπικοί β-αποκλειστές θα πρέπει να αποφεύγονται στη μη επιπλεγμένη υπέρταση σε ασθενείς.



νείς με μεταβολικό σύνδρομο ή προδιαβήτη. Η καρβεντιλόλη και η νεμπιβολόλη φαίνεται ότι δεν ασκούν δυσμενείς επιδράσεις στην ομοιοστασία των λιπιδίων και των υδατανθράκων.

Ελάττωση της σωματικής αντοχής.

Η στυτική δυσλειτουργία.

Εφιάλτες κυρίως από λιποφιλικούς β-αποκλειστές οι οποίοι εισδύουν στον εγκέφαλο.

Διαταραχές αιμάτωσης (κρύα χέρια και πόδια ως αποτέλεσμα της αγγειοσύσπασης, η οποία επάγεται κυρίως από β2-αδρενεργικούς υποδοχείς).

Μειωμένη αντίληψη της υπογλυκαιμίας.

Μικρή αύξηση των επιπέδων του καλίου του ορού. Η αύξηση όμως μπορεί να είναι σημαντική όταν συγχωρηούνται και με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την ομοιοστασία του καλίου ιδιαίτερα εάν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Αντενδείξεις β-αποκλειστών:

Βραδυκαρδία

Κολποκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου ή τρίτου βαθμού.

Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου.

Βρογχικό άσθμα, χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο. Η αντένδειξη αυτή δεν είναι απόλυτη. Επιπρόσθετα, μελέτες έδειξαν ότι η χρήση β-αποκλειστών αυξάνει την επιβίωση σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και συννοσηρότητες (π.χ. στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια). Είναι εύλογο ωστόσο, ότι στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να επιλέγονται καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές.

Σύνδρομο Raynaud.

Λειτουργικές διαταραχές αιμάτωσης. Σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή αποφρακτική νόσο, είναι πιθανό να επιδεινωθούν τα συμπτώματα που προκαλούνται από την μη αντιρροπούμενη σύσπαση λόγω των α-υποδοχέων. Αυτή η παρενέργεια είναι λιγότερο σοβαρή με την χρήση β-αποκλειστών με αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες (καρβεντιλόλη, νεμπιβολόλη) ή με ενδογενή συμπαθητικομιμητική δραστηριότητα.

Συμπερασματικά

Γενικώς οι β-αποκλειστές γίνονται καλά ανεκτοί. Οι κύριες ενδείξεις είναι η θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης, της καρδιακής ανεπάρκειας και ο έλεγχος της καρδιακής συχνότητας σε υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες. Η καρβεντιλόλη και η νεμπιβολόλη (φάρμακα μεταβολικά ουδέτερα) θα πρέπει να προτιμούνται στην αντιμετώπιση της υπέρτασης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο ή προδιαβήτη. Στην καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να χορηγούνται β-αποκλειστές που αυξάνουν την επιβίωση (καρβεντιλόλη, μετοπρολόλη, βισοπρολόλη, νεμπιβολόλη). Η έναρξη γίνεται με μικρές δόσεις και ακολουθεί αργή τιτλοποίηση και μόνο σε σταθεροποιημένους ασθενείς (σε απουσία δηλαδή πρόσφατης επιδείνωσης ή υπερφόρτωσης όγκου). Οι καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές, μπορούν να δοκιμασθούν με προσοχή σε χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και συννοσηρότητες (π.χ. στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια) εκτός και εάν υπάρχει σοβαρού βαθμού βρογχόσπασμος. Απότομη διακοπή των βήτα-αποκλειστών σε στεφανιαία νόσο ενδέχεται να προκαλέσει επίταση της νόσου ή σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς. Οι ουσίες προπρανολόλη, οξπρενολόλη και πινδολόλη διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και μπορούν να προκαλέσουν εφιαλτικά όνειρα, ή, σπανιότατα, ψευδαισθήσεις. Η χορήγηση β-αποκλειστών σε φαιοχρωμοκύττωμα χωρίς τη σύγχρονη χορήγηση ενός α-αποκλειστή, μπορεί να προκαλέσει επικίνδυνες υπερτασικές κρίσεις.

Βιβλιογραφία

1. [Wiysonge CS](#), [Bradley HA](#), [Volmink J](#), [Mayosi BM](#), [Opie LH](#). Beta-blockers for hypertension. [Cochrane Database Syst Rev](#). 2017 Jan 20;1:CD002003. doi: 10.1002/14651858.CD002003.pub5.
2. Lee HY, Baek SH. Optimal Use of Beta-Blockers for Congestive Heart Failure [Circ J](#). 2016;80(3):565-71. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0101. Epub 2016 Feb 19.
3. Pascual I, Moris C, Avanzas P. Beta-Blockers and Calcium Channel Blockers: First Line Agents [Cardiovasc Drugs Ther](#). 2016 Aug;30(4):357-65. doi: 10.1007/s10557-016-6682-1.
4. Marketou M, Gupta Y, Jain S, Vardas P. Differential Metabolic Effects of **Beta-Blockers**: an Updated Systematic **Review** of Nebivolol. **Curr Hypertens Rep**. 2017 Mar;19(3):22
5. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. [Blood pressure drug therapy and electrolyte disturbances](#). Int J Clin Pract. 2008 Oct;62(10):1572-80.

**Κλινική φαρμακολογία ιβαμπραδίνης και αναστολέων Νεπριλυσίνης****Χριστίνα Χρυσοχόου***Καρδιολόγος Επιμελήτρια Α΄ ΙΓΝΑ**Υπεύθυνη ιατρείου Καρδιακής Ανεπάρκειας Ιπποκράτειο ΓΝΑ***Νεότερα δεδομένα στην φαρμακευτική θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας**

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μια από τις συχνότερες αιτίες εισαγωγών στα Νοσοκομεία, καθώς κατέχει το 4% της διάγνωσης ως πρώτη αιτία νοσηλείας σε παγκόσμιο επίπεδο. Η παρατεταμένη παραμονή των ασθενών και οι συχνές επανεισαγωγές στα προχωρημένα στάδια της καρδιακής ανεπάρκειας καθιστούν την πάθηση πολυδάπανη. Φαίνεται ότι στις ΗΠΑ η καρδιακή ανεπάρκεια στοιχίζει το 2% του ετήσιου προϋπολογισμού για την υγεία ή περίπου 50 δισεκατομμύρια δολάρια. Σημαντικό ρόλο έχει η σωστή διάγνωση ώστε να δοθεί και η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. Καθώς τα ειδικά σημεία και συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας δεν είναι ειδικά και ανευρίσκονται και σε πλήθος άλλων παθολογικών καταστάσεων, η χρήση βιοδειτών συνεισφέρει στον αποκλεισμό της διάγνωσης σε ασθενή με εικόνα οξείας καρδιακής ανεπάρκειας ή με ήδη γνωστή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Πο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες δίνουν αξία στην μέτρηση των επιπέδων του Νατριουρητικού πεπτιδίου όπου σε χαμηλές τιμές ($\text{BNP} < 100 \text{ pg/ml}$ ή $\text{NT-pro BNP} < 300 \text{ pg/ml}$ σε οξεία εκδήλωση) η διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας κρίνεται μη πιθανή. Η παρακολούθηση των ασθενών με τη χρήση βιοδεικτών και κυρίως του πιο μελετημένου NTpro BNP, θα μπορούσε να βοηθήσει στην καλύτερη τιτλοποίηση της χορηγηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής, αλλά αναμένονται αποτελέσματα περαιτέρω μελετών.

Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC) και την Αμερικανική Εταιρεία Καρδιάς (AHA) διαφέρουν ως προς την προσέγγιση του ασθενούς κατά το ότι, ενώ οι ευρωπαϊκές οδηγίες υιοθετούν μια πιο διαδραστική προσέγγιση, με επαναξιολόγηση των αποτελεσμάτων των θεραπευτικών παρεμβάσεων, οι αμερικανικές εστιάζουν στην αρχική αιμοδυναμική παρουσίαση του ασθενούς ως κεντρικού στοιχείου για τον καθορισμό της περαιτέρω θεραπευτικής του αντιμετώπισης. Ανάλογα με την αιμοδυναμική εικόνα του ασθενούς (αρτηριακή πίεση και παρουσία κατακράτησης υγρών) μπορεί να κατευθυνθεί η θεραπευτική του προσέγγιση. Έτσι ο ασθενής με καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να καταταχθεί σε μια από τις παρακάτω 4 ομάδες.

Ομάδα I (Θερμός και στεγνός): Βελτιστοποίηση της από του στόματος αγωγής αγωγής (χορήγηση φαρμάκων του άξονα) ρενίνης- αγγειοτενσίνης

Ομάδα II (θερμός και υγρός): Αντιμετώπιση της συμφόρησης με διούρηση $\pm$ αγγειοδιασταλτικά (ανάλογα της αρτηριακής)

Ομάδα III (κρύος και στεγνός): Υποάρδευση χωρίς συμφόρηση

PCWP $< 15 \text{ mmHg}$: ενδοφλέβια υγρά έως ότου ανέλθει σε επίπεδα $15\text{-}18 \text{ mmHg}$

PCWP $\geq 15 \text{ mmHg}$ και μέση αρτηριακή πίεση (MAP) $< 50 \text{ mmHg}$: ενδοφλεβια χορήγηση δοβουταμίνη

PCWP $\geq 15 \text{ mmHg}$ και MAP $\geq 50 \text{ mmHg}$ και ένδειξη (SAP $< 90 \text{ mmHg}$, επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία): ενδοφλεβια χορήγηση ινότροπα

PCWP $\geq 15 \text{ mmHg}$ και MAP $\geq 50 \text{ mmHg}$ χωρίς άλλη ένδειξη: ενδοφλεβια χορήγηση αγγειοδιασταλτικό (μείωση μεταφορτίου)

Ομάδα IV (Κρύος και υγρός): Υποάρδευση με συμφόρηση

ενδοφλεβια χορήγηση διουρητικά

μέση αρτηριακή πίεση (MAP)<50mmHg: ενδοφλέβια χορήγηση δοβουταμίνη
MAP≥50mmHg και ένδειξη (SAP<90mmHg, επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία): ενδοφλε-
βια χορήγηση ινότηροπα
MAP≥50mmHg χωρίς άλλη ένδειξη: ενδοφλεβια χορήγηση αγγειοδιασταλτικό (μείωση με-
ταφορτίου)

Τα τελευταία 20 έτη μόνο η λεβοσιμενδάνη-στην Ευρώπη-με ουσιώδη πλεονεκτήματα έναντι της δοβουταμίνης την δράση επί β-αποκλεισμού και τον χρόνο ημισείας ζωής-και η νεσιριτίδη έχουν εγκριθεί ως νεώτερα φάρμακα για την αντιμετώπισης της οξείας συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας, παρά τα ουδέτερα αποτελέσματα των μεγάλων μελετών τους .

Η χρήση αναστολέων της αντιδιουρητικής ορμόνης για την αντιμετώπιση της υποτονικής υπερογκαιμικής υπονατριαιμίας συνιστάται σε επίπεδο IIbB στις αμερικανικές οδηγίες. Παρά το γεγονός ότι και οι δύο οδηγίες συνιστούν την στέρηση ύδατος και άλατος, με επίπεδο από-δειξης C κλινικές μελέτες δεν φαίνεται να υποστηρίζουν αυτήν την σύσταση.

Τα διουρητικά αποτελούν χρήσιμα φάρμακα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Τα διουρητικά της αγκύλης αυξάνουν την απέκκριση νατρίου μέχρι 20-25% , αυξάνουν την αποβολή νερού και διατηρούν τις θεραπευτικές τους ιδιότητες μέχρι ση-μαντικού περιορισμού της νεφρικής λειτουργίας. Σε αντίθεση τα θειαζιδικά διουρητικά αυξάνουν την κλασματική απέκκριση νατρίου μόνο κατά 5 με 10%, έχουν την τάση να μει-ώνουν την κάθαρση νερού και χάνουν την δραστικότητα τους όταν επηρεάζεται η νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 40 ml per min). Η βραχυπρόθεσμη διουρη-τική θεραπεία οδηγεί σε μείωση της φλεβικής συμφόρησης και σε μεσο-πρόθεσμες μελέτες φαίνεται να βελτιώνουν την καρδιακή λειτουργία, ενώ δεν υπάρχουν μελέτες μακροπρόθε-σμης επίδρασης στη θνητότητα και νοσηρότητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτό που πρέπει να γνωρίζει ο θεράπων είναι ότι ενώ τα διουρητικά είναι τα μόνα φάρμακα που βελ-τιώνουν άμεσα τη συμπτωματολογία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και ελέγχουν την κα-τακράτηση υγρών, δεν μπορεί να χορηγούνται ως μονοθεραπεία σε ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας καθώς δεν μπορούν να διατηρήσουν κλινική σταθεροποίηση για μεγάλο χρονικό διάστημα εάν δεν συνδυάζονται από β-αποκλειστή ή α-ΜΕΑ. Το μεγάλο πρόβλημα που παρτηρείται στη χρόνια χορήγηση διουρητικών είναι η εμφάνιση ανθεκτικότητας στη χορήγησή τους. Η κατάσταση αυτή οφείλεται στην υπεραιμία του γαστρεντερικού συστήματος που προκαλεί ανεπαρκή απορρόφηση των φαρμάκων, σε νευ-ροορμονικούς μηχανισμούς, σε υπερτροφία του άπω νεφρικού σωληναρίου, σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση λόγω χαμηλής παροχής ή σε μειωμένη νεφρική απέκκριση λόγω νεφρικής ανεπάρκειας ή χρήσης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Η αντιμετώπιση περι-λαμβάνει ενδοφλέβια χορήγηση διουρητικών αγκύλης, συνδυασμό με θειαζιδικά ή ανταγωνι-στές αλδοστερόνης, χορήγηση ινότηροπων φαρμάκων και αγγειοδιασταλτικών και αφαίρεση περίσσειας υγρών με τη μέθοδο της υπερδιήθησης ή αιμοδιήθησης. Στην πράξη, στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια χρησιμοποιούνται τα διουρητικά της αγκύλης, με τα θειαζιδικά και τα καλιοσυντηρητικά (ανταγωνιστές της αλδοστερόνης και μη) να χρησιμοποιούνται επικουρικά. Οι ανταγωνιστές της αντιδιουρητικής ορμόνης έχουν εγκριθεί, ως ανεφάρθη, μόνον για την θεραπεία της υπονατριαιμίας που συνοδεύει την καρδιακή ανεπάρκεια μετά την σταθεροποί-ηση του ασθενούς.

Συνοπτικά:

1. Τα διουρητικά της αγκύλης αναστέλλουν τον συµµεταφορέα νατρίου/καλίου/χλωρίου στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle



2. Τα θειαζιδικά και συγγενικά (thiazide-like) διουρητικά αναστέλλουν τον συμμεταφορέα νατρίου/χλωρίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο

3. Τα καλιοσυντηρητικά δρουν είτε αναστέλλοντας την δράση της αλδοστερόνης επί των αθροιστικών σωληναρίων, που διεγείρει την αντλία νατρίου/καλίου στην βασικοπλάγια επιφάνεια (σπιρονολακτόνη - επλερενόνη), είτε άμεσα επί των διαύλων νατρίου στην κορυφαία επιφάνεια των κυττάρων (τριαμετέρνη - αμιλορίδη)

Παρά το γεγονός ότι ορισμένες μελέτες κατέδειξαν αύξηση της επιβίωσης με την χρήση διουρητικών, μεταanalύσεις σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, αναφέρουν ότι, σε συστολική και διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια, τόσο η ολική θνητότητα όσο και οι επανεισαγωγές λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ευρέθησαν αυξημένες σε ασθενείς λαμβάνοντες διουρητικά, για αυτό και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση τους θα έπρεπε να έπεται του περιορισμού λήψης ύδατος και της μεγιστοποίησης της αναστολής του άξονος και μόνο σε συμπτωματικούς ασθενείς. Εναλλακτικές θεραπείες, ώστε να αποφευχθεί η χρήση υψηλών δόσεων διουρητικών έχουν προστεθεί στις επιλογές μας, όπως η υπερδιήθηση (ultrafiltration). Κατά την διαδικασία αυτή το αίμα έρχεται σε επαφή με μια ημιδιαπερατή (ήτοι όχι διαπερατή σε ουσίες υψηλού μοριακού βάρους) μεμβράνη και, με οδηγό πίεση την πίεση του αίματος ή εφαρμοζόμενη εξωγενή πίεση, υγρό και διαλύτες διαβαίνουν την μεμβράνη διατηρώντας τις σχετικές τους συγκεντρώσεις. Κατ' αυτόν τον τρόπο αφαιρείται κυρίως εξωαγγειακός όγκος, ενώ ο ενδαγγειακός διατηρείται σχετικά σταθερός (με ρύθμιση του ρυθμού αφαίρεσης όγκου). Οι μείζονες διαφορές με την αιμοκάθαρση είναι ότι αφ' ενός η κίνηση των μορίων ακολουθεί κλίση πίεσεως και όχι κλίσεις συγκεντρώσεως, επομένως δεν χρειάζεται υγρό αιμοκάθαρσης, αφ' ετέρου το διήθημα εμφανίζει κατά το μάλλον ή ήττον ίδεις συγκεντρώσεις ηλεκτρολυτών με το πλάσμα. Εν τούτοις, η μελέτη UNLOAD δεν ανέδειξε καμία προστατευτική επίδραση της υπερδιήθησης στην νεφρική λειτουργία και επιπλέον δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ του αφαιρεθέντος όγκου και της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες είναι φειδωλές με την χρήση υπερδιήθησης, IIbB στις αμερικανικές (βάσει της UNLOAD) και με την σημείωση ότι, παρά το γεγονός ότι συνιστάται, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά της σε καρδιακή ανεπάρκεια δεν έχει τεκμηριωθεί, στις ευρωπαϊκές. Παρά το γεγονός ότι τα αγγειοδιασταλτικά, μειώνοντας το προφορτίο και το μεταφορτίο, αυξάνουν τον όγκο παλμού, μειώνοντας και την νευρορμονική ενεργοποίηση, είναι αμφίβολη η επίδρασή τους στην δύσπνοια και στην πρόγνωση των ασθενών. Η χρήση της νιτρογλυκερίνης και του νιτροπρωσικού συνιστάται από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία σε ασθενείς με συστολική πίεση μεγαλύτερη των 110mmHg, άνευ αντενδείξεων (σοβαρή στένωση αορτικής και μιτροειδούς για αμφότερα και προσοχή στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου για το νιτροπρωσικό λόγω φαινομένου υποκλοπής— IIaB και IIbB αντίστοιχα. Αντίστοιχα, οι αμερικανικές οδηγίες συνιστούν την χρήση οιοδήποτε από τα τρία αγγειοδιασταλτικά φάρμακα για την ανακούφιση της δυσπνοίας επί απουσίας συμπτωματικής υποτάσεως – IIbA.

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA) αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται στις συνιστώμενες δοσολογίες. Οι κυριότερες παρενέργειες από τη χρήση α-MEA είναι βήχας (5-10%), υπόταση, νεφρική ανεπάρκεια (5-15%), υπερκαλιαιμία και αγγειοοίδημα (1%). Οι μεταβολές στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση και αύξηση της κρεατινίνης ορού είναι μικρές σε άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Παρ' όλο που πολλές μελέτες έχουν αποδείξει το αναμφισβήτητο ρόλο των α-MEA στη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, υπήρξαν πολυκεντρικές μελέτες που υποδήλωναν ότι η χορήγηση του αυξάνει τις τιμές κρεατινίνης ορού, η οποία όμως δεν φαίνεται να υπερβαίνει το 15%

- Αναθεώρηση των χορηγούμενων δόσεων σε διουρητικά και άλλα αγγειοδιασταλτικά
- Αποφυγή έντονης διούρησης πριν την έναρξη της αγωγής με α-MEA
- Έναρξη αγωγής το βράδυ, ώστε να αποφευχθεί υποτασικό επεισόδιο με τη κατακεκλιμένη θέση
- Έναρξη με χαμηλή δόση
- Σε περίπτωση επιδείνωσης νεφρικής λειτουργίας διακοπή της θεραπείας
- Αποφυγή καλιοσυντηρητικών διουρητικών
- Αποφυγή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων
- Έλεγχος αρτηριακής πίεσης και ηλεκτρολυτών 15 ημέρες, 3 και 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Η αγωγή αναστολής του νευρομονικού άξονα έχει αναδειχθεί σε ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας και είναι η αγωγή που μετέβαλε την φυσική πορεία της νόσου τα τελευταία 20 χρόνια. Στην ίδια κατηγορία φαρμάκων ανήκει η συνδυαστική αγωγή βαλζαρτάνης με το sacubitril (αναστολέα της αποδόμησης νατριουρητικών πεπτιδίων, και άλλων αγγειοδραστικών ουσιών όπως η βραδυκινίνη. Με τη χορήγηση της συνδυαστικής αυτής θεραπείας σε ασθενείς συστολική καρδιακή ανεπάρκεια (KE<35%, NYHA II-IV) χωρίς σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR>30ml), σε ασθενείς που ήδη ελάμβαναν αγωγή με α-MEA ή ανάλογο αναστολέα υποδοχέα 1 της αγγιοτενσίνης II, η μελέτη PARADIGM-HF έδειξε μείωση 21% της καρδιαγγειακής θνητότητας και επανανοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια, 21% μείωση επανανοσηλειών, 14% μείωση ολικής θνητότητας. Η ευεργετική δράση ήταν επίσης εμφανής σε ασθενείς με χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης ή κοιλιακή μαρμαρυγή, ενώ συνοδεύτηκε με βελτίωση της ποιότητας ζωής. Η μελέτη αυτή αναδεικνύει την επίτευξη οφέλους από την χορήγηση συνδυαστικής αγωγής αναστολής αγγειοσύσπασης και αγγειοδιασταλτικής που οδηγεί σε μείωση της ίνωσης, της υπερτροφίας, τους αυξημένου τόνου του συμπαθητικού και αύξησης της νατριούρησης και διούρησης, ενώ ανοίγει νέους δρόμους για την χορήγηση της συνδυαστικής αγωγής και σε άλλες καταστάσεις.

Ανταγωνιστές υποδοχέων 1 αγγιοτενσίνης II (ARBs)

Παρ' ότι η θεραπεία εκλογής παραμένει η χορήγηση α-MEA, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων I αγγιοτενσίνης II, αποτελούν μια καλή εναλλακτική λύση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που δεν ανέχονται τους α-MEA λόγω παρενεργειών (βήχα, αγγιοοίδημα). Από την κατηγορία αυτή έχουν μελετηθεί στην καρδιακή ανεπάρκεια η valsartan και η candesartan. Η συγχορήγηση α-MEA με ARBs έχει βρεθεί σε δύο μελέτες να προκαλεί μικρή μείωση στη νοσηρότητα και μικρή έως καθόλου μείωση στη θνητότητα.

Ανταγωνιστές αλδοστερόνης

Παρ' όλο που η βραχυπρόθεσμη θεραπεία με διπλό αποκλεισμό του άξονα ρενίνης-αγγιοστενσίνης μειώνει και τα επίπεδα αλδοστερόνης, η δράση αυτή δεν παραμένει. Η σπιρονολακτόνη αποτελεί το πιο γνωστό ανταγωνιστή αλδοστερόνης και σε μεγάλη μελέτη όταν προστέθηκε σε χαμηλή δόση 12,5 mg ημερησίως σε συγχορήγηση με α-MEA σε ασθενείς NYHA class III-IV, μείωση τη θνητότητα κατά 30%, και τη νοσηρότητα κατά 35% στα 2 χρόνια της παρακολούθησης. Τα συμπληρώματα καλίου είχαν διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενώ υπήρχε συχνή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου ορού και της νεφρικής λειτουργίας. Ο νεότερος ανταγωνιστής αλδοστερόνης eplerenone μελετήθηκε σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ίσο ή μικρότερο του 40% και έδειξε μείωση της θνητότητας από 13.6% σε 11.8% στο χρόνο παρακολούθησης.



Η συνχορήγηση τριπλού αποκλεισμού του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης μέχρι να δημοσιευτούν τα αποτελέσματα μεγάλων κλινικών μελετών δεν συνιστάται.

Γενικώς τα ινότροπα έχουν εγκαταλειφθεί ως φάρμακα για την χρονία θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας επί μη ύπαρξης συγκεκριμένων ενδείξεων ή παρηγορητικής φροντίδας (IIIB στις αμερικανικές οδηγίες 2013) λόγω της αυξημένης θνητότητας και νοσηρότητας. Αυτό έχει αποδοθεί στην χρονίως αυξημένη συγκέντρωση ενδοκυττάριου ασβεστίου, που μεταβάλλει την γονιδιακή έκφραση (μέσω CaM κινασών), προδιαθέτει σε αποπτωτικό θάνατο (ενεργοποίηση καλπαΐνης), πυροδοτεί όψιμες μετεκπολώσεις και δυνητικά αρρυθμίες. Στην δε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια έχουν θέση ως βραχυπρόθεσμα μέτρα για την σταθεροποίηση του ασθενούς (IIbB και IC για ασθενείς με υπόταση και σε καταπληξία αντίστοιχα στις αμερικανικές οδηγίες) και αυτό γιατί, πέραν των μακροπρόθεσμων συνεπειών, προκαλούν και άμεση απόπτωση του διαχειμάζοντος μυοκαρδίου (ιδιαίτερα η δοβουταμίνη, μέσω αύξησης της κατανάλωσης οξυγόνου).

Η λεβοσιμενδάνη αποτελεί ένα ινότροπο φάρμακο που αυξάνει την σύνδεση του ασβεστίου με την τροπονίνη C, προκαλεί μείωση μεταφορτίου (αγγειοδιαστολή), αύξηση συσταλτικότητας (ινοτροπία), μειωμένη αρρυθμογένεση (όχι αύξηση των διαστολικών επιπέδων ασβεστίου), όχι αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου (επίδραση στην πρόσδεση μυοσίνης – ακτίνης δια της δράσης στην τροπονίνη-C, ουδέτερη επίδραση επί της μυοκαρδιακής ενεργητικής απόδοσης, αντιαποπτωτική δράση και μεγάλο χρόνο ημισείας ζωής. Πράγματι, στην μελέτη LIDO, σε ασθενείς με σοβαρή συστολική καρδιακή ανεπάρκεια, φάνηκε να πλεονεκτεί έναντι της δοβουταμίνης, τόσο από πλευράς αιμοδυναμικών αποτελεσμάτων (σχεδόν σε διπλάσιο ποσοστό επίτευξη του στόχου, ήτοι αύξηση της παροχής κατά 30% και μείωση της PCWP κατά 25%) όσο και από πλευράς θνητότητας στους 6 μήνες (26% έναντι 38% στην ομάδα της δοβουταμίνης, $p=0.029$). Εν τούτοις, στην μεγάλη μελέτη SURVIVE σε δείγμα άνω των 1300 ασθενών, φάνηκε ότι μόνο αναφορικά με την μείωση των επιπέδων BNP τις πρώτες πέντε ημέρες θεραπείας κατεδείχθη υπεροχή της λεβοσιμενδάνης έναντι της δοβουταμίνης ($p<0.001$). Η θνητότητα στους 6 μήνες δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων, καίτοι σημειώθηκε μια ελαφρά, μη στατιστικά σημαντική, υπεροχή της λεβοσιμενδάνης σε ασθενείς που ελάμβαναν β-αποκλειστές. Η σερελαξίνη είναι η ανασυνδυασμένη μορφή μίας φυσικώς υπάρχουσας ορμόνης, της ρελαξίνης, η οποία θεωρείται ότι μεσολαβεί στις αιμοδυναμικές μεταβολές της κυήσεως (αύξηση καρδιακής παροχής, αύξηση νεφρικής αιματικής ροής με αύξηση της κάθαρσης της, αυξημένη αρτηριακή διατασιμότητα). Συγκεκριμένα, αναστέλλει την δράση της αγγειοτασίνης II και της ενδοθηλίνης, ενώ αυξάνει την παραγωγή του NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, διεγείροντας την συνθάση του NO. Επιπλέον, εμφανίζει θετική ινóτροπη δράση, ισχυρότερη αυτής της αγγειοτασίνης II και της ισοπροτερενόλης, κυρίως μέσω επαγωγής της φωσφορυλίωσης των πρωτεϊνών των μυοϊνιδίων από την πρωτεϊνική κινάση C, που οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία στην δράση του ασβεστίου (παρόμοιος μηχανισμός με την λεβοσιμενδάνη, ινοτροπία άνευ αυξημένης κατανάλωσης οξυγόνου).

Στην μελέτη RELAX-AHF μελέτηθηκε η αποτελεσματικότητα της σερελαξίνης σε 1161 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (50% με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης) με συστολική πίεση εισαγωγής τουλάχιστον 125mmHg. Βελτίωση της δυσπνοίας παρατηρήθηκε κατά τις πρώτες 5 ημέρες της μελέτης μόνο με την μία κλίμακα μέτρησης. Επίσης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τους νεφρούς ήταν στατιστικώς σημαντικά λιγότερες στην ομάδα της σερελαξίνης ($p=0.03$). Ωστόσο, το σημαντικότερο εύρημα ήταν η μείωση της θνητότητας (καρδιαγγειακής

και ολικής) στις 180 ημέρες (HR 0.63, $p=0.019$), η οποία όμως, παραδόξως, δεν συνοδευόταν από μείωση των επανεισαγωγών σε αυτό το διάστημα. Η σερελαξίνη φαίνεται ότι μέσω του cAMP (ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης, αναστολή της φωσφοδιεστεράσης) κινητοποιεί τον NF-κΒ και την ακολουθία των MAP κινασών (mitogen activated protein kinases, πρωτεϊνικές κινάσες που ενεργοποιούνται από μιτογόνα) – αντιαποπτωτική δράση, μέσω της πρωτεϊνικής κινάσης B (Akt κινάση) ενεργοποιεί την συνθάση του NO (αγγειοδιαστολή). Οι επιδράσεις στον πυρήνα έχουν ως συνέπεια των αυξημένη σύνθεση συνθάσης του NO.

Η μακροχρόνια διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος αυξάνει τον όγκο των κοιλιών, προκαλεί περιφερική αγγειοσύσπαση και εμποδίζει την απέκκριση νατρίου από τους νεφρούς. Η νοραδρεναλίνη προκαλεί καρδιακή υπερτροφία, αυξάνει τον αυτοματισμό των μυοκαρδιακών κυττάρων προκαλώντας αρρυθμίες αυξάνει το καρδιακό έργο με αύξηση της καρδιακής συχνότητας, ενώ ενεργοποιεί τη διαδικασία της οξειδωσης και της απόπτωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων. Οι β αποκλειστές που έχουν μελετηθεί στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι η bisoprolol, η βραδείας αποδεσμευσης metoprolol (succinate) και η carvedilol (αναστολέας α-1, β-1 και β-2). Η χορήγησή τους συνιστάται σε όλους τους ασθενείς σταδίων II-IV, που ήδη λαμβάνουν α-MEA, ξεκινώντας από χαμηλές δόσεις με σταδιακή αύξηση. Οι αντενδείξεις χορήγησης τους είναι η συμπτωματική βραδυκαρδία/ υπόταση και η σοβαρή πνευμονική νόσος. Η έναρξη αγωγής με β-αποκλειστή μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση υγρών, η οποία είναι πιο έκδηλη σε ασθενείς που είχαν ήδη κατακράτηση υγρών προ της θεραπείας. Στην περίπτωση αυτή ο ασθενής χρήζει τακτική παρακολούθηση με ενίσχυση της διουρητικής αγωγής.

Η χρήση των ωμέγα 3 λιπαρών οξέων (n-3 PUFA) φαίνεται να μειώνει την θνητότητα και καρδιαγγειακή νοσηρότητα σε ασθενείς που λαμβάνουν α-MEA, β αποκλειστές και αναστολείες των μυελοκορτικοειδών. Τα δεδομένα προέρχονται κυρίως από την μελέτη GISSI-HF PUFA όπου 6975 ασθενείς με NYHA class II-IV συμπτώματα και KE $\leq 40\%$ τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο (placebo) ή 1 g ημερησίως n-3 PUFA. Στην ήδη υπάρχουσα αγωγή, η οποία όμως υπολειπόταν σε στατίνη. Η μέση παρακολούθηση των 3.9 ετών έδειξε 10% μείωση της θνητότητας και 7% μείωση των ολικών καρδιαγγειακών νοσηλειών, αλλά καμμία στατιστική σημαντική μείωση των επανεισαγωγών για καρδιακή ανεπάρκεια. Τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν από την άλλη μελέτη OMEGA που ακολούθησε η οποία ανέδειξε ουδέτερο ρόλο από την χρήση των n-3 PUFA.

Όσο αφορά την χρήση στατίνης στην καρδιακή ανεπάρκεια, η μελέτη Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) και η μελέτη GISSI-HF συνέκριναν την ροσουβαστατίνη με την εικονική θεραπεία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, δεν ανέδειξαν μείωση της καρδιαγγειακής και ολικής θνητότητας.

Η θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας έχει να επιδείξει σημαντικά βήματα τα τελευταία χρόνια. Από τις πιο γνωστές μελέτες που έδειξαν κλινικό όφελος είναι η PARADIGM. Η μελέτη εκτίμησε την χορήγηση εναλαπρίλης 20 mg έναντι του συνδυασμού βαλζαρτάνης με τον αναστολέα της νεπριλιζίνης, sacubitrila (με την κωδική ονομασία LCZ696) σε 8442 ασθενείς, μέσης ηλικίας 63.8 έτη, 20% γυναίκες, 66% λευκής φυλής, με NYHA τάξη II-IV και κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας $\leq 40\%$. Τα θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια ήταν 13.3% στην ομάδα του LCZ696 έναντι 16.5% στην enalapril (HR=0.8; 95% CI, 0.71-0.89), ενώ οι επανανοσηλείες ήταν κατά 21% λιγότερες στην ομάδα του LCZ696 ($P<.001$). Οι συνήθειες



επιπλοκές του βήχα, αύξησης της κρεατινίνης και καλίου ήταν λιγότερες στην ομάδα του LCZ696. Η μελέτη αυτή αποτελεί μία από τις λίγες θετικές μελέτες στον τομέα της καρδιακής ανεπάρκειας των τελευταίων ετών.

Η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη της πορείας του ασθενούς με καρδιακή ανεπάρκεια ανεξαρτήτως αιτίας. Η θεραπεία της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας είναι αιτιολογική και εξατομικευμένη με στόχο την μείωση του προφορτίου με χρήση διουρητικής αγωγής, τη μείωση του μεταφορτίου με χρήση ινοτρόπων και την αύξηση της συσταλτικότητας με τη χρήση ινοτρόπων φαρμάκων. Ιδιαίτερα σε παρουσία μετατριχοειδικής πνευμονικής υπέρτασης γίνεται προσπάθεια ταυτοποίησης των ασθενών που δύναται να ωφεληθούν από αγγειοδραστική θεραπεία. Από τις τέσσερις μεγάλες κατηγορίες αγγειοδραστικών φαρμάκων, ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθηλίνης, εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου, ενεργοποιητές αδενυλικής κυκλάσης ή προστανοειδή και ανταγωνιστές των υποδοχέων φωσφοδιεστεράσης 5, οι τελευταίοι σε μικρές μονοκεντρικές μελέτες έχουν δείξει σε ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια ότι βελτιώνουν την ικανότητα για άσκηση, παραμέτρους καρδιοαναπνευστικής κόπωσης και την ενδοθηλιακή λειτουργία. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι ασθενείς με πνευμονική υπέρταση και διατηρημένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, όπου η χορήγηση σιλδεναφίλης έδειξε να οδηγεί σε μείωση τις πνευμονικές αντιστάσεις και βελτίωση τους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας. Ωστόσο η παρουσία άλλων μελετών με αντικρουόμενα αποτελέσματα και η έλλειψη πολυκεντρικών τυχαιοποιημένων μελετών οδηγεί σε προβληματισμό για την χορήγησή τους. Καθώς οι ασθενείς που αναμένονται να βελτιωθούν από την χορήγηση τέτοιας αγωγής είναι με μικρού τύπου προ και μετατριχοειδική υπέρταση με υψηλή διαπνευμονική κλίση πίεσης, αναμένονται τα αποτελέσματα μεγαλύτερων σωστά σχεδιασμένων μελετών για την ευρεία αποδοχή της φαρμακευτικής αυτής αγωγής.

Από τα πιο χρησιμοποιούμενα φάρμακα στην ιατρική και ειδικότερα στην καρδιολογία είναι η δακτυλίτιδα. Μετά από μια περίοδο μακράς χρήσης, πέρασε σε φάση αμφισβήτησης, όπου με βάση τα δεδομένα τελευταίων μελετών που φαίνεται να υπάρχει ευεργετική επίδραση στην μείωση των επανανοσηλειών αλλά όχι της θνητότητας από τις μικρές ημερήσιες χορηγούμενες δόσεις, έχει πάρει ένδειξη IIβ σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ιδίως με συχνές περιόδους μη αντιρρόπησης. Η παραμονή ασθενούς σε χαμηλά κυκλοφορούντα επίπεδα ορού δακτυλίτιδας ($<0.9\text{ng/ml}$) φαίνεται να μειώνει τα ποσοστά επανανοσηλειών από την χορήγηση υψηλότερων δόσεων ή και διακοπής του φαρμάκου, αλλά το φάρμακο έχει πολλά περιθώρια να μελετηθεί υπό το εύρος της χορήγησης. Θεραπείας του νευροορμονικού άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης και β αποκλειστών.

Η ιβαμπραδίνη διατηρεί τη θέση της στην καρδιακή ανεπάρκεια σε ένδειξη IIα σε ασθενείς που υπό την αγωγή με β αποκλειστές διατηρούν καρδιακή συχνότητα άνω των 70 σφύξεων /λεπτό ή σε ένδειξη IIβ ως μονοθεραπεία (χωρίς την συγχορήγηση β αποκλειστή επί αντένδειξη ή μη ανοχής του) με δεδομένα από την μελέτη SHIFT όπου σε ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια και σε φλεβοκομβικό ρυθμό η συνχορήγηση ιβαμπραδίνης μείωσε την καρδιαγγειακή θνητότητα και επανανοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια κατά 18% σε σύγκριση με την συνήθη θεραπεία, βελτιώνοντας ταυτόχρονα την απόδοση της αριστερής κοιλίας και την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Η Αντιπηκτική αγωγή στην καρδιακή ανεπάρκεια λαμβάνει μια ιδιαίτερη θέση καθώς η ίδια η

καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μια κατάσταση υπερπηκτικότητας και έντονης θρομβογεννητικότητας, λόγω παρουσίας διαταραχής του ενδοθηλίου, στροβιλώδους ροής και χαμηλής παροχής και κλινικής επιβεβαίωσης από νεκροτομικά ευρήματα όπου στο 50% των αιφνίδιων θανάτων ανευρίσκεται πρόσφατος ενδαγγειακός θρόμβος. Η θέση της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς βαλβιδική νόσο είναι σε κολπική μαρμαρυγή και παρουσία τουλάχιστον ενός ακόμα παράγοντα από την κλίμακα CHAD₂DS₂VASc ή σε προσφατο θρομβωτικό επεισόδιο. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε κουμαρινικό αντιπηκτικό, ή αντιαιμοπεταλιακό οι μέχρι τώρα κλινικές μελέτες έδειξαν αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου στην ομάδα του κουμαρινικού αντιπηκτικού χωρίς ουσιώδη μεταβολή στην θνητότητα. Οι μελέτες των νεότερων αντιπηκτικών φαρμάκων (RELY, ROSKET AF, ARISTOTLE) συμπεριέλαβαν σε ποσοστά από 30-60% ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, δείχνοντας καλύτερη ασφάλεια στο Dabogatran 110 mg, καλύτερη αποτελεσματικότητα στα καταληκτικά σημεία με το dabigatran 150 mg,, ίδια ασφάλεια με το rivaroxaban και καλύτερη ασφάλεια και καλύτερη αποτελεσματικότητα με το apixaban, συγκρινόμενα πάντα με το κουμαρινικό αντιπηκτικό. Η σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκεια είναι ο σημαντικότερος παράγοντας που καθορίζει την κλινική πορεία των ασθενών ανεξάρτητα του τύπου της αντιπηκτικής αγωγής που τους χορηγείται. Από τα νεότερα φάρμακα η ιβαμπραδίνη υπό το πρίσμα νεότερων μελετών διατηρεί τη θέση της στην θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς σε φλεβοκομβικό ρυθμό που διατηρούν υψηλή καρδιακή συχνότητα παρά την χορηγούμενη αγωγή, βοηθώντας στην βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Το κύριο πρόβλημα που παρατηρείται στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι η ανεπαρκής τιτλοποίηση της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής και κυρίως των φαρμάκων του νευροορμονικού άξονα, των αναστολέων των μυελοκορτικοειδών και των β αποκλειστών. Είναι αναγκαία η χορήγηση ενημερωτικών από τα νοσοκομεία με πλήρεις πληροφορίες της χορηγηθείσας αγωγής, της αιτίας μη περαιτέρω τιτλοποίησής της ή της παρότρυνσης για περαιτέρω προσαρμογή των δόσεων των συνταγογραφούμενων φαρμάκων, όπως και την σύνδεση του ασθενούς με προγράμματα αποκατάστασης και ιατρεία καρδιακής ανεπάρκειας. Η δημιουργία βάσεων δεδομένων για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια θα αποδώσει πληροφορίες για την πορεία των ασθενών, το όφελος-κόστος της χορηγηθείσας αγωγής και θα καταγράψει τις ιατρικές και οικονομικές συνιστώσες της νόσου για την χώρα.

Βιβλιογραφία

1. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and 3983 life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 3984 (London, England). 2003;**361**:1843–1848. 3985
2. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and 4013 congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1991;**325**:293–302. 4014
3. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Rydén L, 4015 Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting 4016 enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study 4017 Group. *Circulation*. 1999;**100**:2312–2318. 4018



4. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, 4019 Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. Effect of carvedilol on the 4020 morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective 4021 randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;**106**:2194–2199. 4022
5. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;**353**:9–4023 13. 4024
6. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention 4025 Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;**353**:2001–2007. 4026
7. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Veldhuisen DJ Van, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal 4027 A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, 4028 Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol 4029 on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). 4030 *Eur Heart J*. 2005;**26**:215–225. 4031
8. McMurray JJ V, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf 4032 S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-4033 ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added 4034 trial. *Lancet (London, England)*. 2003;**362**:767–771. 4035
9. Granger CB, McMurray JJ V, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, 4036 Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-4037 ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-4038 Alternative trial. *Lancet (London, England)*. 2003;**362**:772–776. 4039
10. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic 4040 heart failure. *N Engl J Med*. 2001;**345**:1667–1675 Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, 3986 Goldman S, Flaker GC. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left 3987 ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular 3988 enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;**327**:669–677. 3989
11. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-3990 ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet (London, England)*. 3991 2001;**357**:1385–1390. 3992
12. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, Hamm CW, Flather M, Verheugt F, Shi H, Turgonyi E, Orri 3993 M, Vincent J, Zannad F. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial 3994 infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J*. 3995 2014;**35**:2295–2302. 3996

13. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. 4051 Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. 4052 *Lancet (London, England)*. 2010;**376**:875–885. 4053
14. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, 4054 Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart 4055 Failure. *N Engl J Med*. 2014;**371**:140830040023009.
15. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: A meta-4127 analysis. *Int J Cardiol*. 2015;**188**:99–101. 4128
16. Freeman J V, Reynolds K, Fang M, Udaltsova N, Steimle A, Pomernacki NK, Borowsky LH, 4129 Harrison TN, Singer DE, Go AS. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the 4130 ATRIA-CVRN study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;**8**:49–58.
17. Homma S, Thompson JLP, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, 4165 Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Anker SD, Lok DJ, 4166 Ponikowski P, Estol CJ, Lip GYH, Tullio MR Di, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, Valle ML del, 4167 Buchsbaum R. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 4168 2012;**366**:1859–1869.
18. Seferovic PM, Stoerk S, Filippatos G, Mareev V, Kavoliuniene A, Ristic AD, Ponikowski P, McMurray J, Maggioni A, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, Coats A, Piepoli M, McDonagh T, Riley J, Hoes A, Pieske B, Dobric M, Papp Z, Mebazaa A, Parissis J, Ben Gal T, Vinereanu D, Brito D, Altenberger J, Gatzov P, Milinkovic I, Hradec J, Trochu JN, Amir O, Moura B, Lainscak M, Comin J, Wikström G, Anker S; Committee of National Heart Failure Societies or Working Groups of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Organization of heart failure management in European Society of Cardiology member countries: survey of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the Heart Failure National Societies/Working Groups. *Eur J Heart Fail*. 2013 Sep;**15**(9):947-59
19. Pöss J, Link A, Böhm M. [Acute and chronic heart failure in light of the new ESC guidelines]. *Herz*. 2013 Dec;**38**(8):812-20.



Κλινική φαρμακολογία της εξετιμίμπης, της κολεσεβελάμης και των φιβρατών

Κωνσταντίνος Τζιόμαλος

Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Εισαγωγή

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως [1]. Τα αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης αποτελούν μείζονα τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων [2]. Η μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης με χορήγηση στατινών ελαττώνει σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα [3]. Συνεπώς, η LDL χοληστερόλη αποτελεί τον πρωτεύοντα στόχο της υπολιπιδαιμικής αγωγής και οι στατίνες τα φάρμακα εκλογής για την επίτευξη του στόχου της LDL χοληστερόλης [4]. Ωστόσο, σε ασθενείς που δεν μπορούν να πετύχουν το στόχο της LDL χοληστερόλης παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης ισχυρής στατίνης (δηλαδή 40-80 mg atorvastatίνης ή 20-40 mg rosuvastatίνης), μπορεί να προστεθεί εξετιμίμπη για την επίτευξη του στόχου [4]. Δεύτερη εναλλακτική επιλογή είναι η προσθήκη ρητινών δέσμευσης χολικών οξέων, με κύριο εκπρόσωπο την κολεσεβελάμη [4]. Εξάλλου, σε ασθενείς πολύ υψηλού και υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, δευτερεύων στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής μετά την επίτευξη του στόχου της LDL χοληστερόλης με χορήγηση στατίνης είναι η non-HDL χοληστερόλη και φάρμακο εκλογής για την επίτευξη του στόχου αυτού είναι η φενοφιβράτη [4]. Τέλος, σε ασθενείς με τριγλυκερίδια > 500 mg/dl, ο στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής είναι η ελάττωση των τριγλυκεριδίων για την ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης παγκρεατίτιδας και φάρμακα εκλογής είναι η φενοφιβράτη ή η γεμφιβροζίλη [4]. Στο παρόν κείμενο ανασκοπείται η κλινική φαρμακολογία της εξετιμίμπης, της κολεσεβελάμης και των φιβρατών.

Κλινική φαρμακολογία εξετιμίμπης

Η εξετιμίμπη δρα αναστέλλοντας την απορρόφηση χοληστερόλης από το λεπτό έντερο μέσω εκλεκτικής αναστολής του μεταφορέα χοληστερόλης Nieman-Pick C1-like protein στην ψηκτροειδή παρυφή [5]. Πρέπει να σημειωθεί ότι η παρουσία πολυμορφισμών που ελαττώνουν τη λειτουργικότητα της Nieman-Pick C1-like protein σχετίζεται με εκ γενετής ελαττωμένα επίπεδα της LDL χοληστερόλης κατά 12 mg/dl και αντίστοιχα μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου κατά 53%, υποδεικνύοντας ότι ο μηχανισμός δράσης της εξετιμίμπης θα επιφέρει ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου [6]. Η εξετιμίμπη δεν επιδρά στην απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών ή άλλων φαρμάκων. Μεταβολίζεται στο λεπτό έντερο και στο ήπαρ και απεκκρίνεται από τα κόπρανα. Έχει μακρά ημιπερίοδο ζωής (περίπου 22 ώρες). Χορηγείται μια φορά την ημέρα σε δόση 10 mg, οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς φαγητό. Η εξετιμίμπη δεν έχει αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και πρακτικά στερείται ανεπιθύμητων ενεργειών [5]. Ιδιαίτερα ο κίνδυνος αύξησης των τρανσαμινασών και της CK είναι ο ίδιος στους ασθενείς που λαμβάνουν στατίνη και συνδυασμό εξετιμίμπης και στατίνης [7]. Η δόση της εξετιμίμπης δε χρειάζεται τροποποίηση σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (στάδιο Child-Pugh 5-6). Η εξετιμίμπη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρότερη ηπατική ανεπάρκεια (στάδιο Child-Pugh ≥ 7), σε ασθενείς με αυξημένες τρανσαμινάσες και κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

Η προσθήκη εξετιμίμπης σε οποιαδήποτε στατίνη επιφέρει επιπλέον ελάττωση της LDL χοληστερόλης κατά 24% περίπου ενώ ως μονοθεραπεία ελαττώνει την LDL χοληστερόλη κατά 19% περίπου [7,8]. Επίσης, επιφέρει μικρή αύξηση της HDL χοληστερόλης (κατά 1-2%) και μέτρια μείωση των τριγλυκεριδίων (κατά 14%)[7,9].

Η μοναδική μελέτη που συνέκρινε την επίδραση της μονοθεραπείας με στατίνη και του συνδυασμού στατίνης/εξετιμίμπης στα καρδιαγγειακά συμβάματα είναι η μελέτη Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) [9]. Στην μελέτη αυτή, 18.144 ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύμβαμα (πριν < 10 μέρες) και μέσα επίπεδα LDL χοληστερόλης 95 mg/dl τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν σιμβαστατίνη 40 mg σε συνδυασμό με εξετιμίμπη ή placebo. Μετά από διάστημα παρακολούθησης 6 ετών, η επίπτωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη, στεφανιαία επαναγγείωση, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια) ήταν 6,4% μικρότερη στους ασθενείς που έλαβαν σιμβαστατίνη και εξετιμίμπη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν σιμβαστατίνη και placebo (32,7 έναντι 34,7% αντίστοιχα, $p = 0,016$). Θα πρέπει να τονιστεί ότι η μείωση αυτή του καρδιαγγειακού κινδύνου ήταν ανάλογη με την μείωση που θα επιτυγχανόταν αν η ελάττωση της LDL χοληστερόλης είχε επιτευχθεί με χορήγηση στατίνης. Με άλλα λόγια, η εξετιμίμπη φαίνεται ότι προκαλεί την ίδια ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τις στατίνες για την ίδια μείωση της LDL χοληστερόλης. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη πέτυχαν μέσα επίπεδα LDL χοληστερόλης 69 mg/dl, δηλαδή πέτυχαν το στόχο της LDL χοληστερόλης. Ωστόσο, η περαιτέρω ελάττωση της LDL χοληστερόλης με τη χορήγηση εξετιμίμπης (στα 54 mg/dl) επέφερε περαιτέρω ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Συνεπώς, φαίνεται ότι όσο χαμηλότερα επίπεδα LDL χοληστερόλης επιτυγχάνονται, τόσο μεγαλύτερη η ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (αύξηση των τρανσαμινασών ή της CK, ραβδομυόλυση, κ.ά.) δε διέφεραν μεταξύ των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη και εκείνων που έλαβαν σιμβαστατίνη και εξετιμίμπη. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης IMPROVE-IT, η προσθήκη εξετιμίμπης αποτελεί πρώτη επιλογή σε ασθενείς που δεν πετυχαίνουν το στόχο της LDL χοληστερόλης παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης ισχυρής στατίνης (ατορβαστατίνη 40 ή 80 mg ή ροσουβαστατίνη 20 ή 40 mg)[4].

Κλινική φαρμακολογία κολεσεβελάμης

Η κολεσεβελάμη δρα μέσω δέσμευσης των χολικών οξέων στο λεπτό έντερο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα της διακοπή του εντεροηπατικού κύκλου των χολικών οξέων και την ελάττωση των ενδοηπατικών συγκεντρώσεών τους, η οποία προκαλεί αυξημένη ηπατική μετατροπή χοληστερόλης σε χολικά οξέα, ελάττωση των ενδοηπατικών συγκεντρώσεων χοληστερόλης, αύξηση της έκφρασης των υποδοχέων της LDL στην κυτταρική μεμβράνη των ηπατοκυττάρων και τελικά μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης στο αίμα. Η κολεσεβελάμη δεν απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα και απεκκρίνεται αμετάβλητη στα κόπρανα. Το δοσολογικό της σχήμα είναι είτε 3 δισκία δις ημερησίως είτε 6 δισκία άπαξ ημερησίως μαζί με το φαγητό. Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης της κολεσεβελάμης σε υπερήλικες ή σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία. Επίσης, η κολεσεβελάμη μπορεί να χορηγηθεί με προσοχή κατά την κύηση και τη γαλουχία. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες της κολεσεβελάμης είναι από το γαστρεντερικό σύστημα και περιλαμβάνουν κυρίως δυσκοιλιότητα και αυξημένη αποβολή αερίων, ενώ λιγότερο συχνά προκαλεί μετεωρισμό, εμέτους, διάρροιες, κοιλιακό άλγος και δυσπεπτικά ενοχλήματα. Η κολεσεβελάμη επίσης μπορεί να δεσμεύσει άλλα συγχωρηγούμενα φάρμακα με αποτέλεσμα ελάττωση της δραστηότητάς



τους. Συνιστάται επομένως η λήψη άλλων συγχωρηγούμενων φαρμάκων να γίνεται τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη λήψη της κολεσεβελάμης. Ωστόσο, η κολεσεβελάμη δε φαίνεται να επιδρά στην αποτελεσματικότητα των στατινών ή της εξετιμίμπης και μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με αυτά τα φάρμακα [10].

Η προσθήκη κολεσεβελάμης σε οποιαδήποτε στατίνη επιφέρει επιπλέον ελάττωση της LDL χοληστερόλης κατά 9-16% ενώ ως μονοθεραπεία ελαττώνει την LDL χοληστερόλη κατά 12-19%. Αντίθετα, δεν έχει σημαντική επίδραση στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Αναφορικά με την επίδρασή της στα τριγλυκερίδια, δεν τα μεταβάλλει σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα, αλλά τα αυξάνει κατά 13-21% σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Συνεπώς, η κολεσεβελάμη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με τριγλυκερίδια $> 300 \text{ mg/dl}$ [10].

Η μόνη μελέτη που εκτίμησε την επίδραση των ρητινών δέσμευσης χολικών οξέων στα καρδιαγγειακά συμβάματα ήταν η Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial [11]. Στην μελέτη αυτή, 3.806 άνδρες με υπερχοληστερολαιμία και χωρίς καρδιαγγειακή νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν χολεστυραμίνη ή placebo. Μετά από διάστημα παρακολούθησης 7,4 ετών, η επίπτωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου (μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου και θάνατος από στεφανιαία νόσο) ήταν κατά 19% στους ασθενείς που έλαβαν χολεστυραμίνη. Παράλληλα, διαπιστώθηκε στους ασθενείς που έλαβαν χολεστυραμίνη μείωση του κινδύνου εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 19% και του κινδύνου θανάτου από στεφανιαία νόσο κατά 24%. Επίσης, η χορήγηση χολεστυραμίνης ελάττωσε τον κίνδυνο εμφάνισης στηθάγχης κατά 20% και διενέργειας αορτοστεφανιαίας παράκαμψης κατά 21%. Ωστόσο, η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε πριν από περισσότερα από 30 έτη και δεν είναι σαφές αν τα αποτελέσματά της αντανakλούν και την σημερινή πραγματικότητα. Συνεπώς, η κολεσεβελάμη αποτελεί δεύτερη επιλογή μετά την εξετιμίμπη σε ασθενείς που δεν πετυχαίνουν το στόχο της LDL χοληστερόλης παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης ισχυρής στατινής (ατορβαστατίνη 40 ή 80 mg ή ροσουβαστατίνη 20 ή 40 mg)[4].

Κλινική φαρμακολογία φιβρατών

Οι φιβράτες δρουν μέσω ενεργοποίησης των πυρηνικών υποδοχέων *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPAR) α , η οποία οδηγεί σε ελαττωμένη σύνθεση της VLDL και αυξημένη κάθαρση των τριγλυκεριδίων (με αποτέλεσμα ελάττωση των τριγλυκεριδίων), αύξηση της σύνθεσης της απολιποπρωτεΐνης A-I και A-II (με αποτέλεσμα αύξηση της HDL χοληστερόλης) και μεταβολή της κάθαρσης της LDL χοληστερόλης από την κυκλοφορία (αύξηση ή ελάττωση, ανάλογα με τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων). Η συνιστώμενη δόση της φενοφιβράτης είναι ένα δισκίο άπαξ ημερησίως, οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς τροφή, ενώ της γεμφιβροζίλης 1 δισκίο των 600 mg δις ημερησίως, μισή ώρα πριν το γεύμα. Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης των φιβρατών στους ηλικιωμένους. Ωστόσο, επειδή οι φιβράτες έχουν κυρίως νεφρική απέκκριση, η φενοφιβράτη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, ενώ η γεμφιβροζίλη χορηγείται σε μειωμένη δόση σε ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης $30\text{-}60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (1 δισκίο των 600 mg άπαξ ημερησίως) και αντενδείκνυται σε ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Οι φιβράτες αντενδείκνυνται επίσης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, σε ασθενείς με χολολιθίαση και κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Ο συνδυασμός φενοφιβράτης και στατινής δεν αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αύξησης των τρανσαμινασών ή της CK. Αντίθετα, ο συνδυασμός γεμφιβροζίλης και στατινών αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ραβδομύωσης και αντενδείκνυται. Ωστόσο, συνιστάται παρακολούθηση

των τρανσαμινασών και της CK κάθε 3 μήνες κατά το 1^ο έτος της χορήγησης φιβρατών. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αν οι τρανσαμινάσες αυξηθούν σε επίπεδα υψηλότερα του τριπλάσιου των ανώτερων φυσιολογικών τιμών ή αν η CK αυξηθεί σε επίπεδα υψηλότερα του πενταπλάσιου των ανώτερων φυσιολογικών τιμών. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια των φιβρατών είναι η δυσπεψία. Οι φιβράτες αυξάνουν επίσης την αντιπηκτική δράση της ασενοκουμαρόλης [12].

Οι φιβράτες ελαττώνουν τα τριγλυκερίδια κατά 25-50%. Ασθενείς με πολύ αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων εμφανίζουν τις μεγαλύτερες μειώσεις. Οι φιβράτες αυξάνουν επίσης τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης κατά 5-25%. Και πάλι, οι μεγαλύτερες αυξήσεις παρατηρούνται σε άτομα με χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης. Τέλος, οι φιβράτες ελαττώνουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης κατά 15-30% σε ασθενείς χωρίς ιδιαίτερα αυξημένα τριγλυκερίδια αλλά τα αυξάνουν κατά 5-10% σε ασθενείς με πολύ υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (> 400 mg/dl)[12].

Η μοναδική μελέτη που εκτίμησε την επίδραση της χορήγησης φιβράτης στα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς που λάμβαναν στατίνη είναι η μελέτη Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)[13]. Στην μελέτη αυτή, 5.518 διαβητικοί ασθενείς υπό αγωγή με σιμβαστατίνη 20-40 mg/μέρα τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν φενοφιβράτη 160 mg/μέρα ή placebo. Μετά από 4,7 έτη παρακολούθησης, η ετήσια επίπτωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια) δε διέφερε μεταξύ των ασθενών που έλαβαν συνδυασμό σιμβαστατίνης και φενοφιβράτης κι εκείνων που έλαβαν μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη (2,2 και 2,4% αντίστοιχα, $p = 0,32$). Ωστόσο, οι ασθενείς της μελέτης ACCORD δεν είχαν ιδιαίτερα υψηλά τριγλυκερίδια ή ιδιαίτερα χαμηλή HDL χοληστερόλη στην έναρξη της μελέτης (μέση τιμή 162 και 38 mg/dl αντίστοιχα) και ενδεχομένως γι' αυτό η προσθήκη φενοφιβράτης δεν ελάττωσε τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Αντίθετα, η υποομάδα των ασθενών με μικτή δυσλιπιδαιμία (τριγλυκερίδια ≥ 204 mg/dl και HDL χοληστερόλη ≤ 34 mg/dl, $n = 941$) είχαν 70% υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς μικτή δυσλιπιδαιμία και επιπλέον στην υποομάδα αυτή η χορήγηση φενοφιβράτης ελάττωσε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο κατά 31% σε σύγκριση με το placebo. Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι η αλληλεπίδραση της επίδρασης της φενοφιβράτης στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο μεταξύ ασθενών με και χωρίς μικτή δυσλιπιδαιμία δεν ήταν σημαντική ($p = 0,057$) και ότι αυτή η ευνοϊκή δράση της φενοφιβράτης δεν μπορεί να θεωρηθεί βέβαιη αλλά μόνο επιτρέπει τη διατύπωση υποθέσεων για την ωφέλειά της, καθώς δε διαπιστώθηκε ελάττωση της επίπτωσης του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης. Συνεπώς, λόγω των περιορισμένων στοιχείων για την επίδραση του συνδυασμού φενοφιβράτης και στατίνης στα καρδιαγγειακά συμβάματα, ο συνδυασμός αυτός θα μπορούσε να χορηγηθεί σε ασθενείς πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (δηλ. με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, σακχαρώδη διαβήτη με συνοσηρότητες ή βλάβη οργάνων-στόχων, ή SCORE ≥ 10), ή υψηλού (δηλ. με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς συνοσηρότητες ή βλάβη οργάνων-στόχων, SCORE 5-9, ή ένα μεμονωμένο ιδιαίτερα παθολογικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου), οι οποίοι μετά την επίτευξη του στόχου της LDL χοληστερόλης με χορήγηση στατίνης έχουν τριγλυκερίδια > 200 mg/dl, ώστε να επιτευχθούν επίπεδα non-HDL χοληστερόλης (ολική χοληστερόλη – HDL χοληστερόλη) < 100 ή < 130 mg/dl αντίστοιχα (δευτερεύων στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής).

Σε ασθενείς με τριγλυκερίδια > 440-500 mg/dl, ο πρωτεύων στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής είναι η ελάττωση των τριγλυκεριδίων ώστε να ελαττωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης παγκρεατίτιδας. Στους ασθενείς αυτούς συνιστάται η χορήγηση φενοφιβράτης ή γεμφιβροζί-



λης, μόνων ή σε συνδυασμό με ω-3 λιπαρά οξέα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η μονοθεραπεία με γεμφιβροζίλη ελάττωσε τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε δύο μεγάλες μελέτες σε άνδρες χωρίς ή με στεφανιαία νόσο (Helsinki Heart Study (n = 4.081) και Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (n = 2.531))[14,15]. Αντίθετα, η μονοθεραπεία με φενοφιβράτη δεν είχε σημαντική επίδραση στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο στην μελέτη Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Trial (FIELD)(n = 9.795 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο)[16]. Ωστόσο, και στην μελέτη FIELD, στην υποομάδα των 2.014 ασθενών με μικτή δυσλιπιδαιμία (τριγλυκερίδια ≥ 202 mg/dl και HDL χοληστερόλη ≤ 40 mg/dl (άνδρες) ή < 50 mg/dl (γυναίκες)), η χορήγηση φενοφιβράτης ελάττωσε τα καρδιαγγειακά συμβάματα κατά 27% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [17].

Βιβλιογραφία

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385:117-71.
2. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-39.
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
4. Authors/Task Force Members, Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;253:281-344.
5. Hammersley D, Signy M. Ezetimibe: an update on its clinical usefulness in specific patient groups. *Ther Adv Chronic Dis* 2017;8:4-11.
6. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators, Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014;371:2072-82.
7. Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, Davies GM, Catapano AL. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2009-26.
8. Pearson TA, Ballantyne CM, Veltri E, et al. Pooled analyses of effects on C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol in placebo-controlled trials of ezetimibe monotherapy or ezetimibe added to baseline statin therapy. *Am J Cardiol* 2009;103:369-74.

9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97.
10. Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG. Colesevelam: a new and improved bile acid sequestrant? Curr Pharm Des 2013;19:3115-23.
11. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984;251:351-64.
12. Feingold K, Grunfeld C. Triglyceride Lowering Drugs. 2017 Jan 20. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425699/>
13. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563-74.
14. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 1987;317:1237-45.
15. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med 1999;341:410-8.
16. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1849-61.
17. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. Diabetes Care 2009;32:493-8.

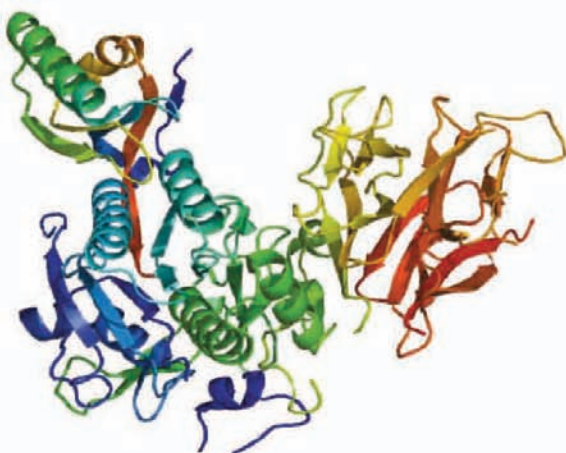
Η κλινική φαρμακολογία των PCSK9 αναστολέων

Βασίλης Άθυρος

Αναπλ. Καθηγητής Παθολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο,
Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Ιπποκράτειο Νοσοκομείο

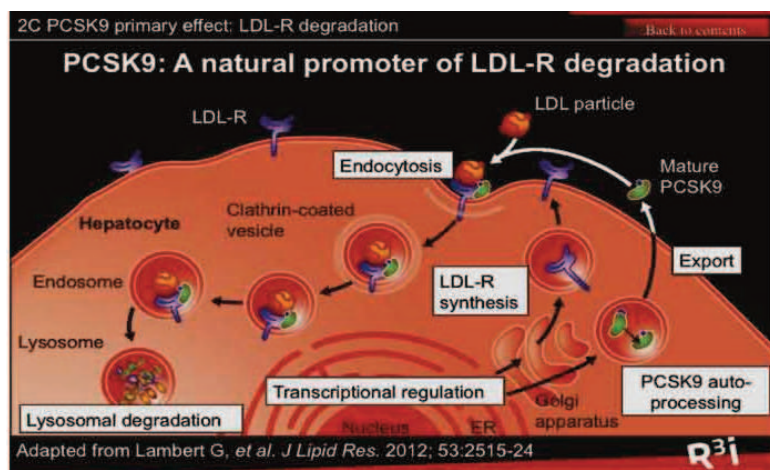
Η πρωτεΐνη - ένζυμο proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) (**Σχήμα 1**) παράγεται στο ήπαρ και είναι πολύ σημαντική, γιατί εμπλέκεται στο μεταβολισμό των λιπιδίων και κυρίως της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) (**Σχήμα 1**).

Σχήμα 1



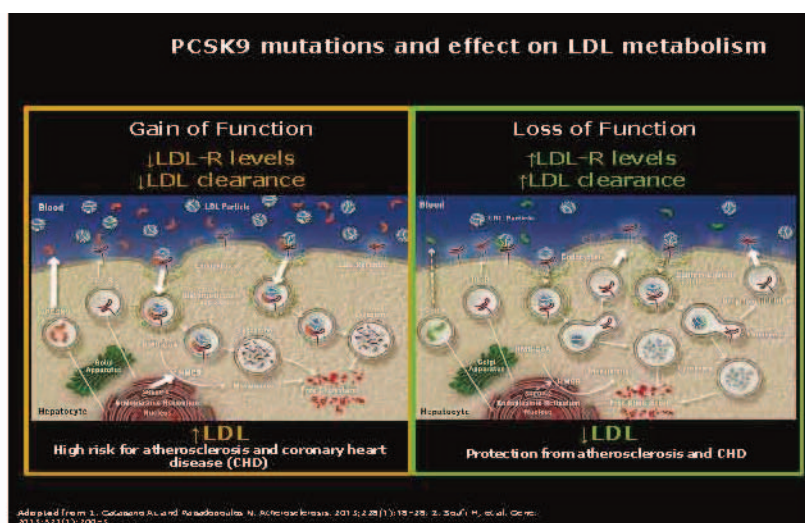
Μελέτες έδειξαν ότι η PCSK9 προσδένεται με τον υποδοχέα LDL (LDLR) και προωθεί την αποδόμηση του στα λυσοσώματα των κυττάρων. Ο υποδοχέας LDLR παράγεται από το ενδοπλασματικό δίκτυο των κυττάρων (κυρίως του ήπατος) και εγκαθίσταται σε κοίλωμα της κυτταρικής επιφάνειας, όπου συνδέεται με ένα μόριο LDL (**Σχήμα 2**). Το σύμπλεγμα LDL και LDLR εισέρχεται από την κυτταρική μεμβράνη στο κύτταρο (έτσι ελαττώνεται η LDL του αίματος) και παραδίδει το μόριο LDL στα λυσοσώματα, όπου αποδομείται, ενώ ο LDLR ανακυκλώνεται προς την επιφάνεια του κυττάρου. Αυτό συμβαίνει περίπου 150 φορές για κάθε LDLR. Στη συνέχεια δρα η PCSK9, ως μηχανισμός παλίνδρομης αρνητικής αυτορρύθμισης και αποδομεί τον LDLR. Το κύτταρο στη συνέχεια παράγει νέους LDLR σε ένα ατέρμονα επαναλαμβανόμενο κύκλο.

Σχήμα 2

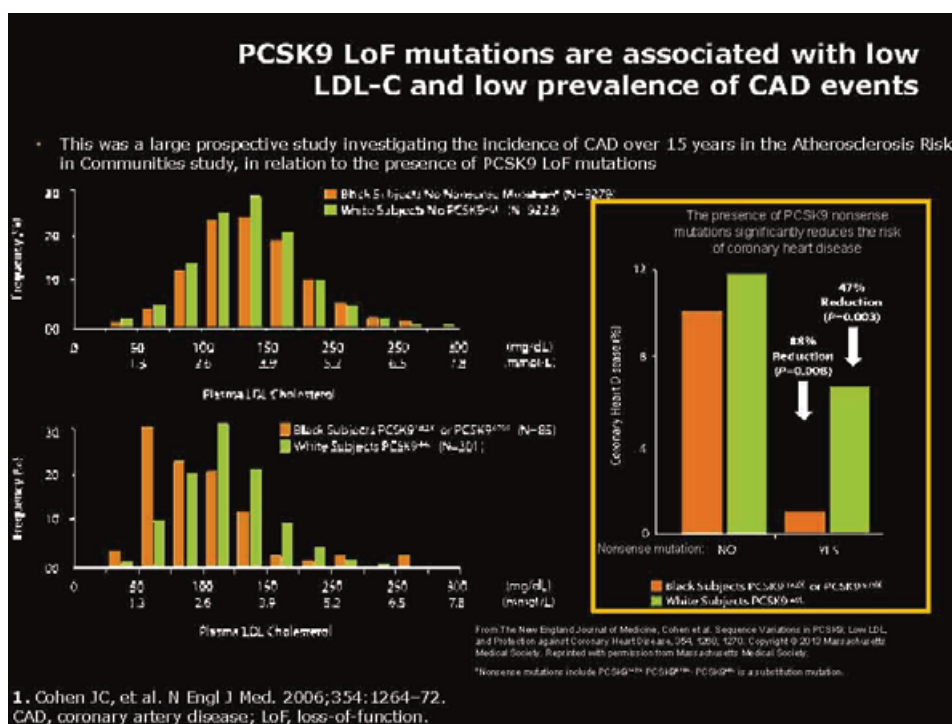


Πριν από 10 περίπου χρόνια διαπιστώθηκε η κλινική σημασία της PCSK9. Γενετική ανάλυση ατόμων που συμμετείχαν στην μεγάλη μελέτη Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), έδειξε ότι σημειακές μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας (loss of function) στο μόριο της PCSK9, κυρίως σε άτομα αφρικανικής καταγωγής, σχετίζονταν με ελαττωμένα κατά 15-44% επίπεδα LDL χοληστερόλης (χωρίς αλλαγή των επιπέδων του mRNA του LDLR) και με ελαττωμένη μέχρι και 88% επίπτωση της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), σε σύγκρισή με τον υπόλοιπο πληθυσμό της μελέτης που δεν είχε αυτές τις μεταλλάξεις (Σχήμα 3 και 4).

Σχήμα 3



Σχήμα 4



Αυτή η παρατήρηση οδήγησε στην σκέψη ότι αφού η φύση προκαλεί ελάττωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης και της επίπτωσης της ΣΝ διαμέσου της PCSK9 γιατί να μην το κά-
νουμε και εμείς μιμούμενοι την φύση. Έτσι αναπτύχθηκαν διάφορες τεχνικές εξουδετέρωσης
της δράσης της PCSK9, με κυριότερη αυτή της χορήγησης πλήρως ανθρώπινων αντισωμά-
των κατά της PCSK9, στοχεύοντας την ελάττωση της LDL χοληστερόλης και σε όλα τα κλινικά
οφέλη που αυτή προσφέρει, με ένα μηχανισμό διαφορετικό από αυτό των στατινών.

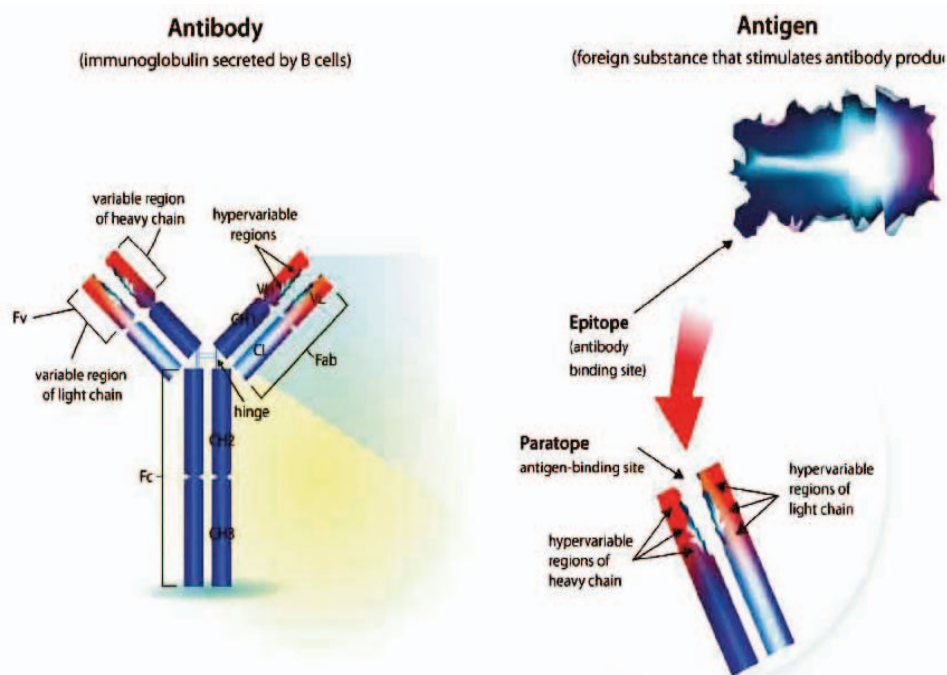
Από την άλλη πλευρά, 12 χρόνια πριν, είχε διατυπωθεί η άποψη ότι σημειακές μεταλλάξεις
αύξησης της λειτουργίας (gain of function) του μορίου της PCSK9 σχετίζονται με την εμφάνιση
του συνδρόμου της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας (FH). Πράγματι, τέτοιες μεταλλάξεις
αποτελούν την τρίτη αιτία FH, μετά από τις μεταλλάξεις του LDLR και του γονιδίου της απο-
πρωτεΐνης B.

Όλα τα παραπάνω καθιστούν την PCSK9 ιδανικό στόχο για την αντιμετώπιση των υψηλών
επιπέδων LDL χοληστερόλης, σε όλους αλλά ειδικά στην FH. Όντως, έχουν ήδη αναπτυχθεί
ανθρώπινα αντισώματα έναντι της PCSK9 τα οποία χορηγούνται υποδόρια κάθε 2 εβδομά-
δες.

Δομή και λειτουργία αντισωμάτων

Αντισώματα, επίσης γνωστά ως ανοσοσφαιρίνες (Igs), είναι μόρια που παράγονται από τα
β-κύτταρα και αποτελούνται από 4 πολυπεπτιδικές αλυσίδες (2 βαριές και 2 ελαφρές αλυσί-
δες), που συναντώνται για να σχηματίσουν το δικό τους χαρακτηριστικό σχήμα Υ (Σχήμα 5).
Μπορούν να κυκλοφορούν σε διαλυτή μορφή ή μπορεί να συνδέονται με τη μεμβράνη των
β-κυττάρων ως μέρος της υποδοχέα β-κυττάρων. Υπάρχουν 5 ισότυποι αντισωμάτων που
διακρίνονται από διαφορές στις βαριές τους αλυσίδες: ισότυποι IgM, IgD, IgA, IgE, και IgG.

Σχήμα 5

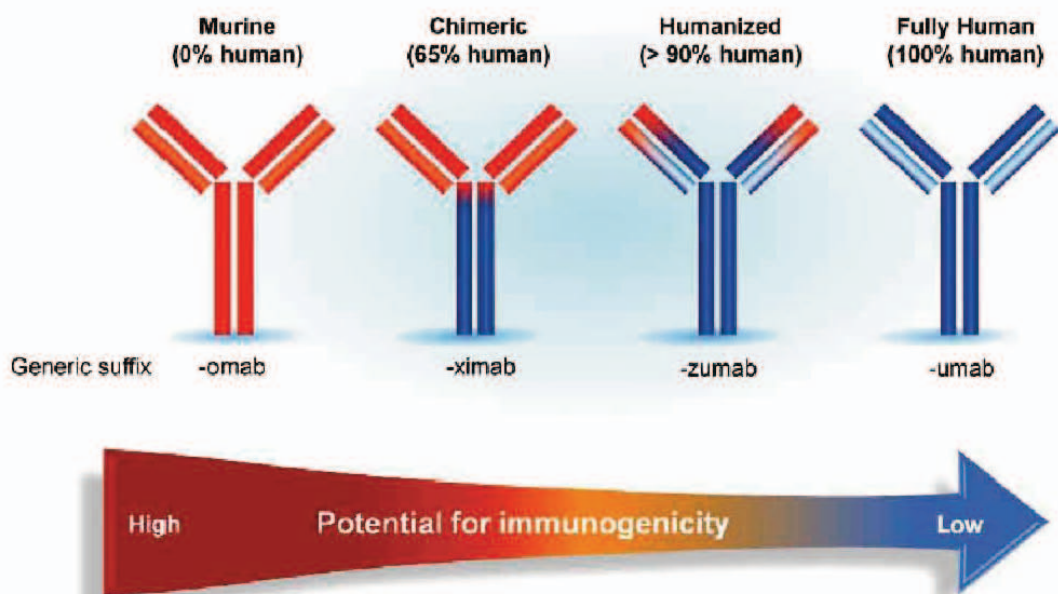


Δημιουργία μονοκλωνικών αντισωμάτων

Πρώρη τεχνολογία υβριδώματος, που αναπτύχθηκε με κύτταρα μυελώματος ποντικού και
σπληνικά B κύτταρα από υπεράνοσα κύτταρα ζώων, επέτρεψε την ανάπτυξη πλήρως mAb

ποντικού κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1970. Από την κλινική εμπειρία που συσσωρεύεται με την ποντικού αντι-CD3 mAb muromonab, ήταν προφανές ότι η ανοσολογική απόκριση του ξενιστή και την κακή φαρμακοκινητική του ποντικού και τα αντισώματα αυτά στον άνθρωπο λειτουργούσαν ως εμπόδια στην αποτελεσματικότητα της μακροπρόθεσμης και επαναλαμβανόμενης χορήγησης. Στη συνέχεια, οι ερευνητές προσπάθησαν να αναπτύξουν στρατηγικές ανασυνδυασμένου DNA που θα μπορούσαν καταλήγουν σε περισσότερο ανθρώποποιημένα, λιγότερο ανοσογόνα mAbs (**Σχήμα 6**). Η αρχική τροποποίηση ήταν ένα χιμαϊρικό αντίσωμα στο οποίο η μεταβλητή περιοχή του αντισώματος είχε αλληλουχίες ποντικού και οι υπόλοιπες αλληλουχίες ήταν ανθρώπινες, μειώνοντας έτσι, αλλά όχι εξαλείφοντας εντελώς τον κίνδυνο ανοσογονικότητας σε σύγκριση με αντισώματα ποντικού. Η επόμενη φάση ανάπτυξης ήταν που έχει σχεδιαστεί για να παράγει εξανθρωπισμένα mAbs με υποκατάσταση του τρωκτικού. Ανθρώπινες αλληλουχίες υπήρχαν εκτός από εκείνες που βρίσκονται εντός τις περιοχές καθορισμού συμπληρωματικότητας δέσμευσης αντιγόνου (**Σχήμα 6**). Το πρώτο χιμαϊρικό (abciximab, για τη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση) και εξανθρωπισμένο (daclizumab, για την πρόληψη της απόρριψης σε μεταμόσχευση οργάνου) εισήχθησαν mAbs στις ΗΠΑ Αγορά το 1994 και το 1997, αντίστοιχα. Δημιουργήθηκαν διαγεννητικά πειραματόζωα και πρότυπα αντισώματα από αυτά οδήγησαν στη δημιουργία των πλήρως ανθρώπινων ανασυνδυασμένων αντισωμάτων σε βιομηχανική κλίμακα (**Σχήμα 6**).

Σχήμα 6



Η ανάπτυξη και χρήση mAbs για τη θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας βασίζεται στον ρόλο της PCSK9 στον μεταβολισμό της χοληστερόλης, όπως ένας μεσολαβητής της ηπατικής αποικοδόμησης υποδοχέα LDL. Διαθέσιμα δεδομένα κλινικών δοκιμών με πλήρως ανθρώπινα αντι-PCSK9 mAbs, AMG145 και REGN727/SAR236553, έδειξε ότι αυτοί οι παράγοντες παρήγαγαν εξαρτώμενες από τη δόση μειώσεις στη LDL-C στο αίμα. Ποικίλοι πληθυσμοί ασθενών (**Πίνακας 1**), ήταν γενικά καλά ανεκτοί, και δεν έχουν εντοπίσει σοβαρά ζητήματα ασφάλειας. Ένα εξανθρωπισμένο mAb αντι-PCSK9, RN316, έδειξε μειώσεις επίπεδα της LDL-C που κυμαίνονται από 33% σε 84% σε σχέση με την αρχική τιμή σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία.



Πίνακας 1

Efficacy of Fully Human Anti-PCSK9 Monoclonal Antibodies on LDL-C in Phase 2 Trials

	AMG145				REGN727/SAR236553		
	Monotherapy (MENDEL) ^{1,2}	Combination Therapy (LAPLACE) ³	HeFH (RUTHERFORD) ⁴	Statin Intolerant (GAUSS) ⁵	Combination Therapy ⁶	Combination Therapy ⁶	HeFH ⁴
Patient population	LDL-C ≥ 2.6 and < 4.9 mmol/L (≥ 100 and < 190 mg/dL)	LDL-C ≥ 2.2 mmol/L (≥ 85 mg/dL)	HeFH LDL-C ≥ 2.6 mmol/L (≥ 100 mg/dL)	Statin intolerance, LDL-C ≥ 100 mg/dL	LDL-C ≥ 2.6 mmol/L (≥ 100 mg/dL)	LDL-C ≥ 2.6 mmol/L (≥ 100 mg/dL)	HeFH or non-FH, LDL-C ≥ 2.6 mmol/L (≥ 100 mg/dL)
Background therapy	None	Statin $\pm$ EZE	Statin $\pm$ EZE	No or low-dose statin $\pm$ EZE	ATV	ATV	Statin $\pm$ EZE
Patients, n	406	631	167	160	92	183	77
Mean LDL-C change vs baseline at 12 wk, %							
Treatment	-38 to -51	-42 to -66*	-43 to -55	-41 to -63	-66 to -73†	-40 to -72	-29 to -68
Placebo/control	-3.7 to +4.5	NA	+1.1	-14.8	-17.3†	-5.1	-10.7

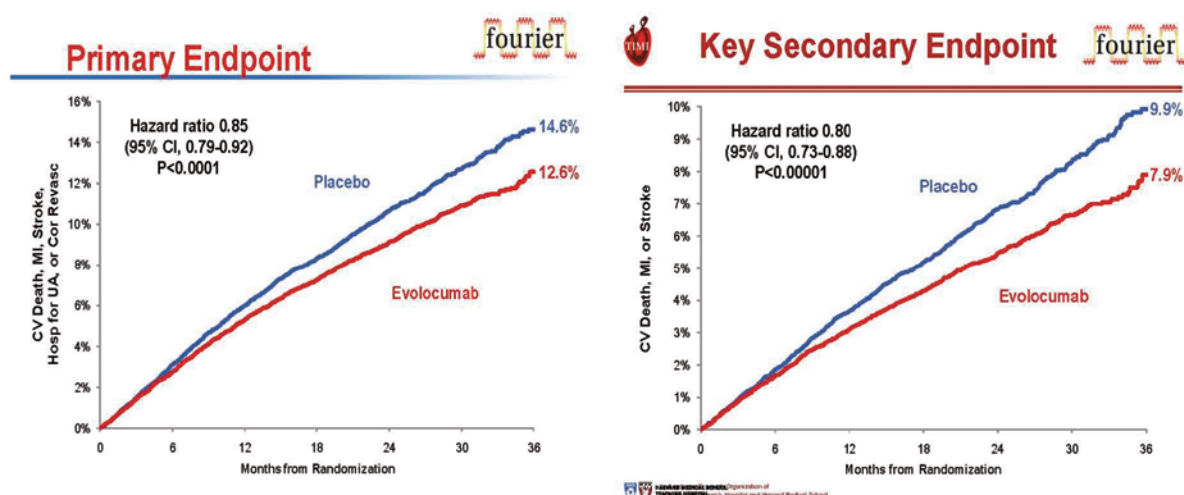
ATV indicates atorvastatin; EZE, ezetimibe; GAUSS, Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin-Intolerant Subjects; HeFH, heterozygous familial hypercholesterolemia; LAPLACE, LDL-C Assessment With PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin Therapy; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MENDEL, Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated LDL-C in Patients Currently Not Receiving Drug Therapy for Easing Lipid Levels; NA, not available; and RUTHERFORD, Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder.

