



ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Τεύχος 19 • Μάιος - Αύγουστος 2016

ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ
ΤΕΛΟΣ
Ταχ. Γραφείο
ΚΕΜΠΑ
Αριθμός Άδειας
4251

B



vildagliptin/metformin
ZOMARIST®

vildagliptin
JALRA®



GRI1511_406268

flyingcolours

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: Novartis Europharm Limited
Τοπικός αντιπρόσωπος: Novartis (Hellas) A.E.B.E., 12ο κλμ. Εθνικής Οδού
Αθηνών-Λαμίας, 144 51 Μεταμόρφωση, Τηλ: 210 2811712

Γραφεία Θεσσαλονίκης: 12ο κλμ. Εθνικής Οδού Θεσσαλονίκης - Ν. Μουδανιών,
Κτίριο Βρανό - 2ος όροφος, 57001 Θέρμη, Τηλ: 2310 421023 - 24

Φαρμακοεπαγρύπνηση: 210 2828812

www.novartis.gr

www.winmedica.gr

Για περαιτέρω επιστημονικές πληροφορίες
απευθυνθείτε στο ιατρικό τμήμα της WinMedica

 **WinMedica**
Serving Health for Life

Επιστημονική Ενημέρωση: WinMedica A.E.
Οιδίποδος 1-3 & Παράδρομος Αττικής Οδού 33-35 Τ.Κ. 15238, Χαλάνδρι.
Τηλ. 210 7488821, 210 7488860 • Fax: 210 7488827

Γραφεία Θεσσαλονίκης: Εθν. Αντιστάσεως 74 & Αιάντος, Τ.Κ. 55133
Τηλ. 2310488658 • Fax: 2310 488659

Απόλαυση & Ενυδάτωση



με λίγες ή χωρίς θερμίδες!

Θερμίδες ανά 100ml προϊόντος:

Coca-Cola zero (0.2 θερμίδες), Coca-Cola zero χωρίς καφεΐνη (0.2 θερμίδες), Coca-Cola light (0.2 θερμίδες)
Fanta light (8 θερμίδες), Sprite zero (1 θερμίδα), NESTEA FREE Πράσινο Τσάι Λεμόνι (1 θερμίδα)

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης
Κ. Τσιούφης

Αναπληρωτές Διευθυντές Σύνταξης
Ι. Κυριαζής / Σ. Λιάτης

Σύμβουλοι Έκδοσης
Ι. Ιωαννίδης / Ε. Χατζηπαγελάκη



ΜΕΛΗ

- | | |
|--------------------|-----------------|
| Α. Αθαβέρας | Ε. Μπελιώτης |
| Γ. Ανδρικόπουλος | Μ. Μπενρουμπή |
| Χ. Δημοσθενόπουλος | Σ. Μπούσμπουλας |
| Ρ. Ευθυμιάδου | Ι. Οικονομίδης |
| Ε. Ζέρβας | Σ. Παππάς |
| Α. Θανοπούλου | Σ. Πατσιλινάκος |
| Α. Κόκκινος | Ν. Πατσουράκος |
| Ν. Κομιτόπουλος | Ε. Πολίτη |
| Γ. Λάζαρος | Α. Ράπτης |
| Α. Λαλούσης | Δ. Ρίχτερ |
| Β. Λαμπαδιάρη | Κ. Σγούρος |
| Λ. Λαναράς | Ν. Τεντολούρης |
| Κ. Μακρυλάκης | Π. Τσαπόγας |
| Α. Μεηλιδώνης | Κ. Τσίγκος |
| Ε. Μιχαλοπούλου | |

Σημείωση: Σε όλα τα δημοσιεύσιμα άρθρα, οι απόψεις των συγγραφέων δεν είναι κατ' ανάγκη σύμφωνες με θέσεις των μελών της Συντακτικής Επιτροπής

ΕΚΔΟΤΗΣ

Αθανάσιος Καλλιμακάνης
Τατοΐου 92, Μεταμόρφωση 14452
Τηλ. 210 6195994 Fax. 210 6195726
e-mail: info@edilys.gr url: http://www.edilys.gr

Υπεύθυνος τυπογραφείου

Edilys Α.Ε.Ε.
Τατοΐου 92, Μεταμόρφωση 14452
Τηλ. 210 6195994 Fax. 210 6195726
e-mail: info@edilys.gr url: http://www.edilys.gr

Υπεύθυνη Διαφήμισης

Π. Λουμάκη

Καλλιτεχνική επιμέλεια

Σ. Σιδέρη

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
ΓΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ (Ε.Μ.ΠΑ.Κ.Α.Ν.)
Ιακ. Δραγάτη 8, 185 35 Πειραιάς
(Όροφος 4 – Γραφείο Δ1) Τηλ. / Fax. 210 4953646
e-mail: info@empakan.gr url: http://www.empakan.gr

Υπεύθυνη Γραμματείας

Τ. Κόντου

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ Ε.Μ.ΠΑ.Κ.Α.Ν. (2015-2016)

- | | |
|--|---|
| Πρόεδρος
Ιωάννης Κυριαζής | Ταμίας
Νικόλαος Πατσουράκος |
| Αντιπρόεδρος
Χαρίλαος
Δημοσθενόπουλος | Μέλη
Ρωξάνη Ευθυμιάδου
Ιωάννης Ιωαννίδης
Σταύρος Λιάτης |
| Γενικός Γραμματέας
Ερυφίλη Χατζηπαγελάκη | |

Θα θέλαμε να σας ενημερώσουμε ότι σύμφωνα με την αρ.2824/12-6-2015 Γνωμοδότηση του Κ.Ε.Σ.Υ., η οποία κυρώθηκε από τον Υπουργό Υγείας (απόφαση Γ4γ/Γ.Π.οικ.56979/27-7-2015), εγκρίθηκε το αίτημα της Ε.Μ.ΠΑ.Κ.Α.Ν. για **ΕΘΝΙΚΗ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ** του επιστημονικού περιοδικού «Επιθεώρηση Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου».



Τα άρθρα που δημοσιεύονται στο περιοδικό «Επιθεώρηση Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου» αποτελούν πνευματικά ιδιοκτησία του περιοδικού και δεν επιτρέπεται η ολική ή μερική αναδημοσίευσή τους χωρίς την έγγραφη άδεια του Διευθυντή Σύνταξης.

Περιεχόμενα

ΑΠΟ ΤΗ ΣΥΝΤΑΞΗ	6
ΙΩΑΝΝΗΣ Α. ΚΥΡΙΑΖΗΣ, ΣΤΑΥΡΟΣ ΛΙΑΤΗΣ	
Ξηροστομία. Η σχέση της με τον Σακχαρώδη Διαβήτη	8
ΜΑΡΑΓΚΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ	
Μελέτη EMPAREG: Αλλαγή σκηνικού στην θεραπευτική του Διαβήτη. Ποιοι οι μηχανισμοί;	12
ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ	
Έλεγχος των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 σε θεραπεία με εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλίνης; επίδραση λίπους και πρωτεϊνών του γεύματος.	18
ΠΑΦΙΛΗ ΖΩΗ – ΔΗΜΟΣΘΕΝΟΠΟΥΛΟΣ ΧΑΡΗΣ	
Πρόληψη της πνευμονιοκοκκικής νόσου σε ασθενείς με χρόνια καρδιομεταβολικά νοσήματα.	23
ΛΕΛΕΚΗΣ ΜΩΗΣΗΣ – ΣΤΕΦΑΝΗ ΔΗΜΗΤΡΑ	
Ενδιαφέρουσα βιβλιογραφική ενημέρωση	32
Οδηγίες προς τους Συγγραφείς	

Για τα άτομα με ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2*

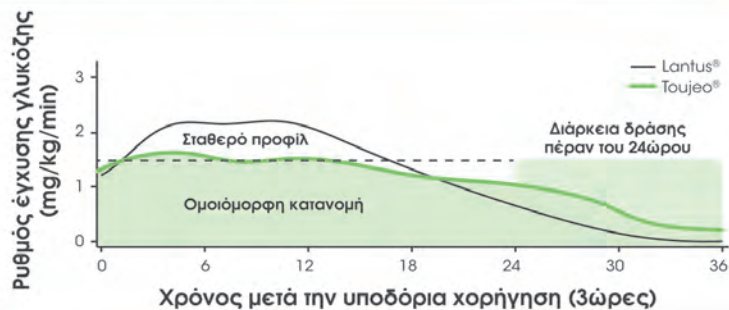
Η ινσουλίνη του σήμερα

Για ακόμη πιο σταθερό αύριο¹⁻⁵



Σταθερός γλυκαιμικός έλεγχος
πέραν του 24ώρου^{5,6}

Σταθερό προφίλ δράσης⁵



Αποτελεσματικός έλεγχος της HbA1c⁴



Μειωμένος κίνδυνος υπογλυκαιμίας έναντι
της ινσουλίνης Lantus σε άτομα με ΣΔΤ2 τύπου^{4,6,7}



Με τη σιγουριά και την ασφάλεια
της ινσουλίνης glargine
στο καρδιαγγειακό^{6,8}

Η ΝΕΑΣ ΓΕΝΙΑΣ
ΒΑΣΙΚΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΔΗΜΙΟΥΡΓΟΥΣ
ΤΗΣ LANTUS®

(ινσουλίνη glargine 100 U/ml)

* Για την θεραπεία του διαβήτη σε ενήλικες

1. H. Yki-Jarvinen et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 17: 1142-1149, 2015.
2. Riddle MC, et al. Diabetes Obes Metab. DOI: 10.1111/dom.12472. epub 2015.
3. Bergental R, et al. (Poster #949) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.
Available from <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/18574>.
4. Yki-Jarvinen H, et al. Diabetes Care 2014;37:3235-3243
5. Becker RH, et al. Diabetes Care 2015;38(4):637-643
6. ΠΧΠ Toujeo®
7. Ritzel R et al. (Poster #963) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.
Available from <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/18908>
8. Gerstein HC, et al. New Eng J Med 2012;367:319-328.

SAGR.TJO.16.01.0025

Μπορείτε να βρείτε την ΠΧΠ σε άλλες σελίδες του παρόντος εντύπου



Toujeo®
insulin glargine 300U/mL

ΕΠΑΝΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΝΤΑΣ ΤΑ ΟΡΙΑ
ΤΟΥ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Με χαρά σας παρουσιάζουμε το παρόν τεύχος της «Επιθεώρησης Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου». Πιστεύουμε ότι θα βρείτε τη θεματολογία ενδιαφέρουσα και αξιόλογη.

Το άρθρο του κ. Π. Μαραγκού, Χειρουργού Οδοντιάτρου σχετικά με την ξηροστομία στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, επιλέχθηκε ώστε να καλύψει ένα ζήτημα που συχνά παραμελούμε στην αντιμετώπιση της νόσου. Το επόμενο άρθρο από τον κ. Ι. Ιωαννίδη, Παθολόγο με εξειδίκευση στον σακχαρώδη διαβήτη, αποτελεί μια συστηματική προσπάθεια ερμηνείας της εξαιρετικά ενδιαφέρουσας μελέτης EMPAREG, η οποία έδειξε σημαντικό, και εν πολλοίς μη αναμενόμενο, όφελος για το καρδιαγγειακό σύστημα από την χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης, σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι κ.κ. Παφίλη και Δημοσθενόπουλος, κλινικοί διαιτολόγοι, αναφέρονται στο ιδιαίτερα σημαντικό θέμα της ρύθμισης της μεταγευματικής γλυκόζης στα άτομα με διαβήτη τύ-

που 1, ειδικότερα μάλιστα σε σχέση με την ανάγκη (ή όχι) κάλυψης με ινσουλίνη των καταναλωνόμενων υδατανθράκων και πρωτεϊνών. Ο κ. Μ. Λελέκης, με το βλέμμα στη σημαντική θνητότητα που συνεπάγονται οι κοινές λοιμώξεις στους χρονίως πάσχοντες, αναφέρεται στο άρθρο του στην πνευμονιοκοκκική νόσο και την πρόληψή της σε άτομα με καρδιομεταβολικά νοσήματα.

Σας ευχόμαστε καλή ανάγνωση

Σ. Λιάτης

Ι. Κυριαζής

TRESIBA®

Η ΝΕΑ ΒΑΣΙΚΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

**ΤΩΡΑ
ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΟ**

**ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ
ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ
ΑΠΟ 1 ΕΤΟΥΣ³**

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ:

- με επίτευξη του γλυκαιμικού στόχου^{1,2}
- με μικρότερο κίνδυνο νυχτερινής υπογλυκαιμίας έναντι της ινσουλίνης glargine^{1,2}
- με ευελιξία στο χρόνο χορήγησης, όταν χρειάζεται³



7.0%

7.4%

8.5%

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών στον πλήρη κατάλογο των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Όνομασία του φαρμακευτικού προϊόντος: Tresiba 100 μονάδες/mL ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. **Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση:** 1 mL του διαλύματος περιέχει 100 μονάδες ινσουλίνης degludec* (ισοδύναμες με 3,66 mg ινσουλίνης degludec). Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 300 μονάδες ινσουλίνης degludec σε 3 mL διαλύματος. **Θεραπευτικές ενδείξεις:** Θεραπεία σακχαρώδους διαβήτη σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά από την ηλικία του 1 έτους. **Δοσολογία:** Το Tresiba είναι μια βασική ινσουλίνη για υποδόρια χορήγηση άπαξ ημερησίως οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας, κατά προτίμηση την ίδια χρονική στιγμή κάθε ημέρα. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, το Tresiba μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή σε αποσπασμένη συνδυασμό με από του στόματος αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα, αγωνιστές υποδοχέα GLP-1 και γεωμετρική ινσουλίνη. Στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, το Tresiba πρέπει να συνδυάζεται με βραχείας/ταχείας δράσης ινσουλίνη για την κάλυψη των αναγκών ινσουλίνης την ώρα του γεύματος. **Τρόπος χορήγησης:** Το Tresiba προορίζεται μόνο για υποδόρια χρήση. Ειδικές κατηγορίες πληθυσμού: Το Tresiba® μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική βλάβη, σε εφήβους και παιδιά από την ηλικία του 1 έτους. **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Υπογλυκαιμία: Η παράλειψη κάποιας γεύματός ή μη προγραμματισμένη, εντατική

φυσική άσκηση μπορεί να οδηγήσουν σε υπογλυκαιμία. Η υπογλυκαιμία μπορεί να συμβεί εάν η δόση της ινσουλίνης είναι πολύ υψηλή σε σχέση με την ανάγκη σε ινσουλίνη. Στα παιδιά, θα πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να αντιστοιχίζονται οι δόσεις της ινσουλίνης (ιδίως σε σχήματα βασικής-bolus) με την πρόσληψη τροφής και τις σωματικές δραστηριότητες έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας. Υπεργλυκαιμία: Σε καταστάσεις σοβαρής υπεργλυκαιμίας συνιστάται η χορήγηση ινσουλίνης ταχείας δράσης. Η ανεπαρκής δόση ή/και η διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς που απαιτούν ινσουλίνη, μπορεί να οδηγήσει σε υπεργλυκαιμία και δυναμικούς σε διαβητική κετοξέωση. Μετάβαση από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ινσουλίνης: Η μετάβαση ενός ασθενή σε άλλο τύπο, όνομα ή παραγωγό προϊόντος ινσουλίνης πρέπει να γίνεται υπό ιατρική παρακολούθηση και ενδέχεται να οδηγήσει στην ανάγκη αλλαγής της δόσης. Συνδυασμός ινσουλίνης και φαρμακευτικών προϊόντων ινσουλίνης: Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας όταν η ινσουλίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη, ιδίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη χορήγηση Θεραπείας ινσουλίνης σε συνδυασμό με το Tresiba. Εάν χρησιμοποιηθεί ο εν λόγω συνδυασμός, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, αύξησης βάρους και οίδηματος. Η ινσουλίνη πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση επιδείνωσης των καρδιακών συμπτωμάτων. Διαταραχή των οφθαλμών: Η εντατικοποίηση της θεραπείας ινσουλίνης με απότομη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου μπορεί να συσχετιστεί με προσωρινή επιδείνωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Αποφυγή σφαγμάτων στην αγωγή: Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι πρέπει να ελέγχουν πάντα την ετικέτα της ινσουλίνης πριν από κάθε ένεση για να αποφευχθεί η τυχαία ανάμειξη μεταξύ των δύο διαφορετικών περιεκτικότητας του Tresiba καθώς και με άλλα προϊόντα ινσουλίνης. Σε ασθενείς που πάσχουν

από τύφλωση ή έχουν σοβαρά προβλήματα όρασης θα πρέπει να δίνεται η οδηγία να αναζητούν πάντοτε βοήθεια από άλλο άτομο με καλή όραση και είναι εκπαιδευμένο στη χρήση της συσκευής ινσουλίνης. Αντισώματα ινσουλίνης: Η χορήγηση ινσουλίνης μπορεί να προκαλέσει τον σχηματισμό αντισωμάτων της ινσουλίνης. **Εγκυμοσύνη:** Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση του Tresiba σε έγκυες γυναίκες. **Θηλασμός:** Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το Tresiba κατά το θηλασμό. **Γονιμότητα:** Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με ινσουλίνη degludec δεν έχουν αποκαλύψει ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα. **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:** Η ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασης του ασθενούς ενδέχεται να επηρεαστεί ως αποτέλεσμα της υπογλυκαιμίας. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σπινίες - Υπερευαίσθηση, Σπινίες - Κνίδωση, Πολύ συχνές - Υπογλυκαιμία, Όχι συχνές - Αιμοδυστροφία, Συχνές - Αντιδράσεις της θέσης ένεσης, Όχι συχνές - Περιφερικό οίδημα. Παιδιατρικός πληθυσμός: Το Tresiba έχει χορηγηθεί σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών για τη διερεύνηση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα έχουν αποδειχθεί σε μια μακροχρόνια δοκιμή σε παιδιά ηλικίας 1 έως κάτω των 18 ετών. Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν υποδεικνύουν διαφορές με την εμπειρία στο γενικό πληθυσμό του διαβήτη. Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί: Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική βλάβη δεν δείχνουν διαφορές με την ευρύτερη εμπειρία στο γενικό πληθυσμό. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Δανία. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: EU/1/12/807/001-005. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ: 21 Ιανουαρίου 2013. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 04/2015. Απαιτείται ιατρική συνταγή. ΑΤ:115,03 Ε.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχής παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες: - στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 210 6549585, Ιστοσελίδα: <http://www.eof.gr>), για την Ελλάδα, ή - στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475, www.moh.gov.cy/phs, Fax: +357 22608649, για την Κύπρο.

Βιβλιογραφία:

1. Rodbard HW et al., Diabetic Medicine 2013; DOI: 10.1111/dme.12303.
2. Bode BW et al., Diabetic Medicine 2013; DOI: 10.1111/dme.12243.
3. Tresiba® - Περιλήψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος.



Novo Nordisk Ελλάς Ε.Π.Ε.
Αλ. Παναγούλη 80 & Αγ. Τριάδας 65
153 43 Αγία Παρασκευή
Τηλ: 210 60 71 600
<http://www.novonordisk.gr>
<http://www.novonordisk.com>

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



TRESIBA®
insulin degludec [rDNA origin] injection

Ξηροστομία. Η σχέση της με τον Σακχαρώδη Διαβήτη

■ ΜΑΡΑΓΚΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ, Οδοντίατρος

Ο ρόλος του σάλιου

Το σάλιο έχει έναν σημαντικό ρόλο στην πέψη της τροφής. Εκτός από αυτόν τον ρόλο, το σάλιο εξυπηρετεί πολλές άλλες λειτουργίες, όπως τον καθαρισμό της στοματικής κοιλότητας, τη διευκόλυνση της κατάποσης της τροφής, τη διατήρηση ενός ουδέτερου pH εμποδίζοντας την απασβεσίωση της αδαμαντίνης των δοντιών και την προστασία των ιστών της στοματικής κοιλότητας από φυσικά και μικροβιακά αίτια.⁽¹⁾ Οι αντιμικροβιακές ιδιότητες του σάλιου οφείλονται σε μία ευρεία ποικιλία ανοσοολογικών και μη- πρωτεϊνών του σάλιου που αναστέλλουν την προσκόλληση και την ανάπτυξη των ιών και των βακτηρίων.⁽²⁾

Ορισμός της Ξηροστομίας

Η Ξηροστομία ορίζεται ως η υποκειμενική αίσθηση του στεγνού στόματος.⁽³⁾ Πολλοί ασθενείς, αλλά όχι όλοι, που έχουν αυτή την αίσθηση έχουν επίσης μια αισθητή και μετρήσιμη μείωση ("ποσοτική μεταβολή") στην ποσότητα του σάλιου στο στόμα τους, μια κατάσταση που αναφέρεται ως «υποσαλιμία» ή "υπολειτουργία των σιελογόνων αδένων". Ενώ σε άλλους, η Ξηροστομία είναι αποτέλεσμα ποιοτικών αλλαγών στη σύνθεση του σάλιου.⁽⁴⁾

Οι φυσιολογικές μέσες τιμές ροής σάλιου των διεγερμένων σιελογόνων αδένων είναι 1.5–2.0 mL/min, ενώ η ποσότητα ροής σάλιου του μη διεγερμένων σιελογόνων αδένων είναι περίπου 0,3–0,4 mL/min.⁽⁵⁾ Η διάγνωση της υποσαλιμίας τίθεται όταν η ποσότητα ροής σάλιου των διεγερμένων σιελογόνων αδένων είναι 0,5–0,7 mL/min και των μη διεγερμένων είναι 0,1 mL/min.⁽⁶⁾ Η Ξηροστομία είναι μία συχνή πάθηση που επηρεάζει τουλάχιστον το 10% των ενηλίκων και περίπου το 30% των ηλικιωμένων.⁽⁷⁾ Η αύξηση της Ξηροστομίας με την πάροδο της ηλικίας σχετίζεται με την αυξημένη εμφάνιση συστηματικών νόσων και τη λήψη φαρμάκων μεταξύ των ηλικιωμένων.



■ **Εικόνα 1.** Κλινική εικόνα Ξηροστομίας. Διακρίνεται η ξηρή και ανώμαλη υφή της γλώσσας.

Αίτια και Παθογένεια

Η Ξηροστομία μπορεί να εμφανισθεί ως σύμπτωμα αρκετών παθήσεων, είτε ως συνέπεια φαρμακευτικών αγωγών. Τα φάρμακα που προκαλούν Ξηροστομία παρεμβαίνουν στη μετάδοση των ώσεων στους νευροϋποδοχείς του παρασυμπαθητικού συστήματος, επιδρώντας στους αδρενεργικούς νευροϋποδοχείς, ή προκαλώντας την σύνθλιψη των συνδέσεων του αυτόνομου νευρικού συστήματος.⁽⁸⁾ Οι θεραπευτικές δόσεις των φαρμάκων δεν βλάπτουν την ανατομία των σιελογόνων αδένων και οποιαδήποτε ζημία εκ τούτου, είναι αναστρέψιμη με τη διακοπή της χρήσης τους.⁽⁹⁾

Ο **πίνακας 1** δείχνει τις συχνότερες αιτίες της Ξηροστομίας.

Ιατρογενή αίτια
Φαρμακευτικές Αγωγές
Τοπική ακτινοβολία
Χημειοθεραπεία
Νόσος μοσχεύματος έναντι του ξενιστή
Παθήσεις των σιελογόνων αδένων
Σύνδρομο Sjogren
Σακχαρώδης Διαβήτης
Νόσος HIV
Λοίμωξη από τον ιό της Ηπατίτιδας C
Πρωτογενής χολική κίρρωση
Κυστική ίνωση
Σαρκοείδωση
Σπάνια αίτια
Αμυλοείδωση
Αιμοχρωμάτωση
Νόσος του Wegener Αγγειοπάθεια των σιελογόνων αδένων (με ή χωρίς εξωδερμική δυσπλασία)
Triple A σύνδρομο

Ο **πίνακας 2** δείχνει τα πιο συνηθισμένα φάρμακα που ευθύνονται για τη Ξηροστομία.

Φάρμακα που βλάπτουν άμεσα τους σιελογόνους αδένες

Κυτταροτοξικά φάρμακα

Φάρμακα με αντιχολινεργική δράση

Αντιχολινεργικοί παράγοντες:
Ατροπίνη και Υοσκίνη

Παράγοντες Αντιπαλινδρόμησης:
Ομεπραζόλη

Ψυχοδραστικές ουσίες:
Αμιτριπτυλίνη, Δοθειεπίνη

Εκλεκτικοί αναστολείς
επαναπρόσληψης της σεροτονίνης

Φλουοξετίνη

Άλλα όπως: Φαινοθειαζίνες,
Βενζοδιαζεπίνες, Οπιοειδή,
Αντισταμινικά

Φάρμακα που δρουν στο συμπαθητικό σύστημα

Φάρμακα με συμπαθομιμητική
δραστηριότητα

Εφεδρίνη

Αντι-υπερτασικά:

Ανταγωνιστές των α1 υποδοχέων:
Τεραζοσίνη, Πραζοσίνη

Ανταγωνιστές των α2 υποδοχέων: Κλονιδίνη

Βήτα – αναστολείς: Ατενολόλη,
Προπρανολόλη

Διουρητικά

Πίνακας 2. Φάρμακα που σχετίζονται με τη Ξηροστομία.⁽¹¹⁾

Κλινικά σημεία και συμπτώματα της Ξηροστομίας

Όπως προαναφέρθηκε, το σάλιο είναι σημαντικό για τη διατήρηση της στοματικής υγείας και έχει σημαντικό ρόλο σε έναν αριθμό στοματικών και γαστρεντερικών λειτουργιών. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς με μειωμένη έκκριση σάλιου και με αλλαγές στη σύνθεση του σάλιου τους είναι πιο επιρρεπείς σε οδοντικές τερηδόνες, λοιμώξεις (βακτηριακές, μυκητιασικές και ιογενείς), βλάβες του βλεννογόνου και συχνά έχουν συμπτώματα ενός ξηρού και επώδυνου στόματος, αίσθημα καύσου και κνησμού, δυσκολίες στη μάσηση και την κατάποση, αλλοιωμένη αίσθηση της γεύσης, δυσκολία στην ομιλία και προβλήματα με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.⁽¹²⁾

Αυτές οι θλιβερές συνέπειες της υπολειτουργίας των σιελογόνων αδένων έχουν επίσης σημαντικό αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής και τη γενικότερη υγεία του ασθενούς.



Εικόνα 2. Candida Albicans προκληθείσα από μειωμένη ροή σιέλου.

Διάγνωση

Η αρχική αξιολόγηση των ασθενών με Ξηροστομία θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιστορικό ώστε να επιτευχθεί η έγκαιρη διάγνωση. Διαγνωστικές εξετάσεις και περιοδική αξιολόγηση της ροής των σιελογόνων αδένων, μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη σημαντικών ασθενειών του στόματος.

Ερωτήσεις όπως: «Μήπως η ποσότητα του σάλιου στο στόμα σας φαίνεται ανεπαρκής; Μήπως αισθάνεστε ξηρό το στόμα σας όταν τρώτε κάποιο γεύμα; Πίνετε υγρά για να σας βοηθήσουν στην κατάποση ξηράς τροφής; Έχετε δυσκολία στην κατάποση;»⁽¹³⁾ είναι πραγματικά χρήσιμες για τον προσδιορισμό της παρουσίας της Ξηροστομίας.

Επιπλέον, ένας κλινικός δείκτης Ξηρότητας στόματος ("CODS" – clinical oral dryness score) έχει δημιουργηθεί και είναι αξιόπιστος και εύκολος στη χρήση για τη συνήθη εκτίμηση της σοβαρότητας της Ξηροστομίας. Ο "CODS" αποτελείται από μια κλίμακα 10 βαθμών, κάθε σημείο της οποίας αντιπροσωπεύει ένα χαρακτηριστικό της Ξηρότητας του στόματος. Αυτά τα δέκα χαρακτηριστικά είναι:⁽¹⁴⁾

1. Το κάτοπτρο να κολλά στο στοματικό βλεννογόνο.
 2. Το κάτοπτρο να κολλά στη γλώσσα
 3. Αφρώδες σάλι
 4. Ανεπαρκής συγκέντρωση σάλιου στο έδαφος του στόματος.
 5. Απώλεια των θηλωδών πτυχών της γλώσσα
 6. Γυαλιστερή / λεία υφή των ούλων
 7. Γυαλιστερή όψη σε άλλες περιοχές του στοματικού βλεννογόνου, ιδιαίτερα στη υπερώα.
 8. Ανώμαλη επιφάνεια γλώσσας με έντονες σχισμές.
 9. Ενεργές ή πρόσφατα θεραπευμένες αυχενικές τερηδόνες, τους τελευταίους 6 μήνες σε περισσότερα από δύο δόντια.
 10. Υπολείμματα τροφής ή νεκρά επιθηλιακά κύτταρα στην υπερώα (εξαιρουμένων των ασθενών που φέρουν οδοντοστοιχίες).
- Στην πράξη, ένας κλινικός δείκτης "CODS" 1 έως 3 δείχνει ήπια Ξηρότητα εύκολα διαχειρίσιμη, ενώ

έναν υψηλός "CODS" 7 έως 10 αποτελεί ένδειξη για περαιτέρω διερεύνηση.