*Mean change vs placebo.

†Results at 8 weeks.

Σχήμα 7

Η πρώτη μελέτη επιβίωσης με PCSK9 (Evolocumab-FOURIER) έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα μειώνοντας τα καρδιακά συμβάματα πέρα και πάνω από τις στατίνες με ή χωρίς εξετιμίμπη.



Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι από τα ταχύτερα αναπτυσσόμενα θεραπευτικά μέσα και αναπτύσσονται για ένα ευρύ φάσμα ενδείξεων, από καρκίνο σε μολυσματικές ασθένειες έως καρδιαγγειακά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένης της υπερχοληστερολαιμίας. Παρέχουν μεγάλες ευκαιρίες για τη θεραπεία των ανθρώπινων ασθενειών λόγω του ότι αυτοί προσφέρουν (σε αντίθεση με τα φάρμακα μικρού μορίου) υψηλή εξειδίκευση στόχου, δεν υποβάλλονται σε ηπατικό ή νεφρικό μεταβολισμό και επιτρέπεται λιγότερο συχνή, αν και παρεντερική, χορήγηση. Ήδη τα αντισώματα έναντι PCSK9 έχουν δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα (evolocumab, μελέτη FURIER) (Σχήμα 7).

Βιβλιογραφία

1. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med. 2006 Mar 23; 354:1264-72.

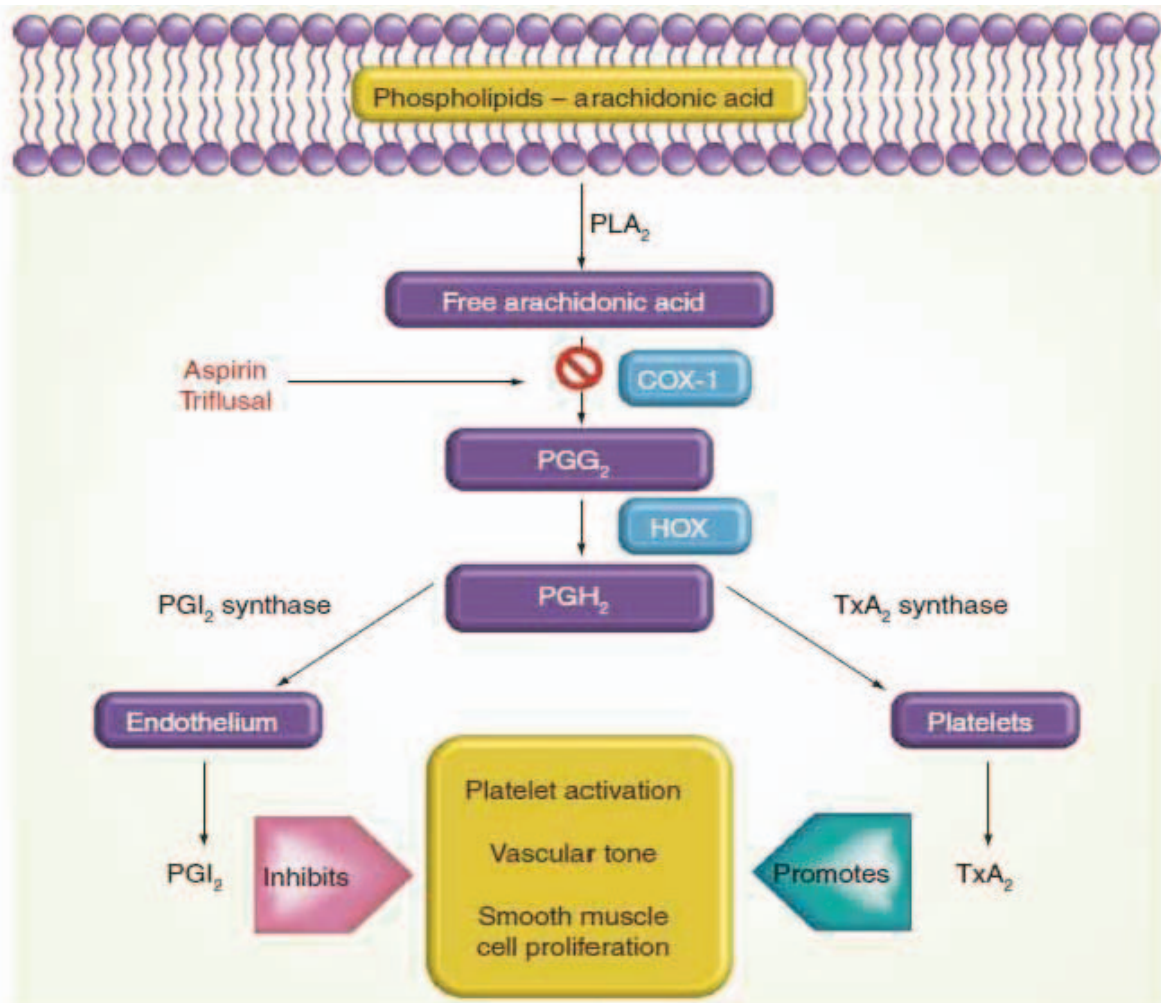
2. Peterson AS1, Fong LG, Young SG. PCSK9 function and physiology. J Lipid Res 2008; 49:1595-9.
3. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. Nat Genet 2005; 37:161-5.
4. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet 2003; 34:154-6.
5. Foltz IN, Karow M, Wasserman SM. Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies: what cardiologists need to know. Circulation 2013;127:2222-30.
6. Abbate A, Van Tassell BW, Biondi-Zoccai GG. Blocking interleukin-1 as a novel therapeutic strategy for secondary prevention of cardiovascular events. BioDrugs 2012;26:217-33.
7. Galea J, Armstrong J, Gadsdon P, Holden H, Francis SE, Holt CM. Interleukin-1 beta in coronary arteries of patients with ischemic heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996;16:1000-6.
8. Correia LC, Andrade BB, Borges VM, et al. Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-STelevation acute coronary syndromes. Clin Chim Acta 2010;411:540-5.
9. Kilic T, Ural D, Ural E, et al. Relation between proinflammatory to anti-inflammatory cytokine ratios and long-term prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. Heart 2006;92:1041-6.
10. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). Am Heart J 2011;162:597-605.
11. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017;376:1713-22.

**Κλινική φαρμακολογία των αναστολέων της COX-1 και των
φωσφοδιεστερασών****Αλέξανδρος Δ. Τσελέπης, MD, PhD***Καθηγητής Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας, Ερευνητικό Κέντρο Αθηροθρόμβωσης/
Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, 45110 Ιωάννινα***Εισαγωγή**

Τα αντιαιμοπεταλιακά αποτελούν μια μεγάλη κατηγορία αντιθρομβωτικών φαρμάκων των οποίων η κύρια δράση είναι η αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Τα διαθέσιμα σήμερα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα στοχεύουν σε σημεία-κλειδιά της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και συγκεκριμένα, στην κυκλοοξυγονάση-1 (COX-1), η οποία συμμετέχει στον καταρράκτη των αντιδράσεων που οδηγούν στη βιοσύνθεση του θρομβοξανίου A_2 (TxA_2), στον υποδοχέα $P2Y_{12}$ της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP), στον υποδοχέα-ιντεγκρίνη $\alpha_{IIb}\beta_3$ (γλυκοπρωτεΐνη IIb/IIIa; GPIIb/IIIa) καθώς και στις ενδοκυττάρειες φωσφοδιεστεράσες -3 και -5 (PDE-3 και PDE-5). Επιπλέον, στις ΗΠΑ έχει εγκριθεί η χρήση του αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου vorapaxar το οποίο στοχεύει στον υποδοχέα της θρομβίνης PAR-1 (Protease-Activated Receptor-1). Η σωστή χρήση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων στην καθημερινή κλινική πράξη απαιτεί βαθιά κατανόηση των φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων των φαρμάκων αυτών, των αλληλεπιδράσεων τους με άλλα φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν την θεραπευτική τους αποτελεσματικότητα, καθώς και τις κατευθυντήριες συστάσεις που αναφέρονται στη χρήση τους στην καθημερινή κλινική πρακτική. Το παρόν σύντομο άρθρο ανασκόπησης θα εστιαστεί στους αναστολείς της COX-1 και των φωσφοδιεστερασών.

Αναστολείς της COX-1

Μια από τις συνέπειες της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων είναι η απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέος (AA) από τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης με τη δράση μιας κυτοσολικής φωσφολιπάσης A_2 . Στη συνέχεια το ελεύθερο AA μετατρέπεται στις προσταγλανδίνες (PG) - ενδοϋπεροξειδία, PGG_2 και PGH_2 με τη δράση του ενζύμου συνθετάση-1 της PGH το οποίο έχει δύο καταλυτικές δράσεις, τη δράση COX-1 που ενσωματώνει 2 μόρια οξυγόνου στο αραχιδονικό οξύ και οδηγεί στο σχηματισμό του ασταθούς PGG_2 και τη δράση υδροξυπεροξειδάσης που ανάγει την PGG_2 σε PGH_2 . Στα αιμοπετάλια, η PGH_2 μεταβολίζεται στη συνέχεια σε TxA_2 με τη δράση του ενζύμου συνθετάση του TxA_2 . Το TxA_2 εκκρίνεται από τα αιμοπετάλια και συνδέεται στους ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς TP (Thromboxane and Prostaglandin endoperoxide PGG_2 / PGH_2 receptors) διαμέσου των οποίων ενεργοποιεί περαιτέρω τα αιμοπετάλια. Διαμέσου των TP υποδοχέων, το TxA_2 ασκεί, παράλληλα διάφορες φλεγμονώδεις δράσεις σε διάφορα κύτταρα συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων του αρτηριακού τοιχώματος. Στα ενδοθηλιακά κύτταρα το AA μεταβολίζεται προς προστακυκλίνη (prostaglandin I_2 ; PGI_2) με τη δράση του ενζύμου συνθετάση της PGI_2 (Εικόνα 1). Σε αντίθεση με το TxA_2 , η PGI_2 ασκεί ισχυρή αντιαιμοπεταλιακή δράση. Η αναστολή της COX-1 στα αιμοπετάλια παρεμποδίζει την ενεργοποίησή τους από το TxA_2 , ενώ δεν επηρεάζει τα υπόλοιπα μονοπάτια ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Ο κυριότερος αναστολέας της COX-1 είναι η ασπιρίνη, ενώ παρόμοια δράση έχει και η τριφλουζάλη (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Ο μεταβολισμός του αραχιδονικού οξέος και η επίδραση των αναστολέων της COX-1.

Συντμήσεις: PLA₂; Φωσφολιπάση A₂, COX-1; κυκλοοξυγονάση-1, PGG₂; προσταγλανδίνη G₂, PGH₂; προσταγλανδίνη H₂, HOX; Υδροξυπεροξειδάση, TxA₂; Θρομβοξάνιο A₂, PGI₂; προσταγλανδίνη I₂ (προστακυκλίνη)

Ασπιρίνη

Η ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ) αποτελεί για πολλά χρόνια τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, εξαιτίας του αποδεδειγμένου προφίλ ασφάλειας και κλινικής αποτελεσματικότητας. Χαμηλές δόσεις ασπιρίνης αναστέλλουν εξειδικευμένα την COX-1, εκφράζοντας αντιαιμοπεταλιακή δράση, ενώ σε υψηλές δόσεις η ασπιρίνη αναστέλλει τόσο την COX-1 όσο και την COX-2, με αποτέλεσμα να εμφανίζει επιπλέον αντιφλεγμονώδεις δράσεις.

Ο κύριος μηχανισμός της αντιαιμοπεταλιακής δράσης της ασπιρίνης έγκειται στη μη αντιστρεπτή αναστολή της COX-1 με ακετυλίωση της υδροξυλομάδας της σερίνης-529 του καταλυτικού της κέντρου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της μεταβολικής πορείας του AA και συνεπώς τη μείωση της σύνθεσης του TxA₂. Για την πλήρη αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων από την ασπιρίνη, είναι απαραίτητη η τουλάχιστον κατά 90% αναστολή του σχηματισμού του TxA₂, η οποία μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση ημερήσιας



δόσης ασπιρίνης 30 mg. Η δράση της ασπιρίνης στην COX-1 είναι μη αντιστρεπτή, συνεπώς το ένζυμο παραμένει ανενεργό για όλη την υπόλοιπη διάρκεια ζωής των αιμοπεταλίων (7-10 ημέρες), καθώς ως απύρρηνα κύτταρα δεν μπορούν να συνθέσουν νέα μόρια COX-1. Η αποκατάσταση της ομαλής λειτουργίας των αιμοπεταλίων μετά από τη χορήγηση της ασπιρίνης συμβαίνει μόνο με την παραγωγή νέων αιμοπεταλίων. Θα πρέπει να τονιστεί ότι οι χαμηλές δόσεις ασπιρίνης δεν επηρεάζουν τη δράση της COX-1 των ενδοθηλιακών κυττάρων και συνεπώς δεν μειώνουν την παραγωγή της PGI₂, η οποία έχει ισχυρή αντιαιμοπεταλιακή δράση. Η απορρόφηση της ασπιρίνης είναι ταχεία και γίνεται με παθητική διάχυση στις λάχνες του εντερικού βλεννογόνου. Η βιοδιαθεσιμότητά της είναι περίπου 40-50% και παραμένει σε ένα παρόμοιο επίπεδο μετά από εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενες δόσεις με από του στόματος χορήγηση, ενώ είναι πολύ μικρότερη όταν χορηγείται ως εντερικά επικαλυμμένα δισκία. Η μέγιστη συγκέντρωση της ασπιρίνης στο πλάσμα επιτυγχάνεται εντός 30 min όταν χορηγηθεί με την κλασική μορφή και έως 4 ώρες μετά τη χορήγηση των εντερικά επικαλυμμένων δισκίων.

Η χορήγηση ασπιρίνης αποτελεί απόλυτη ένδειξη στη δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, οι συνιστώμενες δόσεις 100-325 mg ασπιρίνης επιτυγχάνουν ταχεία αναστολή του TxA₂. Σύμφωνα με τα στοιχεία μετά-ανάλυσης 100 περίπου τυχαιοποιημένων μελετών σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, η ασπιρίνη μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου κατά ~15% ενώ ο κίνδυνος για μη θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο μειώνεται κατά περίπου 30%. Η χρήση της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων δεν συνιστάται, εξαιτίας των πιθανών αιμορραγικών επιπλοκών.

Εκτός από τον ρόλο της στη δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, η ημερήσια χορήγηση ασπιρίνης σε χαμηλές δόσεις για ≥3 χρόνια μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων συχνών τύπων καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου και του ορθοκολικού καρκίνου. Επιπρόσθετα, παρατηρείται και μείωση της θνητότητας από καρκίνο μετά από διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου ≥5 χρόνια. Κλινικές μελέτες που είναι εξέλιξη αναμένεται να αποδείξουν αν η ασπιρίνη είναι αποτελεσματική στην πρόληψη διαφόρων τύπων καρκίνου.

Αντίσταση στην ασπιρίνη

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πολλών μελετών, ένα ποσοστό ασθενών (5 έως 65%) εμφανίζουν υψηλή υπό θεραπεία αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων (high on-treatment platelet reactivity; HTPR) φαινόμενο γνωστό και ως αντίσταση στην ασπιρίνη, το οποίο συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ενός νέου θρομβωτικού ισχαιμικού επεισοδίου. Ανάμεσα στις αιτίες που ευθύνονται για την εμφάνιση της HTPR στην ασπιρίνη συγκαταλέγονται η μη συμμόρφωση του ασθενούς, η ηλικία και το βάρος, η χαμηλή εντερική απορρόφηση καθώς και η αλληλεπίδραση με τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs). Γενετικοί πολυμορφισμοί στα γονίδια *PTGS1* και *PTGS2* που κωδικοποιούν τις COX-1 και COX-2, αντίστοιχα καθώς και πολυμορφισμοί της συνθετάσης του TxA₂ ή άλλων ενζύμων που συμμετέχουν στη μεταβολική οδό του AA φαίνεται ότι μπορεί να επηρεάσουν την απόκριση των ασθενών στην ασπιρίνη.

Πολλές *in vitro* μεθοδολογίες είναι διαθέσιμες για τη διάγνωση της HTPR στην ασπιρίνη. Κάθε μια μέθοδος διερευνά την αιμοπεταλιακή λειτουργία προσδιορίζοντας διαφορετική παράμετρο, συνεπώς τα αποτελέσματα δεν είναι πάντα συγκρίσιμα και αυτό αποτελεί τον κύριο λόγο της μεγάλης διακύμανσης ως προς τα ποσοστά HTPR στην ασπιρίνη που έχουν αναφερθεί σε διάφορες μελέτες. Μεταξύ των μεθόδων που χρησιμοποιούνται είναι ο προσδιορισμός του σταθερού μεταβολίτη του TxA₂, 11-δεϋδρο-TxB₂ στα ούρα και η συσσωρευομετρία

οπτικής διαπερατότητας (LTA) σε πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) χρησιμοποιώντας ως αιμοπεταλιακό αγωνιστή το AA. Άλλη μέθοδος είναι η VerifyNow®(Acumetrics) που χρησιμοποιεί ολικό αίμα και εκτιμά τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που ενεργοποιούνται από το AA και το ινωδογόνο. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως Aspirin Reaction Units (ARU)) που έχουν οριστεί για την αντίσταση στην ασπιρίνη σε τιμές μεγαλύτερες από 550 ARU. Επίσης, υπάρχει το σύστημα ανάλυσης της αιμοπεταλιακής λειτουργικότητας, PFA-100 (Platelet function analysis system, PFA-100®), το οποίο εκτιμά την αιμοπεταλιακή συσσώρευση μέσω της πρόσδεσης του παράγοντα vWf στη γλυκοπρωτεΐνη Ib υπό συνθήκες υψηλής διατμητικής τάσης, χρησιμοποιώντας ολικό αίμα με σκοπό να μιμηθεί το σχηματισμό του θρόμβου σε κάποιο μικρό αγγείο. Η μέθοδος αυτή μετρά το χρόνο που χρειάζεται για να διακοπεί η ροή αίματος που περνά από ένα μικροσωληνάριο, τα τοιχώματα του οποίου είναι επικαλυμμένα με τον αγωνιστή των αιμοπεταλίων, αδρεναλίνη η οποία επάγει την αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση διαμέσου της οδού που εξαρτάται από την COX-1.

Αλληλεπιδράσεις της ασπιρίνης με άλλα φάρμακα

Η ιμπουπροφαίνη είναι ένα NSAID που προκαλεί αντιστρεπτή αναστολή της COX-1 σε αντίθεση με τη μη αντιστρεπτή αναστολή που προκαλεί η ασπιρίνη. Όταν η ιμπουπροφαίνη λαμβάνεται πρώτη, προσδένεται στο ενεργό κέντρο της COX-1, παρεμποδίζοντας την πρόσδεση της ασπιρίνης. Συνεπώς αν τα NSAIDs και η ασπιρίνη λαμβάνονται σε κοντινό χρονικό διάστημα, το αποτέλεσμα είναι να μειώνεται η αντιαιμοπεταλιακή δράση της ασπιρίνης. Συνεπώς συνιστάται η λήψη χαμηλής δόσης ασπιρίνης τουλάχιστον 30 min πριν, ή 8h μετά, τη λήψη της ιμπουπροφαίνης. Σε μία μελέτη κατά την οποία οι ασθενείς έλαβαν 81 mg ασπιρίνης, 2h πριν την ιμπουπροφαίνη (400 mg/ημέρα), τα επίπεδα του TxB₂ στον ορό και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων, 24h μετά τη λήψη ασπιρίνης, αναστάλθηκαν κατά 98% και 99%, αντίστοιχα, ενώ όταν η ασπιρίνη λήφθηκε 2h μετά την ιμπουπροφαίνη, η αναστολή ήταν 53% και 2% αντίστοιχα. Σε μελέτη όπου καταγράφηκαν κλινικά συμβάντα σε ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη και ιμπουπροφαίνη μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, παρατηρήθηκαν αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας καθώς και της θνησιμότητας από κάθε αίτιο.

Η συγχορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE) και ασπιρίνης οδηγεί στη μείωση της αποτελεσματικότητας των ACEs. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης αποδίδεται στην αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών από την ασπιρίνη. Με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα, η συγχορήγηση ACEs με μικρές δόσεις ασπιρίνης (≤ 100 mg ημερησίως) δεν έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις, σε αντίθεση με τις υψηλότερες δόσεις ασπιρίνης. Η διακύμανση της επίδρασης της ασπιρίνης στην αποτελεσματικότητα των ACEs, ανάλογα με τη δόση, οφείλεται στη μικρή αποτελεσματικότητα μικρών δόσεων ασπιρίνης να αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών.

Τριφλουζάλη

Η τριφλουζάλη (2-ακετυλοξυ-4-τριφθορομεθυλο-βενζοϊκό οξύ), είναι ένα αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο που μοιάζει δομικά με την ασπιρίνη έχοντας μια επιπλέον τριφθορομεθυλ ομάδα στη θέση 4. Χορηγείται από το στόμα και η βιοδιαθεσιμότητά της κυμαίνεται από 83% έως 100%. Δεσμεύεται σχεδόν πλήρως στις πρωτεΐνες του πλάσματος και έχει χρόνο ημίσειας ζωής $0,5 \pm 0,1$ h. Σε αντίθεση με την ασπιρίνη, η υδρόλυση της τριφλουζάλης, οδηγεί στο σχηματισμό ενεργού μεταβολίτη, του 2-υδροξυ-4-τριφθορομεθυλο-βενζοϊκού οξέος (HTB) ο οποίος εξακολουθεί να έχει αντιαιμοπεταλιακή δράση, εμφανίζοντας χρόνο ημίσειας ζωής $34,3 \pm 5,3$ h. Η απέκκριση της τριφλουζάλης και του ενεργού μεταβολίτη της γίνεται κυρίως



από τους νεφρούς. Η τριφλουζάλη αναστέλλει μη αντιστρεπτά την COX-1 και μειώνει την παραγωγή του TxA_2 , εμφανίζοντας ασθενέστερη δράση από την ασπιρίνη. Επιπρόσθετα, η τριφλουζάλη και κυρίως ο ενεργός μεταβολίτης της, HTB, αναστέλλουν τις φωσφοδιεστεράσες των αιμοπεταλίων (περισσότερα στοιχεία αναφέρονται παρακάτω), αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (c-AMP) και της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (c-GMP) που έχουν ισχυρή αντιαιμοπεταλιακή δράση. Συνεπώς η τριφλουζάλη ασκεί την αντιαιμοπεταλιακή της δράση διαμέσου 2 διαφορετικών μηχανισμών. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η τριφλουζάλη εμφανίζει σημαντικά ασθενέστερη δράση σε σχέση με την ασπιρίνη ως προς την αναστολή της PGI_2 στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η τριφλουζάλη έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με την ασπιρίνη ως προς τη δευτερογενή πρόληψη ισχαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο έχει όμως ευνοϊκότερο προφίλ ασφάλειας εμφανίζοντας λιγότερες ενδοκρανιακές ή γαστρεντερικές αιμορραγίες.

Αναστολείς των φωσφοδιεστερασών

Τα κυκλικά νουκλεοτίδια c-AMP και c-GMP είναι σημαντικά σηματοδοτικά μόρια που ρυθμίζουν διάφορες ενδοκυττάρειες λειτουργίες. Στα αιμοπετάλια η ενδοκυττάρια αύξηση των c-AMP και c-GMP προκαλεί σημαντική αναστολή της ενεργοποίησής τους. Οι φωσφοδιεστεράσες (PDEs) είναι σημαντικά ένζυμα ως προς τη ρύθμιση των ενδοκυττάρων επιπέδων των c-AMP και c-GMP, προκαλώντας υδρόλυσή τους προς τα βιολογικά αδρανή 5'-AMP και 5'-GMP, αντίστοιχα. Συνεπώς αναστέλλοντας τις PDEs, αυξάνονται τα ενδοκυττάρια επίπεδα των c-AMP και c-GMP και έτσι προκαλείται σημαντική αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Οι αναστολείς των φωσφοδιεστερασών που χρησιμοποιούνται σήμερα στην κλινική πράξη είναι η διπυριδαμολη και η σιλοσταζόλη.

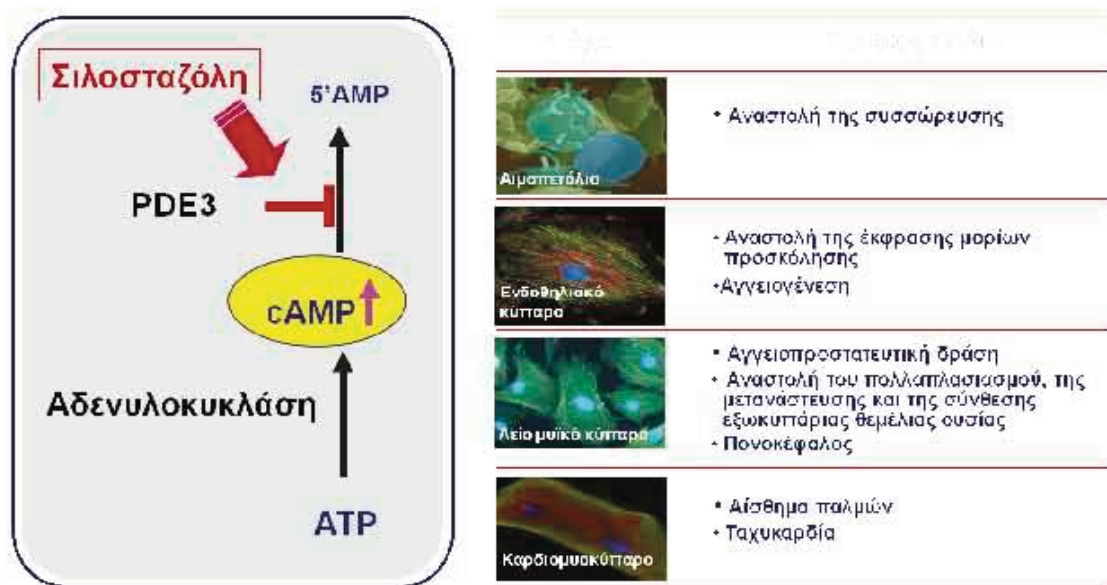
Διπυριδαμολη

Η διπυριδαμολη είναι ένα πυριμιδοנוπυριμιδινικό ανάλογο που στα αιμοπετάλια αναστέλλει κυρίως την PDE-5 αυξάνοντας τα ενδοκυττάρια επίπεδα του c-GMP. Επιπρόσθετα, η διπυριδαμολη αναστέλλει τον εξισορροπιστή μεταφορέα-1 νουκλεοσιδίων (Equilibrative Nucleoside Transporter-1; ENT-1), ο οποίος μεταφέρει ενδοκυττάρια την αδενοσίνη και μειώνει τα επίπεδά της στο πλάσμα. Διαμέσου του μηχανισμού αυτού, η διπυριδαμολη, διατηρεί αυξημένα εξωκυττάρια επίπεδα αδενοσίνης η οποία συμβάλλει σημαντικά στην έκφραση διαφόρων βιολογικών δράσεων της διπυριδαμολης, πέραν της αντιαιμοπεταλιακής. Για την ικανοποιητική απορρόφηση της διπυριδαμολης μετά από του στόματος χορήγηση, απαιτείται όξινο pH (~4). Έχει χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα, ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 10h, και απεκκρίνεται διαμέσου της χοληφόρου οδού. Η διπυριδαμολη ενδείκνυται για την πρόληψη των μετεγχειρητικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών μετά από αντικατάσταση καρδιακών βαλβίδων. Επιπλέον, ο συνδυασμός διπυριδαμολης (200mg x 2) και ασπιρίνης συνιστάται έναντι μονοθεραπείας με ασπιρίνη για τη δευτερογενή πρόληψη ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της διπυριδαμολης είναι η κεφαλαλγία.

Σιλοσταζόλη

Η σιλοσταζόλη είναι ένα παράγωγο κινολινόνης το οποίο προκαλεί αντιστρεπτή αναστολή της ενδοκυττάριας PDE-3, με αποτέλεσμα τη διατήρηση υψηλών ενδοκυττάρων επιπέδων του c-AMP. (Εικόνα 2). Επιπρόσθετα, η σιλοσταζόλη, όπως και η διπυριδαμολη, αναστέλλει τον ENT-1 διατηρώντας αυξημένα εξωκυττάρια επίπεδα αδενοσίνης. Διαμέσου των μηχανι-

σμών αυτών, η σιλοσταζόλη όχι μόνο αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, ασκώντας σημαντική αντισταθμιστική και αντιθρομβωτική δράση, αλλά βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία και ασκεί αντιφλεγμονώδεις αντιαθηρογόνες, αγγειοδιασταλτικές και αντιαθηρογόνες δράσεις. Επίσης η σιλοσταζόλη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυικών κυττάρων και την υπερπλασία του μέσου χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος παρεμποδίζοντας την επαναστένωση μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση (PCI).



Εικόνα 2. Η αναστολή της φωσφοδιεστεράσης-3 (PDE3) από τη σιλοσταζόλη και οι βιολογικές δράσεις του c-AMP.

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η σιλοσταζόλη απορροφάται άμεσα εμφανίζοντας το μέγιστο της συγκέντρωσής της στο πλάσμα στις 2,4h, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 10h. Η σιλοσταζόλη μεταβολίζεται στο ήπαρ διαμέσου των ισοενζύμων CYP3A5 και CYP2C19. Επομένως η δράση της μπορεί να επηρεασθεί από φάρμακα που μεταβολίζονται διαμέσου αυτής της οδού (ερυθρομυκίνη, ομεπραζόλη, κλπ). Οι μεταβολίτες της σιλοσταζόλης απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς.

Η προσθήκη σιλοσταζόλης στη διπλή αντισταθμιστική αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη (triple antiplatelet therapy; TAPT) είναι αποτελεσματικότερη σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) που υποβάλλονται σε PCI, όπως αποδείχθηκε σε διάφορες κλινικές μελέτες (ACCEL-AMI, ACCEL-RESISTANCE, CILON-T) και επιβεβαιώθηκε σε μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 9 μελέτες και συνολικά 2.179 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI. Επίσης, άλλες μελέτες (DECLARE-DIABETES, DECLARE-LONG I και II) απέδειξαν ότι η χορήγηση TAPT με σιλοσταζόλη, μειώνει την επαναστένωση μετά από PCI (25,26). Επιπλέον, μια μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 36 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (82.144 ασθενείς) απέδειξε ότι η σιλοσταζόλη είναι αποτελεσματικότερη από άλλα αντισταθμιστικά φάρμακα ως προς τη δευτερογενή πρόληψη ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Το γεγονός ότι οι περισσότερες μελέτες έχουν διεξαχθεί σε Ασιατικούς πληθυσμούς αποτελεί έναν περιορισμό για τη χρήση της σιλοσταζόλης σε καυκάσιους, πριν τη διεξαγωγή επιπρόσθετων μελετών στους πληθυσμούς αυτούς. Προς το παρόν η σιλοσταζόλη συνιστάται και έχει έγκριση χρήσης σε ασθενείς με συμπτωματική πε-



ριφερική αρτηριακή νόσο, στους οποίους το φάρμακο αυτό αυξάνει την απόσταση βάδισης στο στάδιο της διαλείπουσας χωλότητας και συνεπώς συνιστάται η χορήγησή της (100 mg x 2) επιπλέον του βασικού αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου (κλοπιδογρέλη ή ασπιρίνη). Η χρήση της σιλοσταζόλης αντενδείκνυται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ οι συχνότερες παρενέργειές της είναι κεφαλαλγία, ταχυκαρδία και αίσθημα παλμών.

Βιβλιογραφικές παραπομπές

1. Kalantzi KI, Tsoumani ME, Goudevenos IA, Tselepis AD. Pharmacodynamic properties of antiplatelet agents: current knowledge and future perspectives. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012; 5: 319-336.
2. Tsoumani ME, Tselepis AD. Antiplatelet Agents and Anticoagulants: From Pharmacology to Clinical Practice
3. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011;32:2922-32
4. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
5. Papathanasiou A, Goudevenos J, Tselepis AD. Resistance to aspirin and clopidogrel: possible mechanisms, laboratory investigation, and clinical significance. *Hellenic J Cardiol* 2007;48:352-363
6. Papathanasiou AI, Goudevenos JA, Dimitri P, Mikhailidis DP, Tselepis AD. Acute and long term antiplatelet therapy. *Drugs of Today* 2008;44:331-352
7. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Hernandez R, Moreno R, Escaned J, Alfonso F, Banuelos C, Costa MA, Bass TA, Macaya C. Influence of aspirin resistance on platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006;97:38-43
8. Michelson AD, Frelinger AL, Furman MI. Resistance to antiplatelet drugs. *Eur Heart J* 2006;Suppl. 8 (Suppl. G):G53-G8
9. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhubl SR, Michelson AD. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1822-34
10. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003;361:573-4
11. Anninos H AG, Pastromas S, Sakellariou D, Theodorakis G, Vardas P. Triflusal: An Old Drug in Modern Antiplatelet Therapy. Review of Its Action, Use, Safety and Effectiveness. *Hellenic J Cardiol* 2009;50:199-207
12. Antonijuan RM GI, Azaro A, Sainz S, Balanzó J, Izquierdo I, Borja J, Donado E, Blanch

- I, Barbanoj MJ. Gastrointestinal safety of triflusal solution in healthy volunteers: a proof of concept endoscopic study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:663-9
13. Matias-Guiu J FJ, Álvarez-Sabin J, Torres F, Dolores Jiménez M, Lago A et al. Comparison of Triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction: the TACIP Study: a randomized, double-blind, multicenter trial *Stroke* 2003;34:840-8
14. Muller TH SC, Weisenberger H, Brickl R, Nehmiz G, Eisert WG. Dipyridamole alone or combined with low-dose acetylsalicylic acid inhibits platelet aggregation in human whole blood ex vivo. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:179-86
15. Diener HC CL, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13
16. Verro P, Gorelick PB, Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. *Stroke* 2008;39:1358-63
17. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-51
18. Shiva Dindyal S, Kyriakides C. A review of cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, and its role in preventing both coronary and peripheral arterial restenosis following endovascular therapy. *Rec Pat Cardiovasc Drug Discov* 2009;4:6-14
19. Liu Y, Fong M, Cone J, Wang S, Yoshitake M, Kambayashi J-I. Inhibition of Adenosine Uptake and Augmentation of Ischemia-Induced Increase of Interstitial Adenosine by Cilostazol, an Agent to Treat Intermittent Claudication. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36:351-360
20. Tselepis AD. Cilostazol-based triple antiplatelet therapy in the era of generic clopidogrel and new potent antiplatelet agents. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:51-54
21. Chen Y, Zhang Y, Tang Y, et al. Long-term clinical efficacy and safety of adding cilostazol to dual antiplatelet therapy for patients undergoing PCI: a meta-analysis of randomized trials with adjusted indirect comparisons. *Curr Med Res Opin* 2014;30:37-49
22. Min PK, Jung JH, Ko YG, et al. Effect of cilostazol on in-stent neointimal hyperplasia after coronary artery stenting: a quantitative coronary angiography and volumetric intravascular ultrasound study. *Circ J* 2007;71:1685-1690
23. Douglas Jr JS, Holmes Jr DR, Kereiakes DJ, et al. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation* 2005;112:2826-2832

**Κλινική φαρμακολογία φαρμάκων για την παχυσαρκία****Αλέξανδρος Κόκκινος***Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας**Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών ΓΝΑ "Λαϊκό"***Εισαγωγή**

Η επίπτωση της παχυσαρκίας αυξάνεται παγκοσμίως με αλματώδη ρυθμό. Τα δεδομένα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας είναι ιδιαίτερα δυσοίωνα, υπολογίζοντας για το έτος 2014 ότι 1.9 δισεκατομμύρια ενήλικες ήταν υπέρβαροι και 600 εκατομμύρια ήταν παχύσαρκοι. Καθίσταται λοιπόν σαφής η επιτακτική ανάγκη για πιο αποτελεσματικές μεθόδους τόσο για την πρόληψη όσο και για την αντιμετώπιση μιας καταστάσεως που παγκοσμίως αναγνωρίζεται ως απειλητική για τη ζωή νόσος.

Αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

Το οπλοστάσιο που έχει στη διάθεσή του ο κλινικός ιατρός για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας είναι σχετικά περιορισμένο. Ακρογωνιαίος λίθος είναι πάντα η υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση με υποθερμιδική δίαιτα και αύξηση της φυσικής δραστηριότητας. Ενισχυτική σε αυτή την προσπάθεια είναι η φαρμακευτική αγωγή, η οποία μέχρι πρότινος δεν περιελάμβανε πολλές επιλογές. Στις περιπτώσεις νοσογόνου παχυσαρκίας, εφόσον πληρούνται σαφή κριτήρια, επιφυλάσσεται η δραστικότερη (και μακροπρόθεσμα πιο αποτελεσματική) χειρουργική (βαριατρική) αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

Τα τελευταία χρόνια, η φαρμακευτική "φαρέτρα" μας αρχίζει να εμπλουτίζεται ολοένα και περισσότερο με ουσίες ή συνδυασμούς ουσιών που φαίνεται ότι έχουν να επιδείξουν σαφώς μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από τους παράγοντες που ήταν διαθέσιμοι έως το πρόσφατο παρελθόν. Επιπλέον, τα έως τώρα δεδομένα για την ασφάλεια των νέων αυτών προσεγγίσεων είναι ικανοποιητικά.

Φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας: το παρελθόν

Το απώτερο παρελθόν της φαρμακευτικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας χαρακτηρίζεται από σειρά ουσιών που, παρότι στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν αποτελεσματικές, εμφάνιζαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες και οδήγησαν στη διακοπή της κυκλοφορίας τους. Χαρακτηριστικότερο είναι το παράδειγμα των αμφεταμινών και των συναφών ουσιών, οι οποίες προήγαν την ανορεξία και τη θερμογένεση. Αποσύρθηκαν όμως όλες, καθότι η χρήση τους σχετιζόταν με σοβαρότατες καρδιοαγγειακές επιπλοκές (αρτηριακή υπέρταση, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, πνευμονική υπέρταση, βαλβιδοπάθειες).

Το μεγαλύτερο μέρος της δεκαετίας του 2000 κυκλοφόρησαν δύο φάρμακα με σχετικά ικανοποιητική αποτελεσματικότητα: η σιμπουτραμίνη και το rimonabant. Η πρώτη ήταν ένας αναστολέας μετασυναπτικής επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης (NSRI), ο οποίος επέτεινε το αίσθημα κορεσμού και αύξανε τη θερμογένεση. Οδηγούσε σε απώλεια βάρους περίπου 4-5% της αρχικής τιμής συγκρινόμενο με εικονικό φάρμακο (placebo). Λόγω της νοραδρενεργικής του επίδρασης προκαλούσε μικρή αύξηση στην καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση. Έτσι, σε μελέτη όπου χορηγήθηκε σε ασθενείς υψηλού καρδιοαγγειακού κινδύνου, η ομάδα που έλαβε σιμπουτραμίνη είχε περισσότερα καρδιοαγγειακά συμβάματα (όχι όμως θανάτους) έναντι της ομάδας που έλαβε placebo, γεγονός που οδήγησε στην απόσυρσή της το 2010.

Το rimonabant ήταν ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων CB1 των ενδογενών κανναβινοειδών. Ως τέτοιος, περιόριζε το αίσθημα ανταμοιβής που προέκυπτε από την πρόσληψη τροφής. Η αποτελεσματικότητά του ήταν παρόμοια με εκείνη της σιμπουτραμίνης (~4-5% του αρχικού σωματικού βάρους). Λόγω του τρόπου δράσης του, προκαλούσε διαταραχές του θυμικού σε μικρό ποσοστό ασθενών. Αυτό το γεγονός, μαζί με την αναφορά ολίγων περιστατικών αυτοκτονίας σε ασθενείς που το ελάμβαναν χωρίς να προηγηθεί επαρκής λήψη ψυχιατρικού ιστορικού, είχε ως αποτέλεσμα τη διακοπή κυκλοφορίας του το 2008. Στις ΗΠΑ δεν έλαβε ποτέ έγκριση.

Φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας: το μέχρι πρότινος πτωχό παρόν

Έως αρκετά πρόσφατα, μόνη εγκεκριμένη ουσία για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας στη χώρα μας και στην υπόλοιπη Ευρώπη ήταν η ορλιστάτη. Πρόκειται για αναστολέα των παγκρεατικών και εντερικών λιπασών που αποτρέπει την απορρόφηση του 1/3 περίπου του προσλαμβανόμενου με τα γεύματα λίπους. Επιδρά αποκλειστικά τοπικά εντός του εντερικού αυλού και λαμβάνεται ταυτόχρονα με τα γεύματα. Έχει σαφείς ενδείξεις χρήσης, οι οποίες ισχύουν και για τα νεότερα σκευάσματα που συζητούνται παρακάτω: άτομα παχύσαρκα, δηλαδή με Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, είτε έχουν ή όχι συνοδούς της παχυσαρκίας παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία), ή άτομα με BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ με έναν ή περισσότερους τέτοιους παράγοντες. Η αποτελεσματικότητά της είναι μέτρια. Συγκεκριμένα, στη μελέτη XENDOS όπου συμμετείχαν πάνω από 3000 παχύσαρκα άτομα, η διαφορά έναντι placebo ήταν 2.8 kg. Παρόλα αυτά, τα άτομα που έλαβαν ορλιστάτη είχαν σαφέστατη μείωση στην πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 κατά τη διάρκεια της μελέτης, γεγονός που υπογραμμίζει τη σημασία της, έστω και μικρής, απώλειας βάρους στο γλυκαιμικό έλεγχο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ορλιστάτης είναι αποτέλεσμα του τρόπου δράσης της: το μη απορροφηθέν λίπος αποβάλλεται με τα κόπρανα, οδηγώντας σε κάποιους ασθενείς σε στεατόρροια, αυξημένα αέρια με αποβολή λιπαρών κοπράνων, έπαιξη για αφόδευση κ.ά. Τα φαινόμενα αυτά μπορούν όμως ενδεχομένως να επιδράσουν ενισχυτικά στη διαιτητική παρέμβαση, υπενθυμίζοντας στον ασθενή την ανάγκη προσήλωσης στην περιορισμένη πρόσληψη λίπους.

Νεότερα φάρμακα για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

Τα τελευταία έτη υπήρξε μεγάλη κινητικότητα στον τομέα της εξέλιξης νέων φαρμάκων για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, η οποία οδήγησε τελικά στην κυκλοφορία τεσσάρων νέων σκευασμάτων, δύο εκ των οποίων έχουν έγκριση μόνο στις ΗΠΑ, ενώ τα άλλα δύο είναι εγκεκριμένα και στην Ευρώπη. Πρόκειται για το συνδυασμό τοπιραμάτης/φεντερμίνης, τη λορκασερίνη, το συνδυασμό ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης και τη λιραγλουτίδη.

Συνδυασμός τοπιραμάτης και φεντερμίνης

Η τοπιραμάτη είναι μια αντιεπιληπτική ουσία που επιπλέον επιδεικνύει ανορεξιογόνο επίδραση, ενώ η φεντερμίνη αποτελεί το πιθανώς “αθώο” -όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες- συστατικό του αποσυρθέντος πλέον συνδυασμού fen-rhen, ο οποίος υπήρξε στο παρελθόν ιδιαίτερα δημοφιλής στις ΗΠΑ. Πρόκειται περί αδρενεργικής, ντοπαμινεργικής και σεροτονινεργικής αμίνης με ανορεξιογόνο και θερμογόνο επίδραση. Ο συνδυασμός των δύο ουσιών φαίνεται ιδιαίτερα αποτελεσματικός, με απώλεια βάρους μεταξύ 8.6 και 9.4% του αρχικού. Έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στις ΗΠΑ από το 2012, με το σημαντικό περιορισμό ότι, εφόσον δεν επιτευχθεί απώλεια έως 5% το πρώτο τρίμηνο, η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί. Η τοπιραμάτη είναι τερατογόνος και συνεπώς το σκεύασμα αντενδείκνυται σε περίπτωση πι-



θανής εγκυμοσύνης, οι δε ανεπιθύμητες ενέργειες του συνδυασμού είναι κυρίως ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, αϋπνία, ζάλη, παραισθησίες και διαταραχές συγκέντρωσης. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων δεν έδωσε έγκριση για κυκλοφορία στην Ευρώπη, λόγω ανησυχιών για ψυχιατρικές και γνωστικές διαταραχές και πιθανότητα κατάχρησης.

Λορκασερίνη

Η λορκασερίνη είναι ένας σεροτονινεργικός αγωνιστής, εκλεκτικός για τους υποδοχείς 5HT_{2C}. Ως τέτοιος, έχει ανορεξιογόνο επίδραση, χωρίς απ' ό, τι φαίνεται τις ανεπιθύμητες επιδράσεις επί των βαλβίδων που προέκυπταν από τη χρήση των αμφεταμινών και οφείλονταν στην επίδραση επί των υποδοχέων 5HT_{2B}. Η αποτελεσματικότητά της στην απώλεια βάρους είναι μέτρια, με ποσοστά λίγο μεγαλύτερα από 3% του αρχικού βάρους. Κυκλοφορεί στις ΗΠΑ από το Σεπτέμβριο του 2012, με τους ίδιους περιορισμούς που ισχύουν για το συνδυασμό τοπιραμάτης/φεντερμίνης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σεροτονινεργικής φύσεως (θάμβος οράσεως, ζάλη, υπνηλία, ναυτία, γαστρεντερικές διαταραχές), ενώ υπάρχουν κάποιες ανησυχίες για την πρόκληση σεροτονινεργικού συνδρόμου. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων δεν ενέκρινε την κυκλοφορία της λορκασερίνης στην Ευρώπη, λόγω φόβων για αυξημένο κίνδυνο αδενοκαρκινωμάτων μαστού, ψυχιατρικών διαταραχών και βαλβιδοπαθειών και η παραγωγός εταιρεία έχει αποσύρει τη σχετική αίτηση.

Συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης

Η ναλτρεξόνη είναι ένας ανταγωνιστής των οπιοειδών, ο οποίος χρησιμοποιείται εδώ και πολλά έτη στην απεξάρτηση από τα οπιοειδή και το οινόπνευμα. Η βουπροπιόνη είναι ένα ντοπαμινεργικό αντικαταθλιπτικό, που έχει επιπλέον εφαρμογή στη διακοπή του καπνίσματος. Και οι δύο παράγοντες φαίνεται ότι καταστέλλουν σε κάποιο βαθμό το αίσθημα ανταμοιβής και επιδρούν ανορεξιογόνα.

Η χρήση των δύο φαρμάκων σε συνδυασμό έχει έναν ιδιαίτερα ενδιαφέροντα μηχανισμό δράσης. Πιο συγκεκριμένα, η βουπροπιόνη διεγείρει την έκκριση προοπιομελανοκορτίνης (POMC) στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. Κύριο προϊόν της POMC είναι η α-MSH (α-melanin stimulating hormone), η οποία επιδρά στους υποδοχείς μελανοκορτινών MC3R και MC4R σε άλλα κέντρα του ΚΝΣ και επάγει τον κορεσμό και την αύξηση των ενεργειακών δαπανών. Δευτερεύον προϊόν της POMC όμως είναι η β-ενδορφίνη, η οποία δρα ανασταλτικά στην έκκριση της POMC. Με τη χορήγηση της ναλτρεξόνης, εμποδίζεται αυτή η αναστολή, με τελικό αποτέλεσμα την ενισχυμένη επίδραση της α-MSH.

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ναλτρεξόνης (32 mg) και βουπροπιόνης (360 mg) κατεδείχθη σαφώς στη σειρά μελετών COR (Contrave Obesity Research). Στη μελέτη COR-I συμμετείχαν άνω των 1700 ασθενών και δοκιμάσθηκαν δύο δοσολογίες ναλτρεξόνης: 16 και 32 mg. Οι ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό με τα 32 mg ναλτρεξόνης είχαν απώλεια 8.1% του αρχικού τους βάρους. Τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν στη μελέτη COR-II, με σχεδόν πανομοιότυπη απώλεια βάρους (8.2%). Στη μελέτη COR-BMOD, η οποία συνδύασε τη χορήγηση του σκευάσματος με ιδιαίτερα εντατική υγιεινοδιαιτητική και συμπεριφορική παρέμβαση, η απώλεια βάρους έφθασε το 11.5%, ενώ στη μελέτη COR-DM που διενεργήθη σε ασθενείς με ΣΔτ2, η απώλεια ήταν 5.9%. Σε όλες τις μελέτες το ποσοστό των ασθενών που επέτυχαν κλινικά σημαντική απώλεια άνω του 5% υπερέβαινε το 50%.

Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης (32/360 mg) έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη εδώ και περίπου 2 έτη. Είναι πλέον διαθέσιμος εδώ και λίγες εβδομάδες και στη χώρα μας.

Κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρεται είναι η ναυτία, η οποία εμφανίζεται έως και

στο 30% των ασθενών και φαίνεται ότι οφείλεται στη ναλτρεξόνη. Επιπλέον, αναφέρεται μικρή και παροδική αύξηση της καρδιακής συχνότητας, ενώ υπάρχει κάποιος μικρός προβληματισμός για ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως κατάθλιψη, παρότι στις μελέτες COR δε σημειώθηκε τέτοιο εύρημα. Παρόλα αυτά, στον ιστότοπο του φαρμάκου στις ΗΠΑ υπάρχει προειδοποίηση για ενδεχόμενη εμφάνιση αυτοκτονικού ιδεασμού και είναι προφανές ότι ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να είναι προσεκτικός στη χρήση του.

Λιραγλουτίδη

Η λιραγλουτίδη είναι ένας συνθετικός αγωνιστής των υποδοχέων του GLP-1, ο οποίος, όπως και άλλοι τέτοιοι παράγοντες, χρησιμοποιείται επί αρκετά έτη στην αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2). Οι ουσίες αυτές, όπως και το φυσικό GLP-1, πέραν των ισχυρών υπογλυκαιμικών τους ιδιοτήτων ως ινκρετίνες ορμόνες, επιδρούν μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου σε πυρήνες του εγκεφαλικού στελέχους και μέσω νευρωνικών προβολών στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου, όπου διεγείρουν την έκκριση των ανορεξιογόνων νευροπεπτιδίων POMC και cocaine and amphetamine-related transcript (CART) και καταστέλλουν την έκκριση των ορεξιογόνων NPY (νευροπεπτίδιο Υ) και AGRP (agouti-related protein). Κατά τον τρόπο αυτό, επάγουν αποτελεσματικά τον κορεσμό. Η χρήση των φαρμάκων αυτών σε διαβητικά άτομα οδήγησε σε διαφορές στο BMI της τάξης του 1.5 - 2.3 kg/m² σε σύγκριση με όλους τους άλλους παράγοντες για την αντιμετώπιση του ΣΔτ2. Η διαπίστωση αυτή οδήγησε στη διενέργεια των μελετών SCALE (Satiety and Clinical Adiposity - Liraglutide Evidence) που στόχευαν στη διερεύνηση της επίδρασης της λιραγλουτίδης στην παχυσαρκία (παρουσία ή όχι ΣΔτ2).

Σε μια πρώτη μελέτη, εξετάσθηκε η αποτελεσματικότητα διαφορετικών δοσολογιών λιραγλουτίδης και επελέγη ως προτιμότερη η δόση των 3 mg ημερησίως, η οποία επεδείκνυε περίπου διπλάσια αποτελεσματικότητα από την ορλιστάτη που χρησιμοποιήθηκε ως παράγων σύγκρισης. Ακολούθησε η μελέτη SCALE maintenance, η οποία έδειξε ότι η χορήγηση λιραγλουτίδης σε ασθενείς που είχαν ήδη απωλέσει 6% του αρχικού τους βάρους κατόπιν αρχικής περιόδου εντατικής υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης, οδηγούσε σε περαιτέρω απώλεια της τάξης του 6.2%, με τελικό αποτέλεσμα που υπερέβαινε το 10%. Η μελέτη SCALE Diabetes έδειξε απώλεια 6% του αρχικού βάρους και μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατά 1.3% σε διαβητικά άτομα. Τέλος, η μελέτη SCALE Obesity and Prediabetes έδειξε απώλεια βάρους 7.1% μετά από 3 έτη αγωγής με λιραγλουτίδη, όπως επίσης και επιστροφή στην ευγλυκαιμία για το 66% των ασθενών που είχαν προδιαβήτη στην αρχή της μελέτης. Επιπλέον, η αγωγή με λιραγλουτίδη μείωσε κατά 80% την πιθανότητα προόδου σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για τα άτομα αυτά κατά τη διάρκεια της τριετούς παρακολούθησης.

Με βάση τις ανωτέρω μελέτες, η λιραγλουτίδη στη δοσολογία των 3 mg ημερησίως έλαβε έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων και προ διαίτας περίπου από τον Ευρωπαϊκό με ένδειξη την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, ακόμη και επί απουσίας διαβήτη. Αναμένεται να κυκλοφορήσει στη χώρα μας τους προσεχείς μήνες.

Συνηθέστερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν σε όλες τις μελέτες η ναυτία, τα ποσοστά της οποίας κυμαίνονταν από 35-48% των ασθενών. Υπήρξε επιπλέον μια μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση των περιστατικών χολολιθιάσεως, χολοκυστίτιδας και παγκρεατίτιδας που σχετιζότο με χολολιθίαση στο πρώτο έτος της μελέτης SCALE Obesity and Prediabetes. Η τάση αυτή δε συνεχίσθηκε στα επιπλέον δύο έτη της μελέτης, είναι όμως σημαντικό ο κλινικός ιατρός να επαγρυπνεί για ενδεχόμενη εμφάνιση τέτοιων περιστατικών.

Μπορούμε να εντοπίσουμε τους ασθενείς που θα ανταποκριθούν στη φαρμακευτική αγωγή:
Δυστυχώς, τα ασφαλιστικά συστήματα δεν αποζημιώνουν τη φαρμακευτική αγωγή για την



παχυσαρκία. Έτσι, το κόστος που επιβαρύνει τους ασθενείς και η πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών αποτελούν τροχοπέδη για την ευρεία χρήση της. Υπό το πρίσμα αυτό, θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμο να μπορεί να προβλεφθεί ποιοι από τους ασθενείς που θα λάβουν ένα φάρμακο πρόκειται να ανταποκριθούν με ικανοποιητική απώλεια βάρους. Σχετικές μελέτες διενεργήθηκαν στο παρελθόν και αφορούσαν τη σιμπουτραμίνη και την ορλιστάτη. Και στις δύο περιπτώσεις φάνηκε ότι ο κυριότερος παράγοντας που προλέγει την αποτελεσματικότητα είναι η απώλεια βάρους τις πρώτες 3 εβδομάδες έως τους πρώτους τρεις μήνες αγωγής. Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα αναλύσεων που αφορούσαν τη λορκασερίνη και τη λιραγλουτίδη, στις οποίες φάνηκε ότι όσοι ασθενείς είχαν απώλεια άνω του 5% κατά τους πρώτους τρεις μήνες αγωγής, είχαν πολύ μεγαλύτερη απώλεια στο πρώτο έτος έναντι εκείνων που δεν επέτυγχαναν αυτό το στόχο. Μάλιστα, η απώλεια αυτή υπερέβαινε τη μέση τιμή που αφορούσε το συνολικό πληθυσμό των μελετών.

Κατόπιν των ανωτέρω, ο περιορισμός που επιβάλλει τη διακοπή μιας αγωγής εφόσον δεν επιτευχθεί απώλεια $\geq 5\%$ του αρχικού βάρους, μπορεί να χρησιμεύσει και για τον εντοπισμό των ασθενών που θα ωφεληθούν τα μέγιστα και να περιορίσει το κόστος και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες σε εκείνους όπου δεν διαφαίνεται κάτι τέτοιο.

Νεότερες φαρμακευτικές προοπτικές

Η έρευνα που αφορά τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας είναι εντατική και υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που ενδεχομένως αποτελέσουν μέρος του οπλοστασίου μας στο μέλλον. Μεταξύ αυτών, η σετιλιστάτη, ένας αναστολέας λιπασών που πιθανώς έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από την ορλιστάτη, έχει λάβει έγκριση κυκλοφορίας στην Ιαπωνία. Η μπελορανίμπη, ένας αναστολέας της αμινοπεπτιδάσης 2 της μεθειονίνης (MetAP2) που φαίνεται ότι προάγει τη λιπόλυση, μειώνει τη λιπογένεση και καταστέλλει την όρεξη, έδωσε ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε μία μικρή μελέτη 147 ασθενών. Το πεπτιδίο YY_{3-36} (PYY_{3-36}), μία ισχυρή ανορεξιογόνος εντερική ορμόνη, δοκιμάστηκε σε μία μελέτη ενδορινικά, χωρίς όμως σημαντικό αποτέλεσμα, λόγω της συχνότατης εμφάνισης ναυτίας που δεν επέτρεψε την εξαγωγή συμπερασμάτων. Ο συνδυασμός μορίων που προάγουν τον κορεσμό και την ενεργειακή δαπάνη ίσως να αποτελέσει ιδιαίτερα ελκυστική επιλογή στο μέλλον. Στην κατεύθυνση αυτή, ένα υβριδικό μόριο GIP και οξυτομοντουλίνης έδειξε αποτελεσματικότητα σε ποντίκια, ενώ σε ανθρώπους δοκιμάστηκε με επιτυχία η συγχορήγηση γλυκαγόνης και GLP-1. Τέλος, ένας διπλός αγωνιστής γλυκαγόνης και GLP-1 είχε εντυπωσιακά αποτελέσματα σε ποντίκια και ήδη βρίσκονται εν εξελίξει δοκιμές σε ανθρώπους.

Συμπεράσματα

Η επίπτωση και η σοβαρότητα της παχυσαρκίας αυξάνονται παγκοσμίως με ταχείς ρυθμούς, η δε σχετιζόμενη νοσηρότητα και θνητότητα φαίνεται ότι είναι πιο υψηλές απ' ό, τι εκτιμάτο στο παρελθόν.

Νεότερα φαρμακευτικά σκευάσματα έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στις ΗΠΑ και την Ευρώπη και εμφανίζουν σαφώς μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από ουσίες που χρησιμοποιούνταν στο παρελθόν, με ικανοποιητικά έως τώρα δεδομένα ασφαλείας. Είναι σημαντική η επίδειξη αποτελεσματικότητας νωρίς, καθώς αυτή φαίνεται ότι προλέγει και ιδιαίτερα ευνοϊκό τελικό αποτέλεσμα. Επιπλέον, η έρευνα για την ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών παραγόντων είναι εντατική και ιδιαίτερα ελπιδοφόρος.

Άλλωστε, κάθε παρέμβαση που μπορεί να βελτιώσει την πιθανότητα αντιμετώπισης της παχυσαρκίας είναι ιδιαίτερα χρήσιμη, αφού η ανακοπή της εν εξελίξει επιδημίας θα συνοδευθεί από μεγάλο όφελος για την υγεία και την επιβίωση των ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res* 2014; 84: 1-11.
2. Fabricatore AN, Wadden TA, Moore RH, Butryn ML, Heymsfield SB, Nguyen AM. Predictors of attrition and weight loss success: Results from a randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2009; 47: 685-691.
3. Ioannides-Demos LL, Proietto J, McNeil JJ. Pharmacotherapy for obesity. *Drugs* 2005; 65: 1391-1418.
4. Kakkar AK, Dahiya N. Drug treatment of obesity: current status and future prospects. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 89-94.
5. Kim DD, Krishnarajah J, Lillioja S, de Looze F, Marjason J, Proietto J, et al. Efficacy and safety of beloranib for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 566-572.
6. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DC, Van Gaal L, et al. 3 years of li-raglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017; 389: 1399-1409.
7. Pucci A, Finer N. New medications for treatment of obesity: metabolic and cardiovascular effects. *Can J Cardiol* 2015; 31: 142-152.
8. Smith SR, O'Neil PM, Astrup A, Finer N, Sanchez-Kam M, Fraher K, et al. Early weight loss while on lorcaserin, diet and exercise as a predictor of week 52 weight-loss outcomes. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22: 2137-2146.
9. Tan TM, Field BC, McCullough KA, Troke RC, Chambers ES, Salem V, et al. Co-administration of glucagon-like peptide-1 during glucagon infusion in humans results in increased energy expenditure and amelioration of hyperglycemia. *Diabetes* 2013; 62: 1131-1138.
10. Toplak H, Ziegler O, Keller U, Hamann A, Godin C, Wittert G, et al. X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet: early response to treatment predicts weight maintenance. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 699-708.
11. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-61.

**Κλινική φαρμακολογία ασενοκουμαρόλης και των ενέσιμων αντιπηκτικών**

Σταυρούλα Τσιάρα MD, PhD, FRCP
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ ή κουμαρινικά αντιπηκτικά (ABK), αποτέλεσαν τον ακρογωνιαίο λίθο της από του στόματος χορηγούμενης αντιπηκτικής αγωγής για πολλές δεκαετίες (1-5).

Στην ομάδα αυτών των φαρμάκων ανήκουν η βαρφαρίνη, η ασενοκουμαρόλη και η φαινινδιόνη, που έχουν παρόμοιες φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Στην Ελλάδα χρησιμοποιείται κυρίως η ασενοκουμαρόλη, ενώ στις αγγλοσαξωνικές χώρες (ΗΠΑ και Ηνωμένο Βασίλειο) χρησιμοποιείται κυρίως η βαρφαρίνη. Η φαινινδιόνη χρησιμοποιείται σπάνια σε επιλεγμένους ασθενείς (1-5).

Σε πολλές μελέτες πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλές και αποτελεσματικές στην πρόληψη των περιφερικών εμβολών, των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου με κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) βαλβιδικής ή μη βαλβιδικής αιτιολογίας. Χορηγούνται επίσης σε ασθενείς με μεταλλικές προσθετικές βαλβίδες, σε ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και σε ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (ΦΘΕΝ), εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) και πνευμονική εμβολή (ΠΕ), τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη (5-10). Σημαντικοί περιορισμοί στη χρήση τους αποτελούν το στενό θεραπευτικό εύρος, η διακύμανση του θεραπευτικού αποτελέσματος, ανάλογα με τη χορηγούμενη δόση, τα συγχωρηγούμενα φάρμακα και τις τροφές, η ανάγκη για συνεχή τιτλοποίηση της χορηγούμενης δόσης με τον προσδιορισμό του χρόνου προθρομβίνης (PT) ή του INR (International Normalized Ratio), οι αλληλεπιδράσεις με φάρμακα και τροφές, όπως επίσης και η αργή εγκατάσταση της δράσης τους, αλλά και η αργή απόσυρση του αντιπηκτικού τους αποτελέσματος μετά από τη διακοπή των φαρμάκων αυτών (1-5).

Τρόπος δράσης των ABK

Οι ABK είναι υδατοδιαλυτές ουσίες, απορροφώνται ταχύτατα από το γαστρεντερικό μετά από την από του στόματος χορήγησή τους και έχουν υψηλή βιοδιαθεσιμότητα. Ενενήντα λεπτά μετά από την από του στόματος χορήγηση φθάνουν στα μέγιστα επίπεδα στο αίμα. Η βαρφαρίνη έχει 36-42 ώρες χρόνο ημίσειας ζωής, η ασενοκουμαρόλη 8-11 ώρες και η φαινπροκουμόνη 5.5 ημέρες. Δεσμεύονται στις πρωτεΐνες του πλάσματος και μεταφέρονται στο ήπαρ όπου και μεταβολίζονται με παρόμοιες μεταβολικές οδούς (1-10).

Οι ABK παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό της βιταμίνης Κ και αναστέλλουν την γ-καρβοξυλίωση των γλουταμινικών του αμινοτελικού άκρου των παραγόντων πήξης F II, FVII, FIX, FX. Οι ανώμαλα καρβοξυλιωμένοι παράγοντες έχουν διαταραγμένη αιμοστατική δράση. Επιπλέον, οι ABK αναστέλλουν την ομαλή καρβοξυλίωση των ενδογενών αντιπηκτικών πρωτεϊνών C, S, Z έτσι ώστε να μην είναι δυνατή η άσκηση της αντιπηκτικής τους δράσης (5-10). Οι ABK αναστέλλουν το σύμπλεγμα ενζύμων της αναγωγής του οξειδίου της βιταμίνης Κ, VKORC1, το οποίο αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά το 1974. Το γονίδιο που κωδικοποιεί το VKOR εδράζεται στο χρωμόσωμα 16. Σε φυσιολογικές συνθήκες το ένζυμο αυτό αποδίδει καρβοξυλικές ομάδες στους παράγοντες πήξης FII, FVII, FIX, FX, οι οποίοι μετά την καρβοξυλίωσή τους στο ήπαρ καθίστανται ενεργοί. Η καρβοξυλίωση αυτή διενεργείται παρουσία των ανηγμένων μορφών βιταμίνης Κ, μιας γλουταμινικής καρβοξυλάσης μοριακού οξυγόνου

και διοξειδίου του άνθρακα (1-5).

Οι ABK διαταράσσουν επίσης τον μεταβολισμό των οστών, διότι παρεμβαίνουν στην καρβοξυλίωση των γλουταμινικών καταλοίπων που συντίθενται στα οστά. Σε παιδιά που θεραπεύονται με ABK για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από ένα έτος υπάρχουν ενδείξεις ότι εμφανίζεται μείωση στην οστική πυκνότητα χωρίς όμως να είναι σαφής η παθογένεια της διαταραχής αυτής (6-9).

Μεταβολισμός ABK και γενετική

Η βαρφαρίνη που είναι το συνηθέστερα χρησιμοποιούμενο φάρμακο της κατηγορίας των ABK είναι ρακεμικό μείγμα δυο μορφών του R και του S εναντιομερούς. Το S εναντιομερές της βαρφαρίνης μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 ένζυμο του κυτοχρώματος P450. Η ασενοκουμαρόλη έχει επίσης δυο ισομερή με διαφορετικά στερεοστατικά χαρακτηριστικά και μεταβολίζεται κυρίως στα CYP2C9 και CYP2C19 ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Υπάρχουν αρκετές μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την παραγωγή των ενζύμων που μεταβολίζουν τις ABK και μεταβάλλουν την φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης και των άλλων φαρμάκων της ομάδας αυτής. Τα γνωστότερα αλληλία 2C9*2, 2C9*3, 2C9*1 αφορούν τη βαρφαρίνη μεταβάλλουν τον μεταβολισμό της και αυξάνουν τον χρόνο ημίσειας ζωής(1-5). Οι ίδιες αλλά και άλλες σπανιότερες μεταλλάξεις παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό της ασενοκουμαρόλης αλλά όχι της φαινπροκουμόνης(1-5). Η ανασταλτική δράση των ABK στον κύκλο του μεταβολισμού της βιταμίνης K ασκείται μέσω του συμπλέγματος της VKORC1. Μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την παραγωγή των αναγωγικών αυτών ενζύμων προκαλούν μεταβολή στο αντιπηκτικό αποτέλεσμα που ασκεί η βαρφαρίνη και οι άλλες ABK και πιθανώς ενέχονται και στη γενετικά καθορισμένη αντίσταση στη δράση της βαρφαρίνης που εμφανίζουν μερικοί ασθενείς. Η αντίσταση αυτή πολλές φορές λαμβάνει και εθνική κατανομή. Μια άλλη μετάλλαξη που επηρεάζει τη δράση των ABK αφορά το προτεπτιδίο του παράγοντα FIX. Οι ασθενείς που φέρουν αυτή τη μετάλλαξη εμφανίζουν εκλεκτική μείωση του παράγοντα FIX χωρίς να παρατείνεται σημαντικά ο χρόνος προθρομβίνης. Η μείωση των επιπέδων του παράγοντα FIX φαίνεται ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας στους λίγους ευτυχώς αυτούς ασθενείς (1-5).

Παράγοντες που επιδρούν στο αντιπηκτικό αποτέλεσμα - Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα

Παράγοντες που σχετίζονται με την λήψη φαρμάκων και την δίαιτα παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό των ABK και διαταράσσουν το αντιπηκτικό τους αποτέλεσμα. Στους ασθενείς που μεταβάλλεται κάποιος από αυτούς τους παράγοντες χρειάζεται πιο συχνός έλεγχος της δραστηριότητας των αντιπηκτικών. Υπάρχουν κατηγορίες φαρμάκων όπως λχ. η χολεστυραμίνη που ελαττώνουν την απορρόφηση των ABK με αποτέλεσμα οι ασθενείς να γίνονται υπερπηκτικοί και να αυξάνεται ο κίνδυνος της θρόμβωσης, ενώ σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που ενισχύουν τη δράση των κουμαρινικών, όπως λχ. αρκετά αντιβιοτικά, παρατηρείται ενίσχυση της δράσης των ABK και αυξάνεται ο κίνδυνος της αιμορραγίας. Είναι σημαντικό να είναι ενήμερος ο γιατρός και ο ασθενής ότι μπορεί να εμφανιστούν αυτές η μεταβολές τόσο με τη δίαιτα, τη χρήση ουσιών όπως το αλκοόλ, όσο και με τα φάρμακα, ώστε με βάση το αποτέλεσμα του προσδιορισμού του PT ή του INR να αναπροσαρμόζεται ανάλογα και η δόση του φαρμάκου. Φάρμακα που επηρεάζουν τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων ή άλλων παραγόντων της αιμόστασης, όπως τα αντιφλεγμονώδη και η ασπιρίνη είναι δυνατό να αυξήσουν τον αιμορραγικό κίνδυνο στους ασθενείς αυτούς. Επίσης, η διακύμανση των ποσοτήτων της βιταμίνης K στις προσλαμβανόμενες τροφές μειώνει το αντιπηκτικό αποτέ-



λεσµα των ABK µε συνέπεια οι ασθενείς να καθίστανται υπερπηκτικοί και να αυξάνεται ο κίνδυνος θρομβώσεων. Καταστάσεις όπως η ηπατική ανεπάρκεια και τα µεταβολικά νοσήµατα όπως ο υπερθυρεοειδισµός ενισχύουν τη δράση των ABK (18).

Πότε εγκαθίσταται το αντιθροµβωτικό αποτέλεσµα των ABK

Η εγκατάσταση του αντιθροµβωτικού αποτελέσµατος των ABK δεν είναι κατά ανάγκη ταυτόσηµη και ταυτόχρονη µε την εγκατάσταση του αντιπηκτικού αποτελέσµατος. Το αντιπηκτικό αποτέλεσµα των ABK σχετίζεται απόλυτα µε την ελάττωση των επιπέδων των παραγόντων πήξης που επηρεάζονται από τη βιταµίνη Κ και την παράταση του PT. Πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι σηµαντικότερη είναι η ελάττωση των επιπέδων του FX και της προθροµβίνης από εκείνη των FVII, FIX. Η καθυστέρηση στην εδραίωση της αντιθροµβωτικής δράσης πιθανά παρατείνεται µέχρι τις 60-72 ώρες που απαιτούνται ώστε να µειωθούν τα επίπεδα της προθροµβίνης, ενώ οι άλλοι παράγοντες και κυρίως οι FVII, FIX ελαττώνονται στις 7-24 ώρες. Συνεπώς, όταν απαιτείται άµεση έναρξη του αντιθροµβωτικού αποτελέσµατος σε αγωγής µε ABK είναι αναγκαίο τις πρώτες 4-5 ηµέρες της αγωγής να συγχորηγείται και φάρµακο µε ταχεία αντιπηκτική δράση όπως οι ηπαρίνες(15-17).

Παρακολούθηση του αντιπηκτικού αποτελέσµατος

Η αποτελεσµατικότητα της αντιπηκτικής αγωγής µε ABK παρακολουθείται µε έλεγχο του PT. Κατά την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής ελαττώνονται πρώτα τα επίπεδα του FVII που έχει χρόνο ηµίσειας ζωής 6-7 ώρες και ακολουθεί η ελάττωση και των υπολοίπων παραγόντων µε τελευταίο τον FII. Η εξέταση για τον PT διενεργείται προσθέτοντας θροµβοπλασίνη και ασβέστιο σε τιτλοποιηµένο πλάσµα. Η παράταση που προκαλείται στον PT έχει ευθεία συσχέτιση µε το είδος και την καθαρότητα της θροµβοπλαστικής που χρησιµοποιείται για τη διενέργεια της εξέτασης. Για να αµβλυνθούν οι συνέπειες της επίδρασης του είδους της θροµβοπλαστικής στην εξέταση και να αυξηθεί η αξιοπιστία της χρησιµοποιείται το INR που υπολογίζεται µε τον εξής λόγο: $INR = (PT \text{ του ασθενούς} / \text{µέσο φυσιολογικό PT})^{ISI}$. Όσο πιο κοντά στη µονάδα είναι ο δείκτης ISI τόσο πιο αξιόπιστη είναι η εξέταση. Σήµερα υπάρχουν διαθέσιµες διάφορες θροµβοπλαστίνες που παράγονται µε ανασυνδυασµένη τεχνολογία και έχουν υψηλή καθαρότητα. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν το αποτέλεσµα της εξέτασης είναι η συγκέντρωση των κιτρικών, που χρησιµοποιούνται ως αντιπηκτικό στο φιαλίδιο συλλογής του αίµατος του ασθενή, που πρέπει να είναι 3.2%, και η ποσότητα του υπό έλεγχο αίµατος(15-17).

Έναρξη της αγωγής

Το θεραπευτικό αποτέλεσµα που εκφράζεται ως παράταση του INR µετά την έναρξη της αγωγής µε ABK εµφανίζεται µετά από 2-3 ηµέρες. Σε ασθενείς που λαµβάνουν την αγωγή επειδή έχουν οξύ θροµβωτικό επεισόδιο πρέπει να συγχορηγούνται ταχέως δρώντα παρεντερικά χορηγούµενα αντιπηκτικά, όπως οι κλασική µη κλασµατοποιηµένη ηπαρίνη (KH) ή οι ηπαρίνες µικρού µοριακού βάρους (MMBH) ή το fondaparinux. Η συγχορήγηση πρέπει να διατηρείται µέχρις ότου το INR να ανέλθει σε θεραπευτικά όρια (2-3), σε δύο διαδοχικές µετρήσεις που να απέχουν τουλάχιστον ένα 24ωρο µεταξύ τους. Η δόση έναρξης µπορεί να είναι αυξηµένη και να αναπροσαρµοσθεί ανάλογα µε τα αποτελέσµατα του INR ή να είναι χαµηλότερη µε τη δεύτερη επιλογή να εφαρµόζεται σε ηλικιωµένους, νοσηλευόµενους, ασθενείς µε υποκείµενα νοσήµατα, υποσιτισµένους, που λαµβάνουν πολλαπλές άλλες φαρµακευτικές αγωγές και υψηλού αιµορραγικού κινδύνου ασθενείς (15-17).

Παρακολούθηση της αγωγής - Επιθυμητό θεραπευτικό εύρος - Συχνότητα εργαστηριακού έλεγχου

Το INR στόχος στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή για οποιαδήποτε αιτιολογία πρέπει να κυμαίνεται από 2-3. Βέβαια, σε ασθενείς που έχουν υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο μπορεί να ρυθμιστεί η αγωγή σε μικρότερη ένταση, έχοντας πάντα υπόψη ότι υπάρχει περισσότερο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης θρομβωτικού επεισοδίου. Επίσης, για ασθενείς με αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο, όπως λχ. με μεταλλική προσθετική βαλβίδα στη μιτροειδή, το INR στόχος πρέπει να υπερβαίνει το 3. Συνήθως, ο έλεγχος διενεργείται κάθε 4 εβδομάδες. Σε ασθενείς εύθραυστους, με υποκείμενα νοσήματα και πολλά συγχωρηγούμενα φάρμακα, ο τακτικότερος έλεγχος εξασφαλίζει αυξημένο χρόνο παραμονής σε θεραπευτικό πλαίσιο (TTR: Time to the Therapeutic Range) και κατά συνέπεια μικρότερο κίνδυνο υποτροπής της θρόμβωσης ή της εμβολής και μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών. Σε ασθενείς που έχουν INR εκτός των θεραπευτικών πλαισίων πρέπει να ελέγχεται η τεχνική διενεργείας της εξέτασης, η αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης Κ με τις τροφές, διαταραχές στην απορρόφηση ή τον μεταβολισμό του φαρμάκου, συγχωρήγηση φαρμάκων που επηρεάζουν τη δράση των ΑΒΚ. Στις περιπτώσεις αυτές, μπορεί να αυξηθεί η συνολική εβδομαδιαία χορηγούμενη δόση από 5-20%, ή να ελαττωθεί αντίστοιχα αν το INR ανευρίσκεται παρατεταμένο. Σε ασθενείς που εμφανίζουν παράταση του INR μέχρι 10 και δεν αιμορραγούν, παραλείπονται μια ή δυο δόσεις και μπορεί να χορηγηθεί βιταμίνη Κ από το στόμα σε επιλεγμένους ασθενείς, κυρίως σε εκείνους με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο. Σε ασθενείς που αιμορραγούν, διακόπτεται η αγωγή και χορηγείται βιταμίνη Κ ενδοφλέβια, φρεσκοκατεψυγμένα πλάσματα πλούσια σε παράγοντες πήξης, ανασυνδυασμένοι παράγοντες με τη μορφή rFVII ή προθρομβινικά συμπλέγματα τριών ή τεσσάρων παραγόντων (PCC) (15-17).

Σε ασθενείς που πρόκειται να χειρουργηθούν ενώ λαμβάνουν ΑΒΚ πρέπει να διακόπτεται το φάρμακο 3-4 ημέρες πριν από την επέμβαση και να χορηγείται ένα από τα ταχέως δρώντα, παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά, ως θεραπεία γεφύρωσης, αν ο ασθενής είναι υψηλού θρομβωτικού κινδύνου και η επέμβαση υψηλού αιμορραγικού κινδύνου. Αν η επέμβαση είναι χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου και ο κίνδυνος υποτροπής της θρόμβωσης μικρός δεν πρέπει να χορηγείται θεραπεία γεφύρωσης (15-18).

ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΑ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Τα παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά χορηγούνται σε οξείες θρομβωτικές καταστάσεις όπου απαιτείται ταχεία έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής.

Ταξινομούνται σε δυο κατηγορίες, σε εκείνα που ασκούν έμμεσα την αντιπηκτική τους δράση και ενισχύουν τη δράση των ενδογενών αντιπηκτικών παραγόντων της αιμόστασης και σε εκείνα που ασκούν τη δράση τους κατευθείαν σε κάποιον από τους παράγοντες της πήξης χωρίς να παρεμβαίνουν οι ενδογενείς αντιπηκτικοί παράγοντες. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν η ΚΗ, οι ΜΜΒΗ, το fondaparinux και το danaparoid. Όλοι αυτοί οι παράγοντες ενισχύουν τη δράση της αντιθρομβίνης, μιας πρωτεΐνης με ενδογενή αντιπηκτική δράση. Στην δεύτερη κατηγορία ανήκουν οι παρεντερικά χορηγούμενοι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης, οι ανασυνδυασμένες ιρουδίνες, η bivalirudin και το argatroban (19).

Έμμεσα δρώντα παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά

Δομή και τρόπος δράσης των ηπαρινών

Οι ηπαρίνες είναι ουσίες με έμμεση και ασθενή σχετικά αντιθρομβινική δράση. Η ΚΗ ανακαλύφθηκε στις αρχές του προηγούμενου αιώνα και χρησιμοποιείται στη θεραπευτική για



περισσότερο από 70 έτη. Το μακρομόριο της εμφανίζει ετερογένεια και αποτελείται από 45 πεντασακχαριδικές αλληλουχίες, κατά μέσο όρο, που συνδέονται μεταξύ τους με σουλφουδριλικές ομάδες. Συνδέεται μέσω μιας γλυκοζαμινογλυκάνης με την αντιθρομβίνη σε μια θέση λυσίνης και προκαλεί δομικές αλλαγές στο ενεργό κέντρο της αργινίνης του μορίου της αντιθρομβίνης και μετατρέπει την αντιθρομβίνη από βραδύ και ασθενή αναστολέα της θρομβίνης σε ταχύ. Ακολουθώς το ενεργό κέντρο της αργινίνης συνδέεται με το ενεργό κέντρο της σερίνης στο μόριο της θρομβίνης (FII) αλλά και άλλων παραγόντων της αιμόστασης όπως οι FX, FIX, FXI και FXII. Σε *in vitro* πειράματα η ΚΗ συνδέεται με τα αιμοπετάλια και μεταβάλλει τη ικανότητα τους να συσσωρεύονται. Όσο πιο μικρό είναι το μοριακό βάρος της ηπαρίνης τόσο μεγαλύτερη είναι η ικανότητα της να συνδέεται με την αντιθρομβίνη και αντίστροφα μικρότερη είναι η ικανότητα σύνδεσης με τα αιμοπετάλια. Επίσης, η ηπαρίνη δεσμεύεται και δρα στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μικροφάγα, όπως και στον παράγοντα von Willebrand. Ασκήι έτσι ευνοϊκές δράσεις ανεξάρτητες από το αντιπηκτικό της αποτέλεσμα αλλά και αναστολή της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων. Επιπρόσθετες δράσεις της αποτελούν η μείωση της υπερπλασίας των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, η αναστολή των οστεοβλαστών και η διέγερση των οστεοκλαστών, με αποτέλεσμα η μακροχρόνια χορήγησή της να προκαλεί οστεοπόρωση. Η ΚΗ και οι ΜΜΒΗ δεν απορροφώνται από το πεπτικό, για τον λόγο αυτό χορηγούνται παρεντερικά, ενδοφλέβια ή υποδόρια. Η αντιπηκτική τους δράση αρχίζει ταχύτατα μετά την χορήγησή τους (20-21).

Ενδείξεις και τρόπος χορήγησης

Η ΚΗ χορηγείται ως αρχική θεραπεία σε ασθενείς με ΦΘΕΝ, σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο και ως προφυλακτική αγωγή από τη ΦΘΕΝ σε παθολογικούς και χειρουργικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη ΕΒΦΘ και ΠΕ. Σε ασθενείς με οξεία θρομβωτικά επεισόδια χορηγείται σε bolus εφάπαξ υποδόρια έγχυση 5.000 μονάδων, που ακολουθείται από συνεχή στάγδην ενδοφλέβια έγχυση τουλάχιστον 32.000 μονάδες /24ωρο. Εναλλακτικά, η χορηγούμενη δόση μπορεί να καθορισθεί με βάση το σωματικό βάρος, bolus εφάπαξ υποδόρια έγχυση 80 μονάδες/kg και ακολούθως 18 μονάδες/kg/ώρα. Η συνεχής ρύθμιση της δόσης της ΚΗ γίνεται με βάση τον προσδιορισμό του aPTT και ειδικά νομογράμματα. Η ΥΔ χορήγηση συνηθέστερα χρησιμοποιείται σε ασθενείς που χρειάζονται προφυλακτική αγωγή. Σε σπάνιες περιπτώσεις η υποδόρια χορήγηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τη θεραπεία των οξέων θρομβωτικών επεισοδίων. Όταν χορηγείται για τη θεραπεία των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, οι δόσεις είναι συνήθως μικρότερες (19-21).

Παρακολούθηση

Η δραστηριότητα της ΚΗ επιβεβαιώνεται και παρακολουθείται με τον προσδιορισμό του χρόνου μερικής θρομβοπλαστικής, (aPTT). Τα μεθοδολογικά προβλήματα που υπήρχαν στον προσδιορισμό του έχουν ξεπερασθεί και το aPTT είναι απλή, φθηνή, γρήγορη, αυτοματοποιημένη, αξιόπιστη και εύκολα διενεργούμενη εξέταση από όλα τα εργαστήρια, χωρίς να απαιτεί ιδιαίτερα εξειδικευμένο προσωπικό και εξοπλισμό(22-23). Επειδή η αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης ποικίλει από ασθενή σε ασθενή επιβάλλεται πολύ συχνός προσδιορισμός της δραστηριότητας της και αναπροσαρμογή της χορηγούμενης δόσης. Αυτό μπορεί να επαναλαμβάνεται 2 ή και 3 φορές εντός του ιδίου 24ώρου. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ιδιαίτερα υψηλές δόσεις ΚΗ, όπως ασθενείς που ευρίσκονται σε εξωσωματική κυκλοφορία, καλά είναι να ελέγχεται ο ενεργοποιημένος χρόνος πήξης (ACT). Για να θεωρείται αποτελεσματική η αγωγή με την ΚΗ πρέπει η παράταση του aPTT να κυμαίνεται από 1.5 έως 2.5 εκείνης του μάρτυρα. Όταν η αντιπηκτική αγωγή ρυθμίζεται σε αυτά τα όρια είναι αποτελε-

σματική για την πρόληψη των θρομβώσεων και σχετίζεται με μειωμένη συχνότητα αιμορραγιών. Η πιθανότητα αιμορραγίας αυξάνεται όταν αυξάνεται η χορηγούμενη δόση ΚΗ, ή χορηγούνται με αυτήν ινωδολυτικά φάρμακα και αναστολείς GP IIb/IIIa, ή παρατηρείται σημαντική παράταση του aPTT. Επίσης, σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας ευρίσκονται ασθενείς μετά από πρόσφατες χειρουργικές επεμβάσεις, τραυματισμούς, επεμβατικές πράξεις και αιμοστατικά ελλείμματα (19).

Μερικοί ασθενείς χρειάζεται να λαμβάνουν ιδιαίτερα υψηλές δόσεις για να επιτύχουν θεραπευτικά aPTT. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε έλλειψη αντιθρομβίνης αυξημένη κάθαρση της ηπαρίνης, αύξηση των πρωτεϊνών που δεσμεύουν την ηπαρίνη, αύξηση των επιπέδων του παράγοντα VIII ή και του ινωδογόνου. Επίσης αναφέρεται ότι υπάρχουν φάρμακα που μπορεί να ευοδώσουν την αντίσταση αυτή(19).

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Εκτός από την αιμορραγική διάθεση που προκαλεί η ΚΗ και που σχετίζεται με την αντιπηκτική της δράση, μπορεί να προκαλέσει ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με ανοσολογικό μηχανισμό, δημιουργία θρόμβων και σημαντική θρομβοπενία. Η θρομβοπενία αυτή αποκαλείται θρομβοπενία τύπου II που σχετίζεται με την ηπαρίνη (HIT II) και οφείλεται στη δημιουργία αντισωμάτων τάξεως IgG κατά του συμπλέγματος του PF4 και της ηπαρίνης. Τα ανοσοσυμπλέγματα αυτά συνδέονται με τους υποδοχείς Fcγ στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, τα ενεργοποιούν, προάγουν τη συσώρευσή τους και αποφράσσουν τα αγγεία (αρτηρίες ή και φλέβες) δημιουργώντας θρόμβους. Τα αιμοπετάλια καταναλώνονται στη δημιουργία αυτών των θρόμβων και έτσι στον ίδιο ασθενή έχουμε το παράδοξο φαινόμενο να υπάρχει θρόμβωση και θρομβοπενία ταυτόχρονα. Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που προκαλεί η έγχυση ηπαρίνης είναι η οστεοπόρωση, η αλωπεκία, οι δερματικές νεκρώσεις, αντιδράσεις υπερευαισθησίας και σπάνια ήπια τρανσαμινασαιμία (22-24).

Αναστροφή της δράσης της ΚΗ

Το ειδικό αντίδοτο για την εξουδετέρωση της δράσης της ΚΗ είναι η θεική πρωταμίνη, η οποία δεσμεύεται με την ηπαρίνη και προκαλεί σταθερό άλας. Ένα mgr θεικής πρωταμίνης αναστέλλει τη δράση 100 μονάδων ΚΗ. Η θεική πρωταμίνη έχει πολύ βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής (7min). Η έγχυσή της μπορεί να προκαλέσει υπόταση, ταχυκαρδία και ενίοτε να εμφάνιση υπερπηκτικής κατάστασης (24).

MMBH

Οι MMBH προέρχονται από τον χημικό ή ενζυματικό αποπολυμερισμό της ΚΗ. Έχουν MB κυμαινόμενο από 4.000-5.000 και περιέχουν περίπου 15 πεντασακχαριδικές αλληλουχίες. Η χρήση τους στη θεραπευτική καθιερώθηκε επειδή εμφανίζουν φαρμακοκινητικά κυρίως πλεονεκτήματα σε σχέση με την ΚΗ. Χορηγούνται μια ή δυο φορές την ημέρα ανάλογα με το ιδιοσκεύασμα, έχουν 90% βιοδιαθεσιμότητα και προκαλούν περισσότερο προβλέψιμη αντιπηκτική δραστηριότητα σε σχέση με την ΚΗ. Έχουν μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, επειδή δεν δεσμεύονται στα μακροφάγα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αποβάλλονται από τους νεφρούς και χρειάζεται προσοχή όταν χορηγούνται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Όταν χορηγούνται σε προφυλακτική δόση δεν αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο ακόμα και όταν χορηγούνται σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Αναστέλλουν τον παράγοντα FXa και τη θρομβίνη σε άλλοτε άλλο ποσοστό ανάλογα με το ιδιοσκεύασμα. Επιπλέον, δεν δεσμεύονται στον PF4 με την ίδια ένταση όπως η ηπαρίνη και δεν προκαλούν HIT II τόσο συχνά όσο η ΚΗ. Δρουν ενισχύοντας τη δράση της αντιθρομβίνης όπως και η ΚΗ (25-27).



Χρησιμοποιούνται πλέον ευρύτατα στην πρόληψη και την αρχική θεραπεία της ΦΘΕΝ. Επίσης, χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Χορηγούνται επί μακρό χρονικό διάστημα για την πρόληψη και τη θεραπεία ΦΘΕΝ σε νεοπλασματικούς ασθενείς για τους οποίους μάλιστα υπάρχουν ασθενείς ενδείξεις ότι επηρεάζουν ευνοϊκά το προσδόκιμο επιβίωσης επειδή δρουν στην απόπτωση, την αγγειογένεση και τη φλεγμονή. Επιπλέον, τόσο η ΚΗ όσο και οι ΜΜΒΗ θεωρούνται φάρμακα ασφαλή για την πρόληψη και τη θεραπεία θρομβοεμβολικών παθήσεων κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας (25-27).

Όμως, οι ΜΜΒΗ πρέπει να χορηγούνται με προσοχή και σε τροποποιημένες δόσεις σε ασθενείς που είναι παχύσαρκοι ή λιποβαρείς, σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, σε παιδιά και ενδεχομένως και σε ηλικιωμένους (19).

Ο έλεγχος της δραστικότητάς τους πραγματοποιείται με τον προσδιορισμό της anti-Χα δράσης που εκφράζουν. Η εξέταση αυτή δεν είναι πολύ καλά αξιολογημένη, πρέπει να διενεργείται από έμπειρο προσωπικό, είναι δαπανηρή και χρονοβόρα. Όμως, ευτυχώς η αναγκαιότητα προσδιορισμού της δραστικότητάς τους πρέπει να διενεργείται σε περιορισμένο, μικρό αριθμό ασθενών (19).

Η θεϊκή πρωταμίνη αναστέλλει μόνο την αντιθρομβινική δράση των ΜΜΒΗ και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης των ΜΜΒΗ, αν και έχει βρεθεί ότι αναστέλλει μόνο το 60% της δραστικότητας τους και σε μερικές περιπτώσεις δεν μπορεί να σταματήσει την αιμορραγική διάθεση. Εναλλακτικά οι αιμορραγίες αντιμετωπίζονται συμπτωματικά, ή με τη χορήγηση ανασυνδυασμένου παράγοντα VII (NovoSeven) (19).

Fondaparinux

Πρόκειται για συνθετικό ανάλογο θραυσμάτων της ηπαρίνης που έχουν υψηλή συγγένεια δέσμευσης με την αντιθρομβίνη. Περιλαμβάνει μόνο μια πεντασχαριδική αλληλουχία που δεσμεύεται με την αντιθρομβίνη, στο μόριο της οποίας προκαλεί δομικές αλλαγές ώστε να συνδεθεί με τον ενεργοποιημένο παράγοντα Χα. Χορηγείται ως προφύλαξη από τη ΦΘΕΝ σε ασθενείς μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος και σε παθολογικούς και χειρουργικούς ασθενείς σε δόση 2.5 mg υποδορίως άπαξ ημερησίως. Στην ίδια δόση μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Χορηγείται επίσης σε δόση 7.5 mg υποδορίως άπαξ ημερησίως για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Σε άτομα με ακραία σωματικά βάρη > 100 και < 50 kg πρέπει να χορηγείται σε τροποποιημένη δόση. Δεν συνιστάται να γίνεται παρακολούθηση της δραστικότητας, και πολλοί ερευνητές συνιστούν να γίνεται τροποποίηση της δόσης όταν χορηγείται σε ασθενείς με CrCl<50ml/min. Δεν προκαλεί HIT II και φαίνεται να είναι απαλλαγμένο από επιπλοκές που δεν σχετίζονται με την αντιπηκτική του δράση (19).

Danaparoid

Πρόκειται για μείγμα γλυκοζοαμινογλυκανών. Αναστέλλει τον FXa μέσω της αντιθρομβίνης. Η τρέχουσα ένδειξη του είναι η θεραπεία ασθενών με HIT II. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο και δεν υπάρχει ειδικός έλεγχος για την εκτίμηση της δραστικότητας του (19).

ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΕ ΑΜΕΣΗ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΙΝΙΚΉ ΔΡΑΣΗ

Φάρμακα ήδη γνωστά με αντιθρομβινική δράση είναι η Hirudin, η bivalirudin η λεπιρουδίνη και το argatroban. Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται παρεντερικά και έχουν ως αποκλειστική σχεδόν ένδειξη την προφύλαξη και τη θεραπεία θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς που εμφανίζουν HIT II (19).

Ιρουδίνη

Προέρχεται από το σάλιο της βδέλλας *Hirudo Medicinalis*. Τώρα υπάρχει διαθέσιμη η ανασυνδυασμένη μορφή. Μπορεί να χορηγείται για την πρόληψη και τη θεραπεία της ΦΘΕΝ. Η δόση πρέπει να τροποποιείται σε ασθενείς με νεφρική νόσο και διαταραχή των επιπέδων της κρεατινίνης στον ορό. Η χρήση της σχετίζεται με την εμφάνιση αντι-ιρουδινικών αντισωμάτων και στους ασθενείς αυτούς χρειάζεται μείωση της δόσης του φαρμάκου (19).

Bivalirudin

Συνθετικό πολυπεπτίδιο, δεσμεύεται στο ενεργό κέντρο της θρομβίνης και αναστέλλει την ελεύθερη και τη δεσμευμένη στο θρόμβο θρομβίνη. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 25 min. Αποβάλλεται από τους νεφρούς. Έχει ένδειξη χορήγησης σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα και σε ασθενείς με HIT II (19).

Argatroban

Ανταγωνίζεται τη θρομβίνη και δεσμεύεται αναστρέψιμα στο ενεργό κέντρο αυτής. Έχει 45 min χρόνο ημίσειας ζωής. Μεταβολίζεται στο ήπαρ, στο κυτόχρωμα P 450 3A4/5. Αποτελεί φάρμακο πρώτης εκλογής για τη θεραπεία νεφροπαθών με HIT II και τη θεραπεία ασθενών με οξεία καρδιακά συμβλήματα που πρόκειται να υποστούν αγγειοπλαστική. Χορηγείται συνεχώς στάγδην ενδοφλέβια. Η παρακολούθηση της δράσης του γίνεται με τον προσδιορισμό του χρόνου aPTT. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την αναστολή της δράσης του (9).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τόσο τα από του στόματος όσο και τα παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά φάρμακα αποτελούν ασφαλείς και αποτελεσματικές επιλογές για τη θεραπεία των ασθενών με ΚΜ βαλβιδικής ή μη βαλβιδικής αιτιολογίας, τη θεραπεία και την προφύλαξη από τη ΦΘΕΝ και τη θεραπεία των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Η κάθε κατηγορία φαρμάκων έχει τις ιδιαιτερότητες της και χρειάζεται προσοχή και εμπειρία στον χειρισμό τους. Τα περισσότερα από τα φάρμακα αυτά έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται κυρίως με τη δράση τους και είναι εύκολη η αντιμετώπιση τους.

Βιβλιογραφία

1. Whitlon DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanisms of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochemistry* 1978; 17:1371–1377
2. Fasco MJ, Hildebrandt EF, Suttie JW. Evidence that warfarin anticoagulant action involves two distinct reductase activities. *J Biol Chem* 1982; 257:11210–11212
3. Choonara IA, Malia RG, Haynes BP, et al. The relationship between inhibition of vitamin K 1,2,3-epoxide reductase and reduction of clotting factor activity with warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25:1–7
4. Stenflo J, Fernlund P, Egan W, et al. Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1974; 71:2730–2733
5. Nelsestuen GL, Zytkevich TH, Howard JB. The mode of action of vitamin K: identification of gamma-carboxyglutamic acid as a component of prothrombin. *J Biol Chem* 1974;



249:6347–6350

6. Stafford DW. The vitamin K cycle. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1873–1878
7. Hauschka PV, Lian JB, Cole DEC, et al. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K dependent proteins in bone. *Phys Rev* 1989; 69:990–1047
8. Price PA. Role of vitamin K- dependent proteins in bone metabolism. *Annu Rev Nutr* 1988; 8:565–583
9. Maillard C, Berruyer M, Serre CM, et al. Protein S, a vitamin K-dependent protein, is a bone matrix component synthesized and secreted by osteoblasts. *Endocrinology* 1997; 130:1599–1604
10. Pan LC, Williamson MK, Price PA. Sequence of the precursor to rat bone Y carboxyglutamic acid protein that accumulated in warfarin-treated osteosarcoma cells. *J Biol Chem* 1985; 260:13398–13401
11. Pettifor JM, Benson R. Congenital malformations associated with the administration of oral anticoagulants during pregnancy. *J Pediatr* 1975; 86:459–462
12. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68:122–140
13. Barnes C, Newall F, Ignjatovic V, et al. Reduced bone density in children on long-term warfarin. *Pediatr Res* 2005; 57:578–581
14. Breckenridge AM. Oral anticoagulant drugs: pharmacokinetic aspects. *Semin Hematol* 1978; 15:19–26
15. O'Reilly RA. Vitamin K and other oral anticoagulant drugs. *Annu Rev Med* 1976; 27:245–261
16. Kelly JG, O'Malley K. Clinical pharmacokinetics of oral anticoagulants. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4:1–15
17. O'Reilly RA. Warfarin metabolism and drug-drug interactions. In: Wessler S, Becker CG, Nemerson Y, eds. *The new dimensions of warfarin prophylaxis: advances in experimental medicine and biology*. New York, NY: Plenum, 1986; 205–212
18. Ansell J, Hirch J, Hylek E, Crowther M. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. ACCP evidence- based clinical practice. *Chest* 2008; 133:160-198
19. Hirch J, Bauer K, Donati M, Gould M, Samama MM, Weitz J. Parenteral anticoagulants. ACCP evidence based clinical practice *Chest* 2008; 133:141-159
20. Lindahl U, Backstrom G, Hook M, et al. Structure of the antithrombin-binding site of he-

parin. Proc Natl Acad Sci U S A 1979; 76:3198–3202

21. Rosenberg R, Bauer K. The heparin-antithrombin system: a natural anticoagulant mechanism. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, 1994
22. Beguin S, Lindhout T, Hemker H. The mode of action of heparin in plasma. Thromb Haemost 1988; 60:457–462
23. Ofosu F, Hirsh J, Esmon C, et al. Unfractionated heparin inhibits thrombin catalyzed amplification reactions of coagulation more efficiently than those catalyzed by factor Xa. Biochem J 1989; 257:143–150
24. Olson J, Arkin C, Brandt J, et al. College of American Pathologists Conference XXXI on Laboratory Monitoring of Anticoagulant Therapy: laboratory monitoring of unfractionated heparin therapy. Arch Pathol Lab Med 1998; 122:782–798
25. Holmer E, Soderberg K, Bergqvist D, et al. Heparin and its low molecular weight derivatives: anticoagulant and antithrombotic properties. Haemostasis 1986; 16:1–7
26. Johnson E, Kirkwood T, Stirling Y, et al. Four heparin preparations: anti-Xa potentiating effect of heparin after subcutaneous injection. Thromb Haemost 1976; 35:586–591
27. Jordan R, Oosta G, Gardner W, et al. The kinetics of hemostatic enzyme-antithrombin interactions in the presence of low molecular weight heparin. J Biol Chem 1980; 255:10081–10090



Κλινική φαρμακολογία των αντιδότες των αντιπηκτικών

Γεώργιος Ντάιος

Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

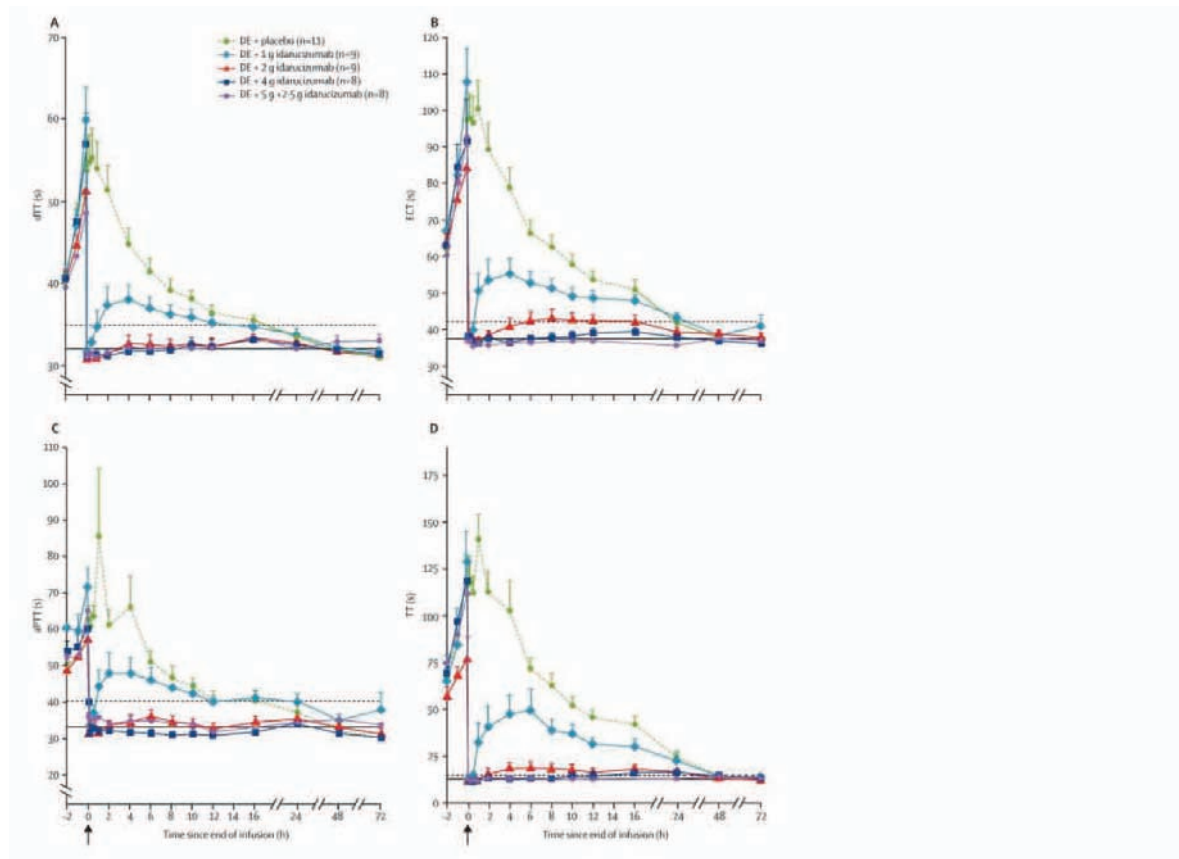
Τα τελευταία χρόνια έχει δημοσιευθεί μια σειρά από μελέτες ορισμένων ουσιών οι οποίες λειτουργούν ως αντίδοτα στα αντιπηκτικά. Συγκεκριμένα, έχουν ανακοινωθεί αποτελέσματα για την δράση του idarucizumab, andexanet-α και aripazine. Αυτές οι ουσίες μπορούν να αποτελέσουν ένα βασικό εργαλείο στα χέρια των ιατρών στην αντιμετώπιση μειζόνων αιμορραγιών ή ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή.

Idarucizumab

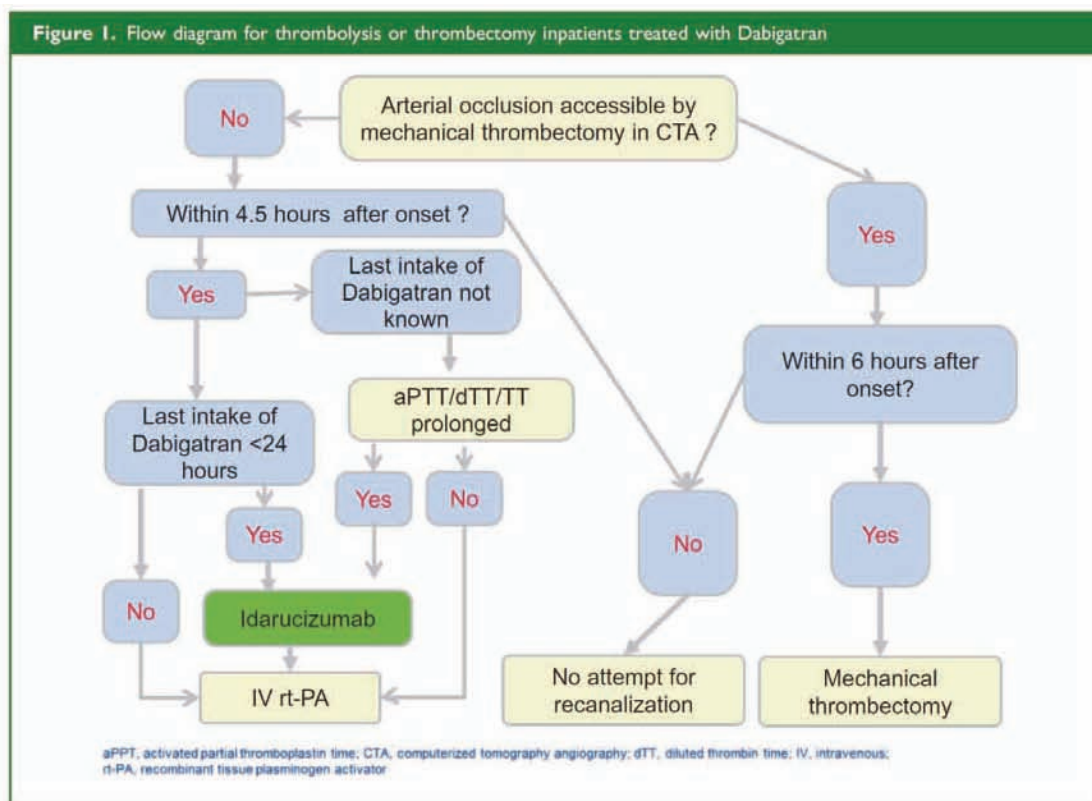
Το idarucizumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα με 300 φορές μεγαλύτερη συγγένεια προς τη δαβιγατράνη από ότι έχει η δαβιγατράνη με τη θρομβίνη.



Το Idarucizumab έχει μελετηθεί στην μελέτη REVERSE-AD όπου φάνηκε να οδηγεί σε ταχύτατη, εντός λίγων μόλις λεπτών και διατηρημένη αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης στο σύνολο των ασθενών της μελέτης χωρίς να προκύψουν θέματα ασφάλειας.

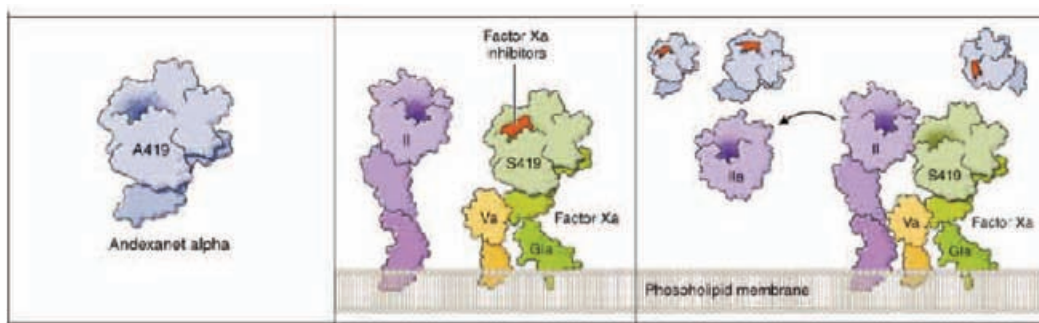


Έτσι το Idarucizumab έγινε ο πρώτος παράγοντας που έλαβε έγκριση από το FDA και τον EMA και είναι πλέον διαθέσιμος στα περισσότερα νοσοκομεία της Ευρώπης και της Αμερικής. Στο πλαίσιο αυτό, το idarucizumab μπορεί να βοηθήσει σημαντικά ασθενείς υπό dabigatran και μείζονα αιμορραγία. Επίσης, μπορεί να έχει ρόλο και σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο υπό dabigatran, όπου μπορεί να αναστρέψει άμεσα την δράση του dabigatran και να επιτρέψει την πραγματοποίηση ενδοφλέβιας θρομβόλυσης.

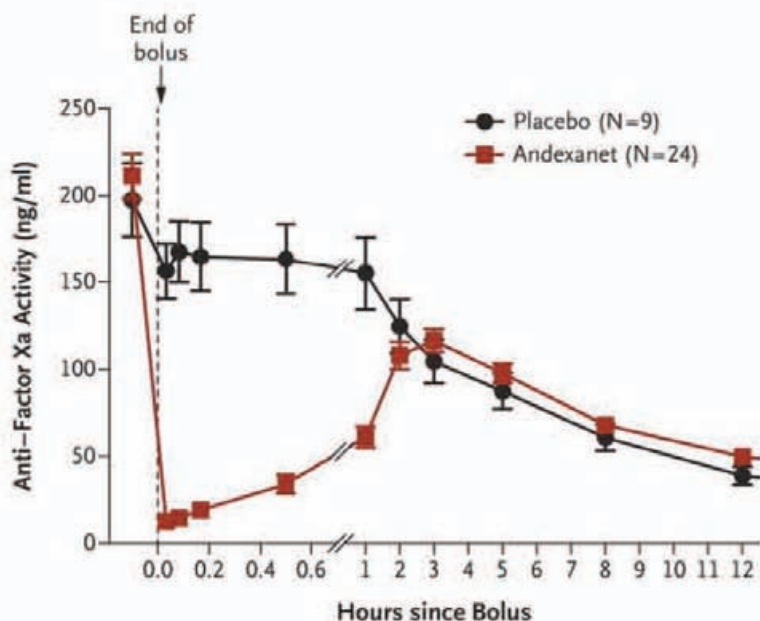


Andexanet-alpha

Το andexanet alfa είναι ένα αντίδοτο για τους αναστολείς του Xa. Είναι παράγωγο του ανασυνδυασμένου παράγοντα Xa το οποίο δεν διατηρεί το καταλυτικό κέντρο του φυσικού Xa καθώς και την ικανότητα να συνδέεται στην κυτταρική μεμβράνη.



Το andexanet alfa αναστρέφει την αντι-Xa δράση των άμεσων αναστολέων rivaroxaban, apixaban, betrixaban and edoxaban, καθώς και των έμμεσων αναστολέων του FXa που δρουν διαμέσου της αντιθρομβίνης III. Μελετήθηκε στις μελέτες ANNEXA όπου ανέστρεψε γρήγορα και σχεδόν πλήρως την αντιπηκτική δράση των Xa inhibitors.

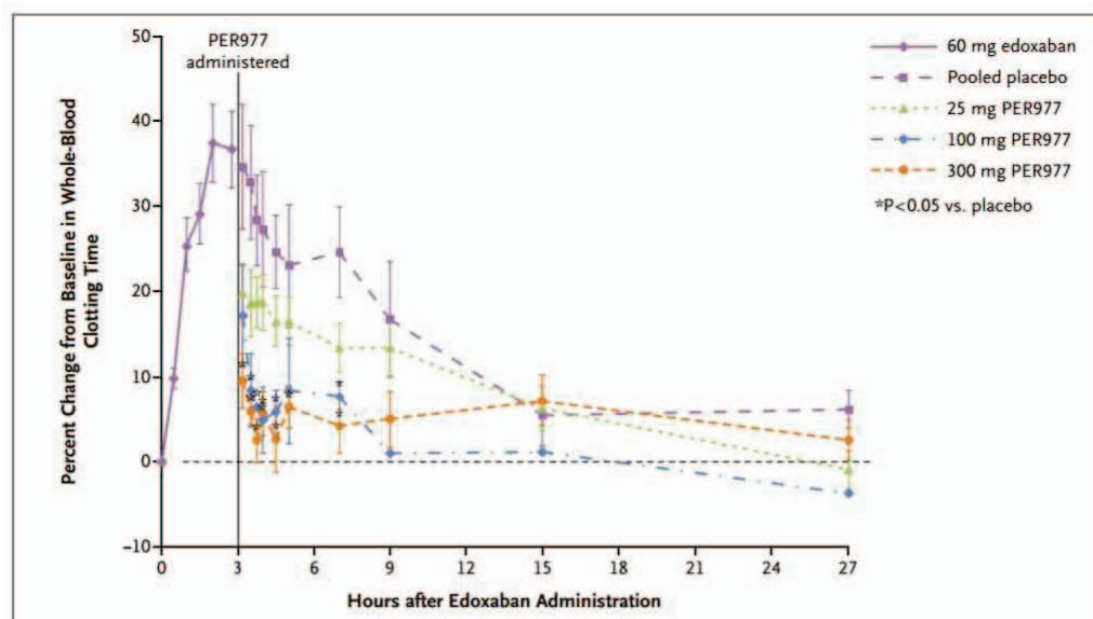


Aripazine

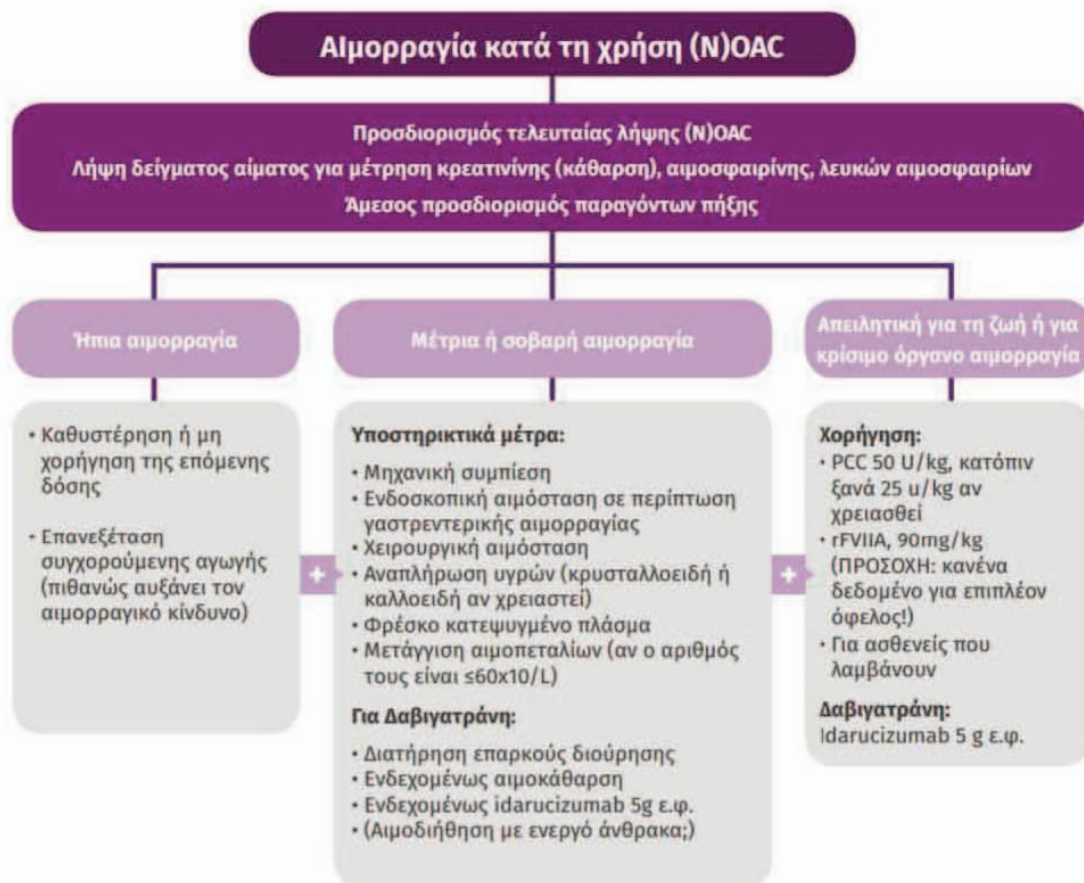
Η aripazine συνδέεται μη ομοιοπολικά με δεσμούς υδρογόνου και ιοντικές αλληλεπιδράσεις με όλα τα NOACs, καθώς και με την ηπαρίνη και τις LMWH.



Με αυτό τον τρόπο, αναστρέφει ταχύτατα την δράση τους.



Συνοψίζοντας, τα τελευταία χρόνια υπάρχει σημαντική ερευνητική δραστηριότητα στον τομέα των αντιδότην των αντιπηκτικών και ήδη ένα σκεύασμα υπάρχει διαθέσιμο στα νοσοκομεία. Αυτά τα αντίδοτα μπορούν να είναι χρήσιμα στην μειζόνων αιμορραγιών ή ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή.





Σχεδιασμός και οργάνωση κλινικών δοκιμών

Ν. Νίκας

Ιατρικός Διευθυντής Boehringer Ingelheim

10^ο ΘΕΡΙΝΟ
ΣΧΟΛΕΙΟΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ
Ειδήσεις - Ανασκόπησης - Αποσπασματικές ενότητες - Κλινική κρίση

Υπό την αιγίδα των:

29 Ιουνίου - 01 Ιουλίου 2017
Ξενοδοχείο Royal Olympic, Αθήνα10^ο ΘΕΡΙΝΟ
ΣΧΟΛΕΙΟΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ
Ειδήσεις - Ανασκόπησης - Αποσπασματικές ενότητες - Κλινική κρίση

Υπό την αιγίδα των:

29 Ιουνίου - 01 Ιουλίου 2017
Ξενοδοχείο Royal Olympic, Αθήνα

Σχεδιασμός & οργάνωση κλινικών δοκιμών

Νίκος Νίκας
Ιατρικός Διευθυντής
Boehringer Ingelheim
30 Ιουνίου 2017

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Ο Νίκος Νίκας είναι εργαζόμενος της Boehringer Ingelheim

Ατζέντα

- Ορισμοί & ολίγη ιστορία....
- Σχεδιασμός κλινικών μελετών
 - Ο αλγόριθμος...
 - Τυχατοποιημένες μελέτες
 - Μελέτες παρατήρησης
 - Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση
 - Οι φάσεις των μελετών
 - Οι κλινικές μελέτες τον 21^ο αιώνα
- Οργάνωση κλινικών μελετών
 - Πως οργανώνουμε μία μελέτη στο κέντρο μαςσε 3 tips....

10^ο ΘΕΡΙΝΟ
ΣΧΟΛΕΙΟ

Τί ονομάζουμε κλινική μελέτη;

10^ο ΘΕΡΙΝΟ
ΣΧΟΛΕΙΟ

Κάθε έρευνα που διεξάγεται στον άνθρωπο η οποία αποβλέπει

- στην ανακάλυψη ή επαλήθευση των κλινικών, φαρμακολογικών ή/και άλλων PD δράσεων
- ή/και στον εντοπισμό τυχόν ΑΕ
- ή/και στη μελέτη των ADME ενός ή περισσότερων υπό φαρμακευτικών προϊόντων με στόχο την τεκμηρίωση της ασφάλειας ή/και της αποτελεσματικότητάς τους.

Με άλλα λόγια...

Η συστηματική προσπάθεια να απαντήσουμε σε ένα κύριο και άλλα δευτερεύοντα ερωτήματα:

- Ποια είναι η ΜΤΔ του φαρμάκου Α;
- Ποια είναι η δραστηριότητα του φαρμάκου Α στην νόσο Χ;
- Είναι πιο δραστικό ή/και πιο ασφαλές το φάρμακο Α έναντι του Β;



ΦΕΚ 4173/89292, 1973, 31/12/2003

PD = Pharmacodynamics, ADR = Ανεπιθύμητη Ενέργεια, ADME = absorption, distribution, metabolism and excretion, MTD = Maximum Tolerated Dose

1η ερώτηση

10^ο ΘΕΡΙΝΟ
ΣΧΟΛΕΙΟ

Πότε δημοσιεύτηκε η πρώτη τυχατοποιημένη μελέτη;

1. 1974
2. 1948
3. 1897
4. 1795

Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a MRC investigation. *BMJ* 1948; 2: 769-82.

10^ο ΘΕΡΙΝΟ
ΣΧΟΛΕΙΟ

Austin Bradford Hill (1897-1991)



Ronald Aylmer Fisher (1890-1962)

TABLE II.—Assessment of Radiological Appearance at Six Months as Compared with Appearance on Admission

Radiological Assessment	Streptomycin Group	Control Group
Considerable improvement ..	28 67%	4 8%
Moderate or slight improvement	10 18%	13 26%
No material change	2 4%	3 6%
Moderate or slight deterioration	5 9%	12 23%
Considerable deterioration ..	6 11%	6 11%
Deaths	4 7%	14 27%
Total	55 100%	52 100%

Η «προϊστορική» περίοδος για τις κλινικές μελέτες



Προφήτης Δανιήλ
(7-6^{ος} αιώνας ΠΧ)



Avicenna
(981-1037)



James Lind
(1716-1794)



Antoine Lavoisier
(1743-1794)



Benjamin Franklin
(1706-1790)

Πως ξεκινάμε;

"Σύλληψη" της ιδέας – δόμηση της ερώτησης/υπόθεσης

Τα χαρακτηριστικά της "καλής" ερευνητικής ιδέας [FINER]

- Εφικτή (Feasible)
- Ενδιαφέρουσα (Interesting)
- Πρωτότυπη (Novel)
- Ηθική (Ethical)
- Σημαντική (Relevant)



Designing Clinical Research. An Epidemiologic Approach by Stephen Hulley; S. Cummings. Lippincott Williams & Wilkins, Oct 2000

Πώς να σχεδιάσω τη μελέτη μου;

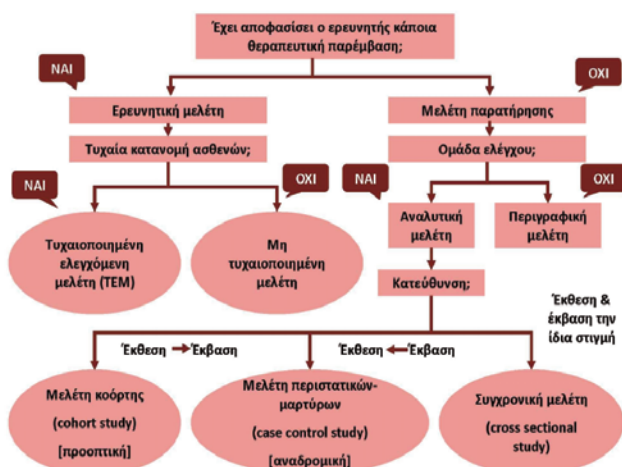
2η ερώτηση



BMJ Vol 317 31 October 1998. 1236-1239

Ποια είναι η πρώτη απόφαση που πρέπει να λάβουμε όταν σχεδιάζουμε μία μελέτη;

1. Αν θα είναι τυχαιοποιημένη ή όχι
2. Αν θα είναι προοπτική ή αναδρομική
3. Αν θα είναι παρεμβατική ή όχι
4. Αν θα είναι κλινική ή προκλινική

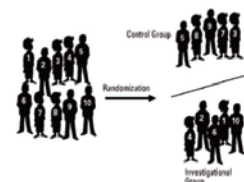


Grimes AD et al. The Lancet, Vol 359:57-61, 2002

ICH-GCP Guidelines
Glossary, Clinical Trials Terminology. Applied Clinical Trials, December 2002, 22-32.

Τυχαιοποίηση

- **Τυχαιοποίηση** = Η διαδικασία κατάταξης των ασθενών μίας μελέτης σε ομάδες θεραπείας ή ελέγχου, χρησιμοποιώντας τον παράγοντα τύχη στον ορισμό των ομάδων, με σκοπό τη μείωση του συστηματικού σφάλματος (bias)
- **Ομάδα ελέγχου** = Η ομάδα των ασθενών η οποία ή δεν λαμβάνει θεραπεία ή λαμβάνει εικονικό φάρμακο (placebo), ή λαμβάνει την κλασική θεραπεία.



BMJ 2002;324:1071



Placebo

Φαρμακευτικό παρασκεύασμα το οποίο δεν περιέχει κανένα δραστικό συστατικό, είναι όμως πανομοιότυπο με το προς μελέτη φάρμακο.



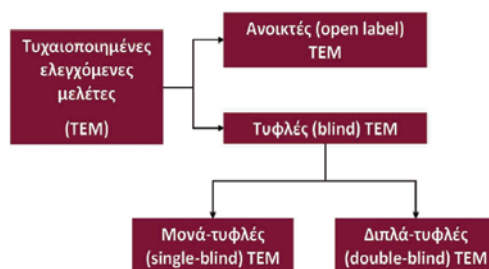
Τυφλός σχεδιασμός

Η διαδικασία κατά την οποία η απόδοση της θεραπείας διατηρείται άγνωστη σε ένα ή περισσότερα μέρη (ερευνητές, ασθενείς) μίας κλινικής δοκιμής.



Glossary, Clinical Trials Terminology, Applied Clinical Trials, December 2002, 22-32.

Τύποι τυχαιοποιημένων μελετών με βάση τον τυφλό σχεδιασμό



3η ερώτηση

Έστω ότι έχουμε να συγκρίνουμε δύο θεραπείες:

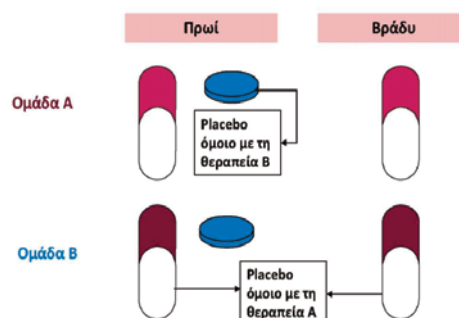


Πώς θα επιτύχουμε τον τυφλό σχεδιασμό;

1. Θα χρησιμοποιήσουμε διπλό εικονικό φάρμακο
2. Δεν μπορούμε να το πετύχουμε με κανέναν τρόπο
3. Θα προτιμήσουμε έμμεση σύγκριση των φαρμάκων
4. Θα αλλάξουμε τη φαρμακοτεχνική μορφή του ενός από τα δύο

Ο σχεδιασμός με διπλό εικονικό φάρμακο [dummy]

Οι ασθενείς θα λάβουν θεραπεία δύο φορές την ημέρα ως εξής:

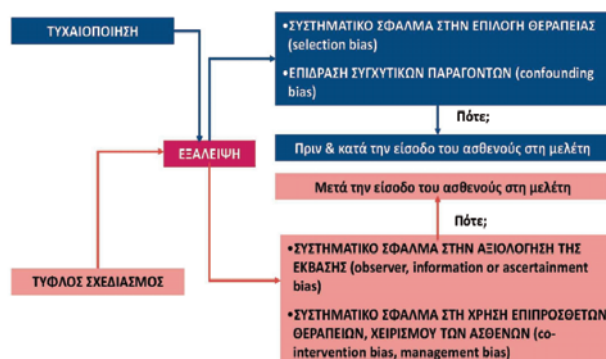


4η ερώτηση

Ποια συστηματικά σφάλματα (biases) περιορίζει η τυχαιοποίηση;

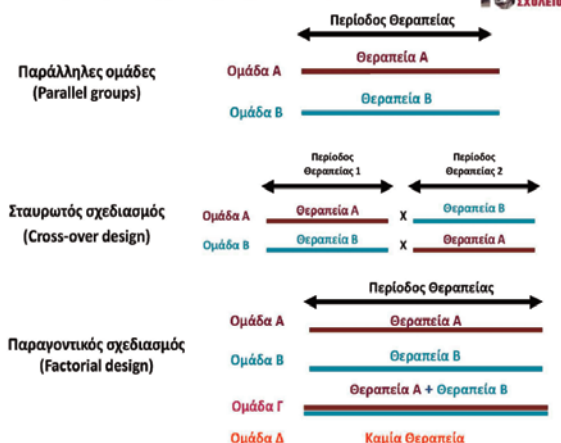
1. Επιλογής θεραπείας
2. Αξιολόγησης των εκβάσεων
3. Επίδρασης συγχυτικών παραγόντων και χρήσης επιπρόσθετων θεραπειών
4. Επιλογής θεραπείας και επίδρασης συγχυτικών παραγόντων

Τυχαιοποίηση & τυφλός σχεδιασμός



Iain Chalmers, Douglas G. Altman. Ann Intern Med. 2002;136:254-259

Βασικές στρατηγικές σχεδιασμού TEM



5η ερώτηση

Θέλετε να αξιολογήσετε την επίδραση ενός υπολιπιδαιμικού και ενός αντιυπερτασικού παράγοντα στην ΚΑ νοσηρότητα και θνησιμότητα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Πως θα σχεδιάσετε τη μελέτη σας;

1. Τυχαιοποιημένη, ανοικτή, παράλληλων ομάδων
2. Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, με σταυρωτό σχεδιασμό
3. Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, με παραγοντικό 2x2 σχεδιασμό
4. Θα σχεδιάσω 2 διαφορετικές μελέτες

Ορισμός μη παρεμβατικής μελέτης

- Το φάρμακο συνταγογραφείται σύμφωνα με την ΠΧΠ
- Η ένταξη σε θεραπευτική στρατηγική δεν αποφασίζεται εκ των προτέρων από πρωτόκολλο, αλλά καθορίζεται από την ιατρική πρακτική
- Η απόφαση για τη χορήγηση του φαρμάκου διαχωρίζεται σαφώς από την απόφαση για τη συμμετοχή του ασθενούς στη μελέτη
- Δεν εφαρμόζονται επιπρόσθετες διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης
- Για την ανάλυση των δεδομένων εφαρμόζονται επιδημιολογικές μέθοδοι.



ΦΕΚ ΔΥΓ3/89292, 1973, 31/12/2003

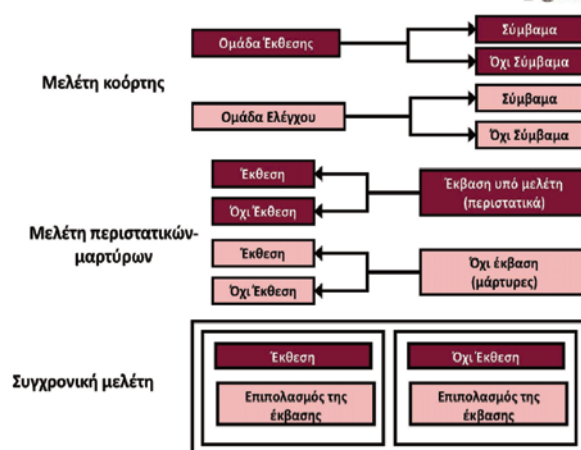
ΠΧΠ = Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

6η ερώτηση

Θέλετε να αξιολογήσετε την αποτελεσματικότητα ενός νέου αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα σε ασθενείς με ΟΣΣ συγκριτικά με την καθιερωμένη θεραπεία, σε συνθήκες καθημερινής κλινικής πρακτικής, αναφορικά με τις ΚΑ εκβάσεις 6 μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Πως θα σχεδιάσετε τη μελέτη σας;

1. Αναδρομική, περιστατικών μαρτύρων
2. Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων
3. Τυχαιοποιημένη, ανοικτή, με παραγοντικό 2x2 σχεδιασμό
4. Προοπτική μελέτη κοόρτης

Μελέτες Παρατήρησης



Ποιος τολμά να αμφισβητήσει τις τυχαιοποιημένες μελέτες;

Do you know about any RCTs that provide evidence that we should use RCTs?



<http://freshspectrum.com/6-rct-randomista/>

Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials

Gordon CS, Smith J, RPPB



Parachutes reduce the risk of injury after gravitational challenge, but their effectiveness has not been proved with randomised controlled trials

BMJ 2003;327:1459-61

TEM vs. μελέτες παρατήρησης

TEM

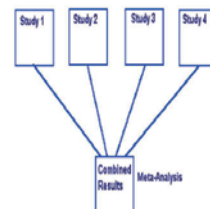
- Αυστηρά επιλεγμένος πληθυσμός
- "Ιδανικές συνθήκες"
- Αποκλείονται ειδικές ομάδες
- Υψηλό κόστος
- Μικρή περίοδος παρατήρησης
- Δύσκολα εφαρμόσιμες σε σπάνια ή αργά εξελισσόμενα νοσήματα
- Υψηλή εσωτερική εγκυρότητα
- Χαμηλή εξωτερική εγκυρότητα
- Συμπεράσματα για δραστητικότητα
- Αδυναμία ανίχνευσης σπάνιων ΑΕ (<1%) και αλληλεπιδράσεων

Μελέτες Παρατήρησης

- Όχι αυστηρή επιλογή πληθυσμού
- «Πραγματικές συνθήκες»
- Λίγοι ασθενείς αποκλείονται
- Χαμηλό κόστος
- Μεγάλη περίοδος παρατήρησης
- Εφαρμοζόμες σε σπάνια ή αργά εξελισσόμενα νοσήματα
- Πιθανή χαμηλή εσωτερική εγκυρότητα
- Υψηλή εξωτερική εγκυρότητα
- Συμπεράσματα για αποτελεσματικότητα
- Δυνατότητα ανίχνευσης σπάνων ΑΕ και αλληλεπιδράσεων

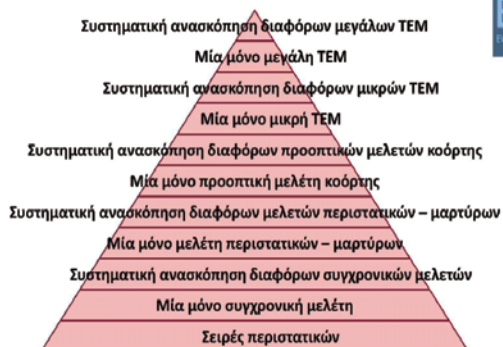
Συστηματική ανασκόπηση & μετα-ανάλυση

Η σύνθεση των αποτελεσμάτων διαφόρων μελετών με σκοπό την απάντηση μιας επιστημονικής ερώτησης γίνεται με τη χρήση της συστηματικής ανασκόπησης και της εφαρμογής της μετα-ανάλυσης.



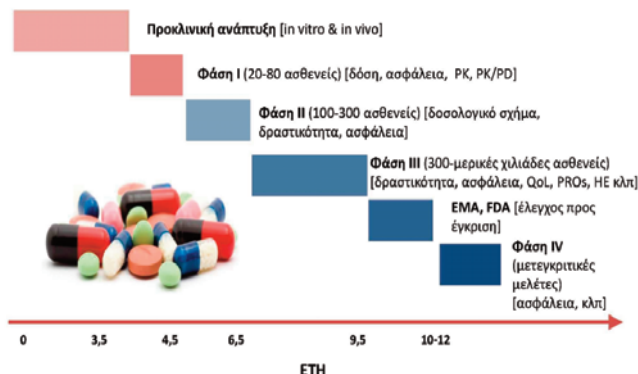
<http://library.downstate.edu/EBM2/2700.htm>

Ιεραρχία των δεδομένων για την αξιολόγηση μιας θεραπείας



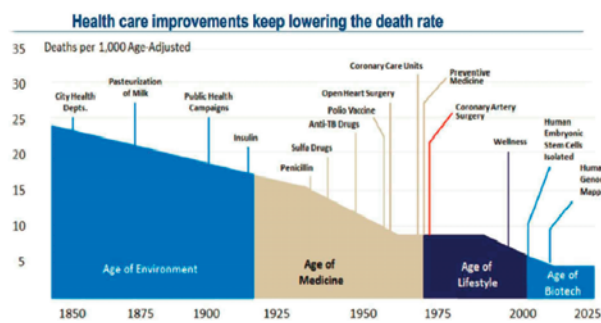
P. J. Devereaux & S. Yusuf. *Journal of Internal Medicine* 2003; 254: 105–113

Η ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου περιληπτικά



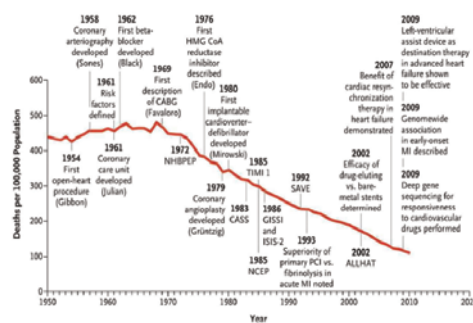
PK=Pharmacokinetics, PD=Pharmacodynamics, QoL=Quality of Life, PROs=Patient Reported Outcomes, HE=Health Economics, EMA=European Medicines Agency, FDA=Food & Drug Administration

Τα πράγματα δεν πάνε τόσο άσχημα όσο νομίζουμε...



Source: RefA Merrill Lynch Global Investment Strategy Analysis

Ειδικά στην ΚΑ νόσο η μείωση της θνησιμότητας είναι πολύ σημαντική!



Nabel EG, Braunwald E. *N Engl J Med* 2012;366:54-63

Ο 21^{ος} αιώνας έφερε σημαντικές αλλαγές...

- Το κόστος ανάπτυξης νέων φαρμάκων εκτινάχθηκε στα 1.2 δισ. €
- Η ανάπτυξη φαρμάκων για το ΚΑ έχει το υψηλότερο κόστος καθώς απαιτούνται:
 - Μακροχρόνιες μελέτες
 - Σκληρά καταληκτικά σημεία
 - Μεγάλο δείγμα ασθενών
 - Πολύπλοκες δομές για τη διεξαγωγή μελετών
 - Μεγάλο κόστος της φάσης III
- Πίεση της κοινής γνώμης για γρήγορη είσοδο στην αγορά νέων φαρμάκων
- Μεγάλη αύξηση των κανονιστικών απαιτήσεων και της γραφειοκρατίας
- Μείωση των προϋπολογισμών για την υγεία
- Πιέσεις που οδηγούν με περιορισμένη πρόσβαση των ασθενών σε καινοτόμα φάρμακα.



Mestre-Ferrandis I, et al. Office of Health Economics, 2012.
Jackson N, et al. European Heart Journal (2016) 37, 747–754

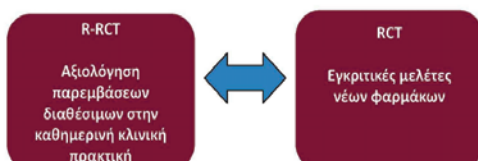
TEM & μελέτες παρατήρησης “come together” ?



R-RCT vs. κλασικών RCT

ΤΡΟΠΟΠΟΙΟΥΜΕ
ΑΝΑΜΕΙΓΝΥΟΥΜΕ
ΑΠΛΟΠΟΙΟΥΜΕ

- Νέος τρόπος σχεδιασμού κλινικών μελετών
- Συνδυασμός των πλεονεκτημάτων μιας TEM και μίας μελέτης παρατήρησης
- Επιτρέπει τη διεξαγωγή απλών, μεγάλης κλίμακας TEM με μικρό κόστος.



Probert O, et al. Engl J Med 2013;369:1587–97.

Τι κάνουμε επομένως;

Αλλάζουμε το σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την ανάλυση και τη δημοσίευση μελετών.

Πως το κάνουμε;

ΤΡΟΠΟΠΟΙΟΥΜΕ
ΑΝΑΜΕΙΓΝΥΟΥΜΕ
ΠΡΟΣΑΡΜΟΖΟΥΜΕ
ΑΠΛΟΠΟΙΟΥΜΕ
ΕΞΕΤΑΖΟΥΜΕ
ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΑΣΤΕ



ΝΑΙ !

Μαθήματα από τη μελέτη TASTE

Prospective Registry based
Randomized Clinical Trials (RRCT) –
a new concept for clinical research



UCR
UPPSALA CLINICAL
RESEARCH CENTER

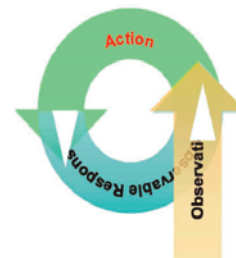
RRCT – Γρήγορη ένταξη ασθενών!



Probert O, et al. Engl J Med 2013;369:1587–97.

Τί γίνονται συνήθως μέχρι τώρα;

Ο κύκλος του “trial-and-error”



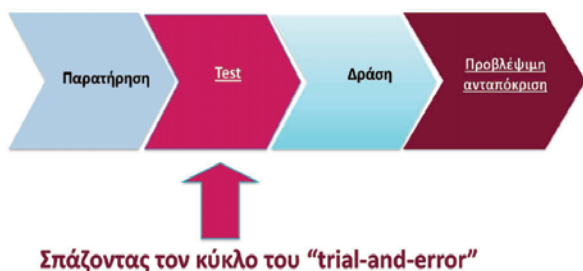
Marr G. Aspinall, CAP Foundation, Chicago, Illinois, 2008



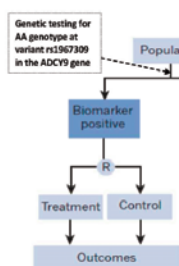
Τί γίνεται σήμερα;



Σύνδεση του «test» με τη «δράση» και τη θεραπεία



Mara G. Aspinall, CAP Foundation, Chicago, Illinois, 2008

Σχεδιασμός με «εμπλουτισμό»
Η μελέτη dal-GenE

https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02525939



Είναι πια απόλυτα σαφές....



«Η διαστρωμάτωση των ασθενών στην έναρξη της μελέτης, με βάση νέα ταξινόμηση της νόσου ή με τη χρήση βιοδεικτών στην επιλογή των ασθενών, θα βοηθήσει στο σχεδιασμό εστιασμένων, μικρών και προσιτών οικονομικά μελετών».



Paulus Kirchhof et al. Eur Heart J 2014;35:3250-3257

RCTs- Ο «συνεχής» σχεδιασμός

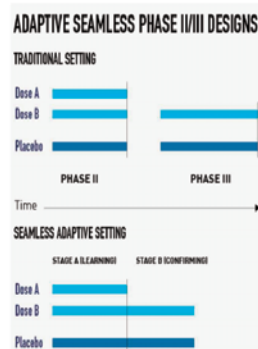


Μελέτη φάσης II/III η οποία στοχεύει να απαντήσει σε ερωτήματα τα οποία παραδοσιακά θα απαιτούσαν 2 διαφορετικές μελέτες.

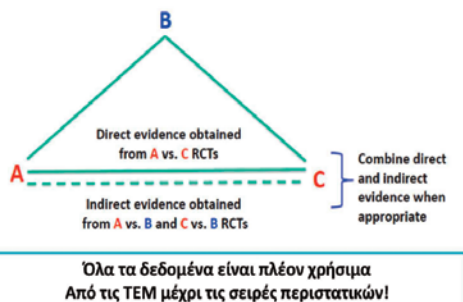
«Υποστηρίζουμε την επιστημονική και κανονιστική αξιολόγηση μελετών φάσης II/III με συνεχή και προσαρμοστικό σχεδιασμό».



Jackson N., et al. European Heart Journal (2016) 37, 747-754



http://www.crosc.it/adaptive-trial-design-en.html

Πετυχαίνοντας τη σύγκριση χωρίς H2H δεδομένα
- Όλα τα δεδομένα είναι πια χρήσιμα -
Η μετα-ανάλυση δικτύου

Tianjing Li. Cochrane Comparing Multiple Interventions Methods Group, Oxford Training event, March 2013.

Τελευταίο αλλά όχι έσχατο....



«Υποστηρίζουμε τις ευρύτερες ερευνητικές συνεργασίες δημόσιου και ιδιωτικού τομέα από τα αρχικά στάδια ανάπτυξης νέων θεραπειών. Οι συνεργασίες αυτές ενδέχεται να ξεκινούν από μία πανεπιστημιακή ερευνητική ομάδα οι οποίες όμως απαιτούν τη συνεργασία της βιομηχανίας για την ανάπτυξη νέων βιοδεικτών για την ανάπτυξη στοχευουσών θεραπειών».

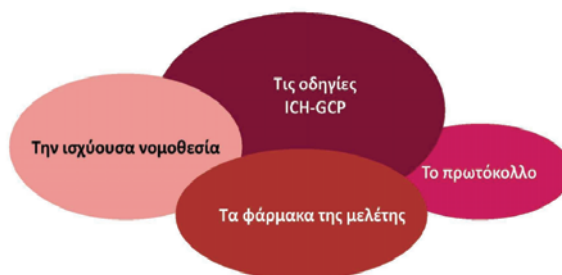


Jackson N., et al. European Heart Journal (2016) 37, 747-754

Πως οργανώνουμε μία μελέτη στο κέντρο μαςσε 3 tips....



Τip 1 Να γνωρίζετε καλά πριν την έναρξη της μελέτης



Τip 2 Να έχετε πάντα στο μυαλό σας



Τip 3 Βασικά συστατικά της επιτυχίας



Υπολογιστής



Ερευνητική ομάδα



Χρόνος



Ασθενείς



Χώρος για φύλαξη φαρμάκων



Χώρος αρχειοθέτησης



Εργαστηριακός εξοπλισμός



Χώρος φύλαξης δειγμάτων



Χώρος συναντήσεων



Προϋπολογισμός

- Διατηρείτε καλή επικοινωνία
- Πετυχαίνετε τους στόχους ένταξης ασθενών
- Ακολουθείτε πάντα το πρωτόκολλο
- Αναφέρετε όλες τις ΑΕ
- Διατηρείτε υψηλή ποιότητα σε όλες τις εργασίες της μελέτης
- Έχετε όλη την ομάδα της μελέτης κινητοποιημένη.





Κλινική φαρμακολογία μετφορμίνης και σουλφονουριδίων

Σ. Παππάς

Παθολόγος Διαβητολόγος, Πρόεδρος Ινστιτούτου Μελέτης Έρευνας & Εκπαίδευσης
για το Ζακχαρώδη Διαβήτη και τα Μεταβολικά Νοσήματα, Αθήνα



Σάββατο 1 Ιουλίου 2017

Σ.Ι. Παππάς
2017«Κλινική φαρμακολογία
μετφορμίνης και
σουλφονουριδίων»

Σταύρος Ι Παππάς

Hotel Royal Olympic, Αθήνα

«Κλινική
φαρμακολογία
μετφορμίνης και
σουλφονουριδίων
»

Σ.Ι. Παππάς-2017

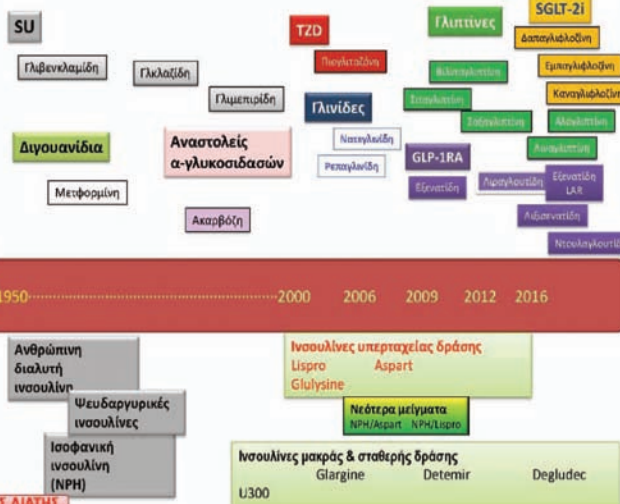


Η παρουσίαση αυτή, στοχεύει σε εκπαιδευτικούς σκοπούς και συνιστά ανεξάρτητη επιστημονική κρίση, δίνεται στο πλαίσιο του προγράμματος του Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου και δεν υποστηρίζεται από κανένα χορηγό.

• Δεν έχω λάβει χορηγία για αυτήν τη ομιλία.



• Έχω λάβει τιμητικές αμοιβές (honorary) για διαλέξεις σε συνέδρια, επιστημονικές ημερίδες - συμβουλευτική και για ερευνητικά πρωτόκολλα, από τις εταιρείες: Abbott, Eli Lilly, MSD, Novartis, GSK, Sanofi, Vianex.

Σ.Ι. Παππάς
2017

Σ.Ι. Παππάς

ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ: "OLD BUT GOLD"

Μια φθηνή φαρμακευτική αγωγή - στην θεραπευτική Αντιμετώπιση του Σακ2 Διαχρονική αεία με πλούσια παρακαταθήκη ... Και πέραν του Σακχαρώδη Διαβήτη.

Galega officinalis: Φυτική πηγή των Διγουανιδίων: Κινεζική Παραδοσιακή θεραπευτική, υπογλυκαιμική δράση αλλά τοξική

1922-1929 Edinburg: ανακάλυψη δομής των διγουανιδίων και επιτυχής σύνθεση από τους Werner and Wall, αλλά...

1922: ΟΛΑ Τα ενδιαφέροντα - ερευνητικά, κλινικά και επιχειρηματικά στην Ανακάλυψη ινσουλίνης.

Διγουανίδια: ΜΟΝΟ η Metformin: Phenformin Buformin: Αποσύρθηκαν λόγω τοξικότητας

1957, Παρίσι: Γάλλος κλινικός γιατρός στο Νοσοκομείο Laennec, ανακάλυψε ότι η μετφορμίνη ασκεί αντιδιαβητική δράση ανακάλυψε ότι η μετφορμίνη ασκεί αντιδιαβητική δράση χωρίς υπογλυκαιμίες

• 1958, Μ.Βρετανία: **Glucophage: "glucose eater"**

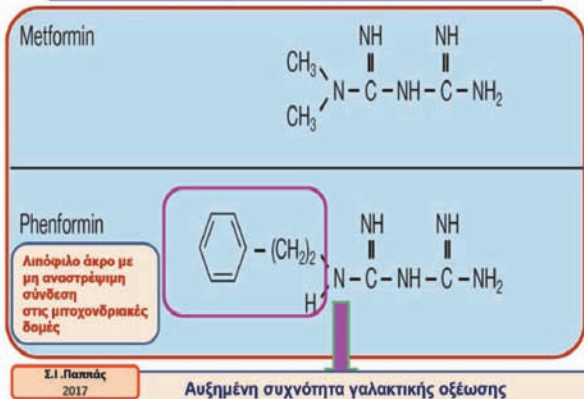
1994 USA: Έγκριση μετφορμίνης από F.D.A. Λόγω Φόβου γαλακτικής οξέωσης (Ενοχος η φενφορμίνη, που αποσύρθηκε το 1977 λόγω αυξημένης συχνότητας γαλακτικής οξέωσης και θνητότητας)

• 1998 UKPDS: Με τη δημοσίευση της UKPDS, η μετφορμίνη αναδείχθηκε στην Ευρώπη ως άριστη και ασφαλής αντιδιαβητική αγωγή

Σ.Ι. Παππάς
2017

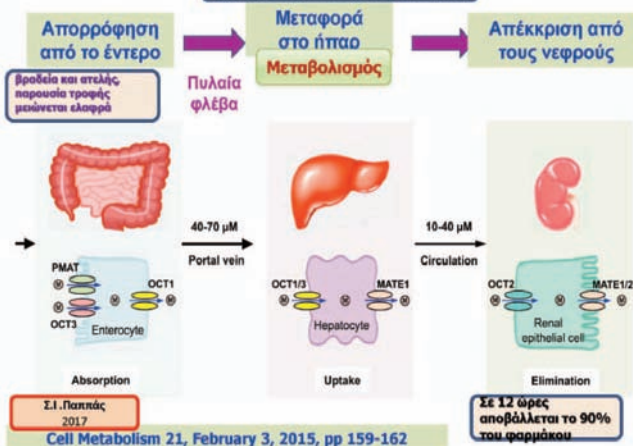
Phenformin /Metformin: Μοιάζουν αλλά δεν είναι ίδιες
Μια μικρή διαφορά μπορεί να κάνει τη μεγάλη αλλαγή

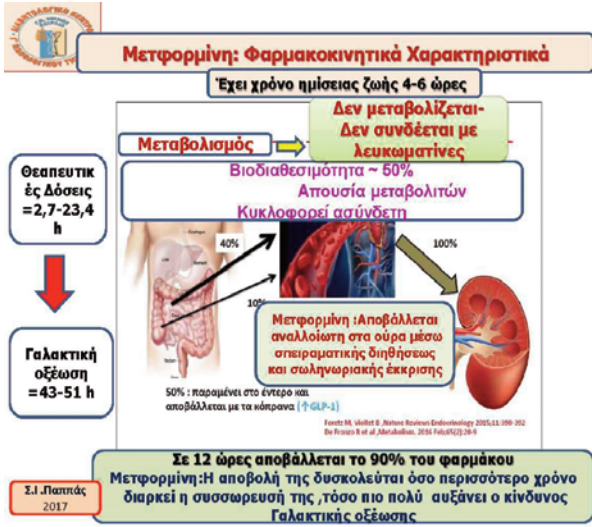
Pract Diab Int April 2004 Vol.21, No.3



Μετφορμίνη: Φαρμακοκινητικά Χαρακτηριστικά

Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 4-6 ώρες

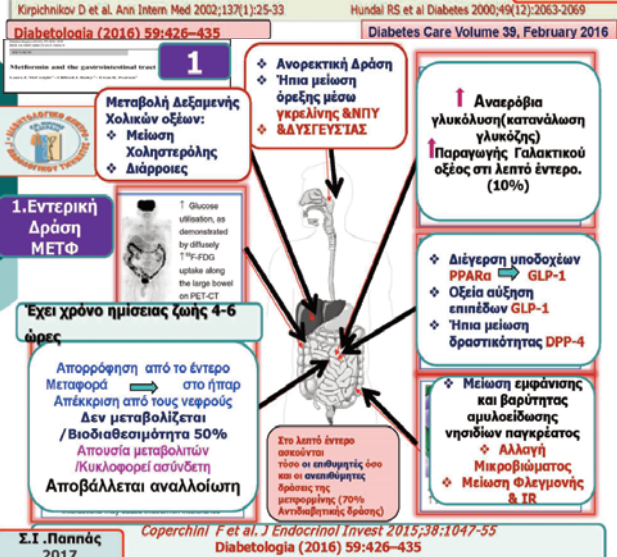
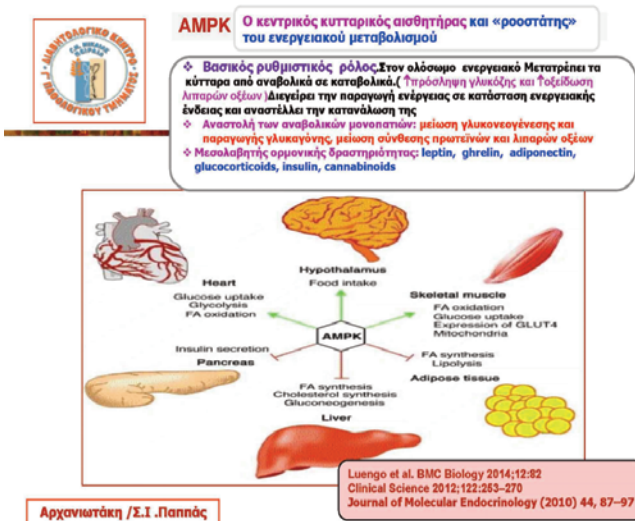
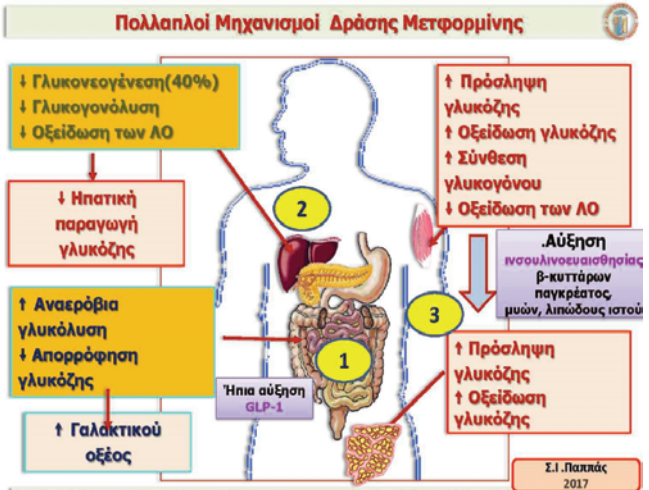
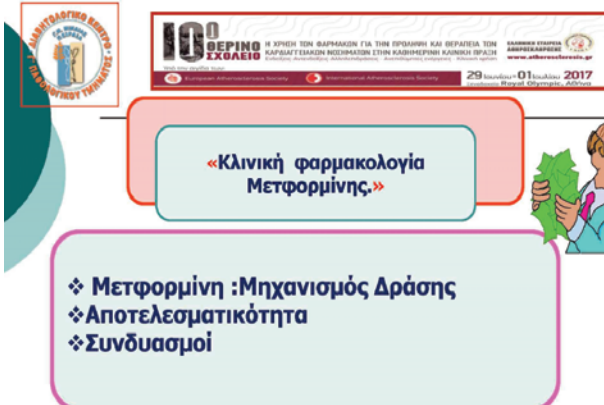


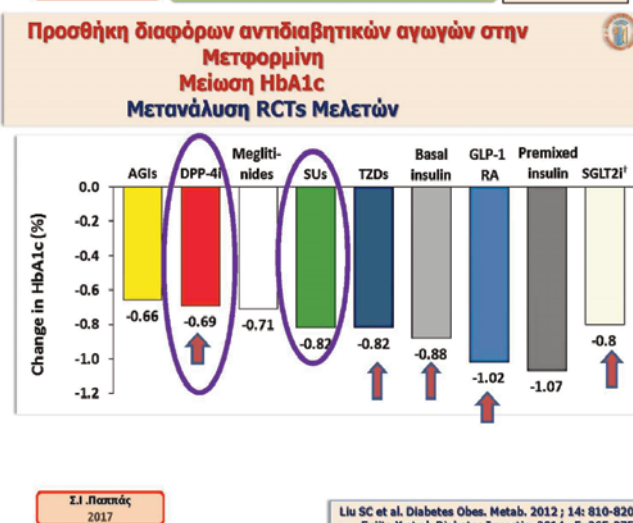
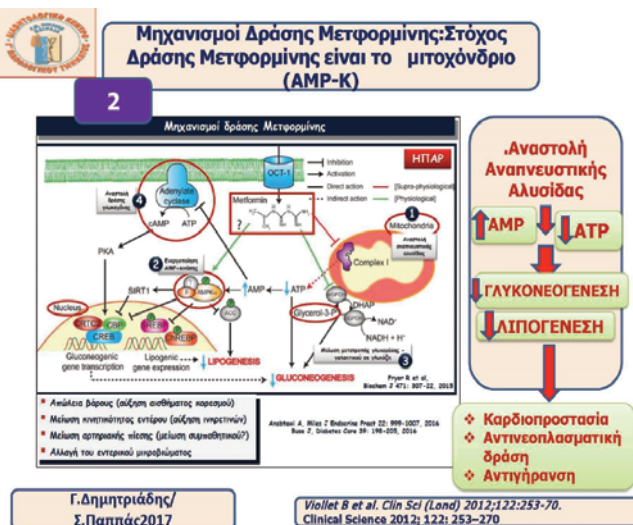
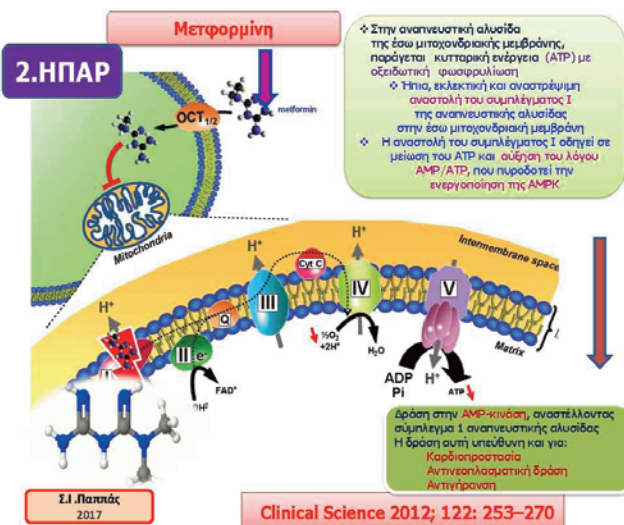


Μετφορμίνη: Αλληλεπιδράσεις

Φάρμακα που αποβάλλονται μέσω σπληνωριακής έκκρισης μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση της Μετφορμίνης και να αυξήσουν τον κίνδυνο της Γαλακτικής Οξέωσης	Η Ακαρβόζη καθυστερεί την ενεργή της δράση της Μετφορμίνης	Ακαρβόζη
ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΗΝ ΚΟΡΗΓΓΥΣΗ ΜΕ: Συμπτωτική, ρητινιδίνη, αμλοδιπίνη, τριαμιπτερόνη, προκεταμολόνη, διγοξίνη, τριμεθοπρίμη, βενζομικίνη	Ελάττωση υπογλυκαιμικής δράσης της Μετφορμίνης	Αντιχολινεργικά Ατροπίνη, Ισοκωτίνη, Belladonna κ.λπ.
	ΑΥΞΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΑΛΑΚΤΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ	ΙΩΔΙΟΥΧΑ ΣΚΙΑΣΤΙΚΑ ΥΛΙΚΑ
	Αύξηση συγκέντρωσης Μετφορμίνης, ενίσχυση φαρμακολογικής	ΣΙΜΕΤΙΔΙΝΗ

Σ.Ι. Παππάς Γ. Παθολογική/ Διαιτητολογικό Κέντρο Γ. Νοσοκομείο Νίκαιας





Μετφορμίνη

Δόκιμοι και αδόκιμοι συνδυασμοί

Με βάση τον μηχανισμό δράσης	
Δόκιμοι συνδυασμοί	Αδόκιμοι συνδυασμοί



Σ.ΛΙΑΤΗΣ 2017

**Προσθήκη διαφόρων αντιδιαβητικών αγωγών στην
Μετορμίνη
Μείωση Σωματικού Βάρους(απόλεια Σπλαχνικού λίπους)
Μετανάλυση RCTs Μελετών**

Change in
Body Weight (kg)

**Απουσία υπογλυκαιμιών
Δε γίνεται υπερέκκριση ινσουλίνης,
αλλά βελτίωση δράσης της !!**

Μετφορμίνη -ΌΧΙ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΕΣ

Nathan DM et al. Diabetes Care 2009;32:193-203.

Ανορεκτική Δράση Μετφορμίνης:

1. Αναστέλλει τη φωσφορυλίωση της AMPK και
Καταστέλλει την έκφραση του ορεξινογόνου
Νευροπεπτιδίου Y, μέσω μείωσης Γκρελίνης

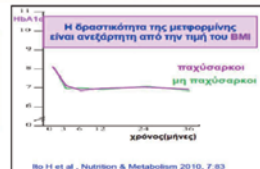
Σ.Ι. Παππάς
2017

Liu SC et al. Diabetes Obes. Metab. 2012 ; 14: 810-820
Fujita Y et al. Diabetes Investig. 2014 ; 5: 265-275

Η μετφορμίνη μπορεί να είναι αποτελεσματική και σε άτομα με φυσιολογικό ΔΜΣόχι μόνο σε νέους παχύσαρκους!

Long-Term Efficacy of Metformin Therapy in Nonobese Individuals With Type 2 Diabetes

[Diabetes Care. 2006;29(11):2361-2364. ©2006 American Diabetes Association, Inc.]




 Contents available at ScienceDirect.com
Diabetes Research and Clinical Practice
 Journal homepage: www.elsevier.com/locate/diabetes

International Diabetes Federation


Conclusions: Treatment with metformin earlier in the course of type 2 diabetes is associated with better glycemic control, more pronounced weight reduction, and a lower risk for therapy intensification than delayed treatment. Antihyperglycemic therapy should be initiated early after diagnosis to achieve optimal outcomes.

Σ.Ι. Παππάς Γ.Παθολογική/Διαβητολογικό Κέντρο Γ.Νοσοκομείο Νίκαιας

Σύγκριση της αποτελεσματικότητας των αντιδιαβητικών φαρμάκων όταν συγχωρηγούνται με μετφορμίνη

Metformin-based combinations				Forest Plot
Combination	n	Events	95% CI	
Met + TZD vs. Met + SU	8	3063	≤52 wk	
Met + TZD vs. Met + DPP-4	5	926	≤52 wk	
Met + SU vs. Met + SGLT-2	3	2933	104 wk	
Met + DPP4 vs. Met + SGLT-2	4	1278	≤52 wk	
Met + DPP4 vs. Met + GLP-1	3	1385	≤52 wk	

Mean Between-Group Difference in HbA_{1c}, %

Αποτελεσματικότεροι Συνδυασμοί:

A.MET+TZD B.MET+SGLT2 C.MET+GLP-1	VS	SUL, A-DPP-4
---	----	--

Σ.ΛΙΑΤΗ/Σ.ΠΑΠΠΑΣ 2017

Ann Intern Med. 2016;164:740-751.

ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ :Μειώνει το Σωματικό Βάρος
Μελέτη ADOPT: Μείωση 2.9 kg

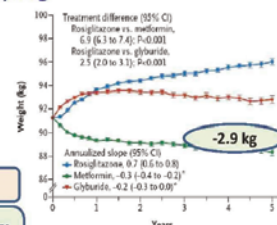
Η μείωση του σωματικού βάρους κυμαίνεται από 2 έως 3 Kg
Leibovitz EH. Management of hyperglycemia with oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes. In: Kahn CR, Weir GC, eds. Joslin's Diabetes Mellitus, 14th ed. Malvern, PA: Lea & Febiger, 2005: 687-710.

**Η χορήγηση μετφορμίνης σε 4.125 ασθενείς για 12 μήνες
μείωσε το σωματικό βάρος κατά 2,4 Kg**
Diabetes, Obesity and Metabolism 2007;9:96-102

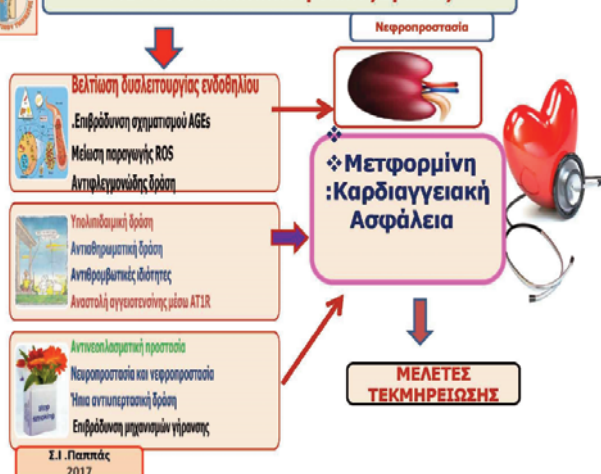
Στη μελέτη ADOPT, διάρκειας 5 ετών, η μείωση του σωματικού βάρους που παρατηρήθηκε στην ομάδα της μεθορφίνης ήταν 2,9 kg [J Med 2006;355:2427-43].

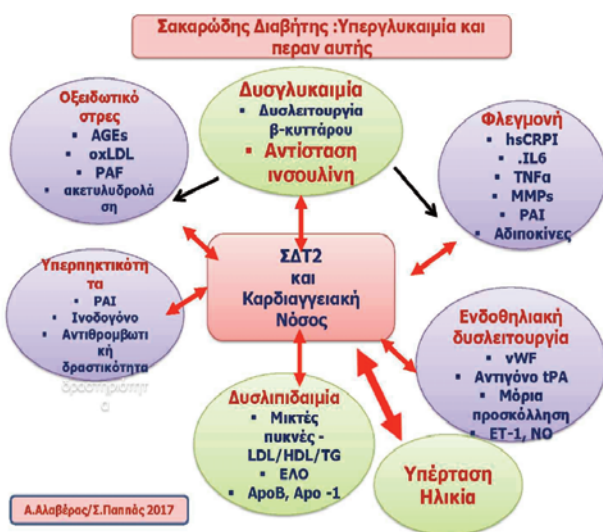
Ανορεκτική Δράση Μετφορμίνης

**Αναστέλλει τη φωσφορυλίωση της AMPK και
Καταστέλλει την έκφραση του αναρεξιογόνου
Νευροπεπτιδίου Υ**

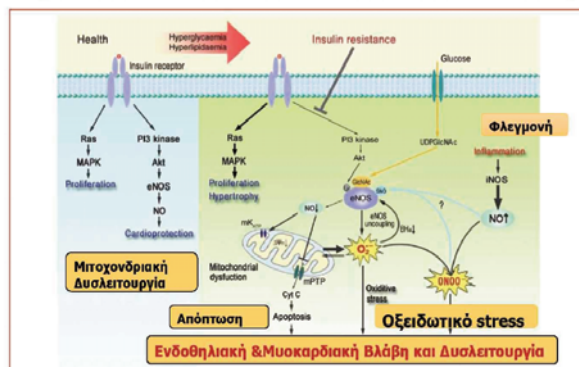
Σ.Ι. Παπυ
2017

ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ: Πλειοτροπικές Δράσεις





Η Υπεργλυκαιμία, η Υπερλιπιδαιμία και η Αντίσταση Ινσουλίνης οδηγούν σε Ενδοθηλιακή και Μιτοχονδριακή Δυσλειτουργία με τελική κατάληξη την βλάβη του Μυοκαρδίου (Εμφραγμα)



Σ.Ι. Παππάς 2017

Cardiovasc Res. 2010;89(3):516-524. doi:10.1093/cvr/cvq349

Πλειοτροπικές Δράσεις Μεταφορμίνης πέραν των Μεταβολικών επιδράσεων Μειώνουν τον Καρδιαγγειακό Κίνδυνο

Μεταφορμίνη → AMPK

Μείωση

- Γλυκονογένεσης
- Φλεγμονής



- Μειώνει: Βάρος & BMI
- Μειώνει: κυτταροκίνες Φλεγμονής
- Μειώνει: Resistin
- Μειώνει: IGF-1
- Αυξάνει την Λιπονεκτίνη (Adiponectin)



- Μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη (IR)
- ↓ ινσουλίνης πλάσματος



- Μείωση
- -Οξειδωτικό stress,
- -σωματικού βάρους, BMI
- -σύνθεσης λιπών



- Μείωση
- καρδιαγγειακής νοσηρότητας
- θνητότητας

Σ.Ι. Παππάς 2017

J Diabetes Metab 2:107e. doi:10.4172/2155-6156.1000107e

Πλειοτροπικές Δράσεις Μεταφορμίνης πέραν των Μεταβολικών επιδράσεων Μειώνουν τον Καρδιαγγειακό Κίνδυνο Η Μεταφορμίνη: Ασκήει προστατευτική Δράση στο Ενδοθήλιο



Η Μεταφορμίνη Βελτιώνει δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας

- Von Willebrand Factor, vWF
- Μόρια Προσκόλλησης (sVCAM-1, sICAM-1)
- Tissue-type Plasminogen Activator, t-PA
- Plasminogen Activator Inhibitor-1, PAI-1
- Η Μεταφορμίνη Προάγει τον Αντιφλεγμονώδη τύπο Μακροφάγων

**Δράσεις στα αγγεία**

- ↑ Ινωδόλυσης
- ↓ PAI-1 (Μείωση ηηκτικής Διάθεσης)
- Μείωση Θρομβώσεων

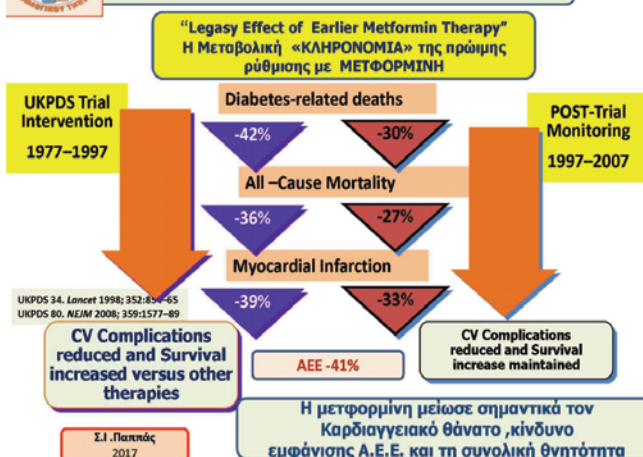
- Βελτίωση ενδοθηλιακής λειτουργίας

Σ.Ι. Παππάς 2017

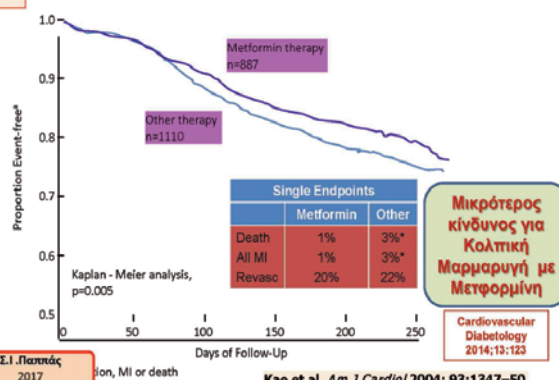
Lu et al. BMC Cardiovascular Disorders 2014;14:187

Μείωση Καρδιαγγειακού Κινδύνου

UKPDS 2008 : 10 Χρόνια Μετά: Τι μάθαμε ?