Εικόνα 3. Κλινική διάγνωση Ξηροστομίας (12)

Ξηροστομία και Σακχαρώδης Διαβήτης

Είναι γνωστό ότι τόσο ο διαβήτης τύπου 1 και τύπου 2 έχουν μεγάλη συσχέτιση με την περιοδοντίτιδα και μυκητιασικές λοιμώξεις. Ωστόσο, η ξηροστομία και η υπολειτοργία των σιελογόνων αδένων φαίνονται να είναι συχνές επιπλοκές, ιδιαίτερα σε ανεπαρκώς ελεγχόμενους ασθενείς με διαβήτη. Έχει αποδειχθεί ότι το 16% των ασθενών με διαβήτη τύπου 1 και διάρκεια νόσου 10 ετών έχουν συμπτώματα της ξηροστομίας⁽¹⁵⁾ και το 54% των διαβητικών τύπου 2 με παρόμοια διάρκεια.⁽¹⁶⁾ Η διαφορά στο ποσοστό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι διαβητικοί τύπου 2 συχνά είναι ηλικιωμένοι, εμφανίζουν περισσότερες επιπλοκές λόγω του διαβήτη, έχουν άλλες ιατρικές ασθένειες και λαμβάνουν περισσότερα φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν υποσιαλία και ξηροστομία. Και στους δύο τύπους διαβήτη, η ξηροστομία σχετίζεται με τη μειωμένη ροή σάλιου των διεγερμένων –και μη– σιελογόνων αδένων.

Η αφυδάτωση, που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της παρατεταμένης υπεργλυκαιμίας και κατά συνέπεια της πολυουρίας, θεωρείται μια σημαντική αιτία της ξηροστομίας και της υπολειτοργίας των σιελογόνων αδένων στους διαβητικούς. Τα υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα είναι γνωστό ότι οδηγούν σε ξήρανση των μεμβρανών βλέννας. Χωρίς αρκετή ενυδάτωση το σώμα δεν μπορεί να παράγει σάλιο.⁽¹⁷⁾ Από τις ιατρικές επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη που μελετήθηκαν από το «The Oral Health Science Institute at the University of Pittsburgh» (δηλαδή αμφιβληστροειδοπάθεια, περιφερειακή και αυτόνομη νευροπάθεια, μικροαγγειοπάθεια, νεφροπάθεια και περιφερική αγγειακή νόσος), μόνο η νευροπάθεια και η μικροαγγειοπάθεια βρέθηκαν να επηρεάζουν τη νεύρωση και τη μικροκυκλοφορία των σιελογόνων αδένων, συμβάλλοντας κατά αυτόν τον τρόπο σε υπολειτοργία αυτών.⁽¹⁸⁾

Επίσης, δομικές αλλαγές έχουν παρατηρηθεί στους σιελογόνους αδένες των διαβητικών ασθενών. Έτσι, 10-25% των ασθενών με τύπου 1 ή τύπου

2 σακχαρώδη διαβήτη μπορούν να αναπτύξουν σιάλλωση, μια αμφοτερόπλευρη ασυμπτωματική διόγκωση των μείζονων σιελογόνων αδένων, ιδιαίτερα των παρωτιδικών αδένων. Η διόγκωση αυτή γενικά ακολουθείται από μία απώλεια παραγωγής σιέλου οδηγώντας έτσι σε ξηροστομία. Ο ιστός αυτών των διογκωμένων σιελογόνων αδένων χαρακτηρίζεται από τη διεύρυνση των κυψελιδικών κυττάρων, μείωση του κυψελιδικού ιστού, λιπώδη διήθηση, ίνωση, αλλά δεν υπάρχουν ενδείξεις φλεγμονής. Άρα, η ασθένεια αυτή δεν είναι φλεγμονώδης αλλά εκφυλιστική.⁽¹⁹⁾

Μία αμφίδρομη σχέση

Πρόσφατες έρευνες δείχνουν, ότι η σχέση μεταξύ ξηροστομίας και σακχαρώδους διαβήτη είναι αμφίδρομη, καθώς το salivatin, ένα πεπτιδίο που βρίσκεται στο ανθρώπινο σάλιο, παίζει ένα ρόλο στην απελευθέρωση ινσουλίνης. Το salivatin πιστεύεται, ότι μειώνει το σάκχαρο του αίματος μετά από ένα γεύμα και βοηθά στη διατήρηση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα. Η ενέργεια αυτή καταστρέφεται από τον διαβήτη, γεγονός το οποίο επιδεινώνει αυτόν.⁽²⁰⁾

Διαχείριση και αντιμετώπιση της Ξηροστομίας

Αρκετές θεραπείες για την αντιμετώπιση της ξηροστομίας έχουν προταθεί τα τελευταία χρόνια και όλες προσπαθούν να μειώσουν τα συμπτώματα των ασθενών και / ή να αυξήσουν τη ροή του σιέλου.

Ένα θεραπευτικό πρωτόκολλο για την ξηροστομία και την υπολειτοργία των σιελογόνων αδένων θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα στοιχεία:

- Εκπαίδευση του ασθενή με έμφαση την καθημερινή στοματική υγιεινή, τακτικές επισκέψεις στον οδοντίατρο, τοπική χρήση φθοριούχων σκευασμάτων και αποφυγή καπνίσματος.
- Μείωση της δόσης των φαρμάκων που προκαλούν ξηροστομία ή αντικατάσταση αυτών, πάντα σε συνεννόηση με τον θεράποντα ιατρό του ασθενούς.
- Χρήση παρασυμπαθομιμητικών φαρμάκων (σιαλαγωγά) που δρουν στους μουςκαρινικούς υποδοχείς, προκαλώντας αυξημένη ροή σάλιου. Η Pilocarpine είναι ένα παράδειγμα αυτών, η οποία χορηγείται σε μία δόση των 5 mg τρεις φορές την ημέρα για τουλάχιστον 3 μήνες.^{(6),(21)} Οι αντενδείξεις είναι οι εξής: παθήσεις των πνευμόνων (όπως άσθμα ή χρόνια πνευμονική νόσος), καρδιακά προβλήματα, επιληψία και νόσος του Πάρκινσον.
- Για ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν τα σιαλαγωγά φάρμακα, υπάρχουν άλλα ανακουφιστικά μέτρα για τη βελτίωση της παραγωγής του σάλιου, όπως είναι η τσίχλα χωρίς ζάχαρη (κατά τη διάρκεια της μάσησης, οι προκύπτουσες δυνάμεις συμπίεσης δρουν στους περιοδοντικούς συνδέσμους και προκαλούν τη διέγερση και την απελευθέρωση ουλικού υγρού) και τα τοπικά σιαλαγωγά σπρέι που περιέχουν

1% μηλικό οξύ.(22)

- Προληπτικά μέτρα για τη μείωση των ασθενειών του στόματος και των σχετικών επιπλοκών.

Abstract

Xerostomia, more commonly referred to as dry mouth, is a common but frequently overlooked condition that is typically associated with salivary gland hypofunction, which is the objective measurement of reduced salivary flow. It has numerous causes. It is frequently a side effect of taking medicines such as antihistamines, and a symptom of many diseases of the salivary glands. Chronic xerostomia significantly increases the risk of experiencing dental caries, demineralization, tooth sensitivity, candidiasis and other oral diseases that may affect quality of life negatively. Diagnosis of xerostomia and salivary gland hypofunction is dependent upon a careful and detailed history of the patient and thorough oral examination. There exist many options for treatment and symptom management: salivary stimulants, topical agents, saliva substitutes, and systemic sialogogues. It is well known that both type 1 and type 2 diabetes are associated with an increased susceptibility to periodontitis and fungal infections. However, recent researches show that dry mouth is a common complaint among ambulatory diabetic patients. It is strongly associated with objective measurements of poor salivary flow and with other oral and extra oral symptoms of desiccation.

Στοιχεία συγγραφέων: Παναγιώτης Μαραγκός, Χειρουργός Οδοντίατρος M.D.Dr, Διεύθυνση, Κ. Παλαμά19 α, Χαϊδάρη, τηλ. 210-5324506, Fax. 210-4919276, mrgpanos@gmail.com

Γνωστοποίηση σύγκρουσης συμφερόντων:

Δεν υπάρχει

REFERENCES

1. Plemons J, Al-Hashimi I, et.al. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. J Am Dent Assoc. 2014; 145(8): p. 867-73.
2. de Almeida PV, Grecio A, Machado M, et.al. Saliva composition and functions: a comprehensive review. J Contemp Dent Pract. 2008; 9(3): p. 72-80.
3. Hopcraft M, Tan C. Xerostomia: an update for clinicians. Aust Dent J. 2010; 55(3): p. 238-44.
4. van der Putten G, Brand H, et.al. The diagnostic suitability of a xerostomia questionnaire and the association between xerostomia, hyposalivation and medication use in a group of nursing home residents. Clin Oral Investig. 2011; 15(2): p. 185-92.
5. Humphrey S, Williamson R. A review of saliva: normal composition, flow, and function. J Prosthet Dent. 2001; 85(2): p. 162-69.
6. Villa A, Connell C, et.al. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. Therapeutics

and Clinical Risk Management. 2014; 2015(11): p. 45-51.

7. Turner M, Jahangiri L, et.al. Hyposalivation, xerostomia and the complete denture: a systematic review. J Am Dent Assoc. 2008; 139(2): p. 146-150.
8. Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. J Am Dent Assoc. 2003; 134(1): p. 118-9.
9. Pajukoski H, Meurman J, et.al. Prevalence of subjective dry mouth and burning mouth in hospitalized elderly patients and outpatients in relation to saliva, medication, and systemic diseases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001; 92(6): p. 641-9.
10. Nishat S, Ehtai SM. Xerostomia: An overview. International Journal of Dental Clinics. 2011; 3(2): p. 58-6
11. Porter SR, Scully C, et.al. An update of the etiology and management of xerostomia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004; 97(1): p. 28-46.
12. Carpenter G. Dry Mouth London: Springer; 2015.
13. Navazesh M, Kumar SK. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. J Am Dent Assoc. 2008; 139: p. 35-40.
14. Osailan S, Pramanik R, et.al. Investigating the relationship between hyposalivation and mucosal wetness. Oral Diseases. 2011; 17(1): p. 109-114.
15. Al-Maskari AY, Al-Maskari MY, et.al. Oral Manifestations and Complications of Diabetes Mellitus. Sultan Qaboos Univ Med J. 2011; 11(2): p. 179-186.
16. Sandberg GE, Sundberg HE, et.al. Type 2 diabetes and oral health: a comparison between diabetic and non-diabetic subjects. Diabetes Res Clin Pract. 2000; 50(1): p. 27-34.
17. Pedersen AM. Diabetes Mellitus and Related Oral Manifestations. Oral BioSci Med J. 2004; 1(4): p. 229-24
18. Moore PA, Guggenheimer J, et.al. Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001; 92(2): p. 291-91.
19. Carda C, Carranza M, et.al. Structural differences between alcoholic and diabetic parotid sialosis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005; 10(4): p. 309-14.
20. Kimura I, Sasamoto H, et.al. Reduction of incretin-like salivatin in saliva from patients with type 2 diabetes and in parotid glands of streptozotocin-diabetic BALB/c mice. Diabetes Obes Metab.. 2001; 3(4): p. 254-8.
21. Takakura A, Moreira T, et.al. Central muscarinic receptors signal pilocarpine-induced salivation. J Dent Res. 2003; 82(12): p. 993-7.
22. Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, et.al. The efficacy of a topical sialogogue spray containing 1% malic acid in patients with antidepressant-induced dry mouth: a double-blind, randomized clinical trial. Depress Anxiety. 2013; 30(2): p. 137-142.

Μελέτη EMPAREG : Αλλαγή σκηνικού στην θεραπευτική του Διαβήτη. Ποιοι οι μηχανισμοί;

ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, Παθολόγος με εξειδίκευση στον Διαβήτη

Περίληψη

Η γλυκαιμική ρύθμιση μειώνει τις επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) που σχετίζονται με τα μικρά αγγεία αλλά η σημαντική θνητότητα και νοσηρότητα των ατόμων με ΣΔ σχετίζεται με επιπλοκές από τα μεγάλα αγγεία.

Η καλά τεκμηριωμένη επιδημιολογική συσχέτιση των επιπέδων της γλυκαιμικής ρύθμισης με τις επιπλοκές από τα μεγάλα αγγεία (έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και καρδιοαγγειακοί θάνατοι) δεν έχει αντιστοιχηθεί όμως με ευνοϊκά αποτελέσματα προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών εντατικής θεραπευτικής παρέμβασης.

Σε μια από αυτές τις μελέτες (στην ACCORD) υπήρξε μάλιστα αύξηση της καρδιοαγγειακής θνητότητας στην ομάδα της εντατικής παρέμβασης. Στην συζήτηση για την αιτία αυτής της παράδοξης αύξησης κεντρική θέση κατέχει ο πιθανός ρόλος των υπογλυκαιμιών που είναι ιδιαίτερα συχνές με την χρήση της παλαιάς θεραπευτικής στρατηγικής (σουλφονυλουρίες και ινσουλίνη μετά την μετφορμίνη).

Στο νεφελώδες τοπίο προστέθηκε η ανησυχία για την δράση συγκεκριμένων φαρμάκων στο καρδιοαγγειακό σύστημα μετά τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης για την ροσιγλιταζόνη.

Οι μελέτες καρδιοαγγειακής ασφάλειας που σχεδιάστηκαν έκτοτε μας έδωσαν αρχικά καθησυχαστικά αποτελέσματα για τους DPP-4 αναστολείς και πρόσφατα ανέληπτα θετικά αποτελέσματα με την εμπαγλιφλοζίνη στην μελέτη EMPAREG. Τα θετικά αποτελέσματα αφορούν στην μείωση τόσο της καρδιαγγειακής και ολικής θνητότητας όσο και στην νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια. Τα θετικά αποτελέσματα εμφανίστηκαν πολύ νωρίς στην διάρκεια της μελέτης γεγονός που λαμβάνεται υπόψη στην προσπάθεια ερμηνείας τους. Στην ανασκόπηση αυτή συζητώνται τέτοιοι πιθανοί μηχανισμοί.

Λέξεις κλειδιά: Εμπαγλιφλοζίνη, Καρδιοαγγειακά επεισόδια, Καρδιακή ανεπάρκεια, Σακχαρώδης Διαβήτης

EMPAREG STUDY: CHANGE OF PARADIGM IN THE TREATMENT OF DIABETES. WHAT ARE THE MECHANISMS?

Ioannidis Ioannis, Internist Diabetologist, Director of 1st Dpt of Internal Medicine and diabetes outpatient clinic Konstantopoulou Hospital, Nea Ionia, Greece

Abstract

Strict glycemic control reduces the complications of diabetes mellitus (DM) related with the small vessels (microangiopathy). Nevertheless, significant mortality and morbidity of individuals with type 2 diabetes is associated with complications from large vessels.

There is also a well-documented epidemiological correlation between levels of glycemic control and macroangiopathy as well as cardiovascular and cerebrovascular complications (myocardial infarction, stroke and cardiovascular death). This correlation has not matched with favorable results of prospective randomized studies tested intensive therapeutic interventions.

In one of these studies (in ACCORD study) actually there was an increase of cardiovascular mortality in the intensive intervention group. In the debate about the cause of this paradoxical increase central position holds the potential role of hypoglycaemia which is particularly frequent with the use of the old treatment strategy (sulfonylureas and insulin after metformin).

In this cloudy landscape concern was added related to adverse effect of certain new antidiabetic drugs on the cardiovascular system. These questions arised mainly after the meta-analysis results for rosiglitazone.

The cardiovascular safety studies designed since then, gave us initially reassuring results for the DPP-4 inhibitors and recently surprisingly positive results in the empagliflozin EMPAREG study. The positive results regarding the reduction of both the total and cardiovascular mortality and hospitalization for heart failure were unexpected. These positive results occurred very early in the course of the study, which is taken into account in the interpretation effort. In this review such possible mechanisms are discussed.

Key words: Empagliflozin, Cardiovascular events, Heart failure, Diabetes Mellitus

Τα πλήρη στοιχεία των συγγραφέων παρατίθενται στο τέλος του άρθρου.

Υπεύθυνος συγγραφέας για την αλληλογραφία: Ιωαννίδης Ιωάννης, Πιττάκου 21, Νέα Ιωνία 142 31, Τηλ.: 213 2057901, Fax: 213 2057642, e-mail: kefion@otenet.gr

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 που για τους περισσότερους σημαίνει απλά αυξημένες τιμές γλυκόζης (σακχάρου) στο αίμα είναι μια μεταβολική νόσος η οποία χαρακτηρίζεται και από άλλες μεταβολικές διαταραχές ενώ η ύπαρξη του σηματοδοτεί υψηλό καρδιοαγγειακό κίνδυνο για τον ασθενή.¹

Η εμφάνιση αθηροσκληρωτικών εκδηλώσεων τείνει να είναι συχνότερη και πρωιμότερη και η εξέλιξή τους ταχύτερη στα διαβητικά σε σχέση προς τα μη διαβητικά άτομα.² Οι εκδηλώσεις της προσβολής των μεγάλων αγγείων (μακροαγγειοπάθειας) οφείλονται κυρίως σε προσβολή των στεφανιαίων αγγείων, των αρτηριών των κάτω άκρων καθώς και των καρωτίδων και των αρτηριών του εγκεφάλου. Η προσβολή αυτή μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου (θανατηφόρο ή μη), αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (παροδικού ή με μόνιμη βλάβη) αλλά και σε περιφερική αγγειακή νόσο (σοβαρή βλάβη αρτηριών των ποδιών).

Η θνητότητα και η νοσηρότητα από την μακροαγγειοπάθεια είναι 2 έως 4 φορές μεγαλύτερη στα άτομα με διαβήτη. Από τους ενήλικες διαβητικούς, 75-80% πεθαίνουν τελικά από μακροαγγειοπάθεια.³ Οι μηχανισμοί της επιταχυνόμενης αθηροσκληρώσεως στα άτομα αυτά δεν είναι απόλυτα γνωστοί και ξεκαθαρισμένοι.

Ο αυξημένος κίνδυνος της μακροαγγειοπάθειας στο διαβήτη φαίνεται δε ότι υπάρχει από πολύ νωρίς: από τη φάση της παθολογικής ανοχής στη γλυκόζη.

Η συμβολή στον αυξημένο κίνδυνο της καρδιαγγειακής νόσου των γνωστών παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, υπερχοληστερολαιμία, υπέρταση, υπεργλυκαιμία) πλαισιώνεται από την παρουσία νέων παραγόντων κινδύνου όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και η χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή καθώς και από ποιοτικές αλλαγές γνωστών παραγόντων κινδύνου όπως των σωματιδίων της LDL χοληστερόλης (τα αθηρογόνα αυτά σωματίδια της "κακής" χοληστερόλης όντας μικρότερα σε μέγεθος στα άτομα με διαβήτη γίνονται πιο αθηρογόνα).

Τα δεδομένα αρκετών προσφάτων μεγάλων μελετών έχουν στρέψει τη θεραπευτική μας στρατηγική στην αποτελεσματική αντιμετώπιση όλου του πλέγματος των διαταραχών που χαρακτηρίζει τα άτομα με διαβήτη τύπου 2.

Ο προβληματισμός για τον ανεπαρκή έλεγχο της καρδιαγγειακής νόσου με τα αντιδιαβητικά δισκία αλλά και την ινσουλίνη στην μελέτη UKPDS⁴ ενέτεινε αρχικά την άποψη ότι οι στόχοι μείωσης της γλυκόζης πλάσματος πρέπει να είναι πολύ πιο αυστηροί (σσ: η μελέτη UKPDS έγινε σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 νεοδιαγνωσμένα). Μεταγενέστερες μελέτες όμως, σε άτομα με μακρά διάρκεια νόσου και αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου (όπως η ACCORD, η ADVANCE και η VADT) δεν έδειξαν ωφέλεια από την εντατικοποιημένη μείωση του σακχάρου στο αίμα. Μάλιστα, σε μια από αυτές (στην ACCORD) η προσπάθεια μεγάλης μείωσης του σακχάρου συνοδεύτηκε από αύξηση των αιφνιδίων θανάτων.⁵ Η αύξηση αυτή σχετίστηκε με αυξημένες υπογλυκαιμίες χωρίς όμως να μπορεί να τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση.⁶

Φαίνεται πάντως, ότι ο αυστηρός έλεγχος του σακχάρου οφείλει να είναι έγκαιρος (σσ: τα αποτελέσματα της μελέτης παρακολούθησης των ασθενών της UKPDS μετά το τέλος της μελέτης ανέδειξαν όφελος

στα καρδιαγγειακά αρκετά χρόνια μετά) και αν είναι δυνατόν με φαρμακευτικά μέσα που δεν αυξάνουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμιών.⁷ (χωρίς σουλφονυλουρίες και ινσουλίνη).

Η μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων του αντιδιαβητικού φαρμάκου ροσιγλιταζόνη ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο εμφραγμάτων με την χρήση του φαρμάκου.⁸ Παρά την αμφισβήτηση της μεθοδολογίας των μετα-αναλύσεων αυτών, έκτοτε οι ελεγκτικοί οργανισμοί (FDA και EMA) απαιτούν από το 2008 μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας για όλους τους νεώτερους αντιδιαβητικούς παράγοντες.^{9, 10}

Οι πρώτες μελέτες που ολοκληρώθηκαν ανέδειξαν την ασφάλεια των αναστολέων του DPP-4.^{11, 12, 13} Τα αποτελέσματα ήταν ικανοποιητικά και καθησυχαστικά. Οι μελέτες αυτές άλλωστε είχαν σχεδιαστεί για να αποδειχθεί η μη-κατωτερότητα και όχι η ανωτερότητα.

2. ΜΕΛΕΤΗ EMPA-REG

Η μελέτη EMPA-REG σχεδιάστηκε για να μελετήσει την επίδραση της προσθήκης της εμπαγλιφλοζίνης σε σχέση με εικονικό φάρμακο στην συνήθη αντιδιαβητική αγωγή σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.¹⁴ Συγκεκριμένα οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που συμμετείχαν στην μελέτη είχαν τεκμηριωμένη, εγκατεστημένη μακροαγγειακή νόσο. (πίνακας 1).

• Παράγοντες κινδύνου	99%
• Στεφανιαία νόσος	76%
• Πολυαγγειακή στεφανιαία νόσος	47%
• Ιστορικό EM	47%
• Επέμβαση bypass	25%
• ΑΕΕ	23%
• Περιφερική νόσος	20%
• Καρδιακή ανεπάρκεια	10%

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου στα άτομα με ΣΔ που συμμετείχαν στην EMPAREG.

Η HbA1c στην έναρξη της μελέτης ήταν 7 έως 9% (εάν δεν ελάμβαναν προηγουμένως αντιδιαβητική αγωγή) ή έως 10% (εάν ελάμβαναν αντιδιαβητική αγωγή) και είχαν eGFR >30 ml/min. (μέση τιμή στην αρχή της μελέτης 8.1%)

Στην μελέτη τα άτομα έλαβαν με τυχαίοποιημένο τρόπο εμπαγλιφλοζίνη 10 mg ή 25 mg ή εικονικό φάρμακο (3 ομάδες). Πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν το κλασικό τριπλό σημείο που αποτελείται από τα κάτωθι «σκληρά» καταληκτικά σημεία: θάνατος από καρδιαγγειακό αίτιο, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η ανάλυση έγινε συνολικά για την ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης (10 και 25 mg μαζί).

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη ήταν κυρίως άνδρες (72%), μέσης ηλικίας 63 ετών με διάρκεια νόσου μεγάλη (το 57% είχε διάρκεια νόσου >10 έτη και μόνο το 18% <5 έτη). Στην έναρξη της μελέτης το

75% ελάμβανε μετφορμίνη, το 42% σουλφονυλουρία και το 48% ινσουλίνη (μέση δόση ινσουλίνης 65 μονάδες). Είχαν BMI 34.5 kg/m², αρτηριακή πίεση 135/76 mmHg και LDL-c 85 mg%.

Το 26% των ασθενών είχε eGFR 30-60 ml/min και το 52% 60-90 ml/min. Τέλος το ACR>30 (Μικρολευκωματινουρία) είχε το 40%. Το 76% ελάμβανε στατίνη και το 80% φάρμακο του άξονα (ΑΜΕΑ ή ΑΙΙΑ). Τέλος το 90% ελάμβανε αντιαιμοπεταλιακά, το 65% β αποκλειστές και το 44% διουρητικά.

Συνολικά συμμετείχαν στην μελέτη 7020 ασθενείς (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 3.1 έτη). Το πρωτογενές καταληκτικό επεισόδιο συνέβη σε 490 ασθενείς επί συνόλου 4687 (10.5%) στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης και σε 282 άτομα επί συνόλου 2333 (12.1%) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (Λόγος επιπτώσεων -Hazard Ratio- στην ομάδα του φαρμάκου 0.86, διάστημα εμπιστοσύνης 0.74 έως 0.99, p=0.04 για ανωτερότητα).

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων όσον αφορά στα εμφράγματα ή στα ΑΕΕ αλλα στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης παρατηρήθηκε σημαντικά μειωμένη επίπτωση θανάτου από καρδιοαγγειακά αίτια (3.7% vs. 5.9% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, **38% μείωση του σχετικού κινδύνου**).

Στην ομάδα της παρέμβασης με εμπαγλιφλοζίνη παρατηρήθηκαν επίσης μείωση της ολικής θνητότητας (5.7% vs. 8.3%, **32% μείωση του σχετικού κινδύνου**) αλλα και της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (2.7% vs. 4.1%, **35% μείωση του σχετικού κινδύνου**). Τέλος στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην εμφάνιση ή εξέλιξη της νεφροπάθειας.

Συνοπτικά οι επιδράσεις στην μελέτη EMPAREG φαίνονται στον **πίνακα 2** που ακολουθεί:

Καταληκτικό επεισόδιο	HR (95% CI)	Συχνότητα επεισοδίων στην ομάδα εικονικού φαρμάκου	Απόλυτη μείωση του κινδύνου (ένα έτος)	NNT (5 έτη)
Θάνατος	0.68 (0.57-0.82)	2.9%	0.92%	22
ΚΑ θάνατος	0.62 (0.49-0.77)	2.0%	0.78%	26
Νοσηλεία για ΚΑ	0.65 (0.50-0.85)	1.5%	0.51%	39
Κάθε νοσηλεία	0.89 (0.82-0.96)	18.3%	2.14%	9
Νεφροπάθεια (ή εξέλιξη)	0.61 (0.53-0.70)	7.6%	2.82%	7

Πίνακας 2. Επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στα καταληκτικά σημεία στην μελέτη EMPAREG

Για να γίνει αντιληπτή η αξία αυτών των επιδράσεων η μείωση της LDL χοληστερόλης κατά 40 mg% σε άτομα με ιστορικό καρδιοαγγειακής νόσου (με ή χωρίς

ΣΔ) μειώνουν το σύνθετο καταληκτικό σημείο (EM, ΑΕΕ, ΚΑ θάνατοι) με HR 0.79 (CI % 0.77-0.82) και τους ΚΑ θανάτους με HR 0.88 (CI % 0.44-0.91). Οι αντίστοιχοι αριθμοί για τον NNT (number needed to treat) είναι 32 και 111, υψηλότεροι από τους αντίστοιχους αριθμούς με την εμπαγλιφλοζίνη.

3. ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Η εμπαγλιφλοζίνη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των συμμεταφορέων νατρίου και γλυκόζης τύπου 2 (SGLT2) που βρίσκονται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια του νεφρού. Η μείωση της γλυκαιμίας μέσω της γλυκοζουρίας που προκαλεί συνοδεύεται και από άλλες δράσεις οι οποίες πιθανώς είναι ευνοϊκές για το καρδιαγγειακό σύστημα.

Η εμπαγλιφλοζίνη συγκεκριμένα προκαλεί μικρή μείωση του σωματικού βάρους και της αρτηριακής πίεσης χωρίς αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Παράλληλα μειώνει την σπληαχνική συσσώρευση λίπους, τα επίπεδα ουρικού οξέος και την αρτηριακή σκλήρυνση σε μελέτες που προηγήθηκαν της EMPA-REG.

Όλες αυτές όμως οι δράσεις είναι ανεπαρκείς στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης. Ο βασικός λόγος, είναι η πολύ πρώιμη στην διαδρομή της μελέτης εμφάνιση των θετικών επιδράσεων της εμπαγλιφλοζίνης (από τις πρώτες κιόλας εβδομάδες) γεγονός που δεν μπορεί να αποδοθεί σε επίδραση σε μεταβολικούς ή άλλους παράγοντες που σχετίζονται με την διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης.

Η επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης σε κλασσικούς παράγοντες καρδιοαγγειακού κινδύνου φαίνεται στον **πίνακα 3**:

Παράγοντας κινδύνου	Μείωση με εμπαγλιφλοζίνη μελέτες (Αύξηση στην LDL)	Μείωση με εμπαγλιφλοζίνη στην EMPAREG
HbA1c	0.6-0.7%	0.6% (τρεις μήνες) 0.24% (στο τέλος)
ΣΑΠ (Συστολική Αρτηριακή Πίεση)	3-4 mmHg	5 mmHg (τρεις μήνες) 2 mmHg (στο τέλος)
ΔΑΠ (Διαστολική Αρτηριακή Πίεση)	1.5-2 mmHg	
Σωματικό Βάρος	1.5-2 Κιλά	
Αύξηση LDL	3-4 mg%	Καμιά διαφορά στο τέλος

Πίνακας 3. Επίδραση εμπαγλιφλοζίνης σε κλασσικούς παράγοντες κινδύνου

Η προσοχή επικεντρώθηκε κυρίως σε αιμοδυναμικούς παράγοντες με δεδομένο ότι πολλοί ασθενείς είχαν εγκατεστημένη καρδιακή ανεπάρκεια ή κίνδυνο γαι εμφάνιση της.¹⁵

Οι πιθανοί μηχανισμοί των ευεργετικών αποτελεσμάτων της εμπαγλιφλοζίνης στην μελέτη EMPAREG αναφέρονται στον **πίνακα 4**:

Πιθανοί μηχανισμοί δράσης της εμπαγλιφλοζίνης σχετιζόμενοι με τα ευεργετικά αποτελέσματα

1. Συνδυασμός ευεργετικών δράσεων στην γλυκαιμία, στην αρτηριακή πίεση, στο σωματικό βάρος και στο σπλαγχνικό λίπος (και στο ουρικό οξύ)

2. Μείωση της αρτηριακής ακαμψίας

3. Ενεργοποιεί τις προστατευτικές δράσεις του συστήματος RAS (ρενίνη-Αγγειοτενσίνη) ενώ οι AMEA/ARBs που συγχρησιμοποιούνται στους περισσότερους εμποδίζουν τις δυσμενείς.

4. Μείωση του κυκλοφορούντος όγκου λόγω ωσμωτικής διούρησης

5. Αύξηση του αιματοκρίτη λόγω διούρησης και αυξημένης ερυθροποίησης : Αύξηση οξυγόνωσης καρδιάς και νεφρών.

6. Δράσεις γλυκαγόνες : Αντι-αρρυθμικές, ινóτροπες, ανορεκτικές, ενεργοποίηση φαού λίπους

7. Ήπια κετοναίμια με χρήση κετονών αντί για γλυκόζη ως καύσιμο στην καρδιά και στους νεφρούς

8. Σωληναριακή-σπειραματική ανατροφοδότηση: Υψηλή συγκέντρωση νατρίου στην πυκνή κηλίδα οδηγεί σε σύσπαση του προσαγωγού σωληναρίου και μειώνει την ενδοσπειραματική πίεση (ερμηνεία για την νεφροπροστασία).

9. Μειωμένη ενεργειακή κατανάλωση στο εγγύς σωληνάριο με την παρεμπόδιση της επαναρρόφησης της γλυκόζης.

Πίνακας 4. Μηχανισμοί των ευεργετικών αποτελεσμάτων της εμπαγλιφλοζίνης

3 Α. ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΜΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗΣ ΣΕ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΟΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Τα άτομα που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη μείωσαν την HbA1c κατά 0.24% και 0.36% στο τέλος της μελέτης (ομάδες 10 mg, 25 mg αντίστοιχα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο). Η μείωση αυτή ήταν σχετικά μικρή (δεν ήταν σκοπός της μελέτης να έχουν διαφορά στην ρύθμιση οι ομάδες της μελέτης, επιτρεπόταν η διαχείριση από τον θεράποντα γιατρό των υπολοίπων φαρμάκων προκειμένου να επιτυγχάνονται οι στόχοι) και φυσικά δεν μπορεί να ερμηνεύσει τα ευεργετικά αποτελέσματα της μελέτης.

Η πτώση της αρτηριακής πίεσης ήταν για την συστολική ~ 4 mmHg. Η αρχική πίεση ήταν 135 mmHg. Με βάση αναλύσεις προηγούμενων μελετών θα περίμενε κανείς περίπου 6% μείωση καρδιοαγγειακών θανάτων και σαφώς και μείωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Στην μελέτη EMPAREG η μείωση των καρδιοαγγειακών ήταν συνολικά πολύ μεγαλύτερη ενώ τα ΑΕΕ δεν μειώθηκαν (μάλιιστα παρατηρήθηκε αριθμητική αύξηση). Τέλος, υπάρχουν στοιχεία από μετα-αναλύσεις ότι τα άτομα με αρχική συστολική αρτηριακή πίεση <140 mmHg δεν ωφελούνται από την περαιτέρω μείωση της πίεσης.^{16,17}

Η απώλεια σωματικού βάρους της τάξης των 2.5 κιλών (3%) δεν μπορεί επίσης να εξηγήσει τα εντυπωσιακά αποτελέσματα : Καμιά μελέτη δεν έδειξε επίδραση της απώλειας ΣΒ στα ΚΑ επεισόδια.

Σημειώνεται τέλος ότι η επίδραση στα λιπίδια περιλαμβάνει μια μικρή αύξηση της HDL-c αλλά και της LDL-c. Σε όλες τις μελέτες μείωσης του καρδιαγγεια-

κού κινδύνου μέσω επίδρασης στην κλασική διαδρομή της αθηροσκλήρωσης νόσου (πχ στις μελέτες με στατίνες) το αποτέλεσμα φάνηκε μεταξύ 12 και 18 μηνών από την έναρξη της παρέμβασης.

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων με την μέθοδο της ανάλυσης μεσολάβησης (mediation analysis) ανέδειξε ενδιαφέροντα αποτελέσματα σχετικά με τον πιθανό μηχανισμό. (Αν μια θεραπευτική παρέμβαση προκαλεί ένα αποτέλεσμα που ερμηνεύεται από ένα από τους παράγοντες στους οποίους επιδρά η διόρθωση για τον παράγοντα αυτό «εξαφανίζει» την θετική δράση.)

Από την μονοπαγοντική ανάλυση μεσολάβησης της μελέτης EMPAREG μόνο η αύξηση του αιματοκρίτη ερμηνεύει πλέον του 50% ευεργετικής επίδρασης της εμπαγλιφλοζίνης.

3Β. ΑΙΜΟΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ

Μια πολύ ενδιαφέρουσα επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης αφορά την αύξηση του αιματοκρίτη κατά 5% και της αιμοσφαιρίνης κατά 0.8 mg/dl στο τέλος της μελέτης, μια δράση που ήταν εμφανής από την αρχή και σταθερή σε όλη την διάρκεια της μελέτης. Η αύξηση αυτή αποδίδεται κυρίως σε αιμοσυμπύκνωση και αντιστοιχεί σε μείωση του όγκου πλάσματος κατά 7%. Η δράση αυτή αποδίδεται στην νατριουρητική-γλυκοζουρική δράση του φαρμάκου. Παράλληλα η επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στην ερυθροποίηση μπορεί να συμμετέχει στην αύξηση του αιματοκρίτη και στην εξ αυτής αύξηση της οξυγόνωσης σημαντικών ιστών.

3Γ. ΣΔ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) είναι συχνή στα άτομα με ΣΔ και συχνά υποδιαγιγνώσκεται. Τα κριτήρια της είναι συνδυασμός κλινικών συμπτωμάτων που συχνά υποεκτιμώνται καθώς και παρακλινικών ευρημάτων (κυρίως με το triplex καρδιάς).

Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 έχουν αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ και θανάτου εξ αυτής που ανέρχεται σε 60% (HR 1.60, CI 1.44-1.77)18 όσον αφορά σε ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HF_rEF) και σε 100% (HR 2.0, CI 1.70-2.36) όσον αφορά σε ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HF_rEF, η γνωστή παλαιότερα ως διαστολική δυσλειτουργία). Στις εικόνες 1 και 2 φαίνεται η παθοφυσιολογική βάση της ΚΑ στα άτομα με ΣΔ καθώς και τα χαρακτηριστικά της στα άτομα αυτά.

Η διαστολική δυσλειτουργία σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 ανέρχεται στο 25 με 30% και είναι τις περισσότερες φορές αδιάγνωστη.

Τα ευνοϊκά αποτελέσματα της μελέτης EMPAREG αφορούν στην μελέτη και τα άτομα χωρίς γνωστή καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς αυτό να αποκλείει την υπόθεση ότι στην ομάδα των ατόμων χωρίς ΚΑ υπήρχαν πολλή αδιάγνωστα άτομα (δεν είχε γίνει triplex καρδιάς και δεν είχε μετρηθεί BNP). Τα ωφέλη στην ΚΑ αφορούν πολλούς δείκτες εκτός από την νοση-

πλεία στο νοσοκομείο όπως την έναρξη διουρητικών της αγκύλης.¹⁹

Σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση σε άτομα με ΚΑ η αύξηση της αιμοσφαιρίνης κατά 1g/dl συχετίστηκε με μείωση του κινδύνου οξείας απορρύθμισης ΚΑ κατά 44%. (HR 0.66).

Με βάση αυτή την μετα-ανάλυση η αύξηση της αιμοσφαιρίνης κατά 0.8 mg/dl στην μελέτη EMPAREG σχετίζεται με HR 0.72 (πολύ κοντά στον αριθμό 0.75 της μελέτης).²⁰

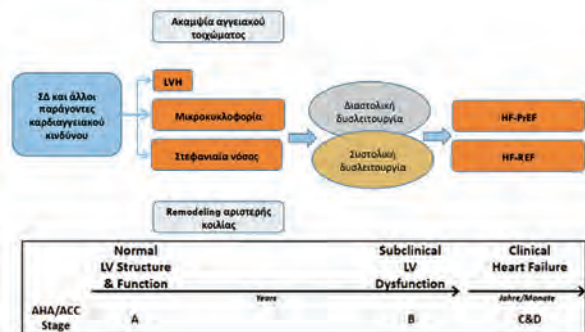
Η νατριούρηση που προκαλείται από την παρεμπόδιση επαναρρόφησης νατρίου στο εγγύς σωληνάριο είναι πολύ σημαντική στα άτομα με ΣΔ και ΚΑ : Στην καρδιακή ανεπάρκεια υπάρχει αυξημένη ποσότητα νατρίου, μειωμένη ικανότητα νατριούρησης και μειωμένη «απάντηση» στα νατριουρητικά πεπτιδία.

Η μειωμένη αιματική νεφρική ροή είναι πιθανώς ο παθοφυσιολογικός ένοχος που οδηγεί σε αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου στο εγγύς σωληνάριο με μηχανισμούς αυτορρύθμισης στους οποίους συμμετέχουν το συμπαθητικό ΝΣ και το σύστημα της αγγειοτενσίνης II.

Ενδιαφέρον είναι ότι οι SGLT-2 αυξάνονται στην νεφροαγγειακή υπέρταση και μειώνονται δραστικά όταν χορηγηθούν οι αναστολείς του ΜΕΑ ή αναστολείς του ΑΙΙΑ.

Αυτό προτείνει ότι οι μεταφορείς SGLT-2, σε περίπτωση φτωχής αιμάτωσης (RBF) και ενεργοποίησης του συστήματος ΡΑΑ συμβάλλουν ουσιαδώς στην αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου στο εγγύς σωληνάριο στην καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτό οδηγεί σε αντίσταση στα διουρητικά, στην εμφάνιση υπονατριάμιας εξ αραιώσεως και μεγάλη παραγωγή αλδοστερόνης με περιορισμό της δραστηριότητας των νατριουρητικών πεπτιδίων.²¹

Επιπλέον, συσσωρεύονται στοιχεία που υποδεικνύουν ότι η υπερφόρτωση με νάτριο (όπως στην ΚΑ σε



Εικόνα 1. Η διαδρομή έως την ΚΑ στα άτομα με ΣΔ.

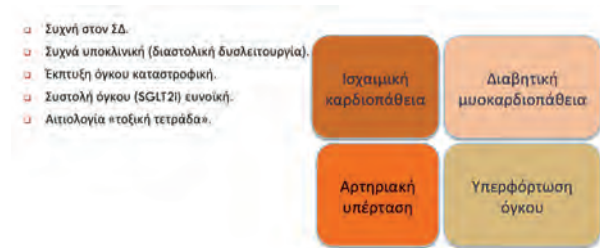
άτομα με ΣΔ) βλάπτει τον γλυκοκάλυκα του ενδοθηλίου οδηγώντας σε δύσκαμπτο ενδοθήλιο και σε μυική υπερτροφία του μέσου αγγειακού χιτώνα. (συσχέτιση και με αρτηριακή ακαμψία που βελτιώνεται γρήγορα με την εμπαγλιφλοζίνη).

3Δ. ΝΕΦΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

Η νεφροπροστασία που παρέχει η εμπαγλιφλοζίνη στην μελέτη EMPAREG είναι ίσως η πλέον ενδιαφέρουσα δράση γιατί μπορεί να επεκταθεί σε όλα τα άτομα με ΣΔ

τύπου 2 και όχι μόνο σε αυτά με εγκατεστημένη καρδιοαγγειακή νόσο. Η αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο στα άτομα με ΣΔ τύπου 2 (συμμεταφορά με γλυκόζη αλλά και ως αποτέλεσμα της υπερινσουλιναϊμίας) οδηγεί σε μειωμένη παροχή νατρίου στην πυκνή κηλίδα. Αυτό γίνεται αντιληπτό ως ανάγκη αύξησης της σπειραματικής διήθησης και με μεσολαβητή την αδενοσίνη επιδρά στον τόνο του προσαγωγού σωληναρίου αυξάνοντας την ενδοσπειραματική πίεση. Η αναστολή της συμμεταφοράς νατρίου και γλυκόζης οδηγεί σε επαρκή προσαγωγή νατρίου στην πυκνή κηλίδα και σε μείωση της ενδοσπειραματικής διήθησης. Η επίδραση στην σωληνιακή-σπειραματική ανατροφοδότηση (Tubular Glomerular Feedback, TGF) της εμπαγλιφλοζίνης θα συζητηθεί πολύ στο προσεχές μέλλον και ίσως οι SGLT2 αναστολείς αποτελέσουν τους νέους ΑΜΕΑ/ΑΡΒs όσον αφορά στην νεφροπροστασία.

Επιπρόσθετος μηχανισμός νεφροπροστασίας αναφέρεται και η μείωση της νεφρικής υποξίας.



Εικόνα 2. Η καρδιοτοξική τετράδα, υπεύθυνη για την ΚΑ στον ΣΔ.

3Ε. ΚΕΤΟΝΑΙΜΙΑ

Προσφάτως συζητήθηκε η υπόθεση της ευνοϊκής επίδρασης της ήπιας κετοναιμίας στον μεταβολισμό της πάσχουσας καρδιάς όσο και του νεφρού. Στην μελέτη δεν μετρήθηκαν τα επίπεδα των κετονών και η υπόθεση αν και γοητευτική παραμένει αναπόδεικτη.

Κατά την διάρκεια της νηστείας οι κετόνες προσφέρουν το 40% της ενέργειας όσο και το πυροσταφυλικό οξύ και περισσότερο από τα ΕΛΟ (15-20%) και την γλυκόζη (2%). Στην φυσιολογική καρδιά, μετά το φαγητό καταστέλλεται η απελευθέρωση των ΕΛΟ και η β οξειδωση.

Σε συνθήκες αντίστασης στην ινσουλίνη (Η ανεπαρκούσα καρδιά παρουσιάζει αντοχή στην ινσουλίνη και λόγω αύξησης του αδρενεργικού τόνου) ή ισχαιμίας του μυοκαρδίου αυξάνεται η κατανάλωση ως καυσίμου των ΕΛΟ και των προϊόντων του και μεγάλο μέρος της ενεργειακής επάρκειας βασίζεται σε αυτά. Τα ΕΛΟ χρειάζονται 8% περισσότερο οξυγόνο σε σχέση με την γλυκόζη για την ίδια απόδοση θερμίδων ενώ η μεγάλη παραγωγή θερμότητας καθιστά την σχέση ενεργειακής παραγωγής- μηχανικού έργου της καρδιάς λιγότερο αποδοτική.

Η χρήση κετονικών σωμάτων ως ενεργειακό υπόστρωμα περιορίζει την χρήση των ΕΛΟ, αυξάνει την νεογένεση μιτοχονδρίων και αυξάνει την μηχανική απόδοση της καρδιάς.²²

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ

Η εμπαγλιφλοζίνη, αν δοθεί για 3 έτη σε 1000 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και σε υψηλό καρδιοαγγειακό κίνδυνο:

- ✓ 25 ζωές σώζονται (82 vs 57 θάνατοι)
- ✓ 22 λιγότεροι ΚΑ θάνατοι (59 vs 37)
- ✓ 14 λιγότερες νοσηλείες για ΚΑ (42 vs 28)
- ✓ 53 περισσότερες μυκητιάσεις γεννητικών οργάνων (22 vs 75)

Η εμπαγλιφλοζίνη ξεκάθαρα μειώνει στα άτομα με ΣΔ τύπου 2 και ιστορικό καρδιοαγγειακής νόσου: τους ΚΑ θανάτους, τους θανάτους από κάθε αίτιο, την διαβητική νεφροπάθεια και την νεφρική ανεπάρκεια. Οι ευεργετικές αυτές δράσεις δεν μεσολαβούνται από τις αλλαγές στους κλασικούς παράγοντες κινδύνου. Αντίθετα μεσολαβούνται, τουλάχιστον εν μέρει, από την αύξηση του αιματοκρίτη και την εξ αυτής υποτιθέμενη μείωση του όγκου πλάσματος.

Τα ωφέλη αυτά πιθανώς δεν ισχύουν γενικά για ασθενείς με χαμηλότερο καρδιοαγγειακό κίνδυνο.²³

Αναμένονται με ενδιαφέρον τα αποτελέσματα μελετών με άλλα φάρμακα της κατηγορίας (δαπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη, ερτουγλιφλοζίνη) ειδικά γιατί κάποιες από αυτές περιλαμβάνουν και ασθενείς με παράγοντες κινδύνου και όχι εγκατεστημένη μακροαγγειακή νόσο.

Στοιχεία συγγραφέων: Ιωαννίδης Ιωάννης, Παθολόγος με εξειδίκευση στον Διαβήτη, Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής και Υπεύθυνος Διαβητολογικού Ιατρείου και Ιατρείου Παχυσαρκίας Γενικό Νοσοκομείο Ν. Ιωνίας, «Κωνσταντοπούλαιο Πατισίων».

Γνωστοποίηση σύγκρουσης συμφερόντων: —

Ο συγγραφέας συμμετείχε σε συμβουλευτικές ομάδες των φαρμακευτικών εταιρειών Sanofi, BIANE/MSD, Astra-Zeneca, ΕΛΠΕΝ, Novartis καθώς και σε European Advisory Board της MSD. (Mid European Region) και έχει λάβει τιμητική αμοιβή για ομιλίες από τις εταιρείες Sanofi, BIANE/MSD, Astra-Zeneca, Novo Nordisk, Eli Lilly, ΕΛΠΕΝ, Boehringer-Ingelheim, Angelini, Novartis, Mylan, Galenica, Novartis Cyprus, Αλέκτωρ Κύπρου.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375: 2215-22.
- 2 Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570-81.
- 3 Seshasai et al on behalf of Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N Engl J Med* 2011; 364:829-841
- 4 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405 – 412.
- 5 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545 – 2559.
- 6 Yudkin JS, Richter B, Gale EA. Intensified glucose lowering in type 2 diabetes: time for a reappraisal. *Diabetologia*. 2010;53:2079–2085
- 7 Koshizaka M., Green J., Alexander J. Glycemic Management in Diabetes and the Associated Cardiovascular Risk– Are We

- Helping or Hurting Our Patients? – *Circ J* 2012; 76: 1572 – 1580
- 8 Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1191–1201.
- 9 U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Diabetes mellitus – Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Silver Spring, MD: Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 2008.
- 10 European Medicines Agency guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. London: Committee for Medicinal Products for Human Use; 2012.
- 11 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2013; 369:1 317-326
- 12 White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. the EXAMINE Investigators. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1327-1335
- 13 Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232–242.
- 14 Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., ... EMPA-REG OUTCOME Investigators (2015). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *NEJM* <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720> (Epub ahead of print).
- 15 Sattar, N., McLaren, J., Kristensen, S.L. et al. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia* (2016) 59: 1333–1339.
- 16 Emdin CA, Rahimi K, Neal B et al. Blood Pressure Lowering in Type 2 Diabetes A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(6):603-615.
- 17 Brunström M. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses *BMJ* 2016;352:i717
- 18 MacDonald MR et al on behalf of CHARM Investigators. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008 Jun;29(11):1377-85
- 19 Fitchett D, Zinman B, Wanner C et al. 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 May 14;37(19):1526-34.
- 20 Desai AS. Hemoglobin Concentration in Acute Decompensated Heart Failure A Marker of Volume Status? *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(19):1982-1984
- 21 Verbrugge FH, Vangoitsenhoven R, Mullens W et al. SGLT2 Inhibitors: Potential Novel Strategy to Prevent Congestive Heart Failure in Diabetes? *Curr Cardiovasc Risk Rep* (2015) 9: 38.
- 22 Ferrannini E, Michael Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1108–1114
- 23 Marx N, McGuire D. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *European Heart Journal*, 2016, doi:10.1093/eurheartj/ehw110.

Έλεγχος των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 σε θεραπεία με εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλίνης: επίδραση λίπους και πρωτεϊνών του γεύματος.

ΠΑΦΙΛΗ ΖΩΗ, Κλινικός Διατολόγος - ΔΗΜΟΣΘΕΝΟΠΟΥΛΟΣ ΧΑΡΗΣ, Κλινικός Διατολόγος-Βιολόγος

Έλεγχος μεταγευματικής γλυκαιμίας στον Διαβήτη τύπου 1

Περίληψη

Ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος είναι απαραίτητος για την πρόληψη των οξέων και χρόνιων επιπλοκών στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Τα εντατικοποιημένα σχήματα ινσουλίνης θεωρούνται ως τα πιο ενδεδειγμένα σχήματα για την επίτευξη καλού γλυκαιμικού προφίλ. Απαραίτητο συστατικό αυτής της θεραπείας αποτελεί ο υπολογισμός της κατάλληλης δόσης ινσουλίνης για κάθε γεύμα, ώστε να αποφεύγονται οι μεταγευματικές γλυκαιμικές εξάρσεις και οι υπογλυκαιμίες. Η προσαρμογή της δόσης της γευματικής ινσουλίνης στην ποσότητα των υδατανθράκων του γεύματος έχει δείξει ότι βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο καθώς οι υδατάνθρακες θεωρούνται ως το κύριο μακροθρεπτικό συστατικό που επηρεάζει τη μεταγευματική γλυκαιμία. Ωστόσο, ερευνητικά δεδομένα της τελευταίας δεκαετίας με τη χρήση των συστημάτων συνεχούς καταγραφής γλυκόζης καταδεικνύουν ότι ο υπολογισμός των υδατανθράκων της τροφής δεν επαρκεί, καθώς ο γλυκαιμικός δείκτης αλλά και η σύσταση σε λίπος και πρωτεΐνες των τροφίμων που καταναλώνονται επηρεάζουν σημαντικά τις μεταγευματικές τιμές γλυκόζης και τις απαιτήσεις σε γευματική ινσουλίνη. Διαφορετικές ερευνητικές ομάδες προτείνουν διαφορετικούς τρόπους υπολογισμού των απαιτήσεων σε ινσουλίνη όπως τη χρήση διφασικής ή/και παρατεταμένης δόσης ινσουλίνης ή του ισοδύναμου πρωτεϊνών-λιπών (FPU) σε χρήστες αντλιών, και του ινσουλιναιμικού δείκτη των τροφών (FI). Παρόλο που δεν υπάρχει συμφωνία των αποτελεσμάτων όσον αφορά τον ιδανικό τρόπο χορήγησης των δόσεων ινσουλίνης για την κάλυψη των γευμάτων, γεύματα με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες/λίπος απαιτούν μεγαλύτερες δόσεις ινσουλίνης από ότι γεύματα ίδιας περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες αλλά με χαμηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες/λίπος. Ταυτόχρονα, για γεύματα με υψηλό γλυκαιμικό φορτίο προτείνεται η προσαρμογή του χρόνου χορήγησης της ινσουλίνης σε σχέση με το γεύμα. Ο ακριβής αλγόριθμος που επιτρέπει τον υπολογισμό των απαιτήσεων σε ινσουλίνη για το σύνολο των μακροθρεπτικών συστατικών του γεύματος (υδατάνθρακες, λίπος, πρωτεΐνες) δεν είναι ξεκάθαρος, ωστόσο τα μέχρι τώρα ερευνητικά δεδο-

μένα καταδεικνύουν ότι οι παράμετροι αυτές θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην κλινική πράξη και στην εκπαίδευση των ασθενών.

Abstract

Optimal glycemic control is necessary for prevention of short and long term complications in type 1 diabetes patient with intensive insulin treatment. The most effective treatment considered is intensive insulin therapy. A necessary component of intensive insulin treatment is carbohydrate counting and adjustment of insulin doses to consumed carbohydrate since carbohydrate is considered the main macronutrient affecting postprandial glycemia. However, research data from the last decade with the use of continuous glucose monitoring, suggest that not only carbohydrate but also fat and protein as well as the glycemic load of the food consumed affect significantly postprandial glucose values and prandial insulin needs. Different research groups propose different ways of calculating the insulin needs for fat and protein, like the use of dual or extended bolus and the use of fat-protein unit (FPU) in insulin pump users, or the use of the food insulin index (FI). Even though the results regarding the optimal way of calculating insulin needs for fat and protein are not consistent, however research shows that meals with high fat/protein content require more insulin than meals with identical carbohydrate content but low in fat/protein. For covering the early postprandial spike after meals with high glycemic load it is proposed to alter the insulin injection timing. The exact algorithm that allows calculation of insulin needs for all dietary macronutrients is not clear, however research data so far show that these parameters should be taken into account in clinical practice and in patient education.

Τα πλήρη στοιχεία των συγγραφέων παρατίθενται στο τέλος του άρθρου.

Υπεύθυνος συγγραφείας για την αλληλογραφία: Παφίλη Ζωή, Κλινικός Διατολόγος PhD, MSc, Αχιλλοπούλειο Γενικό Νοσοκομείο Βόλου, zpaflili@hotmail.com, 2421351244

Εισαγωγή

Έχουν προταθεί διάφορες μέθοδοι για τον σχεδιασμό των γευμάτων των ασθενών με διαβήτη ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες του ασθενούς και το θεραπευτικό σχήμα ινσουλίνης που λαμβάνει. Κάποιες από αυτές

είναι πιο απλές όπως η παροχή οδηγιών υγιεινής διατροφής και η σταθερή πρόσληψη υδατανθράκων στα γεύματα με σταθερές δόσεις ινσουλίνης και οι δίαιτες με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη ενώ άλλες απαιτούν περισσότερη εκπαίδευση και μεγαλύτερη δέσμευση από τους ασθενείς όπως η μέτρηση υδατανθράκων.¹

Η θεραπεία με εντατικοποιημένα σχήματα, 3-4 ενέσεις την ημέρα βασικής ινσουλίνης και ανάλογων ταχείας δράσης ή η συνεχής υποδόρια έγχυση ινσουλίνης, θεωρείται και συστήνεται ως η πλέον κατάλληλη για την πλειοψηφία των ασθενών με διαβήτη τύπου 1 με στόχο τη βέλτιστη γλυκαιμική ρύθμιση ενώ ταυτόχρονα παρέχει μεγαλύτερη ελευθερία στους ασθενείς όσον αφορά τις ώρες κατανάλωσης των γευμάτων καθώς και των ποσοτήτων τροφής που καταναλώνουν.²

Η αντιστοίχιση της ποσότητας των καταναλισκόμενων υδατανθράκων (μέτρηση υδατανθράκων) με την γευματική ινσουλίνη (χρήση εξατομικευμένης αναλογίας ινσουλίνης/ υδατανθράκων) λαμβάνοντας υπόψη την τιμή της προγευματικής γλυκόζης και την αναμενόμενη φυσική δραστηριότητα, οδηγεί σε καλύτερη μεταγευματική ρύθμιση με αποφυγή των μεταγευματικών εξάρσεων της γλυκόζης καθώς και των υπογλυκαιμιών.³

Έτσι, η μέτρηση υδατανθράκων προτείνεται ως βασικό συστατικό της θεραπείας με εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλίνης καθώς οι υδατάνθρακες θεωρούνται το κύριο μακροθρεπτικό συστατικό που επηρεάζει το μεταγευματικό έλεγχο γλυκόζης και η βάση σύμφωνα με την οποία υπολογίζονται οι γευματικές απαιτήσεις σε ινσουλίνη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1.⁴

Επίδραση άλλων θρεπτικών συστατικών

Ωστόσο, δεν επηρεάζουν μόνο οι υδατάνθρακες της τροφής τις απαιτήσεις σε ινσουλίνη. Οι μεταγευματικές τιμές γλυκόζης μπορούν να παρουσιάσουν μεγάλες διακυμάνσεις ακόμα και σε ασθενείς που έχουν πολύ καλή γνώση της περιεκτικότητας των τροφών σε υδατάνθρακες και είναι καλά εκπαιδευμένοι στην αντιστοίχιση της γευματικής ινσουλίνης με τους υδατάνθρακες της τροφής και τη διόρθωση των προγευματικών τιμών γλυκόζης με επιπλέον γευματική ινσουλίνη.