Αποτελέσματα της Μεταφορμίνης σε κλινικές εκβάσεις μετά από Στεφανιαία παρέμβαση.



UKPDS: Μετορμίνη + Σουλφονουρία έναντι Σουλφονουρίας (υπέρβαροι & μη υπέρβαροι ασθενείς)

Πρώτη προσθήκη της μετορμίνης στη σουλφονουρία (n=268) έναντι μονοθεραπείας με σουλφονουρία (n=269) σε ασθενείς που χρειάζονται πρόσθετο γλυκαιμικό έλεγχο

Αποτελέσματα:
Μέση μεταβολή HbA1c σε 4 χρόνια: SU : 8.2% VS SU + MET: 7.7%
❖ Σημαντική αύξηση των σχετιζόμενων με το διαβήτη θανάτων και της κάθε αιτίας θνησιμότητας στην ομάδα

Μελέτες Παρατήρησης: Ανάλυση Δράσεων Μετορμίνης στις κλινικές καρδιαγγειακές εκβάσεις

Μετορμίνη vs Σουλφονουρία

Η ΜΕΤΟΡΜΙΝΗ ΜΕΙΩΣΕ ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΤΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ, ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΟΛΙΚΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ, ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΝΟΣΗΛΕΙΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΣΟΥΛΦΟΝΟΥΡΙΑ Ή ΆΛΛΗ ΑΓΩΓΗ
JOHN HB SCARPELLO, HARRY CS HOWLETT Diabetes Vasc Dis Res 2008;5:157-67

Σ.Ι. Παππάς
2017

UKPDS 34, Lancet 1998; 352: 854-65

Medical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review

Purpose: To synthesize data addressing outcomes of metformin use in populations with type 2 diabetes and moderate to severe chronic kidney disease (CKD), congestive heart failure (CHF), or chronic liver disease (CLD) with hepatic impairment. Data sources:

MEDLINE (via PubMed) from January 1994 to September 2016, and Cochrane Library, EMBASE, and International Pharmaceutical Abstracts from January 1994 to November 2015. examined adults with type 2 diabetes and CKD (with estimated glomerular filtration rate less than 60 mL/min/1.73 m²), CHF, or CLD with hepatic impairment; 2) compared diabetes regimens that included metformin with those that did not; and 3) reported all-cause mortality, major adverse cardiovascular events, and other outcomes of interest.

On the basis of quantitative and qualitative syntheses involving 17 observational studies, metformin use is associated with **reduced all-cause mortality** in patients with CKD, CHF, or CLD with hepatic impairment, and with **fewer heart failure readmissions** in patients with CKD or CHF.

Conclusion: Metformin use in patients with moderate CKD, CHF, or CLD with hepatic impairment is associated with improvements in key clinical outcomes. Our findings support the recent changes in metformin labeling

Article in *Annals of Internal Medicine* • January 2017
DOI: 10.7326/M16-1901

μετορμίνη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Νοσηρότητα και θνησιμότητα σε ασθενείς με ΣΔ και καρδ. ανεπάρκεια σε σχέση με λήψη ή μη μετορμίνης
Veteran Aff. Med. centers: 2876 άτομα με ΣΔ και ΚΑ. Fu=2 έτη

Outcome	Metformin (n=1457)	No Metformin (n=1417)	Relative
Death, n (%)	252 (18.1)	285 (19.8)	
HR (95% CI)	0.76 (0.63-0.92)	0.81 (0.63-1.03)	Favours metformin
HF Hospitalization, n (%)	171 (11.9)	180 (12.5)	
HR (95% CI)	0.89 (0.74-1.08)	0.94 (0.74-1.19)	Favours metformin
Total Hospitalization, n (%)	580 (40.7)	626 (43.6)	
HR (95% CI)	0.94 (0.83-1.07)	0.98 (0.83-1.16)	Favours metformin

Survival estimates

Time (days)

6,185 with CHF & DM
Oral antihyperglycemic: metformin (n=1,561)

Circulation Heart Failure October 2010
DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.952556

Circulation: Heart Fail 2011

Σ.Ι. Παππάς

Η Χρόνια Χρήση της Μετορμίνης, ασκεί προστασία έναντι του Εμφράγματος Μυοκαρδίου.



Saenz A et al.
Cochrane Database Syst Rev 2015;CD002966



Μείωση

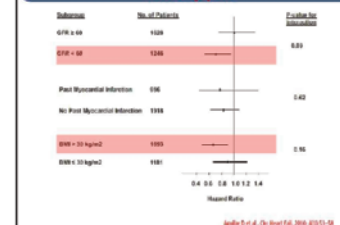
- 1) OEM (p=0.02)
- 2) Θνησιμότητας (p=0.01)

Σ.Ι. Παππάς
2017

Both High and Low HbA1c Predict Incident Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus
Heidi M. Parry, MRCPT, Harshad Deshpande, PhD, Daniel Levin, MSc, Nasser N. Zaidan, PhD, Douglas P. Taylor, MSc, Andrew D. Morris, MD, FRCP, Adam D. Smith, MD, FRCP, John A. Palmer, PhD, Alan S. Davis, PhD, FRCP, Emma C. Laming, PhD

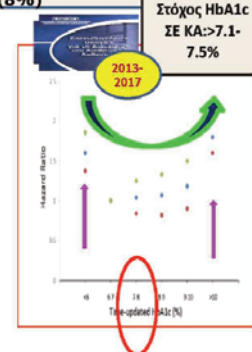
Glycemic Control and Heart Failure in Diabetes Mellitus
N:8,683 με ΣΔ2 χωρίς ΚΑ, αρχικά -Follow up:5,5έτη
Διαβητικοί ανέπτυξαν ΚΑ: 701 (8%)

Η μετορμίνη μειώνει τον κίνδυνο για ολική θνητότητα σε ασθενείς με ΣΔ2 και Καρδιακή Ανεπάρκεια, και σε παχυσάρκους με Μειωμένη Νεφρική Λειτουργία



Σ.Ι. Παππάς
2017

(Circ Heart Fail. 2015;8:236-242.)



Expert Opinion
Metformin and heart failure: never say never again
Nikolaos Papavasiliou, Eleonora Marmiroli & Dimitris P Mikhailidis
Department of Clinical Medicine, University Hospital of Athens, University Clinic of Obesity, Diabetes and Metabolism, Atherosclerosis, Greece

Table 1. Main studies involving metformin and heart failure (HF)

Study	Population	Intervention	Control	Follow-up	Outcome
Parry et al. (15)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (16)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (17)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (18)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (19)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (20)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (21)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (22)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (23)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (24)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (25)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (26)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (27)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (28)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (29)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (30)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (31)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (32)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (33)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (34)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (35)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (36)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (37)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (38)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (39)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (40)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (41)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (42)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (43)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (44)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (45)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (46)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (47)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (48)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (49)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (50)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (51)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (52)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (53)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (54)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (55)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (56)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (57)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (58)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (59)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (60)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (61)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (62)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (63)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (64)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (65)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (66)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (67)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (68)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (69)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (70)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (71)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (72)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (73)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (74)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (75)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (76)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (77)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (78)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (79)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (80)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (81)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (82)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (83)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (84)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (85)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (86)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (87)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (88)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (89)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (90)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (91)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (92)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (93)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (94)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (95)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (96)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (97)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (98)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (99)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%
Parry et al. (100)	Diabetic study based on electronic health records	Metformin	Other antidiabetic drugs	12 months	Metformin reduced HF risk by 19% and mortality by 14%

Σ.Ι. Παππάς
2017

Expert Opin. Pharmacother. (2012) 12(1):1-8

Ερώτημα: χορηγώ Μετφ. σε ΚΑ

❖ ΝΑΙ: Μπορώ σε άτομα με σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια να δώσω, εάν είναι καλή η νεφρική λειτουργία (GFR > 60 mL/min: προληπτική ή θεραπευτική δόση < 45 mg/δόση < 30 δισκία/ημέρα)
❖ ΟΧΙ: Αποφεύγεται σε ασθενείς ΚΑ ή σε νοσηλεύσιμη ΚΑ (C).

UK General Practice Research Database
29,679 ασθενείς με ΣΔ (eGFR < 60)
Ένατι 59,168 άτομα με (eGFR > 60)

32% με (eGFR < 30) Ελάμβαναν Μετορμίνη 34% SULF Μετορμίνη το συχνότερο χρησιμοποιούμενο σε Νεφροπαθείς με (eGFR < 30), παρά τις συστάσεις NICE

Στεφανιαία νόσος-Καρδιακή ανεπάρκεια
ADA 2012/2017ΕΔΕ
2017

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Metformin should be considered as a first-line treatment of glycaemic control in patients with diabetes and HF, unless contra-indicated.	IIa	C
Thiazolidinediones (glitazones) are not recommended in patients with HF, as they increase the risk of HF worsening and HF hospitalization.	III	A

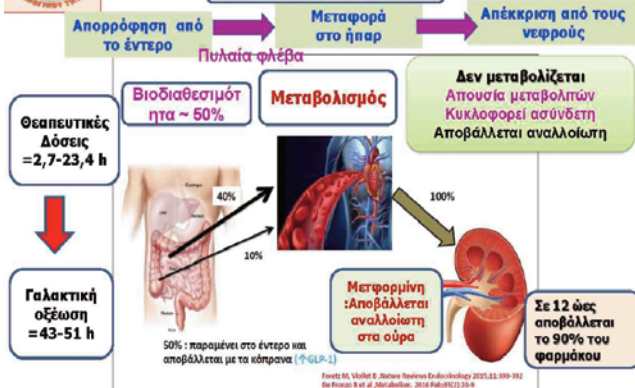
Σ.Ι. Παπαδάς
2017

Diabetes care 2017;40(Supplement 1):S64-S74



Φαρμακευτική Μετφορμίνης

Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 4-6 ώρες

Σ.Ι. Παπαδάς
2017Μετφορμίνη: Η αποβολή της δυσκολεύεται όσο περισσότερο χρόνο διαρκεί η συσσώρευση της, τόσο πιο πολύ αυξάνει ο κίνδυνος
Cell Metabolism 21, February 3, 2015, pp 159-162

❖ Μετφορμίνη :Άλλες Κλινικές Δράσεις



1. Πρόληψη ΣΔ2τ (Δράσεις στον προδιαβήτη)
2. Η Μετφορμίνη στο Σύνδρομο πολυκυστικών Ωοθηκών
3. Αποτελέσματα στην NAFLD



Μετφορμίνη: ΠΡΟΛΗΨΗ ΣΔ2τ: Μετανάλυση 31 μελ, 4750 άτομα, 8267 ανθρωποέτη
Η Μετφορμίνη μείωσε τον ΣΔ2τ κατά 40%
Μείωση BMI, IR, INS, ΛΙΠΙΔΙΑ
Θεραπευτική προσέγγιση: ΠΡΟΛΗΨΗ ΣΔ2τ
Ηλικία < 60 ετών, BMI > 35
Ιστορικό ΣΔ κήσης

❖ **NAFLD & NASH**: Βελτώνει τις τιμές των ενζύμων.
Δεν βελτώνουν την ιστολογική εικόνα



4. Λιποδυστροφία HIV
5. Η Μετφορμίνη σε Παδιά και εφήβους
6. Διαβήτης κήσης

Σ.Ι. Παπαδάς
2017Lilly M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can Fam Physician*. 2009;55:363-9.

Μετφορμίνη και Νεφρά



Η Μετφορμίνη ΔΕΝ ασκεί Νεφροτοξικότητα, αλλά έχει αποκλειστική Νεφρική Απέκκριση

Δεν υπάρχουν μελέτες ενδεικτικές προκαλούμενης νεφρικής βλάβης, ούτε επιδείνωσης Νεφρικής ανεπάρκειας από την Μετφορμίνη



Η Μετφορμίνη και Νεφροπροστασία (Πειραματόζωα)

Διέγερση P2 πουρινεργικών υποδοχέων

Προστασία εγγύς σωληναριακών κυττάρων μέσω Akt

Αναστολή απόπτωσης ποδοκυττάρων μέσω μείωσης ROS

Ανάγνωση από ισχαιμία με μείωση συσσώρευσης HIF-1

- ❖ Πρόληψη Νεφροπάθειας πειραματικά από γενταμικίνη, με Μετφορμίνη
- ❖ Η μετφορμίνη στα πλαίσια των πλειοτροπικών της δράσεων, ελαττώνει τη νεφροτοξικότητα της γενταμικίνης μέσω βελτίωσης της μιτοχονδριακής ομοιοστασίας

Σ.Ι. Παπαδάς
2017

Nephropharmacol.2015;491:31-36



Μετφορμίνη και eGFR

Αντένδειξη σε:

- Cr > 1.5 mg/dl (άνδρες)
- Cr > 1.5 mg/dl (γυναίκες)

2017: Μετφορμίνη: Glucophage spc

Χρήση του Glucophage στην Νεφρική ανεπάρκεια:

η χρήση του φαρμάκου έχει επεκταθεί και σε ασθενείς στο στάδιο 3β Νεφρικής ανεπάρκειας: με Μέτρια ή σοβαρή μείωση του GFR μεταξύ 30-44 ml L/min

Table 2. Possible Approach to Metformin Prescribing in the Setting of CKD^a

CKD Stage	eGFR, mL/min per 1.73 m ²	Maximal Total Daily Dose, mg	Other Recommendations
1	≥90	2550	
2	60-89	2550	
3A	45-59	2000	Avoid if kidney function is or expected to become unstable. Consider more cautious follow-up of kidney function.
3B	30-44	1000	Do not initiate therapy at this stage but drug may be continued. Avoid if kidney function is or expected to become unstable. Consider more cautious follow-up of kidney function.
4	15-29	Do not use	
5	<15	Do not use	

Σ.Ι. Παπαδάς
2017

Inzucchi SE et al, JAMA. 2014;312(24):2668-2675



Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention

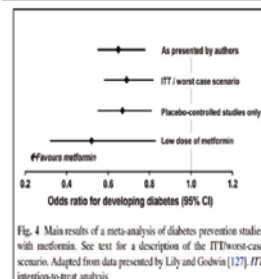
2015

Table 1. Summary of clinical trial results on the effect of metformin on diabetes prevention

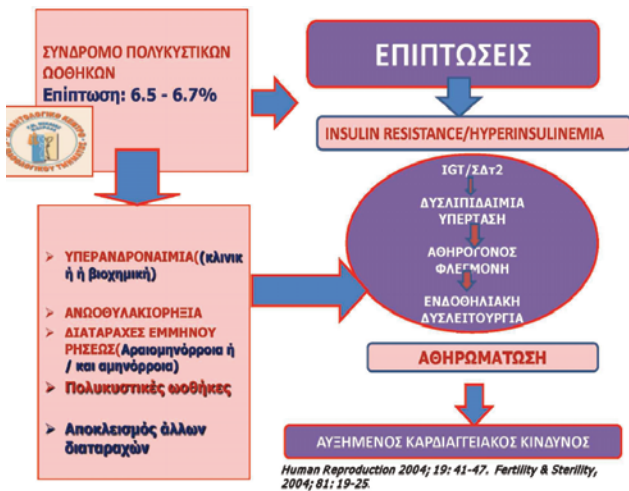
Study	Design	Population	Intervention	Control	Follow-up (years)	Relative risk reduction (%)
Diabetes Prevention Program (DPP)	RCT	Metformin vs Placebo	Metformin	Placebo	2.8	-31
UKPDS	RCT	Metformin vs Placebo	Metformin	Placebo	10	-32
Diabetes Prevention Program (DPP)	RCT	Metformin vs Placebo	Metformin	Placebo	2.8	-31
Diabetes Prevention Program (DPP)	RCT	Metformin vs Placebo	Metformin	Placebo	2.8	-31
Diabetes Prevention Program (DPP)	RCT	Metformin vs Placebo	Metformin	Placebo	2.8	-31
Diabetes Prevention Program (DPP)	RCT	Metformin vs Placebo	Metformin	Placebo	2.8	-31
Diabetes Prevention Program (DPP)	RCT	Metformin vs Placebo	Metformin	Placebo	2.8	-31
Diabetes Prevention Program (DPP)	RCT	Metformin vs Placebo	Metformin	Placebo	2.8	-31
Diabetes Prevention Program (DPP)	RCT	Metformin vs Placebo	Metformin	Placebo	2.8	-31
Diabetes Prevention Program (DPP)	RCT	Metformin vs Placebo	Metformin	Placebo	2.8	-31

Σ.Ι. Παπαδάς
2017

Lilly M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can Fam Physician*. 2009;55:363-9.



Μετανάλυση 31 μελ, 4750 άτομα, 8267 ανθρωποέτη
Η Μετφορμίνη μείωσε τον ΣΔ2τ κατά 40%
Μείωση BMI, IR, INS, ΛΙΠΙΔΙΑ



Σ.Ι. Παππάς Γ. Παθολογική/Διαβητολογικό Κέντρο Γ. Νοσοκομείο Νίκαιας

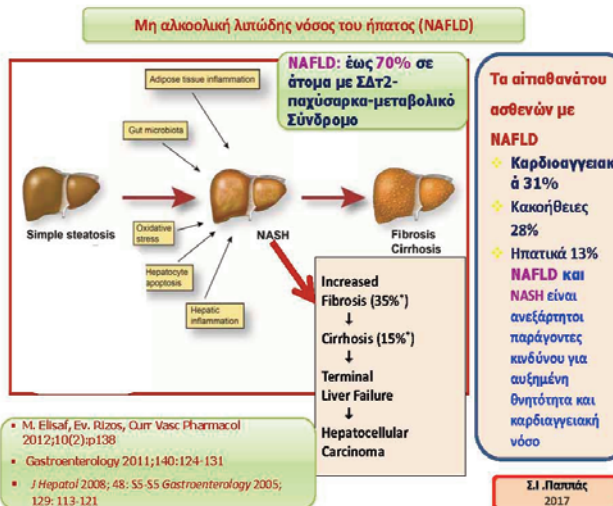


Table 2 Studies of metformin in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease.

Reference	Type of study	No. of patients/ treatment/ control	Diabetic patients	Drug	Compared with	Duration of treatment	NAFLD vs biopsy-proven NASH	ALT improved?	Histology improved?
Garrison, 2010	Prospective, randomized	40 Total 15 Met + diet 25 Diet	Excluded	Met 200 mg bid + 1 week, then 500 mg bid	Dietary treatment alone	6 mo	NAFLD (by USG)	No	No
Haukeland, 2009	Double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centered	44 Total 20 Met 24 Pbo	12 Met 8 Pbo	Met 500 mg/day increasing to max dose of 2500 mg or 3000 mg/day (if > 50 kg) by weeks 4-5	Placebo	6 mo	NAFLD (by biopsy within 18 months enrollment)	No	No
Shields, 2009*	Double-blind, randomized, placebo-controlled	36 Total 9 Met 27 Pbo	Excluded	Met 500 mg/day then 1000 mg/day if no aminotransferase improvement at 3 months + diet/exercise	Placebo + diet/exercise	12 mo	NASH	No	No
Loomba, 2009*	Open-label, uncontrolled	26	7	Met 500 mg/day + 2 weeks → 1500 mg + 4 weeks → 2000 mg	-	12 mo	NASH	No	Yes
Reginares, 2005*	Open-label, randomized, controlled, multi-centered	110 Total 55 Met 28 Vit E 27 Diet	Excluded	Met 2000 mg/day Vitamin E 800 IU/day Diet (caloric deficit 500 calories/day)	-	12 mo	NAFLD	Yes	No (no biopsy in control group for comparison)
Ugurlu, 2004*	Randomized, controlled	34 Total 17 Met 17 Diet	Not stated	Met 850 mg bid + diet	Diet	6 mo	NAFLD	Yes	No
Nair, 2004	Open-label, uncontrolled	15	1	Met 20 mg/kg/day (max 2 g/day)	-	48 wk	NAFLD	No	Yes
Manzolini, 2001*	Open-label, non-randomized, controlled	20 Total 14 Met 6 Controls	Excluded	Met 1500 mg daily	Controls (nutritional counseling)	4 mo	NASH	Yes	-

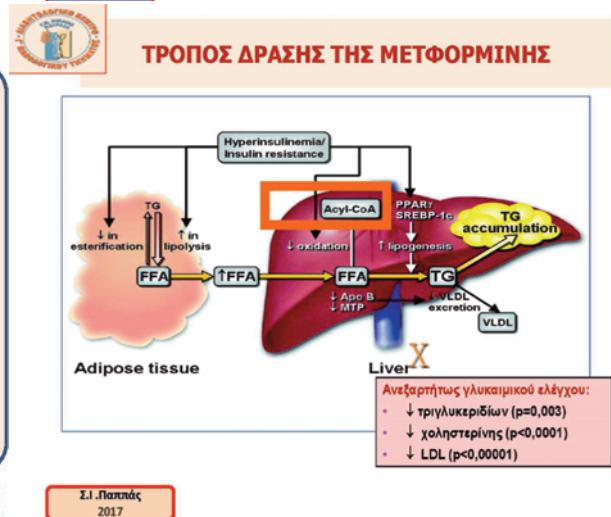
*Number of patients who completed treatment; Improvements in ALT or histology are reported if significantly better compared to baseline (when there was no comparison group) or better than comparison group; *all patients in the study were also given lifestyle interventions (nutrition counseling with or without weight loss instructions).
ALT, alanine aminotransferase; Met, metformin; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease
Le TA, Loomba R, J Clin Exp Hepatol, 2012 Jun;2(2):156-73
Vit E: vitamin E.

	Weight reduction	OCF	Antiandrogens	ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ	Glucocorticoids	Topical treatment
Irregular periods	Improves regularity	First line	Improves regularity	Improves regularity		
Ovulation/fertility	May induce ovulation	Suppresses ovulation	May induce ovulation	May induce ovulation		
Hyperandrogenism (FCH)						
Hyperandrogenism (FCH)						
Obesity/metabolic consequences						
Hirsutism						

Μετφορμίνη και Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (PCOs)
Αντίσταση στην ινσουλίνη
-- Κοινός αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός για PCOs και Σ.Δ.τ2
μετφορμίνη στο PCOs
- Αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη
- Ορμονοποιεί την έμμηνο ρύση
- Προκαλεί ωορρηξία
- Μειώνει τα επίπεδα της LH και της τεστοστερόνης
- Βελτιώνει την υπογονιμότητα
- Αυξάνει την και σύλληψης σε γυναίκες υπέρβαρες ή παχύσαρκες
- Σε συνδυασμό με την κλομiphene αυξάνει την πιθανότητα ωοθλασπορηξίας και εγκυμοσύνης
N. Engl. J. Med. 2008; 358: 47-54

OCF because of risk of incomplete villification of male fetus
Improves within 2 months
Improvement in 3-5 months
Mild cases or as an adjunct therapy

Σ.Ι. Παππάς 2017



Αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα για τους ασθενείς με ΣΔτ2

Η Μετφορμίνη συνταγογραφείται για περισσότερα από 50 χρόνια σε εκατομμύρια ασθενείς παγκοσμίως

-Βελτώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΣΔτ2
-Παρατείνει τη ζωή των ασθενών με ΣΔτ2 με ή χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο
-Μειώνει το κόστος θεραπείας των ασθενών με ΣΔτ2

-Σημαντικός Αριθμός Διαβητικών δεν αρχίζει φαρμακευτική αγωγή με Μετφορμίνη : υποσυνταγογραφείται

Η Μετφορμίνη Υποσυνταγογραφείται

Από 15.516 Νεοδιαγνωσθέντες Διαβητικούς αρχισαν αγωγή με Μετφορμίνη ,το 57,8%.
Χρήση μετφορμίνης
Μελέτη NHANES 1999-2010 -JAMA 2014

Σ.Ι. Παππάς 2017

Μύθοι & Αλήθειες
Σχετικά με την Μετφορμίνη❖ Μετφορμίνη: Ανεπιθύμητες
Ενέργειες

1. Δυσανεξία
❖ Η μετφορμίνη έχει συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
2. Γαλακτική Οξέωση
3. Είναι Νεφροτοξική
❖ "Πειράζει τα νεφρά"
4. Δρά μόνο στους Παχύσαρκους
5. Απαγορεύεται στους Ηλικιωμένους
6. Προκαλεί Αναιμία
7. Απαγορεύεται στην Καρδιακή Ανεπάρκεια

Σ.Ι. Παππάς
2017

Μετφορμίνη: Γαστρεντερικές Διαταραχές

Τίτλοποίηση δόσης για μείωση
των γαστρεντερικών διαταραχών:
"Start low, go slow""Start
low, go
slow"

Διακοπή θεραπείας 5%

- Διάρροια
- Ναυτία / Έμετοι
- Δυσπεψία / Τυμπανισμός
- Κωλικό εντέρου Δυσπεψία
- Μείωση της δόσης επί εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το ΓΕΣ

Ξεκινήστε με μικρή δόση μετφορμίνης (500 mg) μία ή δύο φορές την ημέρα με τα γεύματα (πρωινό ή/και δείπνο).
Μετά από 7-14 ημέρες και εφόσον δεν έχουν εμφανισθεί ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σωλήνα, αυξήστε τη δόση στα 850 ή 1000 mg με το πρωινό και το δείπνο.

Η μεγαλύτερη αποτελεσματική δόση της μετφορμίνης είναι συνήθως 850 mg ή 1000 δύο φορές την ημέρα, ενώ δόσεις έως 3g την ημέρα έχουν μέτρια μόνο επιπρόσθετα αποτελεσματικότητα (5% μείωση γλυκόζης νηστείας)...και αντίθετως αύξηση παρενεργειών από ΓΕΣ.
• Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σωλήνα μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της δόσης του φαρμάκου.

Aust Prescr 2013;36:38-39

Diabetologia (2016) 59:426-435



Diabetes Care 2006; 29: 1963-7

Μετφορμίνη & Γαλακτική Οξέωση: Η σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια με υψηλά ποσοστά θνητότητας, πολύ σπάνια (3 περιπτώσεις ανά 100.000 άνθρωπο-έτη) και πολυπαραγοντική, αλλά ιδιαίτερα επικίνδυνη (θνητότητα 30-50%)



ΠΡΟΣΟΧΗ: Εμφανίζεται
όταν η μετφορμίνη
χορηγείται επί
αντενδείξεων

The Phantom of Lactic Acidosis due to Metformin in Patients With Diabetes

36.893 ασθενείς-έτη

- Καμία αναφερθείσα περίπτωση γαλακτικής οξέωσης
- 194 τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες 47 αναφερθείσες περιπτώσεις (1996-2003) στις ΗΠΑ
- 43 έλαβαν το φάρμακο ενώ είχαν αντένδειξη
- 20 θάνατοι

Diabetes Care 2004;27:1791

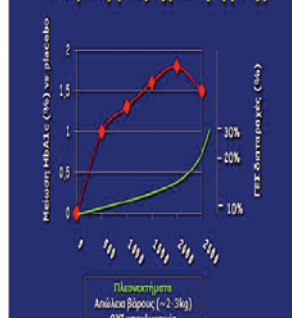
Am J Nephrol 2014;40: 546-553
J Nephrol Pharmacol 2015; 4(1):31-3
JAMA. 2014 December 24; 312(24):
2668-2675De Fronzo et
al. Metabolism. 2016 Feb; 11: 20-9Σ.Ι. Παππάς
2017

ADA / EASD 2017

Μετφορμίνη: Πρώτης Γραμμής Επιλογή

Υψηλή
αποτελεσματικότηταΧωρίς κίνδυνο
υπογλυκαιμιώνΣ.Ι. Παππάς
2017

Μέγιστη αποτελεσματική δόση 2000-2500mg

Δοσοεξαρτώμενη η αποτελεσματικότητα και
οι παρενέργειες της Μετφορμίνης

Μετφορμίνη συχνά συνταγογραφείται σε χαμηλές δόσεις



Σ.Ι. Παππάς Γ. Παθολογική / Διαβητολογικό Κέντρο Γ. Νοσοκομείο Νίκαιας



Μετφορμίνη και Γαλακτική Οξέωση

Μετφορμίνη & Γαλακτική οξέωση

- ❖ Εξαιρετικά σπάνια, αλλά σοβαρή συνήθως όταν δεν έχει συνταγογραφηθεί σωστά
- ❖ Ο.Κ.: 1-5 περιπτώσεις/ασθενή έτος (25%: αντένδειξη χορήγησης μετφορμίνης)
- ❖ Καναδάς 1980-1995: 9 περιπτώσεις/ασθενή έτος

Προδιαθεσικοί παράγοντες

- Οξεία έκπτωση νεφρικής λειτουργίας
- Υποξαιμία, λοιμώξεις, αιμοδυναμική αστάθεια
- Ηπατική ανεπάρκεια, Χ.Α.Π.
- Υπερκατανάλωση οινοπνεύματος
- Έμφραγμα μυοκαρδίου
- Φαρμακευτικές Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις (αντιπυρετικά άλατα, αντιφλεγμονώδη)

Σ.Ι. Παππάς
2017

Am J Nephrol 2014;40: 546-553 & J NEPHROL 2013; 26(01):55-60



Μετφορμίνη & Γαλακτική Οξέωση

Η μετφορμίνη δεν είναι ο ένοχος, αλλά **συνοεργός** της υπόθεσης (ΑΡΧΑΝΙΩΤΑΚΗ)



«Πράγματι Ημετφορμίνη αυξάνει λίγο τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος (1.86 έναντι 1.58mmol/l). Ωστόσο, η αύξηση αυτή δεν είναι ικανή από μόνη της να οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση»



De Fronzo et al. Metabolism, 2016 Feb; 65(2): 20-9

ΠΡΟΣΟΧΗ: Η Γαλακτική Οξέωση εμφανίζεται όταν η μετφορμίνη χορηγείται επί αντενδείξεων

Salpeter S et al. Cochrane Database Syst Rev 2006, 5, 1. Περιπτώσεις ανα 100.000 ασθενείς/ετη

Σ.Ι. Παππάς 2017

Μετφορμίνη : Ενδείξεις

Κυκλοφορεί σε δισκία 850 mg και 1000 mg

- Ημερήσια δόση → 500 - 3000 mg/24ωρο
- Χορηγείται με ή μετά το γεύμα ως

Μονοθεραπεία

- Χορηγείται κατά τη διάγνωση του Σ.Δ.τ2 μαζί με τη διαίτα και άσκηση με δόση έναρξης 500mg/24ωρο η οποία αυξάνεται προοδευτικά ανά εβδομάδα

Σε 2πλό συνδυασμό με :

- Σουλφονουλιδίες - Μεγλιτινίδες - Πιογλιταζόνη
- Αναστολείς DPP-4 - Μιμητικά GLP-1 - Ινσουλίνη
- - Ακαρβόξη - Αναστολείς SGLT-2

Σε 3πλό συνδυασμό

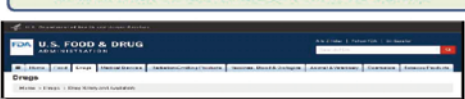
- Με όλους τους επιτρεπόμενους 2πλούς συνδυασμούς

Σ.Ι. Παππάς 2017

ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ	ΔΙΣΚΙΑ	ΚΟΣΤΟΣ
Glucophage	850/30	2,32 Ευρώ

FDA 4/2016
EMA/ACR

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΣΕ ΧΝΗ



Υπολογισμός eGFR πριν την έναρξη χορήγησης μετφορμίνης. Η μετφορμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με eGFR κάτω από 30 mL/minute/1.73 m². Δεν συνιστάται η έναρξη χορήγησης μετφορμίνης σε ασθενείς με eGFR 30-45 mL/minute/1.73 m².

Στους ασθενείς που λαμβάνουν μετφορμίνη και η eGFR φτάνει σε επίπεδα κάτω από 45 mL/minute/1.73 m², εκτιμήστε τα οφέλη και τους κινδύνους πριν την συνέχιση χορήγησης μετφορμίνης. Διακόψτε εάν eGFR κάτω από 30 mL/minute/1.73 m².

• Ετήσιος (τουλάχιστον) υπολογισμός του eGFR σε όλους τους ασθενείς υπό μετφορμίνη. Στους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νεφρικής ανεπάρκειας (π.χ. ηλικιωμένοι), η νεφρική λειτουργία πρέπει να εκτιμάται πιο συχνά.

Διακόψτε τη χορήγηση της μετφορμίνης κατά τη διάρκεια ή και πριν την χρήση ιωδιούχου σκιαγραφικού για απεικόνιση:
* σε ασθενείς με eGFR μεταξύ 30 και 60 mL/min/1.73 m²
* σε ασθενείς με ιστορικό ηπατοπάθειας, αλκοολισμού ή καρδιακής ανεπάρκειας
* σε ασθενείς που πρόκειται να χορηγηθεί ενδοθηριακό ιωδιούχο σκιαγραφικό. Επανεκτιμήστε την eGFR 48ώρες μετά την απεικόνιση. Επανάχορηγуйте την μετφορμίνη εάν η νεφρική λειτουργία είναι σταθερή

Σ.Ι. Παππάς 2017

Radiology 2010; 124(1):261-269



Μετφορμίνη και B12

Metformin Causing Vitamin B12 Deficiency: A Guilty Verdict Without Statistical Evidence

Wang et al



Metformin causing vitamin B12 (B12) deficiency has become a traditional myth in medical literature (1,2). But what evidence do we have? The possibility to measure holotranscobalamin (active B12) and the metabolic marker, methylmalonic acid (MMA), has changed the practice of diagnosing B12 deficiency in recent years. We have learned that not all low plasma B12 means a "deficiency" and not all high plasma B12 mean "sufficiency."



30% των ασθενών μπορεί να παρουσιάσουν ελάττωση των επιπέδων της B12 (πιθανά λόγω μειωμένης απορρόφησης). Η εμφάνιση μεγαλοβλαστικής αναιμίας είναι εξαιρετικά σπάνια. Ετήσιος έλεγχος



Παράγοντες κινδύνου:
Χορτοφαγία/Δόση/ >3ετής λήψη
Ηλικία
PPI's

Η λήψη Ca²⁺ μπορεί να αναστρέψει τη δυσασορρόφηση της Vit B₁₂

Σ.Ι. Παππάς 2017

Μετφορμίνη: Αντενδείξεις

1. ΔΚΟ
2. Νεφρική ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία (ΟΝΑ/ΧΝΑ)
3. Οξείες καταστάσεις που δύναται να επηρεάσουν δυσμενώς την νεφρική λειτουργία

- Αφυδάτωση
- Χειρουργικές επεμβάσεις
- σοβαρή λοίμωξη, Σήψη
- οξεία ή χρόνια νόσηση που προκαλεί ιστική υποξία (καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια, Πρόσφατο OEM, shock,)
- ηπατική ανεπάρκεια
- αλκοολισμός

Σ.Ι. Παππάς 2017

4. Γαλακτική οξέωση

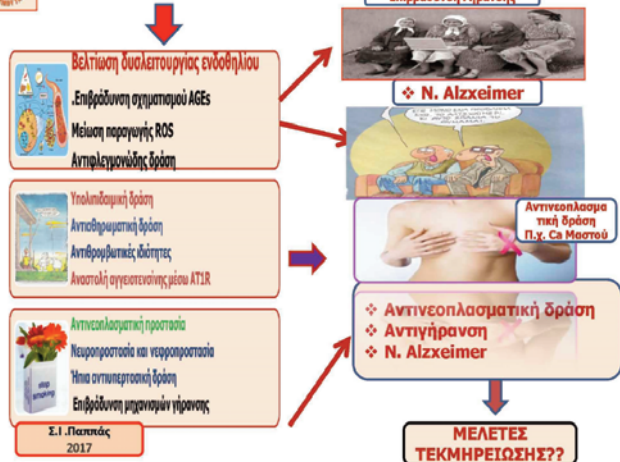
Γαστρική δυσανεξία

- Ενδοφλέβιο σκιαγραφικό: Διακοπή για 48 ώρες προ και μετά την εξέταση
- -Εγκυμοσύνη-Θηλασμός?

Diabetologia (2016) 59:426-435
Diabetes Care 2016;39:198-205



ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ: Πλειοτροπικές Δράσεις



Σ.Ι. Παππάς 2017

Μετφορμίνη

mTORC1

Κλινική σημασία

- ❖ Μείωση γλυκονογένεσης
- ❖ Προστασία έναντι νεοπλασμάτων
- ❖ Προστασία έναντι οξειδωτικής καταπόνησης
- ❖ Προστασία έναντι νευροεκφύλισης και γήρανσης

Αξονας mTORC1-S6K1

Ο άξονας mTORC1-S6K1 επιδρά στο μεταβολισμό των λιπιδίων, την ομοιοστασία της γλυκόζης, τη δράση της ινσουλίνης, το μέγεθος ιστών και οργάνων, τη νευροεκφύλιση μέσω αμινοξιδίου-β και ταυ και στη γήρανση μέσω καταταλινικής αυτοφαγίας και συσσώρευσης φθαρμένων πρωτεϊνών και μεταλλάξεων στο mtDNA

Η Μετφορμίνη Επιβραδύνει την και γήρανση



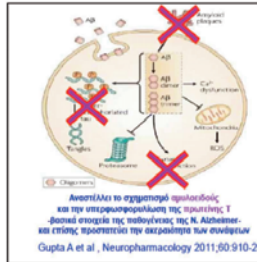
J Endocrinol Diabetes Obes 2014**2(2): 1029
Cell Reports, 2014.

Σ.Ι. Παππάς 2013

Μετφορμίνη και ηλικιωμένοι:

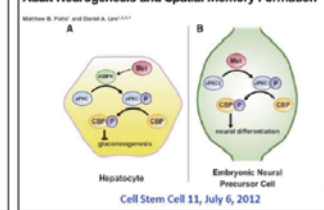


Incidence of Dementia is Increased in Type 2 Diabetes and Reduced by the Use of Statins and Metformin



Αναστάσιος το σχηματισμό πρωτεϊνών και την υπερμεσσηροποίηση της κυτταρίνης. Τ βραδεία ενεργεί της παθολογίας της Α. Αλτσχάιμ, και επίσης προστατεύει την ακεραιότητα των συνάψεων
Gupta A et al., Neuropharmacology 2011;60:910-20

An Old Drug for New Ideas: Metformin Promotes Adult Neurogenesis and Spatial Memory Formation



Μετφορμίνη και γήρανση

Η Μετφορμίνη καθυστερεί την Γήρανση ??

AMPK activation helps mimic the beneficial effects of calorie restriction

2016:TAME study
N=3000 6 έτη

FDA has green-lighted a clinical trial in the U.S. for what has become known as the Targeting Aging with Metformin (TAME) study. The researchers will give Metformin to about 3,000 elderly people, who either suffer from or have a high risk of developing diseases like cancer, heart disease, or cognitive problems. They'll then track them over six years to see if the drug prevents aging-related diseases that were not pre-existing. They'll also be looking to see if it prevents diabetes and lengthens their life spans. It will be a double-blind, placebo-controlled study

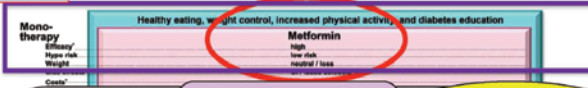
Gruszka; BJMMR 2016;13(1):1-9

«Κλινική φαρμακολογία Μετφορμίνης.»

❖ Μετφορμίνη :Η Κλινική χρήση

Σ.Ι. Παππάς 2017

Κευμένη, Ασθενοκεντρική Επιλογή –Αντιδιαβητικής αγωγής glycemic therapy in type 2 diabetes: general recommendations.



❑ Μετφορμίνη: Γιατί αποτελεί την πρώτη επιλογή με την πρωτο-διάγνωση του ΣΔ2?

- Αποτελεσματική
- Ασφαλής
- Ωφέλιμη
- Φθηνή
- Μείωση Καρδιοαγγειακών συμβαμάτων και θνητότητας UKPDS
- Υπογλυκαιμία
- ΌΧΙ αύξηση Σωματικού Βάρους

Evidence Based Medicine

Σ.Ι. Παππάς 2017

Lincoff S et al. Diabetes Care 2015;38:140-149

Diabetes Association.

1957-2017:Μετφορμίνη:Πρώτη Επιλογή από την αρχή μέχρις το τέλος σε όλα τα στάδια

Πρώτης γραμμής θεραπευτική επιλογή – 150 εκ. Διαβητικοί παγκοσμίως

Γιατί??

Metformin:

- Αποτελεσματική –Ασφαλής-Φθηνή αντιδιαβητική Αγωγή
- Μείωση HbA_{1c} κατά 1.5-2%
- Δεν προκαλεί υπογλυκαιίες
- Δεν αυξάνει το σωματικό βάρος

The Gold Standard

- Βελτίωση ΣΒ.ΑΠ (1.09 mm Hg), ΛΙΠΙΔΙΑ(Οι αυξήσεις αυτές σημαντικές (p<0.03), ανεξάρτητες γλυκαιμικού ελέγχου, ακόμη και σε συνδυασμό με ινσουλίνη !)
- Πλασμοτροπικές δράσεις-Αποτελεσματική –Ασφαλής-Φθηνή αντιδιαβητική Αγωγή
- Καρδιοαγγειακά οφέλη
- Μακρά εμπειρία
- Μακρά εμπειρία

Wulfelje MG et al. J Intern Med 2004;256:1-14

Μήπως πρόκειται για ένα αγγειακό φάρμακο που διαθέτει επιπλέον και αντιδιαβητική δράση?

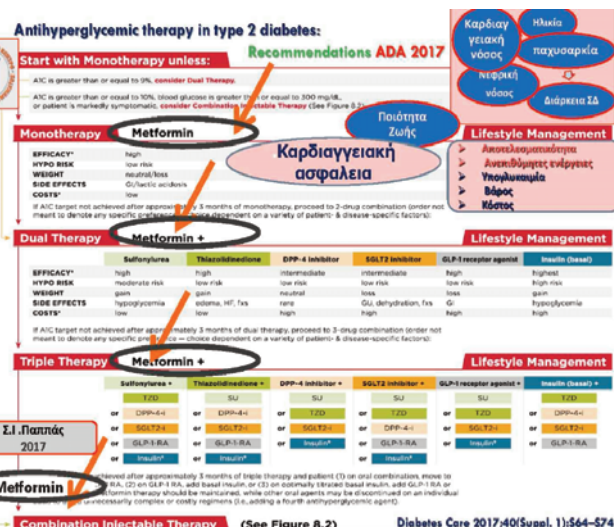
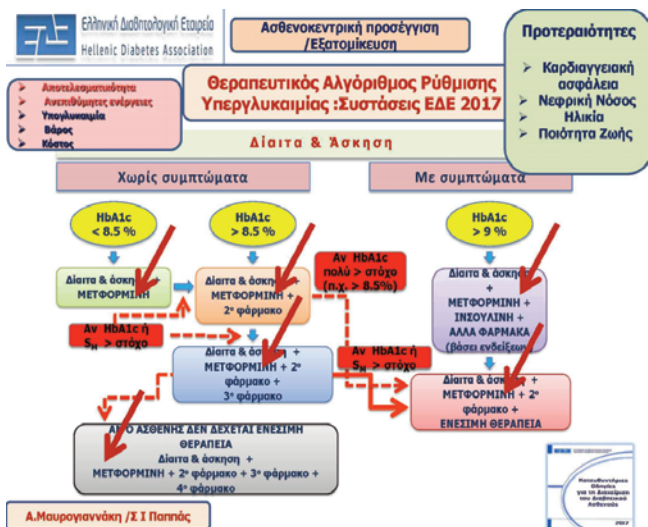
Της Αντιδιαβητικής Αγωγής

50 years later: Is metformin a vascular drug with antidiabetic properties?

Θεραπευτικές εφαρμογές πέραν του πεδίου του ΣΔ, όπως σε: Καρδιολογία, Ογκολογία, Νευρολογία, Γυναικολογία, Ανδρολογία, Έρευνα Αντιγήρανσης...

Σ.Ι. Παππάς 2017

Clinical Medicine Therapeutics 2009;1:1367-1381



Expert Opin Pharmacother 2009;10:2395-7 Editorial

Metformin: diamonds are forever

N Papanas¹, E Maltzios & DP Mikhailidis

¹Department of Clinical Diabetes, Second Department of Internal Medicine, University of Athens, Athens, Greece

Metformin and cancer: licence to heal?

Nikolaos Papanas¹, Efthymios Maltzios & Dimitris P Mikhailidis

¹Department of Clinical Diabetes, Second Department of Internal Medicine, University of Athens, Athens, Greece

Η Μετφορμίνη Σήμερα: 60 χρόνια εμπειρία

Βασική Θεραπεία από την αρχή μέχρι τέλους ΣΔτ2

Αποτελεσματική / Ασφαλής / Καρδιοπροστατευτική / φθηνή με διαχρονική αξία

Αυριανές Προσδοκίες??

Γήρανση / Ν. Alzheimer / Αντινεοπλασματικό φάρμακο?

Σ.Ι. Παππάς 2017

Ιστορική αναδρομή των Σουλφονουριών

1930 : Παρόμοια δομή με τις σουλφοναμίδες υπογλυκαιμική δράση σουλφοναμίδικών παραγώγων

1941 : Το 1942 δύο ασθενείς που έπαιρναν σουλφοναμίδα για τυφοειδή πυρετό πέθαναν από υπογλυκαιμία

Με μικρή τροποποίηση της δομής του μορίου προήλθαν οι σουλφονουρίες (Loubatieres - Γαλλία)

1955 : κλινική χρησιμοποίηση σουλφονουριών (καρβουταμίδη) (Franke - Fuchs - Γερμανία)

- 1969 : σουλφονουρίες Β γενιάς
- 1984 : σχέση γλυκόζης - K⁺ - δυναμικό ενέργειας β-κύτταρα (Ashcroft, Cook, Rorsman)

Σ.Ι. Παππάς 2017

Genome Research 2001
J.Molec.Endocrinology 1999

100 ΔΕΠΙΝΟ ΣΧΕΔΙΟ

Η ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΗ ΚΑΙ ΔΕΠΙΝΟ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΟΚΕΝΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

29 Ιουνίου - 01 Ιουλίου 2017

«Κλινική Κλινική φαρμακολογία σουλφονουριών»

❖ Σουλφονουρίες : Γενικά & Μηχανισμός Δράσης

Σ.Ι. Παππάς τ.Γ. Παθολογική / Διαβητολογικό Κέντρο Γ.Ν. Νοσοκομείο Νίκαιας

ΣΟΥΛΦΟΝΟΥΡΙΕΣ : ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η Γλιβεγκλαμίδη μεταβολίζεται στο ήπαρ και αποβάλλεται εξόσω από τα νεφρά και από την χολή. Μερικοί μεταβολίτες είναι ενεργοί και μπορεί να συσσωρεύονται στη ΧΝΝ.

Οι υπογλυκαιμίες μπορεί να είναι σοβαρές και διαρκούν περισσότερες από 24 ώρες σε ΧΝΝ.

Η γλιβεγκλαμίδη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ΧΝΝ (eGFR 60-90 ml/min) και αντενδείκνυται σε eGFR < 60 ml/min.

Η Γλιπιριδίνη μεταβολίζεται από το ήπαρ σε δυο κύριους μεταβολίτες ο ένας εκ των οποίων έχει υπογλυκαιμική δράση.

Σε νεφρική νόσο οι μεταβολίτες απελευθερώνονται. Παρόλο που ο χρόνος ημιζωής είναι 5-7 ώρες, το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμίες που είναι σοβαρές και διαρκούν περισσότερες από 24 ώρες.

Η χρήση της είναι ασφαλής σε GFR > 60 ml/min και με μειωμένη δόση έως και 30 ml/min.

Αντενδείξη GFR < 30 ml/min

Η Γλικλαζίδη μεταβολίζεται από το ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες που απομακρύνονται από τα ούρα.

- Η γλικλαζίδη προκαλεί λιγότερες υπογλυκαιμίες από τις άλλες σουλφονουρίες
- Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε νεφρική κάθαρση > 30 ml/min.
- Δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ΧΝΝ.
- Αντενδείξη GFR < 30 ml/min
- Η προτιμώμενη SU στη ΧΝΝ

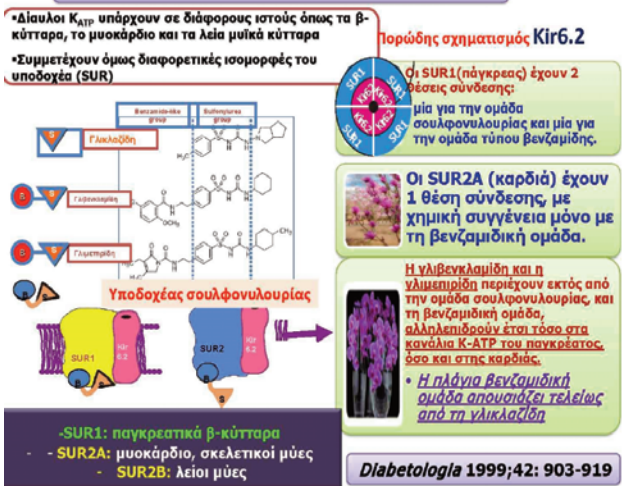
Kidney International Suppl 2013; 3:5-14

Σουλφονουριδές: Κύρια Σημεία			
	Γλιβενκλαμίδη	Γλικλαζίδη	Γλιμεπιρίδη
Μηχανισμός δράσης	Αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης (παρεταμένη) (ΜΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΕΞΕΑΡΤΩΜΕΝΑ)		
Τι ρυθμίζει	Προγευματική και μεταγευματική υπεργλυκαιμία		
Ισχύς-Αποτελεσματικότητα	Ελάττωση HbA _{1c} : Μονοθεραπεία :1-2% Συνδυασμοί: 0.8-1%		
Περιεκτικότητα ανά δισκίο	5 mg	30 mg/60mg	1-2-3-4 mg
Δοσολογία	2.5-20mg/ημ	30-120 mg/ημ	1-6mg/ημ
	Πριν από τα γεύματα		
Ανειθιμότες ενέργειες	Αύξηση σωματικού βάρους υπογλυκαιμία		
Αντενδείξεις	GFR<30 ml/min -ΠΡΟΣΟΧΗ <60		
Διπλός συνδυασμός	Μεταφορμίνη, ακαρβόζη, πιογλιταζόνη, αναστολείς DPP-4, μιμητικά GLP-1, ινσουλίνη, A-SGLT2		
Τριπλός συνδυασμός	Με όλους τους επιτρεπόμενους διπλούς συνδυασμούς εκτός μελιτινιδίων		

Σ.Ι. Παπαδόπουλος

Siconolfi-Baez L, et al. Diabetes Care 1990;13(suppl 3):2-8; Riddle MC, Am Fam Physician 1999;60(9):2613-2620; DeFronzo RA, Ann Intern Med 1999;131:281-303;

Διαφοροποίηση Σουλφονουριδίων Μοριακή δομή



Μηχανισμός Έκκριση Ινσουλίνης

Οι Σουλφονουριδές αποτελούν φαρμακολογικούς διεγέρτες της έκκρισης ινσουλίνης από τα παγκρεατικά β-κύτταρα

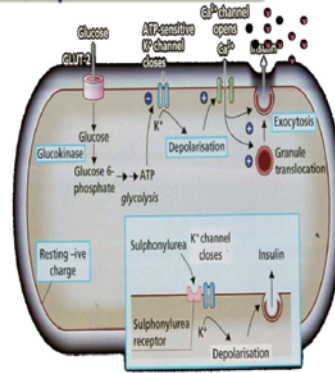
Οι σουλφονουριδές δεσμεύουν τους υποδοχείς SUR₁ στα β-κύτταρα

Κλείνουν τους ευαίσθητους στο ATP διαύλους Κ⁺

Αυξημένη εισροή Ca²⁺

Εκκερπτικά κοκκία που περιέχουν ινσουλίνη μετατοπίζονται στην κυτταρική επιφάνεια

Απελευθέρωση ινσουλίνης



Σ.Ι. Παπαδόπουλος 2017

Rosak C. J Diabetes Complications 2002;16:123-32.

Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas

Table 4. Characteristics of commonly used sulphonylureas

Drug	Half life	Metabolism	Elimination route	Duration of action	Exposure to renal impairment	Use in renal impairment	Use in ESRD + dialysis
Glibenclamide/ Glyburide (50,80)	8-10 h	Active	50% bile, 50% renal	Long (12 to >24h)	Increased	Yes if GFR >60 ml/min	No
Gliclazide (80,90)	18-12 h	Inactive	Predominantly renal	Intermediate (12-24 h)	No change	Yes with caution	Yes with caution
Glimepiride (60,90)	5-8 h	Active	Predominantly renal	Intermediate (12-24 h)	Increased	Yes if GFR >60 ml/min	No
Glipizide (50,90)	2-4 h	Inactive	Predominantly renal	Short (<12-24h)	No change	Yes	Yes

ESRD, end stage renal disease.

Είναι όλες οι Σουλφονουριδές ίδιες?

When used at their therapeutic doses, gliclazide and glipizide appear to be selective for SUR-1 only, whereas glibenclamide/glyburide and glimepiride which bind both to the benzimido and SU binding sites, may be less selective and bind to some degree to SUR-2 subunits.

Numerous studies comparing relative risks of hypoglycaemia between different SUs consistently show glibenclamide/ glyburide to have the highest risk, an intermediate risk with glimepiride and glipizide, and the least risk with gliclazide.

Σ.Ι. Παπαδόπουλος 2017

Deacon CF, Lebovitz HE. Diabetes, Obesity and Metabolism 18: 333-347, 2016.

Σημεία σύνδεσης σουλφονουριδίων με τους Διαύλους Κ_{ATP}



Αποτελεσματικότητα: Μείωση της HbA_{1c} %

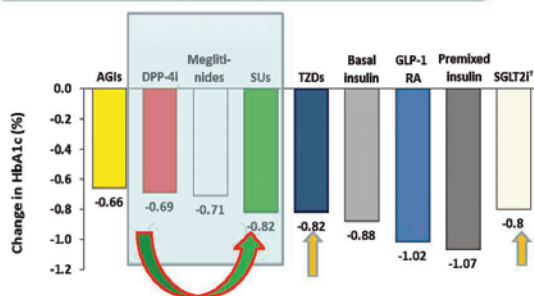
	Δίαιτα + Άσκηση 2.0%	MONOTHERAPY	+ METFORMIN
SU		1.25	0.8
GLINIDE		0.75	0.7
ROSI		1.25	1.0
PIO		1.0	1.0
AGI		1.0	0.7
DPP-4		0.75	0.8
GLP-1		--	1.0
METFORMIN		1.0	--

B. KAPAMANOZ 2010

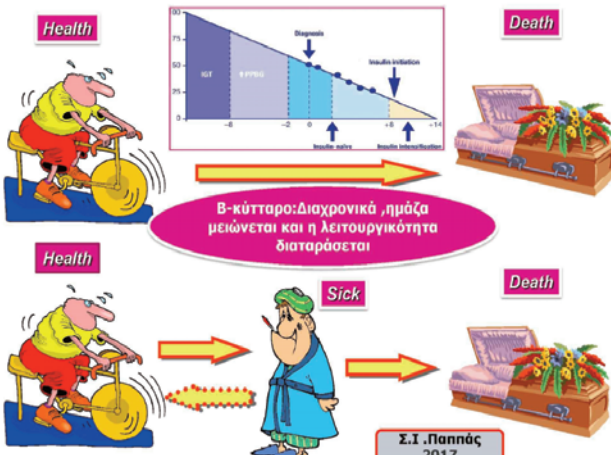
Sherifali Diabetes Care 33:1859-1864, 2010, Phung JAMA 303:1410, 2010



Μετα-ανάλυση: Μειώσεις της HbA_{1c} με φάρμακα που προστίθενται στην μετφορμίνη (διαφορά από placebo). Μετανάλυση RCTs Μελετών

Σ.Ι. Παππάς
2017Liu SC et al. Diabetes Obes. Metab. 2012; 14: 810-820
Fujita Y et al. Diabetes Investig. 2014; 5: 265-275

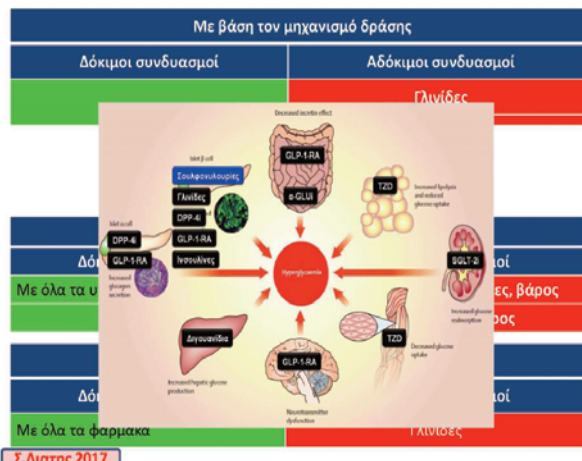
Ανιδιαιτητική αγωγή: ΠΟΙΟ & Πόσο μπορεί να επηρεάσει την μοιραία διαδρομή..



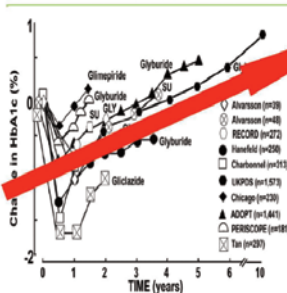
Ετήσιος ρυθμός απώλειας λειτουργίας β-κυττάρου (ADOPT)



Σουλφονουλουρίες: Συνδυασμοί



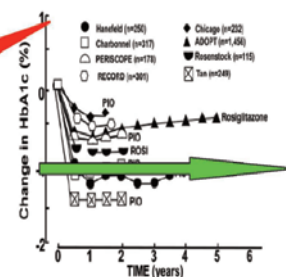
Οι σουλφονουλουρίες οδηγούν σε προοδευτική απώλεια της γλυκαιμικής ρύθμισης



DeFronzo RA Diabetes 2009; 58: 773-795

Σ.Ι. Παππάς
2017

Οι γλιταζόνες παρέχουν αποτελεσματική γλυκαιμική ρύθμιση που διατηρείται μακροχρόνια



5 studies in subjects with IGT demonstrated that TZDs prevent the progression of IGT to Type 2 diabetes (DREAM, ACT NOW, TRIPOD, PIPOD and DPT)

"Φαινόμενο εξάντλησης" των SU



1η αιτία:

- Χωρίς ανταπόκριση από την αρχή της θεραπείας.



2η αιτία:

- Ετήσιος ρυθμός: 5-10%. Σε διάστημα 15-20 χρόνια το 85% των διαβητικών δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με SU.



Αίτια:

- διάρκεια διαβήτη
- ηλικία ασθενών
- συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις

Σ.Ι. Παππάς
2017

Η απόπτωση των β-κυττάρων είναι ο πιο πιθανός παθογενετικός μηχανισμός

Σουλφονουλιδίες: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Ενισχύουν τη δράση:

- Κουμαρινικά αντιπηκτικά
- β- αναστολείς
- Σαλικυλικά
- Σουλφοναμίδες
- κινολόνες
- φαινυλβουταζόνη
- Η-2 αναστολείς
- αλλοπουρινόλη

Μειώνουν τη δράση:

- Κορτικοειδή
- Οιστρογόνα
- Διουρητικά
- Χλωροπρομαζίνη
- Συμπαθομιμητικά
- Ισσαναζιδή
- Θυρεοειδικές ορμόνες

Αλληλεπιδράσεις των Σουλφονουλιδιών

Με τους αναστολείς του CYP2C9:

- METRONIDAZOLE
- FLUCONAZOLE
- AMIODARONE
- SULPHAMETHOXAZOLE
- TRIMETHOPRIM

Κίνδυνος υπογλυκαιμίας σε συγχρόνηση

Η ριφαμπικίνη μειώνει την αποτελεσματικότητα των Σουλφονουλιδιών

Σ.Ι. Παππάς
2017

Σουλφονουλιδίες: Ενδείξεις και Αντενδείξεις

Ενδείξεις

Ασθενείς με λειτουργικά β-κύτταρα (διάρκεια ΣΔ <10 ετών)

Ασθενείς με σταθερές συνήθειες (σταθερά γεύματα, άσκηση)

Όταν το κόστος επηρεάζει τη θεραπευτική επιλογή

Σ.Ι. Παππάς
2017

Πριν τα γεύματα (κατά προτίμηση)

- Σε καθαρή κρεατινίνη > 30 ml/min

Έναρξη με μικρές δόσεις και προοδευτική αύξηση

- Μονοθεραπεία ή σε διπλό/πολλαπλό συνδυασμό καθώς και με ινσουλίνη

Σουλφονουλιδίες: Ενδείξεις/ Αντενδείξεις

Αντενδείξεις

ΣΔτ1, Δευτεροπαθής Διαβήτης (παγκρεκτομή, Αιμοχρωμάτωση) Κύηση-Γαλουχία

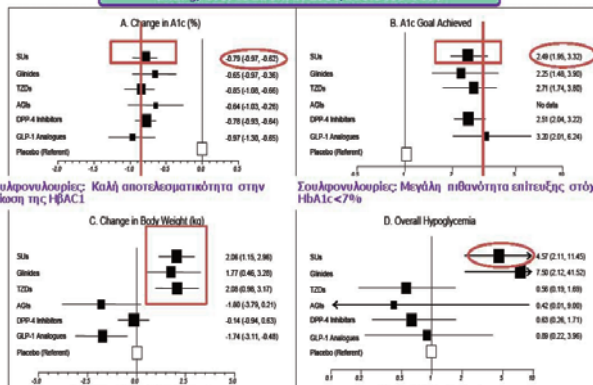
- Καταστάσεις stress
- Εγχειρήσεις
- Σοβαρές λοιμώξεις
- Σοβαρά νοσήματα (παγκρεατίτιδα, ΔΚΟ, Ο.Ε.Μ κ.ά.)

Σοβαρή Νεφρική ή Ηπατική ανεπάρκεια (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) Αλκοολισμός

Σ.Ι. Παππάς

Effect of Noninsulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes

Phung, O. J. et al. JAMA 2010;303:1410-1418



Σουλφονουλιδίες: Καλή αποτελεσματικότητα στην μείωση της HbA1c

Σουλφονουλιδίες: Μεγάλη πιθανότητα επίτευξης στόχου HbA1c < 7%

Σουλφονουλιδίες: Ήδη αύξηση βάρους με τις Γλιπιδίνες

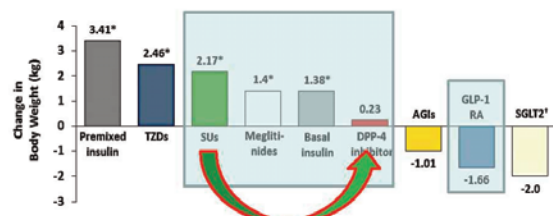
Σουλφονουλιδίες: Αυξημένος κίνδυνος για υπογλυκαιμίες

«Κλινική Κλινική φαρμακολογία σουλφονουλιδιών.»

- ❖ Σουλφονουλιδίες: Ανεπιθύμητες Ενέργειες
- Υπογλυκαιμία
- Αύξηση Σωματικού Βάρους
- Καρδιαγγειακός κίνδυνος?

Σ.Ι. Παππάς, Γ.Γ. Παθολογική/Διαβητολογικό Κέντρο Γ.Νοσοκομείο Νίκαιας

Μετα-ανάλυση: Αλλαγή στο ΣΒ με διάφορους παράγοντες όταν προστίθενται στην μετφορμίνη (διαφορά από placebo)



a. Liu SC, et al. Diabetes Obes Metab. 2012;14:810-820.
b. Fujita Y, et al. J Diabetes Invest. 2014;5:265-275.

Σ.Ι. Παππάς
2017

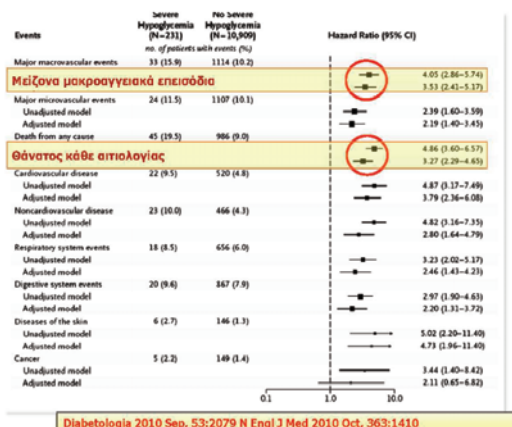


Επίδραση υπογλυκαιμικών αγωγών στο ΣΒ (Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, 257 τυχαίοποιημένες μελέτες - 84696 ασθενείς)

Αγωγή	Μεταβολή στο Σωματικό Βάρος
Τολβουταμίδη	+2.8 Kg
Πιογλιταζόνη	+2.6 Kg
Γλιμεπιρίδη	+2.1 Kg
Γλικλαζίδη	+1.8 Kg
Γλιβουρίδη	+2.6 Kg
Γλιπιζίδη	+2.2 Kg
Σιταγλιπτινή	+0.55 Kg
Μετφορμίνη	-1.1 Kg
Ακαρβόζη	-0.4 Kg
Λιραγλουτιδίδη	-1.7 Kg

Domencq JP et al. J Clin Endocrinol Metab 2015 Feb;100(2):363-70

Οι υπογλυκαιμίες ΑΥΞΑΝΟΥΝ τον Καρδιαγγειακό Κίνδυνο...



Diabetologia 2010 Sep; 53:2079 N Engl J Med 2010 Oct; 363:1410

Σουλφονουλιδίες: Προσοχή στην χορήγηση

Κίνδυνοι για: Σουλφονουλιδίες
Γλινίδες
Ινσουλίνη

Υπογλυκαιμία
Αύξηση βάρους

ΠΡΟΣΟΧΗ: Σε σοβαρή υπογλυκαιμία από SU απαιτείται νοσηλεία

- Αίτιο :2/3 όλων των υπογλυκαιμιών (20%)
- Θνητότητα 10%
- συχνά παρατεταμένη
- συχνά υποτροπιάζει
- ΑΥΞΑΝΕΙ ΤΟ ΚΟΣΤΟΣ

Σ.Ι. Παππάς
2017United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. BMJ. 1995;310:83-88.
Physicians' Desk Reference®, 1998.

ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ:- Υποεκτίμηση συνεπειών Εκτίμηση -αξιολόγηση Διαβητικών υψηλού κινδύνου για εκδήλωση υπογλυκαιμίας.



1. J. Clin. Diabetes 2010; 12: 431
2. J. Vasc. Health Risk Manag 2010; 6: 541
3. Whitmer RA et al. JAMA 2009; 301: 1565
4. Bonadonna EE et al. BMJ 2010; 340: 948-9
5. Barnett AL. Curr Med Res Opin 2010; 26: 1333
6. J. Diabetes 2010; 12: 431

ADA-EASD: Αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στους Ηλικιωμένους ασθενείς στο ΣΔΤ2

- ✓ Λιγότερο φιλόδοξοι στόχοι
- ✓ HbA_{1c} <7.5-8.0% αν αισθητότεροι στόχοι δεν επιτυγχάνονται εύκολα
- ✓ Εστίαση στην ασφάλεια του φαρμάκου
- ✓ FOCUS ON DRUG SAFETY

τι φοβάμε στον Ηπέρηλικα?
♦ Υπογλυκαιμία
♦ Πτώσεις - κατάρματα
♦ Πολυφαρμακία



- τι φοβάμε στον Ηπέρηλικα?
- Μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης
- Μεγαλύτερη καρδιαγγειακή επιβάρυνση
- Μειωμένος GFR-Μεγαλύτερος κίνδυνος Υπογλυκαιμίας

Σ.Ι. Παππάς

Risk factors for severe hypoglycaemia in type 2 diabetic patients admitted to hospital in Piraeus, Greece
A. Sotiropoulos, E.A. Skliros, C. Tountas, O. Apostolou, T.A. Pappas, S. Pappas
Eastern Mediterranean Health Journal 2005 ; 11(3): 485-489

3 έτη (1996 -1999)

2858 ασθενείς με ΣΔΤ2

Υ=207 (7.2%)
Α:85 Γ:122,
ηλικίας 45-88 ετών

Κώμα =70,5%
Ημικωματώδης κατάσταση
=29,5%

Είδος θεραπείας

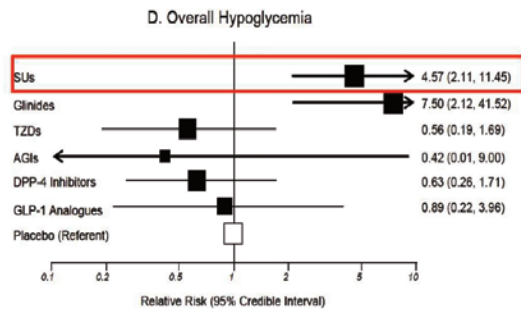
-Ινσουλίνη 34.8%
-Σουλφονουλιδίες 63.8%
-Ινσουλίνη & Σουλφονουλιδία
1.4%

Αίτια υπογλυκαιμίας

-Παράλειψη γεύματος
30.8%
-Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια 21.9%
-Άσκηση 11.4%
-Αλκοόλ 8.2%
-Λάθος δόση φαρμάκου
6.5%
-Άγνωστα 13.9%

Σ.Ι. Παππάς
2017

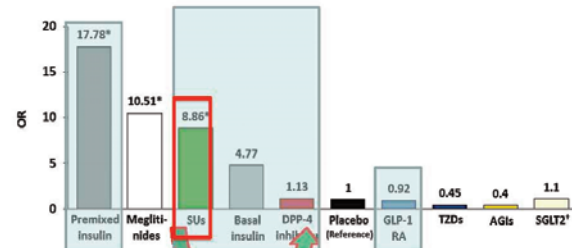
Σουλφονουλιδίες:Υπογλυκαιμίες



Σ.Ι. Παππάς
2017

JAMA. 2010;303(14):1410-1418

Μετα-ανάλυση : Υπογλυκαιμίες με διάφορους παράγοντες όταν προστίθενται στην μετφορμίνη (διαφορά από placebo)



a. Liu SC, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:810-820.
b. Fujita Y, et al. *J Diabetes Invest*. 2014;5:265-275.

Karagiannis et al. *BMJ* 2012;344:e1369

Σ.Ι. Παππάς
2017

Το 2^ο Θεραπευτικό Βήμα στο Σακχαρώδη Διαβήτη

Συχνότητα Υπογλυκαιμίας από Σουλφονουλιδίες: Είναι όλες ίδιες?



Σ.Ι. Παππάς
2017

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΙΑΤΡΟΓΕΝΟΥΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΖΕΙ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΒΟΗΘΕΙΑΣ. ΜΙΑ ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΠΟ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΑ ΙΔΡΥΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ
Μ. Μυλωνά¹, Σ. Καλοπήτα², Α. Λαναράς³, Α. Παπαζαφειροπούλου⁴, Σ. Παππάς⁵, Ν. Αγγέλης⁶, Σ. Καραμαγγιώλης⁷, Β. Βαζυντάρη⁸, Α. Μελιδώνης⁹, Β. Ντόβα¹⁰, Α. Ξυλομένης¹¹, Χ. Μπισσαγιάννης¹², Μ. Βούτσικα¹³, Ι. Ιωαννιδής¹⁴, Α. Ζήρος¹⁵, Γ. Κωστόπουλος¹⁶, Η. Καρανίκο¹⁷, Δ. Καναλάς¹⁸, Σ. Λιάτης¹⁹

ΤΟ ΚΟΣΤΟΣ ΤΗΣ ΣΟΒΑΡΗΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΙΑΒΗΤΗ, ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΧΡΕΙΑΖΟΝΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ: ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Το μέσο κόστος ενός υπογλυκαιμικού συμβάντος ανά τύπο διαβήτη ανήλθε στα €280 (95%CI: €250-€300) και €566 (95%CI: €528-€610), για τα άτομα με ΔΤ1 και ΔΤ2 αντίστοιχα.

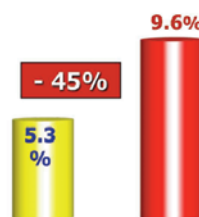
Αναγωγή πανελληνίως:
5.000.000€ ετησίως

Μυλωνά Μ., Φραγκουλάκης Β., Λιάσκος Χρ., Καλοπήτα Σ., Παπαζαφειροπούλου Α., Καραμαγγιώλης Σ., Βαζυντάρη Β., Λιάτης Στ.Ι. 27^ο Συνέδριο ΔΕΒΕ, 2013

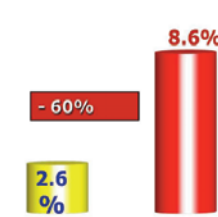
Σ.Ι. Παππάς

Υπογλυκαιμίες: Γλικλαζίδη MR vs. Γλιμεπριδίνη

ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ



ΣΥΓΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΕ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ



Σ.Ι. Παππάς
2017

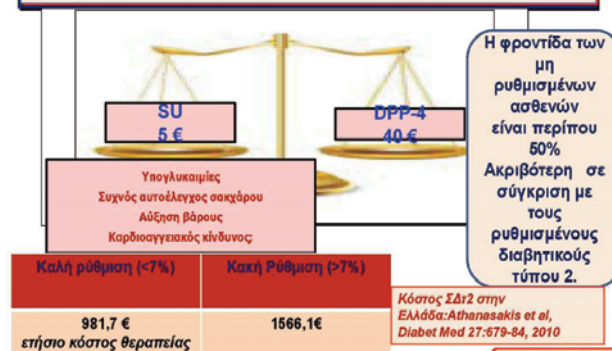
Scherthaner G et al. *Eur J Clin Invest* 2004;34:535-42.

Άμεσο κόστος

Σουλφονουλιδίες (SU) 5 €

Αναστολείς DPP-4 40 €

Συνολικό κόστος



Η φροντίδα των μη ρυθμισμένων ασθενών είναι περίπου 50% ακριβότερη σε σύγκριση με τους ρυθμισμένους διαβητικούς τύπου 2.

Κόστος ΣΔτ2 στην Ελλάδα: Athanasakis et al, *Diabet Med* 27:679-84, 2010

Σ.Ι. Παππάς
2017



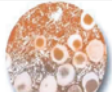
✦ Σουλφονουριδές : Καρδιαγγειακή Ασφάλεια

Σουλφονουριδές και ανεπιθύμητες δράσεις από την καρδιά

• **Διαλυτοί K_{ATP}** υπάρχουν σε διάφορους ιστούς όπως τα β-κύτταρα, το μυοκάρδιο και τα λευκά κύτταρα

• Συμμετέχουν όμως διαφορετικές μορφές του υποδοχέα (SUR)

SUR 1

σουλφονουριδικό,
βενζαμιδικό τμήμα

Πάγκρεας

SUR 2A

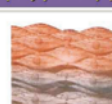
βενζαμιδικό τμήμα



Καρδιά

SUR 2B

βενζαμιδικό τμήμα



Αγγεία

Σύνδεση & δέσμευση με τους υποδοχείς οισιων K_{ATP}

✦ Γλυβενκλαμίδη: Ισχυρή σύνδεση με υποδοχείς SUR1 στο πάγκρεας και SUR2 στην καρδιά

✦ Γλιμεπιριδίνη: Όχι τόσο ισχυρή σύνδεση με SUR2 στην καρδιά

✦ Γλικλαζίδη: Δεν φαίνεται να συνδέεται με τους SUR2 στο μυοκάρδιο

Σ.Ι. Παππάς
2017Σουλφονουριδές: Καρδιο-
αγγειακός Κίνδυνος & ΚΑ

- ✦ Υπογλυκαιμία Αύξηση Βάρους-Αναστολή ισχαιμικού preconditioning
- ✦ ΟΧΙ Η ΓΛΙΚΛΑΖΙΔΗ
- ✦ Αύξηση Καρδιαγγειακού κινδύνου σε πολλές μεταanalyses (ΟΧΙ Γλικλαζίδη-ADVANCE)
- ✦ - Αυξημένες δόσεις ενδέχεται να συνδέονται με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα ???

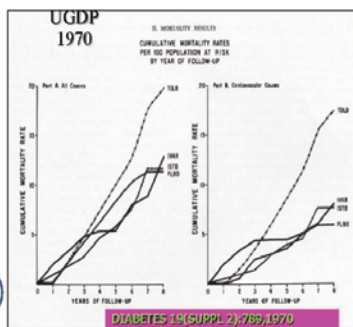
Στη μελέτη UKPDS η ομάδα που έλαβε SU (γλιβενκλαμίδη) και μεταφορμίνη παρουσίασε αυξημένο αριθμό θανάτων, εφάρμοξε που χρειάζεται καλύτερη τεκμηρίωση.

4 UKPDS 16: Diabetes 1995; 44: 1249-1258. 5 National Diabetes Centre (www.diabetes-mellitus.org/sfwarning) 6 UKPDS 34: Lancet 1998

Σ.Ι. Παππάς
2017

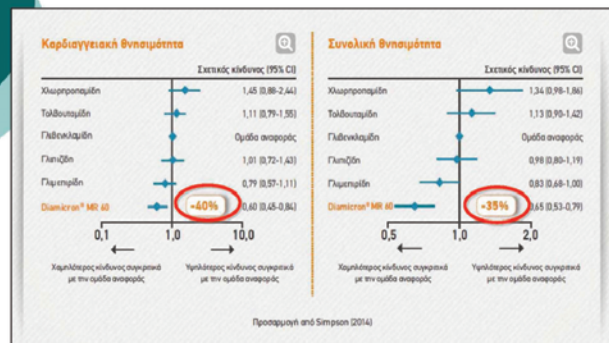
Στη μελέτη UKPDS, οι SU παλαιάς γενιάς (που σήμερα δε χρησιμοποιούνται) ενοχοποιήθηκαν για πιθανή αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας

□ Οι ανησυχίες αυτές δεν επιβεβαιώθηκαν από σημαντικές και εγκυρότερες μελέτες (UKPDS, ADVANCE).



DIABETES 16 (SUPPL 2), 1970

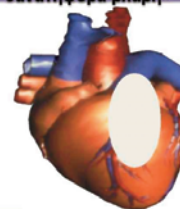
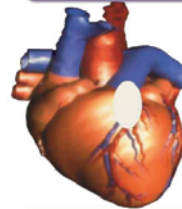
- ✦ Υπάρχουν ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ αποδεικτικά δεδομένα για αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.
- ✦ Δεν υπάρχουν σημαντικά δεδομένα ωφελιμότητας και ασφάλειας?

Σύγκριση κινδύνου θνησιμότητας των διαφόρων
σουλφονουριδών
Μετανάλυση 18 μελετών: 167327 άτομα με ΣΔ 2Σ.Ι. Παππάς
2017

Simpson SH; Lee J et al, 2014, Lancet Diabetes Endocrinol. Published online October 23, 2014

Ισχαιμικό Preconditioning

« Η αναστολή των διαύλων K_{ATP} στη καρδιά προλαμβάνει το ισχαιμικό preconditioning*, έναν ενδογενή μηχανισμό που προστατεύει την καρδιά από θανατηφόρα βλάβη»



Η γλιβενκλαμίδη και η τολβουταμίδη παρεμποδίζουν το ισχαιμικό preconditioning οδηγώντας σε μεγάλης έκτασης εμφραγμα του μυοκαρδίου

Επαναλαμβανόμενες και βραχείας διάρκειας αποφράξεις του ίδιου αγγείου προετοιμάζει το μυοκάρδιο έτσι ώστε αν το αγγείο αποφραχθεί τελείως η έκταση του εμφράγματος να είναι σαφώς μικρότερη (ισχαιμικό preconditioning)

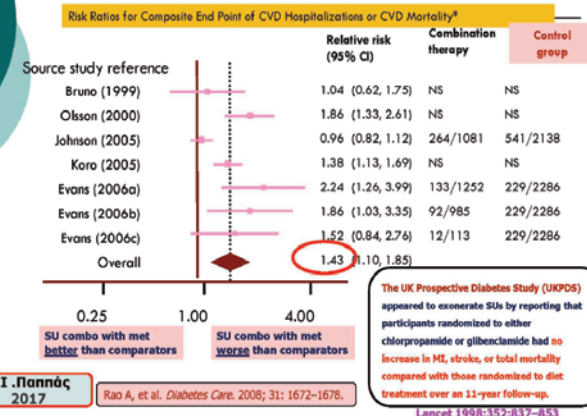
Παρατεταμένη απόφραξη μιας επικαρδιακής στεφανιαίας αρτηρίας οδηγεί σε εμφραγμα του μυοκαρδίου

Σ.Ι. Παππάς
2017

J Am Coll Cardiol 1998;31:950-6

Συνδυασμός μεταφορμίνης και σουλφονουριδίας συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο ΚΑ επεισοδίων και θνητότητας από κάθε αίτιο *

Meta-analysis data from 9 clinical studies

Σ.Ι. Παππάς
2017

Rao A, et al. Diabetes Care, 2008; 31: 1672-1678.

Lancet 1998;352:837-853

N=11.100 ασθενείς, 1.Γλικλαζίδη MR +/- αλλά φάρμακα με στόχο A1c < 6.5%
2.Συμβατική αγωγή χωρίς γλικλαζίδη
Παρακολούθηση: ~5 έτη



- ✦ Η εντατική γλυκαιμική ρύθμιση με Diamicon MR 60 mg **μειώνει** τις μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές (Combined Major and Microvascular Events: Μείωση ~10%)



✦ Η ADVANCE αποτελεί μέχρι σήμερα τη **μόνη μελέτη** που αποδεικνύει προστασία των ασθενών με ΣΔ2 από τη νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (65% HR=0.35, P=0.02)

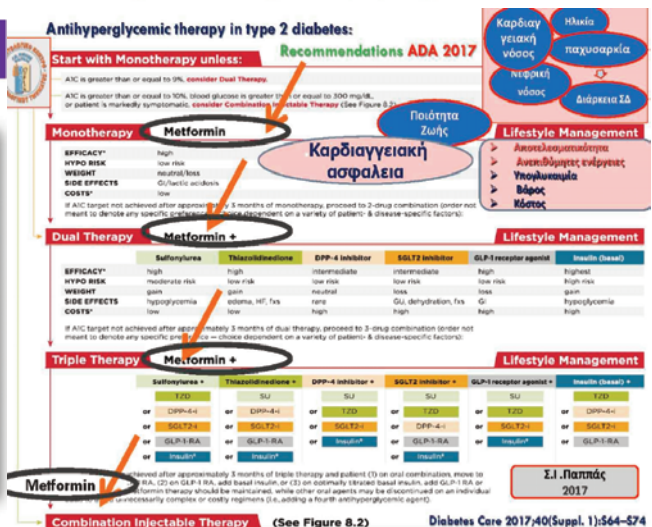
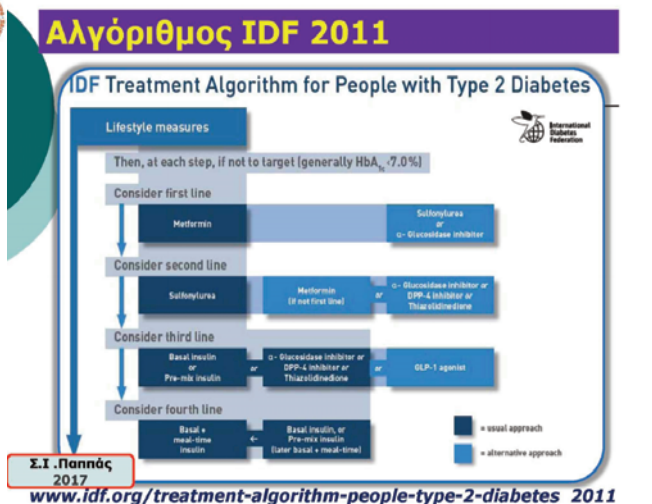
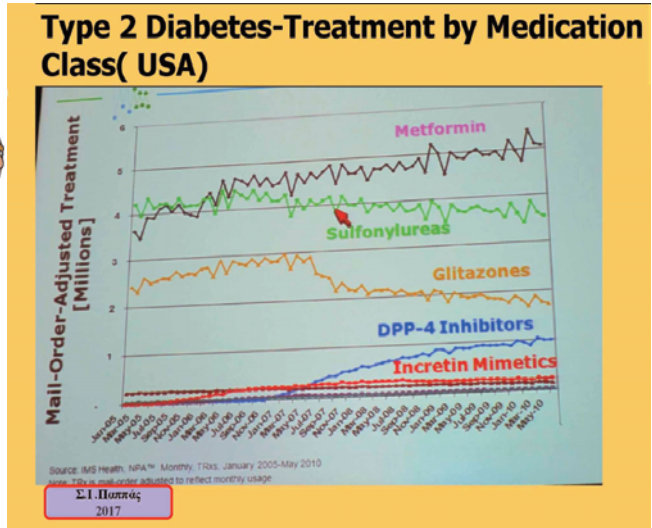
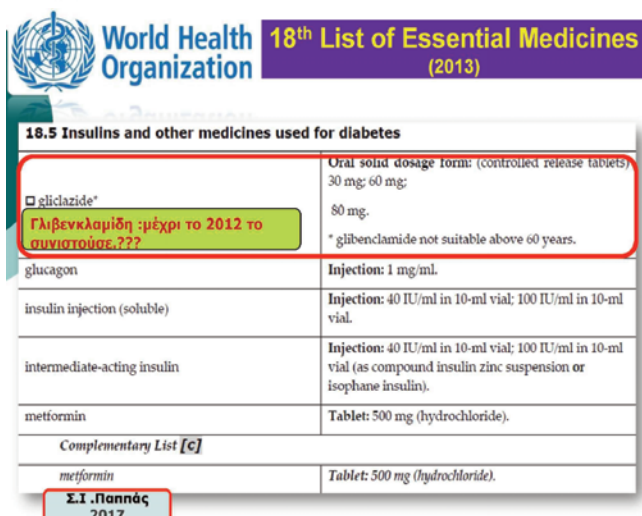
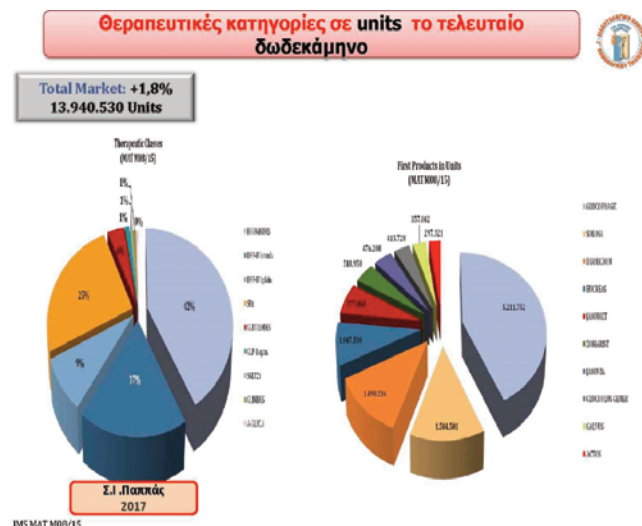
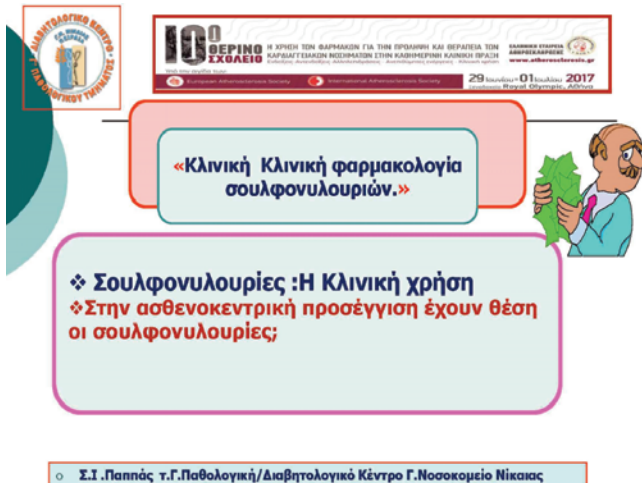
Zoungas S et al. Diabetologia. 2011;54(suppl 1):S23.

Lancet 2007;369:977-86

Σ.Ι. Παππάς
2017

Skyler JS; Bergenstal R; et al J Am Coll Cardiol. 2009; 53(3):298-304.

The ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. N Engl J Med. 2008;358(24):2560-2572.





Συμπέρασμα: Σουλφονουλιδες: Κλινική Χρήση

- Οι νεότερες θεραπευτικές επιλογές (DPP-4i, SGLT-2i και GLP-1 RA) ελαττώνουν την HbA_{1c} χωρίς να αυξάνουν την επίπτωση υπογλυκαιμιών
- Ηλικιωμένοι & ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια: DPP-4i & GLP-1 RA
- Παχύσαρκοι, υπέρταστοι: GLP-1 RA & SGLT-2i

- Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια: Αποφυγή σαξαγλιπτίνης
- Ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο: εμπαγλιφλοζίνη, λιραγλουτιδίνη
- Συνδυασμός βασικής με GLP-1 RA (± SGLT-2i) πλέον αποτελεσματική επιλογή

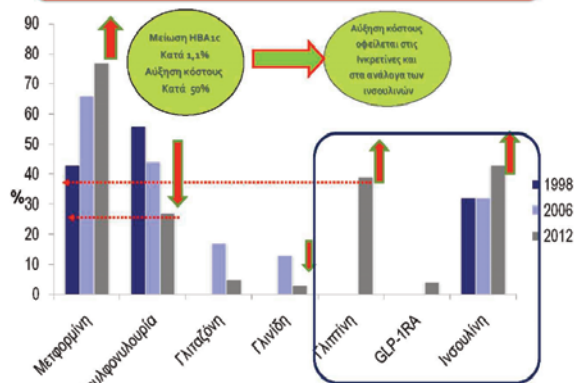
Αποφυγή Υπογλυκαιμίας σε:

- Ασθενείς Ηλικιωμένοι
- Ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο
- Ασθενείς με Συνδυασμό βασικής με (π.χ. Στεφανιαία νόσος)
- DPP-4i, GLP-1 RA & SGLT-2

DPP-4i & GLP-1 RA

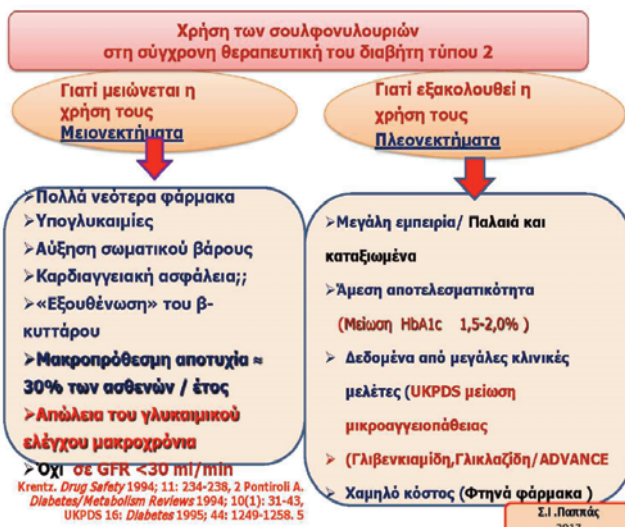
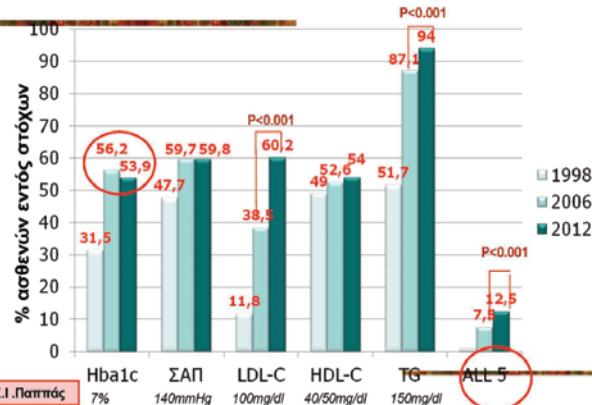
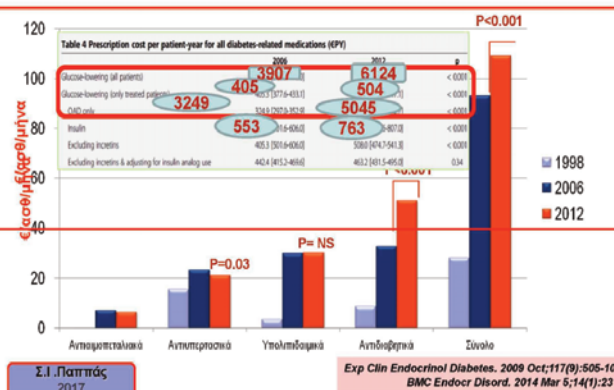
PLoS ONE 2014; 9(10): e111543. doi:10.1371/journal.pone.0111543
Diabetes Care 2015; 38:140-146; Diabetologia 2015; 10.1077/s00125-014-3460-0
Tsapas et al. Data on file.

Σ.Ι. Παππάς 2017

Χρήση φαρμάκων έναντι της υπεργλυκαιμίας στην Ελλάδα
Τρία διαβητολογικά κέντρα: 1998-2006-2012

Σ.Ι. Παππάς 2017

Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2009 Oct;17(9):505-10, BMC Endocr Disord. 2014 Mar 5;14(1):23

Ποσοστό ασθενών εντός στόχου
(Διόρθωση ως προς ηλικία και διάρκεια διαβήτη)Κόστος φαρμακευτικής αγωγής 1998-2006-2012
(Διόρθωση ως προς ηλικία και διάρκεια διαβήτη)

Should Sulfonylureas Remain an Acceptable First-Line Add-on to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes? No, It's Time to Move On!

Diabetes Care 2015;38:170-175 | DOI: 10.2337/uc14-0960



There is now abundant evidence that **SUs are not essential as first-line additives to metformin** as the **alternative drugs are basically equal in glucose-lowering effectiveness.**

William T. Cefalu
Editor in Chief,
Diabetes Care

Since their introduction to clinical practice in the 1950s, sulfonylureas have been **widely prescribed** for use in patients with type 2 diabetes.

• However, several **new drug classes** have emerged that are reported to have **equal glucose-lowering efficacy** and **greater safety** when added to treatment of patients in whom metformin monotherapy is no longer sufficient. The **alternative drugs may be superior to sulfonylureas with regard to the risk of cardiovascular complications**

Σ.Ι. Παππάς
2017

Diabetes Care 2015; 38: 170-175



Για την **ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ** Ανταμείωση του Σ2κ2. Καλή αγωγή – φυσικά ούτε η Μεταρρύθμιση – ούτε οι Σουλφονουριδές ΜΟΝΑ το Όχι, δεν είναι επαρκής και αποτελεσματική, χωρίς την Αλλαγή τρόπου Ζωής - Υγιεινή διατροφή - Άσκηση & Εκπαίδευση



Σ.Ι. Παππάς
2017

Σας
Ευχαριστώ

Επιλογή Αντιδιαβητική Αγωγής



Σ.Ι. Παππάς Γ.Παθολογική/Διαβητολογικό Κέντρο Γ.Νοσοκομείο Νίκαιας

**Κλινική φαρμακολογία GLP-1 αναλόγων****Ε. Λυμπερόπουλος**D. Sfairopoulos¹, S. Liatis², S. Tigas³, E. Liberopoulos¹¹*Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Ioannina, 45110 Ioannina, Greece*²*First Department of Propaedeutic and Internal Medicine, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital, 10559 Athens, Greece*³*Department of Endocrinology, School of Medicine, University of Ioannina, 45110 Ioannina, Greece*

Correspondence to: Dr Evangelos Liberopoulos, MD, PhD, FASA, FRSH, Assistant Professor of Internal Medicine, Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Ioannina, Stavrou Niarchou Avenue, 45110 Ioannina, Greece. vaglimp@yahoo.com. Telephone: +30-26-51099265, Fax: +30-26-51007016

Abstract

Glucagon like peptide-1 (GLP-1) analogs or GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) are an important asset of our type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) treatment armamentarium. Incretin failure is an important etiopathogenetic feature of type 2 DM and if reversed, a part of the lost glucose control is regained. GLP-1 analogs are injectable peptides that resemble the structure and function of endogenous incretin GLP-1, but are not deactivated by the ubiquitous enzyme dipeptyl peptidase-4 (DPP-4). As a result they have a prolonged half-life. Based upon their ability to activate GLP-1 receptor, GLP-1 analogs are classified as short acting (twice daily exenatide and once daily lixisenatide), and long acting (daily liraglutide and weekly formulations of exenatide extended release, dulaglutide and albiglutide). Semaglutide, another long acting GLP-1 analog, has recently been submitted for approval by FDA and EMA. Although all GLP-1 RAs reduce hemoglobin A1C (HbA1C), there are unique features and fundamental differences between the GLP-1 analog family which have to do with fasting and postprandial hyperglycemia reduction, weight loss potency, cardiovascular protection efficacy, and different adverse events profile.

Key words: GLP-1 analogs, GLP-1 Receptor Agonists, Type 2 Diabetes Mellitus, Incretin therapies, dipeptyl peptidase-4, exenatide, exenatide extended release, lixisenatide, liraglutide, dulaglutide, albiglutide, semaglutide, HbA1C, fasting blood glucose, postprandial hyperglycemia, weight loss, cardiovascular protection, adverse events

ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΑΝΑΛΟΓΩΝ ΤΟΥ GLP-1**Περίληψη**

Τα ανάλογα του GLP-1 (προσομοιάζουν πεπτίδιο της γλυκαγόνης) ή αγωνιστές του GLP-1 υποδοχέα αποτελούν ένα σημαντικό στοιχείο της φαρμακευτικής φαρέτρας για την αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Η ανεπάρκεια του συστήματος των ινκρετινών είναι ένας από τους βασικούς παθογενετικούς μηχανισμούς της νόσου και εφόσον αναστραφεί, ένα σημαντικό μέρος του απολεσθέντος γλυκαιμικού ελέγχου μπορεί να ανακτηθεί. Τα ανάλογα του GLP-1 είναι ενέσιμα πεπτίδια τα οποία έχουν παρόμοια δομή και λειτουργία με

το ενδογενές GLP-1 -ορμόνη του συστήματος των ινκρετινών- με τη σημαντική διαφορά της ανθεκτικότητάς τους στην καταβολική δράση του ενζύμου διπεπτυλική πεπτιδάση 4 (DPP-4). Κατά συνέπεια τα ανάλογα του GLP-1 έχουν διευρυμένο χρόνο ημιζωής. Με βάση τη δυνατότητα να ενεργοποιούν τον GLP-1 υποδοχέα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως βραχείας δράσης (εξενατίδη δις ημερησίως και λιξισενατίδη άπαξ ημερησίως) και μακράς δράσης (λιραγλουτίδη άπαξ ημερησίως καθώς και τα εβδομαδιαία σκευάσματα της εξενατίδης βραδείας αποδέσμευσης, της δουλαγλουτίδης και της αλμπιγλουτίδης). Η σεμαγλουτίδη, ένα ακόμη εβδομαδιαίο μακράς δράσης ανάλογο του GLP-1 έχει πρόσφατα υποβληθεί για έγκριση από τον FDA και τον EMA. Παρόλο που η οικογένεια των αναλόγων του GLP-1 περιλαμβάνει φάρμακα που μειώνουν αποτελεσματικά τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1C), υπάρχουν μοναδικά στοιχεία και θεμελιώδεις διαφορές μεταξύ τους οι οποίες τα καθιστούν μοναδικά. Παραδείγματα αποτελούν η μείωση της γλυκόζης νηστείας, ο έλεγχος της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας, η απώλεια βάρους, η καρδιαγγειακή προστασία και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών.

Introduction

Diabetes mellitus (DM) refers to a group of metabolic disorders which all have in common the phenotype of hyperglycemia [1]. As far as the adult population is concerned, diabetes represents an increasing worldwide health burden as its global prevalence (age standardized) has almost doubled since 1980 to reach nowadays an 8.5% of the world population. Epidemiologic estimates and projections predict that the incidence of the disease will continue to rise. Back in 2013, 382 million people had diabetes. In 2035 this number is expected to reach 592 million [2,3].

DM is associated with multiple chronic complications which account for the most of morbidity and mortality [2-4]. Those can be categorized as vascular and non-vascular. Vascular complications can be further separated into microvascular (diabetic nephropathy, neuropathy, and retinopathy) and macrovascular (coronary artery disease, peripheral arterial disease, and stroke) [4]. The increased morbidity and mortality together with the increased financial costs, underscore DM as an important public health condition [2,4,5].

Classification of DM should be based upon the pathophysiologic processes that lead to glucose homeostasis dysregulation [1]. There are plenty of DM types that can lead to loss of glucoregulation, and examples are gestational diabetes mellitus (GDM), specific forms of diabetes with distinct etiology, such as monogenic diabetes syndromes, diseases of the exocrine pancreas, and drug-induced diabetes. However, the vast majority of cases have to do with only two types of disease: Type 1 and Type 2 DM [1]. Type 1 DM is characterized by absolute insulin deficiency due to pancreatic beta cell destruction [1]. Type 2 DM which is by far the most prevalent form of the disease (~90-95%) [1] is marked by insulin resistance and progressive disruption of beta cell function, which ultimately leads to beta cell failure [6,7].

It is important to address some important aspects of type 2 DM pathogenesis. Insulin resistance decreases glucose uptake and utilization by peripheral insulin sensitive tissues and increases hepatic glucose production (because insulin is unable to suppress gluconeogenesis) [8,9]. Also, insulin resistance leads to hepatic VLDL overproduction [10]. Patients become hyperinsulinemic as their pancreas tries to overcome insulin resistance [8], and in the presence of beta cell function deterioration there is a progressive secretory defect. Beta cell loss is a final common pathway in type 2 DM as eventually beta cell mass decreases [6,7]. Another component of type 2 DM pathogenesis is the dysregulation of the incretin system, and particularly incretin failure. The understanding of incretin hormone physiology and their role



in type 2 DM pathogenesis, gave rise to two unique treatment approaches: the glucagon like peptide 1 (GLP-1) analogs, which are also called glucagon like one receptor agonists (GLP-1 RAs) and the dipeptyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors [11].

GLP-1 Analogs mechanism of action

The term incretin comes from **I**ntestine **se**CRETion **I**nsulin and was used for the first time by La Barre in 1932 [12]. The incretin phenomenon outlines that insulin secretion is greater following an oral ingestion of glucose than an intravenous one. Incretins are gut peptides that are secreted in a nutrient or glucose dependent manner and are responsible for glucose dependent insulin production [11,13]. Strikingly, 50-70% of the total insulin secretion after an oral glucose challenge can be attributed to incretin action [11]. The most important parts of the incretin system are glucagon like peptide-1 (GLP-1) and glucose dependent insulintropic polypeptide (GIP). It has been shown that in type 2 DM the incretin effect is reduced. Therefore, if the incretin system could be potentiated, a part of the lost glucose homeostasis could be regained. This could be achieved by manipulating only the GLP-1 part of the system, as type 2 DM patients are unresponsive to GIP increase. Indeed, only GLP-1 and not GIP can increase insulin and depress glucagon in those patients [14]. After the same mixed meal challenge, type 2 DM patients secrete less amounts of GLP-1 compared with non-diabetic controls [15], but insulin response to GLP-1 infusion is preserved up to a 74% [14].

There are also some other fundamental features of the incretin system that are essential for its further understanding and integration. Proglucagon gene is expressed in alpha pancreatic cells, intestinal L neuroendocrine cells and neurons in caudal brainstem and hypothalamus. A single mRNA is produced, which is then translated into a 180-amino acid precursor protein. That precursor protein is then processed and multiple peptides are produced. It is the different tissue specific post-translational processing of that precursor protein that is responsible for the different peptides created. Inside central nervous system cells and in the intestinal neuroendocrine L cells, GLP-1 is one of these final peptides [16]. In L cells, proglucagon is processed to glicentin, oxymodulin, GLP-1 and GLP-2 via a procedure that requires prohormoneconvertase 1 [13].

Neuroendocrine L cells exist in the distal small bowel and colon and secrete GLP-1 after a meal ingestion, particularly if the meal is rich in carbohydrates and fat. GLP-1 can be released after a mixed meal or after individual nutrient ingestion, such as glucose or other sugars, fatty acids, essential amino acids or dietary fiber [13,16,17]. Its secretion follows a biphasic pattern of an early phase (10-15 min) and a late phase (30-60 min) [18]. GLP-1 is present in various forms. GLP-1 [1-37] and GLP-1 [1-36 amide] are thought to be devoid of biological activity, whereas GLP-1 [7-37] and GLP-1 [7-36 amide] are the two bioactive forms of the peptide with similar insulintropic activity [19]. The most abundant form is GLP-1 [7-36 amide] [20]. Bioactive GLP-1 peptides have a very short half-life (less than 2 minutes). This is because both GLP-1 [7-37] and GLP-1 [7-36 amide] are rapidly deactivated after their secretion by the enzyme dipeptyl peptidase-4 (DPP-4) [21]. Peptides that have an alanine or proline in the second site of their polypeptide chain are excellent substrates for the serine protease DPP-4, which cleaves off the first two amino acids of their polypeptide chain, thus inactivating them. The second residue of both GLP-1 [7-37] and GLP-1 [7-36 amide] is an alanine, so DPP-4 converts them to the inactive GLP-1 [9-37] and GLP-1 [9-36 amide] forms [22,23]. DPP-4 is an ubiquitous enzyme expressed in many tissues and cell types, either as a membrane bound protein form (such as the kidney, lung, adrenal gland, liver, intestine, spleen, testis, pancreas, the central nervous system [CNS], the surface of lymphocytes and

macrophages and the endothelial lining of blood vessels) or as a soluble circulating form [16].

As was mentioned, there are two main pharmacologic strategies by which we can manipulate the incretin system in type 2 DM: 1. DPP-4 inhibitors (e.g., sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin), which inhibit the deactivation of endogenous incretin hormones and 2. GLP-1 analogs, which are injectable peptides that resemble the structure and function of endogenous GLP-1, but are DPP-4 resistant, and consequently have a greater half-life [23,24]. In 1992, exendin-4 (Ex4), a peptide with significant amino-terminal homology to native GLP-1, was extracted from the venom of gila monster (*Heloderma suspectum*). Glycine and not alanine is the second residue of Ex4 and therefore that peptide is DPP-4 resistant and subsequently has a greater half-life of approximately 2 to 3 h. The first GLP-1 analog that went live was exenatide, a recombinant version of Ex4 and since then a whole new drug family has been evolving. Up to date there are 6 formulations approved for subcutaneous injections in USA and Europe. Based on their ability to activate GLP-1 receptor, they fall into two classes: 1. Short acting GLP-1 analogs which are twice daily exenatide and once daily lixisenatide and 2. Long acting GLP-1 analogs which are daily liraglutide and once weekly formulations of exenatide extended release, albiglutide and dulaglutide [25]. Semaglutide is another once weekly, long acting GLP-1 analog that was submitted for approval by FDA and EMA in December 5, 2016 [26].

One common feature of all GLP-1 analogs is their structural similarity to endogenous GLP-1 and their resistance to DPP-4 cleavage that leads to longer half-lives than native GLP-1 [27]. GLP-1 analogs just like native GLP-1 exert their actions via the GLP-1 receptor which is a 7 transmembrane (7 TM) spanning G-protein coupled receptor [28]. Interestingly enough, there are some additional indirect actions by CNS signaling pathway activation [13,29]. GLP-1 receptor is found in multiple sites and systems. Its concentration is high on the beta cell but it is also present on alpha and delta cells as well as the heart, kidney, central and peripheral nervous system, liver and gastrointestinal tract [13].

In the pancreas, GLP-1 receptor agonists act on their beta cell receptor and induce glucose-dependent insulin secretion and glucose-dependent insulin biosynthesis [30]. That way they preserve beta cell insulin stores [31]. In addition, they increase beta cell proliferation and reduce apoptosis, thereby protecting beta cell mass [32]. Furthermore, direct binding on delta cell receptor increases somatostatin secretion [33]. On the contrary, glucagon secretion by alpha cells is reduced, but the mechanism of this action is less clear and may involve direct GLP-1 receptor activation and/or insulin or somatostatin secretion increase [16]. Because insulin secretion is glucose-dependent and glucagon inhibition occurs mostly in hyperglycemic states, hypoglycemia is minimized [34].

GLP-1 receptor stimulation in CNS, peripheral nervous system (PNS) and gastrointestinal system result in slowed gastric emptying, reduced intestinal motility, decreased post-prandial glucose levels, weight loss and increased satiety [34, 16]. As far as the cardiovascular system is concerned GLP-1 RAs lower blood pressure and increase mildly the heart rate. This increase is of unknown clinical relevance [34]. Preclinical studies have shown that GLP-1 RAs exert anti-inflammatory actions in the cardiovascular system, protect from ischemic cardiac injury, reduce intestinal chylomicron production, inhibit platelet aggregation and thrombus formation, improve endothelial function, increase cardiac ejection fraction in diverse models of ventricular dysfunction and heart failure and improve blood flow [35]. Clinical trial data showed that liraglutide reduces major CV events, specifically first occurrence of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke, as well as cardiovascular



mortality and all-cause mortality in high-risk patients [36]. Moreover, recent clinical trial data demonstrated that semaglutide lowers the rate of primary composite endpoint of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke but not cardiovascular death rates compared with placebo [37].

GLP-1 RAs place in the treatment of type 2 DM

Metformin, if not contraindicated and if tolerated is the preferred initial agent for treatment of type 2 DM. However, if HbA1C $\geq 10\%$, and/or blood glucose ≥ 300 mg/dL, and/or the patient is symptomatic, initiating combination injectable insulin therapy should be considered [38]. If HbA1C $\geq 9\%$, initiation of dual combination therapy should be considered [38]. In those patients, initial metformin-based combination therapy at diagnosis may help achieve HbA1C targets more rapidly. In patients where metformin monotherapy has been initiated and the HbA1C goal is not achieved after 3 months, the addition of a second agent should be considered. GLP-1 analogs are an option here together with sulfonylureas, thiazolidinediones, sodium-glucose transporter inhibitors type 2 (SGLT-2), DPP-4 inhibitors and basal insulin. If after 3 months the HbA1C target is still unachieved, a third agent should be added. Again, if after 3 months of triple therapy the HbA1C is still not at goal, combination injectable therapy should be initiated. Combination injectable therapy refers to basal insulin administration together with prandial insulin or GLP-1 RAs, or premixed insulin twice daily (before breakfast and supper) [38]. Patients whose diabetes is still uncontrolled despite treatment with basal insulin and one or more oral agents, including metformin, should be treated with the addition of a GLP-1 RA or prandial insulin [39]. It is suggested that liraglutide could be used in preference in patients with established atherosclerotic CV disease because it has been shown to reduce cardiovascular and all-cause mortality [38]. Also, GLP-1 RAs can be used as first-line monotherapy in patients who are unable to take or tolerate metformin [38]. GLP-1 RAs can be used alone or in various combinations that include metformin, sulfonylureas, thiazolidinediones, basal insulin (exenatide twice daily, liraglutide or albiglutide), SGLT-2 inhibitors, or prandial insulin (dulaglutide only), but they cannot be used with DPP-4 inhibitors [34].

As far as the combination of basal insulin with GLP-1 RAs is concerned, a recent meta-analysis of 26 RCTs has shown that there is no significant advantage on glycemic control (HbA1C reduction from baseline and percentage of patients at HbA1C target $< 7\%$), when the combination of GLP-1 RAs and basal insulin was compared with basal-plus (2 comparisons, HbA1C decrease in favor of combination therapy = -0.2% , $p = 0.057$), or basal-bolus insulin regimens (7 comparisons, HbA1C decrease = -0.08% , $p = 0.171$) [40]. Hence, insulin combination therapy is non inferior to basal insulin plus GLP-1 analog. The combination of basal insulin and GLP-1 RAs has the benefit of greater weight loss and decreased occurrence of hypoglycemia [40]. When in the same study, subgroup analysis was performed, comparing combinations of basal insulin plus short- or long-acting GLP-1 RAs, short-acting agonists reduced HbA1C by 0.32% and long-acting agonists by 0.60% , compared with respective control subjects, which is in agreement with their overall impact on HbA1C [40]. However, the final accomplished HbA1C levels after short- or long-acting GLP-1RAs as groups were quite similar (7.0 vs. 6.9% respectively), as HbA1C decrease during treatment is determined by many variables such as baseline HbA1C levels, study design, etc. Furthermore, titratable fixed ratio combinations (IDegLira and IGlaxLixi) are available and are found to be superior in HbA1C lowering (0.56% more) when compared with other therapies, mainly insulin uptitrations [40]. IDegLira reduced HbA1C by 0.68% and IglaxLixi by 0.44% when compared to controls. Again, the final HbA1C levels accomplished were the same (6.5%) with both fixed ratio

combinations. Up to now, there is no study available comparing fixed ratio combination therapies with intensified insulin regimens, either basal-bolus or basal-plus [40]. So as to diminish the possibility of hypoglycemia, it is proposed that patients who are treated with a stable insulin dose and their HbA1C is $\leq 8.0\%$ should have their basal dose decreased by 20% when a GLP-1 RA regimen is added on their therapeutic scheme. If HbA1C is $> 8.0\%$ a GLP-1 RA can be added without that dose reduction [41,42].

All of GLP-1 RAs provide improved glycemic control, reduce HbA1C, basal and postprandial hyperglycemia, with the added benefit of weight loss and minimized risk of hypoglycemia. HbA1C levels are influenced by both basal and prandial constituents of hyperglycemia. As a generality, GLP-1 RAs decrease HbA1C by approximately 1% (0.3-1.3%), fasting plasma glucose by 3.6-37.8 mg/dL, and postprandial hyperglycemia by 32.4-111.6 mg/dL [43,44]. Long-acting agonists reduce HbA1C and basal hyperglycemia more than short-acting agonists, while short-acting analogs are superior in reducing postprandial hyperglycemia when administered directly after a meal [43].

Clinical effects and pharmacokinetic/pharmacodynamic differences of GLP-1 RAs

The different effects of GLP-1 RAs have been analyzed in phase III clinical studies such as AMIGO (exenatide), DURATION (exenatide-LAR), Get Goal (lixisenatide), LEAD (liraglutide), HARMONY (albiglutide), AWARD (dulaglutide), and SUSTAIN (semaglutide).

Exenatide

Exenatide, a short-acting GLP-1 analog, is the recombinant form of exendin-4 (Ex4), a peptide with significant amino-terminal homology to native GLP-1, which was isolated from the venom of gila monster (*Heloderma suspectum*) [45]. Exenatide is a 39-amino acid peptide amide with a glycine instead of alanine in the second position of its polypeptide chain. As a consequence exenatide is DPP-4 resistant and has a greater half-life of 2.4h [23,46]. Exenatide is available for subcutaneous injections as Byetta (5-10 μ g twice daily), and Bydureon (2.0 mg once weekly) [23].

Short-acting, twice daily, 5-10 μ g exenatide, reduced HbA1C, fasting plasma glucose (FPG) and body weight in three 30-week AMIGO trials (AC2993 Diabetes Management for Improving Glucose Outcomes). Those studies evaluated the ability of short-acting exenatide to improve glycemic control in patients with type 2 DM failing maximally effective doses of sulfonylureas, or metformin, or those who were unable to establish euglycemia after metformin-sulfonylurea combination therapy [47-49]. In those 3 double-blind, placebo-controlled trials, the net weight reduction ranged from 0.9 kg to 2.8 kg after 30 weeks [50]. In clinical trials ranging in duration from 16 to 30 weeks, twice-daily exenatide 5 or 10 μ g given as monotherapy was associated with HbA1C reductions between 0.4 to 1.5% from baseline, and with reductions in fasting plasma glucose ranging from 7 mg/dL to 18.7 mg/dL [50]. Hypoglycemia was more frequent (19-36%) in studies where sulfonylurea was used as compared with only metformin (5%) [47-49].

Exenatide extended release (Bydureon, 2.0 mg once weekly) is constructed by means of microsphere technology and particularly by exenatide fusion with poly(D,L-lactide-co-glycolic acid). That way absorption from the injection site is slowed down [51]. The DURATION (Diabetes Therapy Utilization: Researching Weight and Other Factors Through Intervention With Exenatide Once Weekly) clinical trial, depicted that exenatide extended release, either as monotherapy, or as part of combination therapy over treatment durations of 24 to 30 weeks, improved glycemic control, reduced body weight and improved moderately systolic blood



pressure [34]. The DURATION-1 study, directly compared the weekly long acting formulation (2 mg) to short acting twice daily exenatide (10 µg). At enrollment, patients were naive to drug therapy, or on one or more oral antidiabetic agents. At 30 weeks, the weekly formulation was superior in HbA1C lowering than twice daily formulation (-1.9 [SE 0.1%] vs -1.5 [0.1%], 95% CI -0.54% to -0.12%; $p = 0.0023$). Weekly exenatide was also superior in lowering fasting plasma glucose. On the other hand, twice daily exenatide reduced more the postprandial glucose values. Also, a significantly greater proportion of patients treated with once weekly versus twice daily formulation achieved target HbA1C levels of 7.0% or less (77% vs 61%, $p = 0.0039$). Weight decreased similarly with reductions of 4.0 and 3.8 kg for weekly and twice daily exenatide, respectively. At week 30, weight loss from baseline was 3.6% with exenatide once a week, and 3.7% with treatment twice a day ($p > 0.05$). Furthermore, weekly exenatide was superior in reducing total and low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol from baseline, triglycerides were reduced with both treatment formulations (-15% for once a week and -11% for twice a day), and both treatments similarly and significantly improved systolic and diastolic blood pressures.

The most common reported adverse effects were nausea and vomiting. Weekly exenatide caused less nausea (26.4%) and less vomiting (10.8%) than twice daily formulation (34.5% nausea and 18.6% vomiting). Weekly exenatide, on the other hand, caused more injection site pruritus (17.6%), than twice daily injections (1.4%). For both regimens there were no major hypoglycemia episodes reported, only minor ones, mostly in patients with concomitant sulfonylurea use [52].

Liraglutide

Liraglutide is available as Victoza (1.2 to 1.8 mg subcutaneous injections daily) for the treatment of type 2 DM, and Saxenda (up to 3.0 mg daily) as a therapy for overweight and obese patients, with or without type 2 DM. High-dose liraglutide is the only GLP-1 RA approved for that use, and is available for patients with a body mass index (BMI) over 30 or 27 kg/m² with comorbidities like hypertension, dyslipidemia, or type 2 DM [23]. Liraglutide was obtained by using a GLP-1 [7-37] backbone where lysine 34 is replaced with arginine and a palmitoyl (C16) fatty acid is added at position 26 using a glutamic acid spacer [53]. Pharmacokinetics of liraglutide are suitable for once-daily administration. Liraglutide has a half-life of 13h, significantly prolonged, and this is achieved by albumin binding in the circulation, aggregation at the injection site, and reduced DPP-4 degradation [53].

The effects of liraglutide have been studied in the 6 phase III LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) trials as part of monotherapy or in combination with other oral antidiabetic agents. In these clinical trials it was shown that the maximum titrated dose of liraglutide (1.8 mg once daily), over 26 to 52 weeks, resulted in reductions from baseline in HbA1C, fasting plasma glucose, weight and systolic blood pressure [34]. LEAD 6 trial, compared the efficacy of 1.8 mg daily liraglutide with 10 µg twice daily exenatide in patients with inadequately controlled type 2 DM after maximally tolerated doses of metformin, sulfonylurea, or both. Liraglutide reduced mean HbA1C significantly more than did exenatide (-1.12% [SE 0.8] vs -0.79 [0.08]; estimated treatment difference -0.33; 95% CI -0.47 to -0.18; $p < 0.0001$). Both drugs reduced similarly body weight (liraglutide -3.24 kg vs exenatide -2.87 kg) [54]. Again, in the DURATION 6 study, liraglutide was found to be superior in HbA1C lowering than weekly exenatide (-1.48% compared with -1.28%, $p = 0.0018$), and more potent in inducing weight loss (-3.57 compared with -2.68 kg, $p = 0.0005$) [55].

The SCALE trial, investigated the efficacy and safety of liraglutide vs placebo for weight man-

agement in overweight or obese adults with type 2 DM. Among overweight and obese participants with type 2 DM, use of subcutaneous liraglutide (3.0 mg daily), compared with placebo, resulted in weight loss over 56 weeks. Lifestyle intervention was combined with once daily liraglutide 3.0 mg (n = 412), liraglutide 1.8 mg (n = 204), or placebo (n = 211). Achieved weight loss was 6.0% (6.4 kg) with liraglutide (3.0 mg dose), 4.7% (5.0 kg) with liraglutide (1.8 mg dose) and 2.0% (2.2 kg) with placebo [56]. A key clinical trial that studied liraglutide (3 mg) in obese or overweight patients without type 2 DM is SCALE Obesity and Pre-Diabetes trial. In this study, 3.0 mg of liraglutide, as an adjunct to diet and exercise, was associated with reduced body weight and improved metabolic control. More precisely, weight was decreased significantly: At week 56, patients in the liraglutide group had lost a mean of 8.4 ± 7.3 kg of body weight, and those in the placebo group had lost a mean of 2.8 ± 6.5 kg (a difference of -5.6 kg; 95% confidence interval, -6.0 to -5.1; $p < 0.001$, with last-observation-carried-forward imputation). Furthermore, it was observed that in both normoglycemic and pre-diabetic participants, oral glucose tolerance test (OGTT) results improved, the percentage of pre-diabetic patients at baseline was reduced by 70%, compared to 33% for placebo, and the conversion to pre-diabetes also declined from 20.7% to 7.2% [57].

The LEADER trial (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results), studied the cardiovascular safety of liraglutide. A total of 9340 patients with type 2 DM and high cardiovascular risk (more than 50 years of age with known cardiovascular disease, chronic kidney disease, or chronic heart failure, or patients more than 60 years of age with cardiovascular risk factors), underwent randomization and were followed for 3.8 years. The primary composite outcome (first occurrence of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke), occurred in significantly fewer patients in the liraglutide group (608/4668 [13.0%]) than in the placebo group (694/4672 [14.9%]) (hazard ratio, 0.87; 95% confidence interval [CI], 0.78 to 0.97; $p < 0.001$ for noninferiority; $p = 0.01$ for superiority). Fewer patients died from cardiovascular causes in the liraglutide group (219 patients [4.7%]) than in the placebo group (278 [6.0%]) (hazard ratio, 0.78; 95% CI, 0.66 to 0.93; $p = 0.007$). The rate of death from any cause was lower in the liraglutide group (381 patients [8.2%]) than in the placebo group (447 [9.6%]) (hazard ratio, 0.85; 95% CI, 0.74 to 0.97; $p = 0.02$). The rates of nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, and hospitalization for heart failure were non-significantly lower in the liraglutide group than in the placebo group [36].

Albiglutide

Albiglutide, available in Europe as Eperzan and in USA as Tanzeum, is a long acting GLP-1 analog, for subcutaneous injection once weekly with a recommended dose of 30-50 mg [58]. Albiglutide is produced by recombinant DNA technology in the yeast species *Saccharomyces cerevisiae*. Two sequential copies of modified human GLP-1 [7,36] are merged in sequence with human albumin. The second alanine of those GLP-1 [7,36] peptides is substituted with glycine, and, subsequently the second amino acid of albiglutide is glycine. As a consequence albiglutide is DPP-4 resistant and has an increased half-life of 5 days. Albiglutide has been studied in the HARMONY clinical trial program where it reduced HbA1C by 0.8-1.0%. It was also associated with a significant reduction from baseline in fasting plasma glucose [58]. The HARMONY 7 trial, a 32 week randomized open label trial compared albiglutide 50 mg weekly to liraglutide 1.8 mg daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic drugs. Patients who were treated with liraglutide had greater reductions in HbA1C than did those who received albiglutide, while gastrointestinal side effects were less in the



albiglutide group. Model-adjusted change in HbA1C from baseline to week 32 was -0.78% (95% CI -0.87 to -0.69) in the albiglutide group and -0.99% (-1.08 to -0.90) in the liraglutide group; treatment difference was 0.21% (0.08-0.34; non-inferiority $p=0.0846$). The opposite was the case for gastrointestinal events, which occurred in 49.0% of patients in the liraglutide group vs 35.9% in the albiglutide group (treatment difference -13.1% [95% CI -19.9 to -6.4]; $p=0.00013$). Weight loss was significantly greater with liraglutide (-2.19 kg, 95% CI -2.55 to -1.83) than with albiglutide (-0.64 kg, -1.00 to -0.28), with a treatment difference at 32 weeks of 1.55 kg (95% CI 1.05-2.06; $p<0.0001$) [59]. Albiglutide is also inferior to exenatide in body weight lowering [60]. This could be explained by the fact that albiglutide's ability to cross blood brain barrier is limited because of its large size, which is possibly restricting the drug's ability to reach feeding centers and increase satiety [58].

Dulaglutide

Dulaglutide, marketed as Trulicity, is a long acting GLP-1 analog available for weekly subcutaneous injections of 0.75 mg or 1.5 mg [61]. The dulaglutide molecule is comprised by 2 modified DPP-4 resistant GLP-1 [7-37] peptides fused to a modified IgG4 Fc fragment via a small peptide linker. The modified GLP-1 [7-37] peptide contains 3 amino acid substitutions which make it DPP-4 resistant, more soluble and less competent to induce an immune reaction [62]. Valine instead of alanine in the second position is responsible for DPP-4 resistance [63]. The Fc fragment of IgG4 is also modified to prevent antibody formation and immunologic toxicity. The fusion protein maintains insulinotropic activity of native GLP-1 with decreased clearance and an extended half-life of 4.7 days, allowing for weekly injections [62].

The efficacy and safety of dulaglutide has been examined in the AWARD (Assesment of Weekly AdministRation of dulaglutide in Diabetes) clinical trials. The AWARD-3, 52 week, clinical trial compared the efficacy and safety of monotherapy with dulaglutide to metformin treated type 2 diabetic patients. Dulaglutide 1.5 mg (-0.76%) and 0.75 mg (-0.71%) were superior to metformin (-0.56%) for HbA1C reduction [64]. The 52 week AWARD-5 clinical trial demonstrated that both dulaglutide doses of 1.5 mg and 0.75 mg were superior to sitagliptin in HbA1C reduction. Moreover, both dulaglutide doses were associated with significantly greater reductions in body weight (-3.03 kg for the 1.5 mg dose and -2.60 kg for the 0.75 kg dose) than sitagliptin (-1.53 kg, $p<0.001$ for both comparisons) [65]. In AWARD-6 trial, patients with inadequately controlled type 2 DM already on metformin (≥ 1500 mg/day) were randomly assigned to receive once-weekly dulaglutide (1.5 mg) or once-daily liraglutide (1.8 mg). Least-squares mean reduction in HbA1C was -1.42% in the dulaglutide group and -1.36% in the liraglutide group. Mean treatment difference in HbA1C was -0.06% (95% CI -0.19 to 0.07, p for non-inferiority <0.0001) between the 2 groups. Dulaglutide is the only weekly GLP-1 analog that shows non-inferiority to liraglutide in HbA1C lowering. Gastrointestinal side effects presented with similar rates and there was a mild but significant superiority of liraglutide in body weight lowering [66].

Lixisenatide

Lixisenatide, a short acting, once daily, prandial GLP-1 analog, is marketed as Lyxumia in Europe and Adlyxin in USA. Lixisenatide is a 44 amino acid peptide amidated at the C-terminal amino acid. Compared with exendin-4, lixisenatide contains a C-terminal modification of the addition of 6 lysine residues and deletion of a proline that increases its binding activity to the GLP-1 receptor and increases its circulating half-life to approximately 3 h. The starting dose of lixisenatide is 10 μ g subcutaneously once daily for 14 days, followed by increase to

the maintenance dose of 20 µg once daily starting on day 15 [67,68].

Lixisenatide has been studied in phase 3 GetGoal trials (GLP-1 Receptor Agonist Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes for Glycemic Control and Safety Evaluation). The 12 week GetGoal-Mono clinical trial assessed the efficacy and safety of lixisenatide monotherapy. Lixisenatide 2-step (10 µg for 1 week, 15 µg for 1 week, and then 20 µg), or 1-step (10 µg for 2 weeks and then 20 µg) was compared with placebo. Once daily lixisenatide significantly improved HbA1C in both groups (least squares mean change vs. placebo: -0.54% for 2-step, -0.66% for 1-step; $p < 0.0001$). Furthermore, lixisenatide significantly improved the 2-h postprandial glucose levels and blood glucose excursions (by 75%). Also, a significant decrease in fasting plasma glucose was observed. Mean decreases in body weight (~2 kg) were observed in all groups (including placebo) [69]. GetGoal-X compared lixisenatide once daily vs exenatide twice daily in type 2 DM patients inadequately controlled with metformin. Lixisenatide once daily was non inferior in HbA1C reduction versus exenatide twice daily. The least square mean change was -0.79% (mean decrease 7.97 to 7.17%) for lixisenatide versus -0.96% (mean $\pm$ SD 7.96 to 7.01%) for exenatide, and treatment difference was 0.17% (95% CI, 0.033-0.297), meeting a predefined non-inferiority upper CI margin of 0.4%. Moreover, add-on lixisenatide demonstrated slightly lower mean weight loss, lower incidence of hypoglycemia, and better gastrointestinal tolerability compared with exenatide twice daily [70]. The Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome (ELIXA) trial was a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial that involved type 2 DM patients who had a recent acute coronary syndrome. In those patients, treatment with lixisenatide showed no cardiovascular benefit or harm as it resulted in similar rates of major cardiovascular events, including heart failure and death from any cause [71].

Semaglutide

Semaglutide is currently in phase 3 clinical development and was submitted for approval by FDA and EMA in December 5, 2016 [26]. Semaglutide structure is based on liraglutide with 2 modifications: Gly in the second position is replaced by α -aminoisobutyric acid (Aib 8) and lysine 26 residue is acylated with a stearic diacid instead of liraglutide's palmitate. The GLP-1 receptor affinity of semaglutide is 3-fold decreased compared with liraglutide, whereas the albumin affinity is increased. These modifications lead to a human half-life of ~160 h, allowing for weekly injections [72-74]. An oral semaglutide formulation is also under development [75]. The SUSTAIN-1 clinical trial assessed the efficacy and safety of subcutaneously injected semaglutide (0.5 mg or 1.0 mg) vs placebo in patients with type 2 DM who were drug naive. At week 30, semaglutide significantly reduced HbA1C with 0.5 mg dose (estimated treatment difference vs placebo -1.43% [95% CI -1.71 to -1.15; $p < 0.0001$]), and with the 1.0 mg dose (-1.53%, -1.81 to -1.25; $p < 0.0001$). Also, it reduced body weight (estimated treatment difference vs placebo -2.75 kg [95% CI -3.92 to -1.58, $p < 0.0001$] with the 0.5 mg dose and -3.56 kg [-4.74 to -2.38; $p < 0.0001$] with the 1.0 mg dose). The safety profile of semaglutide was similar to other GLP-1 RAs [76].

The SUSTAIN-6 trial showed that in patients with type 2 DM who were at high cardiovascular risk, the rate of composite endpoint of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke was significantly lower among patients receiving semaglutide than among those receiving placebo (6.6% and 8.9% respectively, hazard ratio, 0.74; 95% confidence interval [CI], 0.58 to 0.95; $p < 0.001$ for non-inferiority). Rates of death from cardiovascular causes were similar in the 2 groups, rates of new worsening nephropathy were lower in the semaglutide group, but rates of retinopathy complications (vitreous hemorrhage, blindness,



or conditions requiring treatment with an intravitreal agent or photocoagulation) were significantly higher (hazard ratio, 1.76; 95% CI, 1.11 to 2.78; $p = 0.02$). As far as glycemic control is concerned, at week 104, HbA1C reduced by 1.1% in the 0.5 mg group and by 1.4% in the 1.0 mg group. In the placebo group HbA1C reduced by 0.4%. Thus, the estimated treatment difference was a 0.7% reduction in the 0.5 mg semaglutide group, and an 1.0% reduction in the 1.0 mg semaglutide group ($p < 0.001$ for both comparisons). Also, as compared with the placebo group, body weight was 2.9 kg lower in the group receiving 0.5 mg semaglutide and 4.3 kg lower in 1.0 mg treatment group ($p < 0.001$ for both comparisons) [37].

Cautions

Although cases of acute pancreatitis have been reported in patients using GLP-1 RAs, retrospective observational studies found virtually no correlation [77]. A recent meta-analysis showed that the incidence of pancreatitis and pancreatic cancer with GLP-1 RAs was not significantly different from that observed in comparators (Mantel-Haenszel odds ratio [95% CI] 0.93 [0.65-1.34], $p = 0.71$, and 0.94 [0.52-1.70], $p = 0.84$, respectively), whereas a significantly increased risk of cholelithiasis (Mantel-Haenszel odds ratio [95% CI] 1.30 [1.01-1.68], $p = 0.041$) was detected [78].

Long acting GLP-1 use has been associated with increase in thyroid C-cell hyperplasia, adenomas, and medullary thyroid carcinomas in mice, but not in humans. Rodent C-cells have significantly more GLP-1 receptors than humans, which may explain these findings in some animal studies [77]. However, there is an FDA "black box" warning for GLP-1 RAs to be avoided in patients with known history of medullary thyroid carcinoma, or multiple endocrine neoplasias type 2A and 2B [79].

Another issue with regard to GLP-1 analogs is immunogenicity and antibody formation. The most immunogenic of the two exenatide formulations is weekly exenatide. Data from 17 clinical trials with exenatide reported that 36.7% of exenatide twice daily patients were antibody positive, 31.7% with low titers and 5.0% with higher titers. Antibody incidence declined to 16.9% after 3 years. With weekly exenatide, 56.8% of patients were antibody positive, including 45.0% with low titers and 11.8% with high titers, which declined to 45.4% positive at 52 weeks [77]. From six phase 3 studies, 8.7 and 8.3% of participants had low-titer antibodies to liraglutide 1.2 and 1.8 mg, respectively, after 26 weeks [80]. Treatment with lixisenatide 20 µg once daily resulted in antibody formation in 56-60% of patients whereas treatment with 10 µg once daily in 43% [69,81]. Antibodies developed in 3.7% of participants treated with albiglutide, and 1% of dulaglutide [59,66].

Table Main characteristics of GLP-1 Receptor agonists

Therapy	Subcutaneous dose	Molecular structure	Half life	Phase 3 clinical trials	Unique features
Exenatide	5-10 µg twice daily (Byetta)	Recombinant form of exendin-4 from <i>Heloderma suspectum</i> : DPP-4 resistant, 39 amino acid peptide amide, with a glycine instead of alanine in the second position of its polypeptide chain	2.4h	AMIGO	First marketed GLP-1 analog

Exenatide extended release	2 mg weekly (Bydureon)	Constructed by microsphere technology. Exenatide is fused with poly(D,L-lactide-co-glycolic acid)	Similar half life with slowed release from injection site	DURATION	Greater proportion of patients achieved target HbA1C levels of 7.0% or less when compared with short acting exenatide formulation High prevalence of antibody formation Injection site pruritus
Liraglutide	1.2-1.8 mg daily (Victoza)	GLP-1 [7-37] backbone where lysine 34 is replaced with arginine and a palmitoyl (C16) fatty acid added at position 26 using a glutamic acid spacer	13h	LEAD, LEADER	Superior in HbA1C lowering than short acting and extended release exenatide Significant reduction of cardiovascular events, cardiovascular mortality and all cause mortality in high risk patients
	Up to 3.0 mg daily (Saxenda)			SCALE, SCALE and Pre-diabetes trial	Great efficacy in weight loss High dose liraglutide is the only GLP-1 analog approved as a therapy for obese or overweight patients with or without type 2 DM Improves OGTT results: decreases progression from euglycemia to pre-diabetes and from pre-diabetes to type 2 DM
Albiglutide	30-50 mg weekly (Eperzan - Europe or Tanzeum - USA)	Two sequential copies of modified human GLP-1 [7,36] are merged in sequence with human albumin. The second alanine of those GLP-1 [7,36] peptides is substituted with glycine, and, subsequently the second amino acid of albiglutide is glycine. As a consequence albiglutide is DPP-4 resistant	5d	HARMONY	Inferior than liraglutide in HbA1C lowering Less GI events than liraglutide Inferior to exenatide in body weight lowering This could be explained by the fact that albiglutide's ability to cross blood brain barrier is limited because of its large size, which is possibly restricting the drug's ability to reach feeding centers and increase satiety
Dulaglutide	0.75 – 1.5 mg weekly (Trulicity)	2 modified DPP-4 resistant GLP-1 [7-37] peptides are fused to a modified IgG4 Fc fragment via a small peptide linker. The modified GLP-1 [7-37] peptide contains 3 amino acid substitutions which make it DPP-4 resistant, more soluble and	4.7d	AWARD	Dulaglutide is the only weekly GLP-1 analog that shows non inferiority to liraglutide in HbA1C



		less competent to induce an immune reaction. Valine instead of alanine in the second position is responsible for DPP-4 resistance. The Fc fragment of IgG4 is also modified to prevent antibody formation and immunologic toxicity.			
Lixisenatide	20 µg daily (Lyxumia – Europe or Adlyxin – USA)	44 amino acid peptide based on exendin-4 and amidated at the C-terminal amino acid with a C-terminal modification of the addition of 6 lysine residues and deletion of a proline that increases its binding activity to the GLP-1 receptor and increases its circulating half-life	3h	Get Goal ELIXA	High level postprandial glucose control Non inferior in HbA1C reduction versus short acting exenatide High prevalence of antibody formation No cardiovascular benefit or harm
Semaglutide	0.5 mg – 1.0 mg weekly	Based on liraglutide with 2 modifications: Gly in the second position is replaced by α-aminoisobutyric acid (Aib 8) and lysine 26 residue is acylated with a stearic diacid instead of palmitate. GLP-1 receptor affinity is 3-fold decreased, whereas the albumin affinity is increased.	160 h	SUSTAIN	Currently in phase 3 clinical development Submitted for approval by FDA and EMA in December 5, 2016 Reduces rate of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction and non fatal stroke in high risk patients Increased rates of retinopathy complications

Conclusions

In conclusion, GLP-1 analogs improve glycemic control with the added benefits of weight loss and minimized risk of hypoglycemia. HbA1C is reduced by approximately 1% (0.3% - 1.3%), fasting plasma glucose by 3.6-37.8 mg/dL, and postprandial hyperglycemia by 32.4-111.6 mg/dL. Long acting GLP-1 analogs are superior in HbA1C and basal hyperglycemia lowering, while short acting ones are more effective in postprandial glucose reduction. In order to achieve glycemic control targets in patients with type 2 DM, GLP-1 RAs can be used as an adjunct to metformin therapy, as first line monotherapy if metformin is contraindicated or not tolerated, as part of combination therapy together with various other glucose lowering agents or in conjunction with basal insulin. The different unique properties of the available GLP-1 RAs might enable clinicians to organize an individualized therapeutic approach with regard to individual needs of each patient.

References

1. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2017, 40(Suppl 1):11-24.
2. World Health Organization. Global report on diabetes. World Health Organization, 2016.
3. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014, 103:137-149.
4. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabetes* 2008, 26:77-82.
5. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)* 2014, 42:698-702.
6. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW et al. "β-cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care* 2014, 37:1751-1758.
7. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and the future. *Lancet* 2014, 383:1068-1083.
8. Goldstein BJ. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002, 90:3-10.
9. Michael MD, Kulkarni RN, Postic C et al. Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. *Mol Cell* 2000, 6:87-97.
10. Sparks JD, Sparks CE, Adeli K. Selective hepatic insulin resistance, VLDL overproduction, and hypertriglyceridemia. *ArteriosclerThrombVascBiol* 2012, 32:2104-2112.
11. Freeman JS. A physiologic and pharmacological basis for implementation of incretin hormones in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Mayo ClinProc* 2010, 85(Suppl):5-14.
12. La Barre J. Sur les possibilités d'un traitement du diabète par l'incrétine. *Bull Acad R Med Belg* 1932, 12:620-634.
13. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006, 3:153-165.
14. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993, 91:301-307.
15. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S et al. Determinates of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes patients. *J ClinEndocrinolMetab* 2001, 86:3717-3723.



16. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007, 132:2131-2157.
17. Brubaker PL. The Glucagon-Like Peptides. *Ann N Y Acad Sci* 2006, 1070:10-26.
18. Herrmann C, Göke R, Richter G et al. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. *Digestion* 1995, 56:117-126.
19. Ørskov C, Wettergren A, Holst JJ. Biological effects and metabolic rates of glucagonlike peptide-1 7-36 amide and glucagonlike peptide-1 7-37 in healthy subjects are indistinguishable. *Diabetes* 1993, 42:658-661.
20. Ørskov C, Rabenhøj L, Wettergren A et al. Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide I in humans. *Diabetes* 1994, 43:535-539.
21. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M et al. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 1995, 44:1126-1131.
22. Mentlein R, GALLWITZ B, SCHMIDT WE. Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1 (7-36) amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *FEBS J* 1993, 214:829-835.
23. Samson SL, Garber AJ. A plethora of GLP-1 agonists: decisions about what to use and when. *CurrDiab Rep* 2016, 16:120.
24. Aroda VR, Henry RR, Han J et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther* 2012, 34:1247-1258.
25. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes ObesMetab* 2015, 18:317-332.
26. <http://press.novonordisk-us.com/2016-12-05-Novo-Nordisk-Files-for-Regulatory-Approval-of-Once-Weekly-Semaglutide-with-the-FDA-for-the-Treatment-of-Type-2-Diabetes>.
27. Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: differences and similarities. *Eur J InternMed* 2014, 25:407-414.
28. Mayo KE, Miller LJ, Bataille D. International union of pharmacology. XXXV. The glucagon receptor family. *Pharmacol Rev* 2003, 55:167-194.
29. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab* 2013, 17:819-837.
30. Kreymann B, Ghatgei MA, Williams G et al. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet* 1987, 330:1300-1304.

31. Alarcon C, Wicksteed B, Rhodes CJ. Exendin 4 controls insulin production in rat islet beta cells predominantly by potentiation of glucose-stimulated proinsulin biosynthesis at the translational level. *Diabetologia* 2006, 49:2920-2929.
32. Yabe D, Seino Y. Two incretin hormones GLP-1 and GIP: comparison of their actions in insulin secretion and β cell preservation. *ProgBiophysMolBiol* 2011, 107:248-256.
33. Fehmann HC, Habener JF. Functional receptors for the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-I(7-37) on a somatostatin secreting cell line. *FEBS Lett* 1991, 279:335-340.
34. Triplitt C, Solis-Herrera C. GLP-1 receptor agonists practical considerations for clinical practice. *Diabetes Educ* 2015, 41(Suppl):32-46.
35. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 2016, 24:15-30.
36. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016, 375:311-322.
37. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016, 375:1843-1844.
38. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care* 2017, 40(Suppl 1):64-74.
39. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015, 38:140-149.
40. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G et al. Insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist combination therapy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2017, 40:614-624.
41. Carris NW, Taylor JR, Gums JG. Combining a GLP-1 receptor agonist and basal insulin: study evidence and practical considerations. *Drugs* 2014, 74:2141-2152.
42. Eng C, Kramer CK, Zinman B et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015, 384:2228-2234.
43. Miñambres I, Pérez A. Is there a justification for classifying GLP-1 receptor agonists as basal and prandial? *Diabetol Metab Syndr* 2017, 9:6.
44. Owens DR, Monnier L, Bolli GB. Differential effects of GLP-1 agonists on components of dysglycaemia in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2013, 39:485-496.



45. Eng J, Kleinman WA, Singh L et al. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Bio Chem* 1992, 267:7402-7405.
46. Furman BL. The development of Byetta (exenatide) from the venom of the Gila monster as an anti-diabetic agent. *Toxicon* 2012, 59:464-471.
47. Buse JB, Henry RR, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004, 27:2628-2635.
48. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28:1092-1100.
49. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005, 28:1083-1091.
50. Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med* 2011, 124(Suppl):3-18.
51. Aroda VR, DeYoung MB. Clinical implications of exenatide as a twice-daily or once-weekly therapy for type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2011, 123:228-238.
52. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008, 372:1240-1250.
53. Russell-Jones D. Molecular, pharmacological and clinical aspects of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue. *Mol Cell Endocrinol* 2009, 297:137-140.
54. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD 6). *Lancet* 2009, 374:39-47.
55. Buse JB, Nauck M, Forst T et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION 6): a randomised, open-label study. *Lancet* 2013, 381:117-124.
56. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA* 2015, 314:687-699.
57. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015, 373:11-22.

58. Brønden A, Knop FK, Christensen MB. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of albiglutide. *ClinPharmacokinet* 2017, 56:719-731.
59. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily li-raglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014, 2:289-297.
60. Rosenstock J, Reusch J, Bush M et al. Potential of albiglutide, a long-acting GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32:1880-1886.
61. Anderson JE, Thieu VT, Boye KS et al. Dulaglutide in the treatment of adult type 2 diabetes: a perspective for primary care providers. *Postgrad Med* 2016, 128:810-821.
62. Jendle J, Grunberger G, Blevins T et al. Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program. *Diabetes Metab Res Rev* 2016, 32:776-790.
63. Glaesner W, Mark Vick A, Millican R et al. Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein. *Diabetes Metab Res Rev* 2010, 26:287-296.
64. Umpierrez G, Povedano ST, Manghi FP et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care* 2014, 37:2168-2176.
65. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care* 2014, 37:2149-2158.
66. Dungan KM, Povedano ST, Forst T et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily li-raglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2014, 384:1349-1357.
67. US Lixisenatide label (PDF). FDA. July 2016. Retrieved September 21, 2016.
68. Anderson SL, Trujillo JM. Lixisenatide in type 2 diabetes: latest evidence and clinical usefulness. *TherAdv Chronic Dis* 2016, 7:4-17.
69. Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D et al. Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy. *Diabetes Care* 2012, 35:1225-1231.
70. Rosenstock J, Raccach D, Korányi L et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care* 2013, 36:2945-2951.
71. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and



acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015, 373:2247-2257.

72. Lorenz M, Evers A, Wagner M. Recent progress and future options in the development of GLP-1 receptor agonists for the treatment of diabetes. *Bioorg Med Chem Lett* 2013, 23:4011-4018.

73. Lau J, Bloch P, Schäffer L et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. *J Med Chem* 2015, 58:7370-7380.

74. Gotfredsen CF, Møllek AM, Thorup I et al. The human GLP-1 analogs liraglutide and semaglutide: absence of histopathological effects on the pancreas in nonhuman primates. *Diabetes* 2014, 63:2486-2497.

75. Mullan A. Oral GLP-1 analogue rounds Phase II corner. *Nat Rev Drug Discov* 2015, 14:227.

76. Scheen AJ. Semaglutide: a promising new glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017, 5:236-238.

77. Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs Context* 2015, 4.

78. Monami M, Nreu B, Scatena A et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: pancreatitis, pancreatic cancer, and cholelithiasis. data from randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017.

79. Drucker DJ, Sherman SI, Bergenstal RM et al. The safety of incretin-based therapies—review of the scientific evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:2027-2031.

80. Buse JB, Garber A, Rosenstock J et al. Liraglutide treatment is associated with a low frequency and magnitude of antibody formation with no apparent impact on glycemic response or increased frequency of adverse events: results from the Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:1695-1702.

81. Ratner RE, Rosenstock J, Boka G. Dose-dependent effects of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet Med* 2010, 27:1024-1032.

Κλινική φαρμακολογία SGLT2 αναστολέων CLINICAL PHARMACOLOGY OF SODIUM GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITORS

Μ. Ελισάφ

V. Tsimihodimos, T. Panagiotopoulou, E. Tzavella. M. Elisaf

Department of Internal Medicine, Medical School, University of Ioannina, Ioannina Greece

Address for correspondence:

Professor Moses Elisaf
University of Ioannina
Medical School
Department of Internal Medicine
451 10 Ioannina
Greece
Tel: +30-2651-0-07509
Fax: +30-2651-0-07016
e-mail: melisaf54@gmail.com

Running title: Clinical pharmacology of SGLT2 inhibitors

ABSTRACT

SGLT2 inhibitors represent a new class of glucose-lowering drugs that act through the inhibition of glucose reabsorption at the proximal tubular cells of the kidney. There are 3 drugs of this class currently available in Europe and United States of America: empagliflozin, dapagliflozin and canagliflozin. These compounds selectively inhibit the reabsorption of glucose in the kidney by almost 30-50% and the resulting glycosuria is translated to meaningful reductions in serum glucose. Apart from their effects on carbohydrate homeostasis these drugs also affect human metabolism in various ways. Thus, they reduce blood pressure, arterial stiffness and body weight, decrease serum concentrations of insulin and increase those of glucagon and shift energy metabolism towards the utilization of ketone bodies. In a recent clinical trial empagliflozin was found to reduce cardiovascular mortality and to preserve renal function in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. In this review, we summarize the knowledge on the metabolic effects of SGLT2 inhibitors, discuss the potential mechanisms that underlie the cardioprotective and renoprotective effect of these drugs and present their side effects and the possible contraindications to their use.

Keywords: SGLT2 inhibitors; dapagliflozin; empagliflozin; canagliflozin, ketone bodies; euglycemic ketoacidosis; glycosuria

Περίληψη

Οι SGLT2 αναστολείς αποτελούν μια νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων που δρουν διαμέσω της αναστολής της επαναρρόφησης γλυκόζης στα κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων των νεφρών. Τρεις εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας κυκλοφορούν αυτή τη στιγμή στην Ευρώπη και την Αμερική: η εμπαγλιφλοζίνη, η καναγλιφλοζίνη και η νταπα-



γλιφλοζίνη. Αυτές οι ουσίες αναστέλλουν εκλεκτικά την επαναρρόφηση γλυκόζης στους νεφρούς κατά 30-50% και η γλυκοζουρία που προκύπτει με αυτό τον τρόπο μεταφράζεται ε κλινικά σημαντική μείωση της γλυκόζης του ορού. Εκτός από την επίδρασή τους στην ομοιοστασία των υδατανθράκων α«τά τα φάρμακα επηρεάζουν τον ανθρώπινο μεταβολισμό με πολλούς τρόπους. Ετσι, μειώνουν την αρτηριακή πίεση, την αρτηριακή σκληρία και το σωματικό βάρος, μειώνουν τα επίπεδα της ινσουλίνης του ορού και αυξάνουν αυτά της γλυκαγόνης και προκαλούν μια εκτροπή του κυτταρικού μεταβολισμού προς τη χρήση κετονικών σωμάτων ως ενεργειακών υποστρωμάτων. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε πως σε ασθενείς με διαβήτη και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο η εμπαγλιφλοζίνη μειώνει σημαντικά την καρδιαγγειακή θνητότητα και συμβάλλει στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζουμε τη διαθέσιμη γνώση για τις μεταβολικές επιδράσεις των GLT2 αναστολέων, συζητάμε τους πιθανούς μηχανισμούς που βρίσκονται πίσω από τις καρδιοπροστατευτικές και νεφροπροστατευτικές επιδράσεις αυτών των φαρμάκων και παρουσιάζουμε τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τις πιθανές αντενδείξεις στη χορήγησή τους.

Keywords: SGLT2 inhibitors; dapagliflozin; empagliflozin; canagliflozin, ketone bodies; euglycemic ketoacidosis; glycosuria

INTRODUCTION

Every day approximately 180gr of glucose are filtered in the renal glomeruli. However, under normal circumstances only traces of this metabolite are found in the urine since the greater proportion of the filtered load of glucose is actively reabsorbed by sodium-coupled transport across the brush border membrane of the proximal tubule and then returned to the circulation by glucose transporters. This active transfer is facilitated mainly by a low affinity, high capacity system controlled by sodium glucose transporter-2 (SGLT2) in the early convoluted segment of the proximal tubule[1].

In hyperglycemic conditions the filtered load of glucose is increased. When the reabsorptive capacity of the proximal tubule is surpassed glycosuria ensues and considerable amounts of glucose are lost in the urine. In patients with diabetes the glucose reabsorption capacity in the proximal tubule is upregulated. These changes in renal glucose reabsorption are considered to significantly contribute to the maintenance of hyperglycaemia in patients with diabetes and provide a strong rationale for inhibition of SGLT2as a means to better control glucose levels[1].

The understanding of the renal handling of glucose in diabetic individuals led to the development of specific SGLT2 inhibitors that recently reached the clinical practice. There are 3 drugs of this class currently available in Europe and United States of America: empagliflozin, dapagliflozin and canagliflozin. These compounds selectively inhibit the reabsorption of glucose in the kidney by almost 30-50% and the resulting glycosuria is translated to meaningful reductions in serum glucose. Indeed, the administration of these drugs reduce HbA1c by approximately 0,6-0,9% and this reduction reflects a decrease in both fasting and postprandial hyperglycemia. The resulting decrease in glucotoxicity leads to an improvement in endogenous insulin production and to an increase in tissue insulin sensitivity. In addition, the loss of calories attributable to glucose into the urine results in a moderate weight loss of about 3-5 Kgr[2].

A study that resulted in a paradigm change in the treatment of type 2 diabetes was the EMPAREG trial. This study enrolled 7020 patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease which randomized to receive empagliflozin 10 and 25mg or placebo[3,4]. The

median observation time was 3,1 years. The incidence of the primary outcome was 10.5% in the empagliflozin group and 12.1% in the placebo group (relative risk 0.86; 95.02% CI 0.74 to 0.99, $p < 0.04$). No significant difference was observed in the incidence of myocardial infarctions or stroke. However, empagliflozin reduced cardiovascular mortality (3.7%, vs. 5.9%; 38% relative risk reduction), heart failure hospitalizations (2.7% vs 4.1%, 35% relative risk reduction), and total mortality by 32%. In addition, the subsequent analysis of the EMPA-REG data revealed a reduction in the incidence of the renal composite outcome (progression to macroalbuminuria, doubling of the serum creatinine level, initiation of renal-replacement therapy, or death from renal disease) by 39%[5].

These drugs can decrease blood pressure (BP) by 5-6 mmHg/ 1-2 mmHg. [6] A post- hoc analysis of a clinical study suggested that this reduction of BP is greater in diabetic patients treated with calcium channel blockers and β -blockers but not with diuretics, a finding which implies that natriuresis may play a prominent role in the drugs' antihypertensive effect. [7] In table 1 the underlying mechanisms of the reduction in BP are shown. [6,8] It has been suggested that this reduction in BP can, at least in part, contribute to the beneficial cardio-renal effects observed in the EMPA-REG trial.[9]

A significant weight loss by approximately 2-3kg is commonly found after SGLT2 inhibitors administration which is associated with visceral fat reduction. [10] However, this decrease is lower than anticipated from the loss of calories due to glucosuria since an increase in energy intake has been described. [11] In table 2 the underlying mechanisms of the drugs'-associated weight loss are shown. Small decreases in triglyceride (TRG) levels and increases in HDL cholesterol levels are commonly observed after SGLT2 inhibitors administration possibly due to weight loss. [12,13] However, no change in HDL functionality was recently found. [14] A small increase in LDL cholesterol is noticed after SGLT2 inhibitors administration. Even though it was initially thought to be related to diuresis-induced hemoconcentration, this small increase is possibly due to a decrease in LDL receptors activity (figure 1) [15]

As shown in table 3, SGLT2 inhibitors despite their diuretic effects are not associated with electrolytes depletion. On the contrary, small increases in serum potassium and magnesium concentrations have been found in clinical trials, which are more evident in patients with reduced renal function as well as in patients consuming drugs affecting potassium homeostasis. [13, 16, 17] It has been proposed that the canagliflozin-associated normalization of serum magnesium in hypomagnesemic patients may potentially associated with improved cardiometabolic outcomes.[18] Interestingly a small increase in serum phosphate levels due to increased phosphate reabsorption along with sodium in the renal tubules via the $\text{Na}^+ \text{-} \text{PO}_4^{3-}$ cotransporters is observed leading to increased PTH levels and subsequently to a detrimental effect on bone homeostasis. [19-21] Even though some studies have shown an increase in bone fractures after drugs' administration, this finding has not been confirmed in a recently published meta-analysis. [22] Thus, the increased fracture risk observed in some clinical trials with canagliflozin may be related to weight loss, as well as to drug-associated hypotension. [23-25] However, FDA suggests that canagliflozin should be used with caution in high risk patients for bone fractures.[26]

As shown in figure 2 the SGLT2 inhibition-associated decreased glycemia results in a decreased glucotoxicity leading to both improvement of insulin resistance and insulin secretion.[27-29] Furthermore, increased glucagon secretion by the pancreatic alpha cells has been repeatedly reported due to both decreased glycemia but also to a direct effect of SGLT2 inhibition on these cells. The result hyperglucagonemia-associated increased hepatic glu-



cose production limits the hypoglycemic potential of these drugs but also minimises the risk of hypoglycemia. [27-29] In fact, a significant advantage of these drugs is the absence of hypoglycemia (table 4). [29] In table 5, the adaptive metabolic responses to SGLT2 inhibitors are shown. Thus, these drugs can increase glucose reabsorption in distal parts of the proximal renal tubules to avoid excess glucosuria through an increase in SGLT-1 activity, increase the carbohydrate intake, increase the hepatic glucose production as well as fat oxidation. [11,27-30]

As previously mentioned EMPA-REG has clearly demonstrated the renoprotective effects of empagliflozin. [5] Initially, the administration of the drugs of this class is followed by a decrease in glomerular filtration rate (figure 3a) due to both natriuresis-induced hypovolemia and to the increased sodium supply to the macula densa-induced vasoconstriction of the afferent arterioles. [5, 31] However, chronic administration is associated with nephroprotection (decrease in albuminuria and decrease in the rate of the decline of renal function) due to both glucose dependent and glucose independent mechanisms. (figure 3b) [23,31-33]

The increased tubuloglomerular balance associated with SGLT2 inhibitors is considered the main nephroprotective mechanism. Thus, the drug-associated increase in the sodium supply to the macula densa is followed by vasoconstriction of the afferent arterioles leading to a decrease in the intraglomerular pressure and subsequently to a long-term nephroprotection. [23, 31-33] However, a drug-related decrease in renal hypoxia due to the increased erythropoietin (EPO) concentrations and mainly to the increased ketogenesis (see below for details) are also considered as major nephroprotective mechanisms. In fact, β -hydroxybutyrate is considered as an effective renal energy fuel which may improve the oxygenation of renal tissues. [34,35]

The adverse effects of SGLT2 inhibitors are shown in table 6. Urinary tract infections and mainly genital infections are by far the most common adverse effects of these drugs. [23, 36, 37] Even though the long-term nephroprotection of these drugs has been confirmed, acute deterioration of renal function, especially in elderly patients with underlying nephropathy, in individuals with coexistent volume depletion as well as in those receiving drugs affecting renal hemodynamics has been repeatedly reported and noticed by both FDA and EMEA. [23, 36, 37, 38, 39] A rare but important side effect of these drugs is the development of euglycemic diabetic ketoacidosis [DKA] (which is also reported such as ketoacidosis with less than anticipated glucose levels) characterized by a high anion gap metabolic acidosis without profound hyperglycemia. DKA is mainly due to increased liver ketogenesis and increased renal ketones reabsorption (the latter mechanism has not been verified). Increased liver ketogenesis is due to increased glucagon/ insulin ratio in the liver cells as well as to increased lipolysis in the adipose tissue.[40-42]. Both EMEA and FDA have recently released clear recommendations concerning the prevention, the early diagnosis and the appropriate treatment of DKA. Thus, these drugs should not be used in patients predisposed to ketoacids production (such as patients with acute infections, trauma, surgical patients as well as patients with acute diseases) as well as in patients with type I diabetes mellitus. Furthermore, drug cessation is indicated when nonspecific symptoms suggestive of DKA are present. Additionally, these drugs should not be used in patients with decreased eGFR (<45-60ml/min) due to their limited efficacy but also in patients with extracellular volume depletion and especially in those receiving drugs affecting renal function (table 7).[43,44]

The EMPA-REG trial also clearly showed the cardioprotective effects of empagliflozin (decreased cardiovascular mortality and decreased hospitalization for heart failure). [3,4] However, no change in the incidence of non-fatal myocardial infarction or stroke was noticed

suggesting that the beneficial cardiovascular effects are not related to the drugs' effects on the atherosclerotic process but to other mechanisms. The proposed mechanisms are shown in table 8 and include their diuretic action, which is not associated with electrolyte abnormalities or increased sympathetic drive, leading to a decrease in preload, myocardial stretch and ventricular arrhythmias, the restoration of euvolemia along with a decrease of intracellular sodium levels, the decrease in blood pressure along with a restoration of a dipping profile in BP, and the improvement of myocardial cells oxygenation due to the increased ketogenesis, to increased erythropoietin concentrations as well as to decreased $\text{Na}^+\text{-H}^+$ exchanger (NHE) activity in myocardial cells. However, other mechanisms may be implicated including the decrease of glucose levels and subsequently the reduced glycototoxicity as well as the decreased insulin resistance, the decrease in body weight and visceral fat including epicardial fat, the decrease in uric acid levels, the increase in serum magnesium levels, as well as the hyperglucagonemia.[23,32, 33, 45-47]

References

1. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 14(1):5-14.
2. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2012;12(3):230-8.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
4. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. EMPA-REG OUTCOME Trial Investigators. Heart Failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J* 2016;37: 1526-1534.
5. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med.* 2016;375(4):323-34.
6. Filippatos TD, Tsimihodimos V, Elisaf MS. Mechanisms of blood pressure reduction with sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17: 1581-1583.
7. Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, et al. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4: 211-220.
8. Rahman A, Hitomi H, Nishiyama A. Cardioprotective effects of SGLT inhibitors are possibly associated with normalization of the circadian rhythm of blood pressure. *Hypertension Res* 2017.
9. Scheen AJ, Delanaye P. Effects of reducing blood pressure on renal outcomes in patients



with type 2 diabetes: focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME. Diabetes Metab 2017.

10. Ribola FA, Cancado FB, Scoueri JHM, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on weight loss in patients with type 2 diabetes mellitus. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2017;21: 199-211.

11. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, et al. Energy balance after sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. Diabetes Care 2015;38: 1730-1735.

12. Trujillo JM, Nuffer WA. Impact of sodium - glucose cotransporter 2 inhibitors on nonglycemic outcomes in patients with type 2 diabetes. Pharmacotherapy 2017.

13. Tsimihodimos V, Filippatos TD, Elisaf MS. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on metabolism: unanswered questions and controversies. Expert Opin Drug Metab & Toxicol 2017;13: 399-408.

14. Fadini GP, Bonora BM, Zatti G, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on HDL cholesterol, particle size, and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. Cardiovasc Diabetol 2017;16: 42.

15. Briand F, Mayoux E, Brousseau E, et al. Empagliflozin, via switching metabolism towards lipid utilization, moderately increases LDL cholesterol levels through reduced LDL catabolism. Diabetes 2016;65: 2032-2038.

16. Yavin Y, Mansfield TA, Ptaszynska A, et al. Effect of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on potassium levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. Diabetes Ther 2016;7: 125-137.

17. Tang H, Zhang X, Zhang J, et al. Elevated serum magnesium associated with SGLT2 inhibitor in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetologia 2016;59: 2546-51.

18. Gilbert RE, Mende C, Vijapurkar U, et al. Effects of canagliflozin on serum magnesium in patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis of randomized controlled trials. Diabetes Ther 2017;8: 451-458.

19. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, et al. Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. J Clin Endocrinol Metab 2016;101: 44-51.

20. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2016;101: 157-166.

21. Alba M, Xie J, Fung A, et al. The effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on mineral metabolism and bone in patients with type 2 diabetes mellitus. Curr Med Res Opin 2016;32: 1375-1385.

22. Tang HL, Li DD, Zhang JJ, et al. Lack of evidence for a harmful effect of sodium –glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab 2016 (in press).
23. Mende CW. Diabetes and kidney disease: the role of sodium –glucose-cotransporter 2 (SGLT-2) and SGLT-2 inhibitors in modifying disease outcomes. Curr Med Res Opin 2017;33: 541-551.
24. Meier C, Schwartz AV, Egger A, et al. Effects of diabetes drugs on the skeleton. Bone 2016;82: 93-100.
25. Blevins TC, Farooki A. Bone effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus. Postgrad Med. 2017;129(1):159-168.
26. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM461790.pdf>
27. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. J Clin Invest 2014;124: 509-514.
28. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. J Clin Invest 2014;124: 499-508.
29. Merovci A, Mari A, Solis C, et al. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves beta-cell function. J Clin Endocrinol Metab 2015;100: 1927-1932.
30. Rieg T, Masuda T, Gerasimova M, et al. Increase in SGLT2 –mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. Am J Physiol Ren Physiol 2014;306: F188-F193.
31. Tsimihodimos V, Filippatos TD, Filippas-Ntekouan S, Elisaf M. Renoprotective effects of SGLT2 inhibitors: beyond glucose reabsorption inhibition. Curr Vasc Pharmacol 2017 (in press).
32. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus. Cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms and clinical applications. Circulation 2016;134: 752-772.
33. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. Nat Rev Nephrol 2017;13: 11-26.
34. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: “a thirty substrate” hypothesis. Diabetes Care 2016;39: 1108-1114.
35. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A unifying hypothesis. Diabetes Care 2016;39: 1115-1122.



36. Carlson CJ, Santamarina ML. Update review of the safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15: 1401-1412.
37. Kohler S, Salsali A, Hantel S, et al. Safety and tolerability of empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2016;38: 1299-1313.
38. US Food and Drug administration . FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (invokana, invokamet) and dapagliflozin (farxiga, xigduo XR) 2016.
39. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017;60: 215-225.
40. Goldberg RM, Berard LD, Cheng AYY. SGLT2 inhibitor - associated diabetic ketoacidosis: clinical review and recommendations for prevention and diagnosis. *Clin Ther* 2016;38: 2654-2664.
41. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100: 2849-2852.
42. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis : a predictable , detectable and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015;38: 1638-1642.
43. SGLT2 inhibitors: PRAC makes recommendations to minimise risk of diabetic ketoacidosis. European Medicines Agency (Science Medicines Health). EMA/100751/2016
44. FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. FDA U.S. Food and Drug Administration , safety announcement 5/12/2015.
45. Tanaka A, Node K. Emerging roles of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in cardiology. *J Cardiol* 2017;69: 501-507.
46. Vettor R, Inzucchi SE, Fioretto P. The cardiovascular benefits of empagliflozin: SGLT2 – dependent and independent effects. *Diabetologia* 2017.
47. Marx N, McGuire DK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2016;37: 3192-3200.

Table 1

Mechanisms of the antihypertensive effects of SGLT2 inhibitors

- Natriuresis leading to volume depletion and conversion of a non dipping salt sensitive profile to a dipping non salt sensitive one
- Decrease of glucose levels and insulin resistance
- Improvement in arterial stiffness
- Decrease in body weight
- Decrease in sympathetic nervous system activity
- Decrease in serum uric acid levels
- Local inhibition of the renal renin- angiotensin axis

Table 2

Mechanisms of weight loss observed with SGLT2 inhibitors

- Loss of calories due to glucosuria
- Natriuresis and osmotic diuresis-induced volume depletion
- Increased fatty acid oxidation for energy supply

Table 3

Effects of SGLT 2 inhibitors on serum electrolytes

- Small increases in serum potassium levels possibly due to decreased insulin levels, mainly observed in patients with reduced renal function or those receiving drugs affecting potassium homeostasis, such as ACE inhibitors, sartans, heparin, spironolactone, non-steroidal anti-inflammatory drugs, etc.
- Small increases in serum magnesium levels
- Small increase in serum phosphate levels due to an increase of phosphate reabsorption in the proximal tubules leading to increased PTH secretion and possibly to detrimental effects on bone metabolism (not confirmed)

**Table 4****SGLT2 inhibitors and absence of hypoglycaemia: underlying mechanisms**

- They do not increase insulin secretion
- The increase in SGLT-1 activity limits the excess glucosuria
- The resulting hyperglucagonemia can increase liver glucose production
- The increased lipolysis increases the glucose availability to the cerebral tissue

Table 5**SGLT2 inhibitors and metabolic adaptive responses**

- Increased SGLT-1 mediated glucose reabsorption in the distal parts of the proximal renal tubules
- Increased hepatic glucose production (due to the hyperglucagonemia)
- Increased dietary intake of carbohydrates
- Increased fat oxidation leading to the production of ketones

Table 6**SGLT2 inhibitors: Side effects**

- Increased incidence of genital infections (mycotic infections due to candida)
- Increased incidence of urinary tract infections
- Euglycemic diabetic ketoacidosis
- Increased incidence of bone fractures (?) associated with small increases in serum phosphate and PTH levels but also with weight loss
- Acute deterioration of renal function, especially in elderly patients with extracellular volume depletion as well as in patients receiving drugs affecting renal function, including diuretics (mainly furosemide), RAS blockers or NSAIDs
- Small increases in LDL cholesterol levels
- Increased risk of leg amputations (?)

RAS: renin angiotensin system

NSAIDs: non steroid anti-inflammatory drugs

PTH: parathormone

Table 7

SGLT2 inhibitors: contraindications

- Decreased GFR (<45-60ml/min): decreased efficacy
- Conditions predisposing to diabetic ketoacidosis (surgery, trauma, infection, acute diseases, etc.)
- Coexistent hypovolemia, especially in patients administered drugs affecting renal function, such as diuretics (mainly furosemide), renin-angiotensin blockers or nonsteroidal anti-inflammatory agents
- Patients with Type 1 diabetes mellitus

Table 8

SGLT 2 inhibitors and cardioprotection: potential mechanisms

- Decrease of glucose levels and insulin resistance without associated hypoglycemia
- Drug-induced diuresis leading to decreased cardiac preload, decreased myocardial wall tension, and ventricular arrhythmias, without SNS overactivity as well as without electrolyte abnormalities
- Maintenance of euvolemia leading to decreased risk of hospitalization for heart failure
- Decrease of body weight and visceral fat as well as of epicardial fat with potential beneficial effects (decrease of fibrosis and inflammation, improvement of cardiac function, decrease of cardiac arrhythmias)
- Decrease of BP and arterial stiffness as well as restoration of the dipping profile of BP resulting in a decrease of cardiac afterload
- Decrease in serum uric acid levels
- Nephroprotection leading to cardioprotection
- Increased glucagon levels resulting in an improvement of myocardial cells function



- Increased ketogenesis leading to an improvement of tissue hypoxia (shift in fuel energetics)
- Increased hematocrit (due to hemoconcentration or to a direct drugs' effect on erythropoietin production) leading to an improvement in myocardial and renal tissue oxygenation
- Increased activity of SGLT-1 in the heart leading to an improvement of myocardial function and to a decrease in cardiac arrhythmias
- Small increase in serum magnesium levels, which can decrease the incidence of cardiac arrhythmias
- Decreased NHE activity in myocardial cells leading to increased calcium in mitochondria and increased energy supply
- Increased activation of AT2 receptors and angiotensin 1-7 pathway leading to vasodilation (in patients also receiving RAS blockers)
- Antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic properties
- Decreased intracellular sodium in the myocardium leading to decreased risk of arrhythmias and to an improvement in myocardial function (effects on mitochondrial function)

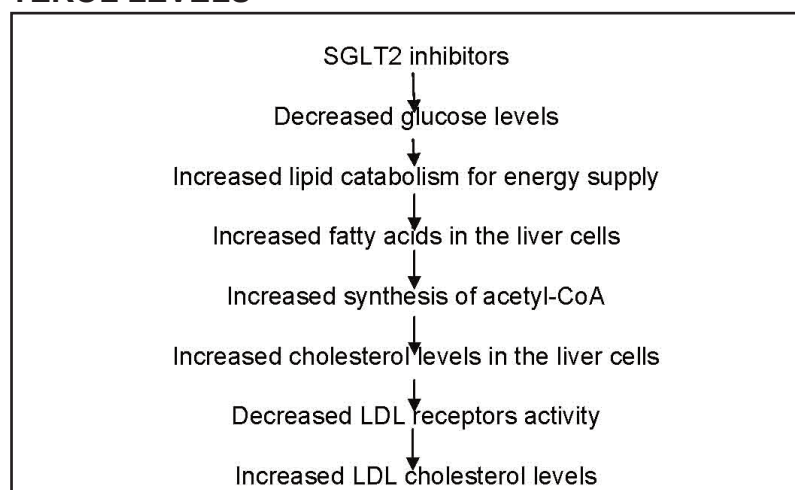
NHE: Na^+/H^+ exchanger

AT2: angiotensin II receptor type II

RAS: renin angiotensin system

Figure 1:

MECHANISM OF THE SGLT2 INHIBITORS –MEDIATED INCREASE OF LDL CHOLESTEROL LEVELS



Acetyl-coA: acetyl-coenzyme A

Figure 2: EFFECTS OF SGLT2 INHIBITORS ON THE CARBOHYDRATE METABOLISM

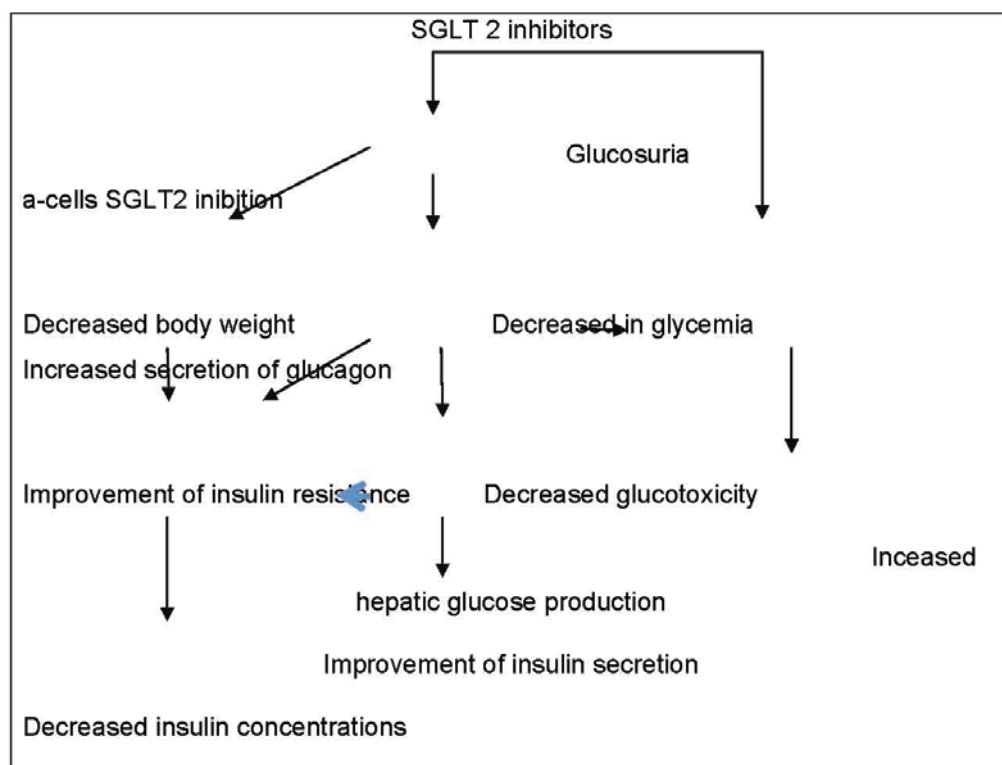


Figure 3a: EFFECT OF SGLT2 INHIBITORS ON RENAL FUNCTION (ACUTE ADMINISTRATION)

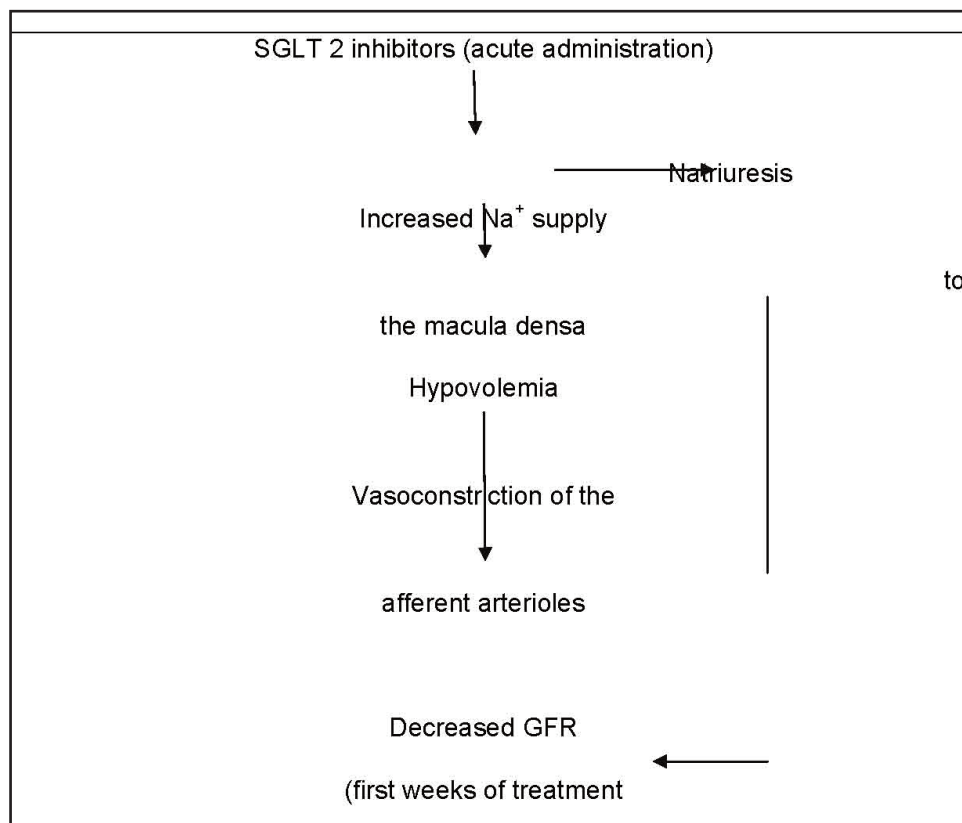
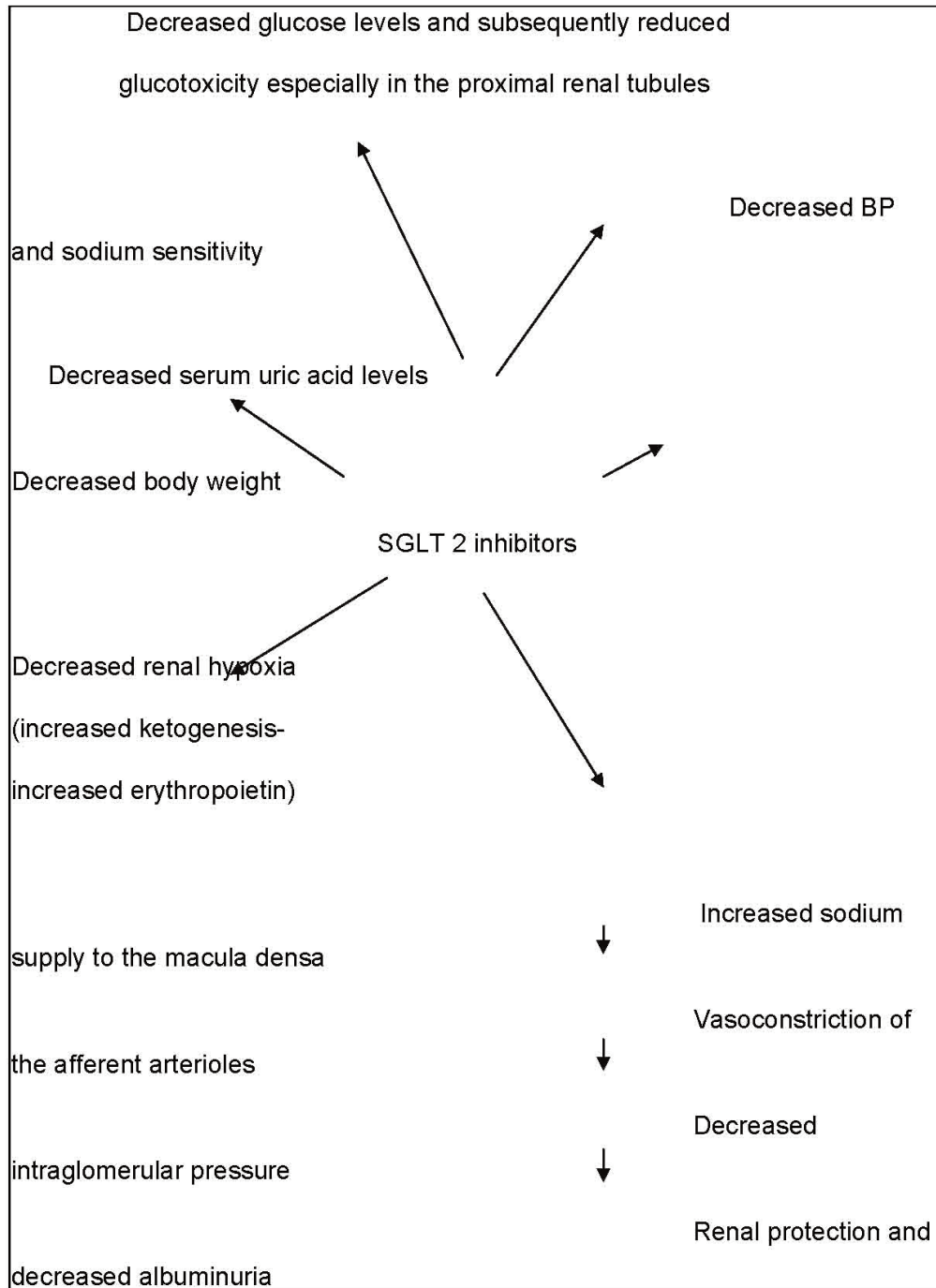


Figure 3b: EFFECTS OF SGLT2 INHIBITORS ON RENAL FUNCTION (CHRONIC ADMINISTRATION)



Κλινική φαρμακολογία βασικών ινσουλινών και έτοιμων συνδυασμών βασικής ινσουλίνης με GLP-1 ανάλογο

Β. Λαμπαδιάρη

Combination of Basal insulin and GLP-1 analogue

F. Kousathana, V. Lambadiari

2nd Dept. of Internal Medicine – Propaedeutic,
Research Institute and Diabetes Center
Attikon University Hospital
Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

Type 2 diabetes is characterised by low insulin secretion and insulin resistance, which leads to hyperglycemia (1). The treatment of T2DM aims to the prevention of acute and chronic complications and to the promotion of a good quality of life (2). HbA1c reflects the glycemic control. High levels of HbA1c are related to an increase in complications of T2DM, mortality and, consequently increases the healthcare costs (3). HbA1c <7 is a commonly accepted goal to achieve. However, it is crucial in this effort to avoid hypoglycemia, since hypoglycemia affects badly a patient's every day life (4) and even more, can result to coma and death (5). Another consequence of hypoglycemia is gain of weight which can lead to cardiovascular disease, increased mortality and healthcare costs (6).

Basal insulin analogues provide a good glycemic control through continuous insulin exposure with stable glucose levels, avoiding variability of glycemic status and episodes of hypoglycemia (7), (8). However, more than 50% of diabetic patients do not achieve HbA1c<7% (9). Patients with T2DM often hesitate to basal bolus therapy since they are afraid of hypoglycemia, gain body weight, and of starting new complicated therapies (10), so they have a poor compliance to the basal bolus therapy (11).

According to EASD guidelines for the management of hyperglycemia (8) the therapy of T2DM aims to be individualized. The target is to achieve HbA1c<7%, having avoided glucose levels great variations and episodes of hypoglycemia. In patients who do not respond to therapy after three months on metformin and a healthy lifestyle, a second antidiabetic drug should be added (i.e. a sulfonylurea, thiazolidinedione, DPP-4 inhibitor or a GLP-1 receptor agonist) or basal insulin. Patients taking basal insulin and still remaining uncontrolled have three options: switch on basal bolus therapy, mixed insulin therapy or add-on a GLP-1 receptor agonist.

GLP-1 receptor agonists, such as liraglutide, exenatide, lixisenatide and dulaglutide, decrease fasting and postprandial glucose levels without the risk of hypoglycemia (12). They imitate the action of GLP-1, a gut-derived hormone which promotes insulin action and suppresses glucagon (13).

Liraglutide promotes insulin secretion in a glucose dependent way (so reduces the risk of hypoglycemia) and, in the same time, restricts glucagon secretion (14). It also reduces gastric emptying, leading to the sense of hunger and to weight loss (14).

A combination of basal insulin and GLP-1 analogue improves glycemic control since the two components of this combination complete each other in a simultaneous regulation of both postprandial and fasting glucose levels (15). Particularly, basal insulin analogues have additive effects to GLP-1 receptor agonists since they control nocturnal and fasting glucose, lower the hypoglycemia risk compared to NPH and provoke a modest weight increase. On



the other hand, GLP-1 receptor agonists have complementary actions to basal insulin analogues, since they control postprandial glucose levels, they do not provoke hypoglycemia and they decrease body weight (16). The combinations of liraglutide, exenatide, lixisenatide and dulaglutide are confirmed. The combination of weekly exenatide and insulin has not yet been confirmed by the FDA.

Exenatide add-on insulin glargine has been shown to lead to better glycemic responses than glucose levels achieved with insulin glargine alone, in patients with >9 years of diabetes (17). It is also shown that patients taking insulin glargine alone gained weight, while those who were added with exenatide too, lost weight. Those differences were more obvious in patients with higher BMI, HbA1c and a longer duration of diabetes (17). Devries et al. have demonstrated that adding detemir basal insulin to patients taking liraglutide and metformin led to a greater decrease in HbA1c than in the patients taking only liraglutide and metformin (18). Aroda et al. have also indicated that adding insulin degludec in liraglutide decreased HbA1c level and body weight compared to liraglutide monotherapy (19). On the other hand, addition of liraglutide to basal insulin was followed by a dramatic low to HbA1c and body weight rather than basal insulin achieved all alone (20).

HbA1c and postprandial glucose levels decrease seemed to be greater when lixisenatide was added in patients taking basal insulin with or without metformin (21) or when added to the patients who took basal insulin with or without sulphonylureas than those who stayed to basal insulin monotherapy (22). Riddle MC et al., have also demonstrated that lixisenatide helps insulin action because it lowers the dose of basal insulin needed (23). The add-on of lixisenatide achieved HbA1c < 7% (without episode of hypoglycemia or weight gain) to a 29% of patients who were treated with basal insulin, compared to only a 15,5 % of patients who were treated with basal insulin and once daily rapid-acting insulin (24). Once weekly dulaglutide versus placebo, both added to titrated daily insulin glargine, was found also to improve glycemic control and weight loss, compared to placebo, after 28 weeks of treatment (25).

Fixed-dose combinations

IDegLira

Basal insulin plus Liraglutide fixed-dose (IDegLira) is a new treatment for use in combination with oral glucose-lowering agents when these alone or combined with a GLP-1 receptor agonist or basal insulin fail to regulate glucose levels in patients with T2DM. IDegLira injection is once daily. Degludec forms in the subcutaneous tissue multihexamers that are absorbed by the circulation slowly and steadily (26). It is metabolized like human insulin (27). Its elimination half-life ($t_{1/2}$) is ~ 25 h, which is independent of dose and it is depended by the rate of absorption from subcutaneous tissue (28).

Liraglutide forms an heptameric form which is slowly absorbed in circulation and restricts the action of DPP-4 (14) and its bioavailability is ~55% (29). It is metabolized like large proteins. The clearance of Liraglutide is calculated to be ~ 1.2 L/h and its plasma half life ($t_{1/2}$) is about ~ 13h (29).

IDegLira is not recommended in moderate or final stage of renal dysfunction and hepatic disease, because though Degludec has no contraindications, Liraglutide use is restricted and no studies have taken place with reference to IDeglira in hepatic disease (27).

Therapeutic efficacy of IDegLira

Degludec/Liraglutide combination through the complementary mechanisms of action of basal insulin and GLP-1 agonist may provide patients with improved glycaemic control (12). In this combination, the GLP-1 analogue reduces the need for high dose of basal insulin, does not suggest a lot of monitoring of glucose levels since it does not lead to hypoglycemia and helps to lose weight (30). Add-on therapy with once daily subcutaneous insulin degludec/liraglutide is an effective and generally well tolerated option for adult patients with inadequately controlled type 2 diabetes, providing the benefits of improved glycaemic control and bodyweight loss, while decreasing the risk of hypoglycaemia associated with insulin therapy (31).

DUAL I study has indicated a superiority of IDegLira to Liraglutide and a non inferiority to insulin Deglutece, as to HbA1c decrease, after 26 weeks of treatment, in 1663 patients with T2DM, treated already with metformin and/or pioglitazone (32).

Fewer participants taking IDegLira reported less gastrointestinal adverse events than Liraglutide, while Deglutece showed a superiority. There was no difference between the three groups as to safety. Serious adverse events occurred in 19 (2%) of 825 patients in the IDegLira group, eight (2%) of 412 in the insulin degludec group, and 14 (3%) of 412 in the liraglutide group. Moreover, add-on IDegLira led to reduction in mean systolic blood pressure (BP) of 1.8 mmHg from baseline in insulin-naïve patients, compared with 0.7 mmHg for add-on insulin degludec and 2.7 mmHg for add-on liraglutide (27). In the DUAL II study, add-on IDegLira noted a greater reduction in BP of insulin experienced T2DM patients than add-on Deglutece itself (27).

DUAL I study has shown that at week 26, in insulin treatment naïve patients with T2DM add-on IDegLira has achieved a higher reduce of HbA1c to <7% or <6,5% than with Deglutece or Liraglutide alone with 81 and 70 % of add-on insulin degludec/liraglutide recipients achieving these HbA1c targets vs. 65 and 47 % of add-on insulin degludec and 60 and 41 % of add-on liraglutide recipients (32). IDegLira achieved a greater reduce in the mean bodyweight than Deglutece or Liraglutide alone. The proportion of patients who achieved an HbA1c < 7.0 or < 6.5 % without bodyweight gain and/or hypoglycaemia was higher with add-on insulin degludec/liraglutide than add-on insulin degludec ($p < 0.0001$) (32). At week 52, reduction of HbA1c to <7% or <6,5% levels was significantly greater in add-on IDegLira than the other two groups, and the proportion of patients who achieved an HbA1c < 7.0 or < 6.5 % without bodyweight gain and/or hypoglycaemia was similar with add-on insulin degludec/liraglutide and add-on insulin degludec (32).

DUAL III study has shown that in patients taking GLP-1 receptor agonist, had uncontrolled diabetes and were switched to IDegLira, had greater reduction of HbA1c levels than in those who remained to GLP-1 agonist at week 26 (33). They had also greater reduction of the mean FPG levels and the mean nine-point SMBG profiles ($p < 0.001$). However, they had an increase of body weight, comparatively to those who remained to GLP-1 therapy.

DUAL IV study indicated that in diabetic patients taking sulphonylurea (+/- metformin) who had uncontrolled glucose levels, an add-on IDegLira led to a higher decrease in FPG levels and HbA1c than an add-on placebo at week 26 (34). They had also greater reduction of the nine-point SMBG profiles than in those taking placebo, but the latter presented greater reduction of weight than those who switched to IDegLira.

DUAL II study compared the patients being badly controlled with basal insulin and metformin with or without sulphonylureas or glinides who switched on IDegLira versus those who switched to Deglutece (35). In week 26, patients taking IDegLira had a greater decrease in HbA1c levels, greater reduction in mean FPG levels and body weight and of the nine-point



SMBG levels than those taking Deglutece.

DUAL V showed that diabetic patients treated with Glargine with uncontrolled diabetes who switched on IDegLira, had a higher reduce in HbA1c and in body weight, rather than those who remained to Glargine, but the two groups did not have a statistically important difference with reference to reduction of FPG levels (36). After 26 weeks, a significantly greater proportion of add-on IDegLira than glargine recipients achieved the HbA1c target of < 7.0 % with significantly ($p < 0.001$) greater proportions of patients in the IDegLira than in the insulin glargine group achieving the two composite endpoints of an HbA1c target of < 7.0 % without hypoglycaemia or an HbA1c target of < 7.0 % without hypoglycaemia and bodyweight gain.

Lixisenatide plus glargine

LixiLan

Lixisenatide plus glargine (LixiLan) is also a new fixed-dose combination which is prospectively coming. Lixisenatide has been recently used in combination with basal insulin therapy (37), (38) Short-acting exenatide appears more effective in controlling postprandial glucose PPG (39), whereas long-acting preparations, such as liraglutide and once-weekly exenatide, have greater effects on fasting hyperglycemia (40). Lixisenatide is a novel GLP-1RA that shares the main features of these agents but has a profile of action that appears intermediate between short-acting exenatide and longer-acting agents (40). Lixisenatide is effective administered once-daily, yet, retains the ability to reduce PPG, an effect associated with slowing of gastric emptying (41). According to Rosenstock et al., LixiLan achieved a reduction of HbA1c -1.7 % compared to only -1,3 % using glargine (42). In overweight patients with long-standing uncontrolled type 2 diabetes despite several years on basal insulin and up to two OADs iGlarLixi achieved superior improvements in glycemic control with beneficial effects on body weight, no additional risk of hypoglycemia compared with iGlar, and low rate of gastrointestinal AEs compared to data from prior studies with lixisenatide (43). LixiLan is more effective in achieving meaningful improvements in glycemic control than iGlar or Lixi alone, reaching a normal HbA1c level of 6,5%, which was attained with no weight gain and without increasing the risk of hypoglycemia, thus contrasting with the known outcomes in insulin naïve patients with type 2 diabetes initiating basal insulin treatment (44).

Cost effectiveness of basal insulin / GLP-1 analogue

A°sa Ericsson et al. have indicated that IDegLira is estimated to be cost-effective compared with commonly used intensification treatments for patients with T2DM uncontrolled with basal insulin (45). Particularly, the analysis of IDegLira versus up-titrated basal insulin in patients who had not achieved HbA1c control with basal insulin showed a QALY difference of 0.97 compared with both insulin glargine and NPH insulin. Although IDegLira was more expensive, the cost of complications were higher in these groups rather than with the combination Degludec/Liraglutide.

IDegLira was superior to basal bolus indicated a difference in QUALY 2.13, when compared with Glargine or NPH, because it led to fewer complications, fewer hypoglycemic episodes and less complexity of therapy.

With reference to the comparison of cost between IDegLira versus the basal insulin and Liraglutide the overall cost associated with IDegLira was SEK3500 lower than with liraglutide added to insulin glargine, suggesting that IDegLira treatment was dominant (45).

References

1. Eng C, Kramer CK, Zinman B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2228–34
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405–12
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2008. *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl 1):S12–54
4. Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res*. 2008;24(2):87–92
5. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1902–12
6. Odegaard K, Borg S, Persson U, Svensson M. The Swedish cost burden of overweight and obesity—evaluated with the PAR approach and a statistical modelling approach. *Int J Pediatr Obes*. 2008;3(Suppl 1):51–7
7. Sorli C. New developments in insulin therapy for type 2 diabetes. *Am J Med*. 2014;127(10 Suppl):S39–48
8. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364–79
9. Dale J, Martin S, Gadsby R. Insulin initiation in primary care for patients with type 2 diabetes: 3-year follow-up study. *Prim Care Diabetes*. 2010 Jul;4(2):85-9. doi: 10.1016/j.pcd.2010.03.001. Epub 2010 Apr 13
10. Kunt T, Snoek FJ *Int J Clin Pract Suppl*. 2009 Oct;(164):6-10. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02176.x. Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them.
11. Vijan S, Hayward RA, Ronis DL, Hofer TP. *J Gen Intern Med*. 2005 May;20(5):479-82. Brief report: the burden of diabetes therapy: implications for the design of effective patient-centered treatment regimens.
12. Goldenberg R. Insulin plus incretin agent combination therapy in type 2 diabetes: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2013;30(3):431–45
13. Carris NW, Taylor JR, Gums JG. Combining a GLP-1 receptor agonist and basal insulin: study evidence and practical considerations. *Drugs*. 2014;74(18):2141–52



14. Scott LJ. Liraglutide: a review of its use in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2014;74(18):2161–74
15. Kumar A. Insulin degludec/liraglutide: innovation-driven combination for advancement in diabetes therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(6):869–78
16. Bonde L, Vilsbøll T, Nielsen T, Bagger JI, Svare JA, Holst JJ, Larsen S, Knop FK. Reduced postprandial GLP-1 responses in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Aug;15(8):713-20. doi: 10.1111/dom.12082. Epub 2013 Mar 12
17. Diabetes Care. 2012 May;35(5):955-8. doi: 10.2337/dc11-1434. Epub 2012 Mar 19. Baseline factors associated with glycemic control and weight loss when exenatide twice daily is added to optimized insulin glargine in patients with type 2 diabetes. Rosenstock J, Shenouda SK, Bergenstal RM, Buse JB, Glass LC, Heilmann CR, Kwan AY, MacConell LA, Hoogwerf BJ
18. Hans DeVries, Stephen C. Bain, Helena W. Rodbard, Jochen Seufert, David D'Alessio, Anne B. Thomsen, Marcin Zychma, Julio Rosenstock, on behalf of the Liraglutide-Detemir Study Group. Sequential Intensification of Metformin Treatment in Type 2 Diabetes With Liraglutide Followed by Randomized Addition of Basal Insulin Prompted by A1C Targets *J Diabetes Care*. 2012 Jul; 35(7): 1446–1454. Published online 2012 Jun 12. doi: 10.2337/dc11-1928
19. Aroda et al., 2014, *Diabetologia*, 57 (Suppl. 1) Abstract 147
20. A. Ahmann, H. W. Rodbard, J. Rosenstock, J. T. Lahtela, L. de Loreda, K. Tornøe, A. Boopalan, M. A. Nauck, on behalf of the NN2211-3917 Study Group. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial *Diabetes Obes Metab*. 2015 Nov; 17(11): 1056–1064. Published online 2015 Sep 10. doi: 10.1111/dom.12539
21. Riddle M et al, POSTER 983-P, ADA, 2012
22. Y Seino, K W Min, E Niemoeller, A Takami, on behalf of the EFC10887 GETGOAL-L Asia Study Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia) *Diabetes Obes Metab*. 2012 Oct; 14(10): 910–917. Published online 2012 May 30
23. Matthew C. Riddle, Thomas Forst, Ronnie Aronson, Leobardo Sauque-Reyna, Elisabeth Souhami, Louise Silvestre, Lin Ping, Julio Rosenstock Adding Once-Daily Lixisenatide for Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Newly Initiated and Continuously Titrated Basal Insulin Glargine: A 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1) *Diabetes Care*. 2013 Sep; 36(9): 2497–2503. Published online 2013 Aug 13. doi: 10.2337/dc12-2462

24. Raccach D, Lin J, Wang E, Germé M, Perfetti R, Bonadonna RC, de Pablos-Velasco P, Roussel R, Rosenstock J J Diabetes Complications. 2014 Jan-Feb;28(1):40-4. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.10.003. Epub 2013 Oct 14. Once-daily prandial lixisenatide versus once-daily rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with basal insulin: analysis of data from five randomized, controlled trials.
25. Pozzilli P, Norwood P, Jódar E, Davies MJ, Ivanyi T, Jiang H, Woodward DB, Milicevic Z. Diabetes Obes Metab. 2017 Mar 14. doi: 10.1111/dom.12937. [Epub ahead of print] Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9).
26. Keating GM. Insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart: a review of their use in the management of diabetes mellitus. Drugs. 2013;73(6):575–93
27. Novo Nordisk A/S. Xultophy 100 units/mL ? 3.6 mg/mL solution for injection: EU summary of product characteristics. 2014. <http://www.ema.europa.eu>. Accessed 21 Jul 2015
28. Novo Nordisk A/S. Tresiba 100 units/mL solution for injection in pre-filled pen: EU summary of product characteristics. 2014. <http://www.ema.europa.eu>. Accessed 21 Jul 2015
29. Novo Nordisk A/S. Victoza 6 mg/ml solution for injection in prefilled pen: EU summary of product characteristics. 2014. <http://www.ema.europa.eu>. Accessed 21 Jul 2015
30. Ahre'n B. Insulin plus incretin: a glucose-lowering strategy for type 2-diabetes. World J Diabetes. 2014;5(1):40–51
31. Drugs. 2015 Sep;75(13):1523-34. doi: 10.1007/s40265-015-0448-0. Insulin Degludec/Liraglutide: A Review in Type 2 Diabetes. Greig SL, Scott LJ
32. Gough SC, Bode B, Woo V, et al. Efficacy and safety of a fixedratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulinnaive patients with type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(11):885–93
33. Linjawi S, Bode B, Chaykin LB, et al. Efficacy and safety of IDegLira (combination of insulin degludec ? liraglutide), in insulin-naive patients with T2D uncontrolled on GLP-1 receptor agonist (GLP-1RA) therapy [abstract no. 1002-P plus poster]. In: American Diabetes Association 75th Scientific Sessions. 2015
34. Rodbard HW, Bode B, Harris SB, et al. IDegLira in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (T2D) inadequately controlled on sulfonylureas (SU) alone or in combination with metformin: the DUAL IV study [abstract no. 1003-P plus poster]. In: American Diabetes Association 75th Scientific Sessions. 2015
35. Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). Diabetes Care. 2014;37(11):2926–33



36. Buse J, Pe´rez Manghi FC, Garcí´a-Herna´ndez PA, et al. Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) is superior to insulin glargine (IG) in A1c reduction, risk of hypoglycemia, and weight change: DUAL V study [abstract no. 166-OR]. In: American Diabetes Association 75th Scientific Sessions. 2015
37. Riddle MC, Forst T, Aronson R, Sauque-Reyna L, Souhami E, Silvestre L, Ping L, Rosenstock J. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1) Diabetes Care. 2013;36:2497–2503
38. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia) Diabetes Obes Metab. 2012;14:910–917
39. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG, GWAA Study Group Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med 2005;143:559–569
40. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006;368:1696–1705
41. Barnett AH. Lixisenatide: evidence for its potential use in the treatment of type 2 diabetes. Core Evid 2011;6:67–79
42. Rosenstock et al., Diabetes. 2014;63:A87, abstract 332-OR
43. Aroda VR, et al, Efficacy and Safety of LixiLan, a Titrable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan –L Randomised trial, Diabetes care 2016 Nov;39(11):1972-1980
44. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, Hanefeld M, Piatti P, Serusclat P, Cheng X, Zhou T, Niemoeller E, Souhami E, Davies M; LixiLan-O Trial Investigators. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. Diabetes Care. 2016 Nov;39(11):2026-2035. Epub 2016 Aug 15
45. Ericsson Å, Lundqvist A. Appl Health Econ Health Policy. 2017 Apr;15(2):237-248. doi: 10.1007/s40258-016-0301-y.
Cost Effectiveness of Insulin Degludec Plus Liraglutide (IDegLira) in a Fixed Combination for Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus in Sweden.

Κλινική φαρμακολογία γευματικών ινσουλινών και μιγμάτων

Κατερίνα Κουντούρη και Γεώργιος Δ. Δημητριάδης

*Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Μονάδα έρευνας και Διαβητολογικό
Κέντρο Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»*

Διεύθυνση για αλληλογραφία

Γεώργιος Δ. Δημητριάδης

Καθηγητής Παθολογίας, Διευθυντής Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, Μονάδας έρευνας και Διαβητολογικού Κέντρου Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν», Ρίμινι 1, 12462-Χαϊδάρι

Τηλ. 210-5831256, 6944 250718

Fax 210-5326454

Email gdimitr@med.uoa.gr

Φυσιολογία και παθοφυσιολογία της μεταγευματικής ρύθμισης της γλυκόζης

Όπως είναι γνωστό, εκτός από τις αιχμές έκκρισης της ινσουλίνης με τα γεύματα, τα β-κύτταρα εκκρίνουν συνεχώς και με σταθερό ρυθμό μικρές ποσότητες ινσουλίνης όλο το 24ωρο (**βασική ινσουλιναιμία**). Η βασική έκκριση της ινσουλίνης είναι εξαιρετικά σημαντική για την επίτευξη φυσιολογικής ομοιόστασης της γλυκόζης κατά τη διάρκεια του 24ώρου διότι καταστέλλει την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και διατηρεί την ευγλυκαιμία στις περιόδους μεταξύ των γευμάτων και ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της νύχτας (**Εικόνα 1**). Η ινσουλίνη καταστέλλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης: (1) με **έμμεσους μηχανισμούς** (καταστολή της έκκρισης γλυκαγόννης, καταστολή της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό και της πρωτεόλυσης στο μυϊκό ιστό και μείωση των υποστρωμάτων της γλυκονεογένεσης, καθώς και μέσω του υποθαλάμου, (2) με **άμεσους μηχανισμούς** (μεταβολές στη δραστηριότητα των ενζύμων ρύθμισης της γλυκονεογένεσης).

Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) η βασική έκκριση ινσουλίνης υπολείπεται και τα επίπεδα γλυκαγόννης και ελεύθερων λιπαρών οξέων νηστείας είναι υψηλά με αποτέλεσμα η ηπατική παραγωγή γλυκόζης να αυξάνει. Η χορήγηση αναλόγων ινσουλίνης βραδείας δράσης καταστέλλει την αυξημένη παραγωγή γλυκόζης με άμεση δράση στο ήπαρ και έμμεσα με μείωση της γλυκαγόννης και της λιπόλυσης. Γι αυτό το λόγο, οι αλγόριθμοι της Αμερικανικής και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας για την θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ2 (ADA/EASD 2017) αλλά και της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας (Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς 2017) συστήνουν την έγκαιρη προσθήκη βασικής ινσουλίνης στα αντιδιαβητικά δισκία (ακόμα και σε δεύτερο στάδιο μετά τη μετφορμίνη) αν αυτά αποτύχουν να διατηρήσουν την HbA1c<7%.

Μετά τα γεύματα, οι μηχανισμοί ρύθμισης της ομοιόστασης της γλυκόζης είναι πιο περίπλοκοι και αφορούν έναν εξαιρετικά συντονισμένο συνδυασμό της έκκρισης και της δράσης της ινσουλίνης στους ιστούς-στόχους. Η **έκκριση της ινσουλίνης** αυξάνει ταχύτατα με την έναρξη του γεύματος και φτάνει στο μέγιστο μέσα σε 45 περίπου λεπτά. Η **άμεση** ανταπόκριση των β-κυττάρων στην είσοδο της γλυκόζης στην κυκλοφορία μετά την απορρόφηση από τον γαστρεντερικό σωλήνα και η **ταχύτατη αύξηση της ινσουλίνης** παίζουν καθοριστικό ρόλο στον έλεγχο της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας διότι: (1) εξασφαλίζουν χαμηλές διακυμάνσεις των επιπέδων της γλυκόζης στην κυκλοφορία κατά τη μεταγευματική περίοδο, (2)



καταστέλλουν ταχύτατα την έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα με τοπικό (παρακρινικό) μηχανισμό στα νησίδια, (3) καταστέλλουν την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης, (4) αυξάνουν τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης η οποία καθαίρει τα τριγλυκερίδια του γεύματος από την κυκλοφορία και καταστέλλουν την ορμονο-ευαίσθητη λιπάση και την ενδογενή λιπόλυση, (5) εξασφαλίζουν την σταδιακή αύξηση της κατανάλωσης της γλυκόζης από τον μυϊκό ιστό με αποτέλεσμα την επάνοδο της γλυκόζης στα φυσιολογικά (προγευματικά) επίπεδα μέσα σε 3-4 ώρες μετά το γεύμα (**Εικόνα 2**). Στην εξασφάλιση της ευγλυκαιμίας μετά το γεύμα, σημαντικό ρόλο παίζει και η αύξηση της έκκρισης του GLP-1 η οποία διευκολύνει την γλυκοζο-εξαρτώμενη αύξηση της ινσουλίνης ενώ παράλληλα ρυθμίζει τον ρυθμό της γαστρικής κένωσης ώστε να επιτυγχάνεται σταδιακή (κατά ώσεις) και όχι μαζική είσοδος των τροφών στον γαστρεντερικό σωλήνα.

Η **δράση της ινσουλίνης** κατά την μεταγευματική περίοδο έχει να κάνει κυρίως με την αύξηση της κατανάλωσης γλυκόζης από τον μυϊκό ιστό (80%) και πολύ λιγότερο από τον λιπώδη (20%). Καθοριστική σημασία για την δράση της ινσουλίνης στον μυϊκό ιστό μετά το γεύμα έχει η καταστολή της λιπόλυσης στον λιπώδη ιστό και η μείωση των συγκεντρώσεων των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα.

Η παθοφυσιολογία της **μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας** διαφέρει στους δυο τύπους διαβήτη. Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) οφείλεται αποκλειστικά σε απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης λόγω καταστροφής των β-κυττάρων με ανοσοποιητικό μηχανισμό. Στο ΣΔ2, η μεταγευματική υπεργλυκαιμία οφείλεται:

(1) Σε διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης με παθολογική ανταπόκριση των β-κυττάρων στα ερεθίσματα (γλυκόζη, αμινοξέα και ελεύθερα λιπαρά οξέα). Η έκκριση της ινσουλίνης στην αρχή του γεύματος καθυστερεί (κατάργηση της πρώτης φάσης) με αποτέλεσμα την αύξηση της δεύτερης φάσης και τη δημιουργία υπερινσουλιναιμίας (**Εικόνα 3**). Η σημασία της πρώτης φάσης έκκρισης της ινσουλίνης αποδείχθηκε σε ασθενείς με ΣΔ2, στους οποίους χορηγήθηκε νατεγλινίδη (εκκριταγωγό της ινσουλίνης με ταχεία ανταπόκριση) με αποτέλεσμα τη μείωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας και την καταστολή της ενδογενούς λιπόλυσης στον λιπώδη ιστό.

(2) Στην αντίσταση των ιστών (κυρίως του μυϊκού) στην ινσουλίνη η οποία οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην αύξηση της λιπόλυσης στον λιπώδη ιστό με επακόλουθη αύξηση των επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα.

Ρύθμιση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας

Οι στρατηγικές για τη βελτίωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας στον ΣΔ είναι:

1. Σταδιακή προσθήκη αναλόγων ινσουλίνης ταχείας δράσης
2. Ανάλογα ινσουλίνης ταχύτερης απορρόφησης και δράσης
3. Ανάλογα GLP-1 (τα γευματικά αλλά και τα μακράς δράσης)
4. Αναστολείς των α-γλυκοσιδασών (ακαρβόζη)

Όσον αφορά τη χορήγηση ινσουλίνης στον ΣΔ1 και ΣΔ2, η ρύθμιση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας προϋποθέτει τη **σωστή δόση** (ανάλογα με το γεύμα) και τον **σωστό χρόνο** χορήγησης της γευματικής ινσουλίνης. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η ινσουλίνη μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης είναι: (1) η βασική ινσουλίνη μειώνει την υπεργλυκαιμία νηστείας με κατα-

στολή της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης στο ήπαρ και μείωση της λιπόλυσης στον λιπώδη ιστό, (2) η ινσουλίνη ταχείας δράσης μειώνει την μεταγευματική υπεργλυκαιμία με αύξηση της κατανάλωσης γλυκόζης στον μυϊκό κυρίως ιστό και μείωση της λιπόλυσης στον λιπώδη ιστό (**Εικόνα 4**).

Ταχείας δράσης (γευματικές) ινσουλίνες είναι:

(1) η **ανθρώπινη ινσουλίνη** η οποία παράγεται βιοσυνθετικά και το μόριο της είναι ταυτόσημο με την ενδογενή ινσουλίνη. Μειονέκτημα είναι η αργή απορρόφηση από τον υποδόριο ιστό μετά την ένεση (τα μόρια της ινσουλίνης βρίσκονται στο ενέσιμο διάλυμα υπό μορφή εξαμερών) με αποτέλεσμα η φαρμακοκινητική της να διαφέρει από την κινητική της ενδογενούς ινσουλίνης στην κυκλοφορία μετά το γεύμα (**Εικόνα 5**) και επομένως η χρήση της για την κάλυψη των γευμάτων να είναι προβληματική. Για να επιτύχει κανείς ικανοποιητικό αποτέλεσμα με την ανθρώπινη ινσουλίνη πρέπει να τη χορηγήσει 30 ή και 60 λεπτά πριν από το γεύμα (**Εικόνα 6**) με κίνδυνο προ-γευματικής υπογλυκαιμίας. Επίσης, η μεγάλη διάρκεια δράσης (άνω των 6 ωρών ανάλογα με τη δόση) προδιαθέτει σε μεταγευματικές υπογλυκαιμίες.

(2) **Τα ανάλογα ινσουλίνης ταχείας δράσης** έχουν προκύψει από την αντικατάσταση ορισμένων αμινοξέων στο μόριο της ινσουλίνης με άλλα τα οποία δεν έχουν πολικότητα με αποτέλεσμα την απουσία εξαμερών στο ενέσιμο διάλυμα και την ταχύτερη απορρόφηση από τον υποδόριο ιστό μετά την ένεση (**Εικόνα 8**). Τα πλεονεκτήματα των αναλόγων ταχείας δράσης έναντι της ανθρώπινης ινσουλίνης είναι: (α) Χορηγούνται στην αρχή του γεύματος, (β) μιμούνται σχεδόν το φυσιολογικό προφίλ της ινσουλίνης, (γ) επιτυγχάνουν σχεδόν φυσιολογική γλυκαιμική ρύθμιση μετά το γεύμα και (δ) μειώνουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας στα διαστήματα μεταξύ των γευμάτων.

Εάν η βασική ινσουλίνη επιτύχει να ρυθμίσει την γλυκόζη νηστείας αλλά αποτύχει να μειώσει την $HbA_{1c} < 7\%$ (ένδειξη ότι αυξάνουν οι μεταγευματικές τιμές γλυκόζης) προστίθεται στο θεραπευτικό σχήμα μια ένεση αναλόγου ταχείας δράσης πριν το κύριο γεύμα της ημέρας (basal plus). Επί αποτυχίας αυτού του σχήματος προχωράμε σε πλήρη εντατικοποίηση (basal bolus) με μια ένεση αναλόγου ταχείας δράσης πριν από κάθε κύριο γεύμα. Λόγω του φυσιολογικού φαρμακοκινητικού τους προφίλ τα ανάλογα ταχείας δράσης είναι πολύ πιο δραστικά από την ανθρώπινη ινσουλίνη. Δεν υπάρχουν κανόνες για την δοσολογία η οποία πρέπει να εξατομικεύεται (εξαρτάται από το είδος του φαγητού, την φυσική κατάσταση, την ηλικία, την ώρα της ημέρας κλπ). Μια γενική σύσταση για να αρχίσει κανείς τη θεραπεία είναι 4 μονάδες αναλόγου, ή 0.1 μονάδες ανά χιλιόγραμμο βάρους σώματος ή το 10% της δόσης της βασικής ινσουλίνης ανά γεύμα.

Σημαντικός παράγων διακύμανσης των επιπέδων της ινσουλίνης στην κυκλοφορία μετά την ένεση (ο οποίος καθορίζει σε μεγάλο βαθμό και τις μεταγευματικές διακυμάνσεις της γλυκόζης) είναι η ταχύτητα απορρόφησης από τον υποδόριο ιστό η οποία επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες (**Εικόνα 9**). Τονίζεται ιδιαίτερα η λιπο-υπερτροφία η οποία είναι αρκετά συχνή σε ασθενείς που κάνουν εντατικοποιημένα σχήματα ινσουλινοθεραπείας.

(3) Τελευταία, αναπτύσσονται σκευάσματα γευματικών ινσουλινών με **υπερ-ταχεία δράση** η οποία εξασφαλίζεται με την αύξηση της ταχύτητας απορρόφησης από τον υποδόριο ιστό μετά την ένεση. Μηχανιστικοί τρόποι οι οποίοι δοκιμάζονται ώστε να αυξηθεί η ταχύτητα απορρόφησης της ινσουλίνης είναι η τοπική αύξηση της ροής του αίματος στην περιοχή της



ένεσης, η χρησιμοποίηση ειδικών μικρο-βελονών ώστε να χορηγείται η ινσουλίνη στο χόριο αντί στον υποδόριο ιστό, η εισπνεόμενη ινσουλίνη και η χορήγηση της ινσουλίνης διαδερμικά υπό πίεση με συσκευές (jet injectors) αντί για βελόνες. Άλλες προσπάθειες αφορούν την προσθήκη εκδόχων στο ενέσιμο διάλυμα τα οποία βοηθούν να διατηρούνται τα μόρια της ινσουλίνης σε μορφή μονομερών εξασφαλίζοντας την άμεση απορρόφηση τους μετά την ένεση, έχει δε δοκιμασθεί και η προσθήκη υαλουρονιδάσης η οποία διευκολύνει τη διάχυση από τον υποδόριο ιστό προς την κυκλοφορία.

Πρόσφατα, αναπτύχθηκε η πρώτη υπερ-ταχείας δράσης ινσουλίνη “faster-acting insulin aspart” με την προσθήκη εκδόχων (L-αργινίνη και νιασιναμίδη). Το νέο αυτό σκεύασμα δοκιμάστηκε σε ασθενείς με ΣΔ1 και έδειξε ταχύτατη αύξηση της ινσουλίνης στην κυκλοφορία (μέσα σε 30 λεπτά μετά την ένεση) και απόλυτα φυσιολογικό φαρμακοκινητικό προφίλ καθώς και μεγαλύτερη μείωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας σε σύγκριση με τα ανάλογα ινσουλίνης ταχείας δράσης.

Στις θεραπευτικές επιλογές υπάρχουν και τα **μίγματα ινσουλίνης** τα οποία είναι ανάμιξη δυο ινσουλινών μέσα στο ίδιο διάλυμα, της NPH (ινσουλίνη ενδιάμεσης δράσης) και ενός αναλόγου ταχείας δράσης. Το γεγονός όμως ότι συνυπάρχουν δυο ινσουλίνες με εντελώς διαφορετική φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική συμπεριφορά, κάνει τα μίγματα εξαιρετικά δύσχρηστα στην κλινική πράξη. Ενώ η συνχορήγηση αναλόγων βασικής ινσουλίνης και αναλόγων ινσουλίνης ταχείας δράσης έχει αποδειχθεί εξαιρετικά δραστική στα εντατικοποιημένα σχήματα, δεν ισχύει το ίδιο με τα μίγματα ινσουλίνης. Η NPH είναι ινσουλίνη με 12ωρη διάρκεια και επομένως πρέπει να χορηγείται το λιγότερο δυο φορές την ημέρα (πρωί και βράδυ). Επίσης, η NPH απέχει πολύ από το να χαρακτηριστεί βασική διότι έχει κορυφή δράσης η οποία είναι 4-6 ώρες μετά την χορήγηση και επομένως προδιαθέτει σε υπογλυκαιμίες πολλές ώρες μετά το γεύμα (**Εικόνα 9**). Τα **μειονεκτήματα** των μιγμάτων ινσουλίνης είναι σημαντικά: **(1)** το μη φυσιολογικό φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό προφίλ οδηγεί σε υπερινσουλιναιμία, αύξηση του κινδύνου σοβαρών υπογλυκαιμιών (το μεσημέρι αλλά και την νύχτα κατά τη διάρκεια του ύπνου οι οποίες είναι ιδιαίτερα επικίνδυνες) και αύξηση του βάρους σώματος, **(2)** δεν είναι εύκολη η τιτλοποίηση για την επίτευξη του στόχου της γλυκαιμικής ρύθμισης. Για παράδειγμα, για να τιτλοποιήσουμε μια ένεση μίγματος πριν το βραδινό γεύμα, η μεν NPH θα πρέπει να τιτλοποιηθεί με βάση τις πρωϊνές τιμές γλυκόζης νηστείας το δε ανάλογο ταχείας δράσης με βάση τις μεταγευματικές τιμές γλυκόζης. Αυτό όμως είναι πρακτικά αδύνατο όταν στην ίδια δόση παίρνει κανείς και τις δυο ινσουλίνες συγχρόνως. **(3)** Η συνύπαρξη και των δυο ινσουλινών στο ίδιο διάλυμα δημιουργεί ίζημα και απαιτείται εξαιρετικά καλή ανάμιξη πριν την ένεση. Σε αντίθετη περίπτωση η δόση των ινσουλινών την οποία λαμβάνει ο ασθενής μπορεί να αλλάζει από τη μια ένεση στην άλλη με ολέθρια αποτελέσματα για την γλυκαιμική ρύθμιση.

Τα μίγματα ινσουλίνης μπορεί να είναι χρήσιμα σε ορισμένες περιπτώσεις στις οποίες ο ασθενής: **(1)** έχει καθορισμένα ωράρια γευμάτων, σταθερές διατροφικές συνήθειες, χωρίς ιδιαίτερα μεταβαλλόμενες ποσότητες υδατανθράκων στα γεύματα, **(2)** έχει μη μεταβαλλόμενες δραστηριότητες από μέρα σε μέρα, με σταθερά και προβλέψιμα ωράρια εξόδου, κίνησης και απασχόλησης, **(3)** είναι άτομο μεγάλης ηλικίας όπου οι στόχοι της HbA1c δεν είναι ιδιαίτερα χαμηλοί.

Θεραπευτικές επιλογές για τη διαχείριση της υπεργλυκαιμίας στο ΣΔ2

Όσον αφορά τη ρύθμιση της συνολικής υπεργλυκαιμίας κατά τη διάρκεια του 24ώρου, τρεις παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη: (1) η βασική υπεργλυκαιμία, (2) η μεταγευματική υπεργλυκαιμία, (3) η διακύμανση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα στο 24ωρο. Αν και η HbA1c έχει καθιερωθεί στο ΣΔ2 ως ο κύριος δείκτης του βαθμού έκθεσης των ιστών στη γλυκόζη, η μέτρηση της δε δίνει ειδικές πληροφορίες για το ποιος από τους τρεις αυτούς παράγοντες ευθύνεται περισσότερο για τη μεταβολική απορρύθμιση σε κάθε ασθενή ώστε να σχεδιασθεί εξατομικευμένη και αποτελεσματική θεραπεία. Μελέτες σε ασθενείς με ΣΔ2 έδειξαν ότι: (1) όταν η HbA1c είναι <8%, η συνεισφορά της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας στη συνολική υπεργλυκαιμία είναι πιο σημαντική από τη συνεισφορά της βασικής υπεργλυκαιμίας, (2) όταν η HbA1c είναι 8-9% η μεταγευματική και η βασική υπεργλυκαιμία συμμετέχουν ισότιμα (3) σε HbA1c>9% η συνεισφορά της βασικής υπεργλυκαιμίας υπερέχει. Οι πληροφορίες αυτές είναι κλινικά χρήσιμες για τις αποφάσεις των θεραπευτικών επιλογών στην έναρξη της θεραπείας ασθενών με ΣΔ2.

Σε αστοχία των αντι-διαβητικών δισκίων να ρυθμίσουν τη γλυκόζη, ο κλασσικός τρόπος εντατικοποίησης της θεραπείας είναι με την προσθήκη βασικής ινσουλίνης. Επί αποτυχίας αυτού του συνδυασμού, η κλασσική επιλογή (σύμφωνα με τους αλγόριθμους της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας 2017 και των ADA/EASD 2017) είναι η προσθήκη αναλόγων ινσουλίνης ταχείας δράσης (lispro, glulisine, aspart) αρχικά μια φορά πριν το κύριο γεύμα (basal plus) και στη συνέχεια σε πλήρη εντατικοποίηση με τη χορήγηση τους πριν από όλα τα γεύματα (basal bolus). Η σύγχρονη και πιο ασφαλής εναλλακτική λύση σε αυτό το συνδυασμό είναι η προσθήκη αναλόγων του GLP1 στη βασική ινσουλίνη αντί των αναλόγων ινσουλίνης ταχείας δράσης.

Συμπερασματικά, σήμερα υπάρχουν εξαιρετικές κατηγορίες φαρμάκων οι συνδυασμοί των οποίων μπορούν να πετύχουν άριστη ρύθμιση στο ΣΔ2. Σημαντικό όμως είναι να θυμόμαστε ότι: (1) τα θεμέλια για την επιτυχία όλων των θεραπευτικών επιλογών είναι η δίαιτα και η άσκηση (2) αν και οι αλγόριθμοι προσφέρουν σημαντική βοήθεια στις θεραπευτικές επιλογές, εκείνο που έχει τη μεγαλύτερη σημασία είναι η **εξατομίκευση της θεραπείας**. Η καλή γνώση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών σε κάθε στάδιο του ΣΔ2 και των ιδιοτεροτήτων κάθε διαβητικού ασθενούς είναι εκείνα που θα συμβάλλουν καθοριστικά στην επιλογή των κατάλληλων θεραπευτικών συνδυασμών, οι οποίοι θα οδηγήσουν σε καλή μεταβολική ρύθμιση και αποφυγή των χρόνιων επιπλοκών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Diabetes Association "Standards of Diabetes Care: approaches to glycemic treatment", Diabetes Care 2017; 40 (Suppl 1): 64-74
2. Bellido V, Suarez L, Rodriquez MG et al, Comparison of basal-bolus and premixed insulin regimens in hospitalized patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2015; 38: 2211-16
3. Buse JB, Peters A, Russell-Jones D, et al. Is insulin the most effective injectable antihyperglycaemic therapy? Diabetes Obesity and Metabolism 2015; 17: 145-151
4. DeFronzo R, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care 2013; 36 (Suppl 2): 127-138
5. Dimitriadis G., Gerich J.: Importance of timing of preprandial subcutaneous insulin admin-



istration in the management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1983; 6: 374-377

6. Dimitriadis G., Hatzigelaki E., Alexopoulos E et al. Effects of the disaccharidase inhibitor Miglitol on meal glucose tolerance and timing of insulin administration in patients with Type I diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1991; 14: 393-398

7. Dimitriadis G, Boutati E, Lambadiari P et al. Restoration of early insulin secretion after a meal in type 2 diabetes: effects on lipid and glucose metabolism. *Eur J Clin Invest* 2004; 34:490-497

8. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V et al. Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diab Res Clin Pract* 2011; 93 (Suppl 1): 52-59

9. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία: “Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του διαβητικού ασθενούς” 2017

10. Fath M, Danne T, Biester T et al, Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2017; DOI 10.1111/pedi.12506

11. Gallwitz B, Bretzel R. How do we continue treatment in patients with type 2 diabetes when therapeutic goals are not reached with oral antidiabetic agents and lifestyle? Incretin versus insulin treatment. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl 2): 180-189

12. Holman R, Farmer A, Davies M et al, Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1736-47

13. Μήτρου Π, Σιμιτζή Ε, Δημητριάδης Γ. Η παθοφυσιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Στο Μυγδάλης Η (επιμέλεια έκδοσης): Στρατηγικές στο σακχαρώδη διαβήτη 2016. Ιατρικές Εκδόσεις Ζήτα, σελ. 33-53, 2016.

14. Monnier L, Colette C. Postprandial and basal hyperglycaemia in type 2 diabetes: Contributions to overall glucose exposure and diabetic complications. *Diabetes and Metabolism* 2015; 41 (Suppl 6): 9-15

15. Porcellati F, Lucidi P, Bolli GB, Fanelli CG. GLP-1 RAs as compared to prandial insulin after failure to basal insulin in type 2 diabetes: lessons from the 4B and Get-Goal DUO 2 trials. *Diabetes and Metabolism* 2015; 41 (Suppl 6): 16-20

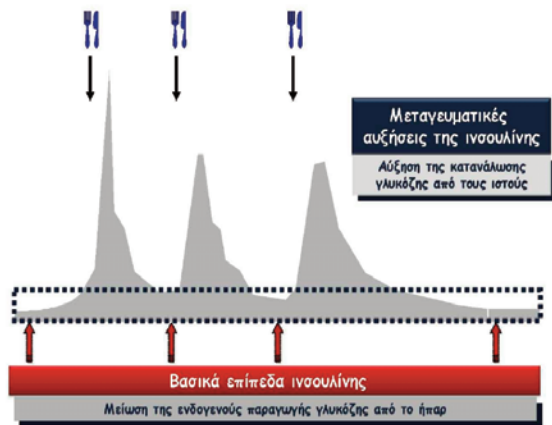
16. Riddle M. Basal glucose can be controlled but the prandial problem persists. *Diabetes Care* 2017; 40: 291-300

17. Swinnen S, Hoekstra J, DeVries H. Insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl 2): 253-59

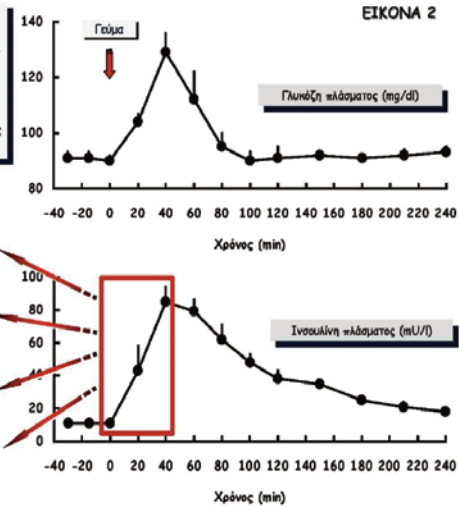
18. Tsapas A, Karaggianis Th, Bekiari E. Premixed insulin regimens for type 2 diabetes. *Endocrine* 2016; 51: 387-89

19. Weng J, Li Y, Xu W et al, Effect of intensive insulin therapy on b-cell function and glycemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicenter randomized parallel group trial. *Lancet* 371: 1753-60, 2008

ΕΙΚΟΝΑ 1: Διακυμάνσεις των επιπέδων της ινσουλίνης πλάσματος σε υγιείς



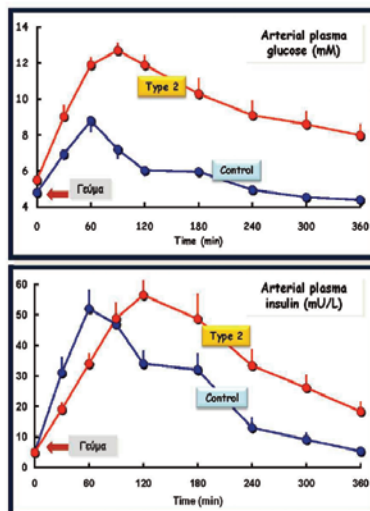
Η ταχύτατη αύξηση της ινσουλίνης στην αρχή του γεύματος είναι αναγκαία για την φυσιολογική διαχείριση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας (τα αποτελέσματα της εικόνας αφορούν χορήγηση γεύματος σε υγιείς)



ΕΙΚΟΝΑ 2

ΕΙΚΟΝΑ 3

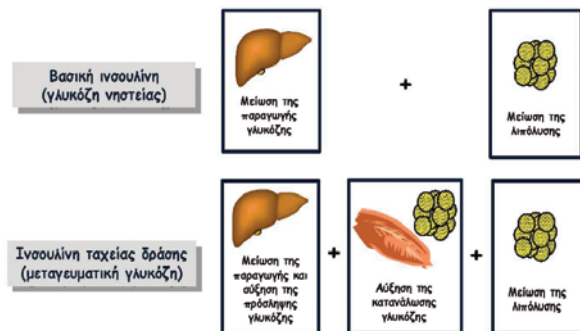
Στον ΣΔ2 η αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης στην αρχή του γεύματος καθυστερεί με αποτέλεσμα τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία (σ' αυτό συνεπείφεται και η αντίσταση του μυϊκού ιστού στην ινσουλίνη)



Dimitriadis G et al.
Eur J Clin Invest 34: 490-497, 2004

ΕΙΚΟΝΑ 4

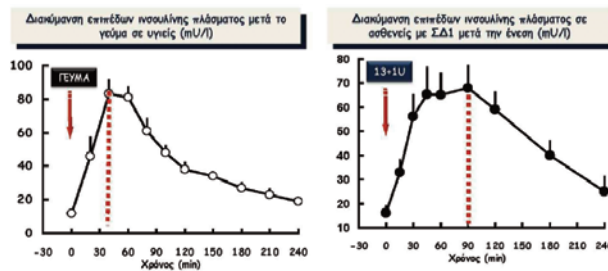
Οι μηχανισμοί με τους οποίους η βασική και η ταχεία δράση ινσουλίνης μειώνουν τα επίπεδα της γλυκόζης (νηστείας και μεταγευματικής) στο αίμα



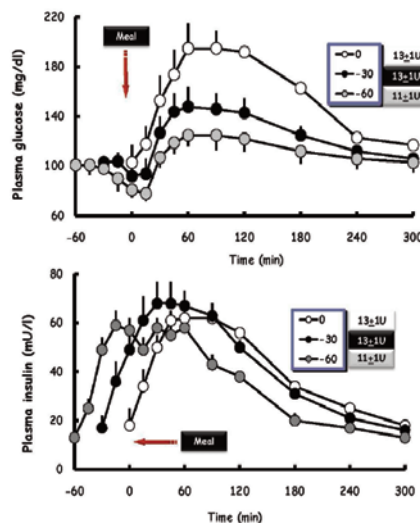
Συμετάληψη Ε. Δημητριάδης Γ. Ενίσχυση των αποτελεσμάτων της διαχείρισης του ΣΔ2 με τη βοήθεια της ινσουλίνης (Διακοσμητική διαφήμιση) Η διακοσμητική διαφήμιση αφορά στην προώθηση φαρμάκων, υπηρεσιών ή προϊόντων (Παράρτημα 2, αρ. 725-734, 2017), 2016

ΕΙΚΟΝΑ 5: ΙΝΣΟΥΛΙΝΕΣ ΤΑΧΕΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ - ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ (1)

	ΧΡΟΝΟΣ ΔΡΑΣΗΣ (Ωρες)	Έναρξη	Κορυφή	Συνολική διάρκεια
Ανθρώπινη ινσουλίνη	0.5	1-2	5-6	
• Actrapid®				
• Humulin Regular®				



Dimitriadis G. et al. Diabetes Care 14: 393-98, 1991



ΕΙΚΟΝΑ 6

Υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης ταχείας δράσης σε ασθενείς με ΣΔ1 αμέσως πριν (λευκοί κύκλοι), 30 λεπτά πριν (μαύροι κύκλοι) ή 60 λεπτά πριν το γεύμα (γκρι κύκλοι). Τα αποτελέσματα τεκμηριώνουν τη σημασία της έγκαιρης αύξησης της ινσουλίνης στην αρχή του γεύματος για την ρύθμιση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας

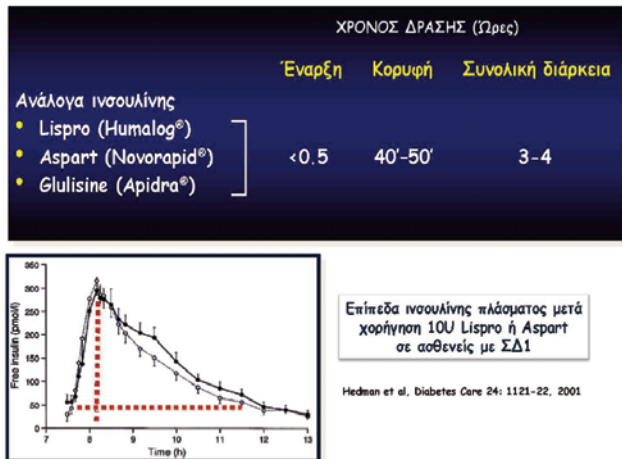
Dimitriadis G and Gerich J
Diabetes Care 6:374, 1983

Dimitriadis G et al.
Diabetes Care 14: 393-98, 1991



ΕΙΚΟΝΑ 7

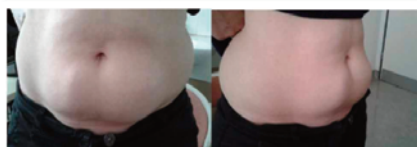
ΙΝΣΟΥΛΙΝΕΣ ΤΑΧΕΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ - ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ (2)



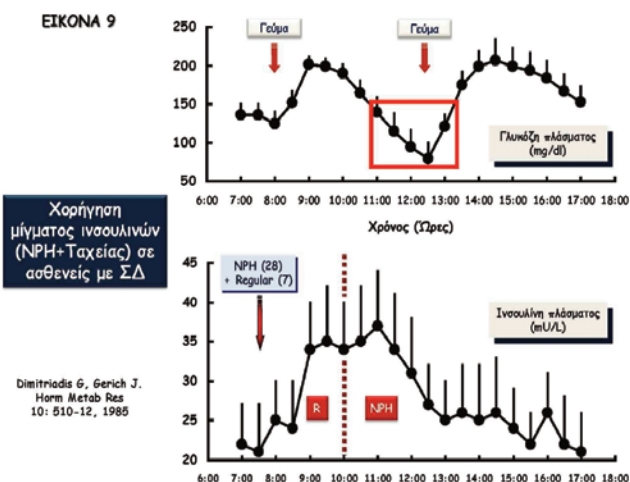
ΕΙΚΟΝΑ 8

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΤΑΧΥΤΗΤΑ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

- **Σημείο χορήγησης:**
 - Ανατομική περιοχή (Κοιλιά > Βραχίονας > Μηρός > Γλουτός)
 - Οδός (Ενδομυϊκή > Υποδόρια)
 - Λιπο-υπερτροφία
- **Άλλοι παράγοντες:**
 - Θερμοκρασία
 - Άσκηση
 - Αγγειοσύσπαση

Εικόνα
Λιπο-υπερτροφίας
σε ασθενή με ΣΔ1

ΕΙΚΟΝΑ 9



Κλινική φαρμακολογία των αντιαρρυθμικών φαρμάκων

Παναγιώτης Γ. Κοραντζόπουλος

Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Αρρυθμιολόγος, Α' Καρδιολογική Κλινική Ιατρικής
Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Σοφία Π. Πλακούτση

Νοσηλεύτρια Τ.Ε. Αιμοδυναμικού Εργαστηρίου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων,
Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Εισαγωγή

Οι καρδιακές αρρυθμίες αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στον αναπτυγμένο κόσμο και συμβάλλουν στην περιπλοκότητα της αντιμετώπισης ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα αλλά και ασθενών με οξέα παθολογικά προβλήματα. Παρά την εκτεταμένη εφαρμογή επεμβατικών μεθόδων όπως της κατάλυσης και της εμφύτευσης απινιδιστών και βηματοδοτών στην αντιμετώπιση αρρυθμιών, η χρήση αντιαρρυθμικών φαρμάκων (ΑΦ) συνεχίζει να αποτελεί σημαντική θεραπευτική μέθοδο, είτε μεμονωμένα είτε συμπληρωματικά στις προαναφερθείσες επεμβατικές στρατηγικές. Επίσης, πολύ χρήσιμη είναι η χορήγηση ΑΦ σε επείγουσες καταστάσεις όπου η άμεση εφαρμογή επεμβατικών μεθόδων είναι ανέφικτη.

Τα ΑΦ χρησιμοποιούνται κυρίως για τον τερματισμό καρδιακών αρρυθμιών αλλά και για την πρόληψη υποτροπής αυτών καθώς και για την επιβράδυνση της καρδιακής συχνότητας στη διάρκεια τους. Σπανιότερα, ΑΦ χορηγούνται για έλεγχο συμπτωμάτων. Επίσης μερικά από αυτά διευκολύνουν την ηλεκτρική ανάταξη αρρυθμιών. Τα περισσότερα από τα κλασσικά ΑΦ δρουν μπλοκάροντας ιοντικά κανάλια στα καρδιομυοκύτταρα ή αλληλεπιδρώντας με μεμβρανικούς υποδοχείς που ρυθμίζουν ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες.

Περιορισμοί στη Χρήση Αντιαρρυθμικών Φαρμάκων

Γενικά τα ΑΦ έχουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα. Δηλαδή ακόμα και αν δίνονται με κατάλληλη ένδειξη στη σωστή δόση μπορεί να αποτύχουν στο κλινικό αποτέλεσμα. Επίσης η διατήρηση σταθερών θεραπευτικών επιπέδων για πολλά από αυτά είναι δύσκολη. Επιπλέον, έχουν συχνές παρενέργειες και ανεπιθύμητες δράσεις οπότε χρειάζεται τακτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια χορήγησής τους. Άλλη μια 'σκοτεινή πλευρά' των ΑΦ είναι η δυνητική προαρρυθμική τους δράση. Συγκεκριμένα, πολλά ΑΦ μπορεί μερικές φορές να επιδεινώσουν ή να προκαλέσουν αρρυθμίες ιδίως σε ασθενείς με δομικές καρδιοπάθειες. Αυτή η προαρρυθμική δράση αποτελεί σημαντικό εμπόδιο στην ευρεία χρήση των ΑΦ.

Κλινική Ταξινόμηση

Σε αυτή την ταξινόμηση τα ΑΦ χωρίζονται σε 3 ομάδες σύμφωνα με τα κύρια σημεία δράσης στην άθικτη καρδιά.

Σημείο Δράσης	Παραδείγματα Αντιαρρυθμικών
Κολποκοιλιακός κόμβος	Β-αναστολείς, Βεραπαμίλη, Διλτιαζέμη, Δαχτυλίτιδα



Κοιλίες	Λιδοκαΐνη, Μεξιλετίνη
Κόλποι, Κοιλίες, Παραπληρωματικά δεμάτια	Κινιδίνη, Δισοπυραμίδη, Αμιωδαρόνη, Φλεκαϊνίδα, Προπαφαινόνη, Προκαϊναμίδη, Σοταλόλη

Ηλεκτροφυσιολογική Ταξινόμηση Vaughan Williams

Κλάση	Φάρμακα	Βασικός μηχανισμός	Ηλεκτροφυσιολογική επίδραση
I		Αποκλεισμός καναλιών Na^+	Ελάττωση κλίσης της φάσης 0 και της κορυφής του δυναμικού ενεργείας
Ia	Κινιδίνη, Ποκαϊναμίδη Δισοπυραμίδη	Μέτρια επίδραση στα κανάλια Na^+	Μέτρια μείωση κλίσης της φάσης 0 / $\uparrow$ διάρκειας δυναμικού ενεργείας και δραστηκής ανερέθιστης περιόδου
Ib	Λιδοκαΐνη Φανυτοΐνη Μεξιλετίνη	Ασθενής επίδραση στα κανάλια Na^+	Μικρή μείωση κλίσης της φάσης 0 / $\downarrow$ διάρκειας δυναμικού ενεργείας και δραστηκής ανερέθιστης περιόδου
Ic	Προπαφαινόνη, Φλεκαϊνίδα	Ισχυρή επίδραση στα κανάλια Na^+	Έντονη μείωση κλίσης της φάσης 0 / καμιά επίδραση στο δυναμικό ενεργείας και στη δραστηκή ανερέθιστη περίοδο
II	Προπρανολόλη, Μετοπρολόλη, Βισοπρολόλη, Καρβεδιλόλη, Νεμπιβολόλη	Αποκλεισμός β -υποδοχέων	Αποκλεισμός συμπαθητικής δραστηριότητας / $\downarrow$ καρδιακής συχνότητας και κολποκοιλιακής αγωγής

III	Σοταλόλη, Αμιωδαρόνη Ιβουτιλίδη	Αποκλεισμός εξώτροπων επαναπολωτικών ρευμάτων K^+	Καθυστερημένη επαναπόλωση (φάση 3) / $\uparrow\uparrow$ διάρκειας δυναμικού ενεργείας και δραστηκής ανερέθιστης περιόδου
IV	Βεραπαμίλη, Διλτιαζέμη	Αποκλεισμός καναλιών Ca^{+2}	Αποκλεισμός L-type καναλιών Ca^{+2} / πιο δραστικά σε επίπεδο φλεοκόμβου και κολποκοιλιακού κόμβου / μείωση καρδιακής συχνότητας και αγωγής στον κόμβο

Αντιαρρυθμικά Κλάσης Ia

Χρησιμοποιούνται κυρίως για την αντιμετώπιση κολπικών ταχυαρρυθμιών. Η κινιδίνη φαίνεται να έχει θέση σε υπερκοιλιακές και κοιλιακές ταχυκαρδίες επί συνδρόμου Brugada και κακοήθους συνδρόμου J wave. Η προκαΐναμίδη είναι χρήσιμη επί συνδρόμου προδιέγερσης WPW (μειώνει την αγωγή σε παραπληρωματικά δεμάτια) ενώ δρα και σε κοιλιακές ταχυκαρδίες. Η δισοπυραμίδη λόγω ισχυρής βαγολυτικής δράσης είναι χρήσιμη σε βαγοτονική κολπική μαρμαρυγή.

Τα ΑΦ κλάσης Ia Έχουν μέτριο κίνδυνο προαρρυθμίας λόγω διευκόλυνσης επανεισόδου από επιβράδυνση της αγωγής ή λόγω ριπιδοειδούς κοιλιακής ταχυκαρδίας (torsades de pointes) εξαιτίας παράτασης εκπόλωσης/επαναπόλωσης. Αντενδείκνυνται σε δομική καρδιοπάθεια περιλαμβανομένων υπερτροφίας αριστερής κοιλίας και ενεργού στεφανιαίας νόσου.

Κύριες παρενέργειες

Κινιδίνη: γαστρεντερικές διαταραχές, διάρροια, εξάνθημα, θρομβοπενία, ηπατίτιδα, παράταση QT, Torsades de pointes.

Δισοπυραμίδη: Λόγω αντιχολινεργικής δράσης, φούσκωμα, δυσκοιλιότητα, κατακράτηση ούρων, ξηροστομία, επιδείνωση γλαυκώματος. Σπανιότερα υπογλυκαιμία, Torsades de pointes.

Προκαΐναμίδη: ναυτία, ανορεξία, εμετός, εξάνθημα. Ενδοφλεβίως προκαλεί υπόταση. Αντίδραση που μοιάζει με συστηματικό ερυθματώδη λύκο είναι συχνή σε χρόνια χρήση. Παράταση QT, σπανιότερα Torsades de pointes.

Αντιαρρυθμικά Κλάσης Ib

Οι δράση τους είναι πιο εκσεσημασμένη σε εκπολωμένους ιστούς ή σε υψηλές καρδιακές συχνότητες όπως συμβαίνει σε ταχυαρρυθμίες (use dependence). Δεν παρατείνουν το QT διάστημα και έχουν μικρό κίνδυνο προαρρυθμίας. Η λιδοκαΐνη είναι χρήσιμη σε κοιλιακές ταχυκαρδίες από ενεργό ισχαιμία όπως μετεμφραγματικά. Η μεξιλετίνη θεωρείται η p.os. μορφή



της λιδοκαΐνης και χρησιμοποιείται σπάνια σε κοιλιακές αρρυθμίες και στο σύνδρομο LQT3. Η φαινυτοΐνη είναι χρήσιμη σε υπερκοιλιακές και κοιλιακές ταχυκαρδίες από τοξικό δακτυλιτισμό.

Κύριες παρενέργειες

Λιδοκαΐνη: Τοξικότητα στο ΚΝΣ όπως σπασμοί, αναπνευστική καταστολή, κώμα. Βραδυκαρδία, επιτάχυνση της κοιλιακής ανταπόκρισης σε κολπική μαρμαρυγή/πτερυγισμό.

Μεξιλετίνη: Γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία, στομαχόπονος, εμετός, διάρροια. Θόλωση όρασης, τρόμος, πονοκέφαλος, αταξία, σύγχυση.

Φαινυτοΐνη: Καταστολή ΚΝΣ, υπόταση, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, αιματολογικές διαταραχές, νέκρωση δέρματος, σύνδρομο Stevens-Johnson.

Αντιαρρυθμικά Κλάσης Ic

Προκαλούν σημαντική αύξηση τα διάρκειας του δυναμικού ενεργείας στους κόλπους σε υψηλές συχνότητες οπότε είναι χρήσιμα σε κολπικές ταχυκαρδίες, κολπική μαρμαρυγή αλλά και σε υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες. Επίσης χρησιμοποιούνται σε σύνδρομα προδιέγερσης- WPW και σε καλοήθεις κοιλιακές ταχυκαρδίες χωρίς δομική καρδιοπάθεια όπως χώρου εξόδου δεξιάς ή αριστερής κοιλίας. Η φλεκαϊνίδα έχει ένδειξη και στην κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία. Η προπαφαινόνη έχει και ήπιες δράσεις β-αναστολέα. Αντενδείκνυνται σε ασθενείς με δομική καρδιοπάθεια όπως καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσο, υπερτροφία αριστερής κοιλίας γιατί εμφανίζεται προαρρυθμική δράση. Επίσης αντενδείκνυνται σε ασθενείς με σύνδρομο Brugada. Προσοχή σε νόσο φλεβοκόμβου και διαταραχές αγωγής. Επειδή μπορεί να αυξήσουν την κοιλιακή συχνότητα σε κολπικό πτερυγισμό συνιστάται ο συνδυασμός τους με παράγοντες που μπλοκάρουν τον κολποκοιλιακό κόμβο.

Κύριες παρενέργειες

Φλεκαϊνίδα: Προαρρυθμία, επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας, διαταραχές αγωγής, αύξηση ουδών βηματοδότησης σε ασθενείς με βηματοδότη, θόλωση όρασης, ζάλη, παραισθησίες, πονοκέφαλος, ναυτία, δυσκοιλιότητα.

Προπαφαινόνη: Προαρρυθμία, επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας, διαταραχές αγωγής, αύξηση ουδών βηματοδότησης σε ασθενείς με βηματοδότη, διαταραχή γεύσης, ναυτία, ζάλη, δύσπνοια, θόλωση όρασης.

Αντιαρρυθμικά Κλάσης II

Πρόκειται για τους β-αναστολείς. Για αντιαρρυθμική χρήση προτιμώνται β1 εκλεκτικοί αναστολείς. Χρησιμοποιούνται σε πολλές αρρυθμίες όπως σε υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες, κολπικές ταχυκαρδίες, κολπική μαρμαρυγή και πτερυγισμό, σύνδρομα συγγενούς μακρού QT (κυρίως LQT1, LQT2), κοιλιακές ταχυκαρδίες κυρίως ισχαιμικής αιτιολογίας, πρόληψη αιφνιδίου θανάτου στην ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια, καλοήθεις κοιλιακές ταχυκαρδίες χώρων εξόδου. Επίσης έχει ένδειξη στην κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία. Αντενδείκνυνται σε βρδυκαρδία, προχωρημένους κολποκοιλιακούς αποκλεισμούς, υπόταση, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, βρογχικό άσθμα, αγγειοσυσπαστική στηθάγχη (Prinzmetal), κριτική ισχαιμία κάτω άκρων, σύνδρομο Reynaud.

Κύριες παρενέργειες: κόπωση – αδυναμία κάτω άκρων, κατάθλιψη, αυπνία, στυτική δυσλειτουργία, βραδυκαρδία, επιδείνωση βρογχόσπασμου.

Αντιαρρυθμικά Κλάσης III

Αυξάνουν τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας κυρίως σε χαμηλές καρδιακές συχνότητες (reverse use dependence) και αυξάνουν επίσης τη διάρκεια της επαναπόλωσης άρα παρατείνουν το QT διάστημα. Αυξάνουν τον κίνδυνο προαρρυθμίας λόγω όψιμων μετεκπολώσεων και συνοδού επανεισόδου σχετιζόμενης με εκσεσημασμένη ετερογένεια στην παράταση της επαναπόλωσης. Η αμιωδαρόνη έχει πολύ μικρότερο κίνδυνο προαρρυθμίας γιατί παρατείνει την επαναπόλωση ομοιογενώς στο μυοκάρδιο.

Αμιωδαρόνη

Η αμιωδαρόνη έχει ιδιότητες και από τις 4 κλάσεις αντιαρρυθμικών φαρμάκων. Ομοιάζει δομικά με τη θυροξίνη. Αυξάνει την ανερέθιστη περίοδο σε όλους τους καρδιακούς ιστούς ενώ παρατείνει το QT διάστημα χωρίς να έχει ιδιαίτερη προαρρυθμική δράση. Χρησιμοποιείται κυρίως για ανάταξη και προφύλαξη από υποτροπή κολπικής μαρμαρυγής, κολπικού πτερυγισμού, υπερκοιλιακών ταχυκαρδιών αλλά και κοιλιακών ταχυκαρδιών. Έχει ένδειξη και σε παραπληρωματικά δεμάτια – WPW καθώς και σε κολπικές ταχυκαρδίες. Περιλαμβάνεται στα πρωτόκολλα καρδιακής ανακοπής που προκαλείται από κοιλιακή μαρμαρυγή. Σπανιότερα χρησιμοποιείται μόνη ή σε συνδυασμό για έλεγχο καρδιακής συχνότητας π.χ. σε μόνιμη κολπική μαρμαρυγή όταν οι παράγοντες που μπλοκάρουν τον κολποκοιλιακό κόμβο αντενδείκνυνται ή αποτυγχάνουν. Γενικά μπορεί να συγχωρηγείται με β-αναστολείς ή ΑΦ κλάσης IV. Σε ενδοφλέβια φόρτιση χορηγείται σε μεγάλες δόσεις (ενδοφλέβια μπορεί να προκαλέσει υπόταση). Είναι λιποδιαλυτό φάρμακο με αργή φαρμακοκινητική και χρόνο ημίσειας ζωής 40-120 ημέρες.

Προσοχή: συγχωρήγηση με δακτυλίτιδα αυξάνει πολύ τα επίπεδα της τελευταίας. Επίσης συγχωρήγηση με κουμαρινικά αντιπηκτικά αυξάνει πολύ τον αιμορραγικό κίνδυνο – αύξηση INR. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αμιωδαρόνη συνιστάται τακτική εκτίμηση θυρεοειδικής λειτουργίας, πνευμόνων, οφθαλμών, ηπατικής λειτουργίας (βλ. παρενέργειες). Η αμιωδαρόνη μεταβολίζεται στο ήπαρ – μπορεί να χορηγείται σε νεφρική ανεπάρκεια.

Κύριες παρενέργειες: Θυρεοειδική δυσλειτουργία (2-5%/έτος χορήγησης) – κυρίως υποθυρεοειδισμός. Σε θυρεοτοξίκωση η αμιωδαρόνη διακόπτεται, ενώ σε υποθυρεοειδισμό συνεχίζεται με μειωμένη δόση και χορήγηση θυροξίνης. Πνευμονική τοξικότητα, αναπνευστική ανεπάρκεια, πνευμονική ίνωση. Γαστρεντερικές διαταραχές, ηπατική δυσλειτουργία, ηπατίτιδα. Δέρμα: φωτοευαισθησία, μπλε-γκρι χρώση. Οφθαλμικά: μικροεναποθέσεις στον κερατοειδή, οπτική νευροπάθεια/νευρίτιδα, φωτοευαισθησία. Νευρολογικά: τρόμος, άτακτες κινήσεις, μειωμένος συντονισμός κινήσεων, περιφερική νευροπάθεια. Σπάνια αλωπεκία.

Σοταλόλη

Κλάσης III φάρμακο που παρατείνει την ανερέθιστη περίοδο και την επαναπόλωση ενώ έχει και δράσεις β-αναστολέα. Παρατείνει το QT διάστημα και μπορεί να έχει προαρρυθμική δράση / Torsades de pointes. Χρησιμοποιείται κυρίως για πρόληψη υποτροπών κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια και για πρόληψη υποτροπών κοιλιακών αρρυθμιών. Προσοχή σε νεφρική ανεπάρκεια επειδή αποβάλλεται από τους νεφρούς (υδατοδιαλυτό φάρμακο). Επίσης δεν μπορεί να χορηγηθεί σε μακρύ QT (συγγενές ή επίκτητο), σε φλεβοκομβική βραδυκαρδία ή υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Είναι επικίνδυνη για προαρρυθμία επί βραδυκαρδίας, υποκαλσιαιμίας. Σε παράταση του QTc >500ms ή >15% του βασικού πρέπει να γίνεται διακοπή.

Κύριες παρενέργειες: κόπωση, βραδυκαρδία, δύσπνοια, ζάλη, ναυτία, εμετός, διάρροια.



Ιβουτιλίδη

Η ιβουτιλίδη παρατείνει την κολπική και κοιλιακή ανερέθιστη περίοδο χωρίς επιδράσεις στο φλεβόκομβο και στον κολποκοιλιακό κόμβο. Χρησιμοποιείται σε ενδοφλέβια έγχυση για ανάταξη του κολπικού πτερυγισμού και της κολπικής μαρμαρυγής έχοντας άμεση έναρξη δράσης. Παρατείνει το QT διάστημα το οποίο και πρέπει να ελέγχεται πριν τη χορήγηση. Υπάρχει κίνδυνος προαρρυθμίας- Torsades de pointes στη διάρκεια της έγχυσης (4-8%) γι' αυτό χορηγείται με συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση. Συγχορήγηση μαγνησίου ελατώνει τον κίνδυνο προαρρυθμίας.

Αντιαρρυθμικά κλάσης IV

Αυτά τα φάρμακα μπλοκάροντας τα L-type κανάλια Ca^{+2} καταστέλλουν τη φάση 4 της εκπόλωσης και παρατείνουν την ανερεθισιμότητα. Άρα καταστέλλουν τον αυτοματισμό και μειώνουν την ταχύτητα αγωγής κυρίως στο φλεβόκομβο και στον κολποκοιλιακό κόμβο. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται στον έλεγχο της κοιλιακής συχνότητας σε κολπική μαρμαρυγή/ κολπικό πτερυγισμό καθώς και στην ανάταξη και προφύλαξη από υποτροπή υπερκοιλιακών ταχυκαρδιών με στενά συμπλέγματα QRS. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε εστιακές κολπικές ταχυκαρδίες. Λόγω αγγειοδιασταλτικής δράσης είναι αποτελεσματικά σε αρρυθμίες που προκαλούνται από στεφανιαίο σπασμό. Αντενδείκνυνται σε σύνδρομο προδιέγερσης – WPW, σε συγχορήγηση με β-αναστολείς και σε υπόταση (έχουν και αρνητική ινότροπο δράση). Η βεραπαμίλη είναι επίσης χρήσιμη σε μερικές ευαίσθητες σε αυτή καλοήθεις κοιλιακές ταχυκαρδίες (verapamil-sensitive ventricular tachycardias) όπως σε δεσμιδική (fascicular) ταχυκαρδία.

Κύριες παρενέργειες

Βεραπαμίλη: Βραδυκαρδία, υψηλού βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, υπόταση, επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας, δυσκοιλιότητα.

Διλτιαζέμη: Βραδυκαρδία, υψηλού βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, υπόταση, επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας, οιδήματα κάτω άκρων.

Ατυπα - Αταξινόμητα Αντιαρρυθμικά Φάρμακα

Διγοξίνη

Η διγοξίνη καταστέλλει την αγωγή στον κολποκοιλιακό κόμβο μέσω ευόδωσης του παρασυμπαθητικού (βαγοτονική επίδραση). Οι δράσεις της διγοξίνης αναπτύσσονται αργά και παρατεταμένα. Έτσι χρησιμοποιείται κυρίως σε χρόνια βάση για τον έλεγχο της κοιλιακής συχνότητας στη μόνιμη κολπική μαρμαρυγή. Επίσης χρησιμοποιείται στην προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια. Το θεραπευτικό εύρος της διγοξίνης είναι στενό με ιδανικά θεραπευτικά επίπεδα 0.5-1 ng/ml. **Αντενδείξεις:** υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια, κολπική μαρμαρυγή με σύνδρομο WPW, σημαντικού βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός.

Επίπεδα > 2 ng/ml προκαλούν συνήθως τοξικό δακτυλιτιδισμό με συμπτώματα από το ΚΝΣ, τα μάτια/διαταραχές όρασης και το ΓΕΣ (ναυτία, έμετοι, κλπ). Τυπική εικόνα τοξικού δακτυλιτιδισμού αφορά συνήθως γυναίκες, ηλικιωμένες, με καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυκαρδία και νεφρική ανεπάρκεια. Η υποκαλιαιμία επίσης προδιαθέτει σε αυτή την επιπλοκή. Στον τοξικό δακτυλιτιδισμό μπορεί να εμφανιστεί πληθώρα βαρδουαρρυθμιών λόγω εκσεσημασμένης βαγοτονίας αλλά και ταχυαρρυθμιών λόγω επαγόμενων από το ασβέστιο όψιμων μετεκπολώσεων. **Θεραπευτικά μέτρα:** Διακοπή δακτυλιτίδας, βραδυκαρδικών φαρμάκων, αναπλήρωση καλίου, ειδικά αντισώματα δέσμευσης (Digibind).

Αδενοσίνη

Η αδενοσίνη δρα αντιαρρυθμικά μέσω των A1 υποδοχέων διανοίγοντας το ευαίσθητο στην αδενοσίνη ρεύμα K^+ επάγοντας βαγοτονική δράση και ουσιαστικά προκαλώντας αποκλεισμό στον κολποκοιλιακό κόμβο. Η αδενοσίνη έχει πολύ βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής και δρα συνήθως εντός 15-30 δευτερολέπτων. Είναι φάρμακο εκλογής για τον τερματισμό υπερκοιλιακών ταχυκαρδιών με στενό QRS. Χρησιμοποιείται επίσης στη διαφορική διάγνωση ταχυκαρδιών με ευρέα συμπλέγματα QRS. Ακόμη στη διάγνωση λανθανόντων συνδρόμων προδιέγερσης (latent WPW).

Η αδενοσίνη μέσω των A2 υποδοχέων προκαλεί αγγειοδιαστολή. Επομένως κοινές παρενέργειες, αλλά πολύ βραχείας διάρκειας, είναι πονοκέφαλος, έξαψη, θωρακική δυσφορία, ναυτία. Σπανιότερα, πρόκληση βρογχόσπασμου μεγαλύτερης διάρκειας σε ασθματικά άτομα. **Αλληλεπιδράσεις:** αγωνιστές των υποδοχέων αδενοσίνης όπως οι μεθυλοξανθίνες (καφεΐνη, θεοφυλλίνη) ανταγωνίζονται τη δράση της στους υποδοχείς. **Αντενδείξεις:** βρογχικό άσθμα, 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου.

Επιλογή αντιαρρυθμικών φαρμάκων στην κλινική πράξη

Αρκετοί παράγοντες επηρεάζουν την επιλογή των ΑΦ όπως ο τύπος της αρρυθμίας, το επείγον της υποκείμενης κατάστασης, η ανάγκη για βραχεία ή για μακρά θεραπεία, η παρουσία δομικής καρδιοπάθειας όπως στεφανιαίας νόσου ή/και καρδιακής ανεπάρκειας, η παρουσία νόσου φλεβοκόμβου ή ανώμαλης κολποκοιλιακής αγωγής. Επίσης σημαντικό είναι να εκτιμάται η παρουσία ηλεκτρολυτικών διαταραχών όπως και οι συννοσηρότητες καθώς και τα συγχωρηγούμενα φάρμακα.

Βιβλιογραφία

1. Almasry IO, Tschabrunn CM. Antiarrhythmic Electrophysiology and Pharmacotherapy. In: Jeremias A, Brown DL. Cardiac Intensive Care. 2nd Ed. Saunders Elsevier, 2010; pp: 488-503.
2. Kowey PR, Yan GX. Antiarrhythmic Drugs. In Hurst's The Heart. 13th Ed. McGraw-Hill, 2011; pp: 1071-1121.
3. Barrero Garcia MA, Nattel S. Antiarrhythmic Drugs. In: Electrophysiology for Clinicians. 1st Ed. Cardiotext Publishing, 2011; pp: 11-31.
4. Bennet DH. Antiarrhythmic Drugs. In: Bennet's Cardiac Arrhythmias: Practical Notes on Interpretation and Treatment. 8th Ed. Wiley-Blackwell, 2013; pp: 152-166.
5. Nattel S, Gersh BJ, Opie LH. Antiarrhythmic Drugs and Strategies. In: Opie LH, Gersh BJ. Drugs for the Heart. 8th Ed. Saunders Elsevier, 2013; pp: 272-331.



Παλαιά και νεότερα φάρμακα στην καρδιακή ανεπάρκεια

Χ. Πίτσαβος

Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Ιπποκράτειο", Αθήνα

Παλαιά και νεότερα φάρμακα στην καρδιακή ανεπάρκεια
Χ. Πίτσαβος

100 ΘΕΡΙΝΟ ΣΧΟΛΕΙΟ

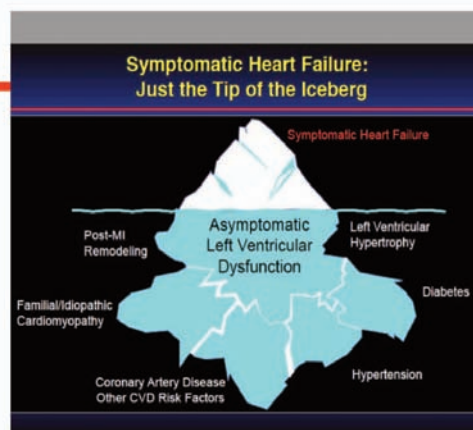
Η ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Ενδείξεις-Αντενδείξεις-Αλληλεπιδράσεις
Ανεπιθύμητες ενέργειες - Κλινική χρήση

Υπό την αιγίδα των:

European Atherosclerosis Society International Atherosclerosis Society

29 Ιουνίου - 01 Ιουλίου 2017
Ξενοδοχείο Royal Olympic, Αθήνα



Καρδιακή Ανεπάρκεια: -Ορισμός-

Κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από :

- Τυπικά συμπτώματα (δύσπνοια, οίδημα σφυρών, κόπωση)

Μπορεί να συνοδεύεται από:

- Σημεία (διόταση σφαγιτίδων, υποτρίζοντες στους πνεύμονες, περιφερικό οίδημα)

Οφείλεται σε λειτουργική ή δομική καρδιακή νόσο η οποία προκαλεί:

- Μείωση της καρδιακής παροχής ή/και αύξηση των ενδοκαρδιακών πιέσεων σε ηρεμία ή κόπωση

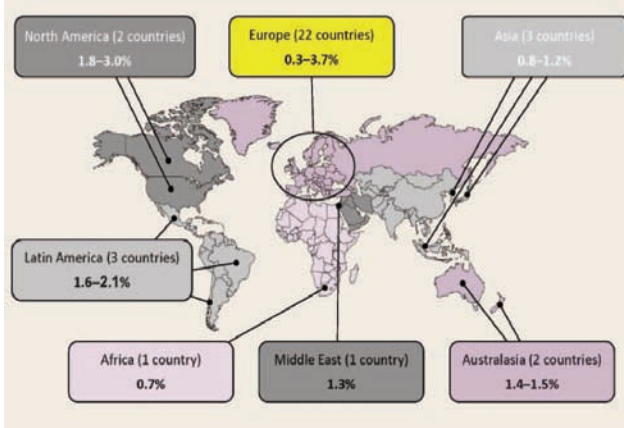


ESC 2016

Καρδιακή Ανεπάρκεια -Επιδημιολογία-

- 1-2% των ενηλίκων
- > 10% σε άτομα >70 ετών
- Ετήσια θνησιμότητα: 7%

Heart failure accounts for up to 4% of hospital admissions as a primary diagnosis

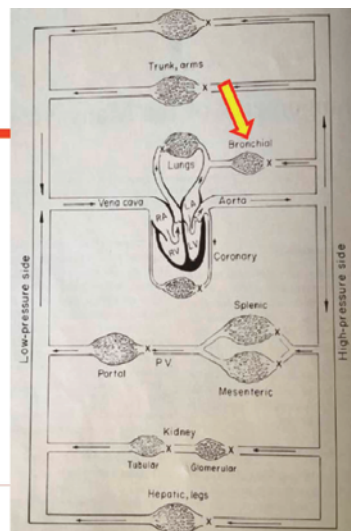
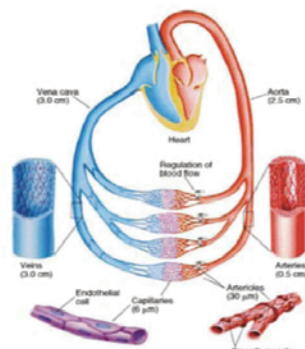


Καρδιακή Ανεπάρκεια -Αιτιολογία-

ΠΙΝΑΚΑΣ 7 Συνήθη αίτια ΚΑ λόγω προσβολής του μυοκαρδίου

Στεφανιαία καρδιοπάθεια	Πολλές εκδηλώσεις
Υπέρταση	Συνήθως σχετίζεται με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και διατηρημένο ΚΕ
Μυοκαρδιοπάθειες	Οικογενείς/γενετικά μεταβιβαζόμενες ή όχι (συμπεριλαμβανομένων των επίκτητων, π.χ. μυοκαρδίτιδα)
Φάρμακα	Υπερτροφική (HCM), διαστατική (DCM), περικαρτική (RCM) αρρυθμογόνος δεξιά κοιλία (ARVC), σταθμόμητες
Τοξίνες	β-αναστολείς, αντιπηκτικές, αντιαρρυθμικά, κυτταροστατικά
Ενδοκρινολογικές	Αλκοόλ, φάρμακα, ιατρική, χημειοθεραπεία (υδρόθυμος, καβάλιο, αρσενικό)
Διαταραχές βρέφους	Σακχαρώδης διαβήτης, υπο-/υπερ-θυρεοειδισμός, σύνδρομο Cushing, επινεφρική ανεπάρκεια, αυξημένα επίπεδα αυξητικής ορμόνης, σαρκοματώματα
Διηθητικά νοσήματα	Ανεπάρκεια θυαμίνης, σελήνιου, κορπίνης, Παχυσαρκία, καχεξία
Λοιπά	Σαρκοείδωση, αμυλοείδωση, αμφοφιλοποίηση, νοσήματα συνδετικού ιστού
	Νόσος Chagas, HIV λοίμωξη, μυοκαρδιοπάθεια της λαχίας, τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια

Blood flow from the heart

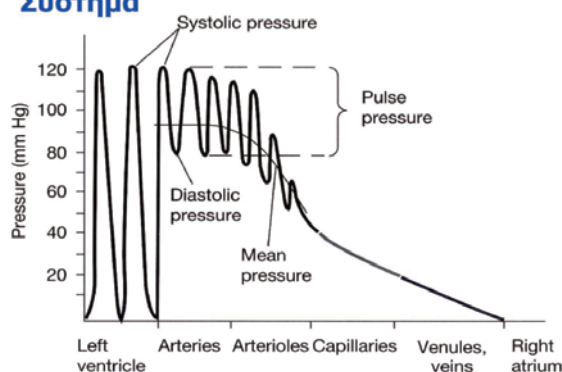


Ανατομικά Στοιχεία του Αγγειακού Δένδρου

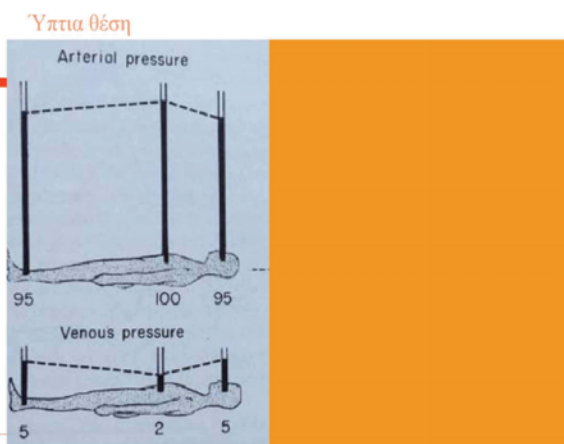
	Aorta	Artery	Arteriole	Precap. Sphincter	Venule	Capillary	Vein	Vena Cava
Internal diameter	2.5 cm							3 cm
Wall thickness	2mm.	4mm.	30μ	35μ	8μ	20μ	5mm.	30mm.
Endothelium								
Elastic Tissue								
Smooth Muscle								
Fibrous Tissue								

fig. 1-1. Internal diameter, wall thickness, and relative amounts of the principal components of the vessel walls of the various blood vessels that compose the circulatory system. Cross sections of the vessels are not drawn to scale because of the huge range from aorta and venae cavae to capillary. (Redrawn from Burton, A. C.: Physiol. Rev. 34:619, 1954.)

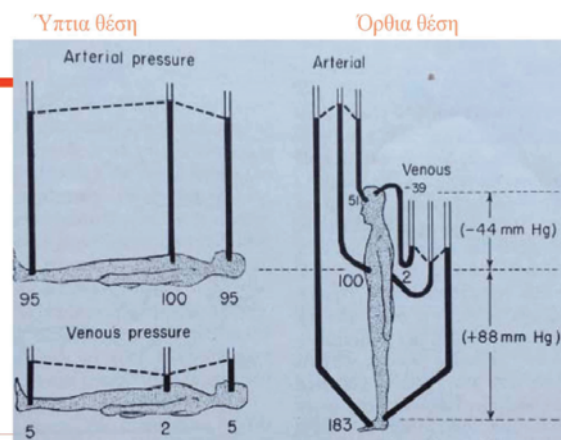
Πτώση Πίεσης στο Κυκλοφορικό Σύστημα



Πιέσεις στο Αγγειακό Δένδρο



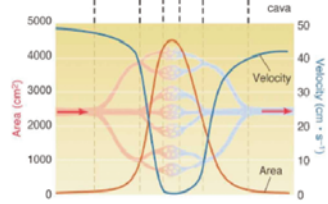
Πιέσεις στο Αγγειακό Δένδρο





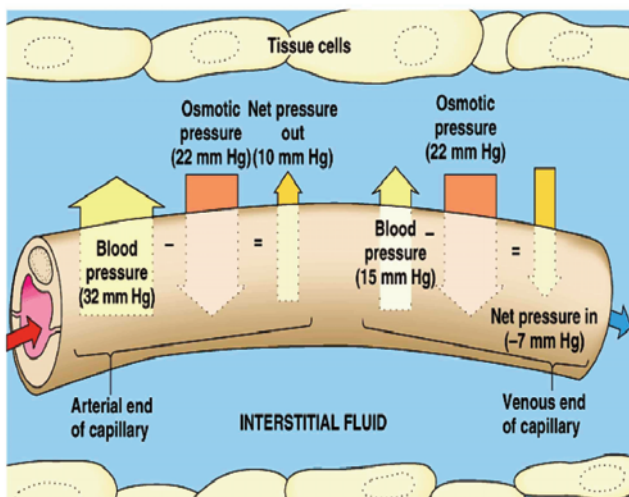
Velocity vs. Area

- Flow is constant throughout
- Flow = velocity * area



Hemodynamics

Illustrating Basic Civ Physiology



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

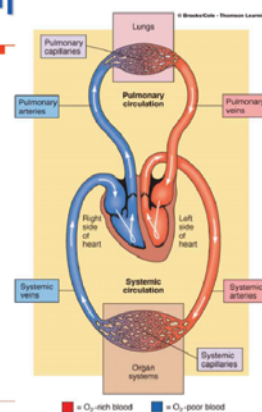


Oedemas arise due to low protein level in blood plasma, which causes low oncotic pressure and increases so the filtration pressure.

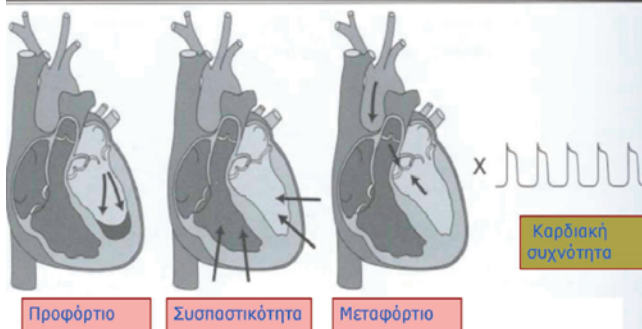
Ελλάδα, Γερμανική κατοχή

15

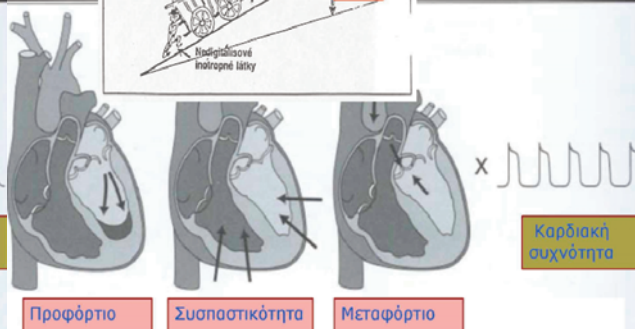
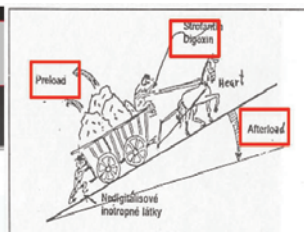
Καρδιακή Παροχή



Η Καρδιακή Λειτουργία



Όγκος Παλμού X Καρδ. Συχνότητα = Καρδιακή Παροχή



Όγκος Παλμού X Καρδ. Συχνότητα = Καρδιακή Παροχή

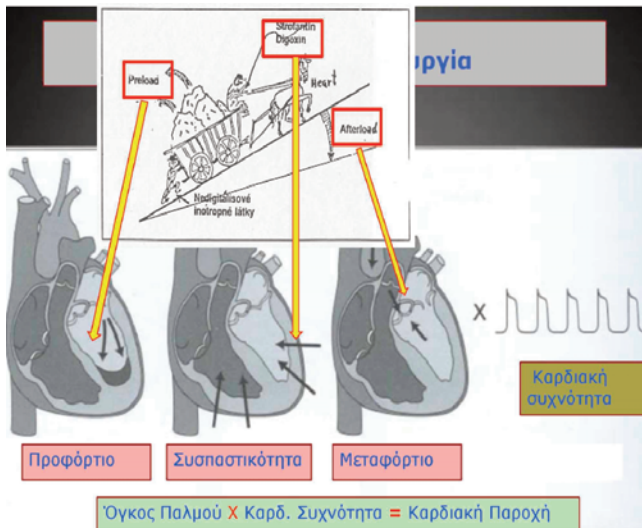


Table 3.1 Definition of heart failure with preserved (HFpEF), mid-range (HFmrEF) and reduced ejection fraction (HFrEF)

Type of HF	HFpEF	HFmrEF	HFrEF
1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
2	LVEF <40%	LVEF 40-49%	LVEF ≥50%
3	-	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

BNP = B-type natriuretic peptide; HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LAE = left atrial enlargement; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVH = left ventricular hypertrophy; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.
^aSigns may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in patients treated with diuretics.
^bBNP > 35 pg/mL and/or NT-proBNP > 125 pg/mL.

ESC Guidelines 2016

ΟΠ= Όγκος Παλμού, ΚΣ= Καρδιακή Συχνότητα, ΚΛΟΑ= Κατά Λεπτόν Όγκος Αίματος

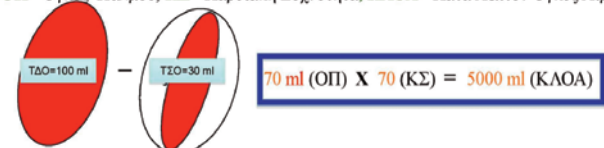


Table 3.1 Definition of heart failure with preserved (HFpEF), mid-range (HFmrEF) and reduced ejection fraction (HFrEF)

Type of HF	HFpEF	HFmrEF	HFrEF
1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
2	LVEF <40%	LVEF 40-49%	LVEF ≥50%
3	-	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

BNP = B-type natriuretic peptide; HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LAE = left atrial enlargement; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVH = left ventricular hypertrophy; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.
^aSigns may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in patients treated with diuretics.
^bBNP > 35 pg/mL and/or NT-proBNP > 125 pg/mL.

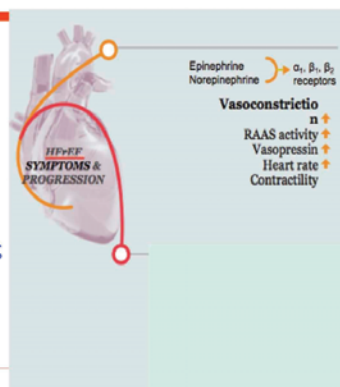
ESC Guidelines 2016

Καρδιακή Ανεπάρκεια

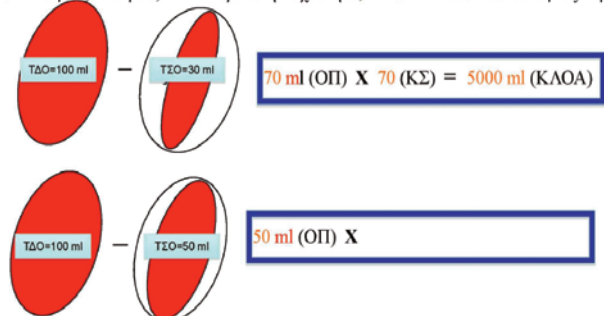
- Αντιρροπιστικοί Μηχανισμοί-

1. Ενεργοποίηση συμπαθητικού συστήματος

-ταχυκαρδία
-αύξηση έντασης συστολής

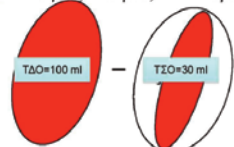


ΟΠ= Όγκος Παλμού, ΚΣ= Καρδιακή Συχνότητα, ΚΛΟΑ= Κατά Λεπτόν Όγκος Αίματος

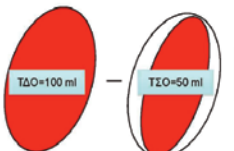




ΟΠ= Όγκος Παλμού, ΚΣ= Καρδιακή Συχνότητα, ΚΛΟΑ= Κατά Λεπτόν Όγκος Αίματος



$$70 \text{ ml (ΟΠ)} \times 70 \text{ (ΚΣ)} = 5000 \text{ ml (ΚΛΟΑ)}$$

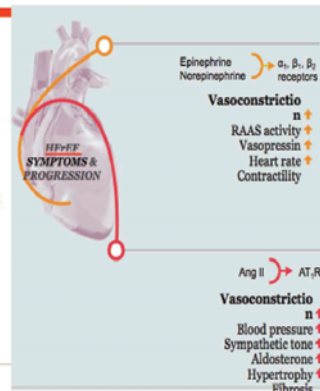


$$50 \text{ ml (ΟΠ)} \times 100 \text{ (ΚΣ)} = 5000 \text{ ml (ΚΛΟΑ)}$$

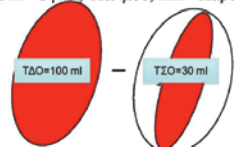
Καρδιακή Ανεπάρκεια

- Αντιρροπιστικοί Μηχανισμοί-

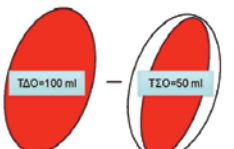
1. Ενεργοποίηση συμπαθητικού συστήματος
- ταχυκαρδία
- αύξηση έντασης συστολής
2. Ενεργοποίηση συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης
- κατακράτηση Na και ύδατος
- αγγειοσυσπασση
3. Υπερτροφία και Διάταση της αριστερής κοιλίας



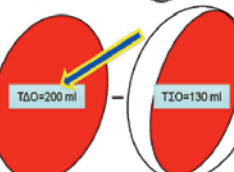
ΟΠ= Όγκος Παλμού, ΚΣ= Καρδιακή Συχνότητα, ΚΛΟΑ= Κατά Λεπτόν Όγκος Αίματος



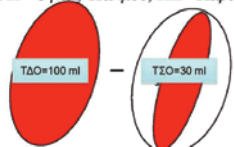
$$70 \text{ ml (ΟΠ)} \times 70 \text{ (ΚΣ)} = 5000 \text{ ml (ΚΛΟΑ)}$$



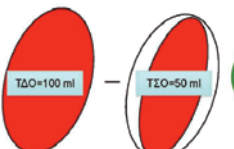
$$50 \text{ ml (ΟΠ)} \times 100 \text{ (ΚΣ)} = 5000 \text{ ml (ΚΛΟΑ)}$$



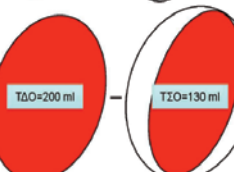
$$70 \text{ ml (ΟΠ)} \times 70 \text{ (ΚΣ)} = 5000 \text{ ml (ΚΛΟΑ)}$$



$$70 \text{ ml (ΟΠ)} \times 70 \text{ (ΚΣ)} = 5000 \text{ ml (ΚΛΟΑ)}$$

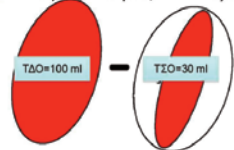


$$50 \text{ ml (ΟΠ)} \times 100 \text{ (ΚΣ)} = 5000 \text{ ml (ΚΛΟΑ)}$$



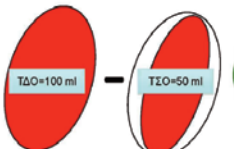
$$70 \text{ ml (ΟΠ)} \times 70 \text{ (ΚΣ)} = 5000 \text{ ml (ΚΛΟΑ)}$$

ΟΠ= Όγκος Παλμού, ΚΣ= Καρδιακή Συχνότητα, ΚΛΟΑ= Κατά Λεπτόν Όγκος Αίματος

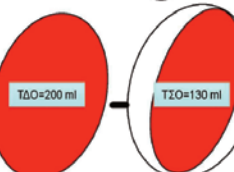


$$ΚΕ = \frac{ΟΠ}{ΤΑΟ} = 70\%$$

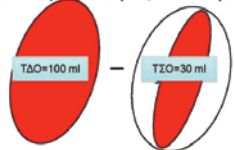
$$70 \text{ ml (ΟΠ)} \times 70 \text{ (ΚΣ)} = 5000 \text{ ml (ΚΛΟΑ)}$$



$$50 \text{ ml (ΟΠ)} \times 100 \text{ (ΚΣ)} = 5000 \text{ ml (ΚΛΟΑ)}$$

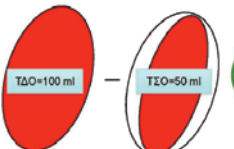


$$70 \text{ ml (ΟΠ)} \times 70 \text{ (ΚΣ)} = 5000 \text{ ml (ΚΛΟΑ)}$$



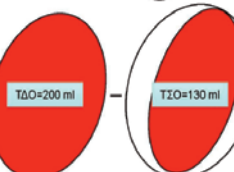
$$ΚΕ = \frac{ΟΠ}{ΤΑΟ} = 70\%$$

$$70 \text{ ml (ΟΠ)} \times 70 \text{ (ΚΣ)} = 5000 \text{ ml (ΚΛΟΑ)}$$



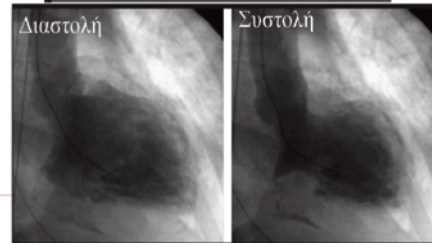
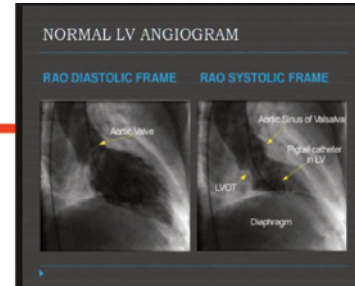
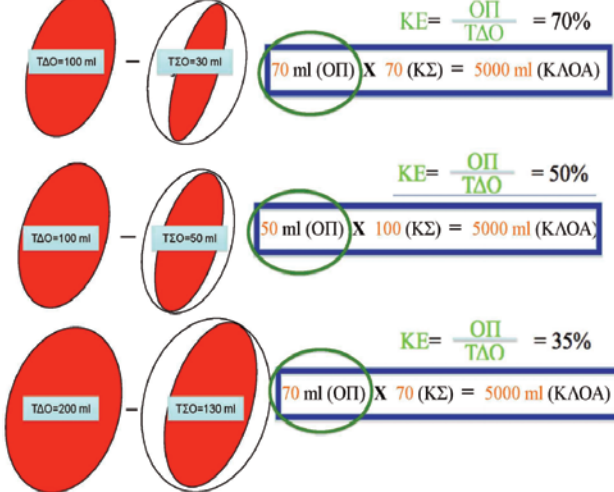
$$ΚΕ = \frac{ΟΠ}{ΤΑΟ} = 50\%$$

$$50 \text{ ml (ΟΠ)} \times 100 \text{ (ΚΣ)} = 5000 \text{ ml (ΚΛΟΑ)}$$

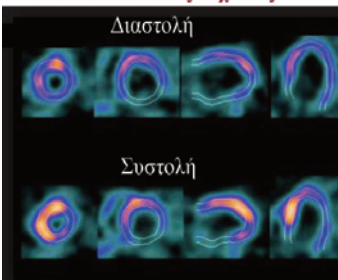


$$70 \text{ ml (ΟΠ)} \times 70 \text{ (ΚΣ)} = 5000 \text{ ml (ΚΛΟΑ)}$$

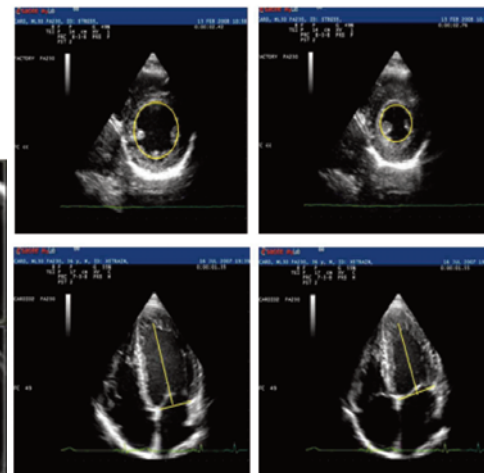
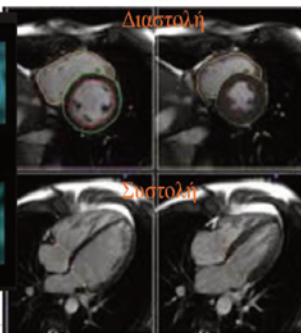
ΟΠ= Όγκος Παλμού, ΚΣ= Καρδιακή Συχνότητα, ΚΛΟΑ= Κατά Λεπτόν Όγκος Αίματος



Ραδιοιστοπικές Τεχνικές



MRI



$$ΚΕ = \frac{ΤΔΟ-ΤΣΟ}{ΤΔΟ}$$

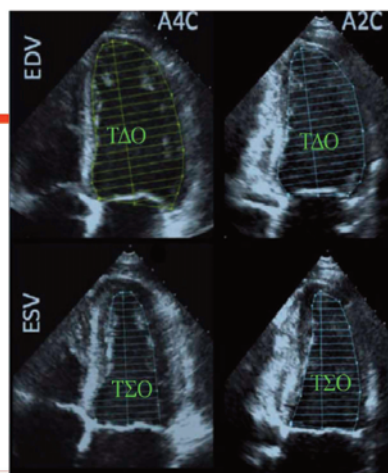
Τελοδιαστολικός Όγκος (ΤΔΟ)

Τελοσυστολικός Όγκος (ΤΣΟ)

$$ΚΕ = \frac{ΤΔΟ-ΤΣΟ}{ΤΔΟ}$$

Τελοδιαστολικός Όγκος

Τελοσυστολικός Όγκος



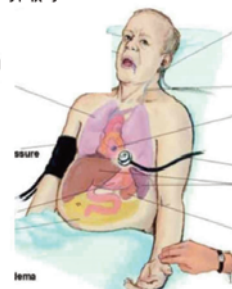
Καρδιακή Ανεπάρκεια

Συμπτώματα

- Δύσπνοια (προσπαθείας, νυκτερινή)
- Κόπωση
- Νυκτερινός βήχας
- Παλμοί
- Ζάλη
- Συσκοπή
- Σύγχυση

Σημεία

- Διόταση σφαγιτιδίων
- Ηπατοσφαγιτιδική παλινδρόμηση
- 3^{ος} καρδιακός τόνος
- Παρεκτοπισμένη καρδιακή ώση
- Αύξηση βάρους (>2 kg/εβδομάδα)
- Καχεξία
- Καρδιακό φύσημα
- Περιφερικό οίδημα
- Υποτρίζοντες σους πνεύμονες
- Πλευριτική συλλογή
- Ταχυκαρδία, ταχύπνοια
- Ηπατομεγαλία, ασκίτης
- Ψυχρά άκρα, ολιγουρία



Δυσκολία εκτίμησης σε:

Παχυσάρκους
Υπερήλικες
Πνευμονοπαθείς

Ασθενής με Υποψία Καρδιακής Κνεπάρκειας

Ιστορικό

- Στεφανιαία νόσος
- Αρτηρ. Υπέρταση
- Καρδιοτοξικά φάρμακα
- Ακτινοβολίες
- Λήψη διουρητικών
- Ορθόπνοια
- Παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια

Κλινική Εξέταση

- Υποτίζοντες
- Οίδημα αφυρών
- Φύσημα
- Διάταση σφαγιτών
- Παρεκτοπισμένη καρδιακή ώση

ΗΚΓ

Οποιαδήποτε
ανωμαλία

Επί απουσίας όλων η διάγνωση είναι απίθανη

Επί παρουσίας $\geq 1 \Rightarrow$ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑΚαρδιακή Ανεπάρκεια
Απεικονιστικές και Άλλες Τεχνικές

- Ιστορικό-Κλινική εξέταση
- Βιοχημικός έλεγχος, BNP
- Ακτινογραφία θώρακος
- Υπερηχογράφημα
 - διαθρακικό
 - διοισοφάγιο
 - stress-echo
- Μαγνητική καρδιάς
- Ραδιοισοτοπική κοιλιογρ/α
- PET
- Αιμοδυναμικός έλεγχος (στεφανιογραφία, κοιλιογραφία)
- Αξονική στεφανιογραφία
- Γενετικός έλεγχος

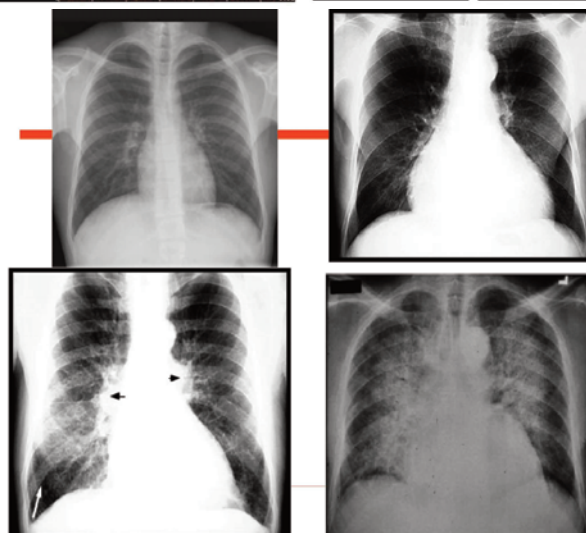
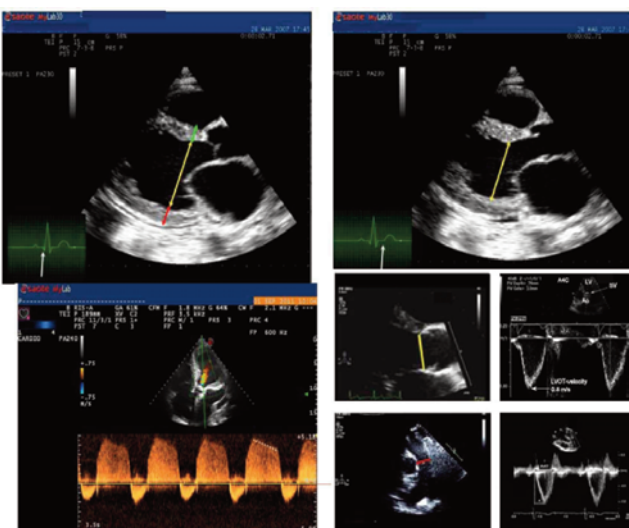
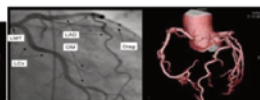
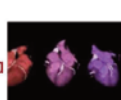


Table 3.4 Aetiologies of heart failure

Diseased myocardium

- Ischemic heart disease
- Toxic Damage
- Immune mediated
- Inflammatory damage
- Infiltration
- Metabolic Derangements
- Genetic Abnormalities

Abnormal loading conditions

- Hypertension
- Valvular defects
- Structural Myocardial defects
- Pericardial and endomyocardial abnormalities
- High Output states
- Volume overload

Arrhythmias

- Tachyarrhythmia
- Bradyarrhythmia

Καρδιακή Ανεπάρκεια
Πρόληψη!!!!!!

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Treatment of hypertension is recommended to prevent or delay the onset of HF and prolong life.	I	A	126, 129, 150, 151
Treatment with statins is recommended in patients with or at high-risk of CAD whether or not they have LV systolic dysfunction, in order to prevent or delay the onset of HF and prolong life.	I	A	137-140, 152
Counselling and treatment for smoking cessation and alcohol intake reduction is recommended for people who smoke or who consume excess alcohol in order to prevent or delay the onset of HF.	I	C	131-134
Treating other risk factors of HF (e.g. obesity, dyslipidaemia) should be considered in order to prevent or delay the onset of HF.	IIa	C	130, 141, 153-155
Empagliflozin should be considered in patients with type 2 diabetes in order to prevent or delay the onset of HF and prolong life.	IIa	B	130
ACE-I is recommended in patients with asymptomatic LV systolic dysfunction and a history of myocardial infarction in order to prevent or delay the onset of HF and prolong life.	I	A	5, 144, 145
ACE-I is recommended in patients with asymptomatic LV systolic dysfunction without a history of myocardial infarction in order to prevent or delay the onset of HF.	I	B	5
ACE-I should be considered in patients with stable CAD, even if they do not have LV systolic dysfunction, in order to prevent or delay the onset of HF.	IIa	A	142
Beta-blocker is recommended in patients with asymptomatic LV systolic dysfunction and a history of myocardial infarction in order to prevent or delay the onset of HF or prolong life.	I	B	146
ICD is recommended in patients: a) with asymptomatic LV systolic dysfunction (LVEF $\leq 30\%$) of ischaemic origin, who are at least 40 days after acute myocardial infarction, b) with asymptomatic non-ischaemic dilated cardiomyopathy (LVEF $\leq 30\%$), who receive CRT therapy.	I	B	149, 156-158
In order to prevent sudden death and prolong life.			

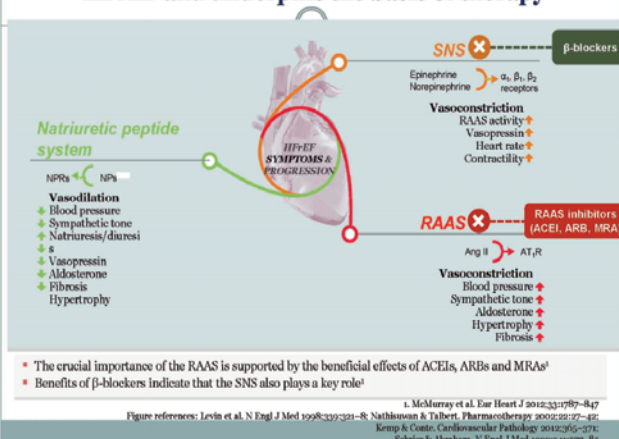
Καρδιακή Ανεπάρκεια Πρόληψη!!!!!!

Πρόληψη ή Καθυστέρηση "Εναρξης Καρδιακής Ανεπάρκειας και Παράταση Ζωής

- Θεραπεία αρτηρ. υπέρτασης
- Στατίνες σε ασθενείς με στεφ. νόσο ή υψηλού κινδύνου
- A-MEA σε ασυμπτωματική δυσλειτουργία αριστ. κοιλίας ή στεφανιαία νόσο
- β-αναστολείς σε ιστορικό εμφράγματος και ασυμπτωματική δυσλειτουργία αριστ. κοιλίας
- Άλλοι παράγοντες κινδύνου: Κάπνισμα, Παχυσαρκία, Αλκοόλ, Σακχ. Διαβήτης (empagliflozin)

ESC Guidelines 2016

Overactivation of the RAAS and SNS is detrimental in HFrEF and underpins the basis of therapy



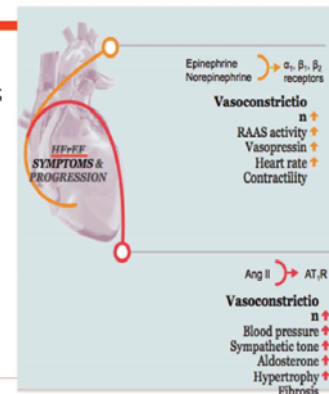
Καρδιακή Ανεπάρκεια

- Αντιρροπιστικοί Μηχανισμοί-

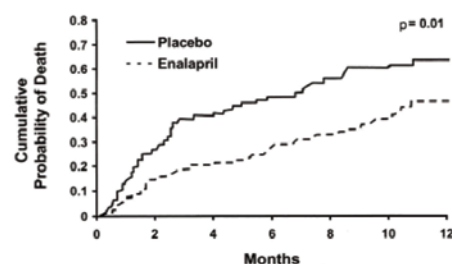
Ενεργοποίηση συμπαθητικού συστήματος
-ταχυκαρδία
-αύξηση έντασης συστολής

Ενεργοποίηση συστήματος ρενίνης-αγγειοτενινίνης
-κατακράτηση Na και ύδατος
-αγγειοσυσπωση

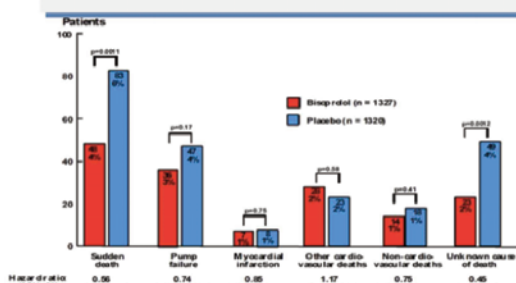
Υπερτροφία και Διάταση της αριστερής κοιλίας



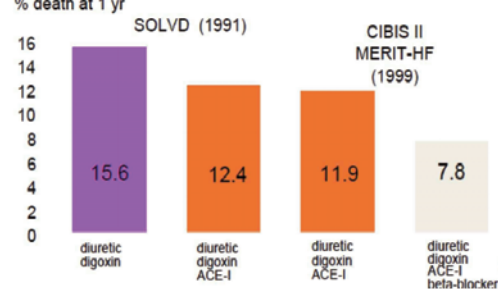
ACE-inhibitors decrease mortality in severe CHF: CONSENSUS

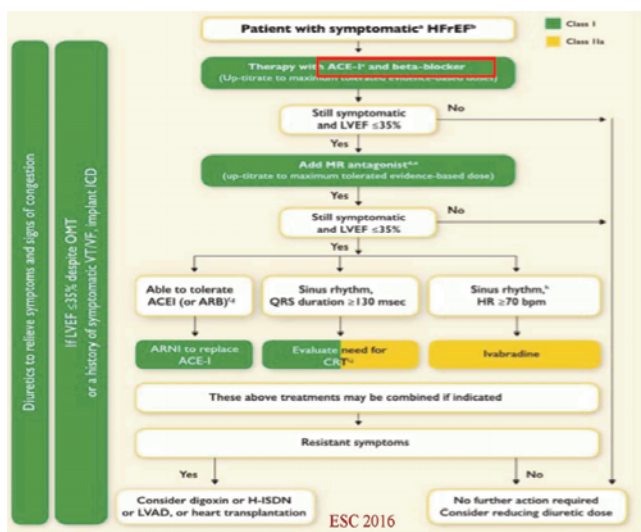
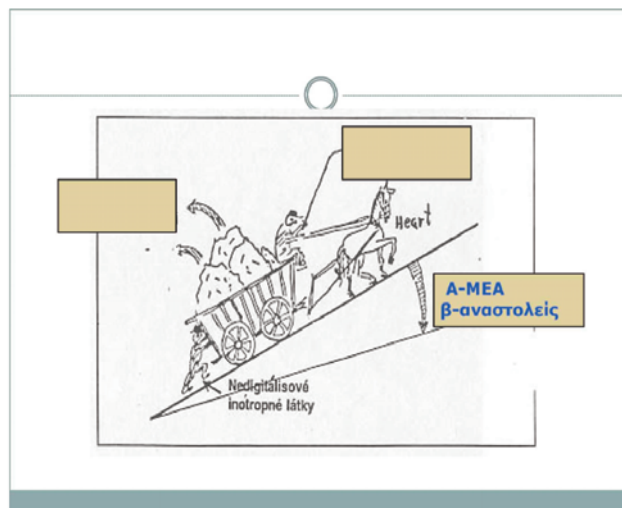
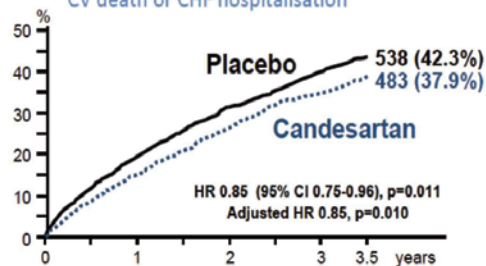


CIBIS II – mode of death



Mortality Benefit of Beta-blockers and ACE-inhibitors in CHF trials



CHARM-Alternative: Primary outcome
CV death or CHF hospitalisation

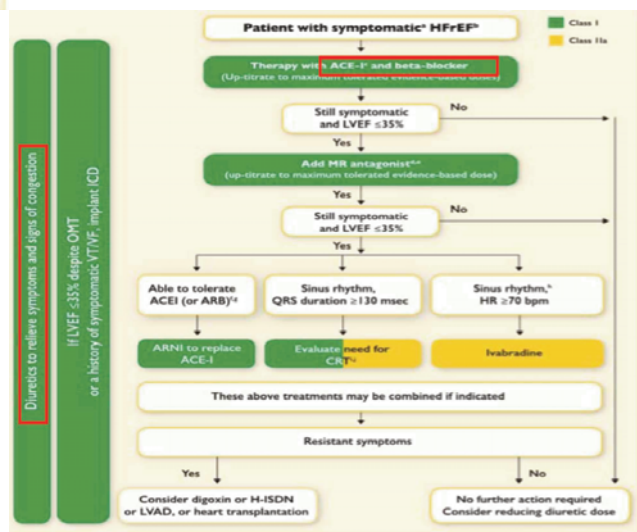
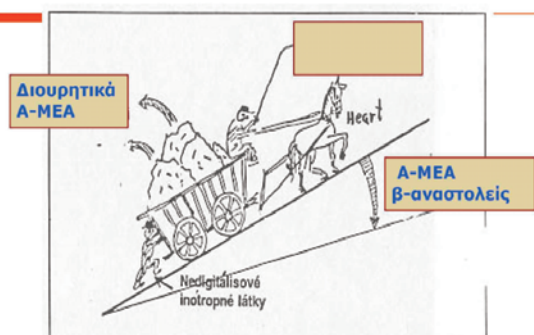
ESC-HF Guidelines 2016: diuretics in HFREF

Other pharmacological treatments recommended in selected patients with symptomatic (NYHA Class II-IV) heart failure with reduced ejection fraction

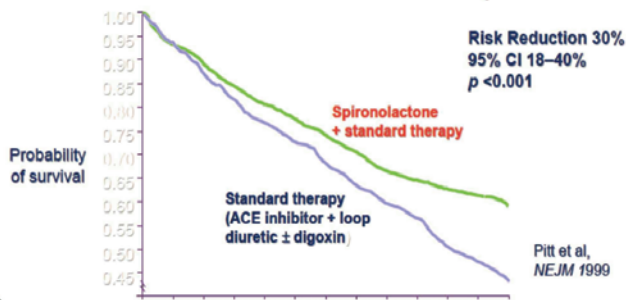
Recommendations	Class ¹	Level ¹	Ref ¹
Diuretics	I	B	178, 179
Diuretics are recommended in order to improve symptoms and exercise capacity in patients with signs and/or symptoms of congestion.	I	B	178, 179
Diuretics should be considered to reduce the risk of HF hospitalization in patients with signs and/or symptoms of congestion.	IIa	B	178, 179

*Effect of diuretics on outcome in HF has not been examined in RCT (a meta-analysis showed a favorable effect)

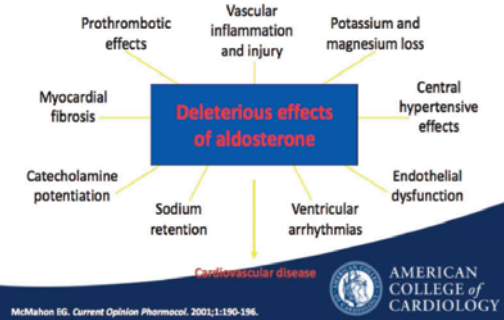
ESC 2016



RALES: All-Cause Mortality



Aldosterone's Role in Cardiovascular Disease



Drugs That Reduce Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction

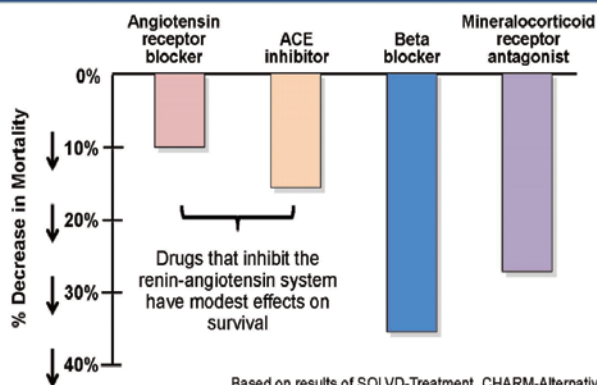
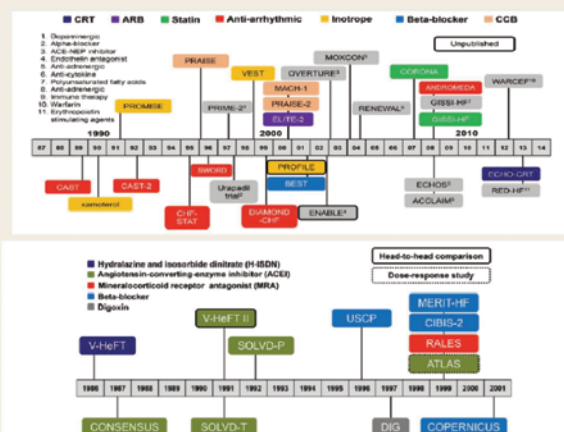


Table 7.2 Evidence-based doses of disease-modifying drugs in key randomized trials in heart failure with reduced ejection fraction (or after myocardial infarction)

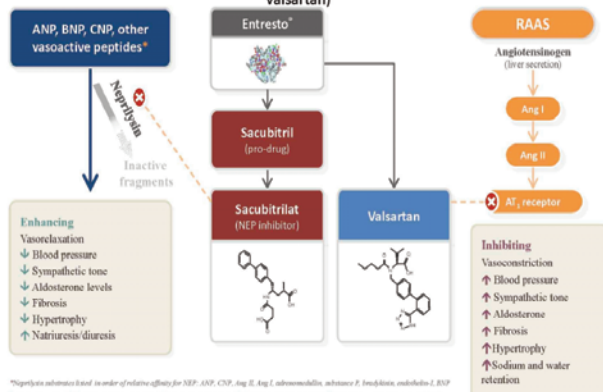
	Starting dose (mg)	Target dose (mg)
ACE-I		
Captopril ¹	6.25 t.i.d.	50 t.i.d.
Enalapril	2.5 b.i.d.	10-20 b.i.d.
Lisinopril ²	2.5-5.0 o.d.	20-35 o.d.
Ramipril	2.5 o.d.	10 o.d.
Trandolapril ³	0.5 o.d.	4 o.d.
Beta-blockers		
Bisoprolol	1.25 o.d.	10 o.d.
Carvedilol	3.125 b.i.d.	25 b.i.d. ⁴
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5-25 o.d.	200 o.d.
Nabivolol ⁵	1.25 o.d.	10 o.d.
ARBs		
Candesartan	4-8 o.d.	32 o.d.
Valsartan	40 b.i.d.	160 b.i.d.
Losartan ⁶	50 o.d.	150 o.d.
MRA		
Eplerenone	25 o.d.	50 o.d.
Spironolactone	25 o.d.	50 o.d.
ARNI		
Sacubitril/valsartan	49/51 b.i.d.	97/103 b.i.d.
If-channel blocker		
Ivabradine	5 b.i.d.	7.5 b.i.d.

30 years Progress in Heart failure history



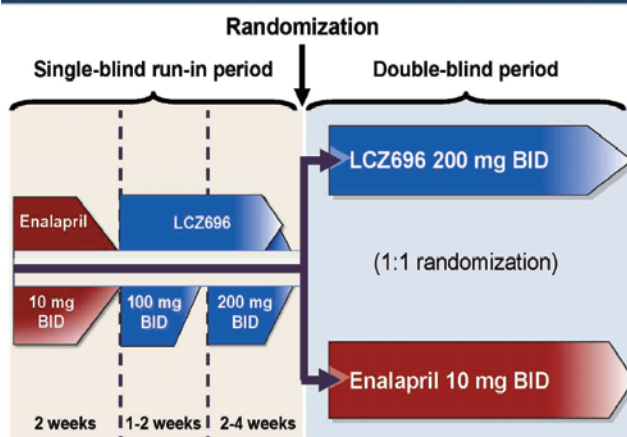


Entresto® simultaneously inhibits neprilysin (via LBQ657) and blocks AT₁ receptors (via valsartan)

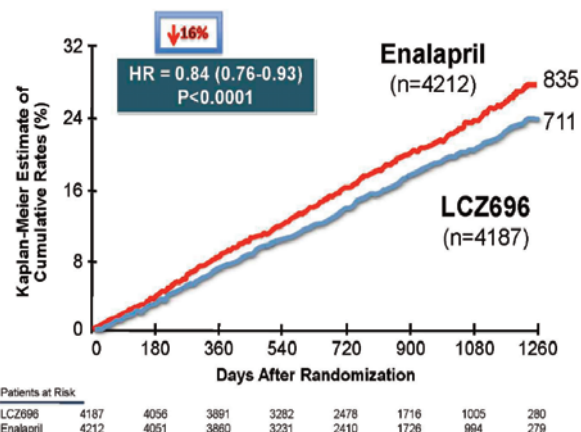


(all comparisons are versus enalapril 20 mg daily, not versus placebo)

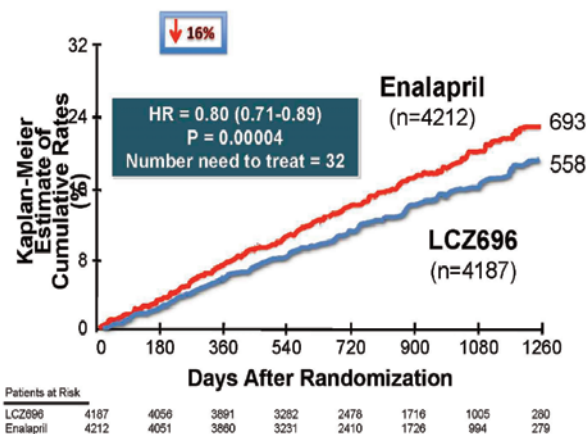
PARADIGM-HF: Study Design



PARADIGM-HF: All-Cause Mortality

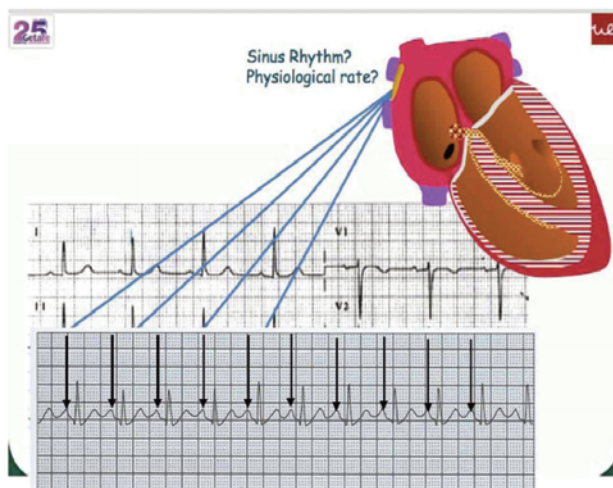
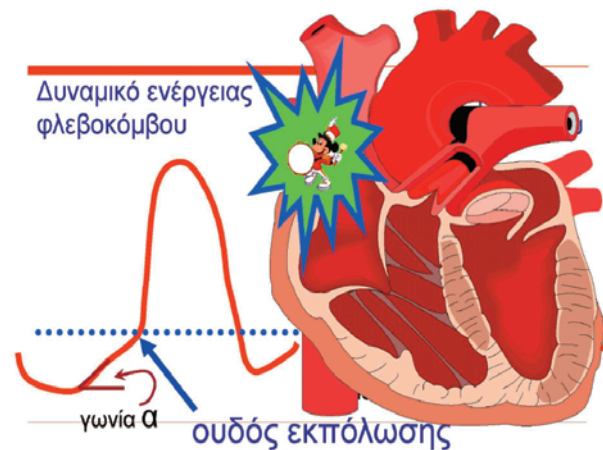
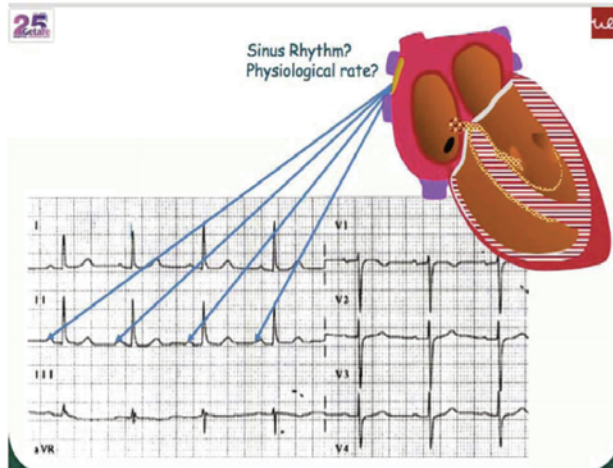


PARADIGM-HF: Cardiovascular Death



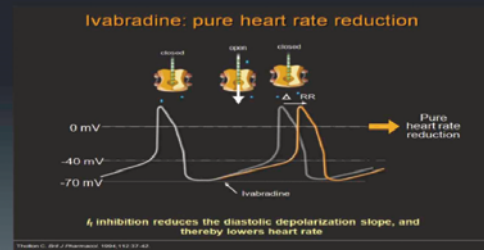
PARADIGM-HF: Adverse Events

	LCZ696 (n=4187)	Enalapril (n=4212)	P Value
Prospectively identified adverse events			
Symptomatic hypotension	588	388	< 0.001
Serum potassium > 6.0 mmol/l	181	236	0.007
Serum creatinine ≥ 2.5 mg/dl	139	188	0.007
Cough	474	601	< 0.001
Discontinuation for adverse event			
Discontinuation for adverse event	449	516	0.02
Discontinuation for hypotension	36	29	NS
Discontinuation for hyperkalemia	11	15	NS
Discontinuation for renal impairment	29	59	0.001
Angioedema (adjudicated)			
Medications, no hospitalization	16	9	NS
Hospitalized, no airway compromise	3	1	NS
Airway compromise	0	0	----



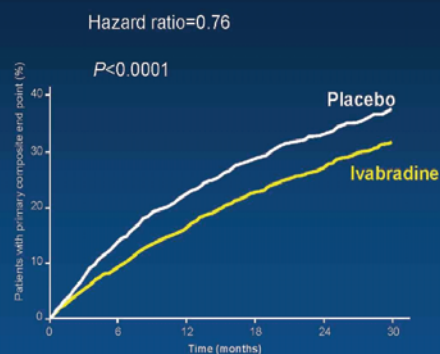
Introduction

- Ivabradine (Procoralan®)
 - Specific Inhibitor of the I_f current in the Sinoatrial Node
 - Decreases resting heart rate
 - Unlike β -Blockers, no other channels are affected (decreased risk of side effects)



SH/fT

Effect of ivabradine on primary outcome
CV death or hospitalization for HF

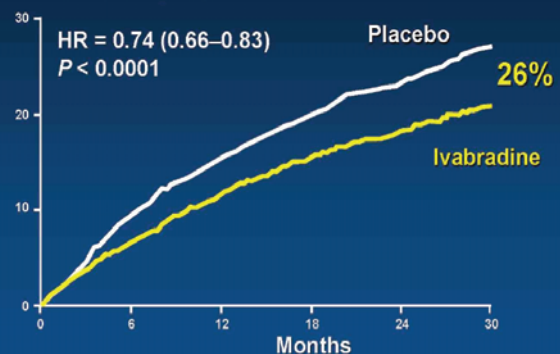


Böhm M, Borer J, Ford I, et al. *Circ Res Cardio*. 2013;102(1):11-22

SH/fT

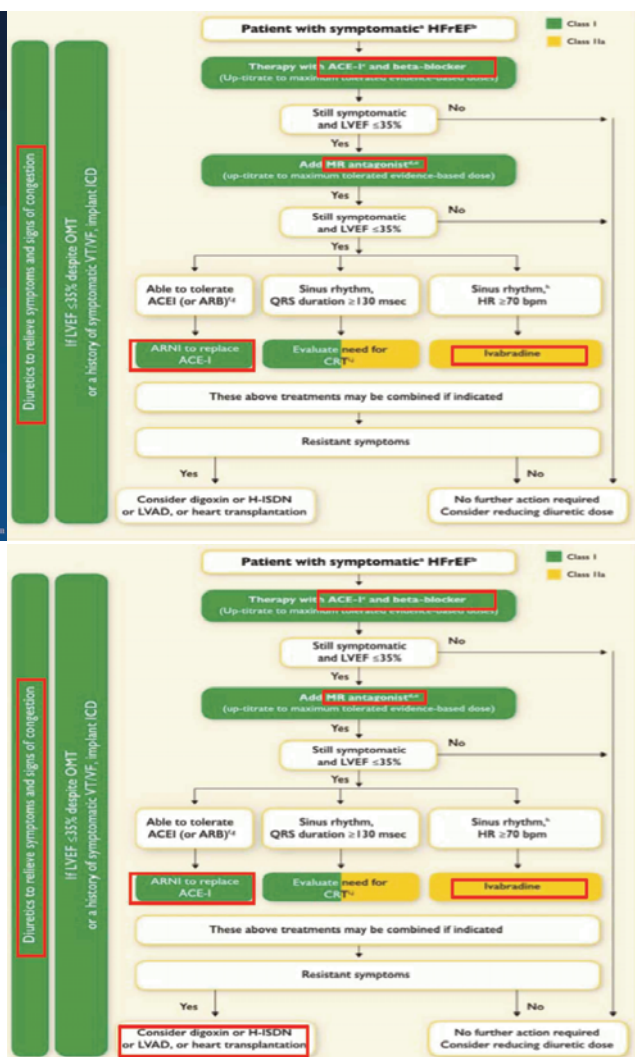
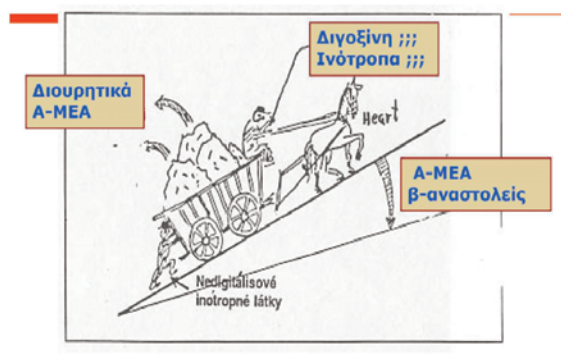
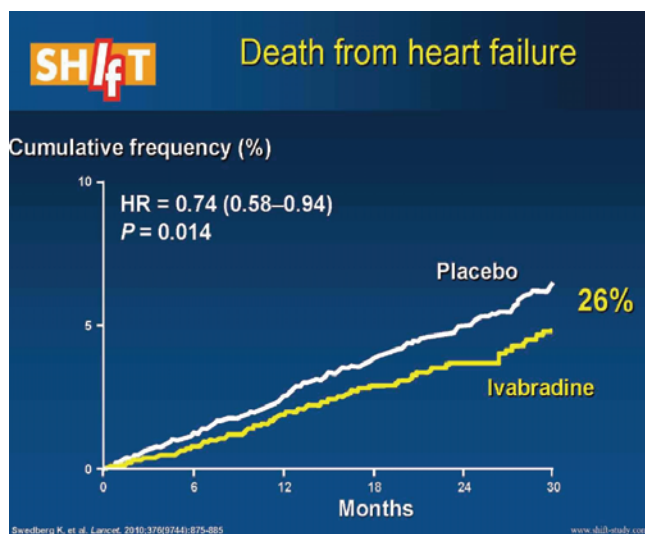
Hospitalization for HF

Cumulative frequency (%)



www.shif-study.com Swedberg K, et al. *Lancet*. 2010;376(9744):875-885

www.shif-study.com



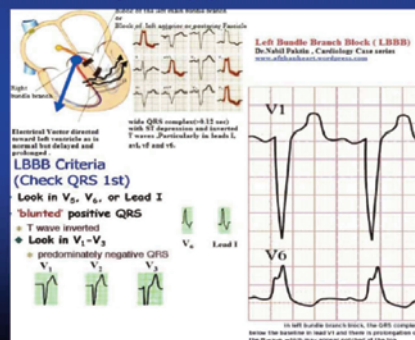
- Angina
- Cachexia and sarcopenia
- Cancer
- Central nervous system
- Diabetes
- Erectile dysfunction
- Gout and arthritis
- Hypo- hyperkalemia
- Hyperlipidemia
- Hypertension
- Iron deficiency and anemia
- Kidney dysfunction
- Lung disease
- Obesity
- Sleep disordered breathing
- Valvular heart disease

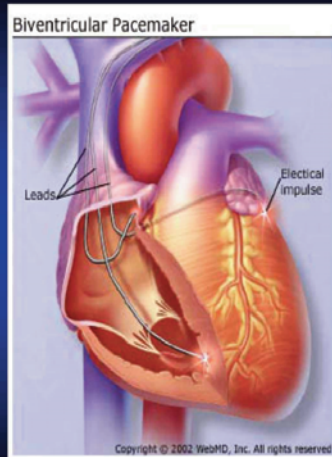
Table 11.1 Importance of co-morbidities in patients with heart failure

1. interfere with the diagnostic process of HF (e.g. **COPD** as a potentially confounding cause of dyspnoea).^[35,36]
2. **aggravate HF symptoms and further impair quality of life.**^[35,36]
3. contribute to the burden of hospitalizations and mortality,^[37] as the main cause of readmissions at 1 and 3 months.^[38]
4. **may affect the use of treatments for HF** (e.g. renin-angiotensin system inhibitors contra-indicated in patients with **severe renal dysfunction** or beta-blockers relatively contra-indicated in **asthma**).^[35,36]
5. evidence base for HF treatment is more limited as co-morbidities were mostly an exclusion criterion in trials; efficacy and safety of interventions is therefore often lacking in the presence of co-morbidities.
6. drugs used to treat co-morbidities may cause **worsening HF** (e.g. NSAIDs given for arthritis, some anti-cancer drugs).^[39]
7. interaction between drugs used to treat HF and those used to treat co-morbidities, resulting in lower efficacy, poorer safety, and the occurrence of side effects (e.g. beta-blockers for HFrEF and beta-agonists for COPD and asthma).^[35,36,74]

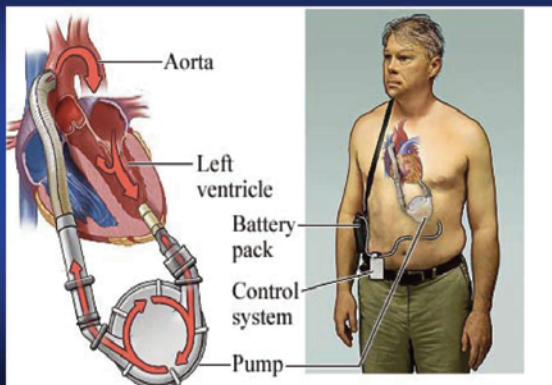
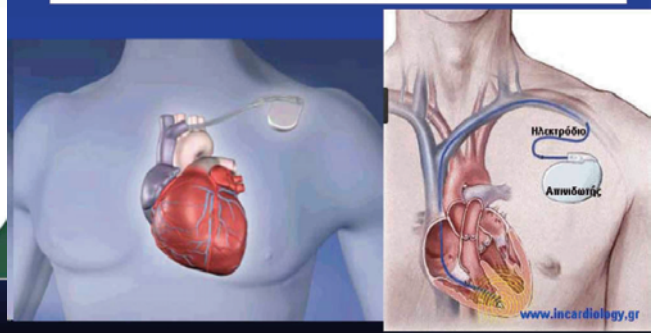
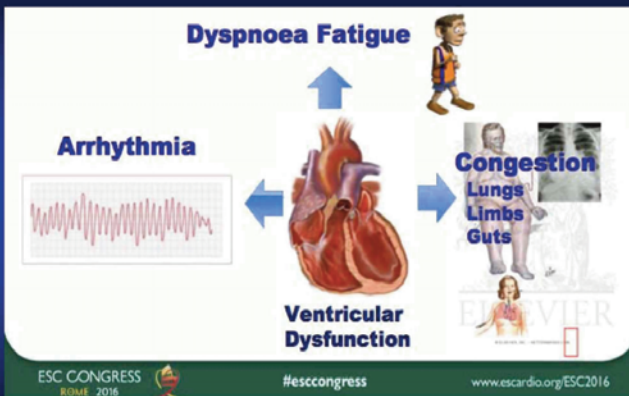
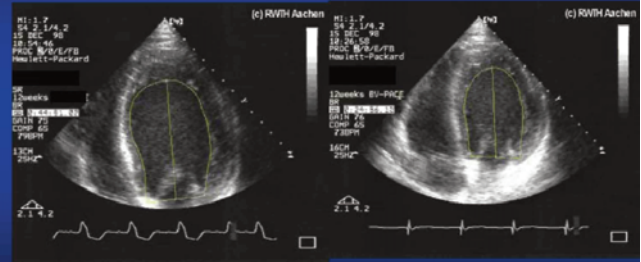
Biventricular Pacing

- Abnormal ventricular conduction resulting in a mechanical delay and dysynchronous contraction





BiV Pacing





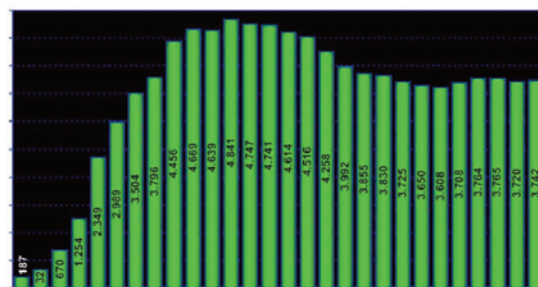
- In 1967 – on December 3, Christiaan Barnard performed the first human-to-human heart transplant at the Groote Schuur Hospital in Cape Town, South Africa.



Fig. 1. Louis Washkansky, the first human-to-human heart transplant patient on 3 December 1967, seen here a few days after the operation. (Photo from the Heart of Cape Town Museum.)



NUMBER OF HEART TRANSPLANTS REPORTED BY YEAR



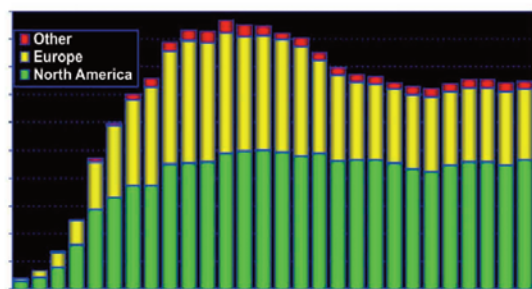
ISHLT

2011

J Heart Lung Transplant. 2011 Oct; 30 (10): 1071-1132

NOTE: This figure includes only the heart transplants that are reported to the ISHLT Transplant Registry. As such, the presented data may not mirror the changes in the number of heart transplants performed worldwide.

NUMBER OF HEART TRANSPLANTS REPORTED BY YEAR



ISHLT

2011

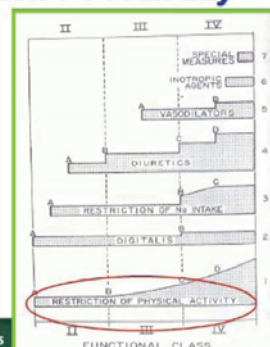
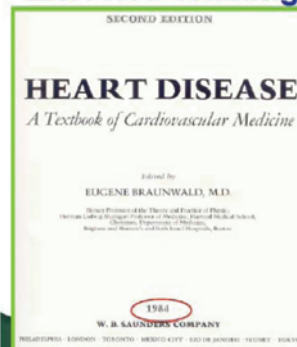
J Heart Lung Transplant. 2011 Oct; 30 (10): 1071-1132

NOTE: This figure includes only the heart transplants that are reported to the ISHLT Transplant Registry. As such, the presented data may not mirror the changes in the number of heart transplants performed worldwide.

Εθνικός Οργανισμός Μεταμοσχεύσεων

Δότες Οργάνων												
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Αναφερθέντες Εγκληματικοί Θάνατοι	47	76	89	86	227	179	168	176	110	57	109	46
Αδικοποινίτες ως Δότες	40	65	71	66	89	79	64	98	71	45	29	28
Δείκτης Διαρεάς Οργάνων (δότες ανά εκατομμύριο πληθυσμού)	3,6	5,9	6,5	6,0	8,1	7,2	5,8	8,9	6,5	4,1	7,2	2,5
Μεταμοσχεύσεις Συμπαγών Οργάνων												
Από πτωματικό δότη	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Πνευμόν	74	107	134	116	167	144	101	183	116	76	137	49
Ήπαρ	18	51	54	58	54	52	53	58	57	56	41	50
Καρδιά	5	9	5	6	9	7	5	16	8	5	6	1
Πνευμόν + Ήπαρ	0	0	0	0	1	1	2	2	3	2		
Διπλή Πνευμόν - Πνευμόν	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	1	
Διπλή Πνευμόν - Ήπαρ	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
ΣΥΝΟΛΟ	97	137	163	151	231	179	140	263	163	108	186	70
Από ζώντα συγγενή δότη Πνευμόν (συμμόρφωση σταθμών ανά άτομο)	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
	89	84	79	76	69	63	69	51	33	27	46	
ΓΕΝΙΚΟ ΣΥΝΟΛΟ	186	221	242	227	280	242	209	314	196	135	232	

Exercise Training in CHF: Yesterday

ONASSIS
FOUNDATION

FOUNDATION CULTURAL CENTER AFFILIATE FOUNDATION USA SCHOLARSHIPS PUBLIC BENEFIT INTERNATIONAL PRIZES SCHOLARSHIPS

SEARCH RESULTS

1. The Onassis Cardiac Surgery Centre | Alexander S. Onassis Public Benefit Foundation

βρέθηκε στην αλυσίδα: public benefit onassis cardiac surgery

144 heart or lung transplants in total. The survival rate of heart transplant cases reaches the 94% during the first year and the 70% during a ten year period. These rates are recognized as of the best internationally. It is the first fully certified hospital in Greece and one of the few in Europe - ISO 9001:2000 standard (February 2004) - regarding the quality of its health services in the depart...

Exercise has been known to improve fitness for more than 2500 years

Σωματική Άσκηση

Recommendations	Class	Level
It is recommended that regular aerobic exercise is encouraged in patients with heart failure to improve functional capacity and symptoms.	I	A ^a
It is recommended that patients with heart failure are enrolled in a multidisciplinary care management programme to reduce the risk of heart failure hospitalization.	I	A ^a

^aReference: The benefits of exercise in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. ESC Heart Failure (2012) 33, 1787-1807. European Heart Journal (2012) 33, 1787-1807. European Journal of Heart Failure (2012) 14, 803-809.

their use have been published by the HFA of the ESC.^{591,592} There is no evidence that these on their own improve mortality, morbidity or quality of life. For this reason, these interventions have not been given a recommendation with an evidence level. The exceptions are

Diet and alcohol

- Avoid excessive fluid intake.
- Recognize need for altered fluid intake such as:
 - ⇒ Increase intake during periods of high heat and humidity, nausea/vomiting
 - ⇒ Fluid restriction of 1.5–2 L/day may be considered in patients with severe HF to relieve symptoms and congestion.
- Monitor body weight and prevent malnutrition.
- Eat healthily, avoid excessive salt intake (>6 g/day) and maintain a healthy body weight.
- Abstain from or avoid excessive alcohol intake, especially for alcohol induced cardiomyopathy.

ESC 2016

If heart failure confirmed, determine aetiology and start appropriate treatment

www.escardio.org/guidelines

European Heart Journal (2012) 33, 1787–1847
European Journal of Heart Failure (2012) 14, 803–809



Λάθη και παραλείψεις στη στατιστική ανάλυση ιατροβιολογικών δεδομένων

Δ. Παναγιωτάκος

Καθηγητής Βιοστατιστικής - Επιδημιολογίας της Διατροφής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΚΑΤΑΛΛΗΛΩΝ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ

ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ Β. ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Σχολή Επιστημών Υγείας & Αγωγής

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Ο υπολογισμός του αναγκαίου μεγέθους του δείγματος που θα χρησιμοποιηθεί σε μια έρευνα, αποτελεί «πονοκέφαλο» για πολλούς επιστήμονες, εδώ και πολλά χρόνια ...



Γιατί η επιλογή του μεγέθους το δείγματος είναι τόσο σημαντική ...

Οι βασικές αρχές δειγματοληψίας συνοψίζονται στα κάτωθι ...

- **ΣΩΣΤΗ ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΑΝΑΦΟΡΑΣ**
 - Σε μια δειγματοληπτική έρευνα ιδιαίτερο ρόλο παίζει η εκλογή του κατάλληλου πληθυσμού αναφοράς, δηλαδή να αποφασιστεί αν ο πληθυσμός θα είναι ατόμων, οικογενειών, επιχειρήσεων ή κάτι άλλο.
- **ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΥΤΙΚΟΤΗΤΑ**
 - τα στοιχεία εκείνα του πληθυσμού τα οποία πρέπει να έχει και το δείγμα έτσι ώστε να θεωρηθεί αντιπροσωπευτικά. Αυτό συνήθως επιτυγχάνεται με τη διαστρωμάτωση ως προς διάφορα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού, π.χ. φύλο, ηλικιακή κατανομή, κοινωνικό – οικονομικά χαρακτηριστικά.
 - Με τον τρόπο αυτό η στατιστική ανάλυση του δείγματος που θα ακολουθήσει θα δώσει ακριβέστερες πληροφορίες και για ολόκληρο τον πληθυσμό (επαγωγική στατιστική).
- **ΤΥΧΑΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗ**
 - Με την τυχαία επιλογή διασφαλίζεται ο περιορισμός της μεροληψίας στην επιλογή.
- **ΕΠΑΡΚΕΙΑ**

Επάρκεια του δείγματος

Πόσα άτομα χρειάζονται σε μια έρευνα;

- Το μέγεθος του δείγματος είναι θέμα **κρίσιμης σημασίας** κατά το σχεδιασμό μιας έρευνας (κλινικής δοκιμής, επιδημιολογικής μελέτης),
- **γιατί συνδέεται άμεσα με τη ισχύ των στατιστικών ελέγχων που θα πραγματοποιηθούν ...**

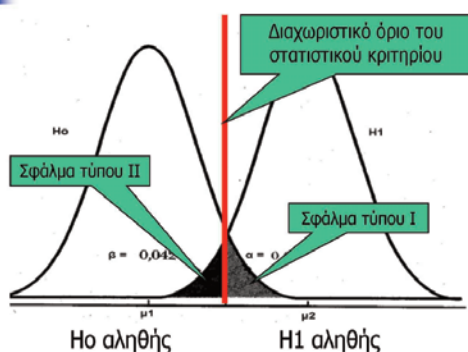
Σφάλματα στη λήψη απόφασης

	Απόφαση ενόρκων: ΕΝΟΧΟΣ	Απόφαση ενόρκων: ΑΘΩΟΣ
Διέπραξε το έγκλημα	✓	Σφάλμα
ΔΕΝ Διέπραξε το έγκλημα	Σφάλμα	✓

Σφάλματα στις στοχαστικές αποφάσεις

		δείγμα	
		Αποδοχή υπόθεσης	Απόρριψη υπόθεσης
πληθυσμός	Υπόθεση πραγματικά αληθής	✓	Σφάλμα τύπου I
	Υπόθεση πραγματικά ψευδής	Σφάλμα τύπου II	✓ Στατιστική ισχύς

Σφάλματα στη λήψη απόφασης



Παράγοντες που καθορίζουν το μέγεθος του δείγματος μιας μελέτης...

- Το μέγεθος του δείγματος καθορίζεται, κυρίως, από:
 - το μέγεθος της αναζητούμενης διαφοράς, Δ
 - το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας των ελέγχων, α
 - τη στατιστική ισχύ των ελέγχων, γ

Παράγοντες που καθορίζουν το μέγεθος του δείγματος μιας μελέτης...

$$Z_{power} = \frac{\Delta}{SE(\Delta\bar{y})} - Z_{\alpha/2}$$



Το παραπάνω μοντέλο μπορεί να επιλυθεί ως προς οποιοδήποτε παράμετρο, δηλ., γνωρίζοντας το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε, το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας και τη παρατηρηθείσα Δ , μπορεί να υπολογιστεί ... η στατιστική ισχύς.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας των ελέγχων

- Συμβολίζεται με α και εκφράζει την πιθανότητα
 - $P[\text{απόρριψη της } H_0 / H_0 \text{ είναι αληθής}]$
 - Συνήθως θέλουμε να είναι $<5\%$.

Το μέγεθος της αναζητούμενης διαφοράς

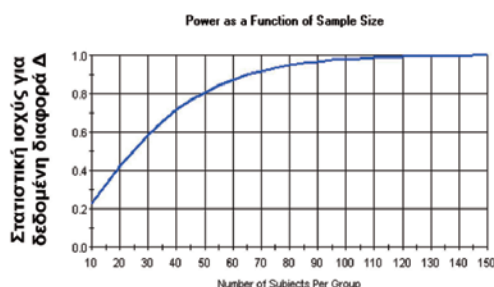
π.χ. πόσο μεγάλη θα **πρέπει να είναι** η διαφορά Δ στα επίπεδα ολικής χοληστερόλης μεταξύ της θεραπευτικής αγωγής Α και της θεραπευτικής αγωγής Β

- έτσι ώστε να **θεωρείται κλινικά αξιόλογη**
 - (π.χ. 20%).

Η στατιστική ισχύς των ελέγχων

- Συμβολίζεται με γ και εκφράζει την πιθανότητα
 - $P[\text{απόρριψη της } H_0 / H_0 \text{ είναι ψευδής}]$
 - Συνήθως θέλουμε να είναι $>80\%$.