Λίπη

Υπάρχουν πολλά δεδομένα που καταδεικνύουν ότι η προσθήκη λιπαρών στο γεύμα προκαλεί αύξηση και παράταση της γλυκαιμικής απόκρισης και ταυτόχρονη αύξηση των απαιτήσεων σε ινσουλίνη.⁵⁻¹² Σε μια πολύ καλά σχεδιασμένη μελέτη οι Wolpert και συνεργάτες συνέκριναν τη γλυκαιμική απόκριση και τις ανάγκες σε ινσουλίνη (μέσω κλειστού κυκλώματος συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης ανάλογα με τις τιμές γλυκόζης) σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 μετά από την κατανάλωση 2 γευμάτων με ίδια σύσταση σε πρωτεΐνες και υδατάνθρακες αλλά διαφορετική σύσταση σε λίπος (10 και 60 g). Βρέθηκε ότι η προσθήκη 50 γραμμών λιπαρών στο γεύμα αύξησε κατά 42% τις ανάγκες σε ινσουλίνη, με μεγάλες ενδο-ατομικές διαφορές που κυμαίνονταν από 28% έως και 108%. Ένα ενδιαφέρον εύρημα

ήταν ότι παρόλη την αύξηση της χορήγησης ινσουλίνης στο γεύμα με τα πολλά λιπαρά το λιπαρό γεύμα οδήγησε σε αυξημένες τιμές γλυκόζης 4 ώρες μεταγευματικά.¹²

Η επίδραση των λιπαρών θεωρείται ότι προκύπτει τόσο μέσω της καθυστέρησης στο ρυθμό γαστρικής κένωσης,¹³ όσο και με την επίδρασή τους στην αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω της αύξησης των ελεύθερων λιπαρών οξέων μεταγευματικά και της αύξησης της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης.^{14, 15}

Πρωτεΐνες

Όσον αφορά τις πρωτεΐνες, από πρόσφατη μελέτη έχειδειχθεί ότι όταν καταναλώνονται χωρίς ταυτόχρονη κατανάλωση υδατανθράκων ή/και λιπαρών επηρεάζουν σημαντικά τη μεταγευματική γλυκαιμία μόνο σε ποσότητες ≥ 75 γραμμών. Η κατανάλωση ≥ 75 γραμμών πρωτεϊνών οδήγησε σε μειωμένη μεταγευματική γλυκαιμία τις πρώτες 2 ώρες σε σύγκριση με την κατανάλωση 20 γραμμών υδατανθράκων αλλά και σε καθυστερημένη και παρατεταμένη υπεργλυκαιμία από τις 3 ώρες μεταγευματικά μέχρι και το πέρας της περιόδου καταγραφής (5 ώρες μεταγευματικά).¹⁶

Όσον αφορά την επίδραση των πρωτεϊνών όταν αποτελούν μέρος μεικτού γεύματος έχει βρεθεί ότι όταν διατηρούνται σταθερές οι ποσότητες υδατανθράκων και λιπών η προσθήκη 35 γραμμών πρωτεϊνών αυξάνει σημαντικά τη γλυκαιμική απόκριση από 3 έως και 5 ώρες μεταγευματικά.¹⁷ Η επίδραση των πρωτεϊνών θεωρείται ότι οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή γλυκαγόνης και την αυξημένη γλυκονογένεση.^{18, 19}

Κάλυψη αναγκών σε ινσουλίνη για λίπη - πρωτεΐνες

Μέχρι στιγμής έχουν προταθεί τρεις τρόποι για την κάλυψη των αναγκών σε ινσουλίνη μετά την κατανάλωση γευμάτων με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά ή/και πρωτεΐνες.

Διαφοροποίηση τρόπου έγχυσης ινσουλίνης

Ο πρώτος τρόπος αφορά την κάλυψη μόνο του λίπους του γεύματος και απευθύνεται αποκλειστικά σε ασθενείς σε θεραπεία με συνεχή υποδόρια έγχυση ινσουλίνης (αντλία). Σε αυτή την περίπτωση οι ασθενείς χρησιμοποιούν το βασικό συστατικό της θεραπείας με αντλία δηλαδή την χρήση του ίδιου τύπου ινσουλίνης και για την κάλυψη των βασικών αναγκών και για την κάλυψη των γευμάτων καθώς και την δυνατότητα των αντλιών για χορήγηση της γευματικής ινσουλίνης εφάπαξ, σταδιακά ή με συνδυασμό των δύο τρόπων. Έτσι για γεύματα με μέτρια περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες και πτωχά σε λίπος και πρωτεΐνες η γευματική ινσουλίνη προτείνεται να χορηγείται σε δόση εφόδου (rapid bolus) όπου όλη η δοσολογία χορηγείται ακριβώς πριν το γεύμα. Για γεύματα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά καθώς και περιπτώσεις που γίνεται κατανάλωση μικρών ποσοτήτων φαγητού για μεγάλο χρονικό διάστημα ή για ασθενείς που έχουν γαστροπάρεση προτείνεται

η χρήση της παρατεταμένης ή τετράγωνης δόσης (extended/square wave bolus) όπου η δοσολογία της γευματικής ινσουλίνης δεν χορηγείται εφάπαξ αλλά σταδιακά με σταθερό ρυθμό για χρονικό διάστημα που ορίζεται από τον χρήστη της αντλίας (από ½ έως και 8 ώρες μεταγευματικά).²⁰ Μια άλλη επιλογή για τους χρήστες αντλίας αποτελεί η διφασική δόση (dual wave bolus) η οποία είναι συνδυασμός της δόσης εφόδου και της παρατεταμένης δόσης όπου μέρος της γευματικής ινσουλίνης χορηγείται ως δόση εφόδου και η υπόλοιπη σε παρατεταμένη δόση. Η επιλογή αυτή προτείνεται για γεύματα που περιέχουν συνδυασμό τροφών με γρήγορα και αργά απορροφήσιμους υδατάνθρακες καθώς και αρκετά λιπαρά.²⁰ Τον τελευταίο καιρό προτείνεται σε ορισμένες περιπτώσεις και η χρήση υπέρ-δόσης εφόδου (super-bolus) όπου αναστέλλεται η χορήγηση ή μειώνεται σημαντικά ο ρυθμός χορήγησης της βασικής ινσουλίνης (βασικός ρυθμός) για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα μετά το γεύμα και χορηγείται σε δόση εφόδου τόσο η γευματική δοσολογία ινσουλίνης όσο και η ποσότητα της ινσουλίνης που θα χορηγηθεί σε βασικό ρυθμό στο χρονικό διάστημα στο οποίο γίνεται η αναστολή χορήγησης του βασικού ρυθμού. Η χρήση αυτού του τρόπου χορήγησης φαίνεται χρήσιμη σε περιπτώσεις κατανάλωσης μεγάλης ποσότητας γρήγορα απορροφήσιμων υδατανθράκων.²¹

Μονάδα λίπους-πρωτεΐνης

Η δεύτερη μέθοδος κάλυψης λιπών και πρωτεϊνών αφορά και πάλι τους χρήστες αντλίας. Βασίζεται στην «αυθαίρετη» παραδοχή ότι 100 Kcal από λίπος και πρωτεΐνες χρειάζονται την ίδια ποσότητα ινσουλίνης με 10 γρ υδατανθράκων. Για τη διευκόλυνση των υπολογισμών οι ερευνητές όρισαν ως μονάδα υδατανθράκων (carbo hydrate unit, CU) τα 10 γρ υδατανθράκων και μονάδα λίπους-πρωτεΐνης (fat protein unit, FPU) τα 100 kcal από λίπος ή/και πρωτεΐνες. Η ινσουλίνη που χρειάζεται για την κάλυψη 10 γρ. υδατανθράκων προκύπτει από την εξατομικευμένη αναλογία ινσουλίνης/ υδατανθράκων του κάθε ασθενούς. Η χορήγηση της ινσουλίνης προτείνεται να γίνεται σε διφασική μορφή, με τη δόση εφόδου να αποτελεί την ινσουλίνη για τις μονάδες υδατανθράκων, και την παρατεταμένη δόση για τις μονάδες πρωτεΐνης-λίπους. Ανάλογα με τις μονάδες πρωτεΐνης-λίπους καθορίζεται και ο χρόνος της παρατεταμένης δόσης (1 FPU - 3 ώρες, 2 FPU - 4 ώρες, 3 FPU - 5 ώρες και > 3 FPU - 8 ώρες).²² Η ιδέα της χρήσης του αθροίσματος των θερμίδων από πρωτεΐνες και λίπος για τον υπολογισμό της επιπλέον ποσότητας ινσουλίνης που χρειάζεται για τα γεύματα με πολλά λίπη και πρωτεΐνες και λίγους υδατάνθρακες, είχε προταθεί εδώ και περίπου 3 δεκαετίες και με την ύπαρξη μόνο της ανθρώπινης (regular) ινσουλίνης ως ταχείας δράσης ινσουλίνης. Για την κάλυψη 100 Kcal από πρωτεΐνες και λιπαρά οι ερευνητές πρότειναν την επιπλέον χορήγηση ινσουλίνης σε αναλογία 1/3 της ινσουλίνης που χρειαζόταν για την κάλυψη 12 γρ υδατανθράκων. (π.χ. αν χρειαζόταν 1.35 U ινσουλίνης για

κάλυψη 12 γρ υδατανθράκων τότε χρειαζόταν 0,45 U για κάλυψη 100 kcal από πρωτεΐνες και λιπαρά).²³ Η χρήση της μονάδας πρωτεΐνης-λίπους όπως προτείνεται για τον τύπο των ινσουλινών που χρησιμοποιείται σήμερα σε αντλίες ινσουλίνης έχει δείξει ότι οδηγεί σε καλύτερη όψιμη μεταγευματική ρύθμιση (> 2h μεταγευματικά) με σημαντικό μειονέκτημα όμως τον αυξημένο αριθμό πρώιμων μεταγευματικών υπογλυκαιμιών.^{9,10,11}

Ινσουλιναιμικός δείκτης τροφίμων

Η τρίτη μέθοδος που προτείνεται για την κάλυψη των αναγκών σε ινσουλίνη των γευμάτων των ασθενών με διαβήτη τύπου 1 και εμπεριέχει και την κάλυψη των λιπαρών και πρωτεϊνών, έχει τελείως διαφορετική βάση από τις 2 προηγούμενες, καθώς δεν εμπεριέχει υπολογισμό ποσοτήτων θρεπτικών συστατικών αλλά υπολογισμό της συνολικής γλυκαιμικής και ινσουλιναιμικής απόκρισης κάθε τροφής.

Η μέθοδος αυτή αφορά στον ορισμό του ινσουλιναιμικού δείκτη (IS) των τροφών σε υγιή άτομα ως: το πηλίκο της περιοχής κάτω από την καμπύλη της ινσουλίνης για 120 min μετά την κατανάλωση 1000 KJ της τροφής υπό εξέταση, προς την περιοχή κάτω από την καμπύλη της ινσουλίνης για 120 min μετά την κατανάλωσή 1000 KJ από λευκό ψωμί.²⁴

Η χρήση του ινσουλιναιμικού δείκτη ως καθοριστή των αναγκών σε γευματική ινσουλίνη έχει δείξει ότι οδηγεί σε καλύτερη μεταγευματική γλυκαιμία (περίοδος μέτρησης 3 ώρες μετά το γεύμα) σε σύγκριση με τη μέτρηση υδατανθράκων μετά από γεύμα με μέτρια περιεκτικότητα σε λιπαρά και πρωτεΐνες.^{25,26} Ωστόσο η χρήση αυτής της μεθόδου περιορίζεται από την ανάγκη ύπαρξης εκτεταμένων πινάκων ινσουλιναιμικού δείκτη για όλα τα τρόφιμα που καταναλώνονται και την δυσκολία δημιουργίας τους.²⁷

Ανασκόπηση μελετών

Από πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση των μελετών που εξέτασαν την επίδραση του λίπους (7 μελέτες), των πρωτεϊνών (7 μελέτες) και του γλυκαιμικού δείκτη (7 μελέτες) στον μεταγευματικό γλυκαιμικό έλεγχο προέκυψε ότι και οι τρεις παράγοντες επηρεάζουν τη μεταγευματική γλυκαιμία. Όλες οι μελέτες υποδείκνυαν ότι τα γεύματα με υψηλή σύσταση σε λίπος/ πρωτεΐνες χρειάζονται περισσότερη ινσουλίνη από ότι τα γεύματα με χαμηλή σύσταση σε λίπος/πρωτεΐνες και την ίδια σύσταση σε υδατάνθρακες.²⁸

Με βάση τις μελέτες υπό εξέταση οι συγγραφείς της ανασκόπησης προτείνουν έναν αλγόριθμο για την αρχική προσέγγιση όσον αφορά την κάλυψη των πρωτεϊνών/ λιπαρών με ινσουλίνη (Πίνακας Ι). Ο αλγόριθμος αυτός θα μπορούσε να αποτελέσει σημείο έναρξης για τη διατροφική συμβουλευτική σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 με περαιτέρω εξατομίκευση των συστάσεων.

Συμπέρασμα

Συμπερασματικά και σύμφωνα με τις οδηγίες διεθνών οργανισμών ημέτρηση υδατανθράκων αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπείας με εντατικοποιημένο σχή-

μα ινσουλίνης για το βέλτιστο γλυκαιμικό έλεγχο ενώ ταυτόχρονα θα πρέπει να γίνεται προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης στα γεύματα με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος-πρωτεΐνες και σε γεύματα με υψηλή γλυκαιμική δείκτη ώστε να υπάρχει καλύτερη μεταγευματική γλυκαιμική ρύθμιση. Μάλιστα, στις τελευταίες συστάσεις της ADAόσον αφορά την διατροφική εκπαίδευση των ασθενών με διαβήτη τύπου 1, αναφέρεται ότι οι ασθενείς που έχουν εκπαιδευτεί καλά και γνωρίζουν τη μέτρηση υδατανθράκων θα πρέπει να εκπαιδεύονται και στη γλυκαιμική επίδραση των πρωτεϊνών και λιπών.⁴

Η διενέργεια περισσότερων μελετών που θα διευκρινίσουν την γλυκαιμική επίδραση του συνδυασμού διαφόρων ποσοτήτων θρεπτικών συστατικών, θα μπορούσε να δώσει περισσότερες πληροφορίες ώστε οι ασθενείς να επιτυγχάνουν καλύτερο μεταγευματικό γλυκαιμικό έλεγχο.

Στοιχεία συγγραφέων: Παφίτη Ζωή Κλινικός Διαιτολόγος PhD, MSc, Τμήμα Διατροφής, Αχιλλοπούλειο Γενικό Νοσοκομείο Βόλου

Δημοσθενόπουλος Χάρης, Κλινικός Διαιτολόγος-Βιολόγος MMEDsCl.PhDc, προϊστάμενος Διαιτολογικού Τμήματος Λαϊκό Νοσοκομείο Αθηνών, Αντιπρόεδρος ΕΜΠΙΑΚΑΝ.

Γνωστοποίηση σύγκρουσης συμφερόντων: Δεν υπάρχει

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kalergis M, Pacaud D, Strychar I, Meltzer S, Jones PJ, Yale JF. Optimizing insulin delivery: assessment of three strategies in intensive diabetes management. *Diabetes Obes Metab.* 2000;2(5):299-305.
2. American Diabetes Association. Foundations of care and comprehensive medical evaluation. Sec. 3. In *Standards of Medical Care in Diabetes 2016.* *Diabetes Care.* 2016;39(Suppl. 1):S23-S35.
3. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ.* 2002;325(7367):746.
4. American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. Sec. 7. In *Standards of Medical Care in Diabetes 2016.* *Diabetes Care.* 2016;39(Suppl. 1):S52-S59.
5. Ahern JA, Gatcomb PM, Held NA, Petit WA Jr, Tamborlane WV. Exaggerated hyperglycemia after a pizza meal in well-controlled diabetes. *Diabetes Care.* 1993;16(4):578-580.
6. Chase HP, Saib SZ, MacKenzie T, Hansen MM, Garg SK. Postprandial glucose excursions following four methods of bolus insulin administration in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2002;19(4):317-321.
7. Lee SW, Cao M, Sajid S et al. The dual-wave bolus feature in continuous subcutaneous insulin infusion pumps controls prolonged post-prandial hyperglycaemia better than standard bolus in Type 1 diabetes. *Diabetes Nutr Metab.* 2004;17(4):211-216.
8. Lindholm Olinder A, Runefors J, Smide B, and Kernell A. Postprandial glucose levels following three methods of insulin bolusing A study in adolescent girls and in comparison with girls without diabetes. *Pract Diabet Int.* 2009;26(3):110-115.
9. Carstensen S, Huber JW, Schönauer M, Thomas A. Effects of evening meals with complex nutrient content on the nocturnal blood glucose levels of type 1 diabetes patients. *Diabetologia.* 2010;53:S1-S556.
10. Kordonouri O, Hartmann R, Remus K, Blösig S, Sadeghian E, Danne T. Benefit of supplementary fat plus protein counting as compared with conventional carbohydrate counting for insulin bolus calculation in children with pump therapy. *Pediatr Diabetes.* 2012;13(7):540-544.
11. Pańkowska E, Błazik M, Groele L. Does the fat-protein meal increase postprandial glucose level in type 1 diabetes patients on insulin pump: the conclusion of a randomized study. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(1):16-22.
12. Wolpert HA, Atakov-Castillo A, Smith SA, Steil GM. Dietary fat acutely increases glucose concentrations and insulin requirements in patients with type 1 diabetes: implications for carbohydrate-based bolus dose calculation and intensive diabetes management. *Diabetes Care.* 2013;36(4):810-816.
13. Lodefalk M, Aman J, Bang P. Effects of fat supplementation on glycaemic response and gastric emptying in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2008;25(9):1030-1035.
14. Roden M, Price TB, Perseghin G et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest.* 1996;97(12):2859-2865.
15. Laxminarayan S, Reifman J, Edwards SS, Wolpert H, Steil GM. Bolus estimation-rethinking the effect of meal fat content. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17(12):860-866.
16. Paterson MA, Smart CE, Lopez PE et al. Influence of dietary protein on postprandial blood glucose levels in individuals with Type 1 diabetes mellitus using intensive insulin therapy. *Diabet Med.* 2016;33(5):592-598.
17. Smart CE, Evans M, O'Connell SM et al. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes Care.* 2013;36(12):3897-3902.
18. Gannon MC, Nuttall FQ, Lane JT, Burmeister LA. Metabolic response to cottage cheese or egg white protein, with or without glucose, in type II diabetic subjects. *Metabolism.* 1992;41(10):1137-1145.
19. Peters AL, Davidson MB. Protein and fat effects on glucose responses and insulin requirements in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 1993;58(4):555-560.
20. MiniMed® 530G System User Guide - 21-Oct-2015 <http://www.medtronicdiabetes.com/download-library/minimed-530>
21. Bondia J1, Dassau E, Zisser H et al. Coordinated basal-bolus infusion for tighter postprandial glucose control in insulin pump therapy. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(1):89-97.
22. Pańkowska E, Szypowska A, Lipka M et al. Application of novel dual wave meal bolus and its impact on glycated hemoglobin A1c level in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2009;10(5):298-303.
23. Howorka K, Thoma H, Grillmayr H, Kitzler E. Phases of functional, near-normoglycaemic insulin substitution: what are computers good for in the rehabilitation process in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus? *Comput Methods Programs Biomed.* 1990;32(3-4):319-323.
24. Holt SH, Miller JC, Petocz P. An insulin index of foods: the insulin demand generated by 1000-kJ portions of common foods. *Am J Clin Nutr.* 1997;66(5):1264-1276.
25. Bao J, Gilbertson HR, Gray R et al. Improving the estimation of mealtime insulin dose in adults with type 1 diabetes: the Normal Insulin Demand for Dose Adjustment (NIDDA) study. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2146-2151.
26. Bell KJ, Gray R, Munns D et al. Estimating insulin demand for protein-containing foods using the food insulin index. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(9):1055-1059.
27. Bell KJ, Petocz P, Colagiuri S, Brand-Miller JC. Algorithms to improve the prediction of postprandial insulinaemia in response to common foods. *Nutrients.* 2016;8(4):210.
28. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, King B, Wolpert HA. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care.* 2015;38(6):1008-1015.

Βήμα 1. Ενισχύστε τις αρχές υγιεινής διατροφής και εξετάστε την ποιότητα της διατροφής και τη ρουτίνα γευμάτων

Βήμα 2. Βελτιστοποιήστε τους βασικούς ρυθμούς, την αναλογία ινσουλίνης/ υδατανθράκων και την ικανότητα μέτρησης υδατανθράκων

Βήμα 3. Εκτιμήστε τα προφίλ γλυκόζης για τον εντοπισμό προβληματικών γευμάτων/τροφών πλούσιων σε λίπος- πρωτεΐνες ή/και με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη που συνεισφέρουν στη μεταγευματική υπεργλυκαιμία:
-Υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος/πρωτεΐνες ->καθυστερημένη (>3 h) υπεργλυκαιμία (ειδικά τη νύχτα)
-Υψηλός γλυκαιμικός δείκτης->πρώιμη μεταγευματική έξαρση

Βήμα 3.1. Προσφορά διατροφικών συμβουλών για εναλλακτικές διατροφικές επιλογές με χαμηλότερη σύσταση σε λίπος/πρωτεΐνες ή/και γλυκαιμικό δείκτη

Βήμα 3.2. Προσαρμογές στη δόση της ινσουλίνης

3.2.1. Λίπος:

- Για γεύματα με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος (> 40 g) ως σημείο έναρξης σκεφτείτε την αύξηση της συνολικής δόσης της ινσουλίνης ξεκινώντας με αύξηση 30-35% χρησιμοποιώντας διφασική δόση με 50:50% κατανομή για 2-2,5 h
- Εξετάστε τις τιμές γλυκόζης την όψιμη μεταγευματική περίοδο και προσαρμόστε την ινσουλίνη όπως ενδείκνυται
- Εξετάστε τις πρώιμες μεταγευματικές τιμές γλυκόζης: προσαρμόστε την κατανομή ινσουλίνης στη διφασική δόση όπως χρειάζεται (για πρώιμη μεταγευματική αύξηση => περισσότερη ινσουλίνη στη δόση εφόδου)
- Εάν είστε σε θεραπεία πολλοπληθών ενέσεων: σκεφτείτε την χορήγηση επιπλέον ινσουλίνης 1 ώρα μετά το γεύμα σε δοσολογία ισοδύναμη με το 30-35% της προγευματικής δόσης, ή εναλλακτικά σκεφτείτε τη χρήση προγευματικού συνδυασμού ινσουλίνης regular με ανάλογο.

3.2.2. Πρωτεΐνες:

- Για γεύματα που περιέχουν μόνο πρωτεΐνες σε ποσότητα λιγότερο από 75 g μπορεί να μη χρειάζεται ένεση ινσουλίνης
- Για γεύματα που περιέχουν τουλάχιστον 30 g υδατανθράκων και τουλάχιστον 40 g πρωτεϊνών σκεφτείτε την αύξηση της δόσης κατά 15-20%

3.2.3. Υψηλός γλυκαιμικός δείκτης:

- Γεύματα με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη χρειάζονται περισσότερη ινσουλίνη στην πρώιμη μεταγευματική περίοδο και λιγότερη στην όψιμη για την αποφυγή της υπογλυκαιμίας
- Σκεφτείτε την χορήγηση ινσουλίνης >20 λεπτά πριν το γεύμα ή τη χρήση υπερ-δόσης (επιπλέον ινσουλίνη πριν το γεύμα με μείωση του βασικού ρυθμού την ύστερη μεταγευματική περίοδο)
- Σκεφτείτε τη χρήση εισπνεόμενης ινσουλίνης

Πίνακας 1. Προτεινόμενα βήματα για τη βέλτιστη μεταγευματική ρύθμιση μετά την κατανάλωση γευμάτων με πολλά λιπαρά και/ή πρωτεΐνες ή για γεύματα με υψηλό γλυκαιμικό φορτίο (Προσαρμοσμένος από σχήμα Bellel, 2015)

Πρόληψη της πνευμονιοκοκκικής νόσου σε ασθενείς με χρόνια καρδιομεταβολικά νοσήματα

ΛΕΛΕΚΗΣ ΜΩΥΣΗΣ, Παθολόγος - ΣΤΕΦΑΝΗ ΔΗΜΗΤΡΑ, Παθολόγος

Περίληψη

Η πνευμονιοκοκκική νόσος προκαλείται από τον πνευμονιόκοκκο (*Streptococcus pneumoniae*) και περιλαμβάνει λοιμώξεις με ποικίλη βαρύτητα, όχι σπάνια θανατηφόρες. Διακρίνεται σε διεισδυτική και μη. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν η μηνιγγίτιδα και η βακτηριαιμία, ενώ στη δεύτερη η οξεία μέση ωτίτιδα και η ρινοκοιλίτιδα. Η πνευμονία κατατάσσεται στις μη διεισδυτικές, εκτός και αν συνοδεύεται από μικροβαιμία, οπότε θεωρείται διεισδυτική. Η βαρύτητα και η διεισδυτικότητα της νόσου διαφέρουν ανάλογα με τον ορό-τυπο του πνευμονιοκόκκου (υπάρχουν περισσότεροι από 90 τέτοιοι ορότυποι). Άτομα που θεωρούνται ότι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για πνευμονιοκοκκική λοίμωξη και μάλιστα διεισδυτική είναι οι ηλικιωμένοι, άτομα με ασπληνία, άτομα με χρόνια πνευμονοπάθεια, διαβητικοί, καρδιοπαθείς, άτομα με διαφυγή εγκεφαλονωτιαίου υγρού, με κοχλιακά εμφυτεύματα, με HIV λοίμωξη, με ποικίλες ανοσοανεπάρκειες κ.α. Η πρόληψη της πνευμονιοκοκκικής νόσου γίνεται με εμβολιασμό. Υπάρχουν δύο εμβόλια διαθέσιμα για τον ενήλικα πληθυσμό. Το 23 δύναμο πολυσακχαριδι-κό εμβόλιο και το νεότερο 13 δύναμο συζευγμένο. Και τα δύο περιλαμβάνονται στις υπάρχουσες επίσημες συστάσεις. Πρώτα χορηγείται το συζευγμένο εμβόλιο και ακολούθως το πολυσακχαριδικό, με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 8 εβδομάδων. Πρόσφατη μελέτη του συζευγμένου 13 δύναμου (μελέτη CAPITA) έδειξε ότι μπορεί να μειώσει σημαντικά τη συχνότητα της πνευμονίας από την κοινότητα, καθώς και την διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο που προκαλούνται από ορό-τυπους που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο. Παρά την αποδεδειγμένη προστασία που παρέχει το πνευμονιο-κοκκικό εμβόλιο, η εμβολιαστική κάλυψη των ατόμων με χρόνια καρδιομεταβολικά νοσήματα απέχει από το επιθυμητό επίπεδο. Αποτελεί σημαντικό καθήκον για τους ιατρούς να συμβάλουν στην εξάπλωση του εμβολιασμού στα ευπαθή άτομα.

Λέξεις κλειδιά: Πνευμονιοκοκκική Νόσος, Καρδιομεταβολικά νοσήματα, Πρόληψη

PREVENTION OF PNEUMOCOCCAL DISEASE IN PATIENTS WITH CHRONIC CARDIOMETABOLIC DISEASES

Moyssis Lelekis, Internal Medicine Department, General Hospital of Attika "KAT", Pneumococcal Disease, Cardiometabolic Diseases, Prevention

SUMMARY

Pneumococcal disease is caused by pneumococcus (*Streptococcus pneumoniae*) and includes infections of various severity. It is broadly grouped into categories of invasive (meningitis and bacteremia) and non-invasive disease (otitis media, sinusitis).

Pneumococcal pneumonia is considered non-invasive, unless there is concurrent bacteremia, where it is considered invasive. Severity and invasiveness depend on the pneumococcal serotype responsible for the disease (there are more than 90 different serotypes). Patients at risk for pneumococcal disease and especially invasive one, are those of advanced age, patients with asplenia, chronic lung disease, diabetes mellitus, cardiac disorders, cochlear implants, ESF leak, HIV infection, various immunodeficiencies etc. The best tool for the prevention of pneumococcal disease is vaccination. There are two pneumococcal vaccines available. The first is a polysaccharide 23-valent vaccine and the second a conjugated 13-valent one. Both are included in the current official recommendations for vaccination of adults. When both are administered, the conjugated one should be administered first, followed by the polysaccharide one, with an interval of at least 8 weeks.

A recent study with the use of conjugated vaccine in persons 65 years of age and above proved the usefulness of this vaccine in preventing pneumonia and invasive disease caused by the serotypes included in the vaccine. Despite the documented efficacy of vaccination to prevent pneumococcal disease, its implementation is far from being sufficient. It is an important task of treating physicians to promote the vaccination coverage of the vulnerable patients.

Τα πλήρη στοιχεία των συγγραφέων παρατίθενται στο τέλος του άρθρου.

Υπεύθυνος συγγραφέας για την αλληλογραφία: Μωυσής Λελέκης MD, PhD, Ολύμπου 71, 15235 Βριλήσσια, moyssis@gmail.com, τηλ. 213 2086404, 6945336401, Fax. 2312086780

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πνευμονιοκοκκική νόσος προκαλείται από τον πνευμονιόκοκκο (*Streptococcus pneumoniae*), ένα ελυτροφόρο, Gram (+) διπλόκοκκο που αφού αρχικά αποικίσει το ανώτερο αναπνευστικό, μπορεί να προκαλέσει ποικιλία λοιμώξεων με ποικίλη βαρύτητα.¹ Η πνευμονιοκοκκική νόσος χαρακτηρίζεται ως διεισδυτική, όταν το μικρόβιο προσβάλλει περιοχές φυσιολογικά στείρες μικροβίων (πχ μηνιγγίτιδα, βακτη-

ρραιμία) και μη διεισδυτική, όταν υπάρχει προσβολή βλεννογόνων (πχ οξεία μέση ωτίτιδα, ρινοκοίλιτιδα). Η περίπτωση της πνευμονίας είναι ιδιόζουσα γιατί χαρακτηρίζεται συνήθως μη διεισδυτική νόσος, ενώ σε περίπτωση συνοδού μικροβιαίμιας χαρακτηρίζεται διεισδυτική.² Υπάρχουν 90 και πλέον διαφορετικοί ορότυποι πνευμονιοκόκκου και από αυτούς υπολογίζεται ότι 23 είναι υπεύθυνοι για το 80-90% των περιπτώσεων διεισδυτικής νόσου.³ Η βαρύτητα της νόσου που προκαλείται αλλά και η αντοχή στα αντιβιοτικά εξαρτώνται από τον υπεύθυνο ορότυπο. Οι ορότυποι που επικρατούν ποικίλλουν από χώρα σε χώρα και σε διαφορετικές χρονικές περιόδους.³

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Σε σχέση με την συνοδική επίπτωση της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου, το 2010 υπολογίσθηκε σε μελέτη ότι αφορούσε 5,2 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού, με τα άκρα ηλικιών να έχουν τα μεγαλύτερα ποσοστά (18,5 σε ηλικία <1 έτους και 15,6 σε ηλικία ≥ 65 ετών).⁴ Η πνευμονιοκοκκική πνευμονία είναι μόνο στο 20% των περιπτώσεων βακτηριακή άρα διεισδυτική, όμως οι περιπτώσεις της βακτηριακής πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας αποτελούν το 80-90% όλων των περιπτώσεων διεισδυτικής νόσου.⁵ Το μέγεθος του προβλήματος γίνεται ακόμη καλύτερα αντιληπτό αν ληφθεί υπόψη ότι ο πνευμονιοκόκκος είναι το παθογόνο που απομονώνεται συχνότερα σε περιπτώσεις εξωνοσοκομειακής πνευμονίας τόσο από αυτές που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο ή ΜΕΘ όσο και αυτές που αντιμετωπίζονται στα εξωτερικά ιατρεία.⁶ Είναι σημαντικό το γεγονός ότι η θνητότητα της πνευμονιοκοκκικής νόσου παραμένει υψηλή παρά τις εξελίξεις που σημειώθηκαν στην αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία, φθάνοντας το 10-25% σε περιπτώσεις διεισδυτικής νόσου.⁷ Είναι χαρακτηριστικό ότι το 2013, περισσότερες από 20% των θανατηφόρων λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος αφορούσαν την πνευμονιοκοκκική πνευμονία.⁸ Στο σημαντικό ποσοστό θνητότητας συμβάλλει το γεγονός ότι η εξωνοσοκομειακή πνευμονία και ιδιαίτερα η πνευμονιοκοκκική πέραν των άλλων επιπλοκών έχει συνδυασθεί και με την εμφάνιση οξέων καρδιακών συμβαμάτων μέσω διαφόρων μηχανισμών.^{9,10}

ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Υπάρχει μια σειρά καταστάσεων (συννοσηροτήτων) η ύπαρξη των οποίων αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης πνευμονιοκοκκικής νόσου. Οι σημαντικότερες τέτοιες καταστάσεις είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια καρδιοπάθεια, το κάπνισμα, η χρόνια ηπατική νόσος, ο αλκοολισμός, το άσθμα και η χρόνια πνευμονοπάθεια.¹¹ Ο κίνδυνος για τον ασθενή με συνδυασμό συννοσηροτήτων είναι ακόμη μεγαλύτερος. Ένας επιπλέον σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι η ηλικία και ο κίνδυνος σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών μπορεί να είναι ακόμη και 9 φορές μεγαλύτερος.¹¹ Ιδιόκτηρα για τον σακχαρώδη διαβήτη ο κίνδυνος για πνευμονία αυξάνεται κατά 1,4 φορές και για διεισδυτική πνευμο-

νιοκοκκική νόσο κατά 1,4-6 φορές.⁴ Ο σακχαρώδης διαβήτης έχει βρεθεί ότι είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση βακτηριαίμιας σε άτομα με πνευμονιοκοκκική πνευμονία (X1,67 φορές) η οποία βεβαίως συνδυάζεται με αυξημένη θνητότητα έναντι της μη βακτηριαίμιας πνευμονίας.⁴

Ο αυξημένος κίνδυνος πνευμονιοκοκκικής νόσου σε διαβητικούς ασθενείς αποδίδεται στην βλαπτική επίδραση της υπεργλυκαιμίας στην ανοσιακή και/ή την πνευμονική λειτουργία.⁴

Όσον αφορά τα καρδιακά νοσήματα, τα άτομα με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιαγγειακή νόσο έχουν κατά 3,3 φορές αυξημένο κίνδυνο για εξωνοσοκομειακή πνευμονία και κατά 9,9 φορές για διεισδυτική πνευμονική νόσο.⁴

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Το γεγονός ότι η πνευμονιοκοκκική νόσος είναι μια σοβαρή κατάσταση με σημαντική θνητότητα και ότι τα άτομα με χρόνια καρδιομεταβολικά νοσήματα έχουν αυξημένο κίνδυνο να την εμφανίσουν και μάλιστα σε βαριά μορφή, καθιστά επιτακτική την ανάγκη πρόληψης αυτής της νόσου στα προαναφερθέντα άτομα. Η εμφάνιση αντοχής του πνευμονιοκόκκου στα αντιβιοτικά, που καθιστά την αντιμετώπισή του δυσκολότερη, αυξάνει ακόμη περισσότερο αυτή την ανάγκη.

Στην πρόληψη της πνευμονιοκοκκικής νόσου κεντρικό ρόλο έχει ο εμβολιασμός.

Οι 4 βασικές αρχές για το σχεδιασμό ενός επιτυχημένου εμβολίου για τον πνευμονιοκόκκο αφορούν:³

1. Την κάλυψη όσον το δυνατόν περισσότερων οροτύπων
2. Την κάλυψη των συχνότερων οροτύπων
3. Την κάλυψη οροτύπων που σχετίζονται με σοβαρή νόσο ή μικροβιακή αντοχή
4. Την εξασφάλιση μακροχρόνιας ανοσίας.

Το πρώτο εμβόλιο έναντι του πνευμονιοκόκκου ήταν ολοκυτταρικό και χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1911. Ακολούθησαν τα πολυσακχαριδικά εμβόλια με ολοένα και μεγαλύτερο αριθμό οροτύπων. Το ευρισκόμενο σήμερα σε χρήση πολυσακχαρικό εμβόλιο PPSV23 είναι διαθέσιμο από το 1983.⁴ Ακολούθησε το 2000 η εμφάνιση των λεγόμενων συζευγμένων εμβολίων για τον πνευμονιοκόκκο (αρχικά το PCV7, ακολούθως το PCV10 και τέλος το 2011 το PCV13).⁴ Η εμφάνιση των συζευγμένων εμβολίων θεωρείται μείζων εξέλιξη. Ο λόγος είναι ότι σε αντίθεση με το πολυσακχαριδικό, στα συζευγμένα εμβόλια υπάρχει εμπλοκή και των T λεμφοκυττάρων και δημιουργία μνημονικών B-κυττάρων (T - εξαρτώμενη ανοσία) γεγονός που καθιστά την ανοσία μακροχρόνια. Η συγκεκριμένη ιδιότητα οφείλεται στο ότι στα συζευγμένα εμβόλια τα πολυσακχαριδικά αντιγόνα βρίσκονται συνδεδεμένα με πρωτεΐνη φορέα.¹²

Σε μελέτη που αφορούσε χορήγηση του PCV13 σε άτομα 60-64 ετών που δεν είχαν εμβολιασθεί προ-

γούμενως με το πολυσακχαριδικό εμβόλιο, φάνηκε ότι το PCV13 προκαλεί αποκρίσεις λειτουργικών αντισωμάτων υψηλότερες από το PPSV23 σε 8 κοινούς ορότυπους, ενώ σε μια άλλη μελέτη, άτομα άνω των 70 ετών που είχαν προηγουμένως εμβολιαστεί με PPSV23 εμβολιάστηκαν είτε ξανά με PPSV23 είτε με PCV13. Φάνηκε ότι μετά τον αρχικό εμβολιασμό με PPSV23 η χρήση του PCV13 αύξησε την απόκριση λειτουργικών αντισωμάτων, σε σχέση με τον επανεμβολιασμό με PPSV23, σε 10 κοινούς ορότυπους.^{13,14}

Σε κλινικό επίπεδο διεξήχθη πρόσφατα η μελέτη CAPITA (σύγκριση PCV13 έναντι placebo), που αφορούσε την πρόληψη της πνευμονίας από την κοινότητα. Συμμετείχαν περίπου 85.000 άτομα \geq 65 ετών.¹⁵ Τα αποτελέσματα ήταν πολύ ενδιαφέροντα γιατί φάνηκε ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ του εμβολίου όσον αφορά το πρώτο επεισόδιο επιβεβαιωμένης πνευμονίας από ορότυπο που περιλαμβάνονταν στο εμβόλιο, το πρώτο επεισόδιο μη βακτηριαμικής/ μη διεισδυτικής πνευμονίας από ορότυπο του εμβολίου και το πρώτο επεισόδιο διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου από ορότυπο του εμβολίου. Το τελικό συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι το PCV13 προφυλάσσει έναντι της πνευμονιοκοκκικής, βακτηριαμικής και μη, πνευμονίας από την κοινότητα και της διεισδυτικής νόσου από ορότυπους που υπάρχουν στο εμβόλιο αλλά δεν προστατεύει έναντι πνευμονίας της κοινότητας από όλα τα αίτια.

Παρακάτω φαίνονται τα βασικά χαρακτηριστικά των δύο αντιπνευμονιοκοκκικών εμβολίων που βρίσκονται σήμερα εν χρήσει.^{16, 17}

A. PPSV23

Ενδείξεις:

Πρόληψη της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας και των συστημικών πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων που οφείλονται στους ορότυπους του εμβολίου σε άτομα υψηλού κινδύνου, ηλικίας 2 ετών και άνω. Ανεπιθύμητες ενέργειες: Τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (πόνος, ερύθημα, σκληρία, οίδημα). Είναι κατά κανόνα ήπιες και παροδικές. Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί αντιδράσεις τύπου Arthus, οι οποίες είναι αναστρέψιμες χωρίς επακόλουθα (κυρίως σε άτομα με υψηλό τίτλο αντιπνευμονιοκοκκικών αντισωμάτων). Συστηματικές αντιδράσεις: μέτριος και παροδικός πυρετός (2%), σπάνια $>39^{\circ}$ C. Εμφανίζεται λίγο μετά τον εμβολιασμό και υποχωρεί σε 24 ώρες.

Άλλες γενικές αντιδράσεις: λεμφαδενοπάθεια, εξάνθημα κνίδωση, αρθραλγία, αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, κεφαλαλγία, μυαλγία, αίσθημα κακουχίας, αδυναμία, κόπωση.

B. PCV 13

Ενδείξεις

- Παιδιά: Ενεργητική ανοσοποίηση για την πρόληψη της διεισδυτικής νόσου, της πνευμονίας και της οξείας μέσης ωτίτιδας που προκαλούνται από τον *Streptococcus pneumoniae* σε βρέφη, παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 εβδομάδων έως 17 ετών.

- Ενήλικες: Ενεργητική ανοσοποίηση για την πρόληψη της διεισδυτικής νόσου και της πνευμονίας που προκαλούνται από τον *Streptococcus pneumoniae* σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και στους ηλικιωμένους.

Συνθήκες ανεπιθύμητες ενέργειες

- Τοπικές αντιδράσεις: πόνος, ερύθημα, ευαισθησία, σκληρία
- Μειωμένη όρεξη, κεφαλαλγία, διάρροια, έμετος, ρίγη, κόπωση, εξάνθημα, αρθραλγία, μυαλγία

Και τα δύο εμβόλια περιλαμβάνονται στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών για τους ενήλικες και συνιστώνται σε όλα τα άτομα 65 ετών και άνω και υπό προϋποθέσεις σε νεότερα άτομα ηλικίας 19-64 ετών.¹⁸ Οι προϋποθέσεις αυτές περιλαμβάνουν την ανατομική ή λειτουργική ασπληνία, τα χρόνια αναπνευστικά προβλήματα, το σακχαρώδη διαβήτη, καρδιοπάθειες κλπ.

Στην πράξη και για επίτευξη καλύτερης προστασίας χορηγούνται και τα δύο εμβόλια, ποτέ όμως ταυτόχρονα. Πρώτα συνιστάται η χορήγηση του PCV13 και ακολούθως του PPSV23 με διαφορά τουλάχιστον 8 εβδομάδων. Αν έχει προηγηθεί το PPSV23, ακολουθεί το PCV13 με ελάχιστο μεσοδιάστημα ενός έτους. Το PCV13 χορηγείται μόνο μια φορά. Το PPSV23 επαναλαμβάνεται μετά από 5 έτη και ο μέγιστος αριθμός χορηγήσεων είναι 3 με την τελευταία δόση να χορηγείται μετά τα 65 έτη.¹⁹ Σημειώτέον ότι καθένα από τα δύο εμβόλια μπορεί να συγχρηγηθεί με το αντιγριπικό εμβόλιο με την προϋπόθεση να γίνουν σε διαφορετικό σημείο.^{16,17,19}

ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΤΗΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΤΙΚΗΣ ΚΑΛΥΨΗΣ

Δυστυχώς ενώ τα επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν σθεναρά τον αντιπνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό όλων των ευπαθών ατόμων, η πραγματικότητα είναι απογοητευτική. Τα πρόδρομα αποτελέσματα από σχετική έρευνα που βρίσκεται σε εξέλιξη στο εξωτερικό διαβητολογικό ιατρείο του ΓΝΑ «ΚΑΤ» έδειξαν ότι μεταξύ των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη που εξετάστηκαν στο ιατρείο σε διάστημα 10 μηνών, έναντι του πνευμονιοκόκκου είχε εμβολιαστεί μόνο το 17%. Είναι χαρακτηριστικό ότι 60% των ασθενών ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω, γεγονός που από μόνο του αποτελεί ένδειξη για αυτόν τον εμβολιασμό.

Γενικά υπάρχει πρόβλημα σχετικά με τους εμβολιασμούς ενηλίκων που σε καμιά περίπτωση δεν φθάνουν τα επιθυμητά επίπεδα. Ο ρόλος του θεράποντος ιατρού είναι κρίσιμος για τη διάδοση του εμβολιασμού. Με βάση αποτελέσματα σχετικών μελετών η σύσταση του ιατρού αποτελεί το σημαντικότερο κίνητρο για τον ασθενή προκειμένου να εμβολιασθεί.^{20,21} Είναι λοιπόν καιρός να συνειδητοποιήσουν οι ιατροί ότι ο ιατρός που συνιστά και πραγματοποιεί τους πρόποντες εμβολιασμούς αφενός προσφέρει φροντίδα υγείας υψηλής ποιότητας, αφετέρου προάγει την ασφάλεια των ασθενών του και της κοινότητας.

Αξίζει να σημειωθεί ότι στα τέλη του 20ού αιώνα υπολογίσθηκε ότι το προσδόκιμο επιβίωσης των ατόμων στις ΗΠΑ αυξήθηκε κατά 30 έτη σε σχέση με τις αρχές του. Τα 25 από αυτά τα 30 χρόνια αποδίδονται σε 10 επιτεύγματα σχετικά με την δημόσια υγεία. Πρώτο ανάμεσα σε αυτά βρίσκεται ο εμβολιασμός.²²

Συμπερασματικά, η πνευμονιοκοκκική νόσος ενέχει σημαντικούς κινδύνους για όλα τα άτομα, ιδιαίτερα όμως τους ηλικιωμένους και άτομα με σοβαρά υποκείμενα νοσήματα, όπως αυτά με χρόνια καρδιομεταβολικά νοσήματα. Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν διαθέσιμα αποτελεσματικά εμβόλια που μπορούν να προσφέρουν προστασία, το επίπεδο εμβολιασμού των ατόμων σε κίνδυνο είναι πολύ χαμηλό. Αποτελεί σημαντικό καθήκον για τους ιατρούς να συμβάλουν στην εξάπλωσή του.

Στοιχεία συγγραφέων: Λελέκης Μωυσής, MD, PhD, Παθολόγος, Λοιμωξιολόγος, Συντονιστής Διευθυντής Παθολογικού Τμήματος ΓΝΑ «ΚΑΤ»

Στεφανή Δήμητρα, Παθολόγος

Γνωστοποίηση σύγκρουσης συμφερόντων;

Αμοιβή για συμμετοχή σε ερευνητικά προγράμματα από Pfizer, Novartis, Astellas

Τιμητική αμοιβή ως ομιλητής από Pfizer, Astellas, MSD

Αμοιβή για συγγραφικά δικαιώματα από Novartis,

AstraZeneca

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Westerink JMA, Schroeder HW Jr, Nahm MA. Immune responses to pneumococcal vaccines in children and adults: Rationale for age-specific vaccination. *Aging and Disease* 2012; 3: 51-67
2. Drijkoningen JJC, Rohde GGU. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 (Suppl 5):45-51
3. Aliberti S, Mantero M, Misraeidi M et al. The role of vaccination in preventing pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 52-58
4. Torres A, Bonanni P, Hryniewicz W et al. Pneumococcal vaccination: what have we learnt so far and what can we expect in the future? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;14:19-31
5. Fedson DS and Guppy MJ. Pneumococcal vaccination of older adults. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2013;9:1382-1384
6. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67:71-79
7. Lexau CA, Lynfield R, Danila R et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric conjugate vaccine. *JAMA* 2005;294:2043-2051
8. 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 (9963) :117-171
9. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS et al. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis* 2007;45:150-165
10. Corrale-Medina VF, Musher DM, Wells GA et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia. *Circulation* 2012;125:773-781
11. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis* 2014;1-9. doi:10.1093/ofid/ofu024
12. de Roux A, Schmøle – Thoma B, Siber GR et al. *Clin Infect Dis* 2008;46:1015-1023
13. Jackson LA, Gurtman A, van Cleef M et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine* 2013; 31:3577-3584
14. Jackson LA, Gurtman A, van Cleef M et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2013;31:3585-3593
15. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372:1114-1125
16. Pneumo 23R Περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος, Δεκέμβριος 2012
17. Prevenar 13 R Περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος, Οκτώβριος 2015
18. Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης. Πρόγραμμα εμβολιασμών ενηλίκων 2015. Αρ. Πρωτ. Γ1α/Γ.Π.οικ. 6055. <https://diavgeia.gov.gr/doc/Ω5Φ6θ-46Π>
19. www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/pneumo/vac-PCV13-adults.htm
20. National Foundation for Infectious Diseases. Physician survey on adult immunization. Online survey conducted 22-26 October 2010 by Opinion Research Corporation. Data on file
21. National Foundation for Infectious Diseases. American adult immunization survey. CARAVAN omnibus surveys, conducted October 15-18 2010, by Opinion Research Corporation. Data on file
22. CDC. Ten Great Public Health Achievements-United States, 1900-1999. *MMWR* 1999;48: 241-243

Έγκριση ΕΟΦ σημαίνει
αποτελεσματικότητα & ασφάλεια
για **όλα τα φάρμακα**,
πρωτότυπα & γενόσημα



Ο ΕΟΦ εγγυάται:

- Όλα τα φάρμακα με άδεια κυκλοφορίας ΕΟΦ, πρωτότυπα & γενόσημα, είναι ασφαλή, αποτελεσματικά και ίδιας θεραπευτικής αξίας.
- Η άδεια κυκλοφορίας όλων των φαρμάκων δίνεται με βάση την Ευρωπαϊκή Νομοθεσία.
- Η ποιότητα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων διασφαλίζεται με συνεχείς ελέγχους μετά την άδεια.

Ο ΕΟΦ στηρίζει τον γιατρό. Στηρίξτε κι εσείς την εκστρατεία του ΕΟΦ.

Εμπιστευθείτε τα γενόσημα, χορηγήστε στους ασθενείς σας φάρμακα με χαμηλό κόστος, όπου μπορείτε, και εξοικονομήστε πόρους για να μπορείτε να χορηγείτε καινοτόμα (υψηλού κόστους) φάρμακα, όπου είναι απαραίτητα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Toujeo 300 μονάδες/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει 300 μονάδες ινσουλίνης glargine* (ισοδυναμούν με 10,91 mg). Κάθε συσκευή τύπου πέννας περιέχει 1,5 ml ενέσιμου διαλύματος, που ισοδυναμεί με 450 μονάδες. * Η ινσουλίνη glargine παράγεται με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA στην *Escherichia coli*. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση). SoloStar Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Toujeo είναι μία βασική ινσουλίνη για εφάπαξ ημερησίως χορήγηση οποιαδήποτε χρονική στιγμή της ημέρας, κατά προτίμηση, την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το δοσολογικό σχήμα (δόση και χρόνος) θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε ασθενούς. Στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, το Toujeo πρέπει να συνδυάζεται με βραχεία/ταχεία δράσης ινσουλίνη προκειμένου να καλυφθούν οι απαιτήσεις για γευματική ινσουλίνη. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, το Toujeo μπορεί επίσης να συγχρησιμοποιηθεί μαζί με άλλα αντι-υπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η δραστηριότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δηλώνεται σε μονάδες. Οι μονάδες αυτές είναι αποκλειστικές για το Toujeo και δεν είναι όμοιες με τις IU ή με τις μονάδες που χρησιμοποιούνται για να εκφράσουν τη δραστηριότητα άλλων αναλόγων ινσουλίνης (βλ. παράγραφο 5.1).

Ευελξία ως προς την ώρα χορήγησης της δόσης

Όποτε χρειάζεται, οι ασθενείς μπορούν να χορηγούν το Toujeo έως και 3 ώρες πριν ή μετά από τη συνήθη ώρα χορήγησης (βλ. παράγραφο 5.1). Συνιστάται στους ασθενείς που έχουν μία δόση, να ελέγχουν το σάκχαρο στο αίμα τους και εν συνεχεία να ξεκινήσουν εκ νέου το εφάπαξ ημερησίως πρόγραμμα χορήγησης δόσεων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να μην χορηγούν διπλή δόση για να αναπληρώσουν τη δόση που έλασαν.

Έναρξη

Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Το Toujeo είναι για εφάπαξ ημερησίως χορήγηση με γευματική ινσουλίνη και απαιτεί εξατομικευμένες αναπροσαρμογές της δόσης.

Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση έναρξης είναι 0,2 μονάδες/kg ακολουθούμενη από εξατομικευμένες αναπροσαρμογές της δόσης.

Μετάβαση μεταξύ ινσουλίνης glargine 100 μονάδων/ml και Toujeo

Η ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml και το Toujeo δεν είναι βιοϊσοδύναμα και δεν είναι απ' ευθείας ανταλλάξιμα.

- Κατά τη μετάβαση από ινσουλίνη glargine 100 μονάδων/ml στο Toujeo, αυτή μπορεί να γίνει σε βάση μονάδας-προς-μονάδα, αλλά μια υψηλότερη δόση (περίπου 10-18%) ενδέχεται να χρειαστεί για την επίτευξη του εύρους-στόχου για τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος.
- Κατά τη μετάβαση από το Toujeo σε ινσουλίνη glargine 100 μονάδων/ml, η δόση πρέπει να μειώνεται (περίπου 20%) για να ελαττωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας.

Κατά τη διάρκεια της μετάβασης και εν συνεχεία κατά τις πρώτες εβδομάδες συνιστάται στενή παρακολούθηση του μεταβολισμού.

Μετάβαση από άλλες βασικές ινσουλίνες στο Toujeo

Κατά τη μετάβαση από ένα θεραπευτικό σχήμα με μία ενδιάμεση ή μακράς δράσης ινσουλίνη σε ένα σχήμα με Toujeo, ενδέχεται να απαιτείται αλλαγή της δόσης της βασικής ινσουλίνης και ενδέχεται να χρειαστεί προσαρμογή της συγχρησιμοποιούμενης αντι-υπεργλυκαιμικής θεραπευτικής αγωγής (της δόσης και του χρόνου χορήγησης επιπρόσθετων κανονικών ινσουλινών ή αναλόγων ινσουλίνης ταχείας δράσης ή της δόσης των αντι-υπεργλυκαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων που δεν περιέχουν ινσουλίνη).

- Η μετάβαση από εφάπαξ ημερησίως χορηγούμενες βασικές ινσουλίνες σε εφάπαξ ημερησίως χορηγούμενο Toujeo μπορεί να πραγματοποιηθεί ανά μονάδα με βάση την προηγούμενη δόση βασικής ινσουλίνης.
- Για τη μετάβαση από τις δις ημερησίως χορηγούμενες βασικές ινσουλίνες σε εφάπαξ ημερησίως χορηγούμενο Toujeo, η συνιστώμενη αρχική δόση του Toujeo είναι το 80% της συνολικής ημερησίας δόσης της βασικής ινσουλίνης της οποίας διακόπτεται η χορήγηση.

Οι ασθενείς με υψηλές δόσεις ινσουλίνης λόγω αντισωμάτων κατά της ανθρώπινης ινσουλίνης ενδέχεται να εμφανίσουν βελτιωμένη ανταπόκριση στην ινσουλίνη με το Toujeo. Κατά τη διάρκεια της μετάβασης και εν συνεχεία κατά τις πρώτες εβδομάδες συνιστάται στενή παρακολούθηση του μεταβολισμού. Με το βελτιωμένο μεταβολικό έλεγχο και την προκύπτουσα αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη ενδέχεται να καταστεί αναγκαία η περαιτέρω αναπροσαρμογή του δοσολογικού σχήματος. Ενδέχεται επίσης να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης, για παράδειγμα, σε περίπτωση μεταβολής του σωματικού βάρους ή του τρόπου ζωής του ασθενούς, εάν υπάρξει αλλαγή στο χρόνο χορήγησης της δόσης της ινσουλίνης ή σε περίπτωση εμφάνισης άλλων καταστάσεων που αυξάνουν την ευαισθησία για υπο- ή υπεργλυκαιμία (βλ. παράγραφο 4.4).

Μετάβαση από το Toujeo σε άλλες βασικές ινσουλίνες

Κατά τη διάρκεια της μετάβασης και εν συνεχεία κατά τις πρώτες εβδομάδες συνιστάται ιατρική επίτηρηση και στενή παρακολούθηση του μεταβολισμού. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνηγογράφησης του φαρμακευτικού προϊόντος στο οποίο πραγματοποιεί μετάβαση ο ασθενής.

Ειδική πληθυσμιαία

Το Toujeo μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ηλικιωμένα άτομα και σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένος πληθυσμός (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Στους ηλικιωμένους, η προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ενδέχεται να οδηγήσει σε σταθερή μείωση των απαιτήσεων σε ινσουλίνη (βλ. παράγραφο 4.8 και 5.1).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οι απαιτήσεις σε ινσουλίνη ενδέχεται να ελαττωθούν εξαιτίας του μειωμένου μεταβολισμού της ινσουλίνης (βλ. παράγραφο 4.8).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, οι απαιτήσεις για ινσουλίνη ενδέχεται να ελαττωθούν εξαιτίας της μειωμένης ικανότητας για γλυκογενόγηση και του μειωμένου μεταβολισμού της ινσουλίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Toujeo σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Toujeo είναι μόνο για υποδόρια χρήση. Το Toujeo χορηγείται υποδορίως με ένεση στο κοιλιακό τοίχωμα, το δελτοειδή ή μ ή το μηρό. Οι θέσεις ένεσης πρέπει να εναλλάσσονται εντός της προκαθορισμένης περιοχής του σώματος από τη μία ένεση στην επόμενη (βλ. παράγραφο 4.8). Το Toujeo δεν πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως. Η παρατεταμένη διάρκεια της δράσης του Toujeo εξαρτάται από την ένεσή του στον υποδόριο ιστό. Η ενδοφλέβια χορήγηση της συνήθους υποδόριας δόσης θα μπορούσε να προκαλέσει σοβαρή υπογλυκαιμία. Το Toujeo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αντλίες έγχυσης ινσουλίνης.

Με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Toujeo SoloStar, μπορεί να χορηγηθεί μία δόση 1-80 μονάδων ανά ένεση, σε βήματα της 1 μονάδας. Το παράθυρο της δόσης δείχνει τον αριθμό των μονάδων του Toujeo που πρόκειται να ενεθούν. Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Toujeo SoloStar έχει σχεδιαστεί ειδικά για το Toujeo και συνεπώς δεν απαιτείται εκ νέου υπολογισμός της δόσης.

Το Toujeo δεν πρέπει να αφαιρείται από το φούγιο της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας SoloStar σε μια σύριγγα ή διαφορετικά μπορεί να προκύψει σοβαρή υπερδοσολογία (βλ. παράγραφο 4.9 και 6.6).

Πριν από κάθε ένεση πρέπει να προσαρτάται μία καινούρια αποστειρωμένη βελόνα. Η επαναχρησιμοποίηση των βελονών αυξάνει τον κίνδυνο απόφραξης της βελόνας γεγονός που ενδέχεται να προκαλέσει υποδοσολογία (βλ. παράγραφο 6.6).

Για να προληφθεί πιθανή μετάδοση νόσου, οι συσκευές ινσουλίνης τύπου πέννας δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για περισσότερα από ένα άτομο, ακόμα και αν αλλάζεται η βελόνα (βλ. παράγραφο 6.6).

Πριν από τη χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας Toujeo SoloStar, πρέπει να διαβάονται προσεκτικά οι οδηγίες χρήσης που περιλαμβάνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης (βλ. παράγραφο 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Toujeo δεν αποτελεί την ινσουλίνη επιλογής για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης. Αντιθέτως, σε τέτοιες περιπτώσεις συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση κανονικής ινσουλίνης.

Στην περίπτωση ανεπαρκούς ρύθμισης της γλυκόζης ή τάσης για υπερ- ή υπογλυκαιμικά επεισόδια, πριν πραγματοποιηθεί αναπροσαρμογή της δόσης, θα πρέπει να επανεξεταστούν η συμμόρφωση του ασθενούς στο συνταγογραφούμενο θεραπευτικό σχήμα, οι θέσεις των ενέσεων, η κατάλληλη τεχνική ένεσης καθώς και όλοι οι υπόλοιποι σχετικοί παράγοντες.

Υπογλυκαιμία

Ο χρόνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας εξαρτάται από το προφίλ δράσης των ινσουλινών που χρησιμοποιούνται, και συνεπώς ενδέχεται να αλλάξει κατά την αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος.

Θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή και συνιστάται εντατικότερη παρακολούθηση του σακχάρου του αίματος σε ασθενείς στους οποίους τα υπογλυκαιμικά επεισόδια ενδέχεται να έχουν ιδιαίτερη κλινική σημασία, όπως σε ασθενείς με σημαντική στένωση των στεφανιαίων αρτηριών ή των αιμοφόρων αγγείων που αιματώνουν τον εγκέφαλο (κίνδυνος εμφάνισης καρδιακών ή εγκεφαλικών επιπλοκών από την υπογλυκαιμία) καθώς επίσης και σε ασθενείς με παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια, ιδιαίτερα αν αυτή δεν έχει αντιμετωπιστεί με φωτοπηξία (κίνδυνος εμφάνισης παροδικής αμαύρωσης μετά από υπογλυκαιμία).

Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενήμεροι για τις καταστάσεις εκείνες στις οποίες τα προειδοποιητικά συμπτώματα της υπογλυκαιμίας είναι ελαττωμένα. Τα προειδοποιητικά συμπτώματα της υπογλυκαιμίας ενδέχεται να μεταβληθούν, να είναι λιγότερο εκδήλα ή και απόντα σε ορισμένες ομάδες κινδύνου. Αυτές περιλαμβάνουν ασθενείς:

- στους οποίους ο γλυκαιμικός έλεγχος έχει βελτιωθεί σημαντικά,
- στους οποίους η υπογλυκαιμία αναπτύσσεται βαθμιαία,
- οι οποίοι είναι ηλικιωμένοι,
- οι οποίοι μεταβαίνουν από ινσουλίνη ζωικής προέλευσης σε ανθρώπινη ινσουλίνη,
- οι οποίοι εμφανίζουν αυτόνομη νευροπάθεια,
- με μακρόχρονο ιστορικό διαβήτη,
- που πάσχουν από ψυχιατρικό νόσημα,
- που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπευτική αγωγή με άλλα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.5).

Τέτοιες καταστάσεις ενδέχεται να οδηγήσουν σε σοβαρή υπογλυκαιμία (και πιθανόν σε απώλεια συνείδησης) προτού προλάβει ο ασθενής να αντιληφθεί την υπογλυκαιμία. Η παρατεταμένη δράση της ινσουλίνης glargine ενδέχεται να καθυστερήσει την ανάρρωση από την υπογλυκαιμία. Σε περίπτωση που παρατηρηθούν φυσιολογικά ή μειωμένα επίπεδα γλυκόζης/υψηλότερα αιμοσφαιρίνη, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα εμφάνισης υποτροπιάζοντων, μη αναγνωρισθέντων (ιδιαίτερα κατά τη νύχτα) επεισοδίων υπογλυκαιμίας. Η συμμόρφωση του ασθενούς στη δόση και το διαιτητικό σχήμα, η σωστή χορήγηση της ινσουλίνης και η αναγνώριση των συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας είναι σημαντικά για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμίας. Οι παράγοντες που αυξάνουν την προδιάθεση για υπογλυκαιμία απαιτούν ιδιαίτερα στενή παρακολούθηση και ενδέχεται να χρειαστεί αναπροσαρμογή της δόσης.

Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν:

- αλλαγή της θέσης ένεσης
- βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη (π.χ., με απομάκρυνση των παραγόντων που προκαλούν στρες)
- ασυνήθιστη, αυξημένη ή παρατεταμένη σωματική δραστηριότητα
- συνοδός νόσος (π.χ. έμετος, διάρροια)
- ανεπαρκής πρόσληψη τροφής
- παράλειψη γευμάτων
- κατανάλωση οινοπνεύματος
- συγκεκριμένες μη αντιρροπούμενες ενδοκρινικές διαταραχές (π.χ. σε υποθυρεοειδισμό και σε ανεπάρκεια του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης ή του φλοιού των επινεφριδίων)
- ταυτόχρονη θεραπευτική αγωγή με άλλα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.5).

Μετάβαση μεταξύ ινσουλίνης glargine 100 μονάδων/ml και Toujeo

Επειδή η ινσουλίνη glargine 100 μονάδων/ml και το Toujeo δεν είναι βιοϊσοδύναμα και δεν είναι ανταλλάξιμα, κατά τη μετάβαση ενδέχεται να προκύψει ανάγκη για αλλαγή στη δόση και πρέπει να γίνεται μόνο υπό αυστηρή ιατρική επίβλεψη (βλ. παράγραφο 4.2).

Μετάβαση μεταξύ άλλων ινσουλινών και Toujeo

Η μετάβαση ενός ασθενούς μεταξύ άλλου τύπου ή εμπορικού σκευάσματος ινσουλίνης και του Toujeo πρέπει να πραγματοποιείται υπό αυστηρή ιατρική επίβλεψη. Οι αλλαγές στην περιεκτικότητα, το εμπορικό σκεύασμα (παραγωγός), τον τύπο (κανονική, NPH, lente, μακράς δράσης, κ.λπ.), την προέλευση (ζωική, ανθρώπινη, ανάλογο ανθρώπινης ινσουλίνης) και/ή τη μέθοδο παραγωγής ενδέχεται να καταστήσουν αναγκαία τη μεταβολή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Συνοδός νόσος

Η συνοδός νόσος απαιτεί εντατική παρακολούθηση του μεταβολισμού. Σε πολλές περιπτώσεις συνιστάται η διενέργεια εξετάσεων ούρων για τον προσδιορισμό των κετονών και συχνά είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης. Η ανάγκη σε ινσουλίνη είναι συχνά αυξημένη. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 πρέπει να συνεχίζουν την κατανάλωση τουλάχιστον μία μικρής ποσότητας υδατανθράκων σε τακτική βάση, ακόμα κι αν μπορούν να καταναλώσουν μόνο λίγο ή καθόλου τροφή, ή κάνουν εμετό κ.λπ., και δεν πρέπει ποτέ να παραλείπουν εξ ολοκλήρου την ινσουλίνη.

Αντισώματα έναντι της ινσουλίνης

Η χορήγηση ινσουλίνης ενδέχεται να προκαλέσει τη δημιουργία αντισωμάτων έναντι της ινσουλίνης. Σε σπάνια περιστατικά, η παρουσία τέτοιων αντισωμάτων έναντι της ινσουλίνης ενδέχεται να απαιτήσει αναπροσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης προκειμένου να διορθωθεί η τάση για υπερ- ή υπογλυκαιμία.

Συνδυασμός Τουजेο με πιογλιταζόν

Έχουν αναφερθεί περιστατικά καρδιακής ανεπάρκειας όταν χρησιμοποιήθηκε πιογλιταζόν σε συνδυασμό με ινσουλίνη, ειδικότερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη εάν εξετάζεται η χρήση θεραπευτικής αγωγής με συνδυασμό πιογλιταζόν και Τουजेο. Σε περίπτωση χρήσης του συνδυασμού, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, αύξηση σωματικού βάρους και οίδημα. Η πιογλιταζόν θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση επιδείνωσης των καρδιακών συμπτωμάτων.

Πρόληψη σφαλμάτων με τη φαρμακευτική αγωγή

Η επισήμανση της ινσουλίνης θα πρέπει πάντα να ελέγχεται πριν από κάθε ένεση για την αποφυγή σφαλμάτων κατά τη φαρμακευτική αγωγή μεταξύ του Τουजेο και άλλων ινσουλινών (βλ. παράγραφο 6.6).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχουν οπτικά τον αριθμό των επιλεγμένων μονάδων στο μετρητή δόσης της συσκευής τύπου πέννας. Στους ασθενείς που είναι τυφλοί ή έχουν μειωμένη όραση θα πρέπει να δίνεται η οδηγία να λάβουν βοήθεια από άλλο άτομο, το οποίο να έχει καλή όραση και να είναι εκπαιδευμένο στη χρήση της συσκευής χορήγησης ινσουλίνης.

Βλ. επίσης παράγραφο 4.2 υπό τον τίτλο «Τρόπος χορήγησης».

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ένας αριθμός ουσιών επηρεάζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης και ενδέχεται να απαιτήσουν αναπροσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης glargine.

Στις ουσίες οι οποίες ενδέχεται να ενισχύσουν την υπογλυκαιμική δράση και να αυξήσουν την προδιάθεση για υπογλυκαιμία περιλαμβάνονται τα αντι-υπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ), η διοσιπραμίδη, οι φμπράτες, η φλουοεξίνη, οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ), η πεντοξυφυλλίνη, η προποξυφαίνη, τα σακχαικικά και τα αντιβιοτικά τύπου σουλφοναμίδη.

Στις ουσίες που ενδέχεται να μειώσουν την υπογλυκαιμική δράση περιλαμβάνονται τα κορτικοστεροειδή, η δαναζόλη, η διαζοξειδία, τα διουρητικά, η γλυκαγόνη, η ισονιαζίδη, τα οιστρογόνα και τα προγεσταγόνα, τα παράγωγα της φαινοθειαζίνης, η συμπατοτροπίνη, τα συμπαθητικομιμητικά φαρμακευτικά προϊόντα [π.χ. επινεφρίνη (αδρεναλίνη), σαλβουταμόλη, τερβουταλίνη], οι θυρεοειδικές ορμόνες, τα άτυπα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. κλοζαπίνη και ολανζαπίνη) και οι αναστολείς πρωτεάσης.

Οι β-αναστολείς, η κλονιδίνη, τα άλατα λιθίου ή το οινόπνευμα ενδέχεται είτε να ενισχύσουν είτε να εξασθενήσουν την υπογλυκαιμική δράση της ινσουλίνης. Η πενταμιδίδη ενδέχεται να προκαλέσει υπογλυκαιμία η οποία ενδέχεται μερικές φορές να ακολουθηθεί από υπεργλυκαιμία.

Επιπλέον, υπό την επίδραση συμπαθητικολυτικών φαρμακευτικών προϊόντων όπως οι β-αναστολείς, η κλονιδίνη, η γουαναθιδίνη και η ρεσερπίνη, τα σημεία της της αδρενεργικής αντιρροπιστικής ρύθμισης ενδέχεται να μειωθούν ή να είναι απόντα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση του Τουजेο σε έγκυες γυναίκες.

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σχετικά με την έκθεση κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης για την ινσουλίνη glargine. Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων από έγκυες γυναίκες (περισσότερες από 1.000 εκβάσεις κυήσεων με φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml) δεν υποδεικνύουν συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση της ινσουλίνης glargine κατά την εγκυμοσύνη καθώς και καμία ειδική τοξικότητα να σχετίζεται με την υποπλασία ή εμβρυική/γεννητική τοξικότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Η χρήση του Τουजेο μπορεί να εξεταστεί κατά τη διάρκεια της κύησης, εάν κρίνεται κλινικά απαραίτητο.

Είναι σημαντικό για ασθενείς με προϋπάρχοντα διαβήτη ή διαβήτη κύησης να διατηρούν καλό μεταβολικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της κύησης για την πρόληψη των ανεπιθύμητων εκβάσεων που σχετίζονται με υπεργλυκαιμία. Οι απαιτήσεις σε ινσουλίνη ενδέχεται να μειωθούν κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και γενικά αυξάνουν κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο. Αμέσως μετά από τον τοκετό, οι απαιτήσεις σε ινσουλίνη μειώνονται ταχέως (αυξημένος κίνδυνος υπογλυκαιμίας). Είναι απαραίτητη η προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ινσουλίνη glargine απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν αναμένονται μεταβολικές επιδράσεις στο θηλάζον νεογέννητο/βρέφος από την ινσουλίνη glargine που προσλαμβάνεται, επειδή η ινσουλίνη glargine ως πεπτιδίο διασπάται σε αμινοξέα στο γαστρεντερικό σωλήνα του ανθρώπου. Στις γυναίκες που θηλάζουν ενδέχεται να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης και της διαίτας.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες βλαπτικές επιδράσεις στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η ικανότητα του ασθενή να συγκεντρωθεί και να αντιδράσει ενδέχεται να επηρεαστεί ως αποτέλεσμα της υπογλυκαιμίας ή της υπεργλυκαιμίας ή για παράδειγμα, ως αποτέλεσμα οπτικής διαταραχής. Αυτό μπορεί να αποτελέσει κίνδυνο σε καταστάσεις στις οποίες αυτές οι ικανότητες έχουν ιδιαίτερη σημασία (π.χ. οδήγηση αυτοκινήτου ή χειρισμός μηχανών).

Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται η συμβουλή να παίρνουν προφυλάξεις, ώστε να αποφεύγεται η υπογλυκαιμία κατά την οδήγηση. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε εκείνους που έχουν μειωμένη ή καθόλου επίγνωση των προειδοποιητικών συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας ή παρουσιάζουν συχνά επεισόδια υπογλυκαιμίας. Σε αυτές τις συνθήκες θα πρέπει να εξετάζεται κατά πόσον είναι σκόπιμο ο ασθενής να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών που διεξήχθησαν με Τουजेο (βλ. παράγραφο 5.1) και κατά τη διάρκεια της κλινικής εμπειρίας με ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml. Η υπογλυκαιμία, η οποία γενικά είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της ινσουλινθεραπείας, ενδέχεται να εμφανιστεί εάν η δόση της ινσουλίνης είναι πολύ υψηλή σε σχέση με τις απαιτήσεις για ινσουλίνη.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές έρευνες παρατίθενται παρακάτω σύμφωνα με την κατάταξη ανά οργανικό σύστημα και με σειρά φθίνουσας συχνότητας εμφάνισης (πολύ συχνές: $\geq 1/10$ - συχνές: $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ - όχι συχνές: $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$ - σπάνιες: $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$ - πολύ σπάνιες: $< 1/10.000$ - μη γνωστές: δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αλλεργικές αντιδράσεις	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος					Δυσγευσία
Οφθαλμικές διαταραχές				Οπτική διαταραχή Αμφιβληστροειδοπάθεια	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Υπερτροφία του λιπώδους ιστού	Λιποατροφία		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού					Μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Αντιδράσεις της θέσης ένεσης		Οίδημα	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Τα σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια, ιδιαίτερα αν υποτροπιάζουν, ενδέχεται να είναι απειλητικά για τη ζωή. Σε πολλούς ασθενείς, τα σημεία και τα συμπτώματα της νευρογλοκοπείας προηγούνται από τα σημεία της αδρενεργικής αντιρρόπησης. Γενικά, όσο πιο μεγάλη και ταχύτερη είναι η μείωση της γλυκόζης του αίματος, τόσο πιο έντονο είναι το φαινόμενο της αντιρρόπησης και τα συμπτώματά του.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Ο άμεσος τύπος αλλεργικής αντίδρασης σε ινσουλίνη είναι σπάνιος. Τέτοιες αντιδράσεις στην ινσουλίνη (συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης glargine) ή στα έκδοχα, ενδέχεται, να παράδειγμα, να συσχετίζονται με γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις, αγγειοίδημα, βρογχόσπασμο, υπόταση και καταπληξία και ενδέχεται να είναι απειλητικές για τη ζωή. Στις κλινικές μελέτες με Τουजेο σε ενήλικες ασθενείς, η επίπτωση των αλλεργικών αντιδράσεων ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με Τουजेο (5,3%) και ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml (4,5%).

Οφθαλμικές διαταραχές

Μία έντονη μεταβολή του γλυκαιμικού ελέγχου ενδέχεται να προκαλέσει προσωρινή διαταραχή της όρασης, λόγω της προσωρινής μεταβολής της θολερότητας και του διαθλαστικού δείκτη του φακού. Η μακροχρόνια βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου μειώνει τον κίνδυνο εξέλιξης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Ωστόσο, η εντατικοποίηση της ινσουλινθεραπείας με απότομη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου ενδέχεται να σχετίζεται με προσωρινή επιδείνωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Σε ασθενείς με παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια, ιδιαίτερα εάν αυτή δεν έχει αντιμετωπιστεί με φωτοπηξία, τα σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια ενδέχεται να οδηγήσουν σε παροδική αμάωρωση.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Λιποατροφία ενδέχεται να εμφανιστεί στη θέση της ένεσης και να καθυστερήσει την τοπική απορρόφηση της ινσουλίνης. Η συνεχής εναλλαγή της θέσης της ένεσης εντός της προκαθορισμένης περιοχής των ενέσεων ενδέχεται να βοηθήσει στη μείωση ή την πρόληψη αυτών των αντιδράσεων.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης συμπεριλαμβανομένων ερυθρότητας, άλγος, κνησμό, κνίδωση, οίδημα ή φλεγμονή. Οι περισσότερες ήπιες αντιδράσεις του σημείου της ένεσης που οφείλονται στην ινσουλίνη συνήθως αποδράζουν σε μερικές ημέρες ή εβδομάδες. Στις κλινικές μελέτες με Τουजेο σε ενήλικες ασθενείς, η επίπτωση των αντιδράσεων της θέσης ένεσης ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με Τουजेο (2,5%) και ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml (2,8%).

Σπάνιες, η ινσουλίνη ενδέχεται να προκαλέσει οίδημα, ιδιαίτερα αν ο προηγούμενος μειωμένος μεταβολικός έλεγχος βελτιώθηκε με εντατική θεραπεία ινσουλίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες με Τουजेο στον παιδιατρικό πληθυσμό. Ως εκ τούτου, το προφίλ ασφαλείας του Τουजेο δεν έχει τεκμηριωθεί.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση τα αποτελέσματα από κλινικές μελέτες, το προφίλ ασφαλείας του Τουजेο σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στο συνολικό πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Η υπερδοσολογία με ινσουλίνη ενδέχεται να οδηγήσει σε σοβαρή και κάποιες φορές μακροχρόνια και απειλητική για τη ζωή υπογλυκαιμία.

Διαχείριση

Τα ήπια επεισόδια υπογλυκαιμίας μπορούν συνήθως να αντιμετωπιστούν θεραπευτικά με από στόματος χορήγηση υδατανθράκων. Ενδέχεται να χρειαστούν αναπροσαρμογές της δόσης του φαρμακευτικού προϊόντος, του προγράμματος των γευμάτων ή της σωματικής δραστηριότητας.

Τα πιο σοβαρά επεισόδια με κώμα, σπασμούς ή νευρολογική διαταραχή ενδέχεται να αντιμετωπιστούν θεραπευτικά με ενδομυϊκή/υποδόρια χορήγηση γλυκαγόνης ή ενδοφλέβια χορήγηση συμπεκνωμένης γλυκόζης. Ενδέχεται να απαιτείται παρατεταμένη πρόληψη υδατανθράκων και παρακολούθηση επειδή η υπογλυκαιμία μπορεί να επανεμφανιστεί μετά την κλινικά φαινομενική υποχώρηση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο διαβήτη, ινσουλίνες και ενέσιμα ανάλογα, μακράς δράσης. Κωδικός ATC: A10A E04.

Μηχανισμός δράσης

Η κύρια δράση της ινσουλίνης, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης glargine, είναι η ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης. Η ινσουλίνη και τα ανάλογά της μειώνουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα μέσω της διέγερσης της περιφερικής πρόσληψης της γλυκόζης, ειδικότερα από τους σκελετικούς μύες και το λίπος και μέσω της αναστολής της ηπατικής παραγωγής της γλυκόζης. Η ινσουλίνη αναστέλλει τη λιπόλυση στα λιποκύτταρα, αναστέλλει την πρωτεόλυση και ενισχύει την πρωτεϊνοσύνθεση.

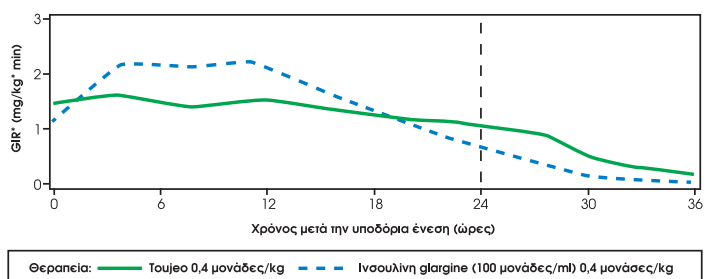
Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ινσουλίνη glargine είναι ένα ανάλογο της ανθρώπινης ινσουλίνης που σχεδιάστηκε για να έχει χαμηλή διαλυτότητα σε ουδέτερο pH. Σε pH 4, η ινσουλίνη glargine είναι πλήρως διαλυτή. Μετά την ένεση στον υποδόριο ιστό, το όξινο διάλυμα ουδετεροποιείται οδηγώντας στο σχηματισμό ιζήματος από το οποίο απελευθερώνονται συνεχώς μικρές ποσότητες ινσουλίνης glargine.

Όπως παρατηρείται σε μελέτες ευγλυκαιμικής καθήλωσης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, η υπογλυκαιμική δράση του Τουζέο ήταν πιο σταθερή και παρατεταμένη σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml μετά από υποδόρια ένεση. Στην Εικόνα 1 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από μία δισταυρούμενη μελέτη σε 18 ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 που διεξήχθη για μέγιστο χρονικό διάστημα 36 ωρών μετά την ένεση. Η δράση του Τουζέο ήταν πέραν των 24 ωρών (έως 36 ώρες) σε κλινικά σημαντικές δόσεις.

Η πιο παρατεταμένη απελευθέρωση της ινσουλίνης glargine από το ιζήμα του Τουζέο σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml οφείλεται στην κατά δύο τρίτα μείωση του όγκου που ενίεται, που οδηγεί σε μικρότερο εμβαδόν της επιφάνειας του ιζήματος.

Εικόνα 1: Προφίλ δράσης σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 σε μία μελέτη ευγλυκαιμικής καθήλωσης διάρκειας 36 ωρών



*GIR: Ρυθμός έγχυσης γλυκόζης· προσδιορίζεται ως η ποσότητα γλυκόζης που εγχύθηκε ώστε να διατηρηθούν σταθερά τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα (μέσες ωριαίες τιμές). Το τέλος της περιόδου παρατήρησης ήταν 36 ώρες.

Η ινσουλίνη glargine μεταβολίζεται σε 2 ενεργούς μεταβολίτες τον M1 και τον M2 (βλ. παράγραφο 5.2).

Δέσμευση με τους υποδοχείς της ινσουλίνης: Μελέτες in vitro υποδεικνύουν ότι η συγγένεια της ινσουλίνης glargine και των M1 και M2 μεταβολιτών της για τον ανθρώπινο υποδοχέα της ινσουλίνης είναι παρόμοια με εκείνη της ανθρώπινης ινσουλίνης.

Δέσμευση με τον υποδοχέα IGF-1: Η συγγένεια της ινσουλίνης glargine για τον ανθρώπινο υποδοχέα IGF-1 είναι περίπου 5 έως 8 φορές μεγαλύτερη από εκείνη της ανθρώπινης ινσουλίνης (αλλά περίπου 70 έως 80 φορές χαμηλότερη από εκείνη του IGF-1), ενώ οι M1 και M2 συνδέονται στον υποδοχέα IGF-1 με ελαφρώς χαμηλότερη συγγένεια σε σύγκριση με την ανθρώπινη ινσουλίνη.

Η συνολική θεραπευτική συγκέντρωση της ινσουλίνης (ινσουλίνη glargine και οι μεταβολίτες της) που εντοπίζεται στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με εκείνη που θα απαιτείτο για το ήμισυ της μέγιστης κατάληψης του υποδοχέα IGF-1 και την επακόλουθη ενεργοποίηση της μιτογόνου-παραγωγικής διαδικασίας που αρχίζει από τον υποδοχέα IGF-1. Οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις του ενδογενούς IGF-1 ενδέχεται να ενεργοποιήσουν τη μιτογόνου-παραγωγική διαδικασία· ωστόσο, οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις που απαιτούνται στην ινσουλινοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με Τουζέο, είναι σημαντικά χαμηλότερες από τις φαρμακευτικές συγκεντρώσεις που απαιτούνται για την ενεργοποίηση της οδού IGF-1.

Σε μία κλινική φαρμακολογική μελέτη, η ενδοφλεβίως χορηγούμενη ινσουλίνη glargine και η ανθρώπινη ινσουλίνη καταδείχθηκαν ισοδύναμες όταν χορηγήθηκαν στις ίδιες δόσεις. Όπως με όλες τις ινσουλίνες, ο χρόνος δράσης της ινσουλίνης glargine ενδέχεται να επηρεαστεί από τη σωματική δραστηριότητα και άλλες μεταβλητές.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η συνολική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του εράπαξ ημερησίως χορηγούμενου Τουζέο (ινσουλίνη glargine 300 μονάδες/ml) ως προς το γλυκαιμικό έλεγχο συγκρίθηκαν με εκείνες της εράπαξ ημερησίως χορηγούμενης ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/ml σε ανοικτές, τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες παράλληλων ομάδων διάρκειας έως και 26 εβδομάδων, στις οποίες συμπεριλήφθηκαν 546 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2.474 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Πίνακας 1 και 2).

Τα αποτελέσματα από όλες τις κλινικές δοκιμές με Τουζέο έδειξαν ότι οι μειώσεις της HbA1c από την έναρξη της μελέτης έως το τέλος της μελέτης ήταν μη κατώτερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν με την ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml. Οι μειώσεις της γλυκόζης στο πλάσμα στο τέλος της δοκιμής με Τουζέο ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν για την ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml με μία πιο σταδιακή μείωση κατά τη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης με Τουζέο. Ο γλυκαιμικός έλεγχος ήταν παρόμοιος κατά την εράπαξ ημερησίως χορήγηση του Τουζέο το πρωί ή το βράδυ. Η βελτίωση της HbA1c δεν επηρεάστηκε από το φύλο, την εθνικότητα, την ηλικία, τη διάρκεια του διαβήτη (<10 έτη και ≥10 έτη), την τιμή της HbA1c κατά την αρχική μέτρηση (<8% ή ≥8%) ή τον αρχικό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ).

Στο τέλος αυτών των δοκιμών θεραπευτικής αντιμετώπισης-επίτευξης του στόχου («treat-to-target»), ανάλογα με τον πληθυσμό των ασθενών και της συγχρηγούμενης θεραπείας, μια υψηλότερη δόση κατά 10-18% παρατηρήθηκε στην ομάδα του Τουζέο σε σχέση με την ομάδα του συγκριτικού φαρμάκου (Πίνακας 1 και 2).

Τα αποτελέσματα από τις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με συνδυασμό είτε με αντιδιαβητικό φαρμακευτικό προϊόν που δεν περιέχει ινσουλίνη είτε με γευματική ινσουλίνη έδειξαν ότι η επίπτωση επιβεβαιωμένης υπογλυκαιμίας (σε οποιαδήποτε ώρα της ημέρας και νυκτερινή) ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με το Τουζέο σε σύγκριση με εκείνους που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml. Η ανωτερότητα του Τουζέο σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml ως προς τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης επιβεβαιωμένης νυκτερινής υπογλυκαιμίας καταδείχθηκε σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με βασική ινσουλίνη σε συνδυασμό με αντι-υπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν περιέχουν ινσουλίνη (18% μείωση κινδύνου) ή με γευματική ινσουλίνη

(21% μείωση κινδύνου) κατά τη διάρκεια της περιόδου από την εβδομάδα 9 έως το τέλος της περιόδου της μελέτης. Συνολικά, αυτές οι επιδράσεις στον κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας παρατηρήθηκαν σε σταθερή βάση ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, το ΔΜΣ και τη διάρκεια του διαβήτη (<10 έτη και ≥10 έτη) σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με Τουζέο σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml.

Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, η επίπτωση υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με Τουζέο σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml (Πίνακας 3).