Η στατιστική ισχύς είναι συνάρτηση του μεγέθους του δείγματος



Πόσα λοιπόν άτομα χρειάζονται σε μια μελέτη;

Με παραδείγματα ...

Πόσα άτομα χρειάζονται σε μια μελέτη «απλής» καταγραφής;

- Σύμφωνα με τους Neuman & Bacon (1997),
 - Για πληθυσμό < 1000-2000 άτομα, αρκεί το 30% του πληθυσμού
 - Για πληθυσμό 10000 – 100.000 άτομα, αρκεί το 10% του πληθυσμού
 - Για πληθυσμό 100.000 – 1.000.000 άτομα, αρκεί το 1% του πληθυσμού
 - Για πληθυσμό > 1.000.000 άτομα, αρκεί το 0,025% του πληθυσμού

Πόσα άτομα χρειάζονται;

- Σύγκριση ενός ποσοτικού χαρακτηριστικού μεταξύ 2 ομάδων για τον έλεγχο διαφοράς d

$$H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0 \quad \longrightarrow \quad n = \frac{2\sigma^2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{d^2} \quad \text{Ίσες υποσυνόδες}$$

$$H_1: \mu_1 - \mu_2 = d \quad \longrightarrow \quad n_1 = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2/r)(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{d^2}$$

Άνισες υποσυνόδες, $n_2 = rn_1$

Συνήθως $Z_{\alpha}=1,96$ για $\alpha=0,05$ και $Z_{\beta}=1,64$ για ισχύ 90%.

Παρατηρήσεις ...

$$n_1 = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2/r)(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{d^2}$$

Το μέγεθος του δείγματος είναι ανάλογο της μεταβλητότητας του παράγοντα ενδιαφέροντος

Το μέγεθος του δείγματος είναι αντιστρόφως ανάλογο της αναλογίας μεταξύ των ομάδων

Το μέγεθος του δείγματος είναι αντιστρόφως ανάλογο της επιθυμητής διαφοράς

Πόσα άτομα χρειάζονται;

- Σύγκριση ενός ποιοτικού χαρακτηριστικού μεταξύ 2 ίσων ομάδων για τον έλεγχο διαφοράς d

$$H_0: p_1 - p_2 = 0 \quad \longrightarrow \quad n = \frac{2(\bar{p})(1 - \bar{p})(Z_{\beta} + Z_{\alpha/2})^2}{d^2}$$

$$H_1: p_1 - p_2 = d$$

Συνήθως $Z_{\alpha}=1,96$ για $\alpha=0,05$ και $Z_{\beta}=1,64$ για ισχύ 90%.

Πόσα άτομα χρειάζονται;

- Σύγκριση ενός ποιοτικού χαρακτηριστικού μεταξύ 2 άνισων ομάδων

$$n'_1 = \frac{\{z_{\alpha/2}\sqrt{(r+1)\bar{p}\bar{q}} + z_{\beta}\sqrt{rp_1q_1 + p_2q_2}\}^2}{rd^2}$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + rp_2}{r+1} \rightarrow n = n'/4 \left(1 + \sqrt{1 + 4/n'd}\right)^2$$

$$\rightarrow n_2 = rn_1$$

Πόσα άτομα χρειάζονται;

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ

Πόσα άτομα χρειάζονται για να αξιολογήσουμε π.χ., την απόκριση στη θεραπεία με ένα νέο αντιυπερτασικό φάρμακο, αν γνωρίζουμε ότι

- στο γενικό πληθυσμό η απόκριση παρόμοιων φαρμάκων είναι συνήθως 25% (δλδ., $p_1=0,25$),
- ενώ στο νέο φάρμακο ευελπιστούμε να είναι 40% (δλδ., $p_2=0,40$),
 - σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 0,05$
 - και ισχύ $\gamma = 95\%$
 - αν ο σχεδιασμός προβλέπει αναλογία 1-προς-2 μεταξύ των ομάδων

Πόσα άτομα χρειάζονται;

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ

$$\bar{p} = \frac{p_1 + rp_2}{r+1} = \frac{.25 + .5(.40)}{1.5} = 0.30$$

$r = 0,5 \rightarrow$ κατανομή 1-προς-2 μεταξύ των ομάδων

$$\rightarrow n'_1 = \frac{[2.576\sqrt{1.5(.3)(.7)} + 1.645\sqrt{.5(.25)(.75) + .4(.6)}]^2}{0.5(.15)^2}$$

$$= 510.34$$

$$n_1 = \frac{510.34}{4} \left(1 + \sqrt{1 + \frac{2(1.5)}{510.34(0.5)(0.15)}}\right)^2 = 530$$

$$n_2 = 0.5(530) = 265$$

Πόσα άτομα χρειάζονται;

- Σε μια προοπτική μελέτη παρακολούθησης για να υπολογιστεί ο αριθμός των ατόμων χρειάζεται να γνωρίζουμε εκ των προτέρων:

- Την επίπτωση στην κάθε κατηγορία του παράγοντα που μας ενδιαφέρει,
- ή
- το σχετικό κίνδυνο και την πιθανότητα επιβίωσης της ομάδας ελέγχου,
- ή
- τη διάμεση πιθανότητα επιβίωσης στην κάθε κατηγορία του παράγοντα που μας ενδιαφέρει.

Πόσα άτομα χρειάζονται;

Συμπλήρωμα

- Στον υπολογισμό του μεγέθους του δείγματος μιας **προοπτικής μελέτης** παρακολούθησης πρέπει να ληφθεί υπόψη
 - ... το ποσοστό των πιθανών απωλειών σε άτομα.
- Επίσης, θεωρείται ότι ο κίνδυνος είναι σταθερός μεταξύ των ομάδων σε όλη τη διάρκεια της έρευνας, αλλιώς ...

Πόσα άτομα χρειάζονται?

- Αν λοιπόν p_1, p_2 οι πιθανότητες επιβίωσης ή η επίπτωση της κάθε ομάδας, στο τέλος της παρακολούθησης, τότε:

$$h = \frac{\ln(p_1)}{\ln(p_2)} \rightarrow n = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2(h+1)^2}{(2 - p_1 - p_2)(h-1)^2}$$

Πόσα άτομα χρειάζονται; ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ

Πόσα άτομα χρειάζονται για να αξιολογήσουμε έναν παράγοντα σε μια προοπτική έρευνα όταν ο πιθανολογούμενος σχετικός κίνδυνος μεταξύ των ομάδων είναι $h=1,5$,

- η πιθανότητα επιβίωσης στην μία ομάδα $p_1=0,25$,
- σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 0,05$ και με επιθυμητή στατιστική ισχύ $\gamma = 0,90$;

Πόσα άτομα χρειάζονται; ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ

$$h = 1.5 = \frac{\ln(.25)}{\ln(p_2)} \Rightarrow p_2 = 0.397.$$

$$n = \frac{(1.96 + 1.28)^2 (1.5 + 1)^2}{(2 - .25 - .397)(1.5 - 1)^2} = 195.$$

Πόσα άτομα χρειάζονται;

Υπολογισμός μεγέθους δείγματος σε προοπτική μελέτη, όταν ο κίνδυνος διαφέρει μεταξύ των ομάδων.

$$n = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 [\phi(\lambda_1) + \phi(\lambda_2)]}{(\lambda_1 - \lambda_2)^2}$$

$$\phi(\lambda) = \frac{\lambda^3 t}{\lambda t + e^{-\lambda t} - 1}$$

Πόσα άτομα χρειάζονται;

- Στον υπολογισμό του μεγέθους του δείγματος μιας προοπτικής μελέτης παρακολούθησης, όταν ο παράγοντας ενδιαφέροντος είναι ποσοτική μεταβλητή (π.χ. μεταβολές στην ολική χοληστερόλη ορού).

$$H_0: \beta_{12} - \beta_{11} = 0$$

$$H_1: \beta_{12} - \beta_{11} = d$$

$$V(Y_{ijk}) = \sigma^2$$

$$\text{corr}(Y_{ijk}, Y_{ijk'}) = \rho$$

$$s_x^2 = \sum_{j=1}^m (x_j - \bar{x})^2 / m$$

$$n = \frac{2\sigma^2(1-\rho)(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{m s_x^2 d^2}$$

Όπου x είναι ο χρόνος παρακολούθησης του κάθε στόμου...

Πόσα άτομα χρειάζονται;

- Ένα νέο φάρμακο θα ελεγχθεί για την αποτελεσματικότητά του να μειώσει τη ΣΑΠ κατά 0,5 mmHg το έτος, σε μια κλινική δοκιμή που θα διαρκέσει 5 έτη. Ποιο το μέγεθος του δείγματος για $\alpha=0,05$ και $\beta=0,20$ (έστω $\sigma^2 = 100$);

$$s_x^2 = \frac{(0 - 2.33)^2 + (2 - 2.33)^2 + (5 - 2.33)^2}{3} = 4.22$$

Υποθέτουμε διάφορα επίπεδα για την αυτοσυσχέτιση ... $\rho = 0,2$ ή $0,5$ ή $0,8$



$$n = 313 \text{ if } \rho = 0.2$$

$$n = 195 \text{ if } \rho = 0.5$$

$$n = 79 \text{ if } \rho = 0.8$$

Δευτερεύοντες παράγοντες που επηρεάζουν το μέγεθος του δείγματος

- Το επίπεδο ακρίβειας στις μετρήσεις,
 - το οποίο εξαρτάται
 - από την συνείδηση και την ικανότητα των ερευνητών που διεξάγουν την έρευνα,
 - Ελέγχεται με την επαναληψιμότητα.
 - αλλά και το εργαστηριακό σφάλμα.
 - Συνήθως θέλουμε τα εργαστηριακά στοιχεία να έχουν μικρό ενδογενές σφάλμα ($CV < 10\%$).

Δευτερεύοντες παράγοντες

- Το μέγεθος του **πληθυσμού αναφοράς**
 - Ιδιαίτερα όταν εστιάζεται η έρευνα στην αποτίμηση του επιπολασμού ενός χαρακτηριστικού

Δευτερεύοντες παράγοντες

- Η **διακύμανση** στα χαρακτηριστικά του πληθυσμού, η οποία αν είναι μεγάλη συνεπάγεται και ανάλογη αύξηση του μεγέθους του δείγματος
 - Ιδιαίτερα στις επιδημιολογικές έρευνες

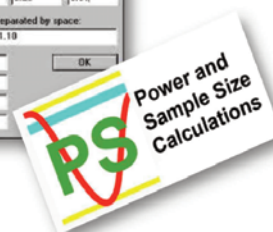
Δευτερεύοντες παράγοντες

- Το διαθέσιμο **χρηματικό ποσό** για την έρευνα.

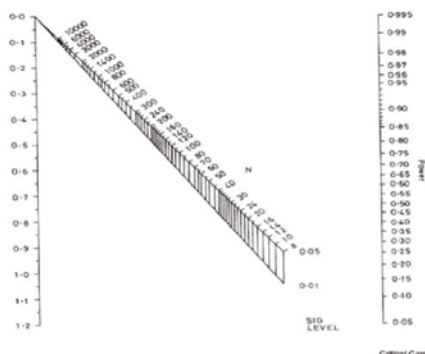
Πως υπολογίζεται το μέγεθος του δείγματος με τη χρήση ειδικού λογισμικού ...

Table 1: (Bioequivalence test) Two T-sided

Parameter To Calculate (e.g. n):			
Sample Size			
Independent Parameter 1 (z-axis):	Min:	Max:	Step:
(Residual Std Dev (log scale))	0.15	0.25	0.01
Independent Parameter 2 (z-values):	Value(s) separated by space:		
(H1: Median 2 / Median 1)	1.0 1.05 1.10		
H0: (Right Equivalence Limit)	1.25	OK	
H0: (Left Equivalence Limit)	0.8		
Significance Level	0.05		
Power	0.8		



Νομόγραμμα για τον υπολογισμό του μεγέθους του δείγματος ή της στατιστικής ισχύος



Στατιστικά προγράμματα

- Υπάρχουν ακόμα και δωρεάν προγράμματα στο διαδίκτυο που υπολογίζουν το μέγεθος του δείγματος.



The screenshot displays the 'Power And Precision' software interface, which is used for sample size calculations and power analysis. The main window shows a 'Multiple regression' model with the following parameters:

- Population Correlation: 0.20
- N of Cases: 190
- Standard Error: 0.07
- 95% Lower: 0.06
- 95% Upper: 0.33
- Alpha: 0.050, Tail: 2

The 'Welcome' dialog box is open, providing instructions on how to use the software. The 'Summary - Power' dialog box shows the results of the power analysis:

For the given effect size (population = 0.20, tested against a constant of 0.00), sample size (190), and alpha (0.050, 2-tailed), power is 0.799. This means that 80% of studies would be expected to yield a significant effect, rejecting the null hypothesis that the population correlation is 0.00.

The 'Power as a Function of Sample Size' graph shows the relationship between sample size and power. The x-axis represents Sample Size (0 to 500) and the y-axis represents Power (0.0 to 1.0). The curve shows that power increases as sample size increases, reaching approximately 0.8 at a sample size of 190.

The 'Procedures' dialog box is also open, showing the selected procedure: Logistic regression, one continuous predictor.

SamplePower - [t-test for two independent samples with common variance]

Group	Population Mean	Standard Deviation	N Per Group	Standard Error	95% Lower	95% Upper
Population 1	180.0	35.0	10	11.07	158.0	202.0
Population 2	200.0	35.0	10	11.07	158.0	202.0

Mean Difference: -20.0, 35.0, 20, 15.85, -52.27, 12.27

Alpha: 0.050, Tail: 2, Power: 0.227

Summary - Power

For the given effect size (population means of 180.0 vs. 200.0, SD (35.0), sample sizes (10 and 10), and alpha (0.050, 2-tailed), power is 0.227.

The means that 22% of studies would be expected to yield a significant effect, rejecting the null hypothesis that the two population means are equal.

SamplePower - [t-test for two independent samples with common variance]

Group	Population Mean	Standard Deviation	N Per Group	Standard Error	95% Lower	95% Upper
Population 1	180.0	35.0	40	5.54	169.0	191.0
Population 2	200.0	35.0	40	5.54	169.0	191.0

Mean Difference: -20.0, 35.0, 80, 7.83, -35.51, -4.49

Alpha: 0.050, Tail: 2, Power: 0.773

Summary - Power

For the given effect size (population means of 180.0 vs. 200.0, SD (35.0), sample sizes (40 and 40), and alpha (0.050, 2-tailed), power is 0.773.

The means that 77% of studies would be expected to yield a significant effect, rejecting the null hypothesis that the two population means are equal.

G*Power 3.0.10

Central and noncentral distributions (Protocol of power analyses)

Text family: Statistical test: t-tests, Correlation: Point biserial model

Type of power analysis: A priori: Compute required sample size - given n, power, and effect size

Input Parameters: Tail(s): One, Effect size (f): 0.3, Noncentrality parameter λ: 0.3, α err prob: 0.05, Critical t: 1.96, Power (1-β err prob): 0.95, Total sample size: 100, Actual power: 0.952895

Output Parameters: Effect size f: 0.3265986, Noncentrality parameter λ: 15.99997, α err prob: 0.05, Critical F: 3.057621, Power (1-β err prob): 0.95, Numerator df: 2, Denominator df: 147, Total sample size: 150, Actual power: 0.952895

Συμπερασματικά

- Το μέγεθος του δείγματος είναι μεγίστης σημασίας σε μια έρευνα.
- Η μη-δημοσιοποίηση του μπορεί να οδηγήσει σε αμφισβήτηση των συμπερασμάτων της μελέτης
 - ... και σε απόρριψη της εργασίας από κάποιο περιοδικό (ICMJE)
- Ο αρχικός υπολογισμός του επιτρέπει την ασφαλή γενίκευση των ευρημάτων στον πληθυσμό.

**Κλινική φαρμακολογία των στατινών****Νίκη Κατσίκη MD, MSc, PhD, FRSPH***IASO/EASO Scope Member**EASD Diabetes & Cardiovascular Disease Group Member**Μέλος ΔΣ της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης**Ειδική Παθολόγος, Επιστημονική συνεργάτης Β' Προπ. Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ.*

Ακρογωνιαίος λίθος της αντιμετώπισης των διαταραχών των λιπιδίων αποτελούν οι στατίνες, οι οποίες ελαττώνουν σημαντικά όχι μόνο τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, αλλά και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και την ολική θνητότητα των ασθενών. Με εξαίρεση την σημαντική υπερτριγλυκεριδαιμία (τριγλυκερίδια νηστείας >500 mg/dL) που υποδηλώνει αυξημένο κίνδυνο παγκρεατίτιδας και απαιτεί την άμεση χορήγηση φιμπράτης, οι στατίνες είναι το πρώτο φάρμακο που χορηγούμε σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία.

Οι στατίνες είναι αναστολείς της 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλ-CoA (HMG-CoA) αναγωγής, ενός ενζύμου που συμβάλλει στην παραγωγή χοληστερόλης στο ηπατοκύτταρο. Η προκαλούμενη από τις στατίνες μείωση της ενδογενούς ηπατικής παραγωγής χοληστερόλης οδηγεί σε ελάττωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης χοληστερόλης που διεγείρει την σύνθεση LDL υποδοχέων. Οι τελευταίοι μετακινούνται στην επιφάνεια του ηπατοκυττάρου και συνδέονται με τα κυκλοφορούντα μόρια LDL-χοληστερόλης, τα οποία φαγοκυτταρώνονται, οδηγώντας σε μείωση των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης. Η αναστολή της HMG-CoA αναγωγής επηρεάζει και άλλα μεταβολικά μονοπάτια, όπως των PPAR και των Rho/Ras, ασκώντας ευεργετικές δράσεις στην κυτταρική αύξηση, διαφοροποίηση, επιβίωση, απόπτωση και μετακίνηση, αλλά και στην φλεγμονή και αγγειογένεση. Οι μοριακές αυτές επιδράσεις ευθύνονται για τις πλειοτρόπες δράσεις των στατινών που περιλαμβάνουν αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντιθρομβωτικές, κυτταροπροστατευτικές και ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις, αλλά και βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, και σταθεροποίηση των αθηρωματικών πλακών.

Υπάρχουν διάφορες στατίνες διαθέσιμες στην Ελλάδα με διαφορετικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες, ιδίως σε σχέση με το χρόνο ημίσειας ζωής, τον ηπατικό μεταβολισμό και την νεφρική απέκκριση. Οι διαφορές αυτές καθορίζουν τον τύπο και τη δόση της στατίνης που μπορεί να χορηγηθεί κατά περίπτωση. Για παράδειγμα, η ατορβαστατίνη, η πιταβαστατίνη και η φλουβαστατίνη απεκκρίνονται ελάχιστα από τους νεφρούς και επομένως μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο χωρίς μεταβολή της δόσης. Στατίνες μπορούν να δοθούν από την παιδική ηλικία (8-10 ετών) σε παιδιά με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, μέχρι την μεγάλη ηλικία (> 75 ετών) αλλά με προσοχή στην ενδεχόμενη αλληλεπίδραση τους με άλλα φάρμακα, στη νεφρική λειτουργία και στη συνύπαρξη άλλων παθήσεων. Η χορήγηση στατινών αντενδείκνυται στην κύηση και τη γαλουχία, για αυτό συνιστάται οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας υπό στατίνη να λαμβάνουν αντισυλληπτικά μέτρα, ενώ εάν επιθυμούν να κυοφορήσουν θα πρέπει να διακόψουν τη στατίνη 3 μήνες πριν την έναρξη της προσπάθειας για επίτευξη σύλληψης. Η θεραπεία με στατίνη θα ξαναρχίσει μετά την ολοκλήρωση της γαλουχίας.

Σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) η χορήγηση στατινών μπορεί να ελαττώσει τις τιμές των παραμέτρων της ηπατικής βιολογίας, αλλά και τον καρδιαγγει-

ακό τους κίνδυνο (που είναι ιδιαίτερα αυξημένος), οπότε δεν πρέπει να τους στερείται αυτήν η πολύτιμη θεραπευτική αγωγή. Άλλωστε, η πλειονότητα των θανάτων των ασθενών με ΜΑΛΝΗ είναι καρδιαγγειακής αιτιολογίας. Επομένως, η χορήγηση στατινών σε αυτούς τους ασθενείς είναι απαραίτητη, όπως συνιστάται και σε μια πρόσφατη συμφωνία ειδικών. Πολλές μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των στατινών σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ. Μάλιστα, υπάρχουν δεδομένα για την ατορβαστατίνη και τη ροσουβαστατίνη που αποδεικνύουν όχι μόνο βελτίωση των τιμών των τρανσαμινασών, αλλά και των ιστολογικών δεικτών της ηπατικής νόσου (μέχρι και πλήρη υποστροφή της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας, προχωρημένη μορφή της ΜΑΛΝΗ). Σε ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν στατίνη τα επίπεδα των τρανσαμινασών μπορεί να αυξηθούν > 3 φορές × ανώτερα φυσιολογικά όρια, οπότε διακόπτεται η χορήγηση της στατίνης ή μειώνεται η δόση, με αποτέλεσμα την επαναφορά στο φυσιολογικό των τιμών των παραμέτρων της ηπατικής βιολογίας.

Εκτός από αύξηση των τρανσαμινασών, οι στατίνες μπορεί να εμφανίσουν και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως μυοπάθεια (μυαλγίες, αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης-CK, μυοσίτιδα, ραβδομυόλυση) και πολύ σπάνια πρώιμο καταρράκτη και διαταραχές πρόσφατης μνήμης. Πιο συχνά (5-10% των ασθενών) αναφέρονται μυαλγίες χωρίς αύξηση της CK, που εάν επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών, συνιστάται η διακοπή της συγκεκριμένης στατίνης και η δοκιμή άλλων στατινών (μέχρι 3 διαφορετικές στατίνες). Εναλλακτικά, χορηγούνται ισχυρές στατίνες (ατορβαστατίνη, ροσουβαστατίνη) 2-3 φορές την εβδομάδα ή/και άλλοι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες και τροφοφάρμακα. Απαιτείται εντατικοποίηση των υγιεινοδιαιτητικών παρεμβάσεων, ενώ η χορήγηση βιταμίνης D ή συνενζύμου Q έχει προταθεί σε περιπτώσεις ανεπάρκειάς τους. Αν τα επίπεδα CK ανέβουν > 5 φορές × ανώτερα φυσιολογικά όρια, συνιστάται η διακοπή (τουλάχιστον προσωρινή) της στατίνης, η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και ο προσδιορισμός των επιπέδων του K⁺ του ορού. Καθώς η δυσανεξία στις στατίνες αποτελεί σημαντικό κλινικό πρόβλημα που επηρεάζει τη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία, διάφορες επιστημονικές εταιρείες έχουν δημοσιεύσει κατευθυντήριες οδηγίες για την σωστή και έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση αυτής της δυσανεξίας. Βασικό μέλημα είναι ο αποκλεισμός άλλων αιτιών μυαλγίας προτού αυτή αποδοθεί τελικά στη λήψη στατίνης, καθώς μια λάθος εκτίμηση θα στερήσει τον ασθενή από μια τόσο χρήσιμη θεραπεία και το σύμπτωμα θα παραμείνει.

Η χορήγηση στατινών έχει επίσης συνδεθεί με αύξηση του κινδύνου νεο-εμφανιζόμενου διαβήτη, ιδίως σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας, γυναίκες, παχύσαρκους/υπέρβαρους, με μεταβολικό σύνδρομο ή προ-διαβήτη και είναι δοσο-εξαρτώμενη. Υπάρχει διαφοροποίηση μεταξύ των διαφόρων στατινών όσον αφορά τη διαβητογόνο δράση τους, με την πραβαστατίνη και την πιταβαστατίνη να έχουν πιο ευνοϊκή επίδραση στην ομοιοστασία των υδατανθράκων. Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη δεν αποτρέπει τη χορήγηση στατίνης εάν ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι υψηλός και η σχέση «κόστους»/«οφέλους» ευνοεί τη χορήγηση τους.

Οι αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης για την διάγνωση και αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών αναφέρουν τις κατηγορίες δυσλιπιδαιμιών (πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς), καθορίζουν τις πληθυσμιακές ομάδες που πρέπει να ελέγχονται με λιπιδαιμικό προφίλ νηστείας και περιγράφουν τη χρήση του Ελληνικού SCORE για τον υπολογισμό του 10-ετούς κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου. Επιπλέον, συ-



ζητώνται οι βασικές αρχές υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης και ο αλγόριθμος φαρμακευτικής θεραπευτικής προσέγγισης ασθενών με δυσλιπιδαιμία με έμφαση στη χρήση στατινών. Τέλος, καθορίζεται ο θεραπευτικός στόχος των επιπέδων LDL-χοληστερόλης ανάλογα με το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο (πολύ υψηλός, υψηλός, μέτριος-χαμηλός) του κάθε ασθενή και αναλύεται ο αλγόριθμος των συνιστώμενων εργαστηριακών εξετάσεων για τη διάγνωση και παρακολούθηση της θεραπείας των ασθενών με δυσλιπιδαιμία. Ιδιαίτερος λόγος γίνεται για τους ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες, καθώς και με οικογενή υπερχοληστερολαιμία (διάγνωση, παρακολούθηση, θεραπεία).

Παρά το γεγονός ότι στατίνες χορηγούνται σε μεγάλο ποσοστό σε ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο στην Ελλάδα (σύμφωνα με τα δεδομένα της Ευρωπαϊκής μελέτης EUROASPIRE-IV), περίπου οι μισοί ασθενείς υποθεραπεύονται (όταν ο στόχος της LDL-χοληστερόλης είναι < 100 mg/dl), ενώ μόνο το 16% πετυχαίνουν τους πιο αυστηρούς στόχους LDL-χοληστερόλης < 70 mg/dl. Επομένως, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να χορηγείται η κατάλληλη στατίνη, στην κατάλληλη δόση, με στόχο την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου κάθε ασθενή, με γνώμονα πάντα την ασφάλεια.

Βιβλιογραφίες

1. Ελίσαφ Μ, Πίτσαβος Χρ, Λυμπερόπουλος Ε, Τζιόμαλος Κ, Άθυρος Β. Αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης για τη διάγνωση και αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών-2014. Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης 2014;5(3):151-163.
2. Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. Metabolism. 2016;65(8):1109-23.
3. Kargiotis K, Athyros VG, Giouleme O, Katsiki N, Katsiki E, Anagnostis P, Boutari C, Doumas M, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Resolution of non-alcoholic steatohepatitis by ro-suvastatin monotherapy in patients with metabolic syndrome. World J Gastroenterol. 2015;21(25):7860-8.
4. Athyros VG, Tziomalos K, Katsiki N, Doumas M, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Cardio-vascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease: An update. World J Gastroenterol. 2015;21(22):6820-34.
5. Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Should we expand the concept of coronary heart disease equivalents? Curr Opin Cardiol. 2014;29(4):389-95. Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Statins and Type 2 Diabetes Mellitus: An Update After 1 Year. Curr Pharm Des. 2016;22(18):2723-5.
6. Katsiki N, Rizzo M, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. New-onset diabetes and statins: throw the bath water out, but, please, keep the baby! Metabolism. 2015;64(4):471-5. Banach M, Malodobra-Mazur M, Gluba A, Katsiki N, Rysz J, Dobrzyn A. Statin therapy and new-onset diabetes: molecular mechanisms and clinical relevance. Curr Pharm Des. 2013;19(27):4904-12.
7. Athyros VG, Elisaf MS, Alexandrides T, et al; Assessing the Treatment Effect in Metabolic

Syndrome Without Perceptible Diabetes (ATTEMPT) Collaborative Group. Long-term impact of multifactorial treatment on new-onset diabetes and related cardiovascular events in metabolic syndrome: a post hoc ATTEMPT analysis. *Angiology*. 2012;63(5):358-66.

8. Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A. Exploring the Management of Statin Intolerant Patients: 2016 and Beyond. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14(6):523-533.

9. Athyros VG, Alexandrides TK, Bilianou H, Cholongitas E, Doumas M, Ganotakis ES, Goudevenos J, Elisaf MS, Germanidis G, Gioulema O, Karagiannis A, Karvounis C, Katsiki N, Kotsis V, Kountouras J, Liberopoulos E, Pitsavos C, Polyzos S, Rallidis LS, Richter D, Tsapas AG, Tselepis AD, Tsioufis K, Tziomalos K, Tzotzas T, Vasiliadis TG, Vlachopoulos C, Mikhailidis DP, Mantzoros C. The use of statins alone, or in combination with pioglitazone and other drugs, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and related cardiovascular risk. An Expert Panel Statement. *Metabolism*. 2017;71:17-32.

10. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, Pagourelas ED, Theocharidou E, Karagiannis A, Mikhailidis DP; GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet*. 2010;376(9756):1916-22.

11. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, Aronow WS, Athyros V, Djuric DM, Ezhov MV, Greenfield RS, Hovingh GK, Kostner K, Serban C, Lighezan D, Fras Z, Moriarty PM, Muntner P, Goudev A, Ceska R, Nicholls SJ, Broncel M, Nikolic D, Pella D, Puri R, Rysz J, Wong ND, Bajnok L, Jones SR, Ray KK, Mikhailidis DP. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci*. 2015;11(1):1-23.

12. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgozoğlu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, März W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36(17):1012-22.



Δόκιμοι και αδόκιμοι συνδυασμοί αντιδιαβητικών φαρμάκων

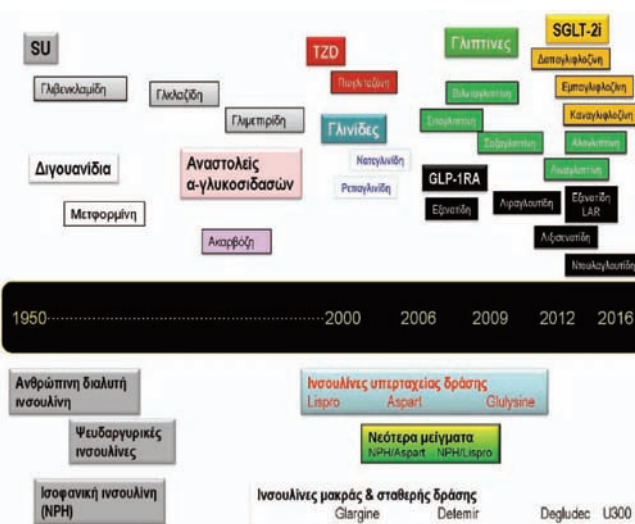
Σ. Λιάτης

Επιμελητής Α' ΕΣΥ, Διδάκτωρ, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Λαϊκό", Αθήνα

Συνδυασμοί φαρμάκων έναντι της υπεργλυκαιμίας Δόκιμοι και αδόκιμοι

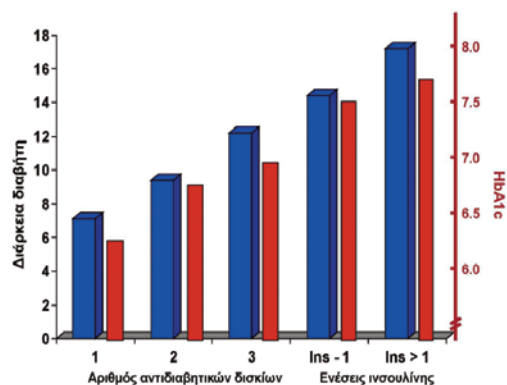
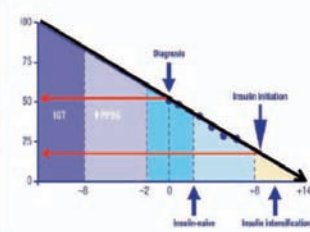
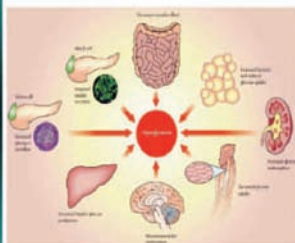
Σ. Λιάτης

Παθολόγος με εξειδίκευση στον σακχαρώδη διαβήτη
Επιμελητής Α' ΕΣΥ
Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική
Διαβητολογικό Κέντρο
ΓΝΑ «Λαϊκό»



Παθοφυσιολογία του σακχαρώδους διαβήτη

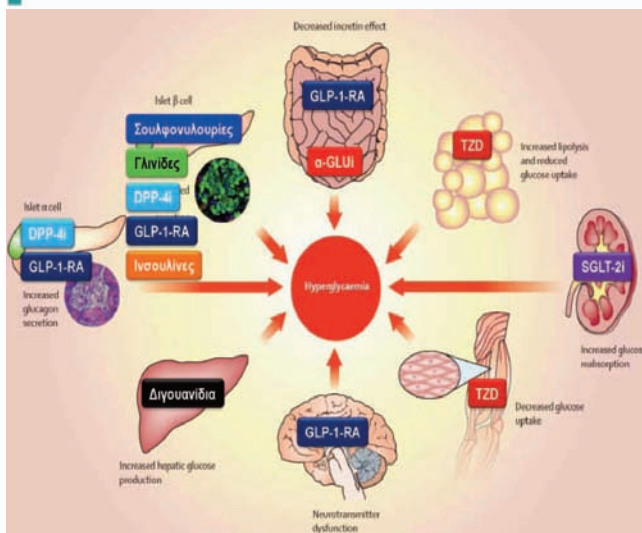
- Πολυπαραγοντική νόσος
- Εξελικτική νόσος



BMC Endocr Disord. 2014 Mar 5;14:23

Μηχανισμοί δράσης των φαρμάκων έναντι της υπεργλυκαιμίας

- Έκκριση ινσουλίνης
 - Σουλφονουριδίες
 - Γλινιδες
 - DPP-4i (γλυκοζοεξαρτώμενη)
 - GLP-1RA (γλυκοζοεξαρτώμενη)
 - Βασική ινσουλίνη (βασική έκκριση)
 - Γευματική ινσουλίνη (γευματική έκκριση)
- Δράση της ινσουλίνης
 - Μετφορμίνη (H1ar)
 - Γλιταζόνες (Μύες - λιπώδης ιστός - ήπαρ)
- Μη εξαρτώμενοι από την ινσουλίνη μηχανισμοί
 - Αναστολή γλυκαγόνης (ινκρετίνες)
 - ↓ Γαστρική κένωση (GLP-1RA βραχείας δράσης)
 - Αναστολή α-γλυκοσιδασών (Ακαρβόζη)
 - Αύξηση νεφρικής απέκκρισης της γλυκόζης (SGLT-2i)



Δέκα θεραπευτικές κατηγορίες

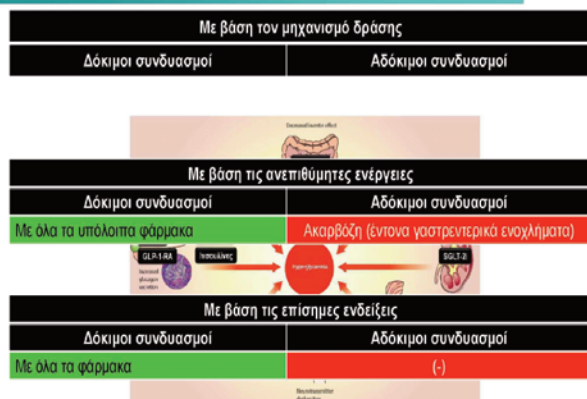
- 10 κατηγορίες ανά 2
- 45 συνδυασμοί
- 10 κατηγορίες ανά 3
- 120 συνδυασμοί

Κριτήρια για την επιλογή συνδυασμών

- Μηχανισμός δράσης
Συμπληρωματικός
- Ανεπιθύμητες ενέργειες
Αποφυγή επιβάρυνσης ή εξομάλυνση
- Επίσημες κλινικές ενδείξεις
Κλινική έρευνα

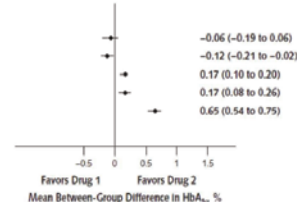
Μετφορμίνη Δόκιμοι και αδόκιμοι συνδυασμοί

Σύγκριση της αποτελεσματικότητας των αντιδιαβητικών φαρμάκων όταν συγχρησιμοποιούνται με μετφορμίνη



Metformin-based combinations

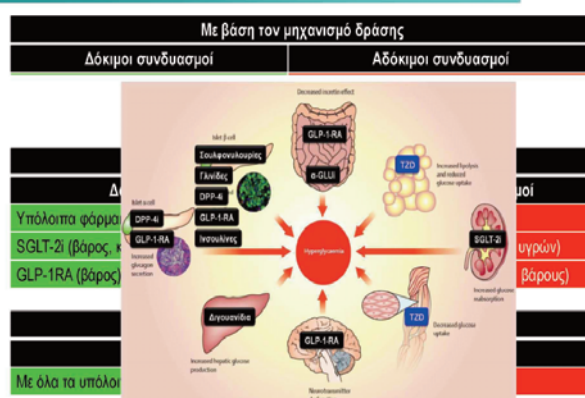
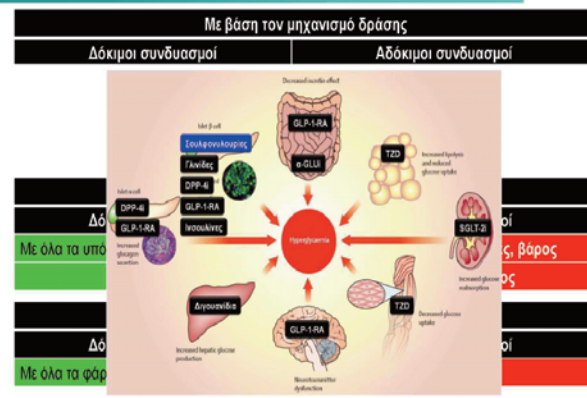
Met + TZD vs. Met + SU	8	3063	≤52 wk	-0.06 (-0.19 to 0.06)
Met + TZD vs. Met + DPP-4	5	926	≤52 wk	-0.12 (-0.21 to -0.02)
Met + SU vs. Met + SGLT-2	3	2933	104 wk	0.17 (0.10 to 0.20)
Met + DPP-4 vs. Met + SGLT-2	4	1278	≤52 wk	0.17 (0.08 to 0.26)
Met + DPP-4 vs. Met + GLP-1	3	1385	≤52 wk	0.65 (0.54 to 0.75)



Ann Intern Med. 2016;164:740-751.

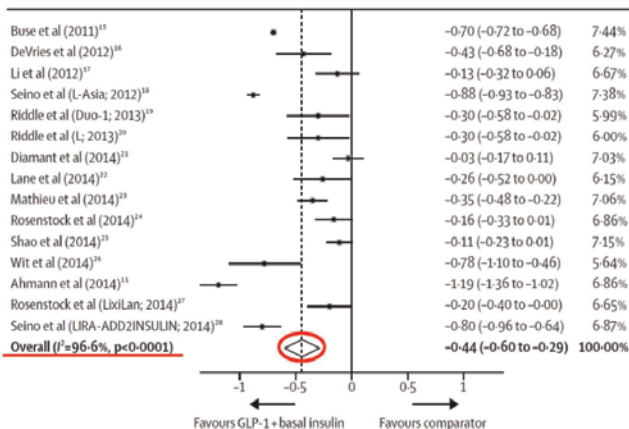
Σουλφονουλιδίες Δόκιμοι και αδόκιμοι συνδυασμοί

Πιογλιταζόνη Δόκιμοι και αδόκιμοι συνδυασμοί

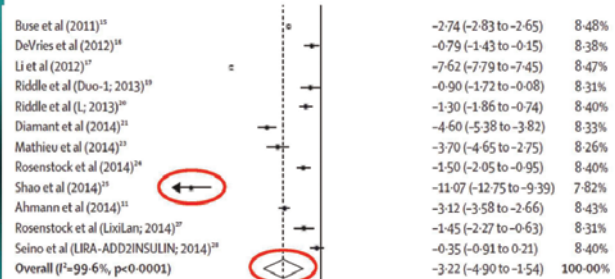


Lancet 2014; 384: 2228-34

Ο συνδυασμός GLP-1RA με βασική ινσουλίνη δεν υπερτερεί από την προσθήκη γευματικής ινσουλίνης



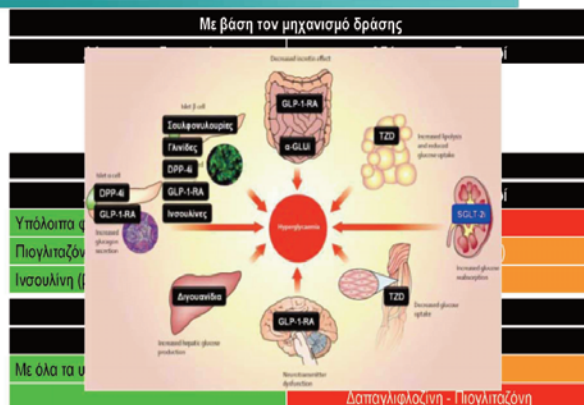
Βασική ινσουλίνη + GLP-1RA Σωματικό βάρος



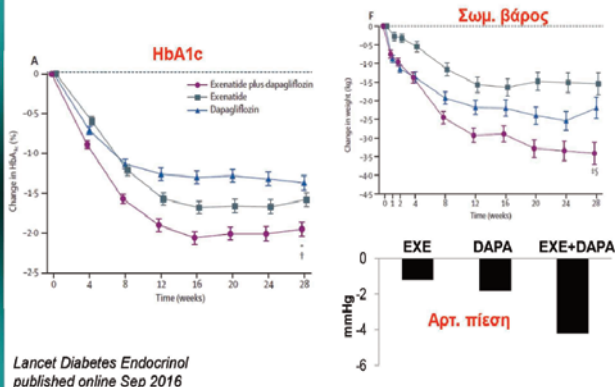
Lancet 2014; 384: 2228-34

SGLT-2i

Δόκιμοι και αδόκιμοι συνδυασμοί



Συνδυασμός GLP-1RA – SGLT-2i Εξενατίδη LAR + Δαπαγλιφλοζίνη



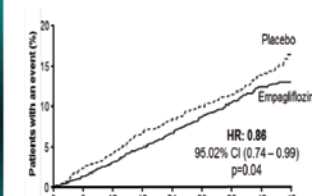
Lancet Diabetes Endocrinol
published online Sep 2016

Μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας με SGLT-2i και GLP-1RA

Συνδυασμοί φαρμάκων έναντι της υπεργλυκαιμίας Σύνοψη - Συμπεράσματα

EMPA-REG OUTCOME

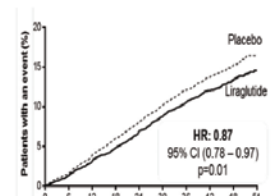
CV death, non-fatal MI, or non-fatal stroke



Αιμοδυναμικοί και μεταβολικοί μηχανισμοί που βελτιώνουν την καρδιακή λειτουργία

LEADER

CV death, non-fatal MI, or non-fatal stroke



Μηχανισμοί που αναστέλλουν (άμεσα ή έμμεσα) την αθηροσκληρωτική διαδικασία

N Engl J Med. 2015;373:2117-28
N Engl J Med Online ahead of print, June 2016

- Δυνατότητες για πολλούς συνδυασμούς
- Προσοχή στην κατάχρηση – μήπως χρειάζεται ινσουλίνη;;
- Δεν συνιστάται ο συνδυασμός περισσότερων από τρεις κατηγορίες
- Παράλληλη δράση σε διαφορετικούς μηχανισμούς
- Σημαντική η στόχευση στους δύο βασικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς: αντίσταση - έκκριση
- Αντιρρόπηση ανεπιθύμητων ενεργειών
- Συσσώρευση ανεπιθύμητων ενεργειών
- Επιπρόσθετες ευεργετικές δράσεις
- Καλά μελετημένοι στην κλινική έρευνα
- Έτοιμοι συνδυασμοί (αυξάνουν τη συμμόρφωση)

**Κλινική φαρμακολογία DPP-4 αναστολέων και πιογλιταζόνης****Δρ. Α. Μελιδώνης**

Συντονιστής Διευθυντής Α' Παθ. Κλινικής & Διαβητολογικού Κέντρου ΓΝΠ «ΤΖΑΝΕΙΟ»

Θειαζολιδινεδιόνες (TZDs)

Οι TZDs ή γλιταζόνες (ροζγλιταζόνη και πιογλιταζόνη) είναι αντιδιαβητικοί παράγοντες που δρουν αυξάνοντας την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, γι' αυτό καλούνται και «ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης».

Η δράση τους επιτυγχάνεται μέσω ενεργοποίησης ειδικών πυρηνικών υποδοχέων των PPARγ υποδοχέων. Οι PPARγ είναι ειδικοί πυρηνικοί υποδοχείς που είναι συγχρόνως και μεταγραφικοί παράγοντες που επαναπρογραμματίζουν τη γονιδιακή έκφραση όταν ενεργοποιηθούν. Οι PPARγ εκφράζονται κυρίως στον λιπώδη ιστό και κατά δεύτερο λόγο στους σκελετικούς μύες και το ήπαρ.

Οι TZDs θεωρούνται ισχυροί και εκλεκτικοί αγωνιστές των PPARγ υποδοχέων, με αποτέλεσμα να αυξάνουν την έκφραση μιας σειράς γονιδίων όπως λιποπρωτεϊνική λίπωση, γλυκοκινάση, GLUT-4, PEPCK, FATP κλπ. που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των υδατανθράκων των λιπιδίων.

Η ενεργοποίηση των PPARγ από τους TZDs διαφοροποιεί επίσης τα μεγάλα ινσουλινοάντοχα λιποκύτταρα (της κοιλιακής περιοχής) σε μικρά ινσουλινοευαίσθητα λιποκύτταρα (της υποδόριας περιοχής) που εκκρίνουν σημαντικά μικρότερες ποσότητες ελεύθερων λιπαρών οξέων, TNFα και λεπτίνης (που ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης) και παράλληλα μεγαλύτερες ποσότητες αντιπονεκτίνης (που βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη), μειώνοντας την ινσουλινοαντίσταση στο ήπαρ και τους μύες. (βλ. πίνακα 1).

Αυτή η ευνοϊκή επίδραση των TZDs στη μείωση της ινσουλινοαντίστασης έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από τα μυϊκά και λιπώδη κύτταρα, τη μείωση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης από τα ηπατικά κύτταρα και εμμέσως τη βελτίωση της λειτουργίας του β-κυττάρου (λόγω της μείωσης της γλυκο- και λιποτοξικότητας). Σε πειραματικά μοντέλα πάντως, δείχθηκε και άμεση βελτιωτική επίδραση των TZDs στη λειτουργικότητα των β-κυττάρων των πειραματόζων με μείωση της απόπτωσης και της ίνωσης των νησιδίων.

Αλλά και σε ανθρώπινες κλινικές προοπτικές μελέτες έχει τεκμηριωθεί η ευνοϊκή δράση των TZDs στη λειτουργία των β-κυττάρων συγκριτικά με τις άλλες αντιδιαβητικές αγωγές. Συγκεκριμένα, στη μελέτη ADOPT η ροσιγλιταζόνη σαν μονοθεραπεία, διατήρησε τη γλυκαιμική ρύθμιση για σημαντικά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σύγκριση με τη μετφορμίνη ή τη γλιβενκλαμίδη.

Οι TZDs σαν μονοθεραπεία, οδηγούν σε ελάττωση της HbA1c κατά 0,5-1,4%, ενώ φαίνεται ότι παρουσιάζουν και άλλες «πλειοτροπικές» δράσεις:

- **Βελτίωση της λιπιδαιμικής εικόνας**, ιδιαίτερα η πιογλιταζόνη η οποία φαίνεται πως παρουσιάζει και δράση ευοδωτική των PPARα υποδοχέων, με αποτέλεσμα σαφή υπολιπιδαιμική δράση. Ενδεικτικά, στη μελέτη PROACTIVE, η πιογλιταζόνη μείωσε κατά 12% τα τριγλυκερίδια και αύξησε κατά 19% την HDL.
- **Μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης.** Στις διάφορες μελέτες φαίνεται μια μείωση κατά 4 mm Hg της συστολικής και κατά 2 mm Hg της διαστολικής.
- **Σημαντική δράση σε πολλούς παράγοντες και πτυχές της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας** (μείωση NFκΒ, MCP-1, PAI-1, μικρολευκωματινουρίας κ.λπ.)

Αυτές οι πλειοτροπικές αντιαθηρωματικές δράσεις των TZDs εξηγούν τις ευνοϊκές επιδράσεις των παραγόντων στα “surrogate” αθηρωματικά καταληκτικά σημεία (όπως πάχος έσω μέσω χιτώννα καρωτίδων - IMT - και όγκος αθηρώματος στις στεφανιαίες αρτηρίες - έλεγχος με IVUS -) σε διάφορες μελέτες. Στις τυχαίοποιημένες μελέτες φάνηκε μείωση του IMT με χορήγηση TZD συγκριτικά με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες (CHICAGO μελέτη) καθώς και σημαντική μείωση του όγκου του αθηρώματος με χορήγηση πιογλιταζόνης ή ροσιγλιταζόνης (μελέτες PERISCOPE και APPROACH).

Όμως, στις προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες με ισχυρά καταληκτικά καρδιαγγειακά τελικά σημεία (θάνατος, έμφραγμα, ΑΕΕ κλπ) υπήρξαν διφορούμενα αποτελέσματα σχετικά με την καρδιαγγειακή αποτελεσματικότητα των γλιταζόνων.

Γνωστή μεταανάλυση του S. Nissen που δημοσιεύθηκε το 2007 έδειξε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος (O.R = 1,43 $p < 0,03$) και αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου (O.R = 1,64 $p = 0,06$) με τη χορήγηση ροσιγλιταζόνης. Άλλες μελέτες έκτοτε, ή και μεταanalύσεις, δεν έδειξαν συσχέτιση της ροσιγλιταζόνης με αυξημένο κίνδυνο θανάτου, έδειξαν όμως οι περισσότερες τάση θετικής συσχέτισης με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος. Πρόσφατα, δημοσιεύθηκε η ανάλυση (από ανεξάρτητη επιτροπή του FDA) των δεδομένων της μελέτης RECORD της μοναδικής προοπτικής τυχαίοποιημένης μελέτης που σχεδιάστηκε με αποκλειστικό σκοπό την εκτίμηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων από τη χορήγηση ροσιγλιταζόνης προστιθέμενη σε μετφορμίνη ή σουλφονυλουρία σε σχέση με τον συνδυασμό μετφορμίνης και σουλφονυλουρίας. Τυχαιοποιήθηκαν 4500 διαβητικοί τύπου 2 και παρακολουθήθηκαν για 5 χρόνια. Η ομάδα της ροσιγλιταζόνης δεν παρουσίαζε μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου ή νοσηλείας (HR=0,99), ούτε κινδύνου ΑΕΕ (HR=0,72), μόνο μικρή μη σημαντική τάση αύξησης κινδύνου μη θανατηφόρων εμφραγμάτων μυοκαρδίου (HR=1,14 $p=0,47$). **Τα δεδομένα της RECORD ωθήσαν το FDA σε αναθεώρηση αυτών των αρνητικών για τη ροσιγλιταζόνη οδηγιών τους.**

Τα δεδομένα σχετικά με την πιογλιταζόνη φαίνονται διαφορετικά. Η καλά τεκμηριωμένη, προοπτική, πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη μελέτη PROACTIVE έδειξε μη σημαντική μείωση στον πρωτεύον καταληκτικό σημείο στην ομάδα της πιογλιταζόνης (H.R=0,90 $p < 0,095$), σημαντική όμως διαφορά στο κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, ΑΕΕ) Η ομάδα της πιογλιταζόνης παρουσίασε σημαντική μείωση κατά 16% ($p < 0,02$) του τελικού αυτού σημείου. Μεταανάλυση επίσης 29 μελετών μικρής και μεγάλης διάρκειας (4 μήνες έως 3,5 χρόνια) έδειξε ότι η πιογλιταζόνη μείωνε σημαντικά κατά 18% ($p=0,005$) τον κίνδυνο εμφάνισης θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου και ΑΕΕ. Φαίνεται, έτσι, ότι η πιογλιταζόνη όχι μόνο δεν αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, αλλά υπάρχουν ισχυρά δεδομένα ότι συμβάλλει στη μείωσή του. Αυτή η ιδιαίτερη (σχετικά με τη ροσιγλιταζόνη) δράση της πιογλιταζόνης αποδίδεται κυρίως στην ευνοϊκή υπολιπιδαιμική δράση της.

Εντυπωσιακά δεδομένα για την ευεργετική επίδραση της πιογλιταζόνης στη δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ προέκυψαν από τη μελέτη IRIS. Στη μελέτη αυτοί οι ασθενείς, μη διαβητικοί (αλλά με ινσουλινοαντίσταση), που μετά ΑΕΕ έλαβαν πιογλιταζόνη και παρακολουθήθηκαν για 4,8 ετή παρουσίασαν κατά 24% μειωμένο κίνδυνο επανεμφάνισης ΑΕΕ ή OEM. Μετανάλυση 3 μελετών δευτερογενούς πρόληψης των ΑΕΕ με πιογλιταζόνη έδειξε σημαντική μείωση κατά 32% του κινδύνου επανεμφάνισης ΑΕΕ.

Και οι δύο γλιταζόνες πάντως παρουσιάζουν σαν παρενέργεια τον αναμφισβήτητο αυξημένο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας (περίπου διπλάσιος). Η καρδιακή ανεπάρκεια των TZDs προκύπτει σαν αποτέλεσμα υπερφόρτωσης υγρών, διαστολής του εξωκυττάριου όγκου. Δεν προκύπτει από τις μελέτες, τοξική βλάβη των TZDs στο μυοκάρδιο και εξ' αυτής της βλάβης ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας. Το οίδημα κάτω άκρων (ποσοστό περίπου



6% των θεραπευομένων) προβάλλει σαν κατ' εξοχήν προειδοποιητικό κλινικό σύμπτωμα που προηγείται της εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας. **Αντενδείκνυται, επόμενα, σύμφωνα με ADA και AHA 2008, η χορήγηση TZDs σε στάδιο II, III, IV κατά NYHA.**

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες των TZDs, είναι η αύξηση βάρους, η μικρή μείωση του αιματοκρίτη (λόγω κυρίως αιμαραίωσης) και ο αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων στις μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αναφορικά με την αύξηση βάρους (περίπου 3-4 kg τον πρώτο χρόνο), μελέτες δείχνουν αύξηση κυρίως του υποδόριου λίπους και μείωση του ενδοκοιλιακού (ανακατανομή λίπους).

Συμπερασματικά, οι TZDs είναι αντιδιαβητικοί παράγοντες με αξιόλογο προφίλ αποτελεσματικότητας που στοχεύουν αξιόπιστα στη βασική παθοφυσιολογική πτυχή του διαβητικού συνδρόμου που είναι η ινσουλινοαντίσταση, με κάποιες ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που απαιτούν παρακολούθηση και επιλογή των ατόμων που θα λάβουν την αγωγή αυτή.

Ινκρετινικές αγωγές - Αναστολείς DPP-4

Οι αναστολείς DPP-4 αποτελούν νέα θεραπευτική προσέγγιση στο ΣΔΤ2. Με πρόσδεση τους στην καταλυτική θέση του ενζύμου DPP-4 (ένζυμο που αποδομεί και απενεργοποιεί τις κυκλοφορούσες ινκρετινικές ορμόνες GLP-1 και GIP), οι αναστολείς DPP-4 εκδηλώνουν ιδιαίτερα εκλεκτική και ισχυρή φαρμακευτική δράση, με υψηλή ασφάλεια.

Το ένζυμο DPP4 (Dipeptidyl-Peptidase 4) είναι μια δια-μεμβρανική γλυκο-πρωτεΐνη η οποία κάτω από φυσιολογικές συνθήκες απενεργοποιεί ταχύτατα το GLP1 και το GIP αποσπώντας τα δύο τελευταία αμινοξέα. Το επιστημονικό ενδιαφέρον για την DPP4 αυξήθηκε μετά τη σύνθεση αναστολέων του ενζύμου οι οποίοι παρατείνουν τη δράση του ενδογενούς GLP1 βελτιώνοντας τη γλυκοζο-εξαρτώμενη έκκριση της ινσουλίνης και την καταστολή της γλυκαγόνης από τα β- και α-κύτταρα αντίστοιχα στο ΣΔΤ2.

Πρόσφατες μελέτες σε λιποκύτταρα έχουν δείξει ότι η DPP4 είναι κυτταροκίνη η οποία ασκεί παρακρινικές και ενδοκρινικές δράσεις αφού μπορεί να αποσπασθεί από την κυτταρική μεμβράνη και να κυκλοφορήσει στο αίμα υπό τη διαλυτή της μορφή. Εκτός από την αδρανοποίηση του GLP1 στην κυκλοφορία, οι δράσεις της DPP4 είναι: **(1)** η αύξηση της λιπόλυσης και η δημιουργία φλεγμονής στο λιπώδη ιστό μέσω μείωσης της δραστηριότητας της αδενοσίνης και αναστολής της αντι-λιπολυτικής δράσης του νευροπεπτιδίου-Υ **(2)** η διαταραχή της μοριακής σηματοδότησης της δράσης της ινσουλίνης στο μυϊκό ιστό με αποτέλεσμα τη δημιουργία αντίστασης στην ινσουλίνη **(γ)** η αύξηση του πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων (μέσω αύξησης της δραστηριότητας των MAP-κινάσων και του πυρηνικού παράγοντα NF-κΒ) και η μείωση της αγγειοχάλασης με απο-τέλεσμα την αθηρωμάτωση στο ΣΔΤ2 και την παχυσαρκία. Η κυτταροκίνη αυτή μπορεί να είναι μοριακός κρίκος μεταξύ της παχυσαρκίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη και επομένως να παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της καρδιαγγειακής νόσου. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι τα επίπεδα της DPP4 στην κυκλοφορία έχουν βρεθεί αυξημένα σε ασθενείς με παχυσαρκία και ΣΔΤ2. Η χορήγηση των αναστολέων της DPP4 σε ασθενείς με ΣΔΤ2 αναστέλλουν όλες τις διαταραχές που αναφέρθηκαν, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της μεταβολικής ρύθμισης.

Πολυάριθμες και καλά τεκμηριωμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση των αναστολέων DPP4 πριν το γεύμα σε ασθενείς με ΣΔΤ2 διεγείρει αποτελεσματικά την έκκριση της ινσουλίνης και καταστέλλει την έκκριση της γλυκαγόνης, με αποτέλεσμα τη μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και την αύξηση της κατανάλωσης γλυκόζης από τους ιστούς **(βλ. πίνακα 2)**. Οι δράσεις αυτές οδηγούν σε μείωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας και της HbA1c

(αναφέρονται μειώσεις 0.4-0.9%) χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας. Οι DPP4 αναστολείς, σε αντίθεση με τα ενέσιμα γευματικά ανάλογα του GLP1 με τα οποία μπορούν να συγκριθούν, δεν μειώνουν το βάρος του σώματος και δεν επιβραδύνουν τη γαστρική κένωση. Σε ασθενείς με ΣΔτ2, οι αναστολείς DPP4 εκτός από τη δράση τους στη μεταγευματική υπεργλυκαιμία μειώνουν τη μεταγευματική υπερ-τριγλυκεριδαιμία και τη λιπώδη διήθηση του ήπατος, ενώ ασκούν προστατευτική δράση στο ενδοθήλιο των αγγείων.

Ο μεταβολισμός των αναστολέων DPP4 γίνεται από τους νεφρούς με συνέπεια τη μείωση της δοσολογίας ή τη διακοπή τους, ανάλογα με τη μείωση του GFR. Εξαίρεση αποτελεί η λιναγλιπτίνη η οποία μεταβολίζεται στο ήπαρ και επομένως μπορεί να δοθεί με ασφάλεια ανεξάρτητα από το βαθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας (**Πίνακας 3**).

Η κατανόηση τόσο του ρόλου του GLP-1 στην ομοίωση της γλυκόζης όσο και της αναστολής του ενζύμου DPP-4 στο μεταβολισμό του GLP-1, σε συνδυασμό με την αναγνώριση της κρυσταλλικής δομής των DPP-4 και τον προσδιορισμό της θέσης σύνδεσής τους, επέτρεψε τη δημιουργία ιδιαίτερα εκλεκτικών και ισχυρών φαρμακευτικών παραγόντων, που αναστέλλουν τη δράση των DPP-4. Πρόκειται για μικρά μόρια, που «προσδένονται» στην καταλυτική θέση που τα καθιστούν πολύτιμη προσθήκη στη θεραπευτική του διαβήτη. Τα μόρια αυτά:

- Επιτυγχάνουν κλινικά σημαντική μείωση της γλυκόζης πλάσματος (νηστείας και μετα-γευματικές τιμές) και μείωση της HbA1c κατά 0,5% έως 0,8%.
- Είναι δραστικά και ασφαλή, χορηγούμενα από το στόμα,
- Παρουσιάζουν μεταξύ τους διαφορές στην κλινική τους εφαρμογή (πχ δοσολογικό σχήμα, χορήγηση επί νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας, προσαρμογή δόσης επί συγχορήγησης με άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες)
- Γίνονται καλά ανεκτοί από τους ασθενείς και έχουν καλό προφίλ ασφάλειας
- Ενέχουν ελάχιστο κίνδυνο πρόκλησης υπογλυκαιμίας, και
- Ασκούν ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος.
- Δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερες παρενέργειες (συχνότερες ρινοφαρυγγίτιδα, κεφαλαλγία). Πρόσφατα μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες με saxagliptin ή alogliptine (SAVOR, EXAMINE) απενοχοποίησαν απόλυτα τους αναστολείς DPP-4 από τον έως τώρα φημολογούμενο κίνδυνο Ca παγκρέατος, λοιμώξεων ανωτέρου αναπνευστικού, δερματικών εκδηλώσεων. Όσον αφορά το κίνδυνο οξείας παγκρεατίτιδος με την χορήγηση αναστολέων DPP-4, ενώ η μεγάλη πλειοψηφία των προοπτικών τυχαίοποιημένων μελετών φάσης 3 δεν διαπίστωσε να υφίσταται εν τούτοις πρόσφατη μεταανάλυση των τριών καρδιαγγειακών μελετών των αναστολέων DPP-4 έδειξε σημαντική αύξηση του κινδύνου οξείας παγκρεατίτιδος (HR=1,78).

Από τους εκπροσώπους της κατηγορίας αυτής κυκλοφορούν στη φαρμακευτική αγορά:

- **Η σιταγλιπτίνη** (100 mg) που χορηγείται ως μονοθεραπεία, σε περίπτωση μη ανεκτι- κότητας ή αντένδειξης της μετφορμίνης, καθώς και σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή/και γλιταζόνη ή/και σουλφονουλουρία (διπλή ή τριπλή αγωγή) ή ινσουλίνη.
- **Η βιλνταγλιπτίνη** (50 mg), η οποία χορηγείται δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή γλιταζόνη ή μία φορά την ημέρα με σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 ως και 5 χορηγείται άπαξ ημερησίως.
- **Η σαξαγλιπτίνη** (5 mg) η οποία χορηγείται μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με μετφορμίνη, σουλφονουλουρία ή γλιταζόνη. Στην περίπτωση συγχορήγησης των αναστολέων DPP-4 με σουλφονουλουρίες απαιτείται προσοχή, λόγω του κινδύνου των υπογλυκαιμιών. Η σαξαγλιπτίνη μπορεί να χορηγηθεί σε δοσολογία 2,5 Mg ημερησίως σε ασθενείς με GFR<30 ml/min.
- **Η λιναγλιπτίνη** η οποία χορηγείται μία φορά την ημέρα (5 mg) σε συνδυασμό με μετφορ-



μίνη ή με σουλφονουλουρία και μετφορμίνη και σε συνδυασμό με γλιταζόνη ή ινσουλίνη. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης και φαίνεται να είναι πλέον ειδικός και κατάλληλος αναστολέας DPP-4 για τη χορήγηση σε ασθενείς με GFR < 60 Lh/min καθ' όσον αποβάλλεται μόνο κατά 5% με σπειραματική διήθηση από τους νεφρούς.

- **Η αλογλιπτίνη (25 mg)** είναι ο νεότερος σε κυκλοφορία στην Ελλάδα αναστολέας DPP-4. Χαρακτηρίζεται από τη μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για DPP-4 (>14.000 εκλεκτικότητα για DPP-4 σε σχέση με DPP-8 ή DPP-9), έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, δεν έχει αλληλεπίδραση με το κυτόχρωμα P450 και παρουσιάζει ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας. Έχει τις ίδιες ενδείξεις χορήγησης με τους άλλους αναστολείς DPP-4.

Καρδιαγγειακές μελέτες των αναστολέων DPP-4

Μετά το 2008, όπως είναι γνωστό, το FDA εκτιμώντας ότι εκτός από την αντιυπεργλυκαιμική δράση των αντιδιαβητικών αγωγών κρίσιμης σημασίας είναι η εκτίμηση της καρδιαγγειακής επίδρασης των αγωγών αυτών ζήτησε και ζητά διενέργεια προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών με «σκληρά» τελικά καρδιαγγειακά σημεία στις οποίες θα διερευνάται η καρδιαγγειακή ασφάλεια των νέων αντιδιαβητικών αγωγών. Έτσι προέκυψαν τρεις ήδη δημοσιευμένες μελέτες αναστολέων DPP-4 και αναμένοντας τα αποτελέσματα άλλων δύο μελετών: Κατωτέρω αναφέρονται τα δεδομένα των 3 ήδη δημοσιευθέντων μελετών.

Μελέτη SAVOR-TIMI 53

Στη μελέτη Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR-TIMI 53) συμμετείχαν 16.492 ασθενείς με ΣΔ2 και ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (KAN) ή με παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ. Η μελέτη αρχικά σχεδιάστηκε ως μία μελέτη ανωτερότητας εξετάζοντας την υπόθεση ότι η θεραπεία με σαξαγλιπτίνη είναι ασφαλής και μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με ΣΔ2. Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία της μελέτης ήταν θάνατος εκ του καρδιαγγειακού, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου και μη θανατηφόρο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Από τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη SAVOR-TIMI 53, 8.240 έλαβαν 5 mg ή 2,5 mg σαξαγλιπτίνης μια φορά ημερησίως και 8.173 έλαβαν εικονικό φάρμακο. Με την ολοκλήρωση της μελέτης φάνηκε ότι τόσο τα πρωτεύοντα όσο και τα δευτερεύοντα τελικά σημεία (τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία με την προσθήκη της ασταθούς στηθάγχης) δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης τους ανάμεσα στην ομάδα που έλαβε σαξαγλιπτίνη και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (μη κατωτερότητα της σαξαγλιπτίνης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο).

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς που έλαβαν σαξαγλιπτίνη ήταν παρόμοια με εκείνη του εικονικού φαρμάκου (72,5% έναντι 72,2%, αντίστοιχα). Ωστόσο, όσον αφορά την ΚΑ (καρδιακή ανεπάρκεια), μετά από 2,1 έτη παρακολούθησης, η επίπτωση της νοσηλείας για ΚΑ ήταν σημαντικά αυξημένη στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης (3,5% έναντι 2,8%, $p=0,007$). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΑ ήταν υψηλότερος στους ασθενείς με αυξημένα επίπεδα νατριουρητικού πεπτιδίου, ιστορικού ΚΑ, ή χρόνιας νεφρικής νόσου κατά την ένταξη τους στη μελέτη.

Μελέτη EXAMINE

Η μελέτη EXAMINE συμπεριέλαβε 5.380 ασθενείς με ΣΔ2 που είχαν υποστεί πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (τις τελευταίες 90 ημέρες). Η μελέτη EXAMINE σχεδιάστηκε για να αποδείξει τη μη κατωτερότητα της αλογλιπτίνης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάματα και είχε ως πρωτεύοντα τελικά σημεία τον καρδιαγγειακό

θάνατο, το μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου και το μη θανατηφόρο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Στη μελέτη EXAMINE τόσο τα πρωτεύοντα όσο και τα δευτερεύοντα τελικά σημεία (θάνατος εκ του καρδιαγγειακού, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ασταθής στηθάγχη) δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στην ομάδα της αλογλιπτίνης και αυτή του εικονικού φαρμάκου, αποδεικνύοντας έτσι τη μη κατωτερότητα της αλογλιπτίνης. Πιο συγκεκριμένα, η ομάδα που έλαβε αλογλιπτίνη παρουσίασε 11,3% μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, έναντι 11,8% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Παρουσιάστηκε, ωστόσο, μία τάση ως προς την εμφάνιση ΚΑ στην ομάδα των ασθενών που έλαβε αλογλιπτίνη, η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Σε σύγκριση με τη μελέτη SAVOR-TIMI 53 (ασθενείς με ΣΔ2 και ιστορικό ΚΑΝ ή με παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ) θα πρέπει να τονισθεί ότι στη μελέτη EXAMINE συμμετείχαν ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ενώ όσον αφορά την ΚΑ στη μελέτη EXAMINE ο αριθμός των ασθενών με ΚΑ ήταν διπλάσιος σε σχέση με αυτόν της μελέτης SAVOR-TIMI 53.

Μελέτη TECOS

Στη μελέτη Trial Evaluating Cardiovascular Outcome with Sitagliptin (TECOS), 14.671 ασθενείς με ΣΔ2 και εγκατεστημένη ΚΑΝ τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν σιταγλιπτίνη 100 mg άπαξ ημερησίως (ή 50 mg άπαξ ημερησίως αν ο υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης ήταν 30-50 ml/min/1,73 m²) ή εικονικό φάρμακο. Μετά από διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 3 ετών, η επίπτωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου (θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη) ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες (11,4 και 11,6% αντίστοιχα). Ο κίνδυνος νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ήταν ίδιος στις δύο ομάδες (3,1%). Ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας, παγκρεατίτιδας και καρκίνου του παγκρέατος ήταν επίσης παρόμοιος στις δύο ομάδες. Συνοψίζοντας, η μελέτη TECOS έδειξε ότι σε ασθενείς με ΣΔ2 και εγκατεστημένη ΚΑΝ, η σιταγλιπτίνη είναι εξίσου ασφαλής με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάματα ενώ επίσης αποφασιστικά ήταν τα δεδομένα για την σχέση της σιταγλιπτίνης με τον κίνδυνο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (HR=1!!! και επόμενα ούτε καν αριθμητικά αύξηση νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια).

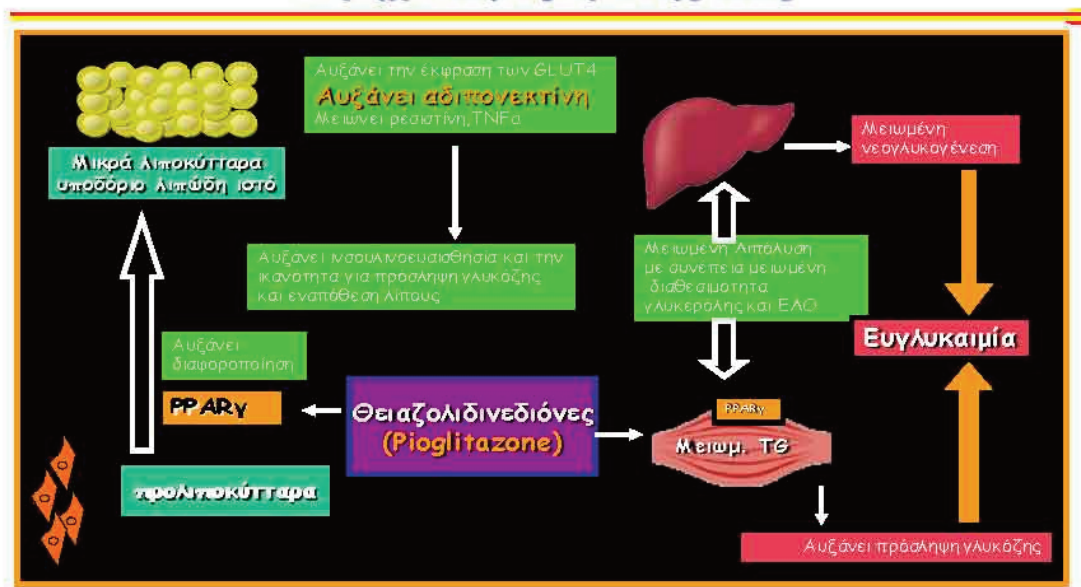
Για το θέμα αυτό της σχέσης αναστολέων DPP-4 και καρδιακής ανεπάρκειας εντυπωσιακά ήταν τα δεδομένα μελέτης παρατήρησης από 6 χώρες (CNODES study: 149.900 για νοσηλεία ΚΑ διαβ. τύπου 2) όπου διαπιστώθηκε αναλογία κινδύνου HR=0,86 για τους αναστολείς DPP-4.

Το μόνο θέμα που εξακολουθεί να παραμένει ανοικτό είναι το θέμα της οξείας παγκρεατίτιδος.

Η ολοκλήρωση της μελέτης CAROLINA (με την λιναγλιπτίνη) θα προσθέσει καθοριστικό βάρος για την τελική απάντηση στο ερώτημα της σχέσης αναστολέων DPP-4 και οξείας παγκρεατίτιδας.

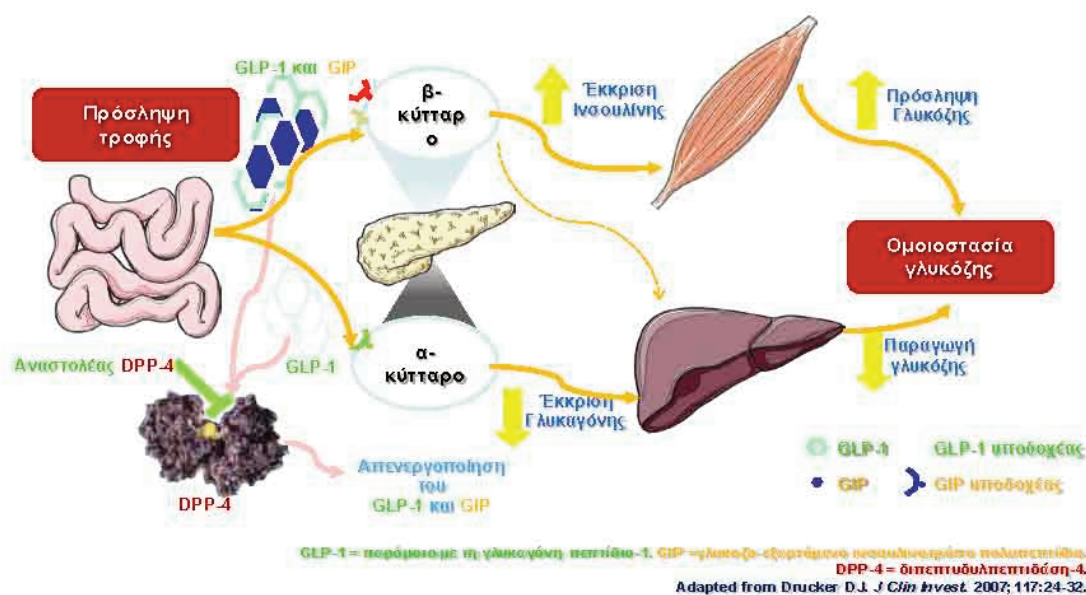
Συμπερασματικά: Οι αναστολείς DPP-4 είναι μία αξιόλογη, αποτελεσματική και ιδιαίτερα ασφαλής θεραπευτική αγωγή με εξέχουσα θέση στο δεύτερο και τρίτο θεραπευτικό βήμα του αντιυπεργλυκαιμικού αλγόριθμου (βλ. πίνακες 4, 5).

Θειαζολιδινεδιόνες- Ο μηχανισμός δράσης τους



(Πίνακας 1)

Ο ρόλος των ινκρετινών (GLP-1, GIP) του ενζύμου DPP-4 στην ομοιοστασία της γλυκόζης και οι αναστολείς DPP-4

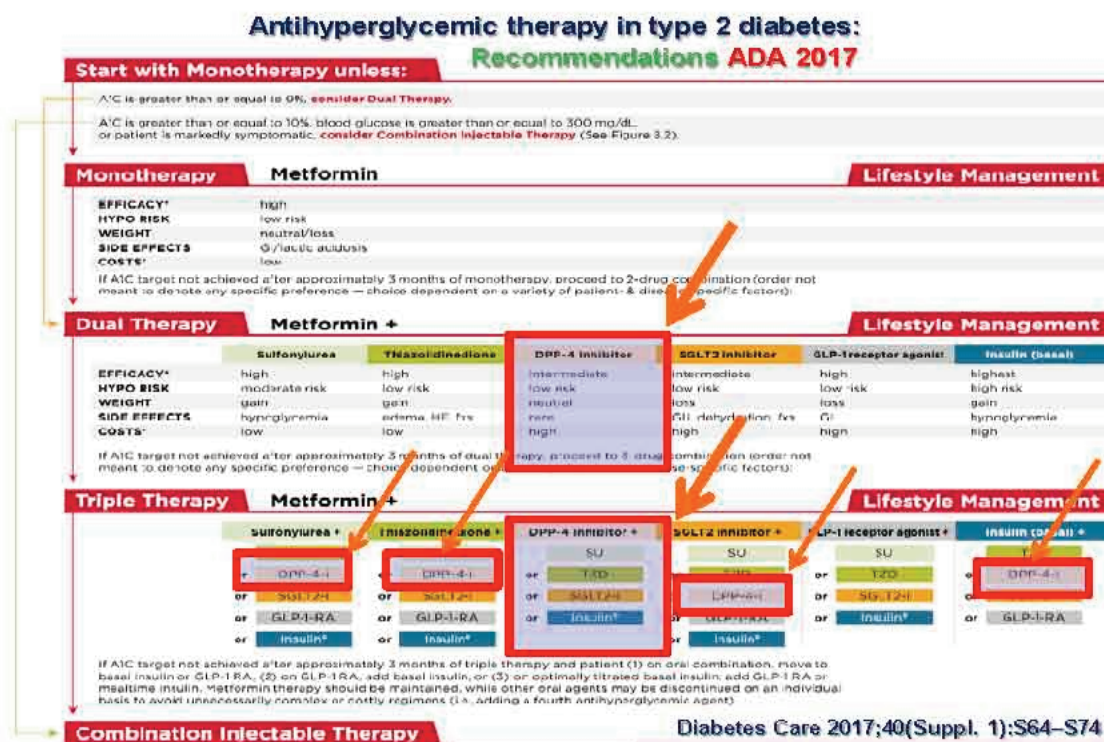


(πίνακας 2)

Ενδείξεις χορήγησης αναστολέων DPP4 σε σχέση με τη νεφρική λειτουργία

GFR (ml/min/1.73m ²)				
	>50	30-50	15-30	<15
Σιταγλιπτίνη	+	50mg	25mg	12.5mg
Βιλνταγλιπτίνη	+	50mg	50mg	50mg
Σαξαγλιπτίνη	+	2.5mg	2.5mg	-
Λιναγλιπτίνη	+	+	+	+
Αλογλιπτίνη	+	12.5mg	6.25mg	6.25mg

(πίνακας 3)



(πίνακας 4)



Επεξηγηματικό διάγραμμα αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας στο ΣΔτ2 Κατευθυντήριες οδηγίες ΕΔΕ 2017

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΔτ2						
ΔΙΑΤΑΞΗ ΑΣΚΗΣΗΣ ΑΠΟΛΕΪΑ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ						
ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ Υψηλή (+++) Όχι Ουδέτερη ή μικρή μείωση ΓΕΣ διαταραχές, σπάνια γαλακτική οξέωση Πολύ χαμηλό Ναι (UKPDS)					
Αποτελεσματικότητα Υπογλυκαιμία Σωματικό βάρος Ανεπιθύμητες ενέργειες Κόστος Καρδιοαγγειακό όφελος						
ΔΙΠΛΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ	ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΑΟΥΡΙΑ (SU) Υψηλή (+++) αλλά πρόσκαιρη Ναι Αύξηση Υπογλυκαιμίες Χαμηλό Αμφισβητείται	ΠΙΟΓΛΙΤΑΖΟΝΗ (PIO) Υψηλή (+++) και με διάρκεια Όχι Αύξηση Οίδημα, κατάγματα, καρδιακή ανεπάρκεια Χαμηλό Πιθανό όφελος (PROACTIVE, IRIS)	DPP-4i Μέτρια (++) Όχι Ουδέτερη Όχι σημαντικές Υψηλό Ασφάλεια (αυξημένη νοσηλεία για ΚΑ με σαζονλιπτίνη)	SGLT2i Μέτρια (++) μεγαλύτερη σε υψηλές HbA1c Όχι Μείωση Λοιμώξεις ουρογενν., ρευμάτωση Υψηλό Όφελος (εμπλαφλοζίνη) (EMPAREG)	Μιμητικά GLP-1 Υψηλή (+++++) με διάρκεια Όχι Μείωση ΓΕΣ διαταραχές Πολύ υψηλό Όφελος (LEADER, SUSTAIN-6) ή ασφάλεια (ELIXA)	Βασική ινσουλίνη (BI) Υψηλή (++++) Ναι Αύξηση Υπογλυκαιμίες Ποκίλλει Ναι (ORIGIN)
ΤΡΙΠΛΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ	MET + SU + DPP-4i + PIO + SGLT2i + GLP-1 + BI	MET + PIO + SU + DPP-4i + SGLT2i (προσοχή dapa-) + GLP-1 + BI	MET + DPP-4i + SU + SGLT2i + PIO + BI	MET + SGLT2i + SU + DPP-4i + PIO, όχι με dapa- + GLP-1 + BI	MET + GLP-1 Μιμητικά + SU + PIO + SGLT2i + BI	MET + BI + SGLT-2i + DPP-4i + GLP-1 + PIO
ΕΠΙ ΑΠΟΤΥΧΙΑΣ ΤΡΙΠΛΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ	Εάν λαμβάνει τριπλό συνδυασμό και δεν επιτυγχάνει τους στόχους απαιτείται η έναρξη ενέσιμης θεραπείας, (βασική ινσουλίνη ή GLP-1 μιμητικό μακράς δράσης). Διατηρούνται όσα από του στόματος διακία έχουν ένδειξη συγχρόνησης εφόσον κριθούν απαραίτητα από τον θεράποντα ιατρό. Αν λαμβάνει βασική ινσουλίνη μπορεί να προστεθεί GLP-1 μιμητικό ή γευματική ινσουλίνη ή να τεθεί σε έτοιμα μείγματα ινσουλίνης διατηρώντας μόνο τη μετφορμίνη. Αν λαμβάνει GLP-1 μιμητικό μπορεί να προστεθεί βασική ινσουλίνη. Αν ο ασθενής δεν επιθυμεί ενέσιμη θεραπεία μπορεί να επιληφθεί προσθήκη επιπλέον από του στόματος φαρμάκου (π.χ. PIO, SGLT2i)					
DPP-4i: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. SGLT-2i: Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors						

Κατευθυντήριες οδηγίες για τη Διαχείριση του διαβητικού ασθενούς. ΕΔΕ 2017

(πίνακας 5)

Βιβλιογραφία

- Drucker DJ The role of gut hormones in glucose homeostasis. J Clin Invest. 2007 Jan;117(1):24-32.
- American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. Diabetes Care 2017 Jan; 40(Supplement 1): S64-S74.
- Meier JJ, Nauck MA. Risk of pancreatitis in patients treated with incretin-based therapies- Diabetologia. 2014 Jul;57(7):1320-4.
- A. Avogaro and G.Paolo Fadini. The Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition on Microvascular Diabetes Complications Diabetes Care 2014;37:2884–2894.
- Waldrop G, Zhong J, Peters M, Rajagopalan S, et al Incretin-Based Therapy for Diabetes: What a Cardiologist Needs to Know. J Am Coll Cardiol. 2016;67:1488-96.
- Dormandy JA1, Charbonnel B, Eckland DJ et al Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9493):1279-89.

7. White WB, Cannon CP, Heller SR et al Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes N Engl J Med. 2013;369(14):1327-35.
8. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus N Engl J Med. 2013;369(14):1317-26.
9. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. Nature. 2000 25;405(6785):421-4.
10. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy N Engl J Med. 2006;355(23):2427-43.
11. Belfort R, Harrison SA, Brown K et al A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis N Engl J Med. 2006;355(22):2297-307.
12. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP et al Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes JAMA. 2015;314(3):265-77.
13. A. Garber, M. Abrahamson, J. Barzilay et al Consensus Statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2017 executive summary. Endocrine Practice 2017;23:207-238
14. Κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση του διαβητικού ασθενούς. ΕΔΕ 2017. Σελ. 31-39.
15. ADA Guidelines on antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes. Diab. Care 2017;40(suppl. 1):564-574.
16. J. Buse et al Pancreatic Safety of Sitagliptin in the TECOS Study. Diabetes Care 2017 Feb; 40(2): 164-170.
17. Kristian B. Filion et al A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. N Engl J Med 2016; 374:1145-1154.
18. Α. Μελιδώνης: Σακχ. Διαβήτης 2011: Σύγχρονες προσεγγίσεις σε θέματα αιχμής. Εκδ. Παριζιάνου σελ. 71-141.
19. Α. Μελιδώνης: Μετά τη μετορμίνη οι αντιδιαβητικές αγωγές του 2ου και 3ου θεραπευτικού βήματος : Σύγχρονα δεδομένα και νέες θεραπευτικές στρατηγικές στο «Θέματα Μεταβολισμού 2017». σελ. 141-155.

ΜΕ ΤΗΝ ΕΥΓΕΝΙΚΗ ΧΟΡΗΓΙΑ ΤΩΝ:

AMGEN[®]



Mylan

Seeing
is believing

Conferre S.A.
the art of bringing people together

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΟ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΙΚΟ ΓΡΑΦΕΙΟ / ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ
Συνεδριακή Α.Ε./Conferre S.A. "The Art of Bringing People Together"
Λεωφ. Στ. Νιάρχου, Θέση Μάρες, Τ.Κ. 451 10, Πεδινή, Ιωάννινα,
Τηλ: +30 26510 68610, Φαξ: +30 26510 68611
e-mail: info@conferre.gr, www.conferre.gr