Πίνακας 1: Αποτελέσματα από κλινικές δοκιμές σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

26 εβδομάδες θεραπευτικής αγωγής		
	Τουζέο	IGlar
Θεραπευτική αντιμετώπιση σε συνδυασμό με	Ανάλογο γευματικής ινσουλίνης	
Αριθμός ατόμων που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά (mITT) ^a	273	273
HbA1c		
Μέση τιμή αρχικής μέτρησης	8,13	8,12
Προσαρμοσμένη Μέση μεταβολή από την αρχική μέτρηση	-0,40	-0,44
Προσαρμοσμένη Μέση διαφορά ^b	0,04 (-0,098 έως 0,185)	
Δόση βασικής ινσουλίνης^c (U/kg)		
Μέση τιμή αρχικής μέτρησης	0,32	0,32
Μέση μεταβολή από την αρχική μέτρηση	0,15	0,09
Σωματικό βάρος^d (kg)		
Μέση τιμή αρχικής μέτρησης	81,89	81,80
Μέση μεταβολή από την αρχική μέτρηση	0,46	1,02

IGlar: Ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml
 a mITT: Τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία
 b Διαφορά θεραπείας: Τουζέο + ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml, (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)
 c Μεταβολή από την αρχική μέτρηση έως το Μήνα 6 (παρατηρούμενη περίπτωση)
 d Μεταβολή από την αρχική μέτρηση έως την Τελευταία κύρια έμνημη τιμή κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής

Πίνακας 2: Αποτελέσματα από κλινικές δοκιμές σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

26 εβδομάδες θεραπευτικής						
	Ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά στο παρελθόν με βασική ινσουλίνη		Ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά στο παρελθόν με βασική ινσουλίνη		Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με ινσουλίνη	
Θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με	Ανάλογο γευματικής ινσουλίνης +/- μεταρμόνιη		Αντιυπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν περιέχουν ινσουλίνη			
	Τουζέο	IGlar	Τουζέο	IGlar	Τουζέο	IGlar
Αριθμός ασθενών που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά ^a	404	400	403	405	432	430
HbA1c						
Μέση τιμή αρχικής μέτρησης	8,13	8,14	8,27	8,22	8,49	8,58
Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική μέτρηση	-0,90	-0,87	-0,73	-0,70	-1,42	-1,46
Προσαρμοσμένη μέση διαφορά ^b	-0,03 (-0,144 έως 0,083)		-0,03 (-0,168 έως 0,099)		0,04 (-0,090 έως 0,174)	
Δόση βασικής ινσουλίνης^c (U/kg)						
Μέση τιμή αρχικής μέτρησης	0,67	0,67	0,64	0,66	0,19	0,19
Μέση μεταβολή από την αρχική μέτρηση	0,31	0,22	0,30	0,19	0,43	0,34
Σωματικό βάρος^d (kg)						
Μέση τιμή αρχικής μέτρησης	106,11	106,50	98,73	98,17	95,14	95,65
Μέση μεταβολή από την αρχική μέτρηση	0,93	0,90	0,08	0,66	0,50	0,71

IGlar: Ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml
 a mITT: Τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία
 b Διαφορά θεραπείας: Τουζέο + ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml, (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)
 c Μεταβολή από την αρχική μέτρηση έως το Μήνα 6 (παρατηρούμενη περίπτωση)
 d Μεταβολή από την αρχική μέτρηση έως την Τελευταία κύρια έμνημη τιμή κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής

Πίνακας 3:
Περιλήψη των υπογλυκαιμικών επεισοδίων της κλινικής μελέτης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2

Διαβητικός πληθυσμός	Σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 1 Ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν στο παρελθόν με βασική ινσουλίνη		Σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 2 Ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν στο παρελθόν με βασική ινσουλίνη		Σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 2 Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με ινσουλίνη ή σε βασική ινσουλίνη	
	Θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με	Ανάλογο γευματικής ινσουλίνης	Ανάλογο γευματικής ινσουλίνης +/- μετφορμίνη	Αντιπερικοσμιακά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν περιέχουν ινσουλίνη		
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Επίπτωση (%) σοβαρής^a υπογλυκαιμίας (n/Συνολικός N)						
Ολόκληρη η περίοδος της μελέτης ^a	6,6 (18/274)	9,5 (26/275)	5,0 (20/404)	5,7 (23/402)	1,0 (8/838)	1,2 (10/844)
	RR*: 0,69 (0,39 - 1,23)		RR: 0,87 (0,48 - 1,55)		RR: 0,82 (0,33 - 2,00)	
Επίπτωση (%) επιβεβαιωμένης^b υπογλυκαιμίας (n/Συνολικός N)						
Ολόκληρη η περίοδος της μελέτης	93,1 (256/274)	93,5 (257/275)	81,9 (331/404)	87,8 (353/402)	57,6 (483/838)	64,5 (544/844)
	RR: 1,00 (0,95 - 1,04)		RR: 0,93 (0,88 - 0,99)		RR: 0,89 (0,83 - 0,96)	
Επίπτωση (%) επιβεβαιωμένης νυκτερινής^c υπογλυκαιμίας (n/Συνολικός N)						
Από την εβδομάδα 9 μέχρι το τέλος της περιόδου της μελέτης	59,3 (162/273)	56,0 (153/273)	36,1 (146/404)	46,0 (184/400)	18,4 (154/835)	22,5 (188/835)
	RR: 1,06 (0,92 - 1,23)		RR: 0,79 (0,67 - 0,93)		RR: 0,82 (0,68 - 0,99)	

IGlar: Ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml
^a Σοβαρή υπογλυκαιμία: Οποιοδήποτε επεισόδιο που απαιτεί βοήθεια από άλλο άτομο για την ενεργή χορήγηση υδατανθράκων, γλυκαγόνης ή άλλων ενεργών αποκαταστάσεων.
^b Επιβεβαιωμένη υπογλυκαιμία: Οποιοδήποτε σοβαρή υπογλυκαιμία και/ή υπογλυκαιμία που έχει επιβεβαιωθεί με τη τη γλυκόζη πλάσματος <3,9 mmol/l.
^c Νυκτερινή υπογλυκαιμία: Επεισόδιο το οποίο εμφανίζεται μεταξύ των ωρών 00:00 και 05:59
^d Περίοδος Θεραπευτικής αγωγής διάρκειας 6 μηνών
^e RR: εκτιμώμενη αναλογία κινδύνου (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)

Ευελξία ως προς την ώρα χορήγησης της δόσης

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Toujeo με σταθερό ή ευέλικτο χρόνο χορήγησης των δόσεων αξιολογήθηκαν επίσης σε 2 τυχαιοποιημένες, ανοικτές κλινικές μελέτες για 3 μήνες. Ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (n=194) έλαβαν Toujeo χορηγούμενο εφάπαξ ημερησίως το απόγευμα, είτε κατά την ίδια ώρα της ημέρας (σταθερός χρόνος χορήγησης) ή εντός 3 ωρών πριν ή μετά τη συνήθη ώρα χορήγησης (ευέλικτος χρόνος χορήγησης). Η χορήγηση ακολουθώντας ένα ευέλικτο δοσολογικό ωράριο δεν είχε καμία επίδραση στο γλυκαιμικό έλεγχο και την επίπτωση της υπογλυκαιμίας.

Αντισώματα

Τα αποτελέσματα από μελέτες σύγκρισης του Toujeo και της ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/ml δεν έδειξαν καμία διαφορά ως προς την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της ινσουλίνης, την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια ή τη δόση της βασικής ινσουλίνης μεταξύ του Toujeo και της ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/ml.

Σωματικό βάρος

Στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με Toujeo παρατηρήθηκε μέση μεταβολή του σωματικού βάρους μικρότερη από 1 kg στο τέλος της εξάμηνης περιόδου (βλ. Πίνακα 1 και 2).

Αποτελέσματα από μία μελέτη σχετικά με την εξέλιξη της διαβητικής αμφιβλοστροειδοπάθειας

Οι επιδόσεις της ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/ml (εφάπαξ ημερησίως) στη διαβητική αμφιβλοστροειδοπάθεια αξιολογήθηκαν σε μία ανοικτή, ελεγχόμενη με NPH μελέτη (η NPH χορηγήθηκε δις ημερησίως) διάρκειας 5 ετών, σε 1.024 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, στην οποία διερευνήθηκε η εξέλιξη της αμφιβλοστροειδοπάθειας σε 3 ή περισσότερα βήματα με την κλίμακα της Μελέτης Πρώμης Αντιμετώπισης της Διαβητικής Αμφιβλοστροειδοπάθειας (ETDRS) μέσω φωτογράφισης του βυθού. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ως προς την εξέλιξη της διαβητικής αμφιβλοστροειδοπάθειας κατά τη σύγκριση της ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/ml και της ινσουλίνης NPH.

Μελέτη εκβάσεων μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας και ασφάλειας

Η μελέτη ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) ήταν μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, παραγοντικού σχεδιασμού 2x2 μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 12.537 συμμετέχοντες με υψηλό καρδιαγγειακό (KA) κίνδυνο και διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) ή διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT) (12% των συμμετεχόντων) ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (που αντιμετωπίστηκαν με ≤1 από στόμαχος χορηγούμενο αντιδιαβητικό παράγοντα) (88% των συμμετεχόντων). Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml (n=6.264), που τιποτούθηκε για την επίτευξη FPG ≤95 mg/dl (5,3 mM), ή καθιερωμένη φροντίδα (n=6.273). Το πρώτο συν-πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν ο χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση θανάτου KA αιτιολογίας, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (EM), ή μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και η δεύτερη συν-πρωτεύουσα έκβαση ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν ο χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε από τα πρώτα συν-πρωτεύοντα συμβάματα, ή μέχρι τη διαδικασία επαναγγείωσης (στεφανιαίου, καρτιζιδίου ή περιφερικών), ή τη νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τη θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας και μία σύνθετη μικροαγγειακή έκβαση. Η ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml δεν μετέβαλε το σχετικό κίνδυνο εμφάνισης KA νόσου και θνητότητας KA αιτιολογίας σε σύγκριση με την καθιερωμένη φροντίδα. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ της ινσουλίνης glargine και της καθιερωμένης φροντίδας ως προς τις δύο συν-πρωτεύουσες εκβάσεις για το οποιοδήποτε σύνθετο καταληκτικό σημείο που περιλαμβάνει αυτές τις εκβάσεις για τη θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας ή τη σύνθετη μικροαγγειακή έκβαση. Η μέση δόση της ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/ml κατά το τέλος της μελέτης ήταν 0,42 U/kg. Κατά την αρχική μέτρηση, οι συμμετέχοντες είχαν διάμεση τιμή HbA1c 6,4% και οι διάμεσες τιμές της HbA1c κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής κυμάνονταν από 5,9 έως 6,4% στην ομάδα που έλαβε ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml και 6,2% έως 6,6% στην ομάδα που έλαβε την καθιερωμένη φροντίδα καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης. Τα ποσοστά σοβαρής υπογλυκαιμίας (συμμετέχοντες που επηρεάστηκαν ανά 100 συμμετέχοντες-έτη έκθεσης) ήταν 1,05 για την ομάδα που έλαβε ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml και 0,30 για την ομάδα που έλαβε καθιερωμένη φροντίδα ενώ τα ποσοστά επιβεβαιωμένης ή σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν 7,71 για την ομάδα που έλαβε ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml και 2,44 για την ομάδα που έλαβε καθιερωμένη φροντίδα. Κατά την πορεία αυτής της μελέτης διάρκειας 6 ετών, το 42% των ατόμων που ήταν στην ομάδα της ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/ml δεν εμφάνισαν οποιοδήποτε υπογλυκαιμία. Κατά την τελευταία επίσκεψη κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής, παρατηρήθηκε μέση αύξηση του σωματικού βάρους από την αρχική μέτρηση κατά 1,4 kg στην ομάδα που έλαβε ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml και μία μέση μείωση 0,8 kg στην ομάδα που έλαβε καθιερωμένη φροντίδα.

5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή

Σε υγιή άτομα και διαβητικούς ασθενείς, οι συγκεντρώσεις της ινσουλίνης στον ορό επέδειξαν μία

βραδύτερη και πιο παρατεταμένη απορρόφηση, γεγονός που οδηγεί σε ένα πιο επίπεδο προφίλ συγκεντρώσεων-χρόνου μετά από υποδόρια ένεση του Toujeo σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml. Τα προφίλ φαρμακοκινητικής ήταν σε συμφωνία με τη φαρμακοδυναμική δράση του Toujeo. Επίπεδο σταθερής κατάσταση εντός του θεραπευτικού εύρους επιτυγχάνεται μετά από 3-4 ημέρες ημερήσιας χορήγησης του Toujeo. Μετά από υποδόρια ένεση του Toujeo, η διακύμανση στον ίδιο ασθενή, που ορίζεται ως ο συντελεστής μεταβλητότητας της έκθεσης στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια 24 ωρών, ήταν χαμηλή σε σταθερή κατάσταση (17,4%).

Βιοτασσεχηματισμός

Μετά από υποδόρια ένεση ινσουλίνης glargine, η ινσουλίνη glargine μεταβολίζεται ταχέως στο καρβοξυλικό άκρο της β-αλυσίδας με σχηματισμό των δύο ενεργών μεταβολιτών M1 (21A-Gly-insulin) και M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulin). Στο πλάσμα, η κύρια κυκλοφορούσα ουσία είναι ο μεταβολίτης M1. Η έκθεση στον M1 αυξάνει με τη χορηγούμενη δόση της ινσουλίνης glargine. Τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά ευρήματα δείχνουν ότι η δράση της υποδόριας ένεσης με ινσουλίνη glargine βασίζεται κυρίως στην έκθεση στον M1. Η ινσουλίνη glargine και ο μεταβολίτης M2 δεν ήταν ανιχνεύσιμα στη συντριπτική πλειοψηφία των ατόμων, και όταν ήταν ανιχνεύσιμα η συγκέντρωσή τους ήταν ανεξάρτητη από τη χορηγούμενη δόση και το σκεύασμα της ινσουλίνης glargine.

Αποβολή

Όταν χορηγήθηκε ενδοφλεβίως ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της ινσουλίνης glargine και της ανθρώπινης ινσουλίνης ήταν συγκρίσιμος. Ο χρόνος ημίσειας ζωής μετά από υποδόρια χορήγηση του Toujeo καθορίζεται από το ρυθμό απορρόφησης από τον υποδόριο ιστό. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του Toujeo μετά από υποδόρια ένεση είναι 18-19 ώρες ανεξαρτήτως της δόσης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκάλυπουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ψευδάργυρος χλωριούχος, Μετακρεσόλη, Γλυκερόλη, Υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH), Νάτριο υδροξειδίου (για τη ρύθμιση του pH), Ύδωρ για ενέσιμα.

6.2 Ασυμβατότητες

Το Toujeo δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να αραιώνεται με οποιαδήποτε άλλη ινσουλίνη ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Η ανάμειξη ή η αραιώση του Toujeo μεταβάλλει το προφίλ χρόνου/δράσης του και η ανάμειξη προκαλεί το σχηματισμό ιζήματος.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες.

Διάρκεια ζωής μετά την πρώτη χορήγηση της συσκευής τύπου πέννας.

Το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να φυλάσσεται για μία μέγιστη περίοδο 4 εβδομάδων σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C και μακριά από την απευθείας έκθεση σε ζέση ή την απευθείας έκθεση στο φως. Οι συσκευές τύπου πέννας που χρησιμοποιούνται δεν πρέπει να φυλάσσονται στο ψυγείο. Το καπάκι της συσκευής τύπου πέννας πρέπει να τοποθετείται και πάλι στην πένα μετά από κάθε ένεση για να προστατευτεί από το φως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Πριν από την πρώτη χρήση

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C). Μην καταψύχετε και μην τοποθετείτε δίπλα στα τοιχώματα του καταψύκτη ή δίπλα σε παγοκύστη. Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στο εξωτερικό χάρτινο κουτί για να προστατευτεί από το φως.

Μετά την πρώτη χορήγηση ή κατά τη μεταφορά ως εφεδρική.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας

Φυσίγγιο (άχρωμο γυαλί τύπου 1) με μαύρο έμβολο (ελαστικό από βρωμοβουτύλιο) και στεγανοποιημένο πώμα (αλουμίνιο) με πώμα (φύλλο ισοπρενίου και ελαστικό βρωμοβουτύλιο). Το φυσίγγιο είναι σφραγισμένο σε μία συσκευή χορήγησης ένεσης τύπου πέννας μιας χρήσης. Κάθε φυσίγγιο περιέχει 1,5 ml διαλύματος. Διατίθενται συσκευασίες των 1, 3, 5 και 10 συσκευιών τύπου πέννας. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. Οι βελόνες δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πριν από την πρώτη χρήση, η συσκευή τύπου πέννας πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου για τουλάχιστον 1 ώρα πριν από τη χρήση. Πριν από τη χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας Toujeo SoloStar, πρέπει να διαβάονται προσεκτικά οι Οδηγίες Χρήσης που περιλαμβάνονται στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης. Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Toujeo SoloStar πρέπει να χρησιμοποιείται όπως συνιστάται σε αυτές τις οδηγίες χρήσης (βλ. παράγραφο 4.2). Το φυσίγγιο πρέπει να επιθεωρείται πριν από τη χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο, χωρίς ορατά στερεά σωματίδια και εάν έχει πυκνότητα όμοια με εκείνη του υδάτος. Επειδή το Toujeo είναι διάλυμα, δεν χρειάζεται ανάδευση πριν από τη χρήση. Πριν από κάθε ένεση πρέπει να ελέγχεται πάντοτε η ετικέτα της ινσουλίνης προς αποφυγή σφαλμάτων κατά τη φαρμακευτική αγωγή μεταξύ του Toujeo και άλλων ινσουλινών. Η περιεκτικότητα «300» επισημαίνεται με μελι-χρυσά γράμματα στην ετικέτα (βλ. παράγραφο 4.4). Μια σύριγγα δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιείται για την αφαίρεση του Toujeo από το φυσίγγιο της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας SoloStar ή διαφορετικά μπορεί να προκύψει σοβαρή υπερδοσολογία (βλ. παράγραφο 4.2). Οι βελόνες πρέπει να απορρίπτονται αμέσως μετά τη χρήση. Μια νέα αποστειρωμένη βελόνα πρέπει να τοποθετείται πριν από κάθε ένεση. Η επαναχρησιμοποίηση των βελόνων αυξάνει τον κίνδυνο απόφραξης των βελόνων, η οποία ενδέχεται να προκαλέσει υποδοσολογία ή υπερδοσολογία. Χρησιμοποιώντας μια νέα αποστειρωμένη βελόνα για την κάθε ένεση, επίσης, μειώνει τον κίνδυνο επιμόλυνσης και λοίμωξης. Στην περίπτωση απόφραξης βελόνας, οι ασθενείς πρέπει να ακολουθούν τις οδηγίες που περιγράφονται στο Βήμα 3 των Οδηγιών Χρήσης που συνοδεύουν το φύλλο οδηγιών χρήσης (βλ. παράγραφο 4.2). Οι χρησιμοποιημένες βελόνες πρέπει να απορρίπτονται σε περιέκτη με προστασία από διάτρηση ή να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Οι άδειες συσκευές τύπου πέννας δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιούνται εκ νέου και θα πρέπει να απορρίπτονται κατάλληλα. Για την πρόληψη πιθανής μετάδοσης νόσου, η συσκευή τύπου πέννας δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιείται για περισσότερα από ένα άτομο, ακόμα και αν η βελόνα αλλάζεται (βλ. παράγραφο 4.2).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/133/033, EU/1/00/133/034, EU/1/00/133/035, EU/1/00/133/036

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Ιουνίου 2000, Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Ιουνίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

06/2015

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

Λανική τιμή Toujeo Solostar: 57,63€

Βοηθήστε να γίνει τα φάρμακα πιο ασφαλή και αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

Οδηγίες προς τους Συγγραφείς

ΓΕΝΙΚΑ

Η Επιθεώρηση Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου δημοσιεύει τις ακόλουθες κατηγορίες άρθρων: πρωτότυπες εργασίες, ανασκοπήσεις, ενδιαφέρουσες περιπτώσεις, γράμματα προς τον εκδότη και άρθρα σύνταξης.

Η διαδικασία υποβολής των άρθρων γίνεται μόνο μέσω της ηλεκτρονικής διεύθυνσης του περιοδικού (info@emprakan.gr) με τίτλο ηλεκτρονικού γράμματος: **Υποβολή άρθρου για το περιοδικό «Επιθεώρηση Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου»**. Στην ηλεκτρονική αυτή διεύθυνση θα πρέπει να επισυνάπτεται υπό μορφή αρχείου word (.doc ή .docx) η εργασία που υποβάλλεται προς κρίση και δυναμική δημοσίευση. Η εργασία θα ελέγχεται από έναν τουλάχιστον σύμβουλο έκδοσης, ο οποίος θα αποφασίζει εάν η υποβαλλόμενη εργασία χρήζει περαιτέρω κρίσης από εξωτερικούς συνεργάτες-κριτές. Μετά την αρχική αξιολόγηση, ο Πρόεδρος της Συντακτικής Επιτροπής αποφασίζει για το εάν η υποβληθείσα εργασία γίνεται δεκτή, χρειάζεται τροποποιήσεις και επανεκτίμηση ή τέλος δε γίνεται δεκτή προς δημοσίευση.

Η έκταση των πρωτότυπων εργασιών και των ανασκοπήσεων δεν θα πρέπει να ξεπερνά τις 3.000 λέξεις. Η έκταση των γραμμάτων προς τον εκδότη και των ενδιαφερουσών περιπτώσεων δεν θα πρέπει να ξεπερνά τις 1.000 λέξεις. Η έκταση των κειμένων, όπως μετράται παραπάνω, δεν περιλαμβάνει περίληψη, βιβλιογραφία, πίνακες και εικόνες.

Θα πρέπει να χρησιμοποιείται γραμματοσειρά times new roman, μέγεθος 12, διπλό διάστιχο, αριστερή στοίχιση παραγράφων. Οι βιβλιογραφίες των πρωτότυπων εργασιών θα πρέπει να είναι μέχρι 30, των ανασκοπήσεων μέχρι 50, των ενδιαφερουσών περιπτώσεων μέχρι 10 και των γραμμάτων προς τον εκδότη μέχρι 6. Οι Πίνακες και οι Εικόνες δεν θα πρέπει να ξεπερνούν τις 6 (πίνακες και εικόνες).

Η αρίθμηση των σελίδων αρχίζει από τη σελίδα τίτλου σε κάθε υποβαλλόμενη εργασία.

Τα άρθρα σύνταξης συγγράφονται από τα μέλη της Συντακτικής Επιτροπής ή κατόπιν πρόσκλησης από τη Συντακτική Επιτροπή του περιοδικού.

ΜΟΡΦΗ ΥΠΟΒΑΛΛΟΜΕΝΗΣ ΠΡΟΣ ΚΡΙΣΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, τα πλήρη ονόματα των συγγραφέων, το νοσοκομείο, την κλινική ή εργαστήριο που πραγματοποιήθηκε η εργασία ή εργάζονται οι συγγραφείς (σε ελληνικά και αγγλικά). Σε πολυσυγγραφικό άρθρο, μετά από το επώνυμο κάθε συγγραφέα, να δίνεται αριθμητικός εκθέτης που να παραπέμπει πιο κάτω στο νοσηλευτικό ίδρυμα κάθε συγγραφέα ξεχωριστά. Επιπρόσθετα, βραχύς τίτλος (μέχρι 50 χαρακτήρες) και τα πλήρη στοιχεία του συγγραφέα υπεύθυνου για την επικοινωνία (πλήρης ταχυδρομική διεύθυνση, ηλεκτρονική διεύθυνση, fax, τηλέφωνο επικοινωνίας). Η δεύτερη σελίδα θα πρέπει να περιλαμβάνει βραχεία περίληψη σε ελληνικά και αγγλικά όχι μεγαλύτερη από

300 λέξεις. Περίληψη δεν υποβάλλεται για τα άρθρα σύνταξης, τις ενδιαφέρουσες περιπτώσεις και τα γράμματα προς τον Εκδότη. Η περίληψη (ελληνικά – αγγλικά) των πρωτότυπων εργασιών θα πρέπει να περιλαμβάνει τις εξής υποενότητες: υπόβαθρο, μέθοδοι, αποτελέσματα και συμπέρασμα. Στις ανασκοπήσεις, η περίληψη θα έχει τη μορφή ενιαίου κειμένου.

Οι πρωτότυπες εργασίες θα πρέπει να δομούνται σε υποενότητες: εισαγωγή, μεθοδολογία, αποτελέσματα, συζήτηση. Η μεθοδολογία μπορεί να περιλαμβάνει περαιτέρω υποενότητες: σχεδιασμός μελέτης, πληθυσμός μελέτης (κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού), μετρήσεις, στατιστική ανάλυση.

Οι ανασκοπήσεις και τα άρθρα σύνταξης θα πρέπει να χωρίζονται σε ενότητες ανάλογα με τη θεματολογία. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις θα πρέπει να δομούνται σε: εισαγωγή, περιγραφή ή παρουσίαση της περίπτωσης και συζήτηση.

Τα γράμματα προς τον Εκδότη δε χρήζουν συστηματοποιημένης σε υποενότητες δομής, αλλά μπορεί να έχουν υποενότητες ανάλογα με το θέμα. Η θεματολογία των γραμμάτων προς τον Εκδότη μπορεί να περιλαμβάνει κριτική θεώρηση των αναγνωστών σε άρθρα που έχουν δημοσιευτεί σε παλαιότερο τεύχος του περιοδικού ή κριτική θεώρηση εργασιών που έχουν δημοσιευτεί πρόσφατα σε ξενόγλωσσα περιοδικά.

Οι αναφορές στη βιβλιογραφία θα πρέπει να έχουν μορφοποιηθεί ως εκθέτες και να τοποθετούνται μετά τα σημεία στίξης, όπως για παράδειγμα στο τέλος αυτής της πρότασης. 5,6,8-12, 25

Ευχαριστίες αναφέρονται μετά το πέρας του κύριου κειμένου και πριν από τις βιβλιογραφικές αναφορές.

Η βιβλιογραφία συντάσσεται σύμφωνα με το σύστημα Vancouver. Σε άρθρα με >6 συγγραφείς αναφέρονται μόνο οι 3 πρώτοι και προστίθεται et al. Παράδειγμα βιβλιογραφίας άρθρου σε περιοδικό και κεφάλαιο σε βιβλίο αντίστοιχα:

1. Richardson A, Payne E, Younger N et al. Multiple targets of nitric oxide in the tricarboxylic acid cycle of *Salmonella enterica* serovar typhimurium. *Cell Host Microbe*. 2011;10:33-43.
2. Tsioufis C, Thomopoulos C, Stefanadis C. Essential hypertension and dysfunctional vascular endothelium. In: D. Tousoulis and C. Stefanadis. Editors. Risk factors and vascular endothelium. 1st Edition. New York, Nova Biomedical Press;2011, p.334-359.

Οι πίνακες υποβάλλονται μετά τη βιβλιογραφία. Κάθε πίνακας φέρει αραβική αρίθμηση σχετική με τη σειρά που αναφέρεται στο κείμενο. Η επικεφαλίδα του πίνακα πρέπει να είναι βραχεία και να περιγράφει πλήρως τα δεδομένα του πίνακα. Οι συντμήσεις του πίνακα θα πρέπει να επεξηγούνται σε λεζάντα κάτω από τον πίνακα. Οι συντμήσεις στον πίνακα παρουσιάζονται στη λεζάντα κατά αλφαβητική σειρά.

Οι εικόνες θα πρέπει να υποβάλλονται στο ίδιο ή διαφορετικό αρχείο (π.χ. powerpoint). Οι λεζάντες των εικόνων θα πρέπει να δίνονται αμέσως μετά τους πίνακες ή την βιβλιογραφία (εφόσον δεν υπάρχουν πίνακες) και με συνοπτικό τρόπο να περιγράφουν την εικόνα.

ΣΥΝΟΔΕΥΤΙΚΟ ΕΝΤΥΠΟ ΥΠΟΒΟΛΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Συμπληρώστε όλα τα σημεία του εντύπου.

Είδος άρθρου (σημειώστε μόνο ένα):

- Ερευνητική εργασία
- Ανασκόπηση
- Βραχεία ανασκόπηση
- Βραχεία δημοσίευση
- Ειδικό άρθρο
- Γράμμα στη Σύntαξη
- Άλλο _____

Τίτλος: _____

Υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας: _____

Διεύθυνση: _____

Τηλέφωνο: _____ FAX: _____ e-mail: _____

Επιβεβαιώστε την πληρότητα της υποβολής της εργασίας σας, σημειώνοντας όλα τα παρακάτω σημεία:

- Τίτλος στα Ελληνικά και στα Αγγλικά
- Ονόματα συγγραφέων στα Ελληνικά και στα Αγγλικά
- Κέντρο προέλευσης της εργασίας στα Ελληνικά και στα Αγγλικά
- Δομημένη περίληψη στα Ελληνικά και στα Αγγλικά
- Έως πέντε λέξεις ευρετηριασμού στα Ελληνικά και Αγγλικά
- Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων ΝΑΙ ΟΧΙ

Δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1. Όλοι οι συγγραφείς της εργασίας συμφωνούν με το περιεχόμενό της και με την υποβολή της στα Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής.

2. Το ίδιο κείμενο ή τα αποτελέσματα της εργασίας ή μέρος αυτών δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε κανένα άλλο ελληνικό ή ξένο περιοδικό.

Ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας _____

(υπογραφή)

5^ο ΑΚΡΟΠΟΛΙΣ 2016



Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα

Ετήσια συνάντηση ειδικών σε θέματα καρδιομεταβολικού κινδύνου: αμφιλεγόμενα θέματα αιχμής

8 - 10 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2016
ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ ROYAL OLYMPIC, ΑΘΗΝΑ

ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΘΟΥΝ ΜΟΡΙΑ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ CME-CPD CREDITS

Υπό την Αιγίδα των

Υπουργείου Υγείας

International Chair on Cardiometabolic Risk (ICCR)

Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών (Ι.Σ.Α.)



**ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ
ΚΕΓΜ ΤΟΥΡΙΣΤΙΚΗΣ & ΣΥΝΕΔΡΙΑΚΗΣ
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΙΣ Α.Ε.**

Μιχαλακοπούλου 27, 115 28 Αθήνα,
Τ. 210 7222 518. F. 210 7210 069
E. info@congressworld.gr,
reception@congressworld.gr
W. <http://www.congressworld.gr>



ΟΡΓΑΝΩΣΗ
Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου
για Αγγειακά Νοσήματα
Ιακ. Δραγάτσι 8, 185 35 Πειραιάς
(Οροφος 4 - Γραφείο 1) t / f: 210 4953646
e: info@empakan.gr, w: www.empakan.gr



Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα

12^ο ΕΤΗΣΙΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

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

Ξενοδοχείο DIVANI METEORA
Καλαμπάκα, 24-27/02/2017

Υπό την Αιγίδα του



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

Θα χορηγηθούν μόρια Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης CME - CPD Credits



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



ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ - ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ - ΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ
ΚΕΓΜ Τουριστικές & Συνεδριακές Επιχειρήσεις Α.Ε.
Μιχαλακοπούλου 27, 115 28 Αθήνα
Τ. 210 7222 518, F. 210 7210 069
E. info@congressworld.gr, reception@congressworld.gr
W. http://www.congressworld.gr

10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου



ΟΡΓΑΝΩΣΗ



ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
ΓΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΘΟΥΝ ΜΟΡΙΑ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

22 - 25 Ιουνίου 2017
HOTEL ELITE CITY RESORT
ΚΑΛΑΜΑΤΑ



ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ



ΥΠΟΒΟΛΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ:

01/02/2017 έως 01/06/2017

Πληροφορίες: www.empakan-synedrio2017.gr
info@empakan-synedrio2017.gr



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



ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ - ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ - ΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ
CONGRESS WORLD EVENT TRAVEL E.E.
Μαιάνδρου 23, 115 28 Αθήνα
Τ. 210 7222 518, F. 210 7210 069
E. info@congressworld.gr, reception@congressworld.gr
W. <http://www.congressworld.gr>

ΣΥΝΤΕΤΜΜΗΝΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ PREVENAR 13

Πνευμονιοκοκκικής πολυσακχαριδικός ορότυπος
1¹, 3¹, 4¹, 5¹, 6A¹, 6B¹, 7F¹, 9V¹, 14¹, 18C¹, 19A¹, 19F¹, 23F¹

(Συζευγμένος με την CRM₁₉₇ πρωτεΐνη-φορέα και προσροφημένος σε φωσφορικό αργίλιο)
ΕΝΣΙΜΟ ΕΝΑΪΦΡΗΜΑ 0,5 ML/PF.SYR

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Ενεργητική ανοσοποίηση για την πρόληψη της δισειδευτικής νόσου, της πνευμονίας και της οξείας μέσης ωτίτιδας που προκαλούνται από το *Streptococcus pneumoniae* σε βρέφη, παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 εβδομάδων έως 17 ετών. Ενεργητική ανοσοποίηση για την πρόληψη της δισειδευτικής νόσου και της πνευμονίας που προκαλούνται από το *Streptococcus pneumoniae*, σε ενήλικες ≥ 18 ετών και στους ηλικιωμένους. Η χρήση του Prevenar 13 πρέπει να καθορίζεται με βάση τις επίσημες συστάσεις, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο της δισειδευτικής νόσου και της πνευμονίας στις διάφορες ηλικιακές ομάδες, υποκείμενες συνστροφές όπως και τη διακείμενη στην επιδημιολογία των ορότυπων στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές. **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Υπερευαίσθηση στις δραστικές ουσίες, σε κάποιο από τα έκδοχα ή στη διφθερική αναστολή. Όπως και με τα άλλα εμβόλια, η χορήγηση του Prevenar 13 θα πρέπει να αναβάλλεται σε άτομα που υποφέρουν από οξεία, σοβαρή εμπύρετη νόσο. Πατόσο, η παρουσία μίας ελάσσους λοίμωξης, όπως ένα κρυολόγημα, δεν θα πρέπει να οδηγεί σε αναβολή του εμβολιασμού. **ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ:** Το Prevenar 13 δεν πρέπει να χορηγείται ενδογαστρικά. Όπως με όλα τα ενσίμια εμβόλια, πρέπει να είναι άμμοσα διασθένη η κατάλληλη ιατρική θεραπεία και επίβλεψη κατά τη σπάνια περίπτωση ενός αναφυλακτικού επεισοδίου μετά από τη χορήγηση του εμβολίου. Αυτό το εμβόλιο δεν πρέπει να χορηγείται ως μια ενδομυϊκή ένεση σε άτομα με θρομβοπενία ή άλλη διαταραχή της πήξης του αίματος που μπορεί να συνιστά αντένδειξη για ενδομυϊκή ένεση, αλλά μπορεί να χορηγείται υποδορίως εάν το δυνητικό όφελος ανιστάσθιζε ξεκθάρα τους κινδύνους. Το Prevenar 13 θα προστατεύει μόνο από τους ορότυπους του *Streptococcus pneumoniae* που περιέχονται στο εμβόλιο και δε θα προστατεύει από άλλους μικροοργανισμούς που προκαλούν δισειδευτική νόσο, πνευμονία ή μέση ωτίτιδα. Όπως με κάθε εμβόλιο, το Prevenar 13 ενδέχεται να μην προστατεύει από την πνευμονιοκοκκική νόσο όλα τα άτομα στα οποία χορηγείται. Για τα πλέον πρόσφατα επιδημιολογικά στοιχεία στη χώρα σας, συμβουλευθείτε τον αρμόδιο εθνικό οργανισμό. Άτομα με διαταραχή στην ανοσολογική απόκριση, είτε οφειλόμενη σε κρήση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, γενετική ανωμαλία, λοίμωξη από τον ή ανθρωπίνης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή άλλες αιτίες, μπορεί να έχουν μειωμένη ανταμωτική απόκριση στην ενεργητική ανοσοποίηση. Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας και ανοσογονικότητας για περιορισμένο αριθμό ατόμων με δρεπανοκυτταρική νόσο, λοίμωξη από HIV ή μεταμόσχευση οργάνων ανοσοποιητικών κυττάρων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία ασφαλείας και ανοσογονικότητας για το Prevenar 13 σε άτομα άλλων ειδικών ανοσοκατασταλμένων ομάδων (π.χ. με κοκοήθειες ή νερωσιωκό σύνδρομο) και ο εμβολιασμός θα πρέπει να αξιολογείται ανά ασθενή. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικό «ελεύθερο νατρίου». Βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών Σε κλινικές μελέτες, το Prevenar 13 προκάλεσε μία ανοσολογική ανταπόκριση σε όλους τους 13 ορότυπους που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο. Η ανοσολογική απόκριση για τον ορότυπο 3 μετά την αναμνηστική δόση δεν ήταν αυξημένη πάνω από τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν μετά την αρχική σειρά εμβολιασμού σε βρέφη η κλινική συσχέτιση αυτής της παρατήρησης σχετικά με την πρόκληση ανοσοποιητικής μνήμης έναντι του ορότυπου 3 είναι άγνωστη. Τα ποσοστά των συμμετεκτινών που ανταποκρίθηκαν με επαρκή επαγωγή λειτουργικών αντισωμάτων (τίτλο OPA ≥ 1:8) στους ορότυπους 1, 3 και 5 ήταν υψηλά. Πατόσο, οι γεωμετρικοί μέσοι τίτλοι των λειτουργικών αντισωμάτων (OPA) ήταν χαμηλότεροι έναντι κάθε ενός από τους υπόλοιπους πρόσθετους ορότυπους του εμβολίου η κλινική συσχέτιση αυτής της παρατήρησης σχετικά με την προστατευτική δραστικότητα είναι άγνωστη. Περιορισμένα στοιχεία έχουν δείξει ότι το 7-δύναμο Prevenar [σεριό αρχικής ανοσοποίησης τριών δόσεων] επάγει αποδεκτική ανοσολογική απόκριση σε βρέφη με δρεπανοκυτταρική νόσο με ένα προφίλ ασφαλείας παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ομάδα μη υψηλού κινδύνου. Παιδιά νεότερα των 2 ετών πρέπει να λάβουν το κατάλληλο για την ηλικία τους σχήμα εμβολιασμού με Prevenar 13. Η χρήση του συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου δεν αντικαθιστά τη χρήση του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου σε παιδιά ηλικίας ≥ 2 ετών με καταστάσεις που τα προδιαθέτουν σε αυξημένο κίνδυνο δισειδευτικής νόσου οφειλόμενης σε *Streptococcus pneumoniae* (όπως δρεπανοκυτταρική νόσο, ασπληνία, λοίμωξη με HIV, χρόνια νόσο ή ανοσοκαταστολή). Οποτέδήποτε συστήνεται, παιδιά σε κίνδυνο ηλικίας ≥ 24 μηνών που έχουν ανοσοποιηθεί αρχικά με Prevenar 13, θα πρέπει να λαμβάνουν 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο. Το διάστημα μεταξύ του 13-δύναμου συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου (Prevenar 13) και του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου δεν πρέπει να είναι μικρότερο των 8 εβδομάδων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να υποδεικνύουν εάν η χορήγηση του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου σε παιδιά που δεν είναι ή είχαν ανοσοποιηθεί με Prevenar 13, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ανταπόκριση σε επόμενες δόσεις του Prevenar 13. Κατά τη χορήγηση της αρχικής σειράς ανοσοποίησης σε ιδιαίτερα πρόωρα βρέφη (διάρκεια κύησης ≤ 28 εβδομάδες), θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο πιθανός κίνδυνος άπνοιας και η ανάγκη παρακολούθησης της αναπνευστικής λειτουργίας για τα 48-72 ώρες, και ιδιαίτερα για τα βρέφη με προηγούμενο ιστορικό αναπνευστικής ανωριμότητας. Δεδομένου ότι το όφελος του εμβολιασμού σε αυτή την ομάδα βρεφών είναι υψηλό, ο εμβολιασμός δε θα πρέπει να αναστέλλεται ή να καθυστερεί. Για ορότυπους του εμβολίου, η προστασία έναντι της μέσης ωτίτιδας αναμένεται να είναι μικρότερη από την προστασία έναντι της δισειδευτικής νόσου. Επειδή η μέση ωτίτιδα προκαλείται από πολλούς μικροοργανισμούς εκτός των πνευμονιοκοκκικών ορότυπων που περιέχονται στο εμβόλιο, η προστασία από μέση ωτίτιδα οποιασδήποτε αιτιολογίας αναμένεται να είναι μικρή. Όταν το Prevenar 13 χορηγείται ταυτόχρονα με το Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), τα ποσοστά των εμπύρετων αντιδράσεων είναι παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν με την ταυτόχρονη χορήγηση του Prevenar (7-δύναμο) και του Infanrix hexa. Παρατηρήθηκαν αυξημένα ποσοστά αναφοράς σπασμών (με ή χωρίς πυρετό) και υποτονικού υποσπινθηρικού επεισοδίου (HHE) με ταυτόχρονη χορήγηση του Prevenar 13 και του Infanrix hexa. Η αντιπυρετική θεραπεία πρέπει να εφαρμόζεται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας για τα παιδιά με διαταραχές με ορισμούς ή με ιστορικό πυρετικών σπασμών και για όλα τα παιδιά που παίρνουν Prevenar 13 ταυτόχρονα με εμβόλια που περιέχουν ολόκληρα κύτταρα κοκκίτη. **ΑΝΑΠΕΙΡΝΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Η ανάλυση των ποσοστών αναφοράς μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου υποδεικνύει έναν πιθανό αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σπασμών, με ή χωρίς πυρετό, και ΗΗΕ όταν συγκρίθηκαν ομάδες που ανέφεραν χρήση του Prevenar 13 με το Infanrix hexa με εκείνες που ανέφεραν χρήση μόνο του Prevenar 13. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για όλες τις ηλικιακές ομάδες, αναγράφονται σε αυτή την παράγραφο ανά κατηγορία οργανικού συστήματος σε φθίνουσα σειρά συχνότητας και σε σοβαρότητα. Η συχνότητα καθορίζεται ως εξής: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). **Βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών:** Η ασφάλεια του εμβολίου αξιολογήθηκε σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες όπου 14.267 δόσεις χορηγήθηκαν σε 4.429 υγιή βρέφη από την ηλικία των 6 εβδομάδων στον πρώτο εμβολιασμό και ηλικίας 11-16 μηνών στην αναμνηστική δόση. Σε όλες τις μελέτες σε βρέφη, το Prevenar 13 συχορηγήθηκε με καθιερωμένα παιδιατρικά εμβόλια. Επίσης αξιολογήθηκε η ασφάλεια σε 354 προηγούμενως με εμβολιασμένα παιδιά (ηλικίας από 7 μηνών έως 5 χρονών). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών ήταν αντιδράσεις στο σημείο εμβολιασμού, πυρετός, ευερεθιστότητα, μειωμένη όρεξη, και αυξημένος και/ή μειωμένος ύπνος. Σε μία κλινική μελέτη σε βρέφη που εμβολιάστηκαν τον 2^ο, 3^ο και 4^ο μήνα της ηλικίας τους, αναφέρθηκε πυρετός ≥ 38°C σε υψηλότερο ποσοστό μεταξύ των βρεφών που έλαβαν Prevenar (7-δύναμο) ταυτόχρονα με Infanrix hexa (28,3% έως 42,3%) σε σχέση με βρέφη που έλαβαν μόνο Infanrix hexa (15,6% έως 23,1%). Μετά από μία αναμνηστική δόση σε ηλικία 12 έως 15 μηνών, αναφέρθηκε πυρετός ≥ 38°C στο 50,0% των βρεφών που έλαβαν Prevenar (7-δύναμο) και Infanrix hexa ταυτόχρονα, σε σύγκριση με το 33,6% των βρεφών που έλαβαν Infanrix

hexa μόνο. Οι αντιδράσεις αυτές ήταν κυρίως μέτριες (μικρότερη ή ίση με 39°C) και παροδικές. Μία αύξηση των αντιδράσεων στο σημείο εμβολιασμού αναφέρθηκε σε παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 12 μηνών συγκρινόμενα με τα ποσοστά που παρατηρήθηκαν σε βρέφη κατά τη διάρκεια της αρχικής σειράς ανοσοποίησης με Prevenar 13. **Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από κλινικές μελέτες:** Σε κλινικές μελέτες, το προφίλ ασφαλείας του Prevenar 13 ήταν παρόμοιο με αυτό του Prevenar. Οι ακόλουθες συχνότητες βασίζονται στις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αξιολογήθηκαν στις κλινικές μελέτες του Prevenar 13: **Πολύ συχνές:** Μειωμένη όρεξη, πυρετός, ευερεθιστότητα, κάθε ερυθρότητα στο σημείο εμβολιασμού, σκλήρυνση/πρήξιμο ή άλγος/ευαισθησία, υπνηλία, πτωχή ποιότητα ύπνου, ερυθρότητα στο σημείο εμβολιασμού ή σκλήρυνση/πρήξιμο > 2,5 cm-7,0 cm (μετά τη βρεφική σειρά ανοσοποίησης). **Όχι συχνές:** Σπασμοί [συμπεριλαμβανομένων των πυρετικών σπασμών], κνίδωση ή εξάνθημα ομοιάζον με κνιδωτικό, ερυθρότητα στο σημείο εμβολιασμού, σκλήρυνση/πρήξιμο > 7,0 cm, κλάμα. **Σπάνιες:** Αντίδραση υπερεαισθησίας συμπεριλαμβανομένου του οίδηματος προσώπου, δύσπνοιας, βρογχόσπασμου, υποτονικού-υποσπινθηρικού επεισοδίου. **Ανεπιθύμητες αντιδράσεις του Prevenar 13 που βασίζονται στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία:** Παρότι οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις του φαρμάκου δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες του Prevenar 13 σε βρέφη και παιδιά, θεωρούνται ως ανεπιθύμητες ενέργειες του Prevenar 13, καθώς αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία. Καθώς οι αντιδράσεις αυτές προήλθαν από αυθάρμτες αναφορές, οι συχνότητες δεν μπορούσαν να καθοριστούν και ως εκ τούτου θεωρούνται ως μη γνωστές. Λεμφαδενοπάθεια [εντοπίζεται στην περιοχή του σημείου εμβολιασμού], αναφυλακτική/αναφυλακτοειδής αντίδραση συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας, αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερυθρότητα, κνίδωση στο σημείο εμβολιασμού, δερματίτιδα στο σημείο εμβολιασμού, κνησμός στο σημείο εμβολιασμού, έρσημ. **Πρόσθετες πληροφορίες σε ειδικούς πληθυσμούς:** Άπνοια σε ιδιαίτερα πρόωρα βρέφη (διάρκεια κύησης ≤ 28 εβδομάδες). **Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 έως 17 ετών:** Η ασφάλεια εκτιμήθηκε σε 592 (294 παιδιά ηλικίας 5 έως 10 ετών τα οποία είχαν προηγούμενες ανοσοποιήσεις με μία τουλάχιστον δόση του Prevenar και 298 παιδιά ηλικίας 10 έως 17 ετών τα οποία δεν είχαν λάβει πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών ήταν: **Πολύ συχνές:** Μειωμένη όρεξη, ευερεθιστότητα, κάθε ερυθρότητα στο σημείο εμβολιασμού, σκλήρυνση/πρήξιμο ή άλγος/ευαισθησία, υπνηλία, πτωχή ποιότητα ύπνου, ευαισθησία στο σημείο εμβολιασμού [συμπεριλαμβανομένης δυσκολίας στην κίνηση]. **Συχνές:** Κεφαλαλγία, έμετος, διάρροια, εξάνθημα, κνίδωση ή εξάνθημα ομοιάζον με κνιδωτικό, πυρετός. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν προηγούμενες παρατηρήσει σε βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών μπορεί επίσης να σκετίζονται και με αυτή την ηλικιακή ομάδα αλλά δεν παρατηρήθηκαν στη μελέτη αυτή πιθανόν λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος. **Επιπλέον πληροφορίες για τους ειδικούς πληθυσμούς:** Τα παιδιά και οι έφηβοι με δρεπανοκυτταρική νόσο, λοίμωξη από HIV ή μεταμόσχευση οργάνων ανοσοποιητικών κυττάρων παρουσιάζουν παρόμοιες συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων, με εξαίρεση τις κεφαλαλγίες, τον έμετο, τη διάρροια, την πυρετία, την κόπωση, την αρθραλγία και τη μυαλγία, η εμφάνιση των οποίων ήταν πολύ συχνή. **Ενήλικες ≥ 18 ετών και ηλικιωμένοι:** Η ασφάλεια εκτιμήθηκε σε 7 κλινικές μελέτες που συμπεριλάμβαναν 91.593 ενήλικες ηλικίας από 18 έως 101 ετών. Το Prevenar 13 χορηγήθηκε σε 48.806 ενήλικες, 2.616 (5,4%) ηλικίας 50 έως 64 ετών και 45.291 (92,8%) ηλικίας 65 ετών και άνω. Η μία από τις 7 μελέτες συμπεριλάμβανε ομάδα ενηλίκων (n=899) ηλικίας 18 έως 49 ετών που έλαβαν Prevenar 13 και δεν είχαν προηγούμενες εμβολιασθεί με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο. Από αυτούς που έλαβαν Prevenar 13, 1.916 ενήλικες είχαν προηγούμενες εμβολιασθεί με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο τουλάχιστον 3 χρόνια πριν από τη μελέτη εμβολιασμού και 46.890 ήταν ανεμβολιαστοί με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο. Τόση μικρότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών συνδέθηκε με άτομα μεγαλύτερης ηλικίας: ενήλικες ηλικίας > 65 ετών [ανεξάρτητα από προηγούμενη κατάσταση εμβολιασμού για πνευμονιοκοκκικό] ανέφεραν γενικότερα λιγότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις από τους νεότερους ενήλικες, με τις ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά πιο συχνές στους πιο νέους ενήλικες ηλικίας 18 έως 29 ετών. Συνολικά, οι κατηγορίες συχνότητας ήταν παρόμοιες για όλες τις ηλικιακές ομάδες, με εξαίρεση τον έμετο, ο οποίος ήταν πολύ συχνός (≥ 1/10) στους ενήλικες ηλικίας 18 έως 49 ετών και συχνός (≥ 1/100 έως < 1/10) σε όλες τις άλλες ηλικιακές ομάδες, ενώ η πυρετία ήταν πολύ συχνή στους ενήλικες ηλικίας 18 έως 29 ετών και συχνή σε όλες τις άλλες ηλικιακές ομάδες. **Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από κλινικές μελέτες:** Τοπικές αντιδράσεις και συστηματικά άλγος/ευαισθησία, κνίδωση, έμετος, διάρροια, εξάνθημα, κνίδωση ή εξάνθημα ομοιάζον με κνιδωτικό, πυρετός, σπασμοί, κνίδωση ή εξάνθημα ομοιάζον με κνιδωτικό, ερυθρότητα στο σημείο εμβολιασμού ή σκλήρυνση/πρήξιμο > 2,5 cm-7,0 cm (μετά τη βρεφική σειρά ανοσοποίησης). **Όχι συχνές:** Ναυτία, αντίδραση υπερεαισθησίας συμπεριλαμβανομένου του οίδηματος προσώπου, δύσπνοιας, βρογχόσπασμου, λεμφαδενοπάθεια εντοπιζόμενη στην περιοχή του σημείου εμβολιασμού, σκλήρυνση/πρήξιμο στο σημείο εμβολιασμού, άλγος/ευαισθησία στο σημείο εμβολιασμού (οξύ άλγος/ευαισθησία στο σημείο εμβολιασμού πολύ συχνό σε ενήλικες ηλικίας 18 έως 39 ετών), περιορισμός της κίνησης του βραχίονα [έντονος περιορισμός της κίνησης του βραχίονα πολύ συχνός σε ενήλικες ηλικίας 18 έως 39 ετών], αρθραλγία, μυαλγία. **Συχνές:** Έμετος [σε ενήλικες ηλικίας 50 ετών και άνω], πυρετία (πολύ συχνή σε ενήλικες ηλικίας 18 έως 29 ετών). **Όχι συχνές:** Ναυτία, αντίδραση υπερεαισθησίας συμπεριλαμβανομένου του οίδηματος προσώπου, δύσπνοιας, βρογχόσπασμου, λεμφαδενοπάθεια εντοπιζόμενη στην περιοχή του σημείου εμβολιασμού. Συνολικά, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν το Prevenar 13 χορηγήθηκε σε ενήλικες που είχαν προηγούμενες εμβολιασθεί με το πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο. **Επιπλέον πληροφορίες για τους ειδικούς πληθυσμούς:** Οι ενήλικες με λοίμωξη από HIV έχουν παρόμοιες συχνότητες ανεπιθύμητων αντιδράσεων, με εξαίρεση την πυρετία και τον έμετο που ήταν πολύ συχνές και τη ναυτία που ήταν συχνή. Οι ενήλικες με μεταμόσχευση οργάνων ανοσοποιητικών κυττάρων έχουν παρόμοιες συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων, με εξαίρεση την πυρετία και τον έμετο που ήταν πολύ συχνές. Μεγαλύτερη συχνότητα σε ορισμένες αναμενόμενες συστηματικές αντιδράσεις παρατηρήθηκε όταν το Prevenar 13 χορηγήθηκε ταυτόχρονα με το τριδύναμο αδρανιστικό εμβόλιο κατά της γρίπης (TIV) συγκριτικά με τη χορήγηση TIV μόνο [κεφαλαλγία, ρίγη, εξάνθημα, μειωμένη όρεξη, αρθραλγία και μυαλγία] ή με τη χορήγηση Prevenar 13 μόνο [κεφαλαλγία, κόπωση, ρίγη, μειωμένη όρεξη και αρθραλγία]. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω: **Ελλάδα,** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογένης 284, GR-15562 Χαλκίδας, Αθήνα, Τηλ. + 30 21 32040380/337, Φαξ + 30 21 06549585, Ιστότοπος <http://www.eof.gr> **Κύπρος,** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ. + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Ηνωμένο Βασίλειο. **ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΪΟΝΤΑΣ ΕΛΛΑΔΑΣ:** PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε., Μεσογένης 243, 154 51 Ν. Ψυχικό, Αθήνα, Τηλ.: 210 6785800 **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/09/590/002 - 1 προγεμισμένη σύριγγα μίας δόσης (0,5 ml) με χωριστή βελόνα. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** 09-12-2009 / 18-09-2014. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΚΙΜΕΝΟΥ:** 10/2015. **ΛΙΑΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΣ ΤΙΜΕΣ:** Λ.Τ.: 63,07 €, Ν.Τ.: 39,82 € **ΜΕ ΑΠΛΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ.** **ΓΙΑ ΠΛΗΡΕΙΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΑΡΑΚΑΛΕΙΣΘΕ ΝΑ ΑΠΕΥΘΥΝΕΣΤΕ ΣΤΗΝ ΕΤΑΙΡΙΑ.**

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



Πόσο σίγουροι είστε για τη μέτρηση του σακχάρου των ασθενών σας;

Τώρα μπορείτε να είστε πολύ!

Ο μετρητής σακχάρου αίματος On Call Vivid προσφέρει:

- 100% ακρίβεια ✓
- Ευκολία στη χρήση, χωρίς κωδικοποίηση ✓
- Αυτόματη διόρθωση του αιματοκρίτη ✓
- Προειδοποίηση για εμφάνιση κετονών ✓
- Προηγμένες λειτουργίες για διαχείριση της νόσου ✓



On-Call Vivid

Η αξιόπιστη λύση για την υγεία σας.

WinMedica
Serving Health for Life

Παπαδιαμαντοπούλου 41 | Λάσση | 115 28 | Αθήνα
Τηλ. 210 7488821 | Fax 210 7488827 www.winmedica.gr

ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΟΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ

VS

ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ



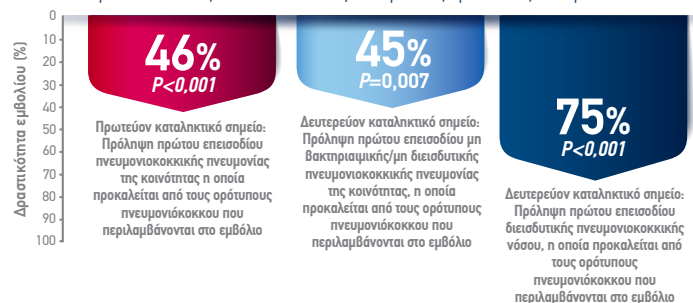
Συμβάλλετε στην πρόληψη της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας με την τεκμηριωμένη προστασία που παρέχει το **Prevenar 13[®]**

CAPITA

(μελέτη ανοσοποίησης έναντι της πνευμονίας της κοινότητας σε ενήλικες)

- N=84.496 άτομα ηλικίας ≥65 ετών - μια από τις μεγαλύτερες μελέτες αξιολόγησης δραστηριότητας εμβολίου που έχει διεξαχθεί μέχρι σήμερα
- Διπλά-τυφή, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό εμβόλιο μελέτη παράλληλων ομάδων που διεξήχθη στην Ολλανδία. Τα βασικά κριτήρια επιλογής ήταν η ανοσοεπάρκεια και η μη προηγούμενη λήψη πνευμονιοκοκκικού εμβολίου

Το Prevenar 13 παρέχει στατιστικά σημαντικές μειώσεις στα νοσοκομειακά επιβεβαιωμένα κρούσματα πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας και διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου που σχετίζονται με τους ορότυπους του εμβολίου²



Προσαρμογή από Bonten MJ et al.

- Η υπερευαισθησία (π.χ. αναφυλαξία) σε κάποιο από τα συστατικά του PREVENAR 13[®] ή σε οποιοδήποτε εμβόλιο που περιέχει διφθεριτοδική ανατοξίνη αποτελεί αντένδειξη για τη χρήση του PREVENAR 13[®]!
- Το PREVENAR 13[®] δεν προσφέρει 100% προστασία έναντι των οροτύπων που περιλαμβάνει ούτε προστατεύει έναντι οροτύπων που δεν περιλαμβάνονται σε αυτό!
- Η συχνότητα των πνευμονιοκοκκικών ορομιάδων και οροτύπων ποικίλλει ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή.
- Οι πιο συχνά αναφερόμενες κατ'επίκληση (≥10%) τοπικές και/ή συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες με PREVENAR 13[®] σε ενήλικες ≥18 ετών ήταν ερύθημα, ευαισθησία, σκληρότητα και πόνος στη θέση της ένεσης καθώς και περιορισμός της κίνησης του βραχίονα, μειωμένη όρεξη, κεφαλαλγία, διάρροια, έμετος, ρίγη, κόπωση, εξάνθημα, αρθραλγία και μυαλγία!
- Σε ενήλικες 18-49 ετών που δεν είχαν εμβολιαστεί για πνευμονιοκοκκό τα ποσοστά των κατ'επίκληση δηλωθέντων τοπικών και συστηματικών αντιδράσεων ήταν γενικά υψηλότερα

συγκρινόμενα με αυτά ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας (50-59 και 60-64 ετών).

- Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας και ανοσογονικότητας για περιορισμένο αριθμό ατόμων με δρεπανοκυτταρική νόσο, λοίμωξη από HIV ή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία ασφάλειας και ανοσογονικότητας για το Prevenar 13[®] σε άτομα άλλων ειδικών ανοσοκατασταμένων ομάδων (π.χ. με κακοήθειες ή νεφρωσικό σύνδρομο). Η δραστηριότητα/αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί και ο εμβολιασμός θα πρέπει να αξιολογείται ανά ασθενή!
- Ανοσοανεπαρκείς ασθενείς ή ασθενείς με διαταραγμένη ανοσολογική απόκριση λόγω της χρήσης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ενδέχεται να έχουν μειωμένη αντισωματική απάντηση!
- Περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας και ανοσογονικότητας για το PREVENAR 13[®] είναι διαθέσιμα για ανοσοεπαρκείς ενήλικες ηλικίας 18-49 ετών με υποκείμενες παθήσεις.

Βιβλιογραφικές αναφορές: 1. Prevenar 13 SmPC 22 Oct 2015. 2. Bonten, MJM et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. N Engl J Med 2015; 372:1114-25.

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρ/κών του Προϊόντος που περιλαμβάνεται σε άλλη σελίδα του παρόντος

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



PFIZER HELLAS A.E.
Λεωφ. Μεσογείων 243, 15451 Ν. Ψυχικό, Τηλ.: 210 67 85 800
Pfizer Hellas Cyprus Branch
Διγενή Ακρίτα 57, 1070 Λευκωσία, Τηλ.: 22817690

Prevenar 13
Σεζονιακό Πολυσακχαρδικό Πνευμονιοκοκκικό Εμβόλιο (13-δότηρα, προσαρμογμένο)

PRE-23S-DEC15

JanumetTM
(sitagliptin/metformin, MSD)

JanuviaTM
(sitagliptin, MSD)



ΠΡΙΝ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗ ΠΑΡΑΚΑΛΟΥΜΕ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΕΙΤΕ ΤΗΝ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ



ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ: MSD ΑΦΒΕΕ.
ΤΜΗΜΑΤΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ
ΑΘΗΝΑ: Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος,
Τηλ.: 2109877300, E-MAIL: dproc_greece@merck.com
www.msdd.gr



Συμπρωθήση από την εταιρεία:
ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ.
Γραφεία Επιστημονικής Ενημέρωσης
•ΑΘΗΝΑ: Οδός Τατοΐου 146 71 Ν. Ερυθραία. Τηλ: 2108009111,
E-MAIL: mailbox@vianex.gr • INTERNET: <http://www.vianex.gr>.
•ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Ακρόδημου 113, Κόμβος Μακρυγιάννη,
Εύσσημος Θεσσαλονίκης, Τ.Κ 56224, Τηλ. 2310 833893
•ΠΑΤΡΑ: Μαϊζώνος 131, Τηλ.: 2610 221